



Guías Prácticas Clínicas

PARA EL TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS

Aprobadas por la Sociedad Chilena de Hematología SOCHIHEM 2017

Sociedad Chilena de Hematología

Bernarda Morin 488, segundo piso, Providencia, Santiago, Chile

Fono +56 227 535 565 | Fax +56 222 683 394 | sochihem@smschile.cl | sochihem@gmail.com



Declaración

Este documento es una guía general para el manejo adecuado del trasplante de progenitores hematopoyéticos, que debe ser utilizada con el adecuado juicio médico para cada individuo. La Guías se realizaron con el objetivo de proporcionar información para facilitar las decisiones médicas y están basadas en la mejor información disponible hasta marzo 2015.

Conflicto de interés

El desarrollo de estas guías de práctica clínica ha sido realizado por trabajo no remunerado de un grupo médico de la Sociedad Chilena de Hematología. No hay conflictos de interés declarados.

Actualización periódica

Nueva información científica disponible que se considere importante será posteriormente en forma periódica discutida en la SOCHIHEM y deberá ser aprobada para su inclusión.

Autores

Versión 2.0

Los siguientes especialistas, han contribuido con la elaboración de esta guía clínica.

Dr. Mauricio Sarmiento
Dr. Matías Sánchez del Villar

Aprobación de la guía por hematólogos a cargo de revisión de guías clínicas: Dra. Carmen Cao Pochintesta, Dra. Gloria Rubio Arancibia y Dra. Patricia Fardella Bello.

Sociedad Chilena de Hematología

Bernarda Morin 488, segundo piso, Providencia, Santiago, Chile

Fono +56 227 535 565 | Fax +56 222 683 394 | sochihem@smschile.cl | sochihem@gmail.com



ALCANCE DE LA GUÍA

Tipo de pacientes y escenarios clínicos a los que se refiere

Población de ambos sexos mayores de 15 años.

Usuarios a los que está dirigida la guía

- Médicos hematólogos y otros que intervienen el manejo y tratamiento de pacientes oncológicos adultos.
- Otros profesionales de salud con responsabilidades en la atención y cuidados de pacientes oncológicos: enfermeras, kinesiólogos, químicos farmacéuticos, tecnólogos médicos y psicólogos, entre otros.
- Directivos de instituciones de salud.

OBJETIVOS

Esta guía es una referencia para el manejo de pacientes con indicación de trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) en mayores de 15 años.

Sus objetivos son:

- Aportar recomendaciones sobre el manejo de trasplante de PH basadas en la mejor evidencia científica disponible, el consenso de los expertos, y adecuadas al contexto nacional.
- Disminuir la variabilidad de la atención en el manejo de TPH.

Sociedad Chilena de Hematología

Bernarda Morin 488, segundo piso, Providencia, Santiago, Chile

Fono +56 227 535 565 | Fax +56 222 683 394 | sochihem@smschile.cl | sochihem@gmail.com



TABLA DE CONTENIDOS

1. Introducción
2. Progenitores hematopoyéticos
3. Inmunología del trasplante: Sistema HLA y mHAg*
*Antígenos menores de histocompatibilidad.
4. Tipos de trasplante alogénico según compatibilidad HLA
5. Indicaciones de trasplante en hematología
6. Selección de receptor y donante
7. Preparación para el trasplante: Movilización, aféresis, criopreservación
8. Regímenes preparativos
9. Infusión
10. Migración y prendimiento
11. Tratamiento de soporte
12. Complicaciones relacionadas al trasplante
13. Cuidados del sobreviviente trasplantado
14. Bibliografía

Sociedad Chilena de Hematología

Bernarda Morin 488, segundo piso, Providencia, Santiago, Chile

Fono +56 227 535 565 | Fax +56 222 683 394 | sochihem@smschile.cl | sochihem@gmail.com



1. INTRODUCCIÓN

El trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) ofrece el potencial de curación en muchas enfermedades hematológicas. Consiste básicamente en la administración de progenitores hematopoyéticos (PH) ya sea de origen autogénico o alogénico, con el objetivo de administrar quimioterapia en altas dosis para erradicar la enfermedad de base, y en el caso de los trasplantes alogénicos, beneficiarse del efecto inmunológico que ejerce el injerto contra la enfermedad tumoral. En la práctica clínica actual, los PH pueden provenir de sangre periférica, sangre de cordón o de médula ósea.

Los trasplantes con PH autogénicos están indicados principalmente en mieloma múltiple, y linfomas en recaída quimiosensibles, los trasplantes alogénicos, tienen su indicación principal en los casos de leucemias agudas de mal pronóstico o en segunda remisión completa y en anemia aplásica.

Los avances en trasplantes hematopoyéticos han sido notables en las últimas décadas, con mejores técnicas de soporte, conocimiento de la inmunología del trasplante, mejores inmunosupresores e indicaciones más precisas y precoces, han ayudado a consolidar esta herramienta para mejorar la calidad y cantidad de vida de nuestros pacientes.

Es objetivo de la Sociedad Chilena de Hematología (Sochihem), analizar los antecedentes relevantes en TPH, y fomentar el trabajo colaborativo de los distintos grupos a nivel nacional.

La presente Guía, está dirigida a hematólogos y profesionales relacionados con las técnicas de trasplantes.

Sociedad Chilena de Hematología

Bernarda Morin 488, segundo piso, Providencia, Santiago, Chile

Fono +56 227 535 565 | Fax +56 222 683 394 | sochihem@smschile.cl | sochihem@gmail.com



2. PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS

Las células progenitoras hematopoyéticas adultas (*stem cells*, células madre o células troncales) tienen 2 características principales:

- Son capaces de hacer copias de si mismas por períodos largos de tiempo (autorrenovación).
- Pueden generar células maduras con funciones especializadas. Bajo señales específicas estas células se dividen, dando origen a células cada vez más diferenciadas, que serán las células sanguíneas maduras.

Los primeros usos terapéuticos de las células madre hematopoyéticas se inician a fines de los años 50. En 1959, El Dr. E. Donall Thomas, transplantó 2 pacientes portadores de leucemia linfoblástica aguda (LLA), acondicionados con radioterapia y trasplantados con progenitores singénicos. Los dos pacientes prendieron, pero fallecieron algunos meses después por recaída de la LLA. Sólo posteriormente se implementó el trasplante con donante autólogo.

El desarrollo de técnicas que identificaron antígenos tisulares humanos, así como la importancia de la histocompatibilidad (HLA) mejoraron el resultado de los trasplantes, siendo actualmente un procedimiento aceptado, con miles de pacientes tratados y curados de sus enfermedades hematológicas. Sin lugar a dudas, en la segunda mitad del siglo XX se generaron grandes avances en el desarrollo de los TPH, una completa revisión de esta historia ha sido resumida por el propio Dr. Thomas (Thomas E.D, Blume K.G).

Fuentes de células progenitoras hematopoyéticas.

El TPH es un proceso que implica la reconstitución del sistema hematopoyético del paciente después de la infusión de células hematopoyéticas recolectadas previamente. La fuente más común de células hematopoyéticas en adultos es la sangre periférica y corresponde al 80% de los trasplantes en esta población. La médula ósea como fuente de células hematopoyéticas corresponde a aproximadamente el 17% de los trasplantes, donde la células son recolectadas

Sociedad Chilena de Hematología

Bernarda Morin 488, segundo piso, Providencia, Santiago, Chile

Fono +56 227 535 565 | Fax +56 222 683 394 | sochihem@smschile.cl | sochihem@gmail.com



directamente de las crestas ilíacas bajo anestesia general. La sangre de cordón umbilical como fuente de células hematopoyéticas representa aproximadamente un 3% de los trasplantes en adultos y los resultados son comparables a lo observado con donantes no relacionados histocompatibles, en relación a supervivencia global, riesgo de recaída y toxicidad.

TIPOS DE TRASPLANTES DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS (TPH)

Los TPH pueden ser divididos en alogénicos o autólogos (autogénicos) dependiendo de si los PH son de otro individuo o propios.

El **TPH alogénico**, cuando el donante es diferente del receptor, puede ser clasificado en:

- ***donante familiar*** (hermano, padre o madre)
- **donante no relacionado**

En caso de compartir la mitad de los antígenos de histocompatibilidad (HLA), como lo que ocurre entre padres e hijos, se habla de trasplante **haploidéntico**. Aparte de la acción antitumoral del régimen preparativo, el efecto antitumoral de los PH alogénicos es mediado por la ***reacción injerto contra tumor*** (EICT), que consiste en la destrucción inmunológica del tumor residual por las células inmunológicas del donante.

