



Recomendaciones y requerimientos mínimos de compatibilidad en la búsqueda de donantes no emparentados para la práctica de trasplantes de progenitores hematopoyéticos

Adoptado por la Comisión de Trasplantes del
Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud.
Noviembre 2024

Tabla de contenido

1. INTRODUCCIÓN	5
2. DONANTES FAMILIARES.....	5
3. BÚSQUEDA DE DONANTE NO EMPARENTADO ADULTO (DnE) DE MÉDULA ÓSEA O SANGRE PERIFÉRICA	5
3.1. Inicio de búsqueda	5
3.1.1. Reactivación de búsqueda de DnE en pacientes con o sin TPH de PH previo	6
3.2. Valoración y selección de DnEs.....	7
3.3. Finalización de la búsqueda	9
3.4 Solicitud de donación efectiva	9
4. BÚSQUEDA DE UNIDADES DE SANGRE DE CORDÓN UMBILICAL (SCU).....	9
4.1 Peculiaridades respecto al estudio HLA y su compatibilidad.....	10
4.2. Particularidades para la selección de cordón según el tipo de protocolo de trasplante... ..	11
4.3 Procedimiento de selección de la unidad de SCU	12
5. DONANTES Y UNIDADES DE SCU DE REDMO PARA PACIENTES EXTRANJEROS	12
5.1. SP/MO.....	12
5.2. SCU	13
6. ACCESO AL INVENTARIO DE SCU TIPIFICADO PARA LA VARIANTE CCR5-DELTA32	13
ANEXO I. CRITERIOS DE SELECCIÓN EN EL TSCU DUAL PARA PACIENTES ADULTOS	16
BIBLIOGRAFÍA	17

VERSIÓN	VALIDADO/APROBADO
V1	CT del CIT 15-10-2024
V1.1	<p>Se aclara en el algoritmo lo dispuesto en el texto:</p> <ul style="list-style-type: none">• Se añade MUY RECOMENDABLE a la determinación de DSA al inicio de la búsqueda• Se añade que la determinación de HLA del paciente debe estar VERIFICADA EN SEGUNDA MUESTRA
V1.2	<p>Se elimina el criterio de edad para activar la búsqueda de DNE (adoptado por la Subcomisión de TPH de 9 de julio de 2025).</p> <p>Se incluye un nuevo apartado para aclarar el procedimiento en aquellos pacientes en los que se reactive una búsqueda haya o no recibido un TPH previo.</p>

AUTORÍA

Marina Álvarez, Organización Nacional de Trasplantes

Antonio Balas, Centro de Transfusión Comunidad de Madrid

Arancha Bermúdez, Hospital Univ. Marqués de Valdecilla, Santander

Enric Carreras, Asesor Senior REDMO, Fundación Josep Carreras, Barcelona

Cristina Díaz de Heredia, Hospital Univ. Vall d'Hebrón, Barcelona

Rafael Duarte, Hospital Univ. Puerta de Hierro, Madrid

Dolores Hernández, Organización Nacional de Trasplantes

María José Herrero, Banc de Sang i Teixits, Barcelona

María Esther Martínez, Hospital Univ. Puerta de Hierro, Madrid

Manuel Muro, Hospital Univ. Virgen de la Arrixaca, Murcia

Rocío Parody, Hospital de Jerez de La Frontera, Cádiz

Estefanía Pérez López, Hospital Univ. de Salamanca

José Antonio Perez Simón, Hospital Univ. Virgen del Rocío, Sevilla

Dolores Planelles, Centro de Transfusión Com. Valenciana

Sergi Querol, REDMO, Fundación Josep Carreras, Barcelona

Rebeca Sánchez, Organización Nacional de Trasplantes

Jaime Sanz, Hospital Univ. La Fe, Valencia

Amalia Tejeda, Hospital Univ. de Salamanca

Carlos Vilches, Organización Nacional de Trasplantes

1. INTRODUCCIÓN

En 2020 se elaboró la quinta versión del documento “Procedimiento de búsqueda de donantes histocompatibles no emparentados (DnE) para trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TPH)”ⁱ. Hay estudios que indican que los datos de DnE HLA idénticos (10/10) en leucemias de riesgo estándar son superponibles a aquellos con donante familiar HLA idéntico^{ii,iii} y cada vez hay más evidencia en publicaciones científicas del impacto de la edad de los donantes en los resultados del TPH, por encima del grado de compatibilidad HLA en determinadas circunstancias^{iv}. Podemos decir que estamos asistiendo a un cambio de paradigma en el concepto de “donante ideal”. Como consecuencia de estos estudios, los grupos de trasplante hematopoyético del país han ido incorporando, progresivamente, dichos conocimientos a su práctica clínica diaria.

El presente documento, que constituye la sexta versión, pretende incorporar los nuevos avances en la selección de los donantes no emparentados para TPH y adaptar la normativa vigente a estos avances, estableciendo una serie de recomendaciones de carácter voluntario y de normas y mínimos de obligado cumplimiento (**en negrilla en el texto**).

