

Instituto de Hematología e inmunología

HEMOTERAPIA EN EL TRASPLANTE DE MÉDULA ÓSEA. EXPERIENCIA EN EL INSTITUTO DE HEMATOLOGÍA E INMUNOLOGÍA

Dra. María E. Alfonso Valdés,¹ Lic. Antonio Bencomo Hernández,¹ Dra. Elvira Dorticós Balea,¹ Lic. Patricia Hernández Díaz,² Lic. Yalile Alfonso Valdés¹ y Dr. Alejandro González Otero¹

RESUMEN

Se describe la hemoterapia aplicada a 19 pacientes con enfermedades hematológicas malignas que recibieron trasplante de médula ósea autólogo (n=10) y alogénico (n=9). El consumo promedio de concentrados de eritrocitos y concentrados de plaquetas fue de 6,1 y 57,3, respectivamente. El uso de ambos componentes fue mayor en los enfermos que recibieron una médula ósea alogénica. Los pacientes que recibieron tratamiento con ciclosporina requirieron un número menor de concentrados de eritrocitos y plaquetas que los que no recibieron este inmunosupresor. En 3 casos existió incompatibilidad ABO donante-receptor, por lo que se adoptaron diversas medidas para evitar la hemólisis postrasplante. En el caso con incompatibilidad mayor se eliminaron los eritrocitos de la médula ósea, se realizaron 3 plasmaféresis al receptor y se le administró una transfusión de eritrocitos ABO incompatibles. En el caso con incompatibilidad menor se separó el plasma de la médula ósea. En 1 caso con incompatibilidad de tipo mixto se combinaron las medidas de los casos anteriores. En ninguno de los casos se produjo hemólisis postrasplante.

Descriptor DeCS: LEUCEMIA/terapia; LINFOMA LINFOBLASTICO/terapia; SANGRE; TRASPLANTACION DE MEDULA OSEA; TRASPLANTACION HOMOLOGA; TRASPLANTACION AUTOLOGA.

Los bancos de sangre tienen una amplia participación en el desarrollo de los trasplantes de médula ósea (TMO), ya que son los encargados de la captación, registro y selección de los donantes, del procesamiento y conservación de la médula ósea, así como de la hemoterapia pre y pos-

trasplante del donante y del receptor. Esta última entraña altos requerimientos de componentes sanguíneos que necesitan de una elaboración relativamente compleja, como los concentrados de eritrocitos (CE) y plaquetas (CP) desleucocitados, lavados e irradiados.

¹ Instituto de Hematología e Inmunología.

² Laboratorios BETERA.

Estos procedimientos se hacen más laboriosos cuando existe incompatibilidad de grupo sanguíneo ABO entre el donante y el receptor, la cual puede ser de tipo mayor (cuando el receptor tiene isohemaglutininas dirigidas contra los antígenos ABO de superficie del donante), menor (cuando el donante tiene isohemaglutininas dirigidas contra los antígenos ABO del receptor) y mixta (cuando concommitan las 2 anteriores).¹⁻⁶

Algunas condiciones pueden afectar los requerimientos transfusionales del receptor del trasplante de médula ósea. La incompatibilidad ABO donante-receptor, el trasplante de médula ósea libre de linfocitos T y la enfermedad de injerto contra huésped (EICH) suelen incrementar las necesidades transfusionales. Por otra parte, la mayoría de los investigadores reportan una disminución en el consumo de eritrocitos en los pacientes que reciben ciclosporina A como tratamiento profiláctico de la EICH.^{1,5,7,8}

Durante el período postrasplante se produce una pancitopenia secundaria al empleo de quimioterapia y radiaciones, que suele ser más prolongada en aquellos pacientes que reciben una médula ósea (MO) alogénica.^{1,4,9,10}

MÉTODOS

Se analizó la hemoterapia sustitutiva en 19 pacientes que recibieron un TMO en el Instituto de Hematología e Inmunología, durante el período comprendido entre 1985 y 1996. Dieciocho de estos pacientes tenían el diagnóstico de leucemias (12 LLA, 3 LMA, 3 LMC) y 1 el de linfoma linfoblástico. El rango de edad de los pacientes estudiados osciló entre los 5 y 33 años.

Diez de los TMO fueron autólogos y 9 alogénicos HLA idénticos. En 3 de estos últimos existió incompatibilidad de grupo sanguíneo ABO entre donante y receptor,

una de tipo menor, otra de tipo mayor y otra de tipo mixto. En todos los casos se empleó médula ósea fresca conservada a 4 °C.