Los trasplantes de donantes hermanos presentan menos problemas de rechazo y enfermedad injerto contra huésped (EICH) que los donantes no relacionados compatibles, por esa razón, los receptores de donantes no relacionados compatibles usualmente necesitan tratamiento inmunosupresor más intensivo en el periodo post trasplante.

El **TPH autólogo** corresponde a la infusión de las células hematopoyéticas propias del paciente para reconstituir todas las líneas celulares hematopoyéticas. Es utilizado para administrar dosis altas de quimioterapia con el objetivo de destruir la mayoría de las células tumorales residuales y después rescatar al paciente de una aplasia medular permanente.

Sociedad Chilena de Hematología

Bernarda Morin 488, segundo piso, Providencia, Santiago, Chile

Fono +56 227 535 565 | Fax +56 222 683 394 | sochihem@smschile.cl | sochihem@gmail.com



3. INMUNOLOGÍA DEL TRASPLANTE

- Sistema HLA y mHAg*

- ***Antígenos menores de histocompatibilidad.**

El rol primario de las moléculas HLA es presentar péptidos antigénicos a los linfocitos T (LT), capacitándolo para reconocer antígenos ajenos al individuo y simultáneamente, prevenir el reconocimiento de autoantígenos.

Estas proteínas se encuentran organizadas en el complejo mayor de histocompatibilidad (CMH), que tiene más de 200 genes. Desde el punto de vista citogenético comprende una región de 4.2 Mpb de DNA, ubicada en el brazo corto del cromosoma 6, región 21.3.

El CMH se divide en 3 regiones: **HLA clase I, clase II y clase III.**

HLA clase I: Esta región posee 3 *locus*, A, B y C; y cada uno con 1601, 2125 y 1102 alelos respectivamente. Lo anterior grafica el gran polimorfismo que presentan estas moléculas. Cada individuo heterocigoto expresa por tanto 6 moléculas diferentes de HLA clase I en sus células. Tres alelos del padre y tres alelos de la madre. Las proteínas resultantes se ubican en la mayoría de las células nucleadas y en las plaquetas.

HLA clase II: Esta región posee 5 *locus*, DRB, DQA1, DQB1, DPA1, DPB1, con 1027, 44, 153, 32 y 149 alelos respectivamente. Por un problema de combinación de estas proteínas en la configuración de la molécula HLA, un individuo heterocigoto puede presentar entre 10 a 20 variantes. Las proteínas resultantes se distribuyen principalmente en Linfocitos B y células presentadoras de antígenos.

HLA clase III: Es una zona intermedia entre la clase I y la clase II, que codifica para un tipo diferente de proteínas, como son los genes del complemento y factor de necrosis tumoral.

En la práctica clínica se determinan las moléculas HLA-A, HLA-B y HLA-DRB, debiendo existir una compatibilidad en los 6 determinantes para definir a una pareja **donante-receptor como full match** ó compatibilidad 100 %. Se utilizan los términos **1 miss-match, 2 miss-match** cuando 1 ó 2 determinantes no son idénticos y **haploidéntico** cuando se comparte solamente la mitad.

El conjunto de genes HLA de un cromosoma se considera un **haplotipo** y se heredan en conjunto. Esto significa que dicha región se puede considerar como un solo gen traspasado por herencia mendeliana debido a la baja incidencia de recombinaciones meióticas entre los *locus* a este nivel.

Sociedad Chilena de Hematología

Bernarda Morin 488, segundo piso, Providencia, Santiago, Chile

Fono +56 227 535 565 | Fax +56 222 683 394 | sochihem@smschile.cl | sochihem@gmail.com



Para un paciente cualquiera, la probabilidad de tener un hermano 100% compatible, es 25%.

En la actualidad el reemplazo de técnicas serológicas, por técnicas moleculares, ha permitido el estudio más preciso del sistema HLA logrando una compatibilidad más precisa, lo cual se traduce en mejor prendimiento del injerto, mejor sobrevida global y menor incidencia de EICH.

Otros antígenos que participan en la respuesta inmune del trasplante alogénico son los antígenos menores de histocompatibilidad (mHAg). Estos mHAg, son péptidos polimórficos (que difieren entre donante y receptor) que, al ser presentados por las proteínas del sistema HLA a las células efectoras, generan respuestas inmunológicas que pueden llegar a ser muy potentes. Están relacionados con la EICH y con el EICT. Cuando los mHAg se expresan en las células tumorales del receptor, se genera EICT. Cuando los mHAg se expresan en células no hematopoyéticas, se genera EICH. (El rol de los mHAg, se revisa en Pérez y col.)

TIPIFICACION HLA

Conocer si donante y receptor son compatibles según los antígenos HLA clase I (-A, -B y -C) y y clase II (-DR y -DQ) es crítico para un trasplante exitoso.

Tipificación serológica: La tipificación serológica detecta proteínas HLA utilizando kits basados en anticuerpos. Permite detectar a nivel de ANTIGENO.

Tipificación molecular: El estudio molecular determina las secuencias de ADN de los genes HLA o ALELOS. Este es el que se utiliza en casi todos los centros de trasplante. Puede ser de alta resolución (ej HLA A*02:101 donde se detecta el alelo con la secuencia completa de la proteína HLA sintetizada, o de resolución intermedia (ej HLA-A*02) , donde se detecta el alelo sin toda la secuencia específica de la proteína HLA.

Las siguientes definiciones existen según el match HLA donante receptor:

- Un match HLA 8 de 8 ocurre cuando donante y receptor son iguales para HLA-A, HLA-B, HLA-C y HLA-DRB1 a nivel de alelo.
- Un match HLA 7 de 8 ocurre cuando donante y receptor tienen un único alelo o antígeno no coincidente en HLA-A, HLA-B, HLA-C, o HLA-DRB1.
- Un match HLA 6 de 6 corresponde a pares donante-receptor iguales para HLA-A, HLA-B, y HLA-DRB1 a nivel de alelo.

Sociedad Chilena de Hematología

Bernarda Morin 488, segundo piso, Providencia, Santiago, Chile

Fono +56 227 535 565 | Fax +56 222 683 394 | sochihem@smschile.cl | sochihem@gmail.com



4. TIPOS DE TRASPLANTE ALOGÉNICO SEGÚN COMPATIBILIDAD HLA

- 1) **Donante Full Match Hermano:** El donante es un hermano 100% compatible en *loci* HLA-A, HLA-B, y HLA-DR (match 6/6). Estudio de hermanos puede hacerse con baja resolución. No se requiere el estudio específico de HLA-C, dado que si es compatible en HLA-B, también lo será en HLA-C ya que HLA-B y HLA-C se heredan en conjunto por su proximidad en el cromosoma 6.
- 2) **Donante Full Match No Relacionado:** El donante debe ser compatible en al menos 8 ó más *loci* (HLA-A, HLA-B, HLA-DR y HLA-C) determinado por estudio molecular de alta resolución. Se obtiene de bancos internacionales de donantes.
- 3) **Donante Cordón:** El donante es al menos compatible en 4/6 *loci* de HLA determinado por alta resolución en DR y baja en A y B.
- 4) **Donante Haploidéntico:** Utiliza un donante que comparte medio haplotipo. Puede ser hermano, padre, hijo, primo ó medio hermano, y es compatible en al menos 3/6 *loci* (HLA-A, HLA-B y HLA-DR) determinado por HLA de resolución baja.

El donante preferido habitualmente es el *donante full match hermano* dado el menor riesgo de mortalidad. En nuestro medio solo un 25% de los pacientes va a tener un donante hermano compatible. Las probabilidades de encontrar un *donante no relacionado full match* en registros internacionales (USA) es de un 35% para población hispana. Es por esto que un 75% de los pacientes utilizará un donante alternativo (*haploidéntico, cordón o no relacionado*). El costo de los donantes de cordón y no relacionado limita su aplicabilidad para los pacientes adultos en los países en desarrollo. Por estas razones se ha aumentado la utilización de un donante haploidéntico a nivel mundial especialmente en países con minorías en registros.

- **TRASPLANTE DE MÉDULA OSEA UTILIZANDO DONANTE RELACIONADO HAPLOIDENTICO Y CICLOFOSFAMIDA POST TRASPLANTE.**

Los donantes haploidénticos emergen como una alternativa viable para pacientes que no poseen un donante relacionado full match. Padres e hijos comparten un haplotipo y otros donantes relacionados, ya sea hermanos, medio hermanos ó primos pueden ser haplocompatibles con lo cual aumenta la posibilidad de encontrar un donante disponible.

