

REPÚBLICA DEL PERÚ



RESOLUCION JEFATURAL

Surquillo, 20 de ENERO del 2016

**VISTOS:** El Informe N° 225-2015-DNCC-DICON/INEN de fecha 30 de diciembre de 2015, emitido por la Directora Ejecutiva del Departamento de Normatividad, Calidad y Control Nacional de Servicios Oncológicos, mediante el cual solicita y sustenta la aprobación del documento técnico normativo denominado: "Guía de Práctica Clínica para el Trasplante de Precusores Hematopoyéticos del Departamento de Oncología Pediátrica del INEN" y el Memorando N° 147-2015-DOP-DIMED/INEN de fecha 30 de abril de 2015, emitido por el Departamento de Oncología Pediátrica de la Dirección de Medicina;

**CONSIDERANDO:**

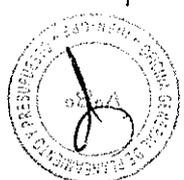
Que, mediante Ley N° 28748 se creó como Organismo Público Descentralizado al Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN), con personería jurídica de derecho público interno con autonomía económica, financiera, administrativa y normativa, adscrito al Sector Salud; calificado posteriormente como Organismo Público Ejecutor, en concordancia con la Ley Orgánica del Poder Ejecutivo;

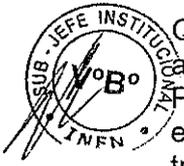
Que, el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN) tiene como misión proteger, promover, prevenir y garantizar la atención integral del paciente oncológico, dando prioridad a las personas de escasos recursos económicos; así como, controlar, técnica y administrativamente, a nivel nacional los servicios de salud de las enfermedades neoplásicas y realizar las actividades de investigación y docencia propias del Instituto;

Que, mediante Decreto Supremo N° 001-2007-SA, publicado en el Diario Oficial El Peruano con fecha 11 de enero del 2007, se aprobó el Reglamento de Organización y Funciones del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (ROF-INEN), estableciendo la jurisdicción, las funciones generales y estructura orgánica del Instituto, así como las funciones de sus diferentes Órganos y Unidades Orgánicas;

Que, el artículo 6° -literal i- del Reglamento de Organización y Funciones del INEN (ROF-INEN), señala que una de las funciones rectoras del INEN es: "Normar, planificar, organizar, conducir, difundir y evaluar la investigación oncológica, en el ámbito nacional, en coordinación con las entidades públicas y privadas, nacionales e internacionales, que fomentan y/o participan en la investigación científica de la salud y campos relacionados";

Que, el mismo artículo 6°, literal g- del Reglamento de Organización y Funciones del INEN (ROF-INEN), contempla otras de las funciones del INEN, como es: "Innovar, emitir y difundir, a nivel nacional, las normas, guías, métodos, técnicas, indicadores y estándares de los procesos de promoción de la salud, prevención de enfermedades neoplásicas, recuperación de la salud, rehabilitación y otros procesos relacionados específicamente con el campo oncológico";

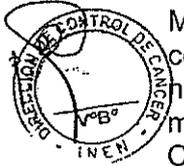




Que, el artículo 32° del Reglamento de Organización y Funciones del INEN (ROF-INEN), al referirse al Departamento de Pediatría Oncológica, precisa que: "El Departamento de Pediatría Oncológica es la unidad orgánica encargada de prestar atención especializada en oncología pediátrica a pacientes con enfermedades neoplásicas en el marco del tratamiento multidisciplinario del cáncer, de lograr la innovación, actualización y difusión de los conocimientos, métodos, técnicas y procedimientos para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento pediátrico oncológico, de proponer y participar en la formulación de las normas nacionales de manejo multidisciplinario del cáncer y de lograr la capacitación de los recursos humanos necesarios";



Que, el inciso k) del mismo artículo, al abordar el tema de la dependencia funcional y funciones de dicho Departamento, señala que: "(...) Depende de la Dirección de Medicina y tiene asignadas las siguientes funciones: k) Formular y proponer, en coordinación con las unidades orgánicas de la Dirección de Control del Cáncer, las normas técnicas de oncología pediátrica para la formulación de las normas técnicas de manejo multidisciplinario de los diferentes tipos de cáncer que deben desarrollar los Comités o instancias funcionales correspondientes, en los que debe participar según sea pertinente, en concordancia con la formalidad prescrita por el Sector";



Que, mediante los documentos de vistos se ha verificado que el instrumento técnico normativo denominado: "Guía de Trasplante de Precusores Hematopoyéticos del Departamento de Oncología Pediátrica del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN)", ha sido elaborada por el Departamento de Oncología Pediátrica y revisada y validada tanto por el Departamento de Normatividad, Calidad y Control Nacional de Servicios Oncológicos, como de la Dirección General de Control del Cáncer; contando además con una estructura válidamente definida en concordancia con los requisitos y condiciones previstas en la Resolución Ministerial N° 526-2011/MINSA del 11 de julio de 2011, por el cual se aprueban las "Normas para la Elaboración de Documentos Normativos del Ministerio de Salud", siendo de aplicación para el caso específico el artículo 6° -inc. 1.3- de dicho cuerpo normativo, lo cual da cuenta de su procedencia y autoriza su aprobación;

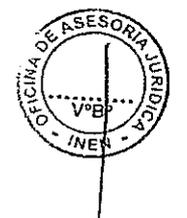
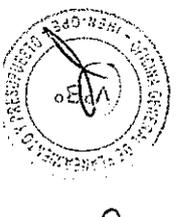
Contando con el visto bueno de la Sub Jefatura Institucional, de la Secretaría General, de la Dirección General de Control del Cáncer, de la Dirección General de Medicina, de la Dirección General de la Oficina General de Planeamiento y Presupuesto, de la Dirección General de la Oficina General de Administración, del Departamento de Normatividad, Calidad y Control Nacional de Servicios Oncológicos, del Departamento de Oncología Pediátrica y de la Oficina de Asesoría Jurídica;

De conformidad con las atribuciones establecidas en la Resolución Suprema N° 008-2012-SA y el literal x) del artículo 9° del Reglamento de Organización y Funciones del INEN, aprobado mediante Decreto Supremo N° 001-2007-SA, concordante con el literal g) del Artículo 6° del mismo cuerpo normativo;

**SE RESUELVE:**

**ARTÍCULO PRIMERO: APROBAR** el documento técnico normativo denominado: "Guía de Práctica Clínica para el Trasplante de Precusores Hematopoyéticos del Departamento de Oncología Pediátrica del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN)", la misma que como anexo forma parte integrante de la presente Resolución.

**ARTÍCULO SEGUNDO: ENCARGAR** el cumplimiento y la difusión del documento normativo aprobado a través de la presente Resolución a la Dirección de Medicina, en coordinación con la Dirección de Control del Cáncer, en el marco de sus respectivas competencias.



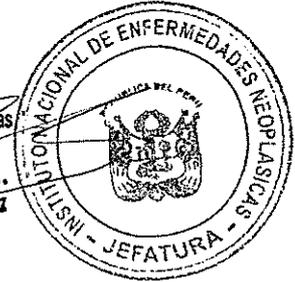
**ARTÍCULO TERCERO: ENCARGAR** su publicación en el Portal Web Institucional a la Oficina Ejecutiva de Comunicaciones de la Secretaría General del INEN.

**ARTÍCULO CUARTO: DÉJESE** sin efecto las disposiciones que se opongan a la presente Resolución.

**REGÍSTRESE, COMUNÍQUESE Y PUBLÍQUESE.**

Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas

*Dr. Julio Elias Abugattas Saba*  
Jefe (e) Institucional



# **INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS**

**DIRECCIÓN DE MEDICINA**

**DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA  
PEDIÁTRICA**



**GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA  
PARA EL TRASPLANTE DE PRECURSORES  
HEMATOPOYÉTICOS**

**Lima- Perú  
2015**

**Jefa Institucional**

Tatiana Vidaurre Rojas  
Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas

**Subjefe Institucional**

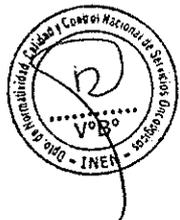
Julio Abugattas Saba  
Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas

**Director General de la Dirección de Medicina**

Henry Gómez Moreno  
Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas

**Director General de la Dirección de Control del Cáncer**

Carlos Santos Ortiz  
Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas



**Autores:**  
Departamento de Oncología Pediátrica

**Revisión y Validación:**  
Departamento de Normatividad, Calidad y Control Nacional de Servicios Oncológicos



## GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA PARA EL TRASPLANTE DE PRECURSORES HEMATOPOYÉTICOS

### 1. FINALIDAD

Esta guía está dirigida a los médicos especialistas y otros profesionales de salud involucrados en el proceso del trasplante de precursores hematopoyéticos con la finalidad de uniformizar los criterios de selección y manejo de los pacientes sometidos a este procedimiento.

### 2. OBJETIVO

- 2.1 Describir las indicaciones de auto PH y aloTPH en pacientes pediátricos y adolescentes para las neoplasias hematológicas más frecuentes y tumores sólidos tributarios de esta modalidad terapéutica.
- 2.2 Describir las recomendaciones terapéuticas estándar para las distintas etapas del TPH incluyendo sus complicaciones.

### 3. AMBITO DE APLICACIÓN

La presente guía es aplicable a todos los establecimientos de salud públicos, dependientes del Ministerio de Salud que estén debidamente acreditados para realizar el procedimiento de trasplante de precursores hematopoyéticos.

### 4. NOMBRE DEL PROCESO A ESTANDARIZAR

TRASPLANTE DE PRECURSORES HEMATOPOYÉTICOS

### 5. CONSIDERACIONES GENERALES

#### 5.1 DEFINICIONES OPERATIVAS

- a) **Trasplante de Precursores Hematopoyéticos (TPH):** Procedimiento terapéutico en el que se sustituye la médula ósea defectuosa por causas neoplásicas y no neoplásicas, por progenitores hematopoyéticos en un paciente previamente acondicionado para recibir el injerto.
- b) **TPH autólogo:** Procedimiento que utiliza los progenitores del propio paciente
- c) **TPH alogénico:** Procedimiento que utiliza los progenitores de un donante sano compatible.
- d) **Precursores hematopoyéticos:** Son las células madre a partir de las cuales se generan las líneas celulares sanguíneas. Los TPH pueden realizarse de tres distintas fuentes de progenitores: médula ósea, sangre periférica y sangre de cordón umbilical.



- e) **Acondicionamiento mieloablativo:** Régimen de tratamiento antineoplásico que busca eliminar células tumorales y hematopoyéticas, crear espacio medular para los nuevos progenitores a infundir e inmunosuprimir al paciente para evitar el rechazo del injerto.
- f) **Acondicionamiento de intensidad reducida:** Terapia que consiste en la administración de potentes inmunosupresores que facilitan el implante y la progresiva sustitución de la hematopoyesis del paciente por la del donante, todo ello sin producir una ablación medular irreversible teóricamente.
- g) **Sistema Mayor de Histocompatibilidad (HLA):** El sistema mayor de histocompatibilidad (HLA) está formado por dos cadenas de ADN de 4 mega bases localizadas en el brazo corto del cromosoma 6 (6p21.3). Las moléculas codificadas por los genes de esta región son fundamentales, entre otras, para la inmunidad innata y para el sistema inmune antígeno-específico.
- h) **Irradiación corporal total (ICT):** Administración de radioterapia a todo el organismo y a dosis supraletal, que como parte del acondicionamiento del receptor de TPH se administra en combinación con quimioterapia.
- i) **Movilización de Precursores Hematopoyéticos:** Liberación de los progenitores hematopoyéticos de la médula ósea hacia la sangre periférica para su posterior colecta.
- j) **Colecta de Precursores Hematopoyéticos:** Recolección selectiva de progenitores que previamente han sido inducidos a moverse con citoquinas, a través del procedimiento de aféresis.
- k) **Crio preservación:** Proceso de conservación de los precursores hematopoyéticos a bajas temperaturas. Preferentemente en N<sub>2</sub> en fase gaseosa (-156°C) o líquida (-196°C).

## 5.2 CONCEPTOS BÁSICOS

### 5.2.1 TRASPLANTE DE PRECURSORES HEMATOPOYÉTICOS

Procedimiento médico terapéutico que busca sustituir la médula ósea defectuosa parcial o totalmente, insuficiente o neoplásica por una normal procedente de un donante sano mediante quimioterapia intensiva y una intensa inmunosupresión (TPH alogénico). También permite la administración de quimioterapia a altas dosis al evitar una mielosupresión prolongada o irreversible mediante la administración de progenitores hematopoyéticos de rescate del propio paciente (TPH autólogo).

### 5.2.2 TIPOS DE TRASPLANTE HEMATOPOYÉTICO

#### Trasplante autólogo (auto TPH):

El auto TPH tiene como objetivo el dar dosis de tratamiento más altas que las convencionales y que producirían aplasia medular, y posteriormente rescatar la hematopoyesis con la re infusión de células precursoras hematopoyéticas que son obtenidas del propio paciente estando idealmente sin enfermedad o con mínima enfermedad tumoral en la médula ósea. Las principales indicaciones son los linfomas



después de recaídas sensibles a quimioterapia y los tumores sólidos como neuroblastoma, tumores germinales, tumores cerebrales, tumores óseos, sarcoma de ewing, resistentes al tratamiento convencional

### Trasplante alogénico (alo TPH)

Las células precursoras hematopoyéticas son obtenidas de otro individuo diferente al paciente. Además de permitir la administración de altas dosis de quimioterapia rescatando la hematopoyesis con precursores hematopoyéticos, permite recambiar el sistema inmune que ha fallado en la vigilancia antitumoral, por un nuevo sistema inmune de otro individuo con la esperanza de que se haga cargo de la neoplasia residual.

Las principales indicaciones son leucemia mieloide agudas de riesgo alto y muy alto riesgo en primera remisión, leucemia linfática aguda de alto riesgo y muy alto riesgo, leucemias agudas en remisiones posteriores luego de recurrencia quimio sensible, y leucemia mieloide crónica (LMC) que no responda adecuadamente a inhibidores de tirosina kinasa orales, síndrome mielodisplásico.

Hay distintos tipos de donante para aloTPH, siendo el ideal el donante hermano HLA compatible:

- **Donante hermano HLA compatible:** un cuarto de los pacientes tiene un hermano HLA compatible en los antígenos HLA A, B, DR (HLA 6/6). Este es el TPH alogénico que tiene menor mortalidad asociada al trasplante y por lo tanto mejores resultados en sobrevida.

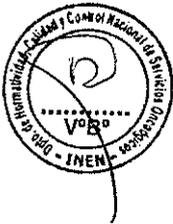
- **Donante voluntario no emparentado (DNR):** como alternativa para los pacientes que no disponen de un hermano HLA 6/6 compatible, se crean bancos de donantes voluntarios que generosamente donan sangre para estudiar y almacenar su HLA o código de histocompatibilidad.

En caso de ser requeridos por algún paciente en cualquier parte del mundo, acuden a su Centro de Donación donde se colectan sus células precursoras hematopoyéticas que son posteriormente enviadas e infundidas en fresco al paciente. Hay aproximadamente 20 millones de donantes voluntarios no relacionados registrados en el Bone Marrow Worldwide file ([www.bmdw.org](http://www.bmdw.org)).

- **Donante sangre de cordón umbilical (CU):** después del parto se obtiene sangre residual del cordón umbilical que es rica en TPH. Se estudia el HLA y almacena congelada.

Es una alternativa para pacientes que no tienen hermanos HLA compatibles y requieren un TPH. El trasplante de cordón permite recibir rápidamente al injerto (antes de un mes, comparado con 2 a 3 meses del TPH de adultos no relacionados), no tiene riesgos para el donante. Además tiene una menor incidencia de enfermedad de injerto contra huésped (EICH), por lo tanto es una buena alternativa cuando no se dispone de un donante no relacionado.

- **Donante haploidéntico:** El donante familiar (padres o hermanos) con los que se comparte un haplotipo definido por baja, intermedia o alta resolución, puede ser considerados como donantes de precursores hematopoyéticos en un tipo de trasplante que infundirá estos precursores sin linfocitos del donante para bajar el riesgo de EICH. La alore actividad NK se considera en algunos protocolos como criterio de selección del donante.



### 5.2.3 FACTORES DE RIESGO PARA EL TRASPLANTE DE PRECURSORES HEMATOPOYÉTICOS

Los principales factores de riesgo son la enfermedad del paciente y su respuesta a tratamientos previos, la edad del paciente y el tiempo entre el diagnóstico y el trasplante. En los aloTPH es muy importante la histocompatibilidad (HLA) y la combinación de sexo entre donante y receptor. La mortalidad relacionada al trasplante (MRT) aumenta, y por lo tanto disminuye la sobrevida en etapas avanzadas de la enfermedad, aumento de la edad del paciente, mayor tiempo entre diagnóstico y trasplante, disparidad en histocompatibilidad, receptor hombre y donante mujer.

#### Edad

Si bien es más importante la edad biológica que la cronológica, este factor no es fácil de objetivar, por lo tanto es importante considerar edades límites en la evaluación general. Las recomendaciones de guías americanas y europeas<sup>(1)</sup> consideran la realización de autoTPH hasta los 70 años. En algunos pacientes, en muy buenas condiciones generales, pudiera considerarse autoTPH hasta los 75 años. En aloTPH se considera hasta los 55 años para condicionamientos mielo ablativos y en pacientes sobre 55 años en buenas condiciones se puede considerar el trasplante con condicionamiento no mielo ablativo. En estos últimos se observa una menor tasa de enfermedad injerto contra huésped (EICH) y menor MRT, pero un aumento de recaídas con una similar sobrevida libre de progresión (SLP) y sobrevida global (SG)<sup>(2,3)</sup>.