De los 9 pacientes que recibieron un TMO alogénico, 5 recibieron ciclosporina como tratamiento profiláctico para evitar la EICH.¹¹

Todos los componentes de la sangre empleados recibieron 15 Gy de radiación gamma. En todos los casos se utilizaron CE isogrupo congelados y desgllicerolizados o frescos. Los concentrados de plaquetas utilizados en los primeros 13 casos se confeccionaron a partir de 6 plasmas ricos en plaquetas provenientes de igual cantidad de donantes sanos y en los últimos 6 casos, CP obtenidos de un donante único por aféresis, empleando una máquina procesadora de sangre Dideco Vivacell. Todos los concentrados contenían entre $2-3 \cdot 10^{11}$ plaquetas. Se indicaron CE y CP cuando los valores de Hb eran $< 100 \text{ g/L}$ y $\leq 20 \cdot 10^9$ plaquetas/L, respectivamente.

En el TMO con incompatibilidad ABO de tipo mixto se extrajo por plasmaféresis un total de 4,5 L de plasma al receptor, durante los 3 días previos al trasplante, para disminuir el título de isohemaglutininas y se descartó el plasma de la médula ósea después de la separación por centrifugación a $4\ 500 \text{ xg}$ durante 20 minutos a 22 °C y los hematíes por el método de doble sedimentación con hidroxietilalmidón al 6 %.¹² El paciente se transfundió en el período postrasplante con CE de grupo O y CP de cualquier grupo ABO resuspendidas en plasma AB.

En el TMO con incompatibilidad ABO mayor se practicó plasmaféresis previa (1L) y se le administraron 50 mL de eritrocitos ABO incompatibles.

En el caso con incompatibilidad ABO menor, se extrajo el plasma de la médula ósea de la forma antes descrita.

RESULTADOS

El consumo promedio de CE por pacientes trasplantado fue de 6,1 unidades. Los pacientes que recibieron una MO alogénica necesitaron mayor número de CE que los que recibieron una MO autóloga (tabla 1).

TABLA 1. Consumo de concentrados de eritrocitos

Trasplantes	Concentrados transfundidos	
	X	Rango
Alogénicos (n=9)	8,6	4-14
Autólogos (n=10)	4,2	2-12
Total (n=19)	6,1	2-14

Los pacientes trasplantados recibieron 57,3 CP, durante un promedio de 21 días. El consumo de este componente fue mayor y más prolongado en los pacientes que recibieron un TMO alogénico (tabla 2).

TABLA 2. Consumo de concentrados de plaquetas

Trasplantes	Cantidad de concentrados		Consumo en números de días	
	X	Rango	X	Rango
Alogénicos (n=9)	65,6	40-120	23,1	15-46
Autólogos (n=10)	47,2	9-92	20,3	5-25
Total (n=19)	57,3	9-120	21	5-46

Los pacientes a los que se les suministraron CP de donantes al azar, recibieron una dosis promedio de 3 concentrados diarios; en los que recibieron plaquetas obtenidas por aféresis de donante único, la dosis fue de 1 CP diario.

Los pacientes con TMO alogénico que recibieron tratamiento con ciclosporina emplearon un menor número de unidades de eritrocitos y plaquetas que los que no recibieron este tratamiento (tablas 1 y 2).

Las medidas adoptadas para evitar la hemólisis en los TMO ABO incompatibles fueron eficientes, ya que ningún caso mos-

tró signos de hemólisis clínica en el acto del trasplante o en el período postrasplante.

DISCUSIÓN

Los requerimientos transfusionales del receptor de un TMO se prolongan hasta que la MO injertada logre una adecuada hemopoyesis. Los principales componentes sanguíneos empleados son las plaquetas y los eritrocitos.

El consumo de CE observado en los casos analizados fue similar al descrito por *Petz* y otros¹⁶ y puede considerarse como moderado si se compara con la mayoría de los descritos en la literatura.^{1,7,9,10,13,14}

Las plaquetas fueron los elementos sanguíneos más empleados, con un consumo promedio de 57,3 concentrados. Este consumo fue menor en los casos que recibieron CP obtenidos por aféresis de donante único, lo que se debió a la mayor calidad de éstos, tanto en número como en funcionalidad de las plaquetas.¹⁵

Los requerimientos de eritrocitos y plaquetas, en coincidencia con lo reportado por otros autores, fueron menores en los pacientes que recibieron una MO autóloga. La inexistencia de incompatibilidad en estos casos favorece el logro más rápido del injerto, y con ello, un restablecimiento temprano de la hematopoyesis, una disminución del período de pancitopenia y por lo tanto, de los requerimientos transfusionales.^{1,6,7,9,10}

Los receptores de TMO alogénicos requirieron un menor número de transfusiones de eritrocitos y de plaquetas, lo que coincide con lo reportado por la mayoría de los autores. Esta observación se contrapone a la de otros que plantean que esta droga produce un retardo en la hematopoyesis.^{1,6,8}

La incompatibilidad de grupo sanguíneo ABO entre el donante y el receptor de un TMO no constituye una barrera para el proceder si se adoptan las medidas pertinentes.

