

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

**Aprobado por la Comisión de Trasplantes del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud**

— 12 noviembre 2020 —

## GRUPO DE TRABAJO

Dra. Arancha Bermúdez  
Hospital Marqués de Valdecilla  
Santander

Dr. Francisco Boix  
Hospital Clínico  
Salamanca

Dr. Enric Carreras  
Director Médico del REDMO  
Fundación Josep Carreras  
Barcelona

Dr. Rafael Duarte  
Hospital Puerta de Hierro  
Majadahonda

Dr. Ildelfonso Espigado  
Hospital Virgen Macarena y Hospital Virgen del Rocío  
Sevilla

D<sup>a</sup>. Cristina Fusté  
Fundación Josep Carreras  
Barcelona

Dr. Jorge Gayoso  
Médico Adjunto  
Organización Nacional de Trasplantes

Dra. María Francisca González Escribano  
Hospital Virgen del Rocío  
Sevilla

Dra. Marta González-Vicent  
Hospital Niño Jesús  
Madrid

Dra. Maria José Herrero  
Banc de Sang i Teixits  
Barcelona

Dr. Manuel Muro  
Hospital Virgen de la Arrixaca  
Murcia  
Dr. Eduard Palou  
Hospital Clinic i Provincial

Barcelona

Dra. Dolores Planelles  
Centro de Transfusión Com. Valenciana  
Valencia

Dr. Sergio Querol  
Banc de Sang i Teixitis  
Barcelona

Dr. José Luis Vicario  
Centro de Transfusión de Madrid  
Madrid

Dr. Carlos Vilches  
Hospital Puerta de Hierro  
Majadahonda

Dra. Juliana Villa  
Directora Adjunta del REDMO  
Fundación Josep Carreras  
Barcelona

## 1. Introducción

Desde Junio de 2012, fecha en que se elaboró la cuarta versión del documento “Procedimiento de búsqueda de donantes histocompatibles no emparentados para trasplante de células progenitoras hematopoyéticas”, se han publicado nuevos estudios haciendo hincapié en el impacto del grado de compatibilidad HLA donante-receptor en los resultados del TPH de donante no emparentado (TPH-DnE)<sup>(1, 2, 3, 4, 5)</sup>. De igual modo, diversos análisis han evidenciado que los TPH-DnE realizados a partir de donantes con 10/10 identidades HLA pueden ofrecer resultados comparables a los obtenidos con hermanos HLA idénticos<sup>(6,7)</sup> y, en un estudio pendiente de ser refrendado por series más amplias, mejores que los obtenidos con hermanos con 9 de 10 identidades<sup>(6)</sup>. 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 pretende 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

El **donante ideal** para la práctica de un TPH es un hermano HLA genotípicamente idéntico al paciente, estableciéndose dicha identidad genotípica mediante determinación de los haplotipos HLA familiares. En dicho supuesto es suficiente la determinación de los *loci* A, B y DRB1 por técnicas de baja resolución.

Si no es posible realizar el estudio familiar para establecer la identidad genotípica, o alguno de los progenitores es homocigoto para una especificidad de baja resolución, el donante ideal sería un hermano en el que se hayan descartado incompatibilidades HLA mediante el tipaje de alta resolución de los *loci* HLA A, B, C, DRB1, DQB1, y opcionalmente el estudio en alta o baja resolución de los *loci* DRB3/4/5 y DPB1, en función de protocolos locales basados en los estándares de la *European Federation for Immunogenetics* (EFI).

En el supuesto de disponer de diversos hermanos compatibles puede plantearse ampliar el tipaje a los alelos DPB1, por su posible mayor grado de disparidad por recombinación, para seleccionar al hermano con mayor compatibilidad<sup>(1)</sup>.

**En cualquier caso, es obligado la confirmación del tipaje HLA sobre una segunda muestra del receptor y donante/s.** 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 de primero).

Si no se dispone de un donante ideal, puede considerarse **donante familiar aceptable** un hermano, progenitor o descendiente que presente una única diferencia HLA, analizando los *loci* A, B, C, DRB1, DQB1 por alta resolución, descartando además en el paciente la presencia de anticuerpos anti-HLA frente al donante (HLA-DSA).