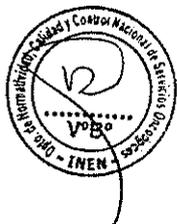
Un estudio Japonés comparó la MRT de pacientes menores de 50 años (n=5147) o mayores de 50 años (n=398) tratados con aloTPH y condicionamiento mielo ablativo<sup>(4)</sup>. El seguimiento medio fue de 1208 días y la mortalidad a 100 días fue de 12 versus 17%. La MRT a un año fue de 23 versus 35% y la sobrevida global a 4 años fue de 53 versus 36% respectivamente.

Farag et al. Comparó la sobrevida de pacientes < 50 años (n=262) versus > 50 (n=51) años tratados con aloTPH con condicionamientos sin radioterapia en un centro americano entre 1984 y 2005. Las sobrevidas medias de cada grupo fueron 35 (18-49) y 53 (50-66) años. En el grupo de pacientes de bajo riesgo (LMA CR1 y LMC fase crónica) no hubo diferencia en la sobrevida global entre menores y mayores de 50 años (sobrevida a 3 años 60 versus 53%, p=NS). En los pacientes de alto riesgo (todas las otras indicaciones que no eran de bajo riesgo) los pacientes menores de 50 años tuvieron una tendencia a mejor sobrevida (37 versus 27%, p=0.06)<sup>(5)</sup>.

En los datos del Center for International Blood and Marrow Transplant Research (CIBMTR) de trasplantes realizados en todo el mundo entre 1990 y 2006, un 50% de los autoTPH se han realizado en pacientes mayores de 50 años, y el 20% sobre los 60 años; en aloTPH el 45% se ha realizado sobre los 40 años, y el 25% sobre los 50 años. Cabe destacar que este registro considera la mayoría de los Centros de Trasplante del mundo de lugares más y menos desarrollados.

#### Histocompatibilidad

El trasplante con donante no relacionado ha demostrado beneficios similares al uso de donantes relacionados, con un mayor riesgo de complicaciones y mortalidad asociada al trasplante comparado con el aloTPH de hermano compatible. Este tipo de trasplante debe



ser realizado como alternativa para los pacientes sin donante hermano compatible en centros con alta experiencia en trasplante alogénico.

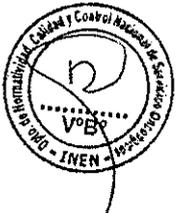
Un estudio prospectivo de casos y control en pacientes con leucemia mieloide crónica, comparó 2464 pacientes que recibieron un trasplante alogeneico con donante no relacionado, versus 450 pacientes con donante hermano HLA compatible<sup>(6)</sup>. Este estudio demostró que no había diferencia en SG o SLP a 5 años entre los dos grupos. En pacientes menores de 30 años la sobrevida de trasplante con donante relacionado versus no relacionado era 68 versus 61%; entre 30 y 40 años fue de 67 versus 57% y sobre 40 años, 57 versus 46%.

### Otros factores

Es importante considerar también el nivel socio-cultural del paciente y su capacidad para adherir a un seguimiento intenso en el período post-trasplante, en que muchas complicaciones se asocian a la suspensión de tratamientos, a la no regularidad en los controles o a la consulta tardía ante la aparición de síntomas.

Los pacientes deben tener una evaluación pre-trasplante por psiquiatra para confirmar que el paciente está en condiciones psicológicas para este procedimiento intenso, y que adherirá a las indicaciones posteriores. De igual manera, es importante la evaluación por asistente social, que evalúe que el paciente contará con los recursos, apoyo social y familiar para seguir adecuadamente las indicaciones, controles y tratamientos post-trasplante.

En el período post-trasplante el paciente debe permanecer cercano al Centro de Trasplante, sobre todo después del aloTPH, y debe ser controlado por el tratante de trasplante mientras esté con inmunosupresión.



## 5.2.4 INDICACIONES PARA EL TRASPLANTE DE PRECURSORES HEMATOPOYÉTICOS

### a. TRASPLANTE DE PRECURSORES HEMATOPOYÉTICOS CON LEUCEMIA LINFÁTICA AGUDA

El trasplante de precursores hematopoyéticos tiene un rol importante en el tratamiento de pacientes pediátricos y adolescentes con LLA. A pesar de la existencia de varios estudios prospectivos evaluando TPH, la indicación para pacientes en primera remisión completa aún no está definida<sup>(7, 8)</sup>. Las ventajas de TPH (corta duración de tratamiento, resultados favorables en algunos estudios) debe ser contrapesado con las desventajas evidentes (morbimortalidad, complicaciones tardías) y evaluadas en relación al resultado de terapias convencionales y dirigidas que son cada vez más efectivas. El punto de discusión actualmente es si un paciente pediátrico que tiene donante emparentado compatible debe someterse a TPH o sólo deben hacerlo aquellos con factores de riesgo específicos.

### ALTERACIONES CITOGENÉTICAS Y MOLECULARES MÁS FRECUENTES EN LLA

t/r	Alteración molecular	Frecuencia %		Características
		N	A	
t(1;19)	Fusión E2A/PBX1	5-6	3	Muy mal pronóstico (más en adultos), hiperleucocitosis en niños, afección SNC, pre-B con marcadores mieloides.
t(9;22)	Fusión BCR/ABL	3-5	20-40	Muy mal pronóstico (más en adultos), hiperleucocitosis, marcadores mieloides, mayor edad, pre-B
t(4;11) r11q23	Fusión MLL/AF4	2-3	3-6	Muy mal pronóstico, hiperleucocitosis, predominio en lactante y niño pequeño, pro-B
t(8;14) (*)	Fusión MYC/IgH	1-2	2-4	Mejor pronóstico con tratamiento intensivo, predominio masculino, hiperleucocitosis, afección extramedular
r14q11	HOX11, HOX11L2/TCRδ	3-4	6	Pronóstico intermedio (poca experiencia en adultos), predominio masculino, hiperleucocitosis, afección extramedular
r7q34	TAL1/TCRβ	3	2	
t(12;21)	Fusión TEL/AML1	20-25	1-2	Pronóstico favorable (poca experiencia en adultos).

(\*) Otras translocaciones: t(2;8) y t(8;22), r: re arreglos, t: translocación



## FACTORES PRONÓSTICOS Y GRUPOS DE RIESGO LLA no Phi

Son pacientes de alto riesgo los que presenten uno o más factores desfavorables

Factores pronósticos desfavorables
Edad menor 1 año y mayor de 10 años
Hipodiploidías
Rearreglos MLL
Recuento Leucocitos B: $\geq 30 \times 10^9/L$
Recuento Leucocitos T: $\geq 50 \times 10^9/L$
MO > 5% en día +14
EMR positiva luego de inducción

## INDICACIÓN DE TRASPLANTE

La mayor parte de grupos europeos de estudio definen la indicación de TPH en pacientes pediátricos con factores pronósticos desfavorables asociados a una posibilidad de sobrevida de 60 a 70 % sólo con quimioterapia. Se consideran como alternativas tanto TPH relacionado y no relacionado. Los modelos pronósticos difieren así como el límite de edad para cada uno. Los grupo europeos reportan una SLE luego de TPH en segunda remisión completa de 40-50% y SLE de 60-80 % si se realizó TPH por LLA de muy alto riesgo en primera remisión completa.

La presencia de enfermedad mínima residual (EMR) luego de la quimioterapia de inducción constituye una importante nueva indicación de TPH. Con respecto al valor de EMR, no está estandarizado el punto de corte de la misma para evaluar el cambio de la conducta terapéutica.

Existe en general consenso en que todos los pacientes en segunda remisión completa o posteriores son candidatos a TPH. Esto incluye recaída molecular, definida como la reaparición de EMR por encima de 0.01%.

## TRASPLANTE ALOGÉNICO CON DONANTE EMPARENTADO HLA-IDENTICO

La sobrevida en primera remisión completa en niños y adolescentes luego de TPH alogénico emparentado es de 40-80%. La tasa de recaídas y mortalidad



relacionada al trasplante varía entre 15-25%. La sobrevida luego de TPH para pacientes en segunda remisión completa se encuentra alrededor del 40-50% y aquéllos con enfermedad avanzada con buena respuesta parcial alrededor de 15-18%, todo esto debida fundamentalmente a la tasa de recaídas<sup>(10, 11)</sup>.

### TRASPLANTE ALOGÉNICO CON DONANTE COMPATIBLE NO RELACIONADO (TPH NR)

Sólo tercera parte de los pacientes tienen un donante emparentado compatible. La sobrevida para TPH No relacionado en primera remisión completa se encuentra en 36-62%, presentando una tasa de recaídas de 30%, pero una mayor mortalidad relacionada al procedimiento (alrededor del 52%) en comparación con TPH emparentado<sup>(10, 11)</sup>.

Se debe aclarar que las series de pacientes con TPH NR generalmente comprenden pacientes seleccionados de alto riesgo. En segunda remisión completa la sobrevida a largo plazo es del 40% y en paciente con enfermedad avanzada del 11%, debido a la alta tasa de recurrencias, pero particularmente una muy alta tasa de mortalidad del 43-48%<sup>(10)</sup>.

Debido a las mejoras sustanciales en el manejo de soporte y mejor selección de donantes actualmente los resultados pueden ser considerados equivalentes a los alcanzados con TPH emparentado.

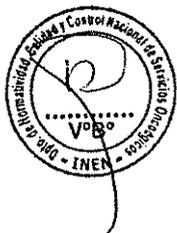
### TRASPLANTE AUTÓLOGO

De acuerdo a los estudios publicados a la fecha la sobrevida global de los pacientes que reciben TPH autólogo en primera remisión completa es del 42%. El principal problema es la alta tasa de recaídas que supera el 50%. La SLE en segunda remisión es de 40%, teniendo una mortalidad relacionada a trasplante de 10 %. La intensidad del tratamiento pre-trasplante tiene impacto en los resultados de TPH autólogo, debido a que está directamente relacionado a la reducción de la carga tumoral. El TPH autólogo puede ser una opción en pacientes con EMR negativa. La terapia de mantenimiento luego de TPH es una conducta recomendada (ej. 6-MP y MTX, Imatinib especialmente en pacientes con EMR previo al trasplante).

Los estudios prospectivos en general no han mostrado diferencia significativa para quimioterapia versus TPH autólogo, algunos incluso menor sobrevida para TPH. La mayoría de estudios comparativos muestran inferiores resultados para TPH autólogo versus alogénico<sup>(12)</sup>.

### COMPARACIÓN DE QUIMIOTERAPIA Y TPH

Varios grupos diseñaron estudios prospectivos comparando quimioterapia con TPH. Los resultados en general varían de acuerdo al esquema de quimioterapia "convencional" empleado y si los pacientes randomizados a



TPH realmente lo recibieron a pesar de tener donante compatible. La mayoría de estudios no muestran ventajas de sobrevida en el grupo de pacientes que tienen donante compatible en general, sin embargo el subgrupo de alto riesgo con donante parecen tener mejor pronóstico con TPH<sup>(1)</sup>.

El grupo ECOG/MRC reportó resultados agrupando pacientes de acuerdo a la presencia o no de donante compatible (los que no lo tenían recibieron randomizadamente auto-TPH o QT). Una característica particular fue que se incluyó como factor de riesgo la edad >35 años. Los pacientes de riesgo estándar fueron por definiciones menores de 35 años sin factores pronósticos adversos. Los pacientes Phi (-) con donante tuvieron mejor sobrevida (53%) comparado con aquellos sin donante (45%) fundamentalmente debido a una menor tasa de recurrencia. La diferencia fue particularmente evidente en el riesgo estándar (SG 62 vs. 52%) pero no en el alto riesgo (41 vs. 35%)<sup>(12)</sup>. La tasa de mortalidad relacionada al trasplante fue del 20% incluso en los pacientes jóvenes de riesgo estándar y hasta 39% en los mayores de alto riesgo. De este reporte se pueden concluir dos cosas:

- Los resultados para TPH son mejores en pacientes jóvenes
- En pacientes mayores de alto riesgo los resultados son igual de desfavorables con quimioterapia o TPH.

Es probable que los resultados con quimioterapia óptima sean igual de buenos o mejores que con TPH en pacientes jóvenes de riesgo estándar, como se ha demostrado en estudios pediátricos. Para pacientes mayores con alto riesgo los resultados desfavorables encontrados hasta el momento enfatizan la necesidad de mejorar los regímenes de acondicionamiento y reducir la morbilidad pre-trasplante y la mortalidad relacionada al TPH.

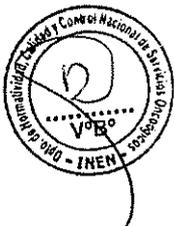
## TRASPLANTE HAPLOIDENTICO

La experiencia con trasplante haploidéntico está restringida a pacientes pediátricos en los que esta modalidad puede considerarse en caso de urgente necesidad de TPH y falta de donante emparentado convencional.

En adultos la modalidad es considerada experimental y debe ser restringida a centros especializados y estadios avanzados de enfermedad, preferiblemente dentro de ensayos clínicos.

## TRASPLANTE DE CORDÓN UMBILICAL

La experiencia en trasplante con cordón umbilical proviene fundamentalmente de pacientes pediátricos. En adultos la dosis limitada de células es uno de los mayores obstáculos. Sin embargo en pacientes jóvenes puede considerarse como una alternativa válida si está disponible<sup>(13)</sup>.



## ACONDICIONAMIENTO

No existe un régimen de acondicionamiento estándar en LLA. La mayoría de regímenes se basan en irradiación corporal total (TBI). La dosis habitual es de 12 Gy. Generalmente se combina TBI con Ciclofosfamida a altas dosis o VP16. Un reciente análisis del registro de EBMT no mostró diferencias en resultados en primera remisión completa con TBI/VP16 y TBI/Cy. En segunda remisión la combinación TBI/VP16 se asoció a menor tasa de recaídas<sup>(14)</sup>. Resultados marcadamente inferiores se han obtenido con regímenes preparativos basados en busulfán respecto a TBI. Con regímenes de intensidad reducida un tercio de los pacientes pueden sobrevivir si el trasplante es efectuado en primera remisión completa<sup>(15)</sup>.

## ROL DEL MONITOREO DE ENFERMEDAD MÍNIMA RESIDUAL POST TPH

Luego del TPH la evaluación regular del quimerismo y la EMR muestra el curso individual de la enfermedad. Los resultados de TPH están influenciados por el estado de EMR antes y después del mismo. En pacientes Phi (+) está demostrado que los pacientes que responden rápidamente a Imatinib tienen una sobrevida significativamente superior<sup>(16)</sup>.

La sobrevida de pacientes con elevada EMR antes del TPH es pobre. Por ello el estado de EMR antes y después del TPH debe ser considerado para decidir algún tratamiento adicional del que podría beneficiarse el paciente con el objetivo de reducir la carga tumoral o prevenir recaídas respectivamente.

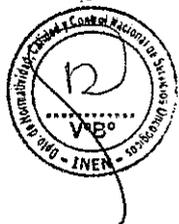
## ROL DE QUIMIOTERAPIA O TERAPIA CELULAR ADICIONAL POST TPH

En recaídas tempranas, preferentemente moleculares, los tratamientos inmunológicos como la reducción de la profilaxis para EICH y/o la aplicación de linfocitos del donante son alternativas interesantes a considerar para prevenir recaída. En pacientes Phi (+), el tratamiento post TPH con inhibidores de tirosina quinasas -de inicio o a la detección de EMR- parece ser una estrategia adecuada.

## TPH EN LLA PHI (+)

Debido a los pobres resultados con quimioterapia intensa, TPH es el tratamiento de elección. La sobrevida luego de TPH alogénico en primera remisión completa varía entre 27-65%<sup>(17)</sup>. La tasa de recaídas es mayor en general que en los pacientes Phi (-) y el pronóstico está oscurecido por la tasa de mortalidad debido a la alta media de edad de estos pacientes.

Los resultados están fuertemente relacionados con el nivel de EMR antes, después de TPH y con el uso de inhibidores de tirosina quinasas como parte de la estrategia post-TPH.



## FACTORES PRONÓSTICOS

Los factores pronósticos no sólo se utilizan para identificar pacientes del alto riesgo que se beneficiarían de TPH. Existen los que nos permiten estimar el riesgo de TPH por sí mismo, como la edad del paciente, características del donante, grado de compatibilidad, etc. Aparte de la edad, los scores de comorbilidades nos pueden ayudar en la toma de decisiones con respecto a la indicación de TPH y la intensidad del acondicionamiento.

## RESUMEN DE LAS INDICACIONES ACTUALES PARA TPH EN LLA

Los datos actuales permiten sugerir las siguientes estrategias:

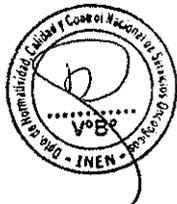
- **PACIENTES DE RIESGO ESTANDAR:** En primera remisión completa la quimioterapia no es inferior a las estrategias con trasplante.
- **PACIENTES DE ALTO RIESGO:** Consideramos como opción terapéutica la indicación de trasplante alogénico como terapia complementaria en RC1 idealmente dentro de los 3-6 meses de iniciado el tratamiento y luego de alcanzar remisión en pacientes con recaída. Es controversial la indicación de TPH complementario en pacientes con RC1 que tienen EMR negativa luego de la consolidación.
- **PACIENTES LLA PHI:** TPH alogénico es el tratamiento complementario de elección luego de alcanzar remisión completa morfológica. Los resultados dependen del estado de EMR previo y posterior al trasplante.
- **PACIENTES EN RECAIDA:** Todos los pacientes en RC2 deberían ser sometidos a TPH alogénico. De no contar con donante emparentado considerar opción de otras fuentes de progenitores (ej. cordón umbilical).

