

00524  
59

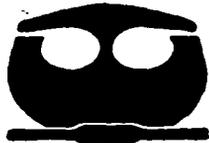


**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA  
DE MEXICO**

**FACULTAD DE QUIMICA**

**MANEJO DE LA INCOMPATIBILIDAD ABO  
EN EL TRANSPLANTE**

**TRABAJO ESCRITO VIA CURSOS  
DE EDUCACION CONTINUA  
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:  
QUIMICA FARMACEUTICA BIOLOGA  
P R E S E N T A :  
REYNALDA GARCIA REA**



MEXICO, D. F.

**EXAMENES PROFESIONALES  
FACULTAD DE QUIMICA**

2003

A



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el contenido de mi trabajo recepcional.

NOMBRE: García Rea

Reynalda

FECHA: 10- noviembre - 2003

FIRMA: P.L. Niño-Espino Hernández

**JURADO ASIGNADO:**

PRESIDENTE: PROF. JOSÉ LUIS DOMINGUEZ TORIX

VOCAL: PROF. EVA DELIA CALDERÓN GARCIDUEÑAS

SECRETARIO: PROF. ENRIQUE GÓMEZ MORALES

1ER. SUPLENTE: PROF. AMALIA GUADALUPE BRAVO LINDORO

2DO. SUPLENTE: PROF. ZOILA NIETO VILLALOBOS

**SITIO DONDE SE DESARROLLO EL TEMA: FACULTAD DE QUÍMICA, CIUDAD UNIVERSITARIA**

**ASESOR DEL TEMA: DR. ENRIQUE GÓMEZ MORALES**

FIRMA:



**SUSTENTANTE: REYNALDA GARCÍA REA**

FIRMA:



B

## AGRADECIMIENTOS

A mis padres

A mis hermanos

A mi sobrina y mi cuñado

A mis abuelos y demás familia

A Aída que sigue siendo una guía

**Agradezco también a:**

**Mi asesor el Doctor Enrique por todo el apoyo y los consejos brindados para la realización de este trabajo.**

**A mis amigos:**

**A los chapos (Vale y Román), a Normita (esquirola), a Chayito, a Liz, a Yanis, a los Kikos (Citlali y José Luis), a Karina (karilillo), a Karina Gabriela, a Alejandro Marín, a Holber Zuleta, a Gema, Margarita, a los abuelitos (Ana Lilia y Javier), al Chino, los Yuvicelos y todos los chicos de la perrera, a los chicos de la imprenta, en especial a Esteban, a Kaero, y Cristián, a las y los chicos de la cocina, en especial a Carmen, Dona y a Ethel , a los del E, a los del A (Juanito, Marco, Tavo) y a todos los que estuvieron conmigo en una de las etapas más queridas y recordadas de mi estancia en la universidad.  
A mis amigos de primer semestre: Mayra, Margarita, Claudia, Miguel Ángel, Roberto, José Luis, Yolanda, Daniel, Daniel (Caguamo), Bety López, Bety Núñez, y agregados: Andrés Cobos.**

**A mis amigos y compañeros del Departamento: a Armando (embajador) y a Martín, sin olvidar a los agregados temporales, en especial a Chucho.**

**A mis compañeros del trabajo: Lalito, Eli, Bety, Angelita.**

**A Héctor García**

**Y a los que me faltaron.**

**Gracias por su apoyo, por su cariño, por su amistad y por todo lo que me han enseñado.**

**Y finalmente gracias a la UNAM, ya que dentro y fuera de sus aulas aprendí algo más que a ser estudiante, a luchar por lo que uno cree y a defender sus ideales.**

D

*Agrego esta canción de Silvio Rodríguez por todo lo que implica para mí y para muchos más.*

### EL NECIO

*Para no hacer de mí icono pedazos,  
Para salvarme entre tréncos e imperos  
Para cedérsme un lugar en su paraiso  
Para darme un reconocimiento en sus libros  
Me vienen a considerar a arropadísimo  
Me vienen a considerar a que no pierda  
Me vienen a indiferenciarme  
Me vienen a considerar a tanta mierda.*

*Yo no sé lo que es el destino  
Caminando fui lo que fui  
Ay a Dios que será divino  
Yo me muero como viví  
Yo me muero como viví  
Yo me muero como viví*

*Yo quiero seguir jugando a lo perdido  
Yo quiero ser a la zurdá nada que diestro  
Yo quiero hacer un congreso del sentido  
Yo quiero rezar a fondo un hijo nuestro.*

*Dicen que paso de moda la locura  
Dicen que la gente es mala y no meruca  
Yo quiero seguir partid' colgando trevezuras  
Acaso multiplicar panes y peces.*

*Yo no sé lo que es el destino  
Caminando fui lo que fui  
Ay a Dios que será divino  
Yo me muero como viví  
Yo me muero como viví  
Yo me muero como viví*

*Yo me muero como viví, como viví  
Yo me muero como viví, como viví  
Yo me muero como viví.*

*Dicen que me armarán por sobre rocas  
Cuando la revolución se venga abajo  
Que machacarán mis manos y mi boca  
Que me arrancarán los ojos y el badejo.*

*Seré que la necesidad parió conmigo  
La necesidad de lo que hay resulta necio  
La necesidad de asumir el enemigo  
La necesidad de vivir sin tener precio*

*Yo no sé lo que es el destino  
Caminando fui lo que fui  
Ay a Dios que será divino  
Yo me muero como viví  
Yo me muero como viví  
Yo me muero como viví*

<b>ÍNDICE</b>	<b>Página</b>
<b>INTRODUCCIÓN</b>	<b>1</b>
<b>OBJETIVOS</b>	<b>2</b>
<b>INFORMACIÓN GENERAL</b>	<b>2</b>
Médula ósea y microambiente hematopoyético	2
Trasplante de médula ósea	3
Compatibilidad HLA	4
Compatibilidad ABO y Rh	5
Etapas del Trasplante de Células Progenitoras Hematopoyéticas	6
Indicaciones del Trasplante de Células Progenitoras Hematopoyéticas	8
Fuentes de Células Progenitoras Hematopoyéticas	9
Incompatibilidad ABO	10
Plan y manejo de incompatibilidades	12
Tratamiento de Médula Ósea ABO incompatible	14
Desventajas y limitaciones de los Métodos de Depleción de Eritrocitos y Hemaglutininas	15
Manejo de Incompatibilidad ABO Mayor	15
Manejo de Incompatibilidad ABO menor	18
Manejo de Incompatibilidad ABO Mixta	19
<b>ANÁLISIS DE RESULTADOS Y CONCLUSIONES</b>	<b>20</b>
<b>BIBLIOGRAFÍA</b>	<b>22</b>

A

## INTRODUCCIÓN

Los avances en Medicina Transfusional han contribuido de manera notable al desarrollo del trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TPH), tanto de médula ósea (TMO) como de sangre periférica (TSP). La aplicación clínica de los esquemas de hemoderivados que se precisan en este tipo de procedimiento, se han perfeccionado en gran medida gracias al esfuerzo realizado por los Bancos de Sangre hospitalarios y los Centros de Transfusión.<sup>1</sup>