Sociedad Chilena de Hematología

Bernarda Morin 488, segundo piso, Providencia, Santiago, Chile

Fono +56 227 535 565 | Fax +56 222 683 394 | sochihem@smschile.cl | sochihem@gmail.com



La principal barrera para el **trasplante haploidéntico** ha sido la alta tasa de Enfermedad Injerto Contra Huésped (EICH) aguda y crónica debido a la disparidad HLA. Series históricas revelan una incidencia de EICH aguda superior al 50% y EICH crónica > 80% en recipientes con compatibilidad HLA < 5-6/6. La administración de altas dosis de ciclofosfamida poco después de la infusión del injerto ha surgido como una importante alternativa para reducir el riesgo de EICH. La racionalidad detrás de esta técnica es que los linfocitos T del donante, activados por los antígenos de histocompatibilidad del receptor, presentarán una alta tasa de proliferación y serán susceptibles a la citotoxicidad de la ciclofosfamida. Por otro lado, los linfocitos T no aloreactivos encargados de mantener la inmunidad contra virus son resistentes a dicha toxicidad.

Luznik et al. reportan resultados de 68 pacientes con diversas enfermedades hematológicas que recibieron condicionamiento no mieloablativo con TBI, fludarabina y ciclofosfamida seguido de ciclofosfamida los días 3 y 4 post injerto. La mediana de implante de neutrófilos fue de 15 días, baja tasa de falla de injerto y tasa de EICH agudo fue de 6% al año. La tasa de mortalidad post trasplante fue de 15% al año.

Con el fin de mejorar estos resultados, posteriormente se utilizaron regímenes mieloablativos. Raiola et al. utilizando esquemas ó regímenes con quimioterapia y TBI reportaron una incidencia de EICH aguda de 12% y crónica de 10%. La mortalidad por trasplante fue de 18% y la recaída de 26%, con una supervivencia a 2 años de 68%.

Diversos estudios internacionales han confirmado resultados similares de supervivencia.

En la experiencia nacional, demostrada por dos centros en pacientes con distintas enfermedades hematológicas con distintos regímenes de acondicionamiento y ciclofosfamida postrasplante, se observa una supervivencia a 2 años cercana a 60% con mortalidad por trasplante de 18% y tasa a de EICH II-IV de 30% y crónica de 10%. Esto hace del trasplante haploidéntico con ciclofosfamida postrasplante una alternativa para pacientes sin donante compatible en países en desarrollo como el nuestro.

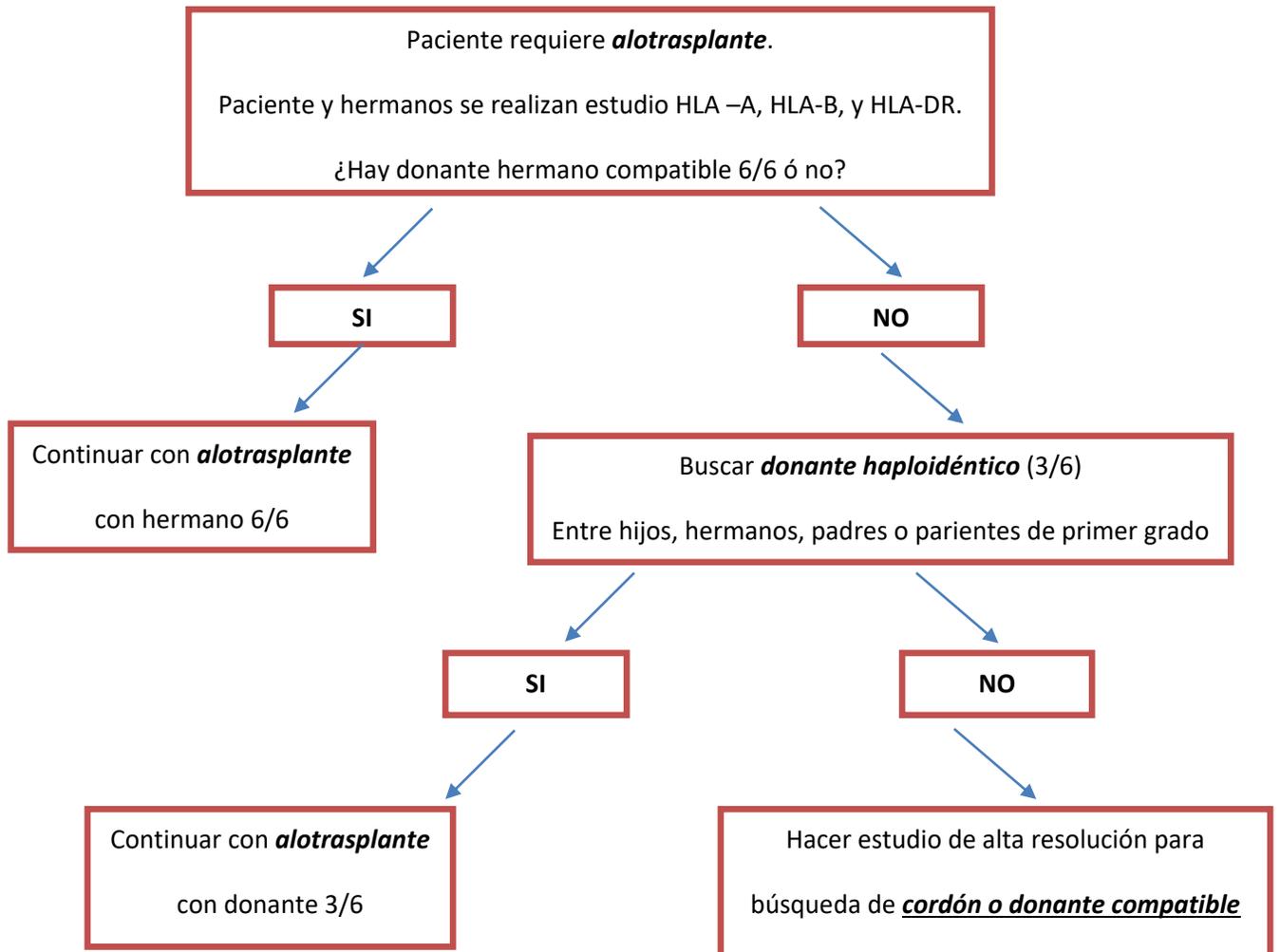
Sociedad Chilena de Hematología

Bernarda Morin 488, segundo piso, Providencia, Santiago, Chile

Fono +56 227 535 565 | Fax +56 222 683 394 | sochihem@smschile.cl | sochihem@gmail.com



Selección del donante óptimo para trasplante alogénico en adultos



Sociedad Chilena de Hematología

Bernarda Morin 488, segundo piso, Providencia, Santiago, Chile

Fono +56 227 535 565 | Fax +56 222 683 394 | socihem@smschile.cl | socihem@gmail.com



5. INDICACIONES DE TRASPLANTE EN HEMATOLOGÍA

Diversos factores clínicos deben considerarse al momento de elegir entre el mejor donante y tipo de injerto, incluyendo la enfermedad de base, etapa de la enfermedad, estado de remisión y la urgencia con la cual se requiere el trasplante.

El **donante compatible relacionado** sigue siendo el donante de elección; sin embargo estudios internacionales y nacionales confirman que los resultados son similares para **donante full match emparentado y no emparentado, cordón y haploidéntico**. Con esta consideración en la indicación de trasplante decidimos no diferenciar según el tipo de injerto, siguiendo las recomendaciones de las sociedades americana y europea de trasplante (ASBMT y EBMT).