2. DONANTES FAMILIARES

La elección de un donante familiar como donante ideal o aceptable para un paciente determinado corresponde al equipo médico que vaya a realizar TPH y se basa en criterios que incluyen, entre otros, el diagnóstico, el estado clínico del paciente en el momento del TPH, la edad del paciente y de los potenciales donantes familiares, además del grado de compatibilidad HLA.

Si, a criterio del centro trasplantador (CT), un paciente no dispone de un donante familiar ideal y **se cumplen los requisitos clínicos** indicados en el "Documento de indicaciones de búsqueda de donantes no emparentados" vigente^v, se podrá solicitar directamente a REDMO la búsqueda de un DnE.

3. BÚSQUEDA DE DONANTE NO EMPARENTADO ADULTO (DnE) DE MÉDULA ÓSEA O SANGRE PERIFÉRICA

3.1. Inicio de búsqueda

Será necesario aportar los siguientes documentos:

- a) **Formulario** de inicio de búsqueda (disponible en REDMO)¹
- b) **Estudio HLA del paciente:**

¹ La Subcomisión de TPH de 9 de julio de 2025 acordó **eliminar el criterio de edad** de los requisitos para inicio de búsqueda de DNE, no siendo precisa la evaluación por parte del Comité de Expertos de TPH de aquellos casos que superen los 70 años si, a criterio del Centro de TPH, son elegibles para TPH alogénico de DnE.

- Incluyendo los *loci* A, B, C, DRB1, DQB1, DPB1² y, opcionalmente, DRB3/4/5 por técnicas de alta resolución.
- Verificado en segunda muestra (se puede aceptar por baja resolución en 1 de ellas).
- Validado hace menos de 2 años en el laboratorio afiliado al centro que va a efectuar el trasplante.

c) **Estudio HLA de los hermanos y los progenitores o descendientes:**

- Con el objeto de investigar si existe un familiar HLA-idéntico y realizar la asignación de haplotipos HLA en el paciente debe realizarse siempre que sea posible, salvo que estén excluidos absolutamente como donantes por razones clínicas. Es responsabilidad del centro solicitante realizar todos los esfuerzos posibles para disponer del estudio familiar, debiendo quedar justificada su no disponibilidad (ej. distancia geográfica, imposibilidad de desplazamiento...) o la causa de exclusión (ej. edad del donante, comorbilidades, etc.) de los familiares para evitar retrasos en el inicio de la búsqueda. En determinados casos, a juicio de su Dirección Médica, REDMO podrá pedir al CT que solicite a la ONT una consulta al Comité de Expertos de la subcomisión de TPH, si considera que no está debidamente justificado.
- Deberá incluir, como mínimo, los *loci* A, B y DRB1 (baja resolución), y los necesarios para evidenciar las diferencias que hayan llevado a excluir el donante familiar.
- Será decisión del CT la tipificación y validación de los familiares y REDMO no intervendrá en el seguimiento de su cumplimiento.

d) Determinación de **anticuerpos anti-HLA** clase I y II en todos los TPH de DnE, salvo que el donante seleccionado sea HLA-idéntico en alta resolución, incluyendo los genes opcionales. Siendo excepcional esta situación, el estudio es MUY RECOMENDABLE para el inicio de la búsqueda, y OBLIGADO, con la excepción antedicha, antes de solicitar la donación efectiva.

La presencia de anticuerpos contra un donante no es una contraindicación absoluta, pero deben valorarse donantes alternativos o posibles medidas para evitar la falta de prendimiento del injerto. En este sentido, debe tenerse en cuenta que probablemente conllevan menor riesgo los niveles bajos de anticuerpos o la presencia de anticuerpos dirigidos sólo contra antígenos de menor expresión, como HLA-DP. Si se selecciona un donante para el que el paciente presenta DSA, es recomendable realizar técnicas complementarias para evaluar el posible impacto y valorar desensibilización del paciente

3.1.1. Reactivación de búsqueda de DnE en pacientes con o sin TPH de PH previo

En estos casos existen algunas consideraciones especiales a tener en cuenta con el fin de garantizar la seguridad del paciente y la eficiencia del proceso de búsqueda, evitando pruebas innecesarias sin comprometer la calidad del estudio inmunológico.

² Desde 2023 a todos los donantes voluntarios se les realiza tipificación HLA de 6 loci (incluyendo DPB1) en el momento del registro. Por tanto se recomienda tipificar a todos los pacientes también.

- **Estudio HLA basal del paciente.**

Se considerará estudio basal HLA aquel realizado inicialmente antes de la primera búsqueda.

En caso de duda sobre su validez o exactitud se recomienda su verificación mediante muestra alternativa del paciente preferiblemente en **tejido epitelial** u otro material no hematopoyético ya que éste podría derivar, en todo o en parte, del donante y mostrar un fenotipo HLA no coincidente con el original del paciente.