Los Bancos de Sangre también han contribuido al procesamiento y almacenamiento de las fuentes de células hematopoyéticas como son: la médula ósea, la sangre periférica movilizada y la sangre de cordón umbilical.<sup>2</sup>

El trasplante de médula ósea es la mejor opción de tratamiento para enfermos con padecimientos hematológicos, oncológicos, inmunológicos y genéticos, los cuales han sido resueltos exitosamente gracias a esta terapia, por lo que en la actualidad es el tratamiento de elección a nivel mundial.<sup>3</sup>

Existen diferentes tipos de trasplante de células hematopoyéticas (CPH), dentro de las que se encuentra el trasplante alogénico que puede ser de donador relacionado, en donde un hermano o hermana es el donante y/o de donador no relacionado, donde es necesario identificar la compatibilidad HLA apropiada, ya que esta asociado a alto riesgo de reacción de las células T inmunocompetentes del donante contra los tejidos del receptor y por tanto, de Enfermedad Injerto contra Huésped (EICH).<sup>10</sup>

Aunque la incompatibilidad HLA es crucial para el éxito del injerto en los pacientes mielosuprimidos, la tipificación sanguínea ABO no. Las CPH pluripotenciales y comprometidas en estadios muy tempranos, no poseen antígenos ABH y permiten el injerto en cualquiera que sea la compatibilidad ABO entre el donante y el receptor, sin embargo ocupa el segundo lugar en importancia, después de los antígenos ABO, en la determinación de la supervivencia a largo plazo de los órganos transplantados. La incompatibilidad en el grupo ABO entre donador y receptor afecta el 20% de los binomios de donador receptor de trasplante, con las consecuencias clínicas de la incompatibilidad como son la hemólisis inmediata, la hemólisis tardía, o finalmente el fracaso del trasplante. Por la trascendencia de este problema en la clínica se plantea el siguiente trabajo con el fin de establecer el manejo transfusional del enfermo con incompatibilidad ABO, en donde se combina la caracterización inmunofenotípica de la serie eritroide y el manejo mediante los procedimientos de aféresis de esta complicación, para poder hacer del trasplante un procedimiento exitoso.

## OBJETIVOS

- Generalidades del trasplante de células hematopoyéticas
- Mostrar un panorama general de la Incompatibilidad ABO en el trasplante.
- Enfatizar la importancia de la depleción celular por medio de la aféresis para manejar la incompatibilidad ABO en el trasplante de médula ósea.

## MÉDULA ÓSEA Y MICROMEDIO AMBIENTE HEMATOPOYÉTICO

Las células progenitoras hematopoyéticas (CPHs) son conocidas con diversos nombres: células tallo, células madre, o células seminales las cuales dan lugar a la hematopoyesis. La médula ósea es la encargada de la creación de dos sistemas importantes, el hematopoyético y el linfopoyético. Estos dos sistemas se derivan de una misma célula precursora: la célula seminal hematopoyética, la cuál da lugar a células inmaduras que se dividen en dos líneas principales: la línea linfoide (sistema inmune), la cuál al madurar deriva en linfocitos B y linfocitos T y la línea mieloide que se subdivide en otras líneas de células diferenciadas, línea eritroide, línea megacariocítica y línea granulocítica/monocítica; las cuáles derivan en la maduración de eritrocitos, plaquetas, granulocitos y monocitos, respectivamente; esta producción esta mediada por hormonas y un gran número de citocinas que participan en el desarrollo y diferenciación de estas células.<sup>4</sup> Las células progenitoras tienen una gran capacidad (efecto homing) para dirigirse hacia el espacio medular y hospedarse en ese lugar logrando injertar y reestablecer las funciones de la médula ósea<sup>5</sup>. El micro medio-ambiente hematopoyético de la médula ósea está formado por el estroma que esta integrado por factores solubles latentes, modificadores y una gran interacción celular, compuesta de células endoteliales, adiposas, fibroblastos, epiteliales y macrófagos, el cual provee el espacio para el desarrollo de la hematopoyesis.

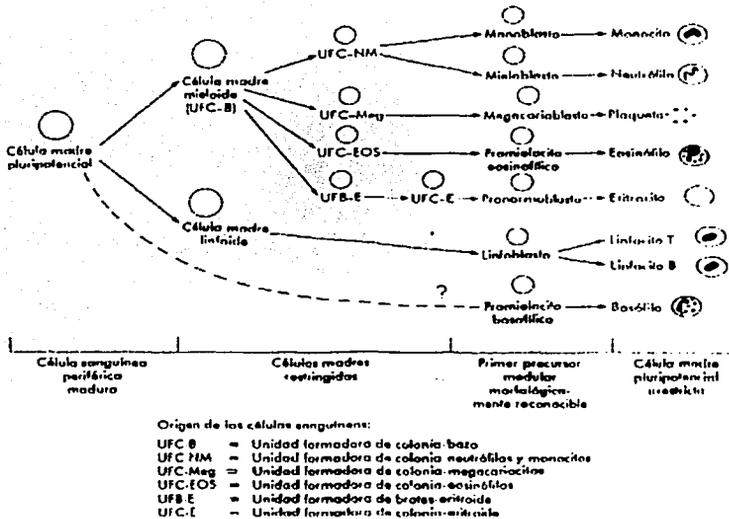


Fig. (Ref. 2) Diferenciación de las células sanguíneas a partir de una célula madre pluripotencial

### Trasplante de Médula Ósea

El trasplante de médula es la sustitución de una médula dañada por una médula normal. Está indicado en enfermedades benignas como aplasia medular, hemoglobinas anormales, inmunodeficiencias congénitas y errores congénitos del metabolismo, en enfermedades malignas como las leucemias, linfomas, mielomas y varios tipos de cáncer. El trasplante de médula ósea es la infusión de células progenitoras hematopoyéticas por una vena, igual que una transfusión de sangre, y las cuáles se alojan única y exclusivamente en la cavidad medular de los huesos. Parte esencial del trasplante son los aspectos técnico/éticos, que incluyen: la elegibilidad del enfermo, la selección del donante, la justificación del procedimiento, el

riesgo/beneficio, el momento adecuado de realizar el trasplante, considerar otras alternativas terapéuticas y el consentimiento informado, así como la autorización por los comités de ética correspondientes, entre otros.<sup>6</sup>

### **Compatibilidad HLA**

La definición de donante "compatible", indica un apareamiento HLA (complejo mayor de histocompatibilidad en humanos ó Antígenos Leucocitarios Humanos de sus siglas en inglés) que requiere que el donante y el receptor tengan los antígenos de clase I HLA-A, HLA-B, y HLA-C sean idénticos o compatibles, y también los antígenos de clase II HLA-DR. <sup>7</sup> Los HLA son moléculas que se encuentran en los glóbulos blancos (leucocitos) de la sangre y en la superficie de casi todas las células de los tejidos de un individuo. Cumplen con la función de reconocer lo propio de lo ajeno, y de asegurar la inmunidad, defendiendo al organismo de los agentes extraños que generan infecciones.