Se categorizaron las indicaciones según cuatro definiciones :

- 1) **Estándar:** indicación fundamentada por estudios clínicos y/ó estudios observacionales de alta calidad (ej. estudios patrocinados por CIBMTR o EBMT).
- 2) **Evidencia Clínica:** en esta categoría se incluyen indicaciones donde no hay estudios clínicos u observacionales de gran tamaño , pero existen estudios uni ó multicéntricos de cohortes con morbimortalidad por trasplante **aceptable**. El trasplante debe considerarse opcional luego de evaluar los riesgos y beneficios para cada paciente.
- 3) **En estudio:** el trasplante se encuentra en estudios clínicos en etapa temprana de desarrollo.
- 4) **No recomendado**

Indicación y Status de enfermedad	Alogénico	Autólogo
Leucemia Mieloblástica		
RC1, bajo riesgo	No recomendado	No recomendado
RC1, riesgo intermedio	Evidencia Clínica	No recomendado
RC1, alto riesgo	Estándar	No recomendado
RC2	Estándar	No recomendado
RC3 o recaída precoz	Evidencia Clínica	No recomendado
Sin remisión	Evidencia Clínica	No recomendado

Sociedad Chilena de Hematología

Bernarda Morin 488, segundo piso, Providencia, Santiago, Chile

Fono +56 227 535 565 | Fax +56 222 683 394 | sochihem@smschile.cl | sochihem@gmail.com



Leucemia Aguda Promielocítica		
RC1	No recomendado	No recomendado
RC2, remisión molecular	Estándar	Estándar
RC2, sin remisión molecular	Estándar	No recomendado
RC3	Evidencia Clínica	No
Leucemia Linfoblástica		
RC1, Phi (-) bajo riesgo	No recomendado	No recomendado
RC1 Phi (-) alto riesgo	Estándar	No recomendado
RC1 Phi (+)	Estándar	No recomendado
RC2	Estándar	No recomendado
RC3	Evidencia Clínica	No recomendado
Sin remisión	Evidencia Clínica	No recomendado
Leucemia Mieloide Crónica		
Fase Crónica , Intolerante ITK	Evidencia Clínica	No recomendado
Fase Crónica, Refractario	Estándar	No recomendado
Fase acelerada	Estándar	No recomendado
Fase Blástica	Estándar	No recomendado
Síndrome Mielodisplásico		
Riesgo bajo/intermedio -1	Evidencia Clínica	No recomendado
Intermedio-2/Alto riesgo	Estándar	No recomendado
Leucemia 2^{aria} a terapia		
RC1	Estándar	No recomendado
Mielofibrosis y Mieloproliferativos		
Bajo riesgo	Evidencia Clínica	No recomendado
Riesgo Intermedio/alto	Evidencia Clínica	No recomendado
Enfermedades de células plasmáticas		
Mieloma , con respuesta inicial	En estudio	Estándar
Mieloma, con respuesta post recaída	Evidencia Clínica	Estándar
Mieloma refractario	Evidencia Clínica	Evidencia Clínica
Leucemia Células Plasmáticas	Evidencia Clínica	Evidencia Clínica
Síndrome de POEMS	No recomendado	Estándar, raro uso
Recaída post TMO autólogo	Evidencia Clínica	Evidencia Clínica
Linfoma de Hodgkin		
RC1 (PET negativo)	No recomendado	No recomendado
Recaída quimiosensible sin autotrasplante previo	En estudio	Estándar

Sociedad Chilena de Hematología

Bernarda Morin 488, segundo piso, Providencia, Santiago, Chile

Fono +56 227 535 565 | Fax +56 222 683 394 | sochihem@smschile.cl | sochihem@gmail.com



Recaída quimiosensible post auto trasplante	Estándar	No recomendado
Refractario Primario, quimioresistente	Evidencia Clínica	No recomendado
Linfoma Difuso de Células Grandes B		
RC 1	No recomendado	No recomendado
Recaída 1 quimiosensible	Evidencia Clínica	Estándar
Recaída post auto TMO	Evidencia Clínica	No recomendado
Refractario	Evidencia Clínica	No recomendado
Linfoma del Manto		
RC1	Evidencia Clínica	Estándar
RC-RP >1 sin autoTMO	Evidencia Clínica	Estándar
RC-RP >1 con autoTMO	Estándar	No recomendado
Linfoma Folicular		
RC1	No recomendado	No recomendado
Recaída enfermedad quimiosensible	Evidencia Clínica	Estándar
Recaída postautólogo quimiosensible	Estándar	No recomendado
Recaída postautólogo quimiorefractario	Evidencia Clínica	No recomendado
Linfoma No Hodgkin células T		
RC1 riesgo estándar	No recomendado	No recomendado
RC1 alto riesgo	Estándar	No recomendado
RC2	Estándar	No recomendado
RC3	Evidencia Clínica	No recomendado
Sin remisión	Evidencia Clínica	No recomendado
Linfoma de Burkitt		
RC1	Evidencia Clínica	Evidencia Clínica
Recaída quimiosensible	Evidencia Clínica	Evidencia Clínica
Recaída quimioresistente	Evidencia Clínica	No
Linfoma Primario SNC		
RC1/RC2 enfermedad quimiosensible	No recomendado	Evidencia Clínica
Otras enfermedades		
Anemia Aplástica Severa reciente diagnóstico o recaída	Estándar	No recomendado
Anemia de Fanconi	Estándar	No
Tumores Germinales recaída	No recomendado	Evidencia Clínica

Sociedad Chilena de Hematología

Bernarda Morin 488, segundo piso, Providencia, Santiago, Chile

Fono +56 227 535 565 | Fax +56 222 683 394 | sochihem@smschile.cl | sochihem@gmail.com



6.CRITERIOS EN LA SELECCIÓN DEL RECEPTOR Y DONANTE

- **Estudio HLA** : Una vez identificado que el paciente requerirá tratamiento consolidativo con trasplante alogénico se debe realizar estudio de HLA en sangre periférica en el paciente . El estudio HLA mínimamente aceptado es de resolución intermedia para alelos A, B y DR (en caso de donante full match, cordón o haploidéntico) y de alta resolución en A, B, DR, DQ para donante full match no emparentado. Es consenso que en el caso de las leucemias agudas se debe realizar estudio HLA al momento del diagnóstico para evitar retrasos y el riesgo de recaída.
- **Edad**: La edad en si no es una contraindicación para pacientes, ya que pacientes mayores pueden recibir condicionamientos no mieloablativos. Deben utilizarse factores funcionales que permitan estimar la mortalidad por este procedimiento. Muchos centros establecen un límite de 55 años para administrar condicionamiento mieloablativo.
- **Estado de enfermedad** : Se debe definir estado de remisión según mielograma, citometría de flujo, estudios moleculares y/o imágenes. Los mejores resultados se obtienen en pacientes en remisión completa de su enfermedad. Se acepta que estudios de remisión no deben tener más de un mes de antigüedad previo al trasplante.
- **Índice de comorbilidad de Sorror**: Este score permite estimar el riesgo de mortalidad por trasplante según las comorbilidades del paciente y el tipo de condicionamiento que se indica. Tiene un rango de 0-4 , y pacientes sobre 3 no deben recibir condicionamiento mieloablativo.
- **Estudio pre-trasplante** : Incluye estudio de función de órgano (Ecocardiograma , Función Hepática, Función renal, Estudio Espirometría y DLCO, EKG, estudio infeccioso, coagulación, evaluación dental, grupo y ABO, test de embarazo) y también debe incluir métodos de preservación de fertilidad.
- **Factores sociales y económicos**: La decisión de realizar trasplante debe considerar el soporte psicosocial del paciente que permita el manejo ambulatorio adecuado del mismo.

Sociedad Chilena de Hematología

Bernarda Morin 488, segundo piso, Providencia, Santiago, Chile

Fono +56 227 535 565 | Fax +56 222 683 394 | sochihem@smschile.cl | sochihem@gmail.com



Criterios generales de selección del candidato a trasplante de médula ósea

Enfermedad con indicación de trasplante

Donante disponible

Performance Karnofsky ≥ 70 para mieloablativo y ≥ 50 para no mieloablativo

Función renal adecuada con creatinina ≤ 2 mg/dl

Fracción de Eyección Cardíaca $\geq 35\%$

Pulmonar DLCO ajustado a HgB $\geq 35\%$

Función hepática sin cirrosis franca

Soporte psicosocial adecuado

Edad: condicionamiento sólo mieloablativo para menores de 55 años e intensidad reducida para menores de 75 años

CRITERIOS EN LA SELECCIÓN DE DONANTE DE STEM CELL

Luego de tomada la decisión de hacer un trasplante alogénico se dispondrá a buscar al mejor donante según la historia genealógica familiar del paciente. Según el grado de compatibilidad HLA se podrá realizar un trasplante alogénico con hermano compatible, haploidéntico, cordón, ó no relacionado según la experiencia de cada centro.