## b. TRASPLANTE DE PRECURSORES HEMATOPOYÉTICOS CON LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA

La Leucemia Mieloide Aguda (LMA) es un desorden clonal heterogéneo de células precursoras hematopoyéticas que pierden la habilidad de diferenciarse normalmente y de responder a los reguladores normales de proliferación.

El tratamiento inicial es con quimioterapia en busca de la remisión. El plan de tratamiento comprende una fase de inducción a la remisión en búsqueda de lograr la remisión completa de la enfermedad y una fase de post-inducción o consolidación que busca desaparecer o disminuir la enfermedad residual.

La quimioterapia de inducción logra remisión completa en el 60 a 80% de los casos. Posteriormente se administra la terapia consolidativa para prevenir la recaída. La terapia post-remisión puede realizarse con quimioterapia de dosis



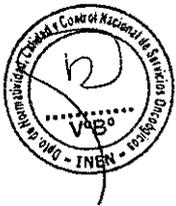
intensa o con trasplante de precursores hematopoyéticos (TPH). El TPH es una modalidad de terapia de consolidación que en general es utilizada luego de 2 o 3 cursos de quimioterapia.

Para determinar que pacientes se benefician del TPH se debe definir el grupo pronóstico al que pertenecen de acuerdo a los factores citogenéticos, moleculares y de respuesta a quimioterapia. Actualmente están clasificados en 3 grupos de riesgo: bajo, intermedio y alto riesgo.

El 40-50% de pacientes tienen cariotipo normal y caen en el grupo de pronóstico intermedio, este grupo resulta ser bastante heterogéneo con pacientes que pertenecen realmente a un grupo de mayor riesgo y otros de buen pronóstico. En estos casos los factores moleculares permiten definir nuevas entidades biológicas. Así la evaluación de mutaciones en C-KIT, NPM-1, CEBPA y FLT3 recategorizan a muchos pacientes pertenecientes al grupo de riesgo intermedio y bajo<sup>(2,3,4)</sup>

### CATEGORÍAS DE RIESGO BASADAS EN ALTERACIONES CROMOSÓMICAS Y MOLECULARES EN LMA

RIESGO	CITOGENETICA	ANOMALIAS MOLECULARES
BAJO RIESGO	inv(16) o t(16;16) t(8;21)	Citogenética normal con mutación NPM1
RIESGO INTERMEDIO	Citogenética normal +8 t(9;11) Otras alteraciones no definidas	t(8;21), inv(16), t(16;16) con mutación de c-KIT.
ALTO RIESGO	Cariotipo complejo (más de 3 anomalías cromosómicas) -5, 5q-, -7, 7q- 11q23- no t(9;11) inv(3), t(3;3) t(6;9) t(9;22)	Citogenética normal con mutación FLT3-ITD



### TRASPLANTE AUTÓLOGO

Los datos clínicos disponibles indican que la mayor supervivencia libre de enfermedad se logra cuando las células son colectadas luego del segundo o tercer curso de quimioterapia.

En principio el trasplante autólogo tiene varias ventajas teóricas sobre el alogénico:

- No se requiere donante compatible.

- No hay riesgo de complicaciones por enfermedad injerto contra huésped (EICH).
- El período de convalecencia es corto y de manejo más sencillo.
- La reconstitución inmune es más rápida y completa.
- El trabajo médico y de enfermería es menos complejo.

Sin embargo hay tres desventajas fundamentales:

- La tasa de recaídas es mucho más alta, probablemente por falta de efecto injerto contra huésped y la contaminación del injerto con células leucémicas.
- Habitualmente hay dificultades en coleccionar suficientes células progenitoras.
- En leucemia de alto riesgo el rol de TPH autólogo es mínimo debido al mal pronóstico por la conducta agresiva de la neoplasia.

En general, los resultados del TPH autólogo para LMA han permanecido sin alteraciones en los últimos 10 años. Se ha reportado una reducción en la mortalidad relacionada a trasplante (MRT) probablemente por las mejoras en la terapia de soporte. La supervivencia libre de enfermedad se encuentra entre 50-70% a los 3 años.

El uso de TPH autólogo se ha dejado de lado en los últimos años básicamente por el hecho que no se han logrado mejoras en los métodos para reducir las tasas de recaída posteriores. Algunos centros continúan utilizándolo utilizando injertos purgados. Sus resultados en general son superiores a los de progenitores sin purgar. Sin embargo, debido a que nunca ha habido un estudio randomizado al respecto, la mayoría de expertos son escépticos respecto a usar esta modalidad.

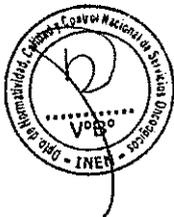
Adicionalmente a lo mencionado otro obstáculo al TPH autólogo es que no más del 50-60% de los pacientes con indicación del mismo llegan a realizárselo fundamentalmente debido a recaídas tempranas o falta de colecta de progenitores.

Actualmente el TPH autólogo es una posibilidad de tratamiento complementario de consolidación en pacientes pediátricos y adolescentes con riesgo intermedio y en aquellos pacientes con LMA-M3 que han logrado una segunda remisión molecular

## TRASPLANTE ALOGÉNICO

En los últimos 20 años miles de pacientes se han curado de LMA gracias al TPH alogénico. En los últimos 10 años la información médica recopilada es clara en señalar que:

- Los resultados con TPH no relacionado han mejorado y lo continúan haciendo.



- Los resultados de trasplante con cordón umbilical son equivalentes a TPH no relacionado de progenitores medulares.
- El límite de edad persiste como inconveniente, sin embargo cada vez se consideran más indicaciones gracias a estrategias que reducen la toxicidad relacionada al trasplante.

El TPH alogénico incluye varios procedimientos que deben ser cumplidos con éxito:

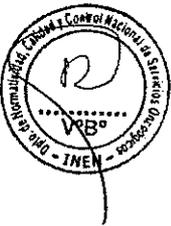
- Reducción de la carga tumoral (se cree que la carga tumoral se reduce en 3-4 log con los regímenes de acondicionamiento)
- Inmunosupresión; sin ello el riesgo que el injerto sea rechazado es muy alto.
- La prevención de EICH.
- La prevención y tratamiento de las infecciones (bacterianas o fúngicas) ligadas a neutropenia en la primera fase del trasplante y las infecciones virales y fúngicas tardías relacionadas a la lenta recuperación de las células T y la función inmune en general.

La gran variedad de regímenes de acondicionamiento usados en el mundo es probablemente una de las principales causas de diferencias en resultados en los diferentes estudios. Además de la considerable variación de los regímenes de preparación al TPH, además el origen de los precursores colectados también puede variar.

La barrera de la compatibilidad HLA es el factor más importante para no lograr una manipulación exacta e inteligente de la alore actividad del injerto. Los mejores resultados a la fecha se han obtenido utilizando donantes compatibles relacionados, la mayoría de los pacientes no los tienen. El uso de donantes familiares parcialmente compatibles y donantes compatibles no emparentados se ha incrementado rápidamente.

## TRASPLANTE ALOGÉNICO CON DONANTE COMPATIBLE RELACIONADO

Es el trasplante estándar. Los resultados a partir de 1990 comenzaron a mejorar de manera considerable con respecto al periodo precedente. Los resultados actuales para pacientes con LMA trasplantados en primera remisión completa ofrecen una posibilidad de SLE entre 60 y 80% a 5 años (promedio 55%). La SLE en segunda remisión completa en promedio alcanza el 50% a 5 años <sup>(6)</sup>. La tasa de recaída continúa siendo 25-30% para los pacientes con enfermedad de riesgo intermedio.



## TRASPLANTE ALOGÉNICO CON DONANTE COMPATIBLE NO RELACIONADO

Este tipo de trasplante utiliza la red de registro mundial de donantes, que representa el mayor esfuerzo de los centros de trasplante en la última década. Actualmente la red comprende más de 10 millones de donantes potenciales. Varios estudios han comprobado que los resultados son comparables a los logrados con donantes relacionados. Las mejoras alcanzadas en la tipificación de HLA, especialmente los resultados de alta resolución que restringen a los potenciales donantes, se han trasladado a mejores resultados en el TPH. A pesar de todo esto, esta modalidad aún está asociada a una considerable mortalidad y morbilidad.

La SLE a 5 años en pacientes en primera remisión completa es en promedio 46%. En pacientes en segunda remisión completa se aproxima a 37%<sup>(7)</sup>.

## FUENTES DE PRECURSORES HEMATOPOYÉTICOS

Estudios retrospectivos y varios ensayos clínicos han comparado los resultados obtenidos en pacientes con donantes idénticos obteniendo los progenitores de sangre periférica o de la médula ósea. En todos ellos los PH de sangre periférica presentan mayor velocidad de prendimiento y menor estancia hospitalaria. En la mayoría de estudios la incidencia y severidad de EICH agudo ha sido similar con ambas fuentes. La incidencia de EICH crónico sí parece ser mayor con la fuente de sangre periférica<sup>(8,9)</sup>.

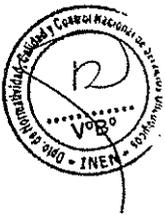
Además los datos a la actualidad sugieren que con regímenes de acondicionamiento estándar los resultados en pacientes de bajo riesgo podrían ser mejores con progenitores de médula ósea. Para pacientes con alto riesgo por el contrario los mejores resultados parecen darse con progenitores obtenidos de sangre periférica.

## TRASPLANTE DE CORDÓN UMBILICAL (TCU)

Comparado con el TPH no relacionado presenta varias ventajas:

- Menor requerimiento restrictivo de compatibilidad HLA.
- El tiempo al trasplante es mucho más rápido por la disponibilidad del tejido.
- Ausencia de riesgos para el donante.

Actualmente se encuentra en estudio varias formas de mejorar el prendimiento que incluyen técnicas de expansión celular, trasplante de doble cordón, con-infusión de células CD34+ seleccionadas de donante haploidéntico, etc. Adicionalmente, varios reportes indican que la evaluación de compatibilidad de alta resolución podría mejorar los resultados. Publicaciones recientes además muestran que los resultados no son inferiores a los alcanzados con progenitores de donantes compatibles no relacionados<sup>(10,11)</sup>.



## TRASPLANTE HAPLO-IDÉNTICO

Esta modalidad se basa en el concepto de depleción completa de células T y el uso de mega dosis de células precursoras<sup>(12,13)</sup>. No se administra profilaxis para ECIH. Las publicaciones recientes reportan SLE a 5 años de en promedio 48% para LMA y 46% para LLA.

Los pacientes sin donantes emparentados totalmente compatibles reciben el trasplante sólo si logran sobrevivir lo suficiente como para encontrar un donante no relacionado compatible. El trasplante haploidéntico por el contrario suele realizarse mucho más rápido y muchos de estos pacientes nunca llegarían a realizarse un TPH no relacionado.

A partir de esta modalidad además se está evaluando con mayor intensidad la alore actividad NK en el control de LMA<sup>(14)</sup>.

## ACONDICIONAMIENTO DE INTENSIDAD REDUCIDA (RIC)

El acondicionamiento de intensidad reducida se ha convertido en una modalidad de tratamiento aceptada en el mundo. A pesar de su amplio uso no hay estudios prospectivos que comparen resultados. La experiencia reflejada en estudios retrospectivos muestran en promedio una sobrevida global a 2 años de 44% en trasplantes relacionados y 63% en no relacionados. La incidencia acumulada de EICH agudo (grados 2-4) es de 35% a los 180 días en TPH relacionado y 42% luego de uno no relacionado. La probabilidad de EICH crónico a los 2 años es de 36%<sup>(15)</sup>.

Los datos en general permiten decir que la opción de utilizar un régimen de intensidad reducida es factible, sin embargo no está definida la importancia del mismo en el manejo de LMA y cuanta diferencia puede hacer respecto a las opciones tradicionales de tratamiento.

El único argumento sólido a favor de TPH con RIC es que gracias a esta modalidad se puede ofrecer TPH a pacientes que sin ello no tendrían otra alternativa terapéutica válida.

## RESUMEN DE LAS INDICACIONES ACTUALES PARA TPH EN LMA

Los datos actuales permiten sugerir las siguientes estrategias:

- **PACIENTES CON LEUCEMIA PROMIELOCITICA:** En ninguna circunstancia está recomendado el trasplante luego de alcanzar primera respuesta molecular completa. Los resultados en este escenario con quimioterapia son excelentes. Si no hay respuesta molecular luego de la



fase de consolidación o si hay recaída se puede considerar THP autólogo o alogénico como opciones.

- **PACIENTES CON RIESGO INTERMEDIO:** Representan la mayoría de pacientes con LMA y el TPH alogénico probablemente es una de las primeras opciones a considerar si es que hay un donante emparentado compatible (hay también buenos resultados obtenidos con trasplantes no relacionados y de cordón umbilical). Otras posibilidades son la consolidación con altas dosis de Citarabina con o sin TPH autólogo complementario.
- **PACIENTES CON ALTO RIESGO:** La posibilidad en este grupo de sobrevivir en primera remisión completa sólo con quimioterapia es muy baja. Debe organizarse una estrategia de TPH alogénico temprano considerando incluso algunas otras alternativas (TPH no relacionado, con cordón umbilical, compatible por haplotipos). Es de extrema importancia el reconocimiento rápido del riesgo alto, debido a que la búsqueda de fuentes alternativas de precursores puede ser crucial para la vida del paciente.
- **PACIENTES EN RECAÍDA:** Todos los pacientes en recaída que logran RC2 deben ser considerados para consolidación con TPH.

## FACTORES PRONÓSTICOS GENÉTICOS

### Buen Pronóstico:

- Ausencia de factores genéticos de riesgo desfavorable y presencia de hiperdiploidia, t(11; 14) (q13;q32) o t(6;14) por FISH

### Mal Pronóstico:

- Del 13q y Delección 17p13 por FISH. t(4; 14) (p16;q32), t(14; 16) (q32;23), t(14;20) por FISH. Amplificación 1q21.
- Hipodiploidías.

## INDICACIONES DE TRASPLANTE

El tratamiento con altas dosis de quimioterapia seguido por TPH autólogo es considerado el tratamiento estándar en pacientes diagnosticados de mieloma



múltiple. En consecuencia Mieloma múltiple es actualmente la indicación más común para TPH autólogo en América del Norte y Europa.

TPH alogénico es el único tratamiento que tiene una potencial opción de cura en pacientes con mieloma múltiple. Este tratamiento sin embargo es limitado incluso en candidatos ideales por la alta tasa mortalidad relacionada al tratamiento y porque su eficacia comparado con TPH autólogo no está completamente establecido. La mortalidad relacionada al tratamiento con TPH alogénico está disminuyendo con el advenimiento de regímenes no mielo ablativos<sup>(1)</sup>.

## TRASPLANTE AUTÓLOGO

En estudios prospectivos realizados por los grupos de Francia e Inglaterra, se observó un incremento en la sobrevida total con quimioterapia en altas dosis seguido por TPH autólogo cuando se comparó con tratamiento de quimioterapia a dosis estándar, con una supervivencia de más de 10 años en un subgrupo de pacientes.<sup>(2,3)</sup>

El TPH autólogo es considerado el tratamiento estándar en pacientes con mieloma múltiple con masa tumoral intermedia a alta, y el mayor beneficio en SG y SLP se observa en pacientes con enfermedad sensible al tratamiento que logran una respuesta completa o una respuesta parcial muy buena (VGPR). Esto permite prolongar uno a dos años la sobrevida de estos pacientes.

La sensibilidad a la quimioterapia es el factor pronóstico más importante para predecir la respuesta al TPH autólogo. El 40-50% alcanzará respuesta completa si se trasplanta con enfermedad sensible. Otros factores pronósticos importantes son la delección del cromosoma 13 (del13) detectado por citogenética y no por FISH.

En Centros europeos y americanos la mortalidad asociada al TPH autólogo es menor a 5%, aún en pacientes mayores de 70 años.

## TPH EN TANDEM

El TPH autólogo en tándem está en fase de investigación, no es de uso frecuente por dos razones:

- Solo pacientes que alcanzan una respuesta parcial muy buena con TPH autólogo se beneficiaran de un segundo trasplante
- Similar beneficio es obtenido cuando se utiliza Talidomida como tratamiento de consolidación o mantenimiento.<sup>(4,5)</sup>



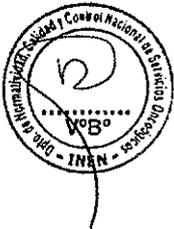
**c. TRASPLANTE DE PRECURSORES HEMATOPOYÉTICOS CON LINFOMA DE HODGKIN**

La enfermedad de Hodgkin en estadios avanzados usualmente son de buen pronóstico y pueden ser curados con tratamiento. Entre los pacientes con Linfoma de Hodgkin que tienen remisión después de la inducción con solo radioterapia, el riesgo de recaída es de aproximadamente 20 a 25%. Los pacientes con tratamiento quimioterápico de inducción en remisión, el rango de recaída es del 10 a 15% en pacientes con Linfoma de Hodgkin con pronóstico favorable estadio clínico I-II (combinado con radioterapia) y un 30-40% en enfermedad avanzada. En contraste el pronóstico de la mayoría de los pacientes que recaen después de la primera línea de tratamiento es pobre. En pacientes sensibles en recaída o en segunda remisión completa, las altas dosis de quimioterapia y trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (auto-TPH) es considerado hoy en día a ser el tratamiento de elección. El Auto-TPH es solo una opción para esos pacientes con enfermedad refractaria primaria. Trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (alo-TPH) es considerado al momento un procedimiento experimental en pacientes en recaída o linfoma de Hodgkin refractario.