El trasplante alógeno tiene la mayor posibilidad de éxito, puesto que se sustituye al tejido dañado, por un tejido normal, por ello es el que se busca de primera instancia en padecimientos hematológicos. Los requerimientos indispensables para realizar los trasplantes procedentes de un donante, incluyen que las células sean idénticas en el complejo mayor de histocompatibilidad (HLA) entre donador y receptor, en el caso de donador relacionado es ideal que donador y receptor sean compatibles en 6 de 6 antígenos, de clase I y II, para los sistemas A, B, C y DR, DP, DQ, respectivamente, tanto por estudios de serología como por biología molecular, esta posibilidad sólo permite del 25 al 30% de acceso a un donador compatible. Una forma de ampliar esta posibilidad de encontrar un donante es cuando el donante no está relacionado, lo que proporciona un 30% de probabilidades adicionales, aquí es necesario que el donador y el receptor deben ser compatibles en 6 de 6 antígenos HLA, a nivel molecular y que el donante sea seleccionado, de un Banco de Médula ósea de un programa de donadores altruistas.

Cuando no se tiene acceso a un donador relacionado (familiar) o de un Banco de donadores altruistas de Médula ósea, una tercera opción es el contar con células de cordón placentario, procedentes de un Banco de Cordón con esta alternativa es posible encontrar un donante en un 30 a 40% adicional, la ventaja de esta opción es que el procedimiento puede ser exitoso a pesar de existir diferencias en dos a tres antígenos, del sistema HLA lo cual permite ampliar la cobertura de donantes.

**Compatibilidad ABO Y RH**

El sistema ABO consiste en dos antígenos principales, denominados A y B. Los individuos pueden presentar alguno de los cuatro grupos siguientes: los individuos del tipo sanguíneo A tienen el antígeno A sobre sus eritrocitos, los individuos del tipo B tienen el antígeno B, los individuos AB poseen los tipos A y B, y el tipo O no tiene ninguno de estos antígenos. El sistema ABO, codificado por un único gen en el cromosoma 9, consisten en tres alelos primarios, denominados  $I^A$ ,  $I^B$ ,  $I^O$ . Además existen subtipos de los alelos  $I^A$ ,  $I^B$ , aunque no los trataremos. Los individuos con el alelo  $I^A$  tienen el antígeno A sobre las superficies de sus eritrocitos (sangre del tipo A), mientras que los individuos con el alelo  $I^B$  tienen al antígeno B sobre sus superficies celulares (sangre del tipo B). Los que poseen ambos alelos expresan ambos antígenos (tipo sanguíneo AB y quienes tienen sólo dos copias del alelo  $I^O$  no tienen ningún antígeno (tipo sanguíneo O). Dado que el alelo  $I^O$  no produce antígenos, los heterocigotos  $I^A I^O$  o  $I^B I^O$  tienen tipos sanguíneos A y B respectivamente.

Igual que el sistema ABO, el sistema Rh se define según los antígenos presentes sobre las superficies de los eritrocitos. Recientemente se ha dilucidado la base molecular de esta variabilidad tanto para el sistema ABO, codificado en el cromosoma 9, como para el sistema Rh, codificado en el cromosoma 1.

El grupo sanguíneo Rh es codificado por dos loci muy ligados, uno de ellos denominado D. El otro locus produce los sistemas Rh denominados C y E mediante mecanismos de ensamblaje alternativos. Las personas con el genotipo DD o Dd tienen el antígeno Rh en sus eritrocitos y se las denomina Rh positivos. Los homocigotos recesivos, con genotipos dd, son Rh negativos y no tienen el antígeno Rh. Cerca del 95% de los mexicanos son Rh-positivos y cerca del 5% son Rh-negativos.



Fig. 2

Esquematación de los grupos sanguíneos y posibilidades de transfusiones entre ellos.

POSIBLE		NO POSIBLE	
Donador	Receptor	Donador	Receptor
0	0, A, B, AB	AB	A, B, 0
A	A, AB	A	B, 0
B	B, AB	B	A, 0
AB	AB		

Tabla 1

Esquematación del factor Rh y posibilidades de transfusiones entre ellos.

POSIBLE		NO POSIBLE	
Donador	Receptor	Donador	Receptor
Rh (-)	Rh (+)	Rh (+)	Rh (-)
Rh (-)	Rh (-)		
Rh (+)	Rh (+)		

Tabla 2

**Etapas del Trasplante de Células Progenitoras Hematopoyéticas:**

- Acondicionamiento:** consiste en la administración de altas dosis de quimioterapia, radioterapia, o ambas, simultánea o secuencialmente, con el objetivo de:
  - Eliminar las células hemopoyéticas y tumorales del receptor.
  - Crear espacio medular para la posterior proliferación de los precursores trasplantados.
  - Inmunodeprimir al paciente para reducir al mínimo el riesgo de enfermedad injerto contra huésped (EICH), en el caso de trasplante alogénico.
- Obtención de los precursores hematopoyéticos:** en el caso del trasplante autólogo deben obtenerse con anterioridad al acondicionamiento, conservándose las células

TESIS CON  
 FALTA DE ORIGEN

congelados, bajo el procedimiento de criopreservación. En el caso de trasplantes allogénicos, lo más habitual, es obtenerlos el mismo día del trasplante.

3. **Manipulación ex vivo del inóculo:** tiene diferentes objetivos, eliminar las posibles células neoplásicas en el caso del trasplante autólogo, eliminar los linfocitos T para reducir el riesgo de EICH, aumentar el número de precursores mediante técnicas de expansión, en el caso de trasplante allogénico con incompatibilidad mayor ABO, eliminar los hematíes.
4. **Infusión de los precursores hematopoyéticos:** administración mediante catéter central. El día que se infunden los progenitores se conoce con el nombre de día 0.
5. **Fase aplásica:** en esta fase es preciso adoptar las medidas necesarias para evitar, o al menos disminuir en lo posible, las complicaciones derivadas del tratamiento de acondicionamiento, fundamentalmente complicaciones de índole tóxico, infeccioso o hemorrágico. Esto se consigue mediante el empleo de fármacos para evitar la toxicidad y para la infección con antibióticos, antifúngicos ó antivirales, así como la administración de hemoderivados como los concentrados de plaquetas y de hematíes.
6. **Recuperación hematológica:** suele iniciarse en el día +10 a +14, evidenciándose células hematopoyéticas en médula ósea y comenzando el ascenso de las cifras de reticulocitos, leucocitos y plaquetas. Esta recuperación suele ser más precoz cuando se emplea como fuente de trasplante los progenitores obtenidos a partir de sangre periférica que cuando el producto empleado es médula ósea. En el momento que se inicia la recuperación hematológica es cuando pueden evidenciarse los primeros signos y síntomas de la enfermedad del injerto en contra del huésped.
7. **Reconstitución inmune:** durante los primeros 6 meses post-trasplante hay disminución de las células linfoides CD4+ y respuesta deficiente de los linfocitos T. Las IgE aumentan en las primeras 3-4 semanas pos-trasplante, y permanecen deficientes la IgG e IgA durante al menos 6-18 meses.<sup>9</sup>

## Indicaciones del Trasplante de Células Progenitoras Hematopoyéticas

### Enfermedades congénitas

#### Alógenicas:

- Inmunodeficiencia congénita combinada.
- Aplasia medular de Fanconi.
- Talasemia mayor
- Drepanocitosis.
- Eritroblastopenia de Blackfan-Diamond.
- Neutropenia de Kostmann Síndrome de Wiskott-Aldrich.
- Osteopetrosis juvenil.
- Tesaurosismosis.
- Enfermedad granulomatosa crónica.