Sociedad Chilena de Hematología

Bernarda Morin 488, segundo piso, Providencia, Santiago, Chile

Fono +56 227 535 565 | Fax +56 222 683 394 | sochihem@smschile.cl | sochihem@gmail.com



Criterios para escoger un donante emparentado

1. **Evaluación de estado de salud de donante.** Se realiza una anamnesis y examen físico. Si bien ciertas enfermedades autoinmunes pueden transmitirse al donante, la presencia de éstas y/o diabetes no necesariamente excluyen a paciente de ser donante.
2. **Sexo:** Se prefiere donante masculino ó femenino nulíparo, debido a la alta tasa de GVH presente en trasplantados masculinos con donante femenino múltiparo.
3. **Evitar títulos de anticuerpos anti HLA A, B y DR en receptor .** El receptor puede presentar anticuerpos contra antígenos HLA de donante debido a transfusiones previas o a multiparidad. Se ha descrito alta tasa de rechazo de injerto en pacientes con trasplante haploidéntico y altos títulos de anticuerpos anti HLA (MFI < 1000 en Luminex) . Es por eso que se debe medir en todo potencial en trasplante haploidéntico la presencia de anticuerpos anti HLA en receptor. Este examen no es necesario en caso de donante full match , donante no emparentado ó cordón.
4. **Edad:** Idealmente edad < 40 años. El riesgo de mortalidad, GVH agudo falla de injerto es menor a menor edad del donante. Sin embargo donantes de 60 años no necesariamente son excluidos.
5. **Idealmente sin mismatch ABO,** aunque compatibilidad ABO y Rh no es requerida. En el caso de incompatibilidad ABO mayor, se debe depletar el injerto de glóbulos rojos dado el riesgo de reacción hemolítica.
6. **Idealmente sin mismatch en CMV.** Para pacientes CMV negativos se prefiere donante CMV negativo; para CMV positivo se prefiere donante CMV positivo.

Sociedad Chilena de Hematología

Bernarda Morin 488, segundo piso, Providencia, Santiago, Chile

Fono +56 227 535 565 | Fax +56 222 683 394 | sochihem@smschile.cl | sochihem@gmail.com



7. PREPARACIÓN PARA EL TRASPLANTE

Movilización y recolección de células hematopoyéticas

Para recolectar el número necesario de células hematopoyéticas (CH) ó progenitores hematopoyéticos (PH) y asegurar un rápido prendimiento, las recolecciones autólogas y alogénicas de células hematopoyéticas son realizadas mediante el procedimiento de leucaféresis de sangre periférica.

Para aumentar la concentración de CH en sangre periférica se aprovecha el aumento de estas CH en la fase de recuperación post quimioterapia (válido para recolecciones autólogas). Se utilizan medicamentos que movilizan las CH desde los nichos hematopoyéticos en médula ósea.

El más utilizado es el factor estimulante de colonias de granulocitos (Filgrastim, G-CSF). El Plerixafor se utiliza para movilizar las CH desde sus nichos medulares a la sangre periférica. Estos fármacos tienen distintas cinéticas de movilización y complicaciones asociadas. Una vez movilizadas a la sangre periférica, las CH necesitan ser recolectadas en un tiempo preciso debido al corto tiempo que permanecen en circulación en la sangre periférica. Para Filgrastim el máximo de movilización ocurre entre el 4º y 6º día de tratamiento. Para Plerixafor el máximo de movilización ocurre 12h. después de su administración subcutánea al ser combinado con Filgrastim.

El proceso de recolección se denomina **leucaféresis**: corresponde a la separación y remoción de los leucocitos de los otros componentes sanguíneos de la sangre a través de una máquina separadora de células. El producto final contiene una mezcla de distinto tipos de leucocitos, incluyendo los CH, en diferentes fases de maduración.

En la actualidad no se sabe claramente cuál de todos los componente es lo que determina la reconstitución hematológica definitiva, razón por la cual se prefiere usar el término Trasplante de Células ó Progenitores Hematopoyéticos, por sobre el término Trasplante de Células Madre Hematopoyéticas ó Trasplante de Médula Ósea.

Criopreservación

Posteriormente las células pueden ser ó no procesadas para su infusión en el receptor

Sociedad Chilena de Hematología

Bernarda Morin 488, segundo piso, Providencia, Santiago, Chile

Fono +56 227 535 565 | Fax +56 222 683 394 | sochihem@smschile.cl | sochihem@gmail.com



dependiendo si serán criopreservadas previo a su infusión ó habrá que depletarlas de glóbulos rojos, en caso de incompatibilidad de grupo sanguíneo.

En general las células son criopreservadas mediante la adición de sustancias crioprotectoras como el dimetilsulfóxido (DMSO) y protegidas en nitrógeno líquido, con temperaturas entre: - **130°C y -196 °C.**

En estas condiciones, los PH pueden ser guardados por años, sin conocerse con precisión el tiempo máximo de almacenamiento.

8.REGÍMENES PREPARATIVOS

El acondicionamiento es clave en el proceso de TPH.

La administración de quimioterapia en altas dosis persigue la erradicación de la enfermedad, pero se encuentra asociada a la mortalidad relacionada al trasplante. Errores en la aplicación del acondicionamiento pueden ser fatales para el paciente.

En TPH alogénicos los regímenes tradicionales son llamados **mieloablativos** y consisten en dosis máximas de quimioterapia/radioterapia con la intención:

1. De eliminar las células tumorales residuales
2. Suprimir la respuesta inmune del receptor para permitir el prendimiento de las células del donante y el desarrollo de EICT.

Debido a la alta toxicidad asociada con este enfoque y para poder incluir pacientes más añosos ó pacientes con comorbilidades significativas, se han desarrollado los acondicionamientos de intensidad reducida ó **no mieloablativos**.

El principio de estos regímenes es administrar drogas inmunosupresoras para permitir el EICT como evento principal de control antitumoral.

En TPH **autólogos**, el objetivo es administrar dosis altas de quimioterapia para eliminar las células tumorales residuales. Luego rescatar al paciente de la aplasia medular secundaria, con

Sociedad Chilena de Hematología

Bernarda Morin 488, segundo piso, Providencia, Santiago, Chile

Fono +56 227 535 565 | Fax +56 222 683 394 | sochihem@smschile.cl | sochihem@gmail.com



sus propias células recolectadas y almacenadas previamente. No existe EICT y el control de la enfermedad se debe a las altas dosis de quimioterapia.

Las drogas más utilizadas son ciclofosfamida, busulfán, fludarabina, melfalán, etopósido, citarabina, carmustina y globulina antitumoral. Existen regímenes de preparación que contienen quimioterapia en combinación con irradiación corporal total (ICT), sin embargo se están desarrollando nuevos protocolos sin ICT con similares resultados debido al alto riesgo de mielodisplasia y cánceres secundarios asociados a ICT.

Después de administrar el régimen de acondicionamiento, los pacientes desarrollan pancitopenia profunda por un período de al menos 10 días, que dependerá de la fuente de las células hematopoyéticas (*autólogas versus alogénicas*), el régimen de acondicionamiento (*mieloablativo ó no*) ó el desarrollo de infecciones.

Las dosis limitantes del acondicionamiento varían según el protocolo administrado, siendo la neumonía intersticial propia de la ICT; la mucositis y enfermedad venooclusiva de la combinación melfalán/ICT; complicaciones de sistema nervioso central y cutáneas para citarabina/ICT. Aunque difieren en sus complicaciones, no existe un esquema que haya demostrado ser mejor que otro en la supervivencia a largo plazo de los pacientes.

La administración de altas dosis de quimio/radioterapia requiere de un sistema de calidad y seguridad.

El sistema debe ser desarrollado en estrecha colaboración con el Departamento de Farmacia y con el equipo de enfermería. Debe incluir órdenes preimpresas y vigilar la correcta administración y dosis del medicamento. Los puntos de verificación son relevantes, donde al menos dos personas vigilen ó aprueben ciertas actividades.

9. INFUSIÓN

En general se infunden CH previamente criopreservadas con DMSO.

El descongelamiento debe ser al lado de la cama del paciente, con un baño termorregulado llenado con agua estéril.

Se debe disponer de los elementos necesarios para la infusión de las CH descongeladas, debiéndose infundir cada bolsa en un periodo de tiempo no superior a los 20 minutos, ya que

Sociedad Chilena de Hematología

Bernarda Morin 488, segundo piso, Providencia, Santiago, Chile

Fono +56 227 535 565 | Fax +56 222 683 394 | sochihem@smschile.cl | sochihem@gmail.com



podría decaer la viabilidad celular. Esto ocurre porque la concentración de DMSO al 10 % posee una osmolaridad elevada (300 mOsm/L) que es altamente tóxica para la célula. La infusión produce disconfort en el paciente: generalmente náuseas, vómitos, sensación de opresión precordial, desaturación de O₂.

Aunque esto es transitorio, en la mayoría de los centros premedican a los pacientes con antieméticos. También es aconsejable hacerlo con técnica aséptica, debido a que existe el riesgo de ruptura de una de las bolsas. En este caso hay que maniobrar lo más rápido y limpiamente posible, ya que el paciente ha recibido altas dosis de quimioterapia y una cantidad mínima de PH es indispensable.