- **Tipaje Confirmatorio (en los pacientes con un TPH alogénico de DNE previo)**

El tipaje confirmatorio realizado para el primer trasplante puede considerarse válido conforme a los estándares JACIE y EFI.

Por tanto, no será obligatorio obtener una nueva muestra si ya se dispone de un informe validado conforme a dichos estándares, pero sí será necesario aportar el informe del equipo de inmunología que lo avale.

- El requisito de contar con un tipaje validado en los últimos dos años no implica, en este caso, que sea necesaria una nueva tipificación del paciente sino una revisión y confirmación del tipaje HLA ya disponible por parte del laboratorio afiliado.

- **Detección de anticuerpos anti-HLA**

Se deberá valorar la conveniencia de disponer de una determinación reciente de anticuerpos anti-HLA especialmente si han existido eventos inmunizantes.

3.2. Valoración y selección de DnEs

a) Compatibilidad HLA

- DnE con compatibilidad HLA ideal: es aquel que comparte los mismos alelos que el paciente en todos los genes HLA, aunque, en la práctica, se acepta aquel que presenta identidad en los loci A, B, C, DRB1 y DQB1 en alta resolución (10/10 identidades).

En caso de disponer de varios donantes con compatibilidad HLA ideal, se pueden valorar el resto de los genes HLA polimórficos, incluyendo DPB1 y DRB3/4/5³, por si alguno fuera completamente idéntico o dispusiera de “*mismatch* permisivo” en DPB1 especialmente en sentido injerto contra huésped, en cuyo caso sería el donante de elección desde el punto de vista de la compatibilidad HLA^{vi}. Los *mismatches* en DPB1 no permisivos deberían minimizarse (BSHI Guideline. <https://bshi.org.uk/members/resources/links/>) en particular en las enfermedades no malignas; pueden consultarse en IMGT/HLA (<https://www.ebi.ac.uk/ipd/imgt/hla/matching/>), aunque existen otros modelos diferentes para su valoración.

³ Por este motivo, el 18 de Octubre de 2022 La Comisión de Trasplantes del CIT acordó, a solicitud de la Subcomisión de HLA del PNMO, el estudio de todos los donantes de progenitores hematopoyéticos de nueva inscripción en el REDMO por NGS incluyendo al menos seis loci (se incorpora DPB1). Así mismo, DPB1 se incorpora a todas las ampliaciones de estudio HLA si no lo tienen hecho.

- DnE con compatibilidad HLA aceptable: se tendrá en cuenta en caso de no haber identificado un DnE con compatibilidad HLA ideal y se define como aquel que presente, por alta resolución:
- Una única diferencia en cualquier locus HLA (donante 9/10, o 7/8 en pacientes internacionales).
- Dos diferencias HLA (donante 8/10), siempre que una o ambas recaigan en DQB1.
- Para efectuar búsquedas de DnE con un grado menor de compatibilidad **será necesario** solicitar la autorización del Comité de Expertos de la Subcomisión Nacional de TPH, justificando los motivos.

Factores para tener en cuenta al valorar las incompatibilidades HLA:

- La supervivencia a largo plazo disminuye cuando aumenta la disparidad, aunque con el uso de la ciclofosfamida posTPH, esta afirmación tiene cierta controversia^{vii}.
 - No todas las incompatibilidades HLA tienen el mismo potencial alorreactivo⁴.
 - Conviene tener en cuenta la “dirección” de la alorreactividad para valorar los riesgos de fallo de prendimiento (rechazo) e injerto contra huésped⁵.
 - Una vez identificados los posibles donantes por el REDMO, la selección del mejor donante debería realizarse en colaboración con inmunólogos experimentados que puedan valorar las incompatibilidades presentes en cada donante.
 - Es necesario verificar la presencia de anticuerpos contra los alelos HLA dispares del donante (ver apartado 3.1d).
- b) Otros factores para considerar en la elección entre varios donantes:
- Menor edad del donante⁶: considerado el factor de mayor impacto en la supervivencia^{viii}.
 - Identidad serológica frente al CMV^{ix,x}.
 - Sexo biológico: varones, son elegidos en preferencia aunque no hay estudios que demuestran su superioridad sobre mujeres nulíparas jóvenes^{xi}, con especial consideración a las nulíparas jóvenes en varones con alto riesgo de recidiva^{xii}. Sí hay consenso en preferir mujeres nulíparas frente a multíparas.
 - Mayor peso (aspecto especialmente importante en los trasplantes de médula ósea)^{xiii}.

⁴ P.ej., diferencias alélicas frente a antigénicas o polimorfismos que afecten en distinta medida a la región de unión de los péptidos y el receptor de los linfocitos T.

⁵ P.ej., el fenotipo HLA-A*02:01,*24:02, en un donante 9/10 para un paciente A*02:01 homocigótico, no provoca alorreactividad en sentido injerto contra huésped, pero sí en sentido rechazo; y viceversa.