#### Autólogas:

Ninguna

### Enfermedades adquiridas

#### Alógenicas

##### Neoplásicas:

- Leucemias agudas.
- Leucemia mieloide crónica.
- Leucemia linfática crónica.
- Linfoma no hodgkin.
- Enfermedad de Hodgkin.
- Mieloma múltiple.
- Histiocitosis.
- Amiloidosis.
- Síndromes mielodisplásicos.

##### No neoplásicas:

- Aplasia medular grave.
- Hemoglobinuria paroxística nocturna.

#### Autólogas

##### Neoplásicas:

- Leucemias agudas.
- Leucemia mieloide crónica.
- Leucemia linfática crónica.
- Linfomas no Hodgkin.
- Enfermedad de Hodgkin.
- Mieloma múltiple.
- Histiocitosis.
- Amiloidosis.
- Síndromes mielodisplásicos.
- Tumores sólidos

##### No Neoplásicas:

- Enfermedades autoinmunes.

### Fuentes de Células Progenitoras Hematopoyéticas

- **De la médula ósea:** Las células de la médula ósea son cosechadas generalmente en un quirófano bajo anestesia general, con una aguja hueca; el cirujano aspirará la médula ósea de diferentes partes del hueso de la cadera, a nivel de crestas ilíacas anteriores y posteriores, se recoge en un recipiente que contiene un medio de cultivo (con el fin de mantener la máxima viabilidad celular) y heparina (para evitar la coagulación de la médula), y se pasa a través de filtros metálicos (para convertir los grumos medulares en suspensiones mononucleares y eliminar las partículas óseas del aspirado). El mínimo número de células nucleadas a obtener es de  $2 \times 10^9$ /kg del receptor ( $2-4.5 \times 10^9$ /kg).<sup>9</sup>
- **De sangre periférica:** Dado que la mayoría de las células progenitoras hematopoyéticas se encuentran en la médula ósea, hay que tratar de movilizarlas de ésta a la circulación sanguínea por medio de la administración citoquinas (G-CSF) o factores estimulantes del crecimiento de colonias (GM-CSF). Estos fármacos se administran para movilizar a las células progenitoras hematopoyéticas de la médula ósea a la sangre periférica para poder cosechar una cantidad suficiente de células hematopoyéticas progenitoras, para garantizar el trasplante, aunque pueden necesitarse varios procedimientos de aféresis para extraer una dosis adecuada, a través de máquinas de aféresis (Cobe Spectra, CS3000 o Excel), por lo general se requieren de 2 a 3 procedimientos para obtener  $2-5 \times 10^6$  CD34+/ Kg de peso del receptor, que es la cifra que se reporta para trasplante alogénico y  $2 \times 10^6$  CD34+/ Kg cifra reportada en el caso de trasplante autólogo.<sup>5,7,11,12</sup>
- **A partir de Cordón:** En pacientes trasplantados de células provenientes de cordón placentario no se requiere de compatibilidad completa, independientemente del padecimiento, la supervivencia se encuentra sobre el 80%, sin embargo, para pacientes que reciben células de cordón con más de una región de HLA diferente, los resultados de supervivencia libre de enfermedad son de 30% a 50%. El número de CPH existentes en la sangre de cordón guarda relación con el volumen de la sangre que se obtiene de la placenta, su viabilidad y capacidad funcional están condicionadas al manejo durante los procedimientos de congelación, descongelación y conservación.<sup>8, 12</sup>
- **A partir de hígado fetal:** Se disgrega el hígado de fetos procedentes de abortos hasta obtener suspensiones celulares que incluyen los progenitores hemopoyéticos, no aplicable a la situación clínica.<sup>13</sup>

## Incompatibilidad ABO

La incompatibilidad ABO entre donantes y receptores ocurre en 20-30% de los trasplantes alógenicos. La incompatibilidad ABO entre donante y receptor no constituye una contraindicación para que un trasplante sea exitoso. Numerosos estudios de indican una mayor incidencia de rechazo del injerto, más no de enfermedad del injerto contra huésped y no afecta la supervivencia del paciente. Sin embargo, los pacientes que reciben un trasplante incompatible en el sistema ABO tiene riesgo de desarrollar complicaciones inmunoematológicas.<sup>15,16</sup>

Existen tres tipos de incompatibilidades relacionadas con el sistema ABO:

- **Incompatibilidad mayor.** Cuando el plasma del receptor contiene anticuerpos (isohemaglutininas) contra antígenos de los glóbulos rojos (eritrocitos) del donante. (i.e., receptor grupo O y donante grupo A, B o AB). Las células presentes en la médula aspirada podrían hemolizarse con rapidez en el momento de la infusión. Por fortuna, es factible procesar las CPH para eliminar los eritrocitos maduros. El receptor del grupo O que recibe un injerto del tipo A podría seguir generando anti-A y anti-B durante 3 a 4 meses o más y la presencia de anti-A podría postergar la eritropoyesis de la médula del grupo A, los glóbulos rojos del grupo A aparecen en la circulación cuando los anti-A del receptor desaparecen. La producción de granulocitos y plaquetas no se afecta. Durante el período de aplasia eritrocitaria, el paciente puede tratarse con glóbulos del grupo O irradiados. Los glóbulos blancos circulantes del donante se detectan a las 2.5 semanas del trasplante y las plaquetas, a las 4 semanas. En todos los casos los glóbulos rojos transfundidos deben ser compatibles con el donante y el receptor. Para evitar confusiones, en algunos centros administran exclusivamente glóbulos rojos del grupo O a todos los receptores de trasplantes con incompatibilidad mayor.
- **Incompatibilidad menor.** Cuando el plasma del donante contiene anticuerpos o isohemaglutininas contra antígenos en los glóbulos rojos del receptor (i.e., Receptor tipo A, B o AB, donante grupo O). En estos casos se extrae el plasma para eliminar los anti-a y/o anti-B preformados. Alrededor del 10% al 15% de estos trasplantes se caracteriza por la aparición abrupta de hemólisis inmunológica, que comienza a los 7-10 días y podría persistir 2 semanas. La prueba antiglobulinica directa (Coombs directa o PAD) es positiva; podría observarse hemoglobinemia y/o hemoglobinuria. Otro 30% desarrolla PAD positiva sin

# TESIS CON FALLA DE ORIGEN

hemólisis macroscópicas. Este fenómeno se debe a los aloanticuerpos producidos por los linfocitos B medulares pasajeros. Aunque la hemólisis es transitoria, podría persistir hasta 2 semanas y requerir una transfusión con glóbulos rojos del grupo O (Fig. 3). En todos los casos, el plasma de la transfusión debe ser compatible entre el donante y el receptor. Para evitar confusiones, en algunos centros administran plasma proveniente del grupo O a todos los receptores de trasplantes con incompatibilidad ABO menor.