**CLASIFICACIÓN HISTOLÓGICA**

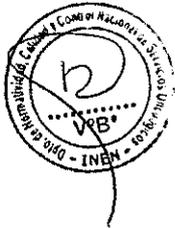
CLASIFICACION	%	ESTADIO CLINICO	PRONOSTICO
LH predominio linfocítico nodular	19%	Generalmente enfermedad supra diafragmática en estadios iniciales (I o II), sin síntomas B	Muy bueno.
LH clásico: esclerosis nodular	54%	Generalmente enfermedad supra diafragmática en estadios II Y III.	Bueno.
LH rico en linfocitos	10%	Enfermedad supra diafragmática en estadios iniciales, no síntomas B	Muy bueno.
LH celularidad mixta	16%	Frecuentemente se presenta con enfermedad abdominal	Intermedio.
LH depleción linfocítica	1%	Generalmente estadios III y IV	Malos.

Clasificación propuesta por la Organización Mundial de la Salud OMS



**ESTADIAJE**

<b>CLASIFICACIÓN ANN-ARBOR</b>
<p>Estadio I: Afección de una única región ganglionar o de un órgano linfoide</p> <p>Estadio II: Dos regiones ganglionares linfoides en el mismo lado del diafragma</p> <p>Estadio III: Regiones linfoides o estructuras a ambos lados del diafragma</p> <p>Estadio IV: Localización extranodal (exceptuando las denominadas E)</p> <p>Para todos los estadios A: No síntomas; B= Síntomas B: fiebre&gt;38°C, sudación nocturna, pérdida de peso(&gt;10% peso inicial en 6 meses previos)</p> <p>Para estadios I a III: E= Afección de una única localización extranodal contigua o próxima a una afección nodal conocida.</p> <p>Utilizar X si existe enfermedad voluminosa</p> <p>Indicar número de regiones ganglionares afectadas con un subíndice (II3)</p> <p>El estadio III( con o sin afectación nodal esplénica, hiliar, celiaca, o portal)y III2 (Con afectación de ganglios mesentéricos , para aórticos e iliacos)</p> <p>El estadiaje debe clasificarse en estadio clínico (CS) o estadio patológico (PS)</p> <p>La afectación patológica de un órgano patológica de un órgano determinado debe indicarse mediante un subíndice (M=MO, H=Hígado, L=Pulmón, O=hueso, P=Pleura, D=piel)</p>



**FACTORES PRONÓSTICOS EN ESTADIOS AVANZADOS (II-IV)**

<b>ESTUDIO</b>	<b>FACTORES DE RIESGO</b>	<b>COMENTARIOS</b>
Hasenclever (1998)	1) Sexo masculino 2) Edad >45 años 3) Estadio IV (Ann-Arbor)	-Supervivencia libre de progresión y supervivencia progresivamente inferiores

	<p>4) Hb &lt; 10.5g/L          5) Leucocitosis (&gt;15 x 10<sup>9</sup>/L)          6) Linfocitopenia (&lt;0.6 x10<sup>9</sup>/L, 8% del recuento leucocitario o ambas)          7) Albumina &lt;40g/L</p>	<p>en función del número de factores de mal pronostico          - No permite identificar de entrada un grupo de especial pronóstico susceptible de terapéutica individualizada.          - Algunos protocolos, sin embargo, empiezan a diferenciar entre pacientes con IPI&lt;2 y IPI 3+</p>
--	--	--

### TPH AUTÓLOGO EN LINFOMA DE HODGKIN.

#### LINFOMA DE HODGKIN RECURRENTE o REFRACTARIO

Los resultados de pacientes con LH en recaída dependen del tratamiento inicial, la duración de la respuesta inicial al tratamiento y el estadio de la enfermedad.

La sensibilidad a la quimioterapia y radiación es característica del Linfoma de Hodgkin al tiempo del tratamiento inicial como al tiempo de recaída.

La respuesta es menor en pacientes con enfermedad avanzada que hacen remisión y recaen después del tratamiento de inducción. En este grupo de pacientes un numero de factores pronósticos para sobrevida después de quimioterapia de rescate han sido identificados, enfermedad de limitada extensión y duración de la respuesta completa más de doce meses antes de la recaída a son los pronósticos más favorables.

El uso de auto HSCT es considerado el tratamiento estándar para pacientes en recaída con Linfoma de Hodgkin.

Un número de ensayos clínicos con selectos pacientes muestran una sobrevida libre de eventos de 35 a 60% a 5 años para pacientes trasplantados (1-4)

#### RÉGIMEN DE ACONDICIONAMIENTO EN TPH AUTÓLOGO

Los regímenes de tratamiento más usados antes del trasplante en linfoma de Hodgkin son BEAM (BCNU, Etopósido, Citarabina y Melfalan) y CBV (Ciclofosfamida, Carmustine, Etopósido).

#### RADIOTERAPIA COMO TRATAMIENTO ADYUVANTE

La Radioterapia como tratamiento adyuvante del campo involucrado es ampliamente usada antes o después de Trasplante autólogo de células



hematopoyéticas, especialmente para pacientes con una tomografía con emisión de positrones (PET) positiva antes al trasplante. No hay estudios randomizados acerca del beneficio en la sobrevida, pero muchos estudios muestran que irradiación adyuvante puede controlar la enfermedad residual limitada y puede contribuir a mejorar la sobrevida. <sup>(12-15)</sup>

## FACTORES PRONÓSTICOS PARA RECURRENCIA DESPUÉS DE TPH

La recaída ocurre en 40-50% de pacientes después de altas dosis de quimioterapia y trasplante. Un número de factores pronósticos para recurrencia después de trasplante y que reduce la sobrevida después de Altas dosis de quimioterapia y TPH han sido identificadas:

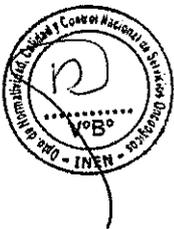
- Duración de remisión completa de menos de doce meses.
- Enfermedad resistente a quimioterapia (falla a la inducción o recaída resistente).
- Falla a varios regímenes de quimioterapia.
- Enfermedad residual Bulky.
- Síntomas B en la recaída
- Enfermedad extranodal en la recaída.
- Pobre estatus performance.
- Recaída dentro del campo previo de irradiación.
- Lenta recuperación de cuenta absoluta de linfocitos post trasplante.
- Alto Score del Factor Pronóstico internacional.
- Estatus de PET-CT después de tratamiento con quimioterapia de salvataje pero antes de TPH. <sup>(7,16-30)</sup>

## UTILIDAD DEL PET-CT PREVIO AL TPH

EL PET-CT en la evaluación de respuesta ha agregado un parámetro predictivo en Linfoma de Hodgkin. Pacientes que alcanzaron remisión completa a una segunda línea con un PET-CT negativo tiene un rango de respuesta del 75% con TPH autólogo. Estos datos son extrapolados de un pequeño número de pacientes con Linfoma No Hodgkin pero con similar respuesta, sugiriendo mayor beneficio del tratamiento de rescate a largo plazo en pacientes con PET-CT negativo. <sup>(31-33)</sup>

## d. TRASPLANTE DE PRECURSORES HEMATOPOYÉTICOS CON LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA

Cada año son diagnosticados 1 a 2 casos de LMC por cada 100 000 habitantes. El descubrimiento del cromosoma Filadelfia en más del 90% de los individuos afectados llevó a la caracterización molecular de la patología. La translocación 9;22 produce el gen de fusión BCR/ABL y la producción a través de este una tirosina kinasa sin regulación apropiada. Esto a su vez llevó a la elaboración de



pequeñas moléculas diseñadas para inhibir la actividad kinasa que resultó finalmente en una eficaz terapia dirigida.

## ROL DE IMATINIB

En años previos al descubrimiento de esta terapia el único tratamiento con intención curativa para LMC era el trasplante alogénico. Los pacientes que no podían beneficiarse de TPH alogénico recibían el tratamiento estándar de aquella época que era Interferón Alfa + Citarabina. Este esquema fue seleccionado como el brazo comparativo del primer estudio randomizado fase III con Imatinib, el estudio IRIS. Imatinib demostró entonces ser superior en términos de respuesta hematológica y citogenética, tolerancia al tratamiento y porcentaje de transformación a fases acelerada o crisis blástica. Luego de 5 años de seguimiento sólo 7% de los pacientes progresaron. Los efectos adversos grados 3 y 4 fueron disminuyendo con el tiempo. Como resultado de este estudio se cambió el estándar a Imatinib como primera línea de terapia para LMC <sup>(1,2)</sup>.

Aproximadamente el 15-20% de los pacientes no lograban respuesta citogenética completa y por lo tanto con el tiempo perdían lo alcanzado <sup>(3)</sup>. Entonces resultaba razonable que TPH alogénico sea la segunda línea natural ante la falla o intolerancia a Imatinib. Sin embargo la investigación sobre los mecanismos de resistencia de Imatinib ha avanzado y hoy conocemos que por lo menos uno de ellos es la mutación puntual del dominio tirosina kinasa que aparece debido a inestabilidad genómica. Los actuales inhibidores de tirosina kinasa de segunda generación son capaces de inhibir la gran mayoría de kinasas mutadas (Dasatinib, Nilotinib, Bosutinib) y por lo tanto constituyen la segunda línea de tratamiento actual <sup>(4)</sup>.

## CRITERIOS DE RESPUESTA



Definiciones de criterios de respuesta	
Respuesta hematológica	Completa: Plaquetas $<450 \times 10^9/L$ , Leucocitos $<10 \times 10^9/L$ , no mielocitos inmaduros, bazo no palpable, no síntomas sistémicos
Respuesta citogenética	Mínima: proporción células con Phi 66-95% Menor: 36-65% Parcial: 1-35% Completa: 0%
Respuesta molecular	Mayor: Reducción $\geq 3\text{Log}$ en escala internacional de RNAm BCR-ABL Completa: No detectable y no cuantificable

## TPH AUTÓLOGO

Actualmente es poco frecuente que se reporte TPH autólogo para pacientes con LMC. La mayoría de los que se han realizado incluyen pacientes en fase acelerada o crisis blástica. La racionalidad del TPH autólogo es retrasar la progresión de la enfermedad y restaurar la susceptibilidad a Imatinib. En el pasado los autos injertos estaban fuertemente contaminados con células leucémicas. La capacidad de lograr respuestas citogenéticas completas con



Imatinib permite la colecta de stem cell con menores cargas tumorales y es posible que tenga un rol en el futuro, actualmente no tiene indicación definida.

### TPH ALOGÉNICO

El TPH continúa siendo la única opción curativa para LMC. Desde la aparición de los ITK's la tasa de trasplantes ha disminuido considerablemente y ya no se considera por la mayoría de autores como una alternativa en primera línea de tratamiento.

El uso potencial de TPH alogénico debe estar vinculado a un monitoreo constante de la enfermedad dado que el mayor problema de retrasar la indicación de TPH es el potencialmente perder la posibilidad del intervalo de fase crónica. Los resultados son evidentemente superiores para los pacientes que reciben TPH alogénico y que están en fase crónica comparados con aquellos con enfermedad avanzada. Las tasas de supervivencia a 5 años son 75%, 40% y 10% para pacientes en fases crónica, acelerada y crisis blástica respectivamente.

Un reporte reciente del MDACC indica que TPH alogénico para pacientes con mutación T315I es el tratamiento de elección especialmente en estadios tempranos (SG a 2 años 44%). En pacientes resistentes a Imatinib la tasa de supervivencia global a 2 años llega con esta modalidad de tratamiento a 76% y la SLE a 58%.

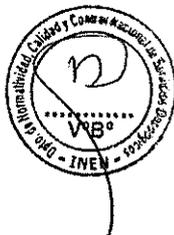
Los esquemas de acondicionamiento no mielo ablativo están en investigación y solo deben usarse bajo el contexto de un ensayo clínico.

Los pacientes con score de riesgo de EBMT de 0-2 (Ver Tabla) tienen una expectativa de supervivencia global a los 5 años mayor del 85% con TPH alogénico por lo que podría ser una opción de segunda línea en pacientes jóvenes con un alto score de Sokal o Hasford, que no tenga acceso a ITk's de segunda generación o como una tercera línea de tratamiento.

### INDICE PRONOSTICO DE SOKAL (1984)

FACTORES DE RIESGO	GRUPOS PRONÓSTICOS (índice <sup>1</sup> )	INCIDENCIA	Sobrevida media
- Edad	- Bajo Riesgo (<0.8)	- 45%	- 5 años
- Tamaño del bazo	- Riesgo intermedio (0.8-1.2)	- 44%	- 3.5 años
- Cifra de plaquetas	- Alto riesgo (>1.2)	- 11%	- 2.5 años
- % Blastos SP			

**EXP [0.0116 x (edad - 43.4) + 0.0345 (bazo cm debajo del reborde costal en centímetros - 7.51) + 0.188 x (plaquetas por microlitro/700)2 - 0563] + 0.0887 x (% blastos en SP - 2.1)]**



### ÍNDICE PRONÓSTICO DE HASFORD o EUROPEO (1998)

FACTORES DE RIESGO	GRUPOS PRONÓSTICOS (índice <sup>1</sup> )	INCIDENCIA	Sobrevida media
- Edad	- Bajo Riesgo (<780)		
- Tamaño del bazo	- Riesgo intermedio (780-1480)	- 45%	- 98 meses
- Cifra de plaquetas	- Alto riesgo (>1480)	- 44%	- 65 meses
- % Blastos SP		- 11%	- 42 meses
- % Eosinófilos			
- %Basófilos			

$1000 \times [(0.666 \text{ cuando edad} \geq 50 \text{ años, si no } 0) + (0.042 \times \text{tamaño del bazo por debajo del reborde costal en centímetros}) + (1.0956 \text{ cuando plaquetas} \geq 1500 \times 10^9/L, \text{ si no } 0) + (0.0584 \text{ por \% de mieloblastos}) + (0.0413 \times \% \text{ de eosinófilos}) + (0.2039 \text{ cuando basófilos} \geq 3\%, \text{ si no } 0)$

### EBMT SCORE REVISADO PARA FASE CRONICA

Factores de riesgo valorados	Suma	%SLE
Donante (0=HLA idéntico, 1=Dne)	0	87
	1	82
Edad (0=<20; 1=20-40; 2=>40)	2	78
	3	58
Relación D-R (1=DM-RH; 0=resto)	4	46
	5	30
Intervalo Dx-TPH (0=<=1 año; 1=>1año)	6	23

DM-RH: donante mujer-receptor hombre

### MONITOREO DE RESPUESTA LUEGO DE TPH ALOGÉNICO

Es posible detectar enfermedad mínima residual por RT-PCR luego de TPH sin progresión de enfermedad, lo cual sugiere que niveles bajos de copias de BCR-ABL no necesariamente predicen la recaída. Varios estudios por otro lado han demostrado que la carga tumoral molecular de mRNA BCR-ABL y la cinética del incremento de las copias si predicen la recurrencia.

En vista de la importancia de la detección de la enfermedad residual en el momento en que hay una baja carga tumoral cuando la infusión de linfocitos del donante puede tener algún rol, el monitoreo por RT-PCR está recomendado en intervalos de tiempo no mayores a 3 meses por los primeros



2 años del TPH y luego cada 6 meses hasta completar los 5 años de seguimiento, y luego anualmente de por vida <sup>(5)</sup>.

Cualquier paciente que presente algún resultado positivo debe ser monitorizado con mayor frecuencia (cada 4 semanas) hasta que se defina adecuadamente el curso de la enfermedad.

### VALOR PREDICTIVO DE LA RECIDIVA DE LA PCR EN LMC

Meses post-TPH	Probabilidad PCR (+)	Probabilidad actual de recaída		
		PCR (+)	PCR (-)	p
3 meses	45%	32%	24%	Ns
6-12 meses	26%	42%	3%	0.0001
12-36 meses	20%	25%	1%	0.0001
>36 meses	25%	7%	0%	ns

Estos resultados evidencian que:

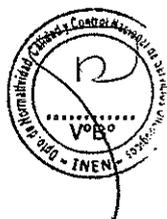
- Una PCR (+) es un resultado frecuente en LMC post-TPH.
- Es excepcional que se produzca una recaída en un paciente PCR(-) luego de 6 meses de TPH.
- Los pacientes PCR (+) no siempre presentan recaída.
- Una PCR (+) a los 6-12 meses del TPH de donante emparentado tiene un máximo valor predictivo de recaída y una PCR (+) más allá de los 36 meses un mínimo valor predictivo.

### TRATAMIENTO DE RECAÍDA LUEGO DE TPH ALOGÉNICO

La infusión de linfocitos del donante (DLI) es una estrategia efectiva para inducir remisiones en pacientes con LMC en recaída luego de TPH alogénico, aunque resulta ser más efectivo en fases crónicas que en las avanzadas. Está asociado con complicaciones como EICH, susceptibilidad a infecciones e inmunosupresión <sup>(6,7)</sup>.

Recientemente además se ha evidenciado que Imatinib puede ser muy efectivo en inducir nuevas remisiones en este tipo de recaídas, especialmente en fases crónicas <sup>(8)</sup>.

La información actual no es concluyente pero parece ser que DLI induce mayores tasas de SLE y respuestas moleculares que Imatinib en este escenario. No hay datos del uso de Imatinib como terapia complementaria post TPH en pacientes que han fallado previamente a este fármaco, probablemente sea más apropiado continuar el tratamiento con Dasatinib o Nilotinib.