⁶ Cada vez se trasplantan pacientes de mayor edad. Si su donante es hermano HLA idéntico será probablemente de edad avanzada. Estudios recientes sugieren que la SLE en el TPH es superior con DNE jóvenes frente a donantes familiares de edad avanzada. Estos estudios concluyen que los DNE < 35 años deben ser considerados preferentemente para receptores ≥50 años con Leucemia aguda o SMD con CyPost como profilaxis de EICR. *Guru Murthy. Jama 2022 / Nath et al EBMT. 2024.*

- Mismo grupo ABO.
- Alorreactividad KIR^{xiv}: a criterio del centro, dado que es potencialmente relevante pero no hay consenso. Se recomienda a los grupos de trasplante hacer un seguimiento de los nuevos resultados, y fomentar estudios objetivos de observación e intervención que puedan aportar nuevos datos de validez científica.

3.3. Finalización de la búsqueda

En cualquiera de los supuestos antes mencionados, REDMO informará de la localización del donante al centro solicitante y de trasplante, quedando la búsqueda desactivada a la espera de instrucciones por parte del centro de trasplante.

EN TODOS LOS CASOS antes de la solicitud del donante, es obligado realizar la confirmación de los fenotipos HLA del receptor y donante/s sobre una segunda muestra y, si no estaba disponible previamente, valorar SIEMPRE la presencia de anticuerpos anti-HLA específicos frente al donante. Esta verificación debe hacerse antes del inicio de la movilización/extracción de células en el caso de los donantes y del inicio del acondicionamiento de los pacientes (cualquiera que se dé primero).

3.4 Solicitud de donación efectiva

Deberá remitirse a REDMO una solicitud de donación según los protocolos operativos y, si entre donante y receptor existen más diferencias HLA de las aceptables según lo descrito anteriormente, un informe de aceptación del TPH-DnE por parte del Comité de Expertos de la Subcomisión Nacional de Trasplante Hematopoyético, si este no se hubiera obtenido previamente.

4. BÚSQUEDA DE UNIDADES DE SANGRE DE CORDÓN UMBILICAL (SCU)

Para iniciar una búsqueda, bien sea conjunta de DNE y SCU o de SCU exclusivamente, son aplicables la mayoría de las consideraciones de la sección 3 y, en particular, el **cumplimiento de los requisitos recogidos en el apartado 3.1**, salvo las que se indican expresamente más abajo para las búsquedas exclusivas de SCU. En esta sección, se recogen las excepciones y peculiaridades que afectan de modo singular a la búsqueda de SCU.

Dentro del marco del Plan Nacional de SCU^{xv} se ha llevado a cabo un proyecto (Ready to Ship o R2S) para caracterizar todas las unidades de SCU de alta celularidad de forma que dispongan de todos los test pre-liberación efectuados y de esta forma se garantice su liberación inmediata en caso de que sean solicitadas por un centro de trasplante (https://www.ont.es/wp-content/uploads/2024/10/Proyecto-Ready-to-Ship-PNSCU-CIT_18102022_Aprobado.pdf). Estas unidades vienen identificadas por un “*flag*” que indica que son R2S dentro de la base de datos del REDMO. En caso de que una búsqueda de DnE sea complicada, se alargue más del tiempo previsto o se produzcan circunstancias que obliguen a una identificación urgente de un donante, REDMO ofrecerá a los CT las unidades R2S que puedan ser aptas para ese trasplante.

4.1 Peculiaridades respecto al estudio HLA y su compatibilidad

En general, se recomienda seguir lo pautado en el capítulo 18 del manual “The EBMT handbook” sobre “Procurement and management of cord blood unit for allogeneic transplantation” (<https://www.ebmt.org/sites/default/files/2024-04/978-3-031-44080-9.pdf>). El éxito del trasplante de SCU depende de las características de la unidad. Esta debe ser óptima para cada trasplante propuesto.

Para la selección de SCU se tendrá en cuenta:

- El grado de compatibilidad entre cordón y paciente.
- La dosis celular del cordón, tanto para células nucleadas (CN) como para células CD34+ (CD34).
- Se tendrá en cuenta el diagnóstico del paciente, entre enfermedades malignas y no malignas.
- Como regla general, se deberá evitar seleccionar un cordón frente al que el paciente tenga niveles significativos de anticuerpos anti-HLA específicos.

Estudio HLA del paciente:

- Si la búsqueda es exclusiva de SCU, el paciente deberá estar tipificado, como mínimo, en los loci HLA-A, -B, -C en baja resolución (si bien no inferior al nivel de split serológico⁷) y HLA-DRB1 en alta resolución.
- No obstante lo anterior, están altamente recomendados la tipificación general de alta resolución y el estudio de otros genes HLA opcionales⁸.
- La disponibilidad **temprana** de un estudio reciente de anticuerpos anti-HLA es esencial, ya que, a menudo, se deben valorar unidades de SCU no HLA-idénticas al paciente.