En el supuesto de no existir un donante familiar ideal o aceptable puede iniciarse la búsqueda de un donante no emparentado en REDMO, siempre que **se cumplan los requisitos clínicos** indicados en el "Documento de indicaciones de búsqueda de donantes no emparentados"<sup>(7)</sup>. Podrá solicitarse el inicio de búsqueda, si el donante familiar aceptable no se considera adecuado por otras características (edad, comorbilidades, etc).

### 3. Búsqueda internacional de donante de médula ósea o sangre periférica

Para iniciar una búsqueda internacional en REDMO **serán necesarios todos los siguientes documentos:**

a) cumplimentar el **formulario de inicio de búsqueda** (a solicitar en REDMO)

b) **informe inmunológico de compatibilidad familiar**, donde se haya excluido la existencia de un donante familiar ideal o aceptable, como se ha detallado en el apartado anterior, mediante:

**b.1.) tipaje HLA del paciente, preferiblemente verificado en segunda muestra**, que contenga el estudio de los *loci* A, B, C, DRB1 y DQB1 y opcionalmente el DPB1 y DRB3/4/5 por técnicas de alta resolución, validado hace menos de 2 años en un laboratorio acreditado EFI. Es obligado que dicho tipaje se haya efectuado en el laboratorio afiliado al centro que va a efectuar el trasplante para cumplir con las indicaciones de la EFI que señalan que el tipaje de receptor y donante debe realizarse en el mismo laboratorio. Queda a criterio del Centro de Trasplante la aceptación de tipajes HLA de alta resolución realizados en laboratorios acreditados EFI de otros centros en el caso en que la búsqueda de donante sea de carácter urgente.

En el caso de que existan desequilibrios de ligamiento o alelos infrecuentes que condicionen la probabilidad de encontrar donante con la compatibilidad solicitada por el centro deberá hacerse constar en el informe antes de iniciar la búsqueda.

**b.2.) tipaje de los hermanos** que deberá incluir el análisis de los *loci* necesarios para evidenciar que existen dos o más diferencias HLA con el paciente en HLA A, B, C, DRB1 y DQB1.

**b.3.) tipaje de los padres** que deberá incluir, como mínimo, los *loci* A, B, C, DRB1 (baja resolución) para poder analizar los haplotipos del paciente, así como el análisis de los *loci* necesarios para evidenciar que existen dos o más diferencias HLA con el paciente, independientemente de que puedan ser donantes o no, dado que se precisa conocer la segregación haplotípica.

Si en el análisis de segregación haplotípica con el paciente y hermanos se han identificado los 4 posibles cromosomas y se objetivan dos o más diferencias teóricas, deberá hacerse constar en el informe inmunológico de compatibilidad HLA que se remita a REDMO.

**b.4.) determinación de anticuerpos anti-HLA clase I y II**, si está disponible al inicio de la búsqueda, tanto en DNE como en SCU.

El donante no emparentado ideal es aquel que comparte los mismos alelos que el paciente en todos los genes HLA. En la práctica habitual, se acepta

como **donante no emparentado ideal** aquel que presenta los mismos alelos HLA en alta resolución que el paciente en los *loci* A, B, C, DRB1 y DQB1 (donante con 10/10 identidades por técnicas de alta resolución). Es recomendable el estudio de los *alelos* DPB1 para valorar si, en caso de disponer de varios donantes, alguno de ellos tuviera un DPB1 idéntico o un “mismatch permisivo”, en cuyo caso sería el donante de elección<sup>(8)</sup>. Los mismatch no permisivos deberían minimizarse (BSHI Guideline), en particular en las enfermedades no malignas. Puede consultarse la lista de “mismatch permisivos y no permisivos” en: (<http://www.ebi.ac.uk/imgt/hla/dpb.html>), aunque existen otros modelos diferentes para su valoración.