- **Incompatibilidad mixta o mayor y menor:** En donde las isohemaglutininas tanto de donador como del receptor, se dirigen en contra de los antígenos eritroides del donador y receptor respectivamente.

Problemas potenciales en los trasplantes medulares ABO y Rh incompatibles			
Incompatibilidad	Ejemplo		Problemas potenciales
	Donante	Paciente	
ABO mayor	Grupo A	Grupo O	Hemólisis de los GR en la médula del donante, fracaso o demora del injerto de los glóbulos rojos.
ABO menor	Grupo O	Grupo A	Hemólisis de los GR del paciente por Acs medulares del donante o los producidos después del injerto, EICH por anti-A.
Rh	Negativo	Positivo	Hemólisis de los GR del paciente por anticuerpos (del donante) producidos después del injerto.
	Positivo	Negativo	Hemólisis de los GR derivados de las células madres medulares injertadas.

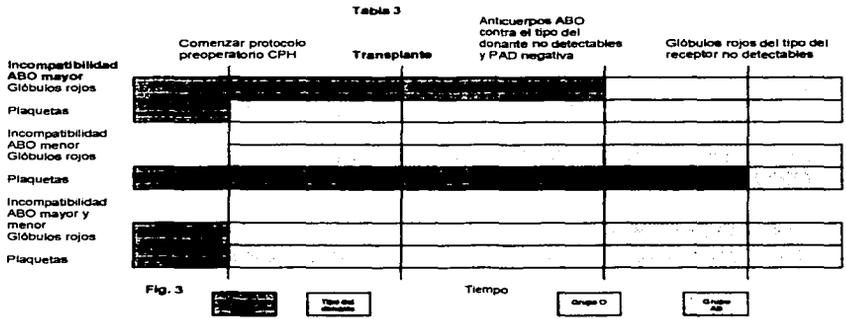


Fig. 3

### **Plan de manejo y prevención de incompatibilidades**

Los bancos de sangre son los encargados de la hemoterapia pre y post-trasplante del donante y del receptor, por lo que son necesarios importantes cantidades de componentes sanguíneos que necesitan de una elaboración relativamente compleja, como los concentrados de eritrocitos (CE) y plaquetas (CP) que requieren ser desleucocitados, lavados e irradiados.<sup>17</sup>

Los aspirados de médula ósea contienen aproximadamente la misma cantidad de glóbulos rojos que una unidad de sangre completa, pudiendo ocurrir una reacción hemolítica grave durante el trasplante por la interacción de los glóbulos rojos incompatibles con las aglutininas del receptor. Este riesgo puede ser reducido o eliminado:

➤ Removiendo los glóbulos rojos del injerto en el laboratorio antes de la infusión.<sup>18</sup>

En la práctica actual en muchos centros del trasplante se tiene por práctica remover los glóbulos rojos de todos los injertos que contienen más de 0.15 mL de glóbulos rojos ABO incompatibles por kilogramo de peso del receptor y preservar la mayoría de las células hematopoyéticas.

El objetivo de remover los anticuerpos del plasma del donador es disminuir la titulación de los anticuerpos antes de la infusión del trasplante. Existen varias técnicas que se pueden usar como son el recambio plasmático y la inmuoabsorción.

La incompatibilidad que se da entre el donador receptor conduce al empleo de protocolos de recambio plasmático e intercambio eritroide en el sujeto a trasplantar, aplicando en ambos casos los procedimientos de aféresis. La combinación de procedimientos con recambio plasmático programado y la purificación de las células colectadas de médula ósea o sangre periférica, han permitido resolver con seguridad y eficiencia esta situación. De particular interés ha sido documentar que existen diferencias adicionales en subgrupos sanguíneos tales como los sistemas Rh, Fy, Kell, Diego, Lewis y Jk, hasta en el 50% de los enfermos, su importancia radica en que algunos han sido asociados a hemólisis tardía por sensibilización previa del receptor o del donante y pueden en ocasiones ser la causa de esta complicación.<sup>3</sup>

Distintas técnicas de depleción de eritrocitos para implantes de médula han sido desarrolladas y usadas sucesivamente en trasplantes ABO incompatibles. El principal objetivo de la depleción de eritrocitos del donador de médula es remover la mayoría de eritrocitos pero preservando los progenitores hematopoyéticos garantizando un implante oportuno.

**a) Sedimentación:** Dentro de los procedimientos para realizar la depleción de eritrocitos esta la sedimentación por Buffy coat; este puede ser preparado de sedimentación por gravedad o por centrifugación diferencial. Los eritrocitos sedimentados son removidos por un puerto o salida en la parte inferior de la bolsa invertida y el plasma sobrenadante y el buffy coat son resuspendidos antes de la infusión. Con esta simple técnica pueden ser removidos en promedio 75% de células nucleadas y 55% de UFC. El hematocrito del buffy coat después de la sedimentación es de 1 a 4%, con un volumen de eritrocitos residuales en un rango de 0.4 a 21.8 mL. El sedimento rico en eritrocitos puede ser tratado con hidroxietilalmidón (HEA) para aumentar la recuperación de células nucleadas al 86.2% y el aumento de las UFC al 98.2% mientras removemos 97.8% de eritrocitos.<sup>17, 19</sup> También se puede llevar a cabo en sistema cerrado, se agrega el agente sedimentante HEA al 6%, se combina con la médula en una proporción de 1:8 o 1:7. Después se deja sedimentar la mezcla médula/HEA durante 45-90 minutos. El HEA promueve la precipitación de los glóbulos rojos y las células nucleadas quedan en el plasma. Los glóbulos rojos sedimentados se transfieren a una bolsa secundaria. Este método de sedimentación permite conservar del 76% al 90% de las células nucleadas y del 60% al 99% de las UFC-GM iniciales. El contenido eritrocitario residual debe ser menor del 1% del volumen total final. Otros agentes sedimentantes como plasmagel, Dextran y Ficoll-Hipaque, también han sido evaluados y resultaron ser menos efectivos en este procedimiento.

**b) Centrifugación:** Un método alternativo al buffy coat es la centrifugación diferenciada usando el procesador de células COBE-2991 de separación de células de flujo discontinuo (modelos H-30 o V-50), Haemonetics. La médula centrifugada usando estos instrumentos tiene un rendimiento del 75% en las células nucleadas originales y del 57 al 83% de las UFC. El volumen promedio del remanente de eritrocitos en el concentrado varía de 8 a 38 mL. Este método es menos lento y tedioso que la técnica de sedimentación por gravedad. Por añadidura, esto provee un sistema cerrado adecuado al procedimiento y una separación más objetiva y reproducible.