10.MIGRACIÓN Y PRENDIMIENTO

Después de la infusión las células hematopoyéticas migran a sitios específicos en la médula ósea llamados nichos hematopoyéticos, donde residen, se autorenewan y se diferencian. Posterior al proceso de **migración y adhesión** a los nichos hematopoyéticos, se produce el prendimiento y la repoblación a largo plazo. Ambos procesos requieren de múltiples moléculas de adhesión incluyendo los ejes SDF-1/CXCR4, VLA4/VCAM-1 y CD44/ácido hialurónico.

Diez a catorce días después de la infusión comienza a haber evidencia de expansión medular y para los días 14-21 se pueden detectar neutrófilos en la sangre periférica. Los factores involucrados en el tiempo de recuperación neutrofílica incluyen:

- el uso de Filgrastim, durante la movilización y cosecha
- la intensidad de la quimioterapia pretrasplante
- el uso de sangre periférica versus médula ósea
- la presencia de infecciones.

Desde los días 18-21 se esperan células natural killers (NK) que proveerán respuesta antiviral.

La recuperación plaquetaria es más lenta requiriéndose intenso soporte transfusional durante el período de recuperación medular.

Los monocitos habitualmente son las primeras células en recuperarse y se anticipan a la recuperación de los neutrófilos y las plaquetas.

Sociedad Chilena de Hematología

Bernarda Morin 488, segundo piso, Providencia, Santiago, Chile

Fono +56 227 535 565 | Fax +56 222 683 394 | sochihem@smschile.cl | sochihem@gmail.com



11. TRATAMIENTO DE SOPORTE

El período postrasplante es un tiempo crítico para los pacientes debido a la pancitopenia profunda y prolongada. Durante este período hay un potencial significativo de morbilidad y mortalidad por agentes infecciosos, toxicidad por drogas y complicaciones hemorrágicas.

Se requieren de cuidados intensivos en una unidad de trasplante con experiencia para apoyar a estos pacientes y obtener resultados óptimos:

- **Productos sanguíneos**

Todos los pacientes CMV negativos (tanto durante el período del trasplante o posterior a él) deberían recibir productos CMV negativos (sangre y plaquetas). Los productos debieran ser irradiados ó leucodepletados para evitar alorespuestas T contra el huésped (EICH secundaria a transfusión). Las plaquetas debieran ser preferiblemente de donante único para reducir la exposición a aloantígenos. Para transfusión de glóbulos rojos se utiliza umbral de Hb < a 7 g/dL y para plaquetas se utiliza umbral < a 10 mil/mm³, excepto en caso de sangrado activo.

- **Factores de crecimiento**

Para trasplantes autólogos y alogénicos filgrastim acorta el tiempo de neutropenia postrasplante en 4-5 días sin disminuir significativamente la mortalidad por trasplante a 30 y 100 días. Las probabilidades de EICH aguda y crónica, supervivencia libre de leucemia y supervivencia global son similares, con y sin filgrastim. El uso de eritropoyetina no se recomienda.

- **Soporte nutricional**

Todo paciente debe ser evaluado nutricionalmente, sobre todo si consideramos la importancia de la nutrición en la inmunidad del paciente y en el desarrollo de complicaciones que prolonguen el período crítico del TPH. Los pacientes en trasplante son hipercatabólicos (quimioterapia, infecciones, EICH) pues presentan pérdidas intestinales y una marcada disminución en la ingesta.

Sociedad Chilena de Hematología

Bernarda Morin 488, segundo piso, Providencia, Santiago, Chile

Fono +56 227 535 565 | Fax +56 222 683 394 | sochihem@smschile.cl | sochihem@gmail.com



Hay que considerar que las variables clásicas de valoración del estado nutricional : como la albúmina no es útil por su larga vida media, y las pruebas de inmunidad y subpoblaciones celulares no son aplicables en el contexto de un trasplante.

En caso de desnutrición aguda es importante considerar:

- la **nutrición parenteral** en caso de ingesta < a 1000 calorías por más de 6 días ó nula por 3 días, que retrasa la alimentación oral y aumenta el riesgo de infecciones sometiendo al paciente a una serie de desequilibrios metabólicos que es necesario monitorizar adicionalmente.
- situaciones de **reposo intestinal**
- **desnutrición extrema** previo al trasplante

12.COMPLICACIONES RELACIONADAS AL TRASPLANTE

Enfermedad injerto contra huésped (EICH)

La EICH corresponde a una respuesta inmune de las células T del donante contra las células del receptor. Es la principal causa de morbilidad y mortalidad después del trasplante alogénico. Las causas exactas y patogénesis no están completamente aclaradas, pero se piensa que está causada por una reacción entre las células del donante y los antígenos clase I del receptor. Esta respuesta inflamatoria es aumentada por el daño intestinal causado por el condicionamiento que puede favorecer el paso de lipopolisacáridos bacterianos hacia el torrente sanguíneo; desea forma aumentando y manteniendo la tormenta citoquímica y el daño tisular.

La EICH ha sido dividida en 2 fases de acuerdo al tiempo de aparición de los síntomas:

La EICH aguda : cuando los síntomas aparecen dentro de los primeros 100 días del trasplante. La EICH aguda se gradúa en etapas 0 a IV (más severa) de acuerdo a la intensidad de síntomas y grado de alteración de los exámenes de laboratorio. Los órganos más comúnmente afectados son la piel, mucosas, tracto digestivo e hígado. La incidencia de EICH aguda depende de múltiples

Sociedad Chilena de Hematología

Bernarda Morin 488, segundo piso, Providencia, Santiago, Chile

Fono +56 227 535 565 | Fax +56 222 683 394 | sochihem@smschile.cl | sochihem@gmail.com



factores de riesgo siendo los más importantes el grado de disparidad HLA, donantes no relacionados, pacientes añosos, incompatibilidad de sexo, donantes previamente sensibilizados por transfusiones ó embarazo y donantes CMV positivos.

La EICH crónica : cuando los síntomas aparecen después de los 100 días del trasplante, aunque la correlación entre ambas formas de EICH no se conoce bien. De la misma manera, no todos los casos de EICH crónica son precedidos de EICH aguda, aunque éste es el principal factor de riesgo para EICH crónica.

Las medidas más efectivas para prevenir la EICH es la compatibilidad adecuada entre donante y receptor.

Otras medidas incluyen el uso de drogas inmunosupresoras postrasplante (metotrexato, ciclosporina, tacrolimus), anticuerpos inmunosupresores (anti-IL2 y anti-TNF), depleción T in vivo y ex vivo. Tratamientos experimentales incluyen la expansión ex vivo de células T regulatorias y células estromales mesenquimales.

- **Tratamiento y Manejo de EICH**

EICH aguda:

- Primera línea de tratamiento son los corticoesteroides.
- Segunda línea incluye altas dosis de corticoesteroides, globulina antitimocito, anticuerpos monoclonales anti-IL2 y anti-TNF, micofenolato mofetil
- fotoféresis extracorpórea y terapia celular.

EICH crónica: se desarrolla en más del 50% de los pacientes sobrevivientes de trasplantes alogénicos y afecta tanto la calidad de vida como la supervivencia. Las manifestaciones son similares a enfermedades autoinmunes sugiriendo una disregulación de las células T. Incluye manifestaciones cutáneas, hepáticas, oculares, orales, pulmonares, gastrointestinales y neuromusculares, aunque pudiera afectar cualquier órgano del cuerpo.

En contraste a la EICH aguda, se conoce muy poco relacionado a las causas y patobiología de la EICH crónica. Aparentemente, los antígenos menores de histocompatibilidad serían los responsables de esta enfermedad. Se piensa también que la estimulación crónica de las células T podría disregular su funcionamiento predisponiéndolas a la EICH crónica.

Sociedad Chilena de Hematología

Bernarda Morin 488, segundo piso, Providencia, Santiago, Chile

Fono +56 227 535 565 | Fax +56 222 683 394 | sochihem@smschile.cl | sochihem@gmail.com



El factor de riesgo más importante para EICH crónica es el antecedente de EICH aguda (30% de los pacientes sin EICH aguda vs. 90% de los pacientes con EICH aguda severa, desarrollarán EICH crónica).

Entre los pacientes sin EICH aguda ó con grado I, los receptores en > 20 años y el uso de donantes mujeres aloinmunizadas en receptores masculinos se asocian a una mayor frecuencia de EICH crónica.

La prevención de EICH crónica incluye drogas como la ciclosporina, metotrexato, tacrolimus, corticosteroides, depleción T in vivo y ex vivo y anticuerpos monoclonales.

El tratamiento de la EICH crónica:

- incluye drogas inmunosupresoras como corticoesteroides, ciclosporina, tacrolimus y fotoféresis extracorpórea.
- Otras alternativas incluyen talidomida, pentostatina y micofenolato mofetil.