De no localizarse un donante de estas características cuando el tratamiento del paciente así lo requiera, se considerará **donante no emparentado aceptable** para efectuar el TPH-DnE el que presente:

- una única diferencia HLA en cualquier locus (donante 9/10 por alta resolución)
- dos diferencias HLA (donante 8/10 por alta resolución), siempre que una de ellas, o ambas, recaigan en el DQB1.

**En cualquier caso, antes de la solicitud del donante, es obligado realizar la confirmación del tipaje HLA sobre una segunda muestra del receptor y donante/s y valorarse la presencia de anticuerpos anti-HLA específicos frente al donante/s (HLA-DSA).**

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.

Para efectuar búsquedas a partir de donantes no familiares con un grado menor de compatibilidad **será necesario** solicitar la autorización del Comité de Expertos de la Subcomisión Nacional de TPH, justificando los motivos por los que se quiere efectuar el TPH con un donante de estas características.

### **Elección entre varios donantes**

En los casos en que existan varios donantes no emparentados se recomienda a los centros de trasplante ampliar el tipaje a los *loci* DPB1 y DRB3/4/5, y considerar los siguientes criterios clínicos:

- Edad del donante: Hoy en día considerado el factor de mayor impacto en la supervivencia<sup>(9,10)</sup>.
- Donantes con identidad serológica frente al CMV<sup>(11,12)</sup>.
- Donantes varones, y de no existir, una mujer nulípara frente a una múltipara<sup>(13)</sup>.
- Donante de mayor peso (aspecto especialmente importante en los trasplantes de médula ósea)<sup>(14)</sup>.
- Donante con el mismo grupo ABO.
- Alorreactividad KIR<sup>(15)</sup>: a criterio del centro, dado que es potencialmente muy 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.

La **selección de donantes con alguna incompatibilidad** debería realizarse en colaboración con inmunólogos experimentados en el tema y siempre tras haber realizado, al menos en el receptor, una **determinación de anticuerpos anti-HLA clase I y II (HLA-DSA)** y, en caso de ser positivos, haber descartado que los anticuerpos vayan dirigidos contra los antígenos no compartidos con el donante.

En cualquier caso, dado que normalmente no se tipifican todos los *loci* HLA, **la determinación de anticuerpos anti-HLA debe efectuarse en todos los TPH-DnE y de SCU.**

Para **activar formalmente una donación** (work-up) **deberá** remitirse a REDMO una solicitud de activación y, si entre donante y receptor existe más de una diferencia HLA, según lo descrito anteriormente, la aceptación del TPH-DnE por parte del Comité de Expertos de la Subcomisión Nacional de Trasplante Hematopoyético si fuera precisa.

#### **4. Búsqueda de unidades de sangre de cordón umbilical (SCU)**

Esta búsqueda se diferencia de la de médula ósea o sangre periférica en los siguientes aspectos:

Para iniciar una búsqueda conjunta de DNE y SCU en REDMO **será necesario: a) y b) (b.1., b.2., b.3., b.4.)** iguales que en apartado 3.

Para búsquedas de SCU exclusivamente, en el apartado b.1. solo será necesario el tipaje del paciente en baja resolución para HLA-A y HLA-B (no inferior al nivel de split serológico), y alta resolución para HLA-DRB1, siendo iguales el resto de apartados.

Según recoge el Plan Nacional de SCU 2020-2025<sup>(16)</sup>, **la compatibilidad mínima debe ser 4/6** utilizando la baja resolución para HLA-A y HLA-B, y la alta resolución para HLA-DRB1. El uso de la tipificación alélica de alta resolución para HLA-A, -B, -C y -DRB1 está altamente recomendado. A igual grado de compatibilidad, son preferibles las unidades con más dosis celular. En los pacientes pediátricos, se desaconseja emplear unidades con compatibilidad 4/6 por su impacto en la supervivencia<sup>(17)</sup>.