**c) Separación por gradiente de densidad adicional.** Se puede realizar una separación adicional para obtener un concentrado rico en células mononucleares, el buffy coat es preparado, después separado en capas por el gradiente de densidad, y subsecuentemente centrifugado para cosechar o tener una fracción de células mononucleares enriquecidas. La separación por gradiente de densidad del concentrado de células mononucleares garantiza

una recuperación de UFC granulocitos-macrófagos del 60% y una remoción del 99% de eritrocitos.

Los métodos automatizados, utilizados para preparar concentrados de células mononucleares son separadores de células de flujo continuo (Fenwal CS-3000 Plus (baxter Healthcare, Deerfield, IL) o Spectra (Cobe BCT, Lakewood, CO), o Excel. La recuperación de células precursoras hematopoyéticas puede ser superior que en los métodos de sedimentación.

### Tratamiento de Médula ósea ABO incompatible

Tabla 1 Comparación entre dos máquinas de afección utilizadas para obtener células mononucleares respetando eritrocitos

	Spectra (n=14)	CS-3000 Plus (N=10)
Volumen (mL)	Inicial: 1070 ± 288 Final: 151 ± 33	Inicial: 1124 ± 265 Final: 204 ± 9.0
% Recuperación	15 ± 3	19 ± 5
RBC (mL)	Inicial: 318 ± 68 Final: 5.0 ± 1.5	Inicial: 338 ± 68 Final: 6.6 ± 4.9
% Recuperación	1.6 ± 0.5	1.9 ± 1.1
MNC ( x 10 <sup>6</sup> )	Inicial: 5.3 ± 1.7 Final: 4.5 ± 1.5	Inicial: 5.8 ± 2.2 Final: 3.5 ± 0.8
% Recuperación	84 ± 11	63 ± 21
PMN ( x 10 <sup>6</sup> )	Inicial: 9.7 ± 2.5 Final: 1.3 ± 0.7	Inicial: 9.4 ± 3.3 Final: 1.3 ± 0.6
% Recuperación	15 ± 11	15 ± 9

RCB= glóbulos rojos o eritrocitos, MNC= leucocitos mononucleares, PMN= leucocitos polimorfonucleares <sup>20</sup>

- Removiendo las aglutininas circulantes en el plasma del receptor.<sup>18</sup>

La depleción de isohemaglutininas puede ser llevada a cabo por un recambio plasmático, inmunoadsorción del plasma, o inmunoadsorción de sangre total. Usualmente se lleva a cabo de 3 a 4 días previos a la infusión de médula, con una meta de reducir el título hasta 1:16 o menos. Algunos investigadores han complementado esta técnica con transfusiones pre-trasplante de sangre del tipo de donador o purificando sustancias de absorción tipo A o B

por isohemaglutininas del receptor. Otros utilizan absorción "in vivo" de isohemaglutininas administrando pequeños volúmenes de eritrocitos del tipo del donador con recambio plasmático o inmunoabsorción. Los eritrocitos incompatibles son infundidos 12 o 24 horas previas al trasplante. Este método ha sido usado satisfactoriamente en receptores con títulos de hemaglutininas tan altos como 1:256.

#### **Desventajas y limitaciones de los Métodos de Depleción de Eritrocitos y Hemaglutininas.**

El mayor riesgo en la depleción de eritrocitos de médula incluye el obtener menos células progenitoras durante el proceso y el riesgo de infundir en pequeñas cantidades los eritrocitos incompatibles. La aparición de bajos títulos de células progenitoras hematopoyéticas puede ser aceptable para trasplante compatibles sin embargo, podrían llevar a un incremento en el riesgo de falla del injerto en pacientes con anemia aplásica o receptores de médula alogénica. El riesgo de desarrollar una hemólisis severa en un volumen pequeño de eritrocitos residuales en los procesos de médula es significativo.

Las técnicas de depleción de hemaglutininas cuentan con desventajas, incluyendo toxicidad por citrato, trombocitopenia, y un riesgo de transmisión de enfermedades.

El recambio plasmático y la inmunoabsorción son procedimientos de seguimiento para la recuperación de anticuerpos en el periodo post-trasplante.

#### **Manejo de la Incompatibilidad ABO mayor**

La persistencia de isohemaglutininas por más de 120 días después del trasplante, una prueba de antiglobulina directa positiva, anemia hemolítica inmune, y retraso de al eritropoyesis de 40 a >605 días después del trasplante son las consecuencias inmunológicas que se presentan en estudios realizados.<sup>22</sup> Primeramente los títulos de IgM e IgG deben ser medidos en pacientes donde haya incompatibilidad mayor con su donante. Pacientes con títulos de isohemaglutininas IgG de 1:256 o más, deben recibir médula con depleción de glóbulos rojos. La remoción de glóbulos rojos de concentrados de médula ósea puede ser usando técnicas que maximizan las células progenitores y mononucleares y proveen de una dosis de  $0.5 \times 10^8$  células mononucleares/ Kg de peso del receptor. Los glóbulos rojos residuales en este proceso no deben exceder los 10 mL. (Las mencionadas con anterioridad: sedimentación, centrifugación, donde la depleción se hace desde el momento que se van colectando las CPHs por el método de aféresis y diferencia de gradiente de densidad).

Pacientes con títulos de isohemaglutininas IgG de 1:256 o más deben de considerar un recambio plasmático o inmunoadsorción adicionalmente a la depleción de eritrocitos de la médula (deseritrocitación). Este cambio puede bajar los títulos de isohemaglutininas a 1:16 o menos. La transfusiones de glóbulos rojos incompatibles para una adsorción en vivo de isohemaglutininas no es recomendado para este procedimiento debido al riesgo de desarrollar hemólisis tardía debida a anticuerpos de rebote en el período pos-trasplante, aunque sigue ocupándose en menor medida en combinación con plasmaféresis previa.<sup>17,20</sup>

En seguimiento del trasplante, todos los pacientes deben ser evaluados por pruebas inmunohematológicas debido a la posible aparición de glóbulos rojos del donador y cambios en los títulos de isohemaglutininas del receptor. Glóbulos rojos del Grupo O pueden ser de ayuda para transfundir al receptor que cambio de tipo ABO por el tipo del donador. Las plaquetas del tipo del donante no son recomendadas. Para prevenir la enfermedad injerto contra huésped, (GVHD) todos los productos sanguíneos son irradiados de 1500 a 3000 cGy para transfusión.