En el caso con incompatibilidad ABO mixta, la práctica de plasmaféresis al receptor en el período pretrasplante disminuyó el título de isohemaglutininas IgM e IgG a 0 y 16, respectivamente, lo que permitió evitar la hemólisis de los hematíes incompatibles presentes en la MO infundida. Este método, al igual que el de la inmunoadsorción extracorpórea, han demostrado ser de utilidad y son practicados de forma amplia. Otros métodos empleados para disminuir el título de isohemaglutininas, por consumo de éstas, como la transfusión de eritrocitos incompatibles y la infusión de sustancias de grupo A ó B, son menos utilizados en la actualidad^{1,5} y no fueron aplicados en nuestro trabajo.

La extracción del plasma y de los eritrocitos de la MO permitió evitar la infusión de isohemaglutininas y Ags de grupo sanguíneo ABO del donante en el receptor. Las primeras son capaces de provocar la hemólisis de los eritrocitos del receptor, y los segundos constituyen el blanco para las aglutininas del receptor. Con ello se logró evitar la producción de hemólisis postrasplante.

La transfusión de este paciente con eritrocitos de grupo O y plaquetas resuspendidas en plasma AB demostró ser eficaz en la prevención de la hemólisis postransfusional.

En el TMO con incompatibilidad ABO menor, la extracción del plasma de la MO evitó una posible hemólisis clínica durante el TMO.

La prueba de antiglobulina directa realizada en todos los casos durante 8 semanas del período postrasplantes, fue

siempre negativa, y en todos ellos se logró el injerto de la MO.

Numerosos autores reportan un mayor consumo de componentes sanguíneos en los TMO ABO incompatibles, como consecuencia de un retardo en la hematopoyesis de la MO injertada.^{6,8,13,16} En nuestra casuística, el paciente que recibió una MO con incompatibilidad ABO mixta tuvo un requerimiento alto de plaquetas (120 CP), mientras que las de CE fueron similares al de la media empleada por el grupo de pacientes que recibieron un TMO alogénico ABO compatible. Lo contrario se observó en el paciente que recibió una MO con incompatibilidad ABO menor, el que tuvo un bajo consumo de plaquetas, pero un número de CE superior al de la media empleada por los casos de TMO alogénicos. El caso con incompatibilidad ABO mayor, tuvo un consumo de CE y CP similar al del grupo ABO compatible.

A todos los productos sanguíneos se les administraron 15 Gy de radiación gamma. Ésta es la dosis más frecuentemente empleada por diferentes autores, con la cual se logra una inhibición de la respuesta de estimulación en el cultivo mixto en el 85 % de los linfocitos irradiados. Otros grupos emplean dosis superiores para lograr un mayor porcentaje de linfocitos deprimidos. La inhibición de la respuesta en el 100 % de los linfocitos se logra a partir de una radiación con 75 Gy, pero las dosis superiores a los 50 Gy pueden afectar la viabilidad de las plaquetas *in vitro*, por lo que no es recomendable exceder esta cifra.¹

Los resultados de este trabajo corroboran la importancia de un adecuado soporte hemoterapéutico en el éxito del TMO. Los esfuerzos futuros deberán dirigirse a la obtención de concentrados de plaquetas de mayor calidad, que permitan disminuir el consumo de este componente y optimizar su eficacia terapéutica. Del

mismo modo, se impone el desarrollo en nuestro medio de la práctica de trasplante a partir de células progenitoras de sangre periférica o de cordón, que permita un logro rápido del injerto con una disminución de

los requerimientos transfusionales, y por lo tanto, de los riesgos inmunológicos, infecciosos y metabólicos que la transfusión de sangre o sus componentes conllevan.¹⁷⁻²⁰

SUMMARY

The hemotherapy applied to 19 patients with malignant hematological diseases that underwent autologous bone marrow transplantation (n=10) and allogeneic bone marrow transplantation (n=9) is described. The average consumption of erythrocytes concentrates and of platelets concentrates was 6.1 and 57.3 respectively. The use of both component was higher among those patients that received an allogeneic bone marrow. The patients who were treated with cyclosporine required a higher number of erythrocyte and platelet concentrates than those who did not receive this immunosuppressor. As ABO donor-recipient incompatibility was observed in 3 cases, some measures were taken to prevent posttransplantation hemolysis. In the case with major incompatibility erythrocytes were eliminated from the bone marrow, the recipient underwent plasmapheresis and received a transfusion of incompatible ABO erythrocytes. In the case with minor incompatibility, plasma was removed from the bone marrow. In 1 case with mixed incompatibility the measures taken in the previous cases were combined. There was no posttransplantation hemolysis in any of the cases.