La **unidad de SCU ideal** es aquella que comparte, como mínimo, los mismos alelos HLA en alta resolución que el paciente en los *loci* A, B, C y DRB1 (8/8) y tiene una celularidad precongelación superior a  $2 \times 10^7$  o  $3 \times 10^7$  células nucleadas en adultos y niños, respectivamente y a  $0,7 \times 10^5$  o  $1,8 \times 10^5$  células CD34+ en adultos y niños, respectivamente, por kilogramo de peso del receptor.

Se aceptarán para TPH unidades de SCU con un máximo de dos incompatibilidades considerando los *loci* A, B y C (DNA de baja resolución, excepto para los alelos B\*14, B\*15, B\*40 y B\*50 para los que se debe aportar el determinante serológico) y DRB1 (en alta resolución), siempre que las dos diferencias no se encuentren en este último locus. Debe tenerse en cuenta que diferencias en los *loci* DRB1 y HLA-B pueden conllevar diferencias en DQB1 y HLA-C, respectivamente. La participación de inmunólogos en la selección estaría muy recomendada, pudiéndose indicar ampliación de tipajes. En estos casos con 1 o 2 incompatibilidades es recomendable aumentar los dinteles de celularidad antes mencionados. Adicionalmente, debe considerarse la diferente celularidad necesaria en indicaciones malignas y no malignas, recomendando:

**Enfermedades malignas:** llegar a la cifra óptima de  $3,0 \times 10^7/\text{kg}$  para células nucleadas criopreservadas. Se debe tener en cuenta también el número de células CD34 + para predecir la probabilidad de recuperación de neutrófilos. Las CD34+ recomendadas en el momento de criopreservar deben estar en el rango de  $1,0-1,7 \times 10^5/\text{kg}$ . El grupo del Hospital La Fe de Valencia ha demostrado que se consiguen resultados similares con dosis de CNT criopreservadas  $> 150 \times 10^7$  y CD34+ totales  $> 70 \times 10^5$ .

**Enfermedades no malignas:** Se necesita más dosis celular, por lo que se ha establecido una dosis óptima de  $3,5 \times 10^7/\text{kg}$  de células nucleadas del producto criopreservado. Para los pacientes con síndromes de insuficiencia medular (por ejemplo, anemia aplásica o estados congénitos de insuficiencia de la médula ósea) o hemoglobinopatías, el número de células en el momento de la congelación debe ser superior a  $5,0 \times 10^7/\text{kg}$ . Esta dosis elevada también se aplica al CD34+ criopreservado que debería ser superior a  $1,7 \times 10^5/\text{kg}$ .

En ambos tipos de patologías, **el ensayo de colonias precursoras gránulo-monocíticas (CFU-GMs)** es importante para evaluar la capacidad funcional de las células progenitoras después de descongelar una alícuota o después de descongelar el producto, sin embargo, es difícil establecer una dosis generalizada de CFU-GM debido a las variaciones en el recuento entre centros. La utilización de medidas indirectas como la eficiencia clonogénica (cociente entre CD34 sembrado y colonias leídas) puede ayudar.

La selección de cordón se hace en dos etapas:

- **Etapa *sorting*:** esta se hace a partir de CNT y CD34+ en base a la compatibilidad HLA (6/6, 5/6 y 4/6) con criterios particulares para adultos y niños.
- **Etapa *ranking*:** Cuando se han identificado unidades en una misma categoría de compatibilidad y cumplen los criterios mínimos de células, ordenar en función de factores adicionales como tipaje en alta resolución para HLA-A,B,C,DRB1, presencia de anticuerpos HLA frente al donante (HLA-DSA) y otros factores como NIMA/IPA, KIR, PIRCHE, compatibilidad ABO, etc.

Se podrán tener también en cuenta **otros factores** como: 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.

REDMO actualmente envía un Excel con información suficiente para hacer algunos de estos cálculos y de esta manera los centros de trasplante puedan hacer sus propios rankings.

Dada la complejidad de algunos de estos cálculos, se propone la **creación de un grupo de expertos a nivel nacional para la selección más apropiada** de cordones si algún centro de trasplante lo requiere.