## RESUMEN DE LAS INDICACIONES ACTUALES PARA TPH EN LMC

Las indicaciones actuales para TPH alogénico en LMC según European Leukemia Net 2009:

- Fracaso a ITK de segunda generación en fase crónica (3ra línea de tratamiento).
- Presencia de mutación T315I.
- Progresión de enfermedad en cualquier línea de tratamiento (Fase acelerada, fase blástica). Utilizar TKI alternativo como puente al TPH.

## e. TRASPLANTE DE PRECURSORES HEMATOPOYÉTICOS CON SINDROME MIELODISPLASICO

Los síndromes Mielodisplásico (SMD) comprenden un grupo heterogéneo de entidades de origen clonal, caracterizados por diferentes grados de desajuste en la capacidad de proliferación y diferenciación de la célula progenitora hematopoyética, que se expresa con citopenias progresivas, alteraciones cualitativas en las 3 series hematopoyéticas y riesgo de transformación en leucemia aguda mieloblástica (LAM).

La etiología de los SMD primarios es desconocida y los secundarios pueden deberse al uso de agentes antineoplásicos, productos químicos y en los niños, se asocian con enfermedades constitucionales. Sus características biológicas generales incluyen las alteraciones de la hematopoyesis, que pueden ir acompañadas por alteraciones citogenéticas, moleculares e inmunológicas.



## Clasificación del SMD ( OMS 2008)

Enfermedad	Hallazgos en sangre periférica	Hallazgos en médula ósea
Citopenia refractaria, con displasia unilineal (AR, NR y TR)	Citopenia <sup>a,d</sup> Sin blastos o < 1% Monocitos < 1x10 <sup>9</sup> /L	Displasia unilineal (> del 10%) < 5% de blastos < 15% sideroblastos en anillo
Anemia refractaria con sideroblastos en anillo (ARSA)	Anemia <sup>a</sup> Sin blastos Monocitos < 1x10 <sup>9</sup> /L	Solo displasia eritroide < 5% de blastos > 15% sideroblastos en anillo
Citopenia refractaria con displasia multilineal (CRDM)	Citopenia (s) Sin blastos o < 1% <sup>b</sup> Monocitos < 1x10 <sup>9</sup> /L Sin cuerpos de Auer <sup>c</sup>	Displasia en > 10% de las células de dos o más líneas mieloides < 5% de blastos < 15% de sideroblastos en anillo Sin cuerpos de Auer
Citopenia refractaria con displasia multilineal y sideroblastos en anillo (CRDM-SA)	Citopenias Sin blastos o raros <sup>b</sup> Monocitos < 1x10 <sup>9</sup> /L Sin cuerpos de Auer	Displasia en > 10% de las células de dos o más líneas mieloides < 5% de blastos > 15% de sideroblastos en anillo Sin cuerpos de Auer
Anemia refractaria con exceso de blastos-1 (AREB-1)	Citopenias < 5% de blastos <sup>b</sup> Monocitos < 1x10 <sup>9</sup> /L Sin cuerpos de Auer	Displasia uni o multilineal Blastos de 5-9% Sin cuerpos de Auer
Anemia refractaria con exceso de blastos-2 (AREB-2)	Citopenias Blastos 5-19% Monocitos < 1x10 <sup>9</sup> /L Cuerpos de Auer	Displasia uni o multilineal Blastos de 10-19% Cuerpos de Auer
SMD con del(5q) aislada	Anemia Plaquetas normales o aumentadas Blastos < 5% Sin cuerpos de Auer	Megacariocitos normales o aumentados con núcleos hipobulados Blastos < 5% Del(5q) como única anomalía citogenética Sin cuerpos de Auer

<sup>a</sup> Ocasionalmente puede haber bicitopenia.

<sup>b</sup> Si el porcentaje de blastos en la médula es <5%, pero los mieloblastos en sangre son de 2-4%, la clasificación diagnóstica es AREB-1. Si el porcentaje de blastos en la médula es <5% y los mieloblastos de 1% en la sangre, se puede considerar como un SMD inclasificable.

<sup>c</sup> Los casos con cuerpos de Auer y < 5% de blastos en la sangre y <10% en la médula, pueden ser clasificados como AREB-2.

<sup>d</sup> Los casos con displasia unilineal y pancitopenia son considerados como SMD inclasificable.

CRDU= citopenia refractaria con displasia unilineal, AR= anemia refractaria, NR= neutropenia refractaria, TR= trombocitopenia refractaria, CRMD= citopenia refractaria con displasia multilineal, SMD NC= no clasificable, ARSA= anemia refractaria con sideroblastos en anillo, CRSA = citopenias refractarias con sideroblastos en anillo, AREB = Anemia refractaria con exceso de blastos.



Alteraciones cromosómicas recurrentes en síndrome mielodisplásico

Enfermedad	Alteración cromosómica	Frecuencia (%)	Genes involucrados
SMD primarios	+8 -7/del(7q) -5/del(5q) del(20q) -Y i(17q9/t(17p)/-17 -13/del(13q) del(11q) del(12p)/t(12p)	10 10 10 5-8 5 3-5 3 3 3	TP53
SMD relacionados a tratamiento	-7del(7q) -5del(5q) dic(5;17)(q11.1-13;p11.1-13) der(1;7)(q10;p10) t(3;21)(q26.2;q22.1)	50 40-45 5 3 3	TP53 RPL22L1/RUNX1

Puntaje asignado en la clasificación de la OMS por indicador pronóstico.

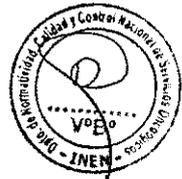
	0	1	2	3
Clasificación OMS	AR ARSA 5q	CRDM CRDM SA	AREB 1	AREB 2
Cariotipo	Bueno	Intermedio	Malo	
Requerimientos transfusionales.	No	Regulares		

Cariotipo considerado igual que en el IPSS.

Dependencia transfusional = 1 CE cada 8 semanas en los últimos 4 meses.

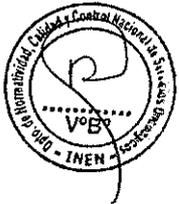
Riesgo pronóstico de acuerdo a Puntaje OMS.

Riesgo	Puntaje	Supervivencia media (meses)	Progresión a LAM (probabilidad acumulativa a 2 años)
Muy bajo	0	141	0.03
Bajo	1	66	0.06
Intermedio	2	48	0.21
Alto	3-4	26	0.38
Muy alto	5-6	9	0.80



**Criterios de respuesta al tratamiento**

Las respuestas al tratamiento deben durar por lo menos 4 semanas	
Remisión completa (RC)	<p>Sangre periférica:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Hb 11 /dL</li> <li>2. Plaquetas 100 x 09/L</li> <li>3. Neutrofilos 1.0 x 10<sup>9</sup>/L</li> <li>4. Blastos 0%</li> </ol> <p>Médula ósea:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>5. Mieloblastos 5%, con maduración normal de todas las líneas celulares</li> <li>6. Puede haber displasia persistente*</li> </ol>
Remisión parcial (RP)	<p>Todos los criterios de RC excepto:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>7. Disminución del 50% de los blastos previos al tratamiento, pero mas del 5%</li> <li>8. La celularidad y la morfología no son relevantes</li> </ol>
RC medular*	Pacientes que disminuyen el porcentaje de blastos a menos del 5%, pero continúan con citopenias
Enfermedad estable	Falla en alcanzar la remisión completa, pero sin evidencia de progresión por mas de 8 semanas
Falla al tratamiento	Muerte durante el tratamiento o progresión de la enfermedad caracterizada por empeoramiento de las citopenias, aumento en el porcentaje de blastos o progresión a un síndrome mielodisplásico mas avanzado, que el diagnosticado previo al tratamiento
Recaída después de RC o RP	<p>Al menos una de las siguientes situaciones:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>9. Regreso al porcentaje de blastos en médula, previo al tratamiento</li> <li>10. Disminución de un 50% del máximo nivel de plaquetas o Neutrofilos alcanzado durante la remisión</li> <li>11. Disminución de la concentración de Hb en 1.5 g/dL</li> <li>12. Mayor requerimiento de transfusiones</li> </ol>
Respuesta citogenética	<ol style="list-style-type: none"> <li>13. Completa: desaparición de las alteraciones cromosómicas al diagnóstico, sin aparición de nuevas anomalías</li> <li>14. Parcial: disminución de menos del 50% de las alteraciones cromosómicas encontradas al diagnóstico</li> </ol>
Progresión de la enfermedad	<p>En pacientes con:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>15. Menos de 5% de blastos: un incremento del 50% o mas del 5% de blastos</li> <li>16. 5-10% de blastos: un incremento del 50% más del 10%</li> <li>17. 10-20% de blastos: un incremento del 50% o más del 20%</li> <li>18. 20-30% de blastos: un incremento del 50% o más del 30%</li> </ol> <p>Cualquiera de las siguientes:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>19. Disminución de al menos el 50% del nivel máximo de plaquetas o granulocitos alcanzados en la remisión</li> <li>20. Disminución de 1.5 g/dL de Hb</li> <li>21. Dependencia de transfusiones</li> </ol>



Sobrevida	<p>Criterios de valoración desde el momento del diagnóstico:</p> <p>22. Total: hasta el momento de la muerte por cualquier causa</p> <p>23. Libre de eventos: falla al tratamiento o muerte por cualquier causa</p> <p>24. Libre de progresión: progresión de la enfermedad o muerte por síndrome mielodisplásico</p> <p>25. Libre de enfermedad: al momento de la recaída</p> <p>26. Causa específica de muerte: muerte relacionada al síndrome mielodisplásico</p>
*Mejoría hematológica: las respuestas deben durar por lo menos 8 semanas	
Respuesta eritroide (<11 g/dL) pretratamiento	<p>Aumento de Hb de 1.5 g/dL</p> <p>Disminución del número de transfusiones de CE</p>
Respuesta plaquetaria (<100x10 <sup>9</sup> /L)	<p>27. Aumento de 30 x 10<sup>9</sup>/L en pacientes que iniciaron con menos de 20 x 10<sup>9</sup>/L</p> <p>28. Aumento de menos de 20 x 10<sup>9</sup>/L a más de 20 x 10<sup>9</sup>/L, por lo menos del 100%</p>
Respuesta de neutrofilos (<1.0 x 10 <sup>9</sup> /L)	Aumento de por lo menos el 100% y un incremento absoluto de más de 0.5 x 10 <sup>9</sup> /L
Progresión o recaída después de mejoría hematológica	<p>Al menos uno de las siguientes:</p> <p>29. Disminución de al menos 50% del nivel máximo de respuesta de granulocitos o plaquetas</p> <p>30. Disminución de 1.5 g/dL de Hb</p> <p>31. Dependientes de transfusión</p>

## TRATAMIENTO

La intención es curar, no paliativo.

El tratamiento de elección es TPH alogénico a través de un donante emparentado o no emparentado.

- a. **Doante emparentado**  
Busulfan, Ciclofosfamida y melfalan
- b. **Donante no emparentado**  
Busulfan, Ciclofosfamida y melfalan

## f. TRASPLANTE DE PRECURSORES HEMATOPOYÉTICOS CON TUMORES SÓLIDOS

Los tumores sólidos que no responde a tratamiento convencional con quimioterapia deben ir a trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos.



Los pacientes con neuroblastoma de alto riesgo tiene una clara indicación de TAPH.

En la mayoría de los casos el TAPH tendrá uso lugar dentro de un protocolo, como parte de consolidación.

#### INDICACIONES

- Neuroblastoma > RC1,
- Sarcoma de Ewing de alto riesgo y >RC1.
- Tumores cerebrales: meduloblastoma o gliomas de alto grado
- Tumores de Wilms en RC2.
- Tumores germinales de alto riesgo

## 6. CONSIDERACIONES ESPECÍFICAS

### 6.1 PROCESO DE OBTENCIÓN DE PRECURSORES HEMATOPOYÉTICOS

El proceso de trasplante de precursores hematopoyéticos consta de las siguientes fases:

#### 6.1.1 SELECCIÓN Y EVALUACIÓN DE DONANTE (TPH ALOGÉNICO) Y RECEPTOR

##### VALORACIÓN DEL DONANTE.

- Alergias
- Intervenciones previas e historia de reacción adversa a anestésicos
- Vacunaciones
- Enfermedades graves o crónicas
- Infecciones previas, especialmente antecedentes de hepatitis vírica
- Factores de riesgo de infección por HIV
- Medicaciones concomitantes
- Antecedentes hematológicos u oncológicos incluyendo tendencia a hemorragia
- Antecedentes transfusionales
- Embarazos
- Viajes al extranjero (zonas endémicas HTLV 1-2, tripanosomiasis, paludismo)
- Exploración física completa. Peso y talla.



### Exploraciones complementarias (a realizar en los 30 días previos a la donación)

- Hemograma
- Pruebas de coagulación
- Grupo sanguíneo y RH
- Bioquímica completa
- Examen básico de orina
- Prueba de embarazo
- Radiografía de Tórax
- Estudio serológico para TPH alogénico (Citomegalovirus Ant. IgM – IgG, Herpes 1 Ant. IgM – IgG, Herpes 2 Ant. IgM – IgG, Rubeola Ant. IgM – IgG, Toxoplasma Ant. IgM – IgG, HAV Ant. IgM, Hepatitis B marcadores completos, HCV Anticuerpo, Epstein Barr Virus (EA IgG, EBNA IgG, VCA IgG, VCA IgM), Parvovirus B19 IgG-IgM, Varicela IgG-IgM, Chagas)

### Contraindicaciones de la donación

#### Absolutas

- Serología HIV positiva o SIDA
- Riesgo de transmisión de enfermedades causadas por priones (demencia rápidamente progresiva, diagnóstico de enfermedad de Creutzfeldt-Jacob)
- Presencia o historia de: enfermedad tumoral maligna, hematológica o autoinmune.

#### Temporales

- Embarazo o lactancia
- Tratamiento con anticoagulantes según su duración

#### Relativas

- Hepatitis vírica activa
- Serología VHC y/o HBsAg positivo
- Pacientes receptores de trasplante sólido bajo inmunosupresores
- Portadores de enfermedad de Chagas

### Selección del donante (considerar de elección al de las siguientes características):

- |                       |   |
|-----------------------|---|
| ▪ Edad:               | Donante más joven                               |
| ▪ Sexo:               | Evitar una donante mujer para un receptor varón |
| ▪ Transfusiones:      | Sin antecedentes transfusionales                |
| ▪ Embarazos:          | Sin embarazos previos                           |
| ▪ Serología CMV:      | Misma serología que el receptor                 |
| ▪ Grupo sanguíneo:    | Mismo grupo sanguíneo que el receptor           |
| ▪ Compatibilidad HLA: | La mayor posible.                               |

### VALORACIÓN DEL RECEPTOR.



### Historia clínica y exploración física

- Enfermedades de la infancia y vacunas
- Alergia y reacciones adversas a medicamentos
- Intervenciones quirúrgicas (antecedentes anestésicos)
- Medicaciones no relacionadas al proceso de base
- Historia transfusional previa
- Antecedentes familiares valorables
- Antecedentes ginecológicos en mujeres
- Viajes a zonas endémicas de paludismo, HTLV 1-2, tripanosomiasis
- Antecedentes patológicos
- Anamnesis por aparatos

### Enfermedad actual

- Fecha de inicio y sintomatología inicial
- Metodología diagnóstica empleada (estadiaje)
- Tratamientos quimioterápicos y con radioterapia
- Complicaciones de dichos tratamientos
- Resultado de dichos tratamientos
- Recidivas y sus tratamientos
- Transfusiones recibidas
- Estado actual de la enfermedad

### Aspectos sociales

- Tabaquismo, enolismo y uso de otras drogas
- Hábitos sexuales
- Disponibilidad de alojamiento cercano al centro
- Medios de transporte
- Familiares de apoyo
- Coeficiente intelectual y nivel cultural

### Exploración física

- Exploración física completa
- Constantes vitales
- Peso y talla, cálculo de superficie corporal
- Estado pre TPH (índice de Karnofsky, performance status o similar)

### Información básica al paciente y sus familiares

- Motivo de la indicación de TPH
- Resultados globales en términos de sobrevida
- Insistir en el porcentaje de mortalidad y complicaciones relacionado con el procedimiento:

- Náuseas, vómitos, diarreas



- Complicaciones inmediatas: alopecia, cistitis hemorrágica, etc.
- Infecciones y hemorragias
- Grado de aislamiento
- EICH aguda (profilaxis)
- EICH crónica
- Cataratas/Esterilidad/Hipotiroidismo
- Crecimiento y problemas hormonales.
- Explicar de forma esquemática el procedimiento en la primera visita y más detalladamente en la visita previa al ingreso.