Las recomendaciones para la selección de SCU son:

- Si existen suficientes datos disponibles, se valorará la compatibilidad por alta resolución de los loci HLA-A, -B, -C y -DRB1 (expresada como n/8).
- El grado de compatibilidad mínimo recomendado para enfermedades malignas es de 4/8 y para no malignas de 5/8.
- La **compatibilidad mínima** exigida debe ser 4/6 (baja resolución para HLA-A y B, y alta resolución para DRB1). Si se desea efectuar un Trasplante de Sangre de Cordón Umbilical (TSCU) con menor compatibilidad (<4/6 o 4/8 en alta resolución) será necesario obtener la

⁷ P.ej., si el paciente es B*40, se debería informar si se trata probablemente de alelos asociados a B60 (como B*40:01) o a B61 (como B*40:02 y otros). Los métodos actuales de baja resolución distinguen la mayoría de estas diferencias.

⁸ A pesar de que sólo parte de las SCU registradas (incluyendo las R2S) tienen esta información, conocerla en el paciente permitirá valorar mejor dichas unidades y predecir el fenotipo en alta resolución de muchas de las demás por asociaciones haplotípicas, favoreciendo TSCUs de mayor compatibilidad.

autorización del Comité de Expertos de la Subcomisión Nacional de Trasplantes de Progenitores Hematopoyéticos, justificando los motivos.

- Como norma general, a igual grado de compatibilidad, son preferibles las unidades con más dosis celular y viceversa, pudiendo el centro llegar a un compromiso entre un criterio y otro.
- Las dosis óptimas recomendadas en el momento de la congelación son: CN 3E7/kg y CD34 1E5/kg, en enfermedades malignas y CN 3,5E7/kg y CD34 1,7E5/kg para enfermedades no malignas y enfermos pediátricos.
- Además del grado de compatibilidad HLA, los centros de trasplante podrán tener en cuenta **otros factores** como: compatibilidad ABO, año de obtención, si la unidad ha sido deplecionada o no de hematíes, la verificación de la potencia hematopoyética en muestras criopreservadas de referencia, la certificación FACT-Netcord si es un banco internacional u otros factores inmunogenéticos⁹. En ocasiones no se dispone de una unidad de SCU óptima para trasplante. En esos casos, se podrá considerar un trasplante de SCU doble. Para ello se recomienda que cada cordón tenga como mínimo CN 1,5E7/kg y 0,5 CD34/kg, pero la suma de dosis de ambos cordones sea CN 3.5E7/kg y CD34 1.7E5/kg.
- Los trasplantes de SCU se deberían hacer en el contexto de protocolos actualizados y vigentes propuestos por las sociedades científicas, particularmente GETH y GETMON.
- Se detallan más abajo consideraciones adicionales para el TSCU dual para pacientes adultos y para pediátricos.
- En el TSCU pediátrico, se desaconseja emplear unidades con compatibilidad <5/8 por su impacto en la supervivencia^{xvi,xvii}.

4.2. Particularidades para la selección de cordón según el tipo de protocolo de trasplante

El TSCU ha disminuido drásticamente en los últimos años. Entre las causas de esa disminución se encuentra la disponibilidad de protocolos para prevención de la EICH en TPH con donante haploidéntico o parcialmente incompatible. Por otra parte, los criterios “clásicos” de selección de unidades de SCU han quedado en desuso, por lo que se recogen a continuación los criterios de selección dentro de los Protocolos de Trasplante de SCU (TSCU) vigentes a nivel nacional: de TSCU infantil: Ver referencia Grupo GETMON

- a. **TSCU: indicaciones TSCU vigentes para pacientes pediátricos. Criterios de selección de la unidad de SCU y protocolos de acondicionamiento.**

El Grupo Español de Trasplante de Médula ósea en Niños (GETMON) elabora y actualiza de forma periódica las Guías de Trasplante de Sangre de Cordón Umbilical en edad pediátrica. Estas guías ofrecen unas directrices de actuación homogénea para uso por parte de los profesionales que realizan un trasplante de progenitores hematopoyéticos a partir de sangre de cordón umbilical

⁹ P.ej., HLA en alta resolución, genes HLA opcionales, anticuerpos anti-HLA, antígenos HLA parentales (NIMA/IPA), alorreactividad KIR, predicciones de alorreactividad T indirecta (PIRCHE), etc.

(SCU) en pacientes pediátricos. El objetivo es mejorar los resultados de esta tipología de trasplante a través de la introducción de criterios homogéneos de selección de la unidad óptima y de actualización del acondicionamiento a escoger para minimizar la toxicidad.

Se encuentran disponibles en: <https://www.geth.es>

b. TSCU dual para pacientes adultos

En este procedimiento, se coinfunden una unidad de SCU y progenitores CD34 seleccionados derivados de un donante adulto “auxiliar”. La hematopoyesis del donante auxiliar reducirá el tiempo al prendimiento de granulocitos comparado con otras modalidades de trasplante de SCU. Los progenitores del donante auxiliar son rechazados posteriormente por el cordón. El riesgo de enfermedad injerto-contra-huésped está minimizado por la depleción linfocitaria que se aplica por protocolo. En el Anexo I se recogen los criterios recomendados de selección actuales.