La mayoría de las respuestas son parciales y hay múltiples efectos secundarios.

Síndrome de obstrucción sinusoidal (enfermedad venooclusiva)

El síndrome de obstrucción sinusoidal (SOS) es una complicación con una alta tasa de mortalidad, que puede ocurrir después de un trasplante alogénico ó autólogo. Dependiendo del condicionamiento la incidencia puede ser tan alta como el 50%. Casi el 50% de los pacientes condicionados con ICT ó ciclofosfamida desarrollarán SOS.

El examen de elección para certificar el diagnóstico es la biopsia hepática, pero dado la condición de gravedad de estos pacientes se opta por realizar el diagnóstico clínico basado en la presencia de ictericia, hiperbilirrubinemia de predominio conjugado, hepatomegalia dolorosa y ascitis con retención de fluidos, que se inicia 10-20 días después del inicio del régimen de condicionamiento.

No hay otros exámenes de laboratorio que permitan confirmar este diagnóstico. Se puede utilizar ácido ursodeoxicólico para la prevención de SOS, al igual que la infusión profiláctica de heparina en bajas dosis. No existe un tratamiento específico para esta complicación. Múltiples estudios

Sociedad Chilena de Hematología

Bernarda Morin 488, segundo piso, Providencia, Santiago, Chile

Fono +56 227 535 565 | Fax +56 222 683 394 | sochihem@smschile.cl | sochihem@gmail.com



han utilizado: corticosteroides, trombolíticos, shunts portosistémicos y N-acetilcisteína, sin eficacia demostrada. El uso de defibrotide se plantea como en un estudio fase 3 demostró un beneficio en sobrevida (38% versus 25% al día 100 p= 0,019).

Mucositis

La mucositis es muy común en el período neutropénico y corresponde a la descamación dolorosa del epitelio gastrointestinal. Aproximadamente el 100% de los pacientes desarrollará algún grado de mucositis después del régimen de condicionamiento y habitualmente se inicia 3-5 días después de la preparación, durando por alrededor de 7-14 días. Múltiples estudios han demostrado la correlación entre mucositis y uso de opiáceos, nutrición parenteral y neutropenia febril. A pesar de esto, la mucositis todavía está subreportada. Otras medidas para el manejo de la mucositis, una vez producida, incluyen anestésicos locales, protectores de mucosas, analgésicos tópicos e intravenosos.

Complicaciones infecciosas

La función del sistema inmune está severamente comprometida debido a múltiples factores incluyendo la enfermedad de base, quimioterapias previas, régimen de condicionamiento, ruptura de la barrera mucosa, EICH, drogas inmunosupresoras y la fuente de células hematopoyéticas.

Múltiples estudios han demostrado que la recuperación del sistema inmune puede tomar meses ó años e incluso en pacientes con EICH crónica nunca recuperarse totalmente.

Como una de las principales causas de morbimortalidad en pacientes trasplantados, la prevención y tratamiento de infecciones oportunistas es un problema constante para múltiples organizaciones relacionadas al TPH, como así también para los equipos de trasplante. Múltiples guías de manejo de infecciones peritrasplante han sido publicadas.

Principios generales en la prevención de enfermedades infecciosas

Hay 3 períodos postrasplante en relación a recuperación de las defensas del huésped. El período

Sociedad Chilena de Hematología

Bernarda Morin 488, segundo piso, Providencia, Santiago, Chile

Fono +56 227 535 565 | Fax +56 222 683 394 | sochihem@smschile.cl | sochihem@gmail.com



precoz corresponde a las primeras semanas post trasplante. El período medio corresponde al 2º y 3º meses postrasplante y el período tardío desde el 3º mes post trasplante.

Período precoz:

Se caracteriza por la neutropenia severa y daño de las barreras mucosas; el paciente está en riesgo de infecciones con agentes cutáneos y gastrointestinales. De esta forma, los gérmenes más comunes son bacilos gram negativos (E. Coli, Pseudomonas, Klebsiella y otros agentes entéricos) que pueden causar infecciones locales ó sepsis. Enterococos ó estreptococo viridans también pueden causar bacteremias.

Bacteremias secundarias a catéteres centrales son un problema frecuente y generalmente son secundarias a estafilococo epidermidis. Hongos también son frecuentes, incluyendo especies de Cándida y Aspergillus que pueden causar enfermedad diseminada.

Reactivaciones virales incluyen herpes simplex y varicela zóster. La reactivación del virus herpes tipo 6 ha sido implicado en la falla de injerto. El virus BK se ha asociado a encefalitis, hepatitis y cistitis. Adenovirus y rotavirus se asocian con enteritis. Virus respiratorios incluyen adenovirus, influenza, parainfluenza y virus respiratorio sincicial.

Consideraciones especiales hay para infecciones intrahospitalarias, incluyendo organismos resistentes. Así, la vigilancia de estafilococo aureus meticilinorresistente es necesaria y la cobertura con antibióticos de amplio espectro, incluyendo Vancomicina, puede ser apropiada en ciertas circunstancias de neutropenia febril sin foco. El enterococo resistente a vancomicina es común en deposiciones, pero habitualmente no es patogénico; sin embargo requerirá tratamiento si es aislado en la sangre. El clostridium difficile también puede ser problemático al causar diarrea y colitis, dado que muchos pacientes recibirán múltiples antibióticos en algún punto del trasplante.

Aislamiento de contacto y lavado de manos estricto son necesarios para prevenir brotes de patógenos intrahospitalarios.

Período de recuperación medio:

Se caracteriza por una inmunodeficiencia celular y humoral intensa, la aparición de EICH y el aumento de riesgo de reactivación de citomegalovirus (CMV).

Sociedad Chilena de Hematología

Bernarda Morin 488, segundo piso, Providencia, Santiago, Chile

Fono +56 227 535 565 | Fax +56 222 683 394 | sochihem@smschile.cl | sochihem@gmail.com



Período de recuperación tardío:

Se caracteriza por una inmunodeficiencia de células T. Múltiples estudios han demostrado que aunque la inmunidad innata se recupera relativamente rápido (semanas), los recuentos de células B y células T CD8+ pueden tomar varios meses en normalizarse y las células T CD4+ pueden tomar años en recuperarse, ó en efecto, nunca recuperarse en caso de haber EICH crónica.

Entre las infecciones más comunes en etapas tardías postrasplante están las infecciones por bacterias encapsuladas, reactivación de CMV que puede causar neumonía intersticial y compromiso de retina, además la reactivación de varicela zóster. Los pacientes también están en riesgo de neumonía por Pneumocistis jirovecii y Aspergillus sp.

Es mandatorio una adherencia estricta al lavado de manos y precauciones de aislamiento (tamizaje de visitas, filtros HEPA) durante el cuidado de pacientes trasplantados. Se deben evitar flores durante la hospitalización, vegetales y frutas sin lavar. También se recomienda una buena higiene oral y corporal. En la actualidad no se recomienda descontaminación intestinal con antibióticos.

La profilaxis rutinaria incluye sulfas contra P. jirovecii, aciclovir contra herpes simplex y varicela zóster.

La profilaxis para infecciones fúngicas es variable entre distintos centros según la epidemiología local. Las interacciones farmacológicas, toxicidades y costo han disminuido el entusiasmo por profilaxis universal. Un metanálisis realizado el año 2012 comparó fluconazol versus profilaxis para hongos filamentosos y demostró una reducción de 33% en el riesgo de infección fúngica invasiva, pero sin disminuir la mortalidad. Opciones incluyen el uso de azoles (fluconazol, voriconazol, posaconazol) ó equinocandinas (caspofungina, aniludafungina, micafungina).

Vacunación con vacunas inactivas puede realizarse desde el 6º mes postrasplante. Se han desarrollado guías para el manejo de infecciones oportunistas en pacientes sometidos a TCH <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr4910a1.htm>.

Sociedad Chilena de Hematología

Bernarda Morin 488, segundo piso, Providencia, Santiago, Chile

Fono +56 227 535 565 | Fax +56 222 683 394 | sochihem@smschile.cl | sochihem@gmail.com



Principios generales en el tratamiento de enfermedades infecciosas

El estudio debe estar dirigido hacia los agentes más comunes basado en el tiempo postrasplante. Ante la mínima sospecha de infección se debe hacer un estudio completo que incluya exámenes de sangre, orina, imágenes, serologías de CMV y hongos, entre otros.