### Exploraciones complementarias

- TIPIFICACIÓN HLA
- Hemograma, perfil de coagulación
- Bioquímica completa
- Examen básico de orina
- Grupo sanguíneo y RH
- Edad ósea
- Pruebas hormonales ( TSH, T4L, FSH, Estradiol, testosterona)
- Prueba de embarazo en mujeres
- Tomografías de senos paranasales, tórax, abdomen y pelvis
- Reevaluación del estado de la enfermedad de acuerdo al caso
- Evaluación neumológica y pruebas respiratorias funcionales completas (espirometría, DLCO)
- Evaluación cardiológica con ecocardiograma/electrocardiograma
- Evaluación odontológica
- Evaluación por Otorrinolaringología con audiometría de base
- Evaluación psicológica
- Evaluación por Servicio Social
- Evaluación ginecológica
- Evaluación endocrinológica
- Evaluación nefrológica
- Muestras para quimerismo post-TPH.
- Estudio serológico para TPH alogénico (Citomegalovirus Ant. IgM – IgG, Herpes 1 Ant. IgM – IgG, Herpes 2 Ant. IgM – IgG, Rubeola Ant. IgM – IgG, Toxoplasma Ant. IgM – IgG, HAV Ant. IgM, Hepatitis B marcadores completos, HCV Anticuerpo, Epstein Barr Virus (EA IgG, EBNA IgG, VCA IgG, VCA IgM), Parvovirus B19 IgG-IgM, Varicela IgG-IgM, Chagas)

### Criterios ideales de elegibilidad del paciente para TPH

- Edad: 0-60 alo-TPH, 0-75 auto-TPH
- Karnofsky: 70-100
- FEVI: mayor de 45%
- Capacidad vital forzada: mayor de 60%
- Capacidad de difusión: mayor de 60%
- Creatinina sérica: menor a 1.5 mg/dL
- Bilirrubina: menor a 2 mg/dL



- TGO: 1-2 veces VN
- TGP: 1-2 veces VN
- Peso: 95-145% del peso ideal

## ESTUDIO DE HLA

### Nociones Básicas

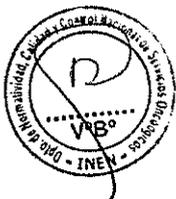
El sistema mayor de histocompatibilidad (HLA) está formado por dos cadenas de ADN de 4 mega bases localizadas en el brazo corto del cromosoma 6 (6p21.3). Las moléculas codificadas por los genes de esta región son fundamentales, entre otras, para la inmunidad innata y para el sistema inmune antígeno-específico. Los genes implicados en las funciones de procesamiento y presentación de antígenos con impacto en el TPH son los denominados HLA-A, -B, -C, -DR, -DQ y -DP.

### Características de las moléculas HLA

- Cada cadena es codificada por una secuencia de ADN situada en una posición fija sobre el cromosoma (locus).
- Las variantes de la secuencia de ADN de un determinado *locus* se denominan alelos.
- La frecuencia de cada alelo difiere de unas poblaciones a otras.
- Cada individuo posee 2 alelos de cada locus, uno procedente del padre y otro de la madre.
- La probabilidad de tener un hermano HLA idéntico es  $= 1 - (3/4)^n$  ( $n =$  nº de hermanos).
- Los alelos de diferentes locus no se asocian al azar, sino que existen desequilibrios de ligamiento (ej. A\*01-B\*08-DRB1\*03; A\*03-B\*07-DRB1\*15) es decir determinados alelos se agrupan en un cromosoma dando lugar a haplotipos frecuentes.
- El conjunto de genes heredados en bloque de un progenitor se llama haplotipo. El concepto de haplotipo es importante porque implica la herencia de otros genes situados en la misma zona cromosómica.

### Clases de moléculas de HLA de interés en el TPH

Moléculas	Clase I	Clase II
<b>Cadenas</b>	1 $\alpha$ + 1 $\beta$ 2 microglobulina	1 $\alpha$ + 1 $\beta$
<b>Locus</b>	A, B y C	DR, DP y DQ
<b>Presentan</b>	Antígenos intracelulares (virus)	Antígenos extracelulares
<b>Expresión en</b>	Todas las células excepto hematíes	Macrófagos, CD, LB, LT activados
<b>Inducen</b>	Respuesta citotóxica	Activación células colaboradoras



- **Tificación HLA**
- Dado que las regiones polimórficas de las moléculas HLA expuestas en la membrana celular son las más importantes en la respuesta allogénica. La tipificación de las moléculas HLA se basa en los polimorfismos de los exones 2 y 3 para las moléculas HLA y del exón 2 para las moléculas de clase II.

Nivel resolución	Metodología	Identifica	Como se expresa
Bajo (antígeno)	Serología o ADN	Ag o grupo de alelos	Serología: B62 ADN: B*15
Intermedio	ADN	Que alelos pueden ser	B*15ADE (incluye alelos B*1501, B*1502, B*1503, B*1504, B*1505, B*1506)
Alto (alelo)	Alelo	Alelo	B*1501

- **Definición de compatibilidad (match) e incompatibilidad (mismatch – MM)**

Compatibilidad (Match) HLA a nivel de:	Donante	Receptor	Mismatch
Antígeno (baja resolución, serológica)	A23	A23	
Antígeno (baja resolución ADN)	A*23	A*23	
Alelo (alta resolución)	A*2301	A*2301	
<b>Incompatibilidad (MM) a nivel de:</b>			
Antígeno (baja resolución, serológica)	A23	A24	Mayor
Antígeno (baja resolución ADN)	A*23	A*24	Mayor
Alelo (alta resolución)	A*2301	A*2302	Menor



## 6.1.2 OBTENCIÓN DE LOS PRECURSORES HEMATOPOYÉTICOS MOVILIZACIÓN DE CÉLULAS PROGENITORAS HEMATOPOYÉTICAS

### CONCEPTOS

- Los progenitores obtenidos de sangre periférica han reemplazado casi en su totalidad a los de médula ósea por: recolección sin anestesia general,



eliminación de múltiples aspiraciones de médula ósea, recuperación hematológica e inmunológica más rápida. Por otro lado se ha observado mayor incidencia de EICH sobre todo crónico.

- En condiciones normales hay un escaso número de precursores en sangre periférica (0.05% de leucocitos).
- El objetivo de la movilización es lograr la liberación de los precursores hematopoyéticos desde el compartimiento medular a la sangre periférica a través de factores de crecimiento asociados o no a quimioterapia.
- Otra línea de movilización está representada por los antagonistas CXCR4 (plerixafor).

### FACTORES QUE AFECTAN LA MOVILIZACIÓN

- El principal factor de riesgo que puede afectar la movilización es el tratamiento mielo supresor previo (el número de ciclos de QT previos, así como la administración de alquilantes como melfalán o BCNU).
- Otro factores incluyen: edad del paciente, RT previa, la administración previa de análogos de purinas, intervalo desde el último tratamiento menor a 3 meses, afección medular por la enfermedad, MO hipo celular, infección por VIH, etc. No todos ellos han sido demostrados concluyentemente como importantes.
- En pacientes sanos (donantes) los factores que afectan la recolección son de PH son la edad del donante y el esquema de administración de factores de crecimiento hematopoyético (preferible dos administraciones al día versus una sola).

### FÁRMACOS Y PAUTAS DE MOVILIZACIÓN

#### Citocinas sin QT

Es la pauta de movilización más utilizada por:

- Menores efectos secundarios derivados de la ausencia de mielosupresión
- Comodidad en la administración (ambulatoria, por vía SC en la mayoría de casos)
- Posibilidad de predecir el día de aféresis
- G-CSF es el agente más utilizado:

Tras su administración SC los valores séricos alcanzan el máximo entre las 2-8 horas, con un incremento de PH hacia la 4ta hora. Se recomienda recolección a las 4-12 horas tras su administración.

La administración cada 12 horas vs. Cada 24 horas produce una mejor colecta.

G-CSF pegilado carece de aprobación para esta indicación.

#### QT + Citosinas

Esta combinación permite recoger mayor cantidad de PH como lo han demostrado varios estudios en pacientes con LNH y Mieloma Múltiple.



Se ha sugerido un posible papel de la QT en la eliminación de células tumorales residuales.

Algunos problemas con esta modalidad de movilización:

- Falta de predecibilidad del día de la aféresis.
- Mayor frecuencia de infecciones, neutropenia y hospitalización.

### Plerixafor (AMD 3100)

- Es un antagonista de CXCR4, desarrollado inicialmente para el tratamiento del VIH, aunque rápidamente se observó su capacidad movilizadora de PH.
  - Mecanismo de acción: Inhibición reversible de la unión de SDF-1 a su receptor lo que produce liberación de PH desde el compartimiento medular en la sangre periférica.
  - Diversos estudios han demostrado un aumento significativo de la capacidad movilizadora de este fármaco, en combinación con G-CSF. Por ello, plerixafor ha sido aprobado recientemente por la FDA y la EMEA para pacientes con LNH y mieloma múltiple con capacidad de escasa movilización de PH.
- 
- Problemas potenciales: Movilización de células tumorales, como se ha demostrado en algunos estudios de pacientes con MM y LMA. Se desconoce si estas células poseen la misma viabilidad y sensibilidad a la QT y si los resultados del TPH se ven comprometidos a largo plazo.

### INICIO DE LA AFÉRESIS

En la actualidad se utiliza el recuento de células CD34 determinado por citometría de flujo como indicador del día de inicio de las aféresis.

No se recomienda iniciar la aféresis si la cifra de células CD34 en sangre periférica es inferior a 5/uL.

En las pautas de movilización que asocian QT se aconseja iniciar la monitorización de células CD34 coincidiendo con la recuperación hematológica periférica, cuando el recuento de leucocitos supere la cifra de  $1 \times 10^9/L$ .

### CELULARIDAD RECOMENDADA

La dosis óptima de células CD34 a infundir no está aún determinada. Vendrá determinada por factores como tipo de TPH o la manipulación posterior del producto de aféresis, que puede condicionar la pérdida de una gran parte de los PH.

Diferentes estudios ha establecido la relación existente entre la dosis de CD34 administradas y la rapidez del injerto hematopoyético, aunque probablemente estén implicados otros factores como las subpoblaciones de células CD34.



Tradicionalmente, el mínimo de células CD34 a obtener se ha fijado, sobre todo en lo que se refiere al TPH autogénico, en  $\geq 2 \times 10^6/\text{kg}$ , aunque con frecuencia se utilizan dosis menores debido a pobres resultados de movilización.

### ESQUEMAS DE MOVILIZACIÓN MÁS UTILIZADOS

- G-CSF 5-10  $\mu\text{g}/\text{Kg}$  cada 12 horas
- G-CSF 5-10  $\mu\text{g}/\text{Kg}$  cada 12 horas + Plerixafor
- Ciclofosfamida 1.5  $\text{gr}/\text{m}^2$  + G-CSF 5-10  $\mu\text{g}/\text{Kg}$  cada 12 horas
- ESHAP + G-CSF 5  $\mu\text{g}/\text{Kg}$  cada 12 horas

#### 6.1.3 MANIPULACIÓN DEL INOCULO

- Eliminación de hematíes por barrera mayor del grupo.
- Eliminación de células neoplásicas del inóculo.
- Eliminación de linfocitos T del inóculo.

#### 6.1.4 CONSERVACIÓN DE LOS PRECURSORES HEMATOPOYÉTICOS

En fresco hasta su infusión de forma inmediata tras su obtención, o crio preservados a  $-80$  a  $-196$  °C.

#### 6.1.5 ACONDICIONAMIENTO

Existen numerosos esquemas de acondicionamiento para TPH autólogo y alogénico. Se debe buscar controlar la enfermedad con la mínima toxicidad. El tratamiento ideal debe ser capaz de erradicar la enfermedad, tener una morbilidad aceptable, sin mortalidad relacionada con el tratamiento y, en el receptor alogénico, un efecto inmunosupresor suficiente para evitar el rechazo del implante y tener un potente efecto injerto frente tumor. Se distinguen dos modalidades de acondicionamiento: mielo ablativo y no mielo ablativo o de intensidad reducida.

#### Objetivos del tratamiento de acondicionamiento en el TPH alogénico

Mieloablativo	De Intensidad Reducida
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Erradicación de la clona maligna</li> <li>▪ Inmunosupresión suficiente para permitir el implante funcional y permanente</li> <li>▪ Aceptable mortalidad relacionada al tratamiento</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Menor capacidad erradicadora</li> <li>▪ Intensa inmunosupresión post-TPH para lograr un quimerismo completo</li> <li>▪ Mínima mortalidad relacionada al tratamiento</li> </ul>



### Fármacos más utilizados en el tratamiento de acondicionamiento

Agentes mieloablativos y no mieloablativos	Agentes inmunosupresores
Ciclofosfamida Melfalán Etopósido Tiotepa Cisplatino Irradiación corporal total Busulfán BCNU Citarabina Carboplatino Fludarabina	Ciclofosfamida Fludarabina ATG/ALG Irradiación corporal total

### Hidratación Pre-Acondicionamiento

#### Objetivo

1. Mantener un adecuado aporte hídrico
2. Minimizar el riesgo de cistitis hemorrágica manteniendo una buena diuresis

Agente	Hidratación
Ciclofosfamida	3 litros/m <sup>2</sup> c/24h EV. SF alternado con SG 5% + CO <sub>3</sub> HNa 1/6 M 0.5 – 1 litro c/24h (100 mEq/m <sup>2</sup> /día) KCl: 20-25 mEq en cada SF, SG 5% (100 mEq/m <sup>2</sup> /día) Furosemida: 30mg/m <sup>2</sup> /día repartido en sueros Iniciar 4 horas antes de la QT y finalizar 24 horas después de la última dosis.
Melfalán	1 litro SF + 20 mg furosemida 1 hora antes de MFL. Tras MLF, 2 litros SF + 10mEq KCl + 20 mg furosemida a infundir en 6-8 horas.
Otros, TBI.	2-2.5 litros/m <sup>2</sup> c/24 horas EV + KCl + furosemida

### Tratamiento antiemético

Fármaco	Dosis
Ondansetrón u otro antagonista 5HT sólo o combinado con:	12mg/m <sup>2</sup> c/8h EV o 1mg/h en infusión continua. Continuar hasta el día +1 - +3 post-TPH
Metoclopramida	10-60mg (0.5 mg/kg) EV c/4 horas +
Difenhidramina	Difenhidramina 25mg c/8 horas EV
Dexametasona	4- 8mg c/8 horas EV



### Toxicidades más comunes del tratamiento de acondicionamiento

- Náuseas, vómitos y diarrea
- Mucositis oro faríngea
- Parotiditis: frecuente tras TBI. Tratamiento: paracetamol.
- Alopecia
- Cutánea
- Pancitopenia
- Cistitis hemorrágica
- Síndrome de obstrucción sinusoidal hepática
- Neumonitis intersticial

### ESQUEMAS DE ACONDICIONAMIENTO:

#### Leucemia Linfática Aguda (TPH ALOGENICO)

- Menores de 3 años donante emparentado
  - Busulfan- etopósido-ciclofosfamida.
  - No Irradiación Corporal Total
- Menores de 3 años donante no emparentado
  - Busulfan- etopósido-ciclofosfamida.
  - No Irradiación corporal total
  -
- Mayores de 3 años donante emparentado.
  - Irradiación corporal total- etopósido-ciclofosfamida
  - Busulfan- thiotepa- ciclofosfamida
  - Busulfan – Fludarabina
- Mayores de 3 años donante no emparentado.
  - Irradiación corporal total - etoposido-ciclofosfamida
  - Busulfan – Fludarabina

#### Leucemia Mieloide Aguda (TPH ALOGENICO)

- Busulfan, thiotepa, Ciclofosfamida
- Busulfan – Fludarabina
- Busufán – Ciclofosfamida



**Síndrome mielodisplásico.( TPH alogénico donante emparentado y no emparentado)**

- Busulfan-ciclofosfamida- melfalan

**Leucemia Mieloide Crónica (TPH ALOGENICO emparentado y no emparentado)**

- Busulfán – Ciclofosfamida

**Linfoma de Hodgkin y No hodgkin (TPH AUTOLOGO)**

- BEAM (BCNU, Etopósido, Citarabina, Melfalán)

**Tumor de Células Germinales (TPH AUTOLOGO)**

- Carboplatino – Etopósido

**Neuroblastoma**

- Busulfan-melfalan

**Sarcoma de Ewing**

- Busulfan-melfalan

**Meduloblastoma**

- Busulfan- tiotepa

**6.1.6 INFUSIÓN DE LOS PROGENITORES**

En el día 0, a través de un catéter venoso central.

**6.1.7 FASE APLÁSICA**

Días 0 a (+12) - (+16). Fase con riesgo de complicaciones por toxicidad del acondicionamiento y por la intensa mielosupresión.

**6.1.8 RECUPERACIÓN HEMATOLÓGICA**

Progresiva recuperación hemoperiférica y quimerismo. Riesgo de desarrollar EICH.

**6.1.9 RECONSTITUCIÓN INMUNE**

Durante al menos 6 meses post trasplante; riesgo de complicaciones tardías infecciosas e inmunes (EICH crónico).



## 6.2 COMPLICACIONES <sup>(1)</sup>

### 6.2.1 FALLO DEL IMPLANTE

**Fallo del implante primario:** No haber alcanzado recuento de neutrófilos  $>0.5 \times 10^9/L$  y de Hb  $>8g/dL$  auto mantenidos en el día +28 post TPH.

**Fallo del implante secundario:** Pérdida de al menos dos líneas celulares previamente implantadas y funcionales. Casi exclusivo de TPH alogénico.

**Rechazo del injerto:** Falla del implante primario por causa inmune. Producido por células efectoras residuales del huésped que rechazan el injerto del donante.

**Implante pobre:** Incapacidad primaria o secundaria de alcanzar valores hemoperiféricos normales a pesar de un quimerismo completo del donante.

### 6.2.2 ALTERACIONES GASTROINTESTINALES

**Náuseas y vómitos:** Se observa desde el inicio del acondicionamiento hasta 2 semanas tras el trasplante. Incidencia muy alta (cercana al 100% si se emplea irradiación corporal total): Cy-ICT>BuCy>BEAM.

**Mucositis:** Debido al acondicionamiento, infecciones (bacterianas, hongos, virus), EICH agudo y crónico. Mayor en TPH alogénico que en autólogo. Melfalan en altas dosis (35%), BEAM (75%), ICT + Busulfán (75-100%).