4.3 Procedimiento de selección de la unidad de SCU

- El REDMO recibirá una petición formal de búsqueda de SCU.
- REDMO realizará una búsqueda al inventario nacional e internacional al mismo tiempo siguiendo los criterios expuestos anteriormente.
- REDMO generará un documento sumario clasificando los cordones encontrados en función de la compatibilidad y por orden de celularidad.
- REDMO pondrá a disposición de los CT un servicio donde además se presentarán los cordones que se estimen mejores y una evaluación preliminar de su calidad.
- En respuesta a una petición del CT, se pedirá a los bancos de origen la realización de todos los estudios de liberación que han de incluir al menos: la confirmación del HLA, idealmente a partir de un piloto unido a la bolsa de trasplante; la verificación de la celularidad reportada, a partir de una muestra de referencia para CN y CD34; un estudio funcional basado en CFU, o en viabilidad CD34, en función del tiempo disponible. En cualquier caso, no se recomienda proceder si la muestra de SCU no ha mostrado crecimiento en el cultivo clonogénico.

5. DONANTES Y UNIDADES DE SCU DE REDMO PARA PACIENTES EXTRANJEROS

5.1. SP/MO

Para solicitar una donación de medula ósea o de sangre periférica a un donante de REDMO se **exigirá** que la indicación del trasplante esté incluida en el listado de indicaciones de inicio de búsqueda vigente en nuestro país y que el DnE comparta con el paciente el mismo grado de identidad exigido para los TPH-de DnE nacionales. En el supuesto de recibir una solicitud para una donación que no alcance estos criterios de compatibilidad, se solicitará la opinión del Comité de Expertos de la Subcomisión Nacional de Trasplante Hematopoyético.

5.2. SCU

Estos criterios no serán aplicables a las unidades de SCU incluidas en REDMO, dejando a criterio de cada banco de SCU si la unidad solicitada debe suministrarse o no.

6. ACCESO AL INVENTARIO DE SCU TIPIFICADO PARA LA VARIANTE CCR5-DELTA32

En el caso de solicitarse una unidad de SCU con la variante CCR5-delta 32 en homocigosidad, se deberá revisar si se trata de un fenotipo HLA único. En ese caso, la liberación de la unidad se realizará después de la consulta y aprobación del comité de expertos. Este inventario tiene prioridad para tratar a enfermos con HIV y alguna de las enfermedades listadas en la indicación de TPH.

ALGORITMO PARA LA BÚSQUDA DE DONANTES NO EMPARENTADOS (DnE)

1. ¿EXISTEN DONANTES FAMILIARES VÁLIDOS?

- Donante familiar ideal o aceptable a criterio del Centro de Trasplante

NO

2. ¿CUMPLE REQUISITOS del "Documento de indicaciones de búsqueda de DnE"?

NO

SÍ

3. INICIO DE BÚSQUDA

- Formulario de inicio a REDMO
- Estudio HLA de paciente (VERIFICADO EN SEGUNDA MUESTRA) y familia
- Anticuerpos anti-HLA (MUY RECOMENDABLE)

SÍ

Consulta al Comité de expertos en TPH de la ONT
(Informe clínico detallado con justificación y evaluación de comorbilidades)

4. SELECCIÓN DEL DNE

- **Compatibilidad HLA ideal:**
 - 10/10 identidades en HLA A, B, C, DRB1 y DQB1 (alta resolución).
- **Compatibilidad HLA aceptable:**
 - 1 diferencia en cualquier locus HLA (9/10, 7/8 en donantes internacionales).
 - 2 diferencias (8/10), siempre que una o ambas, sean en DQB1.
 - **Verificar la ausencia de DSA.**
- **Otros criterios:** edad, sexo biológico, serología CMV, peso, AB0...

EN TODOS: confirmar fenotipos HLA de donante y receptor y estudiar anticuerpos anti-HLA I y II previo a solicitar el DNE

ALGORITMO PARA LA BÚSQUEDA DE SANGRE DE CORDÓN UMBILICAL (SCU)

1. ¿EXISTEN DONANTES FAMILIARES VÁLIDOS?

- Donante familiar ideal o aceptable a criterio del Centro de Trasplante

NO

2. ¿CUMPLE REQUISITOS del "Documento de indicaciones de búsqueda de DnE"?

NO

Consulta al Comité de expertos en TPH de la ONT
(Informe clínico detallado con justificación y evaluación de comorbilidades)

SÍ

3. INICIO DE BÚSQUEDA

- Formulario de inicio a REDMO
- Estudio HLA de paciente y familia
- Anticuerpos anti-HLA

SÍ

4. SELECCIÓN DE LA UNIDAD DE SCU

- **Compatibilidad HLA ideal:**
 - 8/8 identidades en HLA A, B, C y DRB1 (alta resolución).
- **Compatibilidad HLA mínima:**
 - Hasta 2 diferencias (4/6) o hasta 4/8 en alta resolución, siempre que ambas no sean en DRB1.
 - En niños, mejor identidad $>4/6$ y $\geq 5/8$.
 - **Verificar la ausencia de DSA**
- **Considerar siempre las unidades ready to ship (consultar a REDMO)**

EN TODOS: confirmar fenotipos HLA de donante y receptor y estudiar anticuerpos anti-HLA I y II previo a solicitar la unidad de SCU.