Subject headings: LEUKEMIA/therapy; LYMPHOMA, LYMPHOBLASTIC/therapy; BLOOD; BONE MARROW, TRANSPLANTATION; TRANSPLANTATION HOMOLOGOUS; TRANSPLANTATION, AUTOLOGOUS.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Slichter SJ. Transfusion and bone marrow transplantation. *Transfus Med Rev* 1988;2:1-17.
2. Kersey JH. Bone marrow processing in the blood bank. *Transfusion* 1989;29:5.
3. Ranasinghe E, Ord J, Harrison JF. The role of a regional transfusion centre in the provision of unrelated donors for bone marrow transplant. *Transfus Med* 1991;1(suppl 2):42.
4. Mayr WR. Supportive haemotherapy in bone marrow transplantation. *Folia Haematol* 1989;116:455-8.
5. Petz LD. Immunohematologic problems associated with bone marrow transplantation. *Transfus Med Rev* 1987;1:85-100.
6. Mayer G, Wernet D, Northoff H, Schneider W. A simple technique for red blood cell removal in major ABO-incompatible bone marrow transplantation. *Vox Sang* 1994;66:112-6.
7. Osterwalder B, Gratwohl A, Reusser P, Tichelli A, Speck B. Hematological support in patients undergoing allogeneic bone marrow transplantation. *Recent Results Cancer Res* 1988;108:44-52.
8. Sciecinski IJ, Oien L, Petz LD, Blume KG. Immunohematologic consequences of major ABO-mismatched bone marrow transplantation. *Transplantation* 1988;45:530-4.
9. Blundell EI, Pamphilon DH, Jones L. Platelet concentrates irradiated with ultraviolet (UV)-B light: Preliminary results of a prospective, controlled clinical trial. *Transfus Med* 1991;1 (Suppl 2):41.
10. Bessinger W, Petersen FB, Banaji M. Engraftment and Transfusion requirement after allogeneic marrow transplantation for patients with acute non-lymphocytic leukemia in first complete remission. *Bone Marrow Transplant* 1989;4:409-14.

11. Storb R, Deeg HJ, Whitehead J, Appelbaum F, Beatty P, Bensinger W. Methotrexate and Cyclosporine compared with cyclosporine alone for prophylaxis of acute graft versus host disease after marrow transplantation for leukemia. *N Engl J Med* 1986;12:729-35.
12. Stiff PJ, Koester AR, Weidner MK, Dvorak K, Fisher RI. Autologous bone marrow transplantation using unfractionated cells cryopreserved in Dimethylsulfoxide and Hydroxyethyl Starch without controlled-rate freezing. *Blood* 1987;70:974-9.
13. Petz LD, Scott EP. Supportive care. En: Blume KG, Petz LD, eds. *Clinical bone marrow transplantation*. New York: Churchill Livingstone, 1983:177-213.
14. Warkentin PI. Transfusion of patients undergoing bone marrow transplantation. *Hum Pathol* 1983;14:261-6.
15. Aubuchon JP. Platelet transfusion therapy. *CLin Lab Med* 1996;16:797-816.
16. Braine HG, Sensenbrenner LL, Wright SK. Bone marrow transplantation with major ABO blood group incompatibility using erythrocyte depletion of marrow prior to infusion. *Blood* 1982;60:420-5.
17. Contreras M. Consensus conference on platelet transfusion. Final statement. *Vox Sang* 1998;75:173-4.
18. Comenzo RL, Berkman EM. Hematopoietic stem and progenitor cells from blood: emerging uses for new components for transfusion. *Transfusion* 1995;35:335-45.
19. Reich L. Trasplante de células hematopoyéticas progenitoras provenientes de sangre periférica. En: Gudino M, Estre C, eds. *Trasplante de células hematopoyéticas progenitoras. Nuevos aspectos médicos y técnicos*. Bethesda: AABB, 1997:1-24.
20. Rubinstein P. Trasplante de células hematopoyéticas progenitoras provenientes de sangre de cordón. En: Gudino M, Estre C, eds. *Trasplante de células hematopoyéticas progenitoras. Nuevos aspectos médicos y técnicos*. Bethesda: AABB, 1997:1-24.

Recibido: 8 de diciembre de 1998. Aprobado: 3 de febrero de 1999.

Dra. *María E Alfonso Valdés*. Instituto de Hematología e Inmunología. Apartado 8070, CP 10800, Ciudad de La Habana, Cuba. Teléfono (537) 578268. Fax (537) 338979. e-mail: ihidir @ hemato.sld.cu