#### *Recambio Plasmático*

Para realizar los procedimientos de recambio plasmático se pueden utilizar técnicas de flujo continuo y discontinuo. En el recambio plasmático se procesan de 1-1.4 VST y para llevarlo a cabo se requieren:

- Equipos:
  - Separadores celulares (máquinas de aféresis Cobe, Haemonetics, CS3000, excel))
  - Sistemas de filtración por membrana
  - Sistemas con equipo de diálisis
- Anticoagulantes:
  - Heparina: con una dosis de inicio de 5 000 U o 40-60 U/ Kg y se continua con 1000 U/ hora.
  - ACD: Infusión de citrato de 1.0 a 1.8 mg/ Kg/ min o Citrato en plasma fresco al 14%
- Líquidos de reemplazo:
  - Albúmina (depleción de inmunoglobulinas, mantiene la Presión oncótica y volemia)

- o Plasma fresco congelado
- o Dextranos y gelatinas (Hidroxiethylalmidón y poligerina, respectivamente)
- o Soluciones fisiológicas
- Acceso vascular:
  - o Vena antecubital
  - o Acceso Vascular temporal: subclavia, yugular interna, femoral
  - o Acceso arteriovenoso permanente
- Fórmulas utilizadas:
  - VST = Peso x constante de volemia
  - VP = (1 - .Hto)(VST mL)

Tabla 2 Alteraciones en sangre por un volumen plasmático reemplazado

Elemento Constitutivo	Disminución % en línea base	Recuperación % posterior a 48 horas
Factores de Coagulación	25 - 50	80 - 100
Plaquetas	25 - 30	75 - 100
Inmunoglobulinas	63	45

Nota: Fluido de reemplazo con albúmina al 4.5% en solución salina al 0.9%

La efectividad del recambio plasmático depende del volumen de plasma removido, del total del volumen plasmático del paciente, de la distribución intra o extravascular de la sustancia y la rapidez con la que se equilibran estas sustancias en ambos compartimientos.

Dentro de las complicaciones tenemos las inherentes a cualquier procedimiento de aféresis (flebitis, infiltración, hematoma, dolor, urticaria, hipovolemia o hipervolemia, toxicidad por citrato, bacteremia, etc.).

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

### **Manejo de Incompatibilidad ABO Menor**

Agentes profilácticos son recomendados cuando el título de isohemaglutininas es de 1:128 o más. La más seria consecuencia de la incompatibilidad menor ocurre con la hemólisis tardía por isohemaglutininas producidas por linfocitos transfundidos con la médula. La hemólisis es usualmente abrupta al inicio, aparece entre el día 9 y 16 después del TMO. El resultado de la prueba directa de antiglobulina es usualmente positiva, y los anticuerpos específicos del donador pueden ser eluidos con los glóbulos rojos del receptor.

La extracción del plasma de la MO se realiza para evitar la posible hemólisis durante el TMO<sup>21</sup>. También se recomienda una dilución pre-trasplante de los eritrocitos del receptor con eritrocitos del grupo O.

Intercambio profiláctico de eritrocitos puede ser permitido en pacientes que reciben inmunosupresión pos-trasplante para evitar la enfermedad injerto contra huésped. Esto se debe realizar de acuerdo al título de isohemaglutininas del donador y se recomienda que se sustituya hasta en un 80% la masa eritroide del paciente por eritrocitos del grupo sanguíneo O, así mismo todas las transfusiones requeridas en el periodo pre-trasplante deben ser del grupo sanguíneo O.<sup>20, 21</sup>

En el seguimiento del trasplante, el receptor debe ser evaluado por pruebas para evaluar antiglobulinas y anticuerpos que originen una hemólisis inmune. Estas pruebas se realizan cada dos días durante los tres primeros meses pos-trasplante. Para prevenir transfusiones de volúmenes significativos de plasma ABO incompatibles, se administran concentrados plaquetarios del tipo del receptor o se depletan en volumen los del receptor. Así mismo todos los productos sanguíneos deben ser radiados con 1500 a 3000 cGy para prevenir la enfermedad injerto contra Huésped.

### **Intercambio eritrocitario**

Para un intercambio eritrocitario se procesan de 1 – 2.5 de la masa eritroide. Se lleva a cabo muy similar a lo que es un recambio plasmático, sólo que en este caso en lugar de utilizar plasma se utilizan concentrados eritrocitarios de donantes sanos y en la bolsa de desecho se recolectarán los GR del paciente en lugar del plasma y en un flujo continuo los GR del donante se combinan con el plasma del paciente, logrando un balance de fluidos. En algunos protocolos solamente se extraen los eritrocitos del paciente y se infunde al mismo con expansores de plasma para evitar hipovolemia.

La relación ST: ACD debe estar en un rango de 8:1 hasta 11:1 cuando se usa anticoagulante de Citrato de Dextrosa fórmula A.

El hematocrito del paquete globular de reemplazo debe ser igual al hematocrito del paquete globular removido si se desea un intercambio de paquete globular volumen a volumen. Esto se puede hacer previamente a la administración de las células. Cuando se usa una solución de reemplazo adicional al paquete de reemplazo, se debe tomar en cuenta que esto afectará al hematocrito de las células de reemplazo.

➤ Fórmulas utilizadas:

$$\text{VGR (mL)} = \text{Hto.} \times \text{VST}$$

$$\text{VST} = \text{Peso} \times \text{Constante de volemia}$$

$$\text{Volumen a remover (VR)} = \text{Hto. Actual} - \text{Hto. Deseado} \times 70 \text{ ml/ kg de peso} / 78 \text{ (constante)}$$

Las reacciones adversas pueden ser: reacción con el anticoagulante, signos de hipovolemia, y las inherentes a los propios de los procedimientos de aféresis.

### Manejo de la incompatibilidad ABO mixta

Pacientes con incompatibilidad mixta, tienen riesgos potenciales de complicaciones en relación con la incompatibilidad mayor o menor. Para reducir este riesgo se recomienda seguir con el siguiente protocolo:

- Una titulación apropiada de las isohemaglutininas del donador y del receptor.
- Hacer una depleción de eritrocitos y plasma de la médula antes de la infusión.
- Realizar un intercambio de eritrocitos del receptor antes del trasplante.
- Hacer un recambio plasmático en el receptor cuando los títulos de isohemaglutininas IgG es superior a 1:256.
- Tener como soporte transfusional a estos enfermos el uso de eritrocitos del grupo O y plasma y plaquetas AB.<sup>15-20</sup>

Así, tenemos que una plasmaféresis al receptor en el período pre-trasplante puede disminuir el título de isohemaglutininas IgM e IgG a 0 y 1:16, respectivamente, lo que permite evitar la hemólisis de los hematíes incompatible en la médula ósea.<sup>17</sup>