**Diarrea:** Si es debido al acondicionamiento se presenta en las dos primeras semanas. En caso de causa infecciosa, sólo se encuentra causa microbiológica en el 25% de los casos. En casos debidos a EICH intestinal suele presentarse con cuadro clínico adicional de EICH. En casos por fármacos, sospechar en antidopaminérgicos usados como antieméticos, magnesio, antibióticos, etc.

### 6.2.3 CISTITIS HEMORRÁGICA Y DISFUNCIÓN RENAL

**Cistitis hemorrágica:** Presencia de hematuria, macro o microscópica, mantenida más de 7 días desde el inicio del acondicionamiento, en ausencia de otras condiciones clínicas como menstruación, sangrado ginecológico de otra causa, CID, sepsis. Incidencia del 5-35%. La etiología es Tóxica (Acondicionamiento sobre el urotelio) o Vírica (Bk virus, CMV, Virus JC, adenovirus serotipo 11)

**Disfunción renal:** Generalmente se presenta antes del día +100 post-TPH (generalmente entre los días +14 y +28). Los factores de riesgo son: acondicionamiento intensivo, TPH alogénico, drogas nefrotóxicas (inhibidores de calcineurina, anfotericina), toxicidad pulmonar, toxicidad hepática, sepsis.

**Enfermedad renal crónica:** La presentación es generalmente del día +60 a años post-TPH (generalmente entre los meses 6-18). El marcador precoz de falla renal es la presencia de albuminuria en el día +100. Se puede presentar como microangiopatía trombótica, síndrome nefrótico asociado a EICH crónico o ERC idiopática (posiblemente relacionada a EICH)



## 6.2.4 SÍNDROME DE OBSTRUCCIÓN SINUSOIDAL DEL HÍGADO

### Definición.

Conjunto de síntomas signos que aparecen tras el TPH como consecuencia de la toxicidad hepática del tratamiento de acondicionamiento y del propio trasplante. Este síndrome erróneamente llamado enfermedad ven oclusiva del hígado (VOD), se caracteriza por el desarrollo, poco después del tratamiento de acondicionamiento, de: a) ictericia cutánea mucosa, b) retención hídrica no atribuible a excesivo aporte, c) hepatomegalia por lo general dolorosa.

### Patogenia.

1ra Fase: Acúmulo de metabolitos tóxicos producto de la metabolización de la QT por el sistema enzimático citocromo P-450 + insuficiente metabolización de dichos metabolitos tóxicos por el sistema enzimático del glutatión. Los metabolitos tóxicos lesionan los hepatocitos y el endotelio de los sinusoides.

2da Fase: Se altera la continuidad del endotelio que forma la pared sinusoidal permitiendo el paso de hematíes al espacio de Disse. La ocupación de este espacio provoca la obstrucción progresiva del sinusoides. Esto origina hipertensión portal.

3ra Fase: Disminución de la excreción renal de sodio, retención hídrica y edemas. Finalmente fibrosis sinusoidal.

### Clínica.

Desarrollo en los primeros días del TPH (+1 al +14) de ictericia, hepatomegalia y/o dolor en el hipocondrio derecho, aumento de peso, edemas, ascitis, anasarca.

Luego síntomas de falla multisistémica: trombopenia, derrame pleural, infiltrado pulmonar, insuficiencia renal, cardiaca, respiratoria. Encefalopatía y coma.

### Diagnóstico.

#### Clínico:

- Criterios de Seattle: En los primeros 20 días post-TPH, 2 o más de los siguientes: bilirrubina > 2 mg/dL, hepatomegalia o dolor en el hipocondrio derecho, aumento de peso (>2% del basal).
- Criterios de Baltimore: En los primeros 21 días post-TPH bilirrubina > 2 mg/dL + 2 o más de los siguientes: hepatomegalia dolorosa, ascitis, aumento de peso (>5% peso basal).



**Histológico:**

- Puede observarse: oclusión de las vénulas hepáticas, reducción excéntrica de la luz venular, fleboesclerosis, fibrosis sinusoidal, hepatocitos necróticos.

**Diagnóstico diferencial.**

- Infecciones: Colangitis lenta (hígado de sepsis), infección fúngica, hepatitis vírica.
- Trastornos inmunes: EICH hepática aguda.
- Toxicidad medicamentosa: CyA, Fluconazol, Itraconazol, MTX, progestágenos, Cotrimoxazol, entre otros.
- Dificultad de retorno venoso/aumento de volemia: pericarditis constrictiva, insuficiencia cardiaca congestiva, sobrecarga hídrica.

**Profilaxis.**

- **Modificar factores de riesgo:** Demorar TPH si hepatitis aguda, ajustar dosis de Bu y Cy, emplear Bu IV, sustituir Cy por Fludarabina, fraccionar ICT, evitar hepatotóxicos, etc.
- **Fármacos más empleados:** La mayoría de fármacos se han mostrado ineficaces: heparina sódica, prostaglandinas, antitrombina III, N-acetilcisteína, HBMP, ácido ursodeoxicólico (600-900 mg/día VO)), defibrotide.

**Tratamiento de primera línea.**

- **Sintomático:** Restricción hidrosalina, diuréticos, mantener volemia y perfusión renal mediante la administración de albúmina, expansores, transfusiones.
- **Específicos:** Defibrótide 10mg/kg en 2 horas cada 6 horas IV durante 14 días.

**6.2.5 OTRAS COMPLICACIONES DE ORIGEN ENDOTELIAL**

- **Síndrome de hiperpermeabilidad capilar**
  - Patogenia: Lesión del endotelio vascular que produce pérdida de fluidos al tercer espacio. Edemas, poliserositis, hipotensión.
  - Incidencia: Desconocida.
  - Criterios diagnósticos: En los primeros 15 días post-TPH. Aumento de peso mayor al 3% en 24 horas. Edemas generalizados que no responden a la administración de furosemida. Taquicardia, hipotensión, insuficiencia renal pre-renal, hipoalbuminemia.
  - Diagnóstico diferencial: Es precoz (antes del implante), no presenta rash cutáneo, no responde a esteroides a diferencia del síndrome del implante. No presenta ictericia ni hepatomegalia como el síndrome de obstrucción sinusoidal.



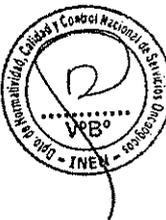
- Factores de riesgo: Uso de G-SCF. TPH de donante no emparentado. Dosis de QT acumulada pre-TPH.
- Tratamiento: Retiro inmediato de factores de crecimiento /Metilprednisolona.
- Evolución: Alta mortalidad.

▪ **Síndrome del Implante**

- Patogenia: Los neutrófilos, bajo la acción de citosinas endógenas liberadas durante el complejo proceso del implante y del G-SCF exógeno, se localizan a nivel de lesiones pulmonares producidas por el acondicionamiento que habrían permanecido silentes hasta el momento.
- Incidencia. Auto-TPH: Entre el 5 y el 50% de las series publicadas. Alo-TPH: desconocida, probablemente por dificultad del diagnóstico diferencial con otras patologías.
- Criterios diagnósticos:  
 SPITZER (3 criterios mayores, o 2 mayores y un menor, en 96 horas anteriores o posteriores al implante)  
**Mayores:** Fiebre no infecciosa, rash cutáneo, edema pulmonar, hipoxemia.  
**Menores:** Aumento de peso, disfunción hepática o renal, encefalopatía.  
 MAIOLINO  
 Fiebre no infecciosa +
  - Rash cutáneo, o
  - Infiltrados pulmonares, o
  - Diarrea
 Desde 24 horas antes del implante hasta cualquier momento después del mismo.
- Tratamiento: Tras suspender G-CSF y sin retirar los ATB iniciar metilprednisolona 1mg/kg cada 12 horas EV x 03 días y retirada progresiva en una semana.

▪ **Hemorragia alveolar difusa**

- Patogenia similar al síndrome de obstrucción sinusoidal pero a nivel pulmonar.
- Incidencia: Auto-TPH: 1-5%. Alo-TPH: 3-7%.
- Criterios diagnósticos:  
 En los primeros 30 días de TPH:
  - Disnea, tos no productiva, taquipnea
  - Hipoxemia que requiere oxigenoterapia
  - Rx de tórax con condensaciones focales o difusas
  - Lavado broncoalveolar progresivamente hemático
  - Ausencia de patógenos en BAL
  - No mejoría al corregir trombopenia y/o balance hídrico
  - Ausencia de datos de insuficiencia cardiaca
- Tratamiento: Metilprednisolona 2mg/kg día dividida en 2 dosis, por 4-5 días, reducción en 2 a 4 semanas.
- Evolución: Mortalidad alrededor del 75%.



▪ **Microangiopatía trombótica post-TPH**

- Patogenia: Acondicionamiento + otros factores poco conocidos que producen disfunción endotelial generalizada y formación de trombos en la microcirculación.
- Incidencia: Alo-TPH 7%. Auto-TPH menos del 4 %.
- Manifestaciones clínicas: Anemia hemolítica, trombocitopenia o aumento del requerimiento transfusional, fiebre de causa no infecciosa, insuficiencia renal o alteraciones neurológicas.
- Criterios diagnósticos:

BMT (2005)

- 2 esquistocitos por campo en extensión de sangre periférica.
- Aumento de DHL sérica.
- Disfunción renal o neurológica sin otras causas aparentes.
- Test de Coombs directo o indirecto positivo.

INTERNATIONAL WORKING GROUP (2007)

- 4 ó más esquistocitos en sangre periférica.
- Trombocitopenia progresiva, prolongada o de Novo.
- Aumento brusco y persistente de DHL sérica.
- Disminución de la concentración de Hb o incremento del requerimiento transfusional.
- Disminución de la concentración sérica de haptoglobina.

- Factores pronósticos

- Inicio precoz (menos de 120 días)
- CYa o Tacro
- IR o alteración del SNC

Mortalidad:

- 0 factores: 12%
- 1 factor: 26%
- 2-3 factores: 85%

- Formas clínicas:

- **Nefrotoxicidad o Neurotoxicidad** asociada a inhibidores de calcineurina con anemia hemolítica microangiopática: Suele aparecer precozmente tras el TPH, en relación con niveles altos de inhibidores de calcineurina (ICN). Por lo general evolución rápida y favorable tras parar ICN.

- **No asociada a ICN con dos formas clínicas:**

• **Síndrome Hemolítico Urémico**

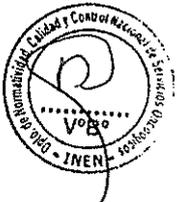
- Insuficiencia renal (oligo anuria), anemia hemolítica microangiopática, HTA, trombopenia.

• **Fulminante multifactorial**

- IR, afección SNC, HTA, AHMA, trombopenia
- Frecuente asociación con EICH, infecciones virales o fúngicas
- Rápidamente fatal, no respuesta al tratamiento.

- **Tratamiento:**

- Retirar ICN
- Tratar/prevenir EICH con otros fármacos



- Tratamiento de soporte
  - Recambios plasmáticos (menos del 50% de respuesta y alta mortalidad).
- **Síndrome de Neumonía Idiopática**
    - Patogenia: toxicidad pulmonar por acondicionamiento + alo-reactividad + citocinas inflamatorias + probablemente infecciones no detectadas.
    - Incidencia: menos de 10% en Alo-TPH, infrecuente en auto-TPH
    - Clínica: Alrededor del día + 21. Fiebre, tos no productiva, taquipnea, hipoxemia, infiltrados alveolares o intersticiales difusos en la tomografía.
    - Tratamiento: De soporte, incluida ventilación mecánica invasiva. Metilprednisolona.
- **Síndrome de Disfunción Multiorgánica.**
    - Patogenia: Afección multiorgánica por los mecanismos antes mencionados.
    - Incidencia: desconocida.
    - Clínica: Presencia de dos o más de los siguientes:
      - Disfunción SNC
      - Disfunción pulmonar
      - Disfunción renal
      - Disfunción hepática
    - Tratamiento: No hay tratamiento. Síndrome irreversible.

### 6.2.6 NEUTROPENIA FEBRIL

Las siguientes situaciones son indicación de comienzo de tratamiento ATB empírico:

- Cifra de neutrófilos inferior a 100/uL con cualquier signo o síntoma sugestivo de infección (incluso ausencia de fiebre)
- Cifra de neutrófilos inferior a 500/uL junto con fiebre superior a 38°C, sin otra causa obvia no infecciosa.

### EVALUACIÓN MICROBIOLÓGICA DE LOS PACIENTES CON FIEBRE EN EL CURSO DE TPH

Considerar evaluación microscópica y cultivos en muestras de sangre, orina, esputo, LBA, heridas o lesiones, líquidos orgánicos o tejidos, LCR, heces para las siguientes etiologías:

- Infecciones bacterianas aerobias y anaerobias
- Infecciones fúngicas
- Infecciones por mico bacterias
- Infecciones por herpes virus y otras infecciones víricas

Otras pruebas:

Látex criptococo, Ag Galactomanano, Ag y cultivo Legionella y Mycoplasma, P. jiroveci, toxina clostridium difficile.



### 6.2.7 ENFERMEDAD INJERTO CONTRA HUESPED AGUDA

Reacción resultante del reconocimiento como extraños de antígenos del receptor por parte de los linfocitos T del donante. Para que ocurra dicha complicación se deben cumplir las siguientes condiciones:

1. El implante debe contener células inmunocompetentes
2. El receptor debe tener aloantígenos que difieran de los del donante o reconocer autoantígenos de forma inadecuada
3. El receptor debe ser incapaz de producir respuesta inmune contra el injerto.

#### TIPOS DE EICH:

- **Alogénico**
  - Agudo
  - Crónico
- **Transfusional:**
  - Secundaria a la administración de transfusiones no irradiadas en pacientes inmunodeprimidos.
  - Aparición a los 4-30 días de la transfusión.
  - Curso hiperagudo
  - Mortalidad 90%.
  - Profilaxis: Irradiación de los productos hemáticos (15-30 Gy)
- **Auto génica o sin génica:**
  - Espontánea 7-10%. Tras la administración de ciclosporina 70%
  - Requiere timo funcionante, acondicionamiento, CyA.
  - Normalmente sólo afección cutánea mínima
  - Mortalidad 0%.

#### CLÍNICA:

- **Inicio:** Alrededor del día +19 (extremos 5-50).
- **Incidencia:** Grados I-II (35-40% en HLA idénticos) y 40-80% en no emparentados. Grados III-IV hasta 20% (HLA idénticos) y 35% en no emparentados.
- **Clínica:**

#### TRES ORGANOS DIANA (piel, hígado, intestino)

- **PIEL:**
  - ✓ Eritema maculo papuloso localizado o generalizado que suele predominar en palmas, plantas, orejas, mejillas, cuello, cara interna del muslo, tronco y flancos. En formas avanzadas: descamación cutánea, formación de bullas y necrosis epidérmica. No es infrecuente que se asocie a afección mucosa.
  - ✓ Diagnóstico diferencial con toxicodermia por QT o ATB, infección estafilocócica.
- **HEPATICO:**
  - ✓ Coles tasis (aumento de bilirrubina y fosfatasa alcalina)



- ✓ Diagnóstico diferencial con SOS, sepsis, toxicidad CyA, hepatitis.
- **INTESTINAL:**
  - ✓ Forma distal: diarrea intensa, rectorragias, dolor cólico, ileo.
  - ✓ Forma proximal: anorexia, náuseas, vómitos, intolerancia alimentaria.
  - ✓ Diagnóstico diferencial con toxicidad por QT + RT e infección.
- **SIGNOS Y SINTOMAS CONCOMITANTES:**
  - ✓ Fiebre, pérdida de peso, deterioro del estado general.
  - ✓ Mucosas, conjuntivas, glándulas exocrinas y bronquios también pueden verse afectados.
- **DIAGNÓSTICO**
  - **PIEL:** Suelen obtenerse muestras de la piel de la palma de la mano, de la zona del escote o del tronco. Si bien puede servir cualquier localización afecta. Son muy útiles las biopsias punch de 3mm de diámetro alcanzando la dermis profunda.
  - **HIGADO:** Si de su estudio depende un cambio terapéutico radical puede efectuarse una biopsia hepática transparietal o, si existe trombopenia, una biopsia transvenosa por vía yugular.
  - **INTESTINO:** Las mejores biopsias se obtienen a nivel gástrico (incluso cuando la diarrea es el principal síntoma). Aun cuando la fibrogastroscofia muestre una mucosa normal debe obtenerse 3-6 biopsias de la mucosa antral, desde la zona prepilórica hasta la incisura angularis. Si se observan lesiones eritematosas o úlceras deben obtenerse varias muestras de la parte central de las mismas para un correcto diagnóstico diferencial con la infección por CMV aunque también se debe biopsia la mucosa adyacente intacta.
- **GRADO DE AFECTACIÓN POR ÓRGANOS**
  - **Piel:**
    - + Eritema en menos 25% de SC.
    - ++ Eritema en 25-50% de SC.
    - +++ Eritrodermia generalizada
    - ++++ Eritrodermia generalizada con vesículas y descamación



▪ **Hígado:**

- + Bilirrubina entre 2 y 3 mg/dL
- ++ Bilirrubina entre 3.1 y 6 mg/dL
- +++ Bilirrubina entre 6 y 15 mg/dL
- ++++ Bilirrubina mayor de 15 mg/dL

▪ **Intestino:**

- + Necrosis del epitelio glandular y dilatación focal
- ++ Grado I + pérdida focal o difusa de glándulas (criptas)
- +++ Grado II + ulceración focal de la mucosa
- ++++ Ulceración difusa

▪ **TRATAMIENTO PRIMERA LINEA**

- Si sólo afección cutánea menor al 50% SC (grado I): corticosteroides tópicos de mediana a alta potencia.
- Si progresión o grado mayor (grados II-IV)
  - Metil PDN 1-2mg/kg cada 12 horas durante 7-14 días según respuesta y reducción progresiva (lo más habitual 0.2 mg/kg semana)
  - Incrementar CyA hasta alcanzar niveles mayores a 200ng/ml si estaba en descenso.
- Si EICH de tracto digestivo alto aislado: puede emplearse metil PDN durante diez días, y si respuesta reducir 0.5 mg/kg/día por 02 días, 0.25 mg/kg/día por 02 días y 0.12 mg/kg/día en adelante + Beclometasona dipropionato de liberación inmediata (8mg/día) durante 50 días.