El tratamiento habitualmente requiere del uso de antibióticos de amplio espectro y antifúngicos, lo cual debiera ser iniciado lo antes posible y sin esperar confirmación microbiológica. Para herpes simplex y varicela zóster se utiliza aciclovir en dosis terapéuticas. Para CMV se utiliza ganciclovir o foscarnet. Herpes simplex tipo 6 es tratado con ganciclovir ó foscarnet. Cándida albicans y tropicales son sensibles a fluconazol, pero las infecciones diseminadas pueden requerir caspofungina, aniludafungina, voriconazol ó anfotericina.

Otras especies de Cándida, como glabrata ó krusei, responden a voriconazol, equinocandinas ó anfotericina.

Para aspergillus el voriconazol y las equinocandinas son muy efectivos con menos efectos adversos que la anfotericina, que en la actualidad se prefiere la forma lipídica (liposomal) por ser menos nefrotóxica.

13. SEGUIMIENTO A LARGO PLAZO DE PACIENTE POSTRASPLANTE DE MÉDULA OSEA.

Los sobrevivientes de trasplante de médula ósea están en riesgo de desarrollar complicaciones relacionadas con la terapia, que pueden presentarse años después del tratamiento. Estas complicaciones han surgido como causas importantes de mortalidad. Se recomienda la detección temprana de éstas para obtener mejores resultados (ver tabla).

Las complicaciones más comunes a largo plazo del **trasplante autólogo** son la disminución de la función pulmonar, las infecciones, las enfermedades cardiovasculares y las neoplasias malignas secundarias.

Las complicaciones a largo plazo del **trasplante alogénico** incluyen la enfermedad crónica de injerto contra huésped (EICH), las infecciones, desarrollo de mielodisplasia / leucemia secundaria asociada al tratamiento, tumores sólidos secundarios, enfermedad cardíaca y pulmonar.

Sociedad Chilena de Hematología

Bernarda Morin 488, segundo piso, Providencia, Santiago, Chile

Fono +56 227 535 565 | Fax +56 222 683 394 | sochihem@smschile.cl | sochihem@gmail.com



Un porcentaje importante de los supervivientes de trasplante, en todas sus formas, regresarán a su hematólogo/oncólogo local para atención a largo plazo. Idealmente debiera existir una coordinación entre centro local y centro de trasplante para obtener los mejores resultados.

SEGUIMIENTO DE SOBREVIVIENTE TRASPLANTADO

Hemograma

Función Hepática

Ferritina

BUN/Creatinina

Perfil lipídico

Niveles de Vitamina D

TSH y T4 libre

Glicemia y HbA1C

Testosterona (hombres)

FSH y LH (mujeres)

Recuento CD4

Niveles de IgG

EKG

Ecocardiograma y EKG (opcional) al año

Función pulmonar al año

Evaluación oftalmológica: test de Schirmer y presión intraocular anual

Estado de inmunizaciones

Examen dental

Screening de cáncer apropiado para la edad

Chequeo de presión arterial

Sociedad Chilena de Hematología

Bernarda Morin 488, segundo piso, Providencia, Santiago, Chile

Fono +56 227 535 565 | Fax +56 222 683 394 | sochihem@smschile.cl | sochihem@gmail.com

14.BIBLIOGRAFÍA

- Thomas E.D, Blume K.G. Historical marker in the development of allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 5:341- 346 (1999).
- Thomas ED, Blume KG, Forman SJ and Appelbaum FR. *Thomas' Hematopoietic Cell Transplantation*. 3rd ed. Massachusetts: Blackwell Publishing, 2004.
- Copelan EA. Hematopoietic Stem-Cell Transplantation. *N Engl J Med* 2006;354:1813-26.
- Holler E. Risk assessment in haematopoietic stem cell transplantation: prevention and treatment. *Best Pract Res Clin Haematol* 2007;20:281-294.
- Geddes M, Storek J. Immune reconstitution following hematopoietic stem-cell transplantation. *Best Pract Res Clin Haematol* 2007;20:329-348.
- Schlomchik WD, Lee SJ, Couriel D, Pavletic SZ. Transplantation's greatest challenges: Advances in chronic graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant* 2007;13:2- 10.
- Bacigalupo A. Management of acute graft-versus-host disease. *Br J Haematol* 2007;137:87-98.
- BCSH/BSBMT Guideline: Diagnosis and Management of Venous-occlusive Disease (Sinusoidal Obstruction Syndrome) following Haematopoietic Stem Cell Transplantation. Versión 2013.
- Pérez C, Rabanales R, Larrondo M, Alfaro J. Frecuencia génica de antígenos menores de histocompatibilidad en la población chilena y estimación de sus efectos inmunológicos en el trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos. *Rev Med Chile* 2012;140:555- 560.
- Tomonari et al Using related donors other than genotypically HLA-matched siblings in allogeneic stem cell transplantation : a single center experience in Japan *Int J Hematology* 2002 76(4) : 354-359
- Gragert L et al HLA match likelihoods for hematopoietic stem-cell grafts in the U.S. registry. *N Engl J Med* 2014 Jul 24;371(4):339-48
- Gratwohl et al, Hematopoietic stem cell transplantation activity worldwide in 2012 and a SWOT analysis of the Worldwide Network for Blood and Marrow Transplantation Group including the global survey. *Bone Marrow Transplant* 2016 Jun;51(6):778-85.
- Luznik et al HLA haploidentical bone marrow transplantation for hematologic malignancies using non myeloablative conditioning and high dose post transplantation cyclophosphamide *Biol Blood Marrow Transplantation* 2008, 14 (11) : 1279-87
- Raiola AM et al Unmanipulated haploidentical bone marrow transplantation and post transplantation cyclophosphamide for hematologic malignancies after myeloablative conditioning *Biol. Bone Marrow Transplant* 2013 Jan;19(1):117-22
- ML Sorrow - 2014 Comorbidity-Age Index: A Clinical Measure of Biologic Age Before Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation, *JCO* 2014 Oct 10; 32(29): 3249–3256
- Solomon SR et al Haploidentical transplantation using T cell replete peripheral blood stem cells and myeloablative conditioning in patients with high-risk hematologic malignancies who lack conventional donors is well tolerated and produces excellent relapse-free survival: results of a prospective phase II trial *Biol Blood Marrow Transplant* 2012; 18(12):1859–66
- Solomon SR et al Total Body Irradiation-Based Myeloablative Haploidentical Stem Cell

Transplantation Is a Safe and Effective Alternative to Unrelated Donor Transplantation in Patients Without Matched Sibling Donors. *Biol Blood Marrow Transplant* 2015;21(7):1299–307.

- Raj K et al , Peripheral blood hematopoietic stem cells for transplantation of hematological diseases from related, haploidentical donors after reduced-intensity conditioning. *Biol Blood Marrow Transplant* 2014;20(6):890–5.
- McCurdy et al Risk-stratified outcomes of nonmyeloablative HLA-haploidentical BMT with high-dose posttransplantation cyclophosphamide *Blood* 2015;125(19):3024–31.
- Majhail NS et al Indications for Autologous and Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation: Guidelines from the American Society for Blood and Marrow Transplantation *Biol Bone Marrow Transplant* 2015 Nov;21(11):1863-9
- Sureda et al Indications for allo- and auto-SCT for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe, 2015 *Bone Marrow Transplant* 2015 Aug;50(8):1037-56
- Sánchez et al , Trasplante haploidentico con ciclofosfamida post trasplante , una alternativa para pacientes sin donante full match o cordón abstract SOCHIHEM 10 al 13 de Agosto de 2016, Puerto Varas Chile
- Sarmiento et al , Sobrevida de pacientes con donante full match es comparable a trasplante con donante haploidentico: experiencia de un centro . abstract SOCHIHEM 10 al 13 de Agosto de 2016, Puerto Varas Chile
- Champlin R et al, Who is the better donor for older hematopoietic transplant recipients: an older-aged sibling or a young, matched unrelated volunteer? *Blood* 2013 :blood-2012-08-453860
- Champlin et al Donor selection in T cell-replete haploidentical hematopoietic stem cell transplantation: knowns, unknowns, and controversies. *Biol.Bone Marrow Transplant* 2013 Feb;19(2):180-4
- Kapp M et al Systematic Nutritional Support in Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients *Biol Blood Marrow Transplant*. 2015 Oct;21(10):1707-13
- Soiffer et al Phase 3 trial of defibrotide for the treatment of severe veno-occlusive disease and multi-organ failure. *Blood* 2016 Mar 31;127(13):1656-65
- Mc Ethier et al, Mould-active compared with fluconazole prophylaxis to prevent invasive fungal diseases in cancer patients receiving chemotherapy or haematopoietic stem-cell transplantation: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *British Journal of Cancer* (2012) 106, 1626–37