**ESTA TESIS NO SALE  
DE LA BIBLIOTECA**

Tabla 2 Selección de Componentes Sanguíneos en Trasplantes ABO Incompatibles

Paciente	Donante	Pre-Injerto			Post-injerto		
Tipo original	Tipo del injerto	GR	Plaquetas	Plasma/crios.	GR	Plaquetas	Plasma/crios.
A	O	Op	Op	A, AB	O	O	O, A, B, AB
A	B	Op, Op	Op	AB	B, Op	B, Op	B, AB
A	AB	A, Op	A, Op	AB	AB, Ap, Bp, Op	AB, Ap, Bp, Op	AB
B	O	Op	Op	B, AB	O	O	O, A, B, AB
B	A	Op	Op	AB	A, Op	A, Op	A, AB
B	AB	B, Op	B, Op	AB	AB, Ap, Bp, Op	AB, Ap, Bp, Op	AB
O	A	O	O	A, AB	A, Op	A, Op	A, AB
O	B	O	O	B, AB	B, Op	B, Op	B, AB
O	AB	O	O	AB	AB, Ap, Bp, Op	AB, Ap, Bp, Op	AB
AB	O	Op	Op	AB	O	O	O, A, B, AB
AB	A	Ao, Op	Ao, Op	AB	A, Op	A, Op	A, AB
AB	B	Bp, Op	Bp, Op	AB	B, Op	B, Op	B, AB

Plasma reducido = p

## ANÁLISIS DE RESULTADOS Y CONCLUSIONES

Mediante el presente trabajo se describe el procedimiento de trasplante, se hace referencia a las fuentes de células hematopoyéticas y a los procedimientos realizados en las etapas iniciales del trasplante. Con el fin de proporcionar una base para explicar las consecuencias de la incompatibilidad ABO en trasplante y poder presentar el manejo por parte del banco de sangre y de los procedimientos de aféresis de esta circunstancia clínica, que puede ser resuelta en forma exitosa, si se cumplen los procedimientos específicos que se han presentado.

Se detallaron los tipos de incompatibilidad ABO existentes, así como las complicaciones que pueden surgir de estas.

Asimismo, se dio un bosquejo del manejo y la prevención de las incompatibilidades, entre las que están principalmente la remoción de los eritrocitos y el manejo de los títulos de las isohemaglutininas presentes en plasma, lo cual puede llevarse a cabo por medio de la aféresis, ya sea por eritrocitaféresis para depleción de eritrocitos, y por recambio plasmático para bajar el título de isohemaglutininas, además de otros métodos convencionales.

Se analizó también el papel de la aféresis en el soporte transfusional, como es en el intercambio eritrocitario, para administrar plaquetas (además del convencional), o el recambio plasmático para el seguimiento del trasplante.

Así mediante todo lo expuesto anteriormente, se llega a la conclusión de que la incompatibilidad del grupo sanguíneo ABO entre donante y el receptor de un TMO no constituye una barrera para realizarlo si se adoptan las medidas pertinentes durante las etapas pre, trans y pos-trasplante, evitando así la máxima complicación el rechazo del injerto.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Radillo González Alfredo. *Medicina Transfusional*. Editorial Prado; México, 1999. p.579-610.
2. Martínez Murillo Carlos. *Tópicos Selectos de Medicina Transfusional. Banco Central de Sangre de Centro Médico Nacional, IMSS. Capítulo 25*. Editorial Prado; México, 2002. p.179-188.
3. Ruiz Argüelles G.J. *Fundamentos de Hematología*. 2ª. Ed. Editorial Médica Panamericana. México, 1998. p.17-30.
4. Memorias del Diplomado de Hemaféresis. *Módulo I. Principios Básicos de Hemaféresis*. Educación Continua. Facultad de Química, UNAM. 2003.
5. Córdova-Caballero Ma. De la Soledad. *Transplante de células progenitoras hematopoyéticas*. Gac. Méd. Méx. Vol. 138 Suplemento No. 1, 2002. p. S126-S127.
6. Tsal, Philip h, et al. *New Developments in Bone Marrow Transplantation. Bone Marrow Transplantation: A nursing Perspective*. AABB, 1990. p. 59-90.
7. Martínez Murillo Carlos. *Tópicos Selectos de Medicina Transfusional. Banco Central de Sangre de Centro Médico Nacional, IMSS. Capítulo 19*. Editorial Prado; México, 2002. p.135-145..
8. <http://www.cantv.net/fundamedula.htm>
9. Angós José Antonio. *Transplante de Precursores Hemopoyéticos (TPH)*. Boletín 11 del Servicio de Hematología del Hospital General Obispo Polaco de Teruel .
10. *Manual Técnico AABB*. Asociación Argentina de Hemoterapia e Inmunoematología. Argentina 2001.
11. Manual de uso de máquina Excel.
12. Gómez Morales E., et al. *Incompatibilidad ABO en el Transplante de Células Hematopoyéticas*. Revista de Hematología Celular, Vol. 2 No. 2. México, 2001.
13. Thomas ED, et al. *Hematopoietic Cell Transplantation*. Blackwell Science Inc. USA. 1999; 40:421-428.

14. Buckner C.D., et al. *ABO-Incompatible marrow transplants*. Transplantation. Vol. 26. No. 4. USA, 1978.
15. Forman Stephen J. *Bone Marrow Transplantation*. Blackwell scientific publication. Boston. USA, 1994. Chapter 35. p.497-503.
16. Alfonso Valdés María E., et al. *Hemoterapia en el trasplante de médula ósea. Experiencia en el instituto de hematología e inmunología*. Rev. Cubana Hematol Inmunol Hemoter 1999; 15 (2): 121-6.
17. Vázquez-Meraz José Eugenio. *Trasplante de células progenitoras hematopoyéticas ¿Sangre periférica, cordón umbilical, médula?*. Gac. Med. Méx. vol. 136 No. 2, 2000. p. S5-S-7.
18. Bullorsky Eduardo, Et al. *Aplasia pura de serie roja post-trasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas ABO incompatibles*. Medicina (Buenos Aires) 2002;62: 575-577.
19. Indrikovs Alexander J. *Manejo de las transfusiones/infusiones en trasplante alogénicos de células progenitoras hematopoyéticas ABO incompatibles*. Gac. Med. Mex. Vol. 136 Suplemento No. 2, 2000. p. S9-S11.
20. Dinsmore Robert E, Et al. *ABH incompatible bone marrow transplantation: removal of erythrocytes by starch sedimentation*. British Journal of Haematology. 1983; 54, p. 441-449.
21. Memorias del Diplomado de Hemaféresis. *Módulo II. Hemaféres de componentes*. Educación Continua. Facultad de Química, UNAM. 2003.
22. Sniecinski, Irena, et al. *Immunohematologic consequences of major ABO mismatched Bone Marrow Transplantation*. Transplantation, 1988, Vol. 45, No. 3, 530-534.

Otros sitios de internet consultados:

[http://www.donarsangre.org/sangre\\_grupos.htm](http://www.donarsangre.org/sangre_grupos.htm)

<http://www.cienciadigital.net/octubre2001/historia.htm/>

<http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/003345.htm>

[http://semanasalud.ua.es/semana\\_3/elgrupo.htm](http://semanasalud.ua.es/semana_3/elgrupo.htm)

<http://www.bnot.hc.edu.uy/hja.htm>

<http://www.univalle.edu/investigacion/journal/journal2/pag7.htm>

<http://www.saludhoy.com/htm/noticias/1999/nov22b99.htm>

<http://www.drscope.com/privados/pac/generales/inmunopatologia/trasplan.htm>