- **Celularidad precongelación:**
 - **Adultos:** CNT $>1,5$ E7/kg y CD34+ >5 E6.
 - **Infantiles y Enf. No malignas:** CNT >3.5 E7/kg y CD34+ $>1,7$ E5/kg.
- **Se recomienda realizar el trasplante siguiendo protocolos de referencia de las sociedades científicas: GETH-GETMON.**
- **Otros factores:** acreditación del banco, compatibilidad ABO, año congelación, procesamiento, banco de origen, otros factores inmunogenéticos, etc.
- **Considerar consulta a expertos en selección y trasplante de SCU**

ANEXO I. CRITERIOS DE SELECCIÓN EN EL TSCU DUAL PARA PACIENTES ADULTOS

1. Selección de la unidad de SCU

- Celularidad: $\geq 5 \times 10^6$ de células CD34+; $\geq 1,5 \times 10^7$ de células nucleadas totales/Kg; y $\geq 10^4$ de CFU-GM/kg. Cuando la compatibilidad HLA esté en el límite bajo, se preferirán celularidades superiores a las indicadas.
- Compatibilidad HLA:
 - Valorar todos los genes de los que se disponga de información y con la mejor resolución disponible, procurando que no existan más de dos incompatibilidades mayores en sentido rechazo de la SCU. En esta línea, y dado el bajo riesgo de EICH, no se valorarán incompatibilidades HLA que aparecen sólo en sentido ICH cuando la SCU es homocigótica en cualquier gen HLA para un alelo compartido con el paciente.
 - Preferiblemente, evitar incompatibilidades HLA de clase II, incluyendo las alélicas de alta resolución, salvo las homocigosis detalladas en el punto anterior.
 - Cuando no se disponga del fenotipo HLA-C de una unidad de SCU, tener en cuenta que muchas incompatibilidades HLA-B suelen implicar otras en HLA-C por desequilibrio de ligamiento; en estas circunstancias, y en igualdad de condiciones de dos unidades, pueden ser preferibles las incompatibilidades en HLA-A que en HLA-B.
 - Evitar, si es posible, unidades contra las que el paciente tenga DSA.
- Otras características preferibles de la SCU
 - Isogrupo ABO o compatible
 - Antigüedad <10 años
 - Fraccionado (volúmenes habitualmente en torno a 25 ml)
 - Disponibilidad de datos de CFUs precriopreservación
 - Banco acreditado

2. Selección del donante auxiliar

- Celularidad: $2,5-3,0 \times 10^6$ de células CD34+/kg y $< 10^4$ de CD3+/kg
- Compatibilidad HLA:
 - El donante auxiliar preferible es un familiar haploidéntico. No obstante, también pueden utilizarse familiares que no compartan ningún haplotipo HLA y donantes no consanguíneos sin compatibilidad HLA, como cónyuges y otros donantes voluntarios allegados al paciente.
 - Evitar siempre que el donante auxiliar tenga una identidad HLA con el paciente mayor que haploidéntico, para evitar su prendimiento a largo plazo, y nunca más compatible con el paciente que la SCU.
 - Evitar, si es posible, donantes auxiliares contra los que el paciente tenga DSA.
- Otras características: preferible serología de CMV coincidente con el paciente y cumplimiento de criterios generales como donante de progenitores hematopoyéticos.