Si se desea efectuar un TPH de SCU con un grado de compatibilidad menor (<4/6 o 4/8 en alta resolución) **será necesario** obtener la autorización del Comité de Expertos de la Subcomisión Nacional de TPH, justificando los motivos por los que se quiere efectuar un TPH de estas características.

## **5. Donantes y unidades de SCU REDMO para pacientes extranjeros**

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 comparta con el paciente, el mismo grado de identidad exigido para los TPH-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.

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.

# ALGORITMO PARA LA BÚSQUEDA DE DONANTES NO EMPARENTADOS (DNE)

## 1. ¿EXISTEN DONANTES FAMILIARES VÁLIDOS?

### ➤ Donante ideal:

- Hermano HLA genotípicamente idéntico
- **Donante aceptable:**
- Cualquier familiar con 1 diferencia HLA en A, B, C, DR, DQ por alta resolución

NO

## 2. ¿CUMPLE REQUISITOS del "Documento de indicaciones de búsqueda de DNE"? (edad $\leq 70$ , indicación, etc)

NO

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

SÍ

SÍ

## 3. INICIO DE BÚSQUEDA

### ➤ Formulario de inicio a REDMO

### ➤ Informe inmunológico familiar:

- Tipaje HLA paciente** (HLA A, B, C, DR, DQ por alta resolución)
- Tipaje HLA hermanos** (posibles donantes)
- Tipaje HLA padres** (segregación de haplotipos)
- Anticuerpos anti-HLA I y II**

## 4. Elección entre varios DNE compatibles

- Recomendable ampliar tipaje de DPB1 (DP permisivos) y DRB3/4/5
- Evitar anticuerpos frente al donante (HLA-DSA)
- Considerar criterios clínicos:
  - Edad del donante
  - Identidad serológica frente CMV
  - Donantes varones, y de no existir, mujer nulípara frente a múltipara
  - Donante de mayor peso (importante en trasplante MO)
  - Donante isogrupo ABO.
  - Alorreactividad KIR: a criterio del centro.

**EN TODOS:** confirmar tipajes HLA de donante y receptor y repetir anticuerpos anti-HLA I y II previo a solicitar el DNE

### ➤ DNE ideal:

- donante con 10/10 identidades en HLA A, B, C, DRB1 y DQB1 (alta resolución). DP opcional, solo para diferenciar entre varios 10/10

### ➤ DNE aceptable:

- 1 diferencia HLA en cualquier locus (donante 9/10 por alta resolución)
- 2 diferencias HLA (donante 8/10), siempre que una, o ambas, sean en DQB1.

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

## 1. ¿EXISTEN DONANTES FAMILIARES VÁLIDOS?

### ➤ Donante ideal:

- Hermano HLA genotípicamente idéntico
- **Donante aceptable:**
- Cualquier familiar con 1 diferencia HLA en A, B, C, DR, DQ por alta resolución

NO

## 2. ¿CUMPLE REQUISITOS del "Documento de indicaciones de búsqueda de DNE"? (edad $\leq 70$ , indicación, etc)

NO

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

SÍ

SÍ

## 3. INICIO DE BÚSQUEDA

### ➤ Formulario de inicio a REDMO

### ➤ Informe inmunológico familiar:

- Tipaje HLA paciente** (HLA A, B, C, y DR por alta resolución. Si solo búsqueda de SCU: A y B en baja y DR en alta)
- Tipaje HLA hermanos** (posibles donantes)
- Tipaje HLA padres** (segregación de haplotipos)
- Anticuerpos anti-HLA I y II**

## 4. Elección entre varias unidades de SCU

### ➤ Celularidad precongelación:

- **Adultos:** CNT  $> 2 \times 10^7$  /kg y CD34+  $> 0,7 \times 10^5$  /kg
- **Infantiles:** CNT  $> 3 \times 10^7$  /kg y CD34+  $> 1,8 \times 10^5$  /kg

### ➤ Enfermedades no malignas:

- CNT  $> 3,5 \times 10^7$  /kg y CD34+  $> 1 \times 10^5$  /kg en general
- CNT  $> 5 \times 10^7$  /kg y CD34+  $> 1,7 \times 10^5$  /kg en insuficiencias medulares o hemoglobinopatías

### ➤ Otros factores: Anticuerpos anti-HLA (HLA-DSA), NIMA/IPA, KIR, PIRCHE, compatibilidad ABO, año congelación, procesamiento, banco de origen, etc.

### ➤ Considerar consulta a expertos SCU

**EN TODOS:** confirmar tipajes HLA de donante y receptor y repetir anticuerpos anti-HLA I y II

### ➤ SCU ideal:

- Unidad con 8/8 identidades en HLA A, B, C y DRB1 (alta resolución).

### ➤ SCU aceptable:

- Hasta 2 diferencias HLA (4/6) o hasta 4/8 en alta resolución, siempre que ambas no sean en DRB1.
- En niños, mejor identidad  $> 4/6$ .

## Bibliografía

---

- <sup>1</sup> Dehn J, Spellman S, Hurley CK, et al. Selection of unrelated donors and cord blood units for hematopoietic cell transplantation: guidelines from the NMDP/CIBMTR. *Blood* 2019;134(12):924-934.
- <sup>2</sup> Kollman C, Spellman SR, Zhang MJ et al. The effect of donor characteristics on survival after unrelated donor transplantation for hematologic malignancy. *Blood* 2016;127(2):260-267.
- <sup>3</sup> Horan J, Wang T, Haagenson M et al. Evaluation of HLA matching in unrelated hematopoietic stem cell transplantation for non-malignant disorders. *Blood* 2012;120(14):2918-2924.
- <sup>4</sup> Fleischhauer K, Ahn KW, Wang HL et al. Directionality of non-permissive HLA-DPB1 T-cell epitope group mismatches does not improve clinical risk stratification in 8/8 matched unrelated donor hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2017;52(9):1280-1287.
- <sup>5</sup> Morishima Y, Kashiwase K, Matsuo K et al. Biological significance of HLA locus matching in unrelated donor bone marrow transplantation. *Blood* 2015 ;125 :1189-1197.
- <sup>6</sup> Ciurea SO, Saliba RM, Rondon G, Patah PA, Aung F, Cano P, et al. Outcomes of patients with myeloid malignancies treated with allogeneic hematopoietic stem cell transplantation from matched unrelated donors compared with one human leukocyte antigen mismatched related donors using HLA typing at 10 loci. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2011; 17: 923-9.
- <sup>7</sup> Documento de indicaciones de búsqueda de donantes no emparentados. Aprobado por la Comisión Nacional de Trasplantes. 3 de Julio de 2019
- <sup>8</sup> 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.
- <sup>9</sup> Kollman C, Howe CW, Anasetti C, Antin JH, Davies SM, Filipovich AH, et al. Donor characteristics as risk factors in recipients after transplantation of bone marrow from unrelated donors: the effect of donor age. *Blood* 2001; 98: 2043-51.
- <sup>10</sup> Shaw BE, Logan SR, Spellman SR et al. Development of an unrelated donor selection score predictive of survival after HCT: donor age matters most. *Biol Blood Marrow Transplant* 2018;24(5):1049-1056.
- <sup>11</sup> 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.
- <sup>12</sup> 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.
- <sup>13</sup> Atkinson K, Horowitz MM, Gale RP, van Bekkum DW, Gluckman E, Good RA, Jacobsen N, Kolb HJ, Rimm AA, Ringden O. Risk factors for chronic graft-versus-host disease after HLA-identical sibling bone marrow transplantation. *Blood*. 1990 15; 75: 2459-64.
- <sup>14</sup> 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.
- <sup>15</sup> 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.
- <sup>16</sup> Plan Nacional de Sangre de Cordón Umbilical 2020-2025. Aprobado por la Comisión Nacional de Trasplantes 31 de marzo de 2020.
- <sup>17</sup> Atsuta Y, Kanda J, Takanashi M et al. Different effects of HLA disparity on transplant outcomes after single-unit cord blood transplantation between pediatric and adult patients with leukemia. *Haematologica* 2013; 98(5):814-822.