BIBLIOGRAFÍA

- ⁱ <https://www.ont.es/wp-content/uploads/2023/06/Recomendaciones-compati-HLA-para-busquedas-DNE-y-SCU- -Nov-2020-1.pdf>
- ⁱⁱ Saber W, Opie S, Rizzo DJ, et al. Outcomes after matched unrelated donor versus identical sibling hematopoietic cell transplantation in adults with acute myelogenous leukemia. *Blood* 2012; 119 (17): 3908–3916. doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2011-09-381699>.
- ⁱⁱⁱ [Yakoub-Agha I et al.](#) Allogeneic Marrow Stem-Cell Transplantation From Human Leukocyte Antigen–Identical Siblings Versus Human Leukocyte Antigen–Allelic–Matched Unrelated Donors (10/10) in Patients With Standard-Risk Hematologic Malignancy: A Prospective Study From the French Society of Bone Marrow Transplantation and Cell Therapy. *JCO* **24**, 5695-5702(2006).DOI:[10.1200/JCO.2006.08.0952](https://doi.org/10.1200/JCO.2006.08.0952).
- ^{iv} Piemontese S, Labopin M, Choi G, et al. Older MRD vs. younger MUD in patients older than 50 years with AML in remission using post-transplant cyclophosphamide. *Leukemia* (2024) 38:2016–2022; <https://doi.org/10.1038/s41375-024-02359-8>.
- ^v <https://www.ont.es/wp-content/uploads/2023/06/Documento-Indicaciones-de-Busqueda-de-DNE-Julio-2019.pdf>
- ^{vi} Fleischhauer K, Shaw BE, Gooley T, Malkki M, Bardy P, Bignon JD, et al. Effect of T-cell-epitope matching at HLA-DPB1 in recipients of unrelated-donor haemopoietic-cell transplantation: a retrospective study. *Lancet Oncol.* 2012; 13: 366-74.
- ^{vii} Shaffer BC, Goptu M, DeFor TE, Maiers M, Bolaños-Meade J, Abboud R, Briggs AD, Khimani F, Modi D, Newcomb R, Shpall EJ, Bupp C, Spellman SR, Stefanski HE, Shaw BE, Auletta JJ, Devine SM, Jimenez Jimenez AM, Al Malki MM. Post-Transplant Cyclophosphamide-Based Graft-Versus-Host Disease Prophylaxis Attenuates Disparity in Outcomes Between Use of Matched or Mismatched Unrelated Donors. *J Clin Oncol.* 2024 Oct;42(28):3277-3286. doi: 10.1200/JCO.24.00184. Epub 2024 Jul 17. PMID: 39018507; PMCID: PMC11421565.
- ^{viii} Sanz J, Labopin M, Choi G, Kulagin A, Peccatori J, Vydra J, Reményi P, Versluis J, Rovira M, Blaise D, Labussière-Wallet H, Montoro J, Sica S, Meijer E, Itälä-Remes M, Schaap N, Bulabois CE, Piemontese S, Mohty M, Ciceri F. Younger unrelated donors may be preferable over HLA match in the PTCy era: a study from the ALWP of the EBMT. *Blood.* 2024 Jun 13;143(24):2534-2543. doi: 10.1182/blood.2023023697. PMID: 38657278.
- ^{ix} Bowden RA, Sayers M, Flournoy N, Newton B, Banaji M, Thomas ED, Meyers JD. Cytomegalovirus immune globulin and seronegative blood products to prevent primary cytomegalovirus infection after marrow transplantation. *N Engl J Med.* 1986; 314: 1006-10.
- ^x Ljungman P, Brand R, Einsele H, Frassoni F, Niederwieser D, Cordonnier C. Donor CMV serologic status and outcome of CMV-seropositive recipients after unrelated donor stem cell transplantation: an EBMT megafile analysis. *Blood* 2003; 102: 4255-60.

-
- ^{xi} Shaw BE, Logan BR, Spellman SR, Marsh SGE, Robinson J, Pidala J, Hurley C, Barker J, Maiers M, Dehn J, Wang H, Haagenon M, Porter D, Petersdorf EW, Woolfrey A, Horowitz MM, Verneris M, Hsu KC, Fleischhauer K, Lee SJ. Development of an Unrelated Donor Selection Score Predictive of Survival after HCT: Donor Age Matters Most. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2018 May;24(5):1049-1056. doi: 10.1016/j.bbmt.2018.02.006. Epub 2018 Feb 14. PMID: 29454040; PMCID: PMC5953795.
- ^{xii} Kongtim P, Di Stasi A, Rondon G et al. Can a female donor for a male recipient decrease the relapse rate for patients with acute myeloid leukemia treated with allogeneic hematopoietic stem cell transplantation? *Biol Blood Marrow Transplant*. 2015 Apr;21(4):713-9.
- ^{xiii} Sierra J, Storer B, Hansen JA, Bjerke JW, Martin PJ, Petersdorf EW, et al. Transplantation of marrow cells from unrelated donors for treatment of high-risk acute leukemia: the effect of leukemic burden, donor HLA-matching, and marrow cell dose. *Blood*. 1997; 89: 4226-35.
- ^{xiv} Cooley S, Weissdorf DJ, Guethlein LA et al. Donor selection for natural killer receptor genes leads to superior survival after unrelated transplantation for acute myelogenous leukemia. *Blood* 2010;116:2411-2419.
- ^{xv} Plan Nacional de SCU 2020-2025. <https://www.ont.es/wp-content/uploads/2023/06/PLAN-NACIONAL-DE-SANGRE-DE-CORDON-UMBILICAL-2020-2025-Marzo-2020.pdf>
- ^{xvi} Morishima Y, Watanabe-Okochi N, Kai S, et al. Selection of Cord Blood Unit by CD34⁺ Cell and GM-CFU Numbers and Allele-Level HLA Matching in Single Cord Blood Transplantation. *Transplant Cell Ther*. 2023 Oct;29(10):622-631. doi: 10.1016/j.jtct.2023.07.022. Epub 2023 Aug 2. PMID: 37536453.
- ^{xvii} Politikos I. Role of CD34⁺ Cell Dose and Allele-Level HLA Matching in Single-Unit Cord Blood Transplantation. *Transplant Cell Ther*. 2023 Oct;29(10): 589-591. doi: 10.1016/j.jtct.2023.09.006. PMID: 37827597.