▪ **TRATAMIENTO SEGUNDA LINEA**

Indicado si:

- Progresión tras 3 o 4 días de tratamiento
- No cambios tras 7 días
- Respuesta incompleta tras 14 días

De elección incluir al paciente en su ensayo clínico si es posible. En caso contrario la elección del tratamiento de rescate debe basarse en los datos publicados y en la experiencia del grupo. En cualquier caso, siempre añadirlo en forma precoz:

- ATG conejo 1.25mg/kg cada 48 horas (3-5 dosis)
- MMF: tasa de respuesta 42-72%.
- Alemtuzumab: tasa de respuesta 50-83%.
- Anti-TNF
- Sirolimus
- Anti CD3 OKT3
- Anti IL2-R



- PUVA y fotoaféresis extracorpórea: tasa de respuesta 30-80%. Mayor en piel>hígado>intestino.
- Pentostatina
- Células madre mesenquimales

### 6.2.8 EICH CRÓNICO

Es la complicación tardía más frecuente del TPH alogénico. Una de las mayores dificultades en el manejo de la EICH crónica es el establecimiento de un diagnóstico correcto y precoz.

#### DIAGNÓSTICO Y GRADOS

##### Formas de presentación:

- **De novo:** sin EICH aguda previa (35%)
- **Quiescente:** tras EICH aguda resuelta (30-40%)
- **Progresiva:** evolución del EICH aguda sin resolución (20-35%)

##### Mediana de inicio:

- Hermano HLA idéntico: 201 días
- TPH de donante no emparentado: 133 días
- Familiar no idéntico: 159 días

##### Incidencia:

- 30-80%. Muy variable en función a factores de riesgo.

##### Factores de riesgo comprobados:

- Edad avanzada
- DnE o con diferencias HLA
- LMC
- Donante mujer – receptor hombre
- Sangre periférica > médula ósea > cordón umbilical
- EICH aguda II-IV.

**Clínica:** Ver signos y síntomas por órganos

##### Diagnóstico:

- Requiere diagnóstico diferencial con EICH aguda, que se debe basar en las características clínicas de la reacción y no exclusivamente en criterios cronológicos.
- Presencia de al menos 1 signo clínico diagnóstico o al menos 1 manifestación característica confirmada por la correspondiente biopsia o prueba relevante.

#### SIGNOS Y SÍNTOMAS DE EICH CRÓNICO POR ÓRGANOS Y TEJIDOS

**Piel:** Poiquiloderma. Líquen plano. Cambios escleróticos. Morfea. Líquen escleroso. Depigmentación.

**Uñas:** Distrofia. Uñas quebradizas. Estrías. Onicolisis. Pérdida ungueal.

**Cuero Cabelludo:** Alopecia, lesiones pápulo escamosas.



- Boca:** Liquen plano. Hiperqueratosis. Esclerosis (dificultad apertura de la boca). Xerostomía. Mucocele. Atrofia mucosa. Pseudomembranas. Úlceras.
- Ojos:** Sequedad. Dolor. Sensación de cuerpo extraño. Conjuntivitis cicatricial. Queratoconjuntivitis seca. Queratopatía punctata.
- Genitales:** Liquen plano. Estenosis vaginal. Erosiones. Fisuras. Úlceras.
- Tracto GI:** Liquen plano. Estenosis alta o del tercio medio del esófago.
- Hígado:** No hay criterios diagnósticos específicos. Alteraciones de Bilirrubinas, FA, TGO, TGP más de 2 veces el valor normal.
- Pulmones:** Bronquiolitis Obliterans por biopsia.
- Aparato Locomotor:** Fascitis. Rigidez o contractura articular por esclerosis. Miositis.
- Otros no característicos:** Trombocitopenia. Eosinofilia. Linfopenia. Anemia hemolítica. PTI. Derrames pleural o pericárdico. Neuropatía periférica. Síndrome nefrótico. Miastenia gravis. Arritmias o cardiomiopatía.

## GRADACIÓN CLÍNICA

### GRADACIÓN CLÁSICA:

- **LIMITADA:**
  - Afeción cutánea localizada y/o
  - Disfunción hepática debida a EICH
- **EXTENSA**
  - Afeción cutánea extensa o
  - Afeción limitada de piel y/o hígado + alguno de los siguientes:
    - Afeción ocular (test Schirmer menor 5mm)
    - Afeción de glándulas salivares o mucosa oral demostrada por biopsia.
    - Histología hepática con hepatitis crónica agresiva, puentes de necrosis o cirrosis.
    - Afeción de otros órganos.

### FACTORES PRONÓSTICOS

#### Factores al diagnóstico

- Afeción cutánea >50% SC
- Trombocitopenia <100x10<sup>9</sup>/L
- EICH crónica progresiva

#### Riesgo según el número de factores

- 0: Bajo
- 1-2: Intermedio
- 3: Alto



## ▪ TRATAMIENTO DE PRIMERA LINEA

### EICH LIMITADA

- Tratamiento tópico + sintomático

### EICH EXTENSA

- En pacientes de bajo riesgo: Prednisona 1mg/kg/día
- En pacientes de riesgo intermedio/alto: Prednisona + CyA 10mg/kg/ día por 7 semanas luego disminución de acuerdo a evolución.

## 6.2.9 COMPLICACIONES PULMONARES TARDÍAS

- Síndrome de Bronquiolitis Obliterante
- Neumonía organizativa
- Síndrome de toxicidad pulmonar tardía
- Hipertensión pulmonar
- Proteinosis alveolar pulmonar
- Sarcoidosis
- Asma
- Enfermedad pulmonar obstructiva
- Enfermedad pulmonar restrictiva

## 6.2.10 SÍNDROMES LINFOPROLIFERATIVOS POST-TPH

- Lesiones precoces
- Lesiones polimórficas
- Lesiones mono mórficas (LNH, Burkitt, Burkitt-Like, mieloma, Linfoma T periférico)
- Linfoma de Hodgkin

## 6.2.11 COMPLICACIONES NEUROLÓGICAS

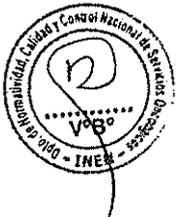
- Infecciones del sistema nervioso central
- Alteraciones cerebrovasculares
- Encefalopatías metabólicas
- Toxicidad farmacológica del SNC
- Complicaciones de origen inmunológico (miastenia gravis, polimiositis, neuropatías)

## 6.2.12 REACCIONES PSICOLÓGICAS Y ALTERACIONES PSICOPATOLÓGICAS

- Síndrome depresivo
- Síndrome ansioso
- Síndrome confusional

## 6.2.13 COMPLICACIONES TARDÍAS

- Alteraciones neuroendocrinas
  - Crecimiento y desarrollo
  - Desarrollo sexual
  - Disfunción tiroidea



- Alteraciones oftálmicas
  - Complicaciones del segmento posterior (daño capilar)
  - Complicaciones del segmento anterior (cataratas, queratoconjuntivitis,
- Complicaciones pulmonares (ver EICH crónico)
- Complicaciones vasculares
- Alteraciones musculo esqueléticas
  - Miopatía y miositis
  - Necrosis aséptica
  - Osteoporosis
- Problemas dentales
- Trastornos autoinmunes (AHA1, PTI, Miastenia, Polimiositis)
- Complicaciones hepáticas
  - Infección vírica
  - Hemosiderosis

#### 6.2.14 SEGUNDAS NEOPLASIAS

- Síndrome Linfoproliferativo Post TPH: LNH B o T
- Hemopatías malignas: Leucemia nueva en células del receptor. SMD.
- Tumores sólidos: Carcinomas, Sarcomas, Tumores del SNC.

#### 7.0 VACUNACIÓN

La vacunación debe considerarse una práctica de rutina en todos los receptores de TPH, tanto autólogo como alogénico.

Es necesaria la reinmunización post TPH, con repetición completa de la serie de vacunación.

Las vacunas de microorganismos vivos se consideran contraindicadas.

Las vacunas de microorganismos muertos pueden administrarse.

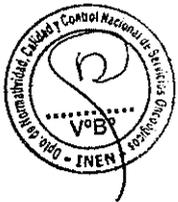
#### 7.1 vacunas indicadas

- Tétanos
- Difteria
- Polio inactiva ( bordetella pertusis).
- Rubeola
- Parotiditis.
- Sarampión
- Gripe
- Hepatitis B
- Haemophilus influenzae
- Neumococo
- Opcionales
  - Hepatitis A
  - Varicela
  - Papiloma virus
  - Fiebre amarilla



## 7.2 vacunas contraindicadas

- Polio oral.
- BCG.
- Cólera oral.
- Fiebre tifoidea oral.
- Zóster.
- Fiebre amarilla.



**CRONOGRAMA DE VACUNACIÓN PACIENTES TAMO PEDIÁTRICOS – INEN**

Nombre: \_\_\_\_\_ Edad: \_\_\_\_\_ H.C. \_\_\_\_\_  
 Sexo: M ( ) F ( ) Tipo de Trasplante: Fecha Trasplante: / /  
 EICH crónica: Si ( ) No ( ) Inmunosupresores: Si ( ) NO ( ) Corticoides Sistémicos: Si ( ) No ( )

**Vacuna contra dT ( ) / dTPa ( )**

1° dosis (6° mes post TMO)	2° dosis (1 mes después de 1°)	3° dosis (1 mes después de 2°)

**Vacuna contra Hepatitis B\***

1° dosis (6° mes post TMO)	2° dosis (1 mes después de 1°)	3° dosis (6 meses después de 2°)

**Vacuna contra Polio (inactivada)**

1° dosis (6° mes post TMO)	2° dosis (1 mes después de 1°)	3° dosis (1 mes después de 2°)

**Vacuna contra Haemophilus influenzae (conjugada)**

1° dosis (6° mes post TMO)	2° dosis (1 mes después de 1°)	3° dosis (1 mes después de 2°)

**Vacuna contra Hepatitis A**

1° dosis (6° mes post TMO)	2° dosis (6 meses después de 2°)

**Vacuna contra Influenza (estacional)\*\***

1° dosis (6° mes post TMO)	2° dosis (1 año después de 1°)

**Vacuna contra Sarampión, Rubéola**

**y Parotiditis\*\*\***

1 dosis (24° meses post TMO)

**Vacuna contra Neumococo†**

1° dosis conjugada (6° mes post TMO)	2° dosis conjugada (1 año después de 1°)	3° dosis conjugada (1 mes después de 2°)	4° dosis† (5 meses después de 3°)

**Vacuna contra Meningococo†**

1° dosis	2° dosis	3° dosis	4° dosis



\* Vacuna contra Hepatitis B dosis de 40ug

\*\* Vacuna para Influenza Estacional debe administrarse anualmente de preferencia entre los meses de Febrero y Marzo

\*\*\* En pacientes sin EICH activa o que no reciban terapia inmunodupresora

† 03 primeras dosis con vacuna Neumococo conjugada y cuarta dosis con Neumococo polisacárida. Excepto en pacientes con enfermedad injerto contra Huésped en quienes las 04 dosis deben ser de Neumococo conjugados.

## VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Carreras E, Rovira M, Martinez C. Manual de Trasplante Hemopoyético. Cuarta Edición. Año 2010. Editorial Antares.

### TRASPLANTE PRECURSORES HEMATOPOYETICOS LLA

1. Ljungman P., Bregni M., Brune M., Cornelissen J., Witte TD., Dini G., et al. Allogeneic and autologous transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe 2009. Bone Marrow Transplantation advance online publication, 6 July 2009; Doi:10.1038/bmt.2009.141.
2. Schmitz N., Gratwohl A., Goldman JM. Allogeneic and autologous transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders. Current practice in Europe in 1996 and proposals for an operational classification. Accreditation Sub-Committee of the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). Bone Marrow Transplant 1996;17:471-477.
3. Goldman JM., Schmitz N., Niethammer D., Gratwohl A. Allogeneic and autologous transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe in 1998. Accreditation Sub-Committee of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. Bone Marrow Transplant 1998;21:1-7.
4. Urbano-Ispizua A., Schmitz N., de Witte T., Frassoni F., Rosti G., Schrezenmeier H., et al. Allogeneic and autologous transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: definitions and current practice in Europe. Bone Marrow Transplant 2002;29:639-646.
5. Ljungman P., Urbano-Ispizua A., Cavazzana-Calvo M., Demirer T., Dini G., Einsele H., et al. Allogeneic and autologous transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: definitions and current practice in Europe. Bone Marrow Transplant 2006; 37: 439-449.
6. Chaidos A, Kanfer E, Apperley JF. Risk assessment in haematopoietic stem cell transplantation: Disease and disease stage. Best Pract Res Clin Haematol. 2007; 20: 125-154.
7. Loberiza F. Summary Slides 2003 - part III. IMBTR/ABMTR Newsletter 2006; 10: 6-9.
8. Marks DI, Forman SJ, Blume KG, et al. A comparison of cyclophosphamide and total body irradiation with etoposide and total body irradiation as conditioning regimens for patients undergoing sibling allografting for acute lymphoblastic leukemia in first or second complete remission. Biol Blood Marrow Transplant 2006; 12: 438-453.
9. Wassmann B, Pfeifer H, Stadler M, et al. Early molecular response to posttransplantation imatinib determines outcome in MRD+ Philadelphia-positive acute lymphoblastic leukemia (Ph+ ALL). Blood 2005; 106: 458-463.



10. Fielding AK, Goldstone AH. Allogeneic haematopoietic stem cell transplant in Philadelphia-positive acute lymphoblastic leukaemia. *Bone Marrow Transplant*. 2007 Oct 29; [Epub ahead of print].
11. Frassoni F, Labopin M, Powles, et al. Acute Leukaemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. Effect of centre on outcome of bone-marrow transplantation for acute myeloid leukaemia. *Lancet* 2000; 355: 1393-1398.
12. Eapen M, Rubinstein P, Zhang MJ, et al. Outcomes of transplantation of unrelated donor umbilical cord blood and bone marrow in children with acute leukaemia: A comparison study. *Lancet* 2007; 369: 1947-1954.
13. Flowers M, Parker P, Johnston L, et al. Comparison of chronic graft versus host disease after transplantation of peripheral blood stem cells versus bone marrow in allogeneic recipients: Long term follow up of a randomized trial. *Blood* 2002; 100: 415-419.
14. Schmitz N, Eapen M, Horowitz MM, et al. Long-term outcome of patients given transplants of mobilized blood or bone marrow: A report from the International Bone Marrow Transplant Registry and the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Blood* 2006; 108: 4288-4290.
15. Laughlin MJ, Barker J, Bambach B, et al. Hematopoietic engraftment and survival in adult recipients of umbilical-cord blood from unrelated donors. *N Engl J Med* 2001; 344: 1815-1822.
16. Aversa F, Terenzi A, Tabilio A, et al. Full haplotype-mismatched hematopoietic stem-cell transplantation: A phase II study in patients with acute leukemia at high risk of relapse. *J Clin Oncol* 2005; 23: 3447-3454.
17. Miller JS, Cooley S, Parham P, et al. Missing KIR ligands are associated with less relapse and increased graft-versus-host disease (GvHD) following unrelated donor allogeneic HCT. *Blood* 2007; 109: 5058-5061.
18. Hegentbar U, Niederwieser D, Sandmaier BM, et al. Treatment for acute myelogenous leukemia by low-dose, total-body, irradiation-based conditioning and hematopoietic cell transplantation from related and unrelated donors. *J Clin Oncol* 2006; 24: 444-453.

## LINFOMA HODGKIN Y NO HODGKIN

1. Outcome of patients with Hodgkin's disease failing after primary MOPP-ABVD. Bonfante V, Santoro A, Viviani S, Devizzi L, Balzarotti M, Soncini F, Zanini M, Valagussa P, Bonadonna G. *J Clin Oncol*. 1997;15(2):528.
2. Salvage chemotherapy in Hodgkin's disease. Results in patients relapsing more than twelve months after first complete remission. Viviani S, Santoro A, Negretti E, Bonfante V, Valagussa P, Bonadonna G. *Ann Oncol*. 1990;1(2):123.
3. Prognostic factors and treatment outcome in primary progressive Hodgkin lymphoma: a report from the German Hodgkin Lymphoma Study Group Josting A, Rueffer U, Franklin J, Sieber M, Diehl V, Engert A. *Blood*. 2000;96(4):1280.
4. Effectiveness of high dose chemoradiotherapy and autologous stem cell transplantation for patients with biopsy-proven primary refractory Hodgkin's disease. Moskowitz CH, Kewalramani T, Nimer SD, Gonzalez M, Zelenetz AD, Yahalom J. *Br J Haematol*. 2004;124(5):645.
5. High-dose therapy and autologous hematopoietic progenitor cell transplantation for recurrent or refractory Hodgkin's disease: analysis of the Stanford University results and prognostic indices. Horning SJ, Chao NJ, Negrin RS, Hoppe RT, Long GD, Hu WW, Wong RM, Brown BW, Blume KG. *Blood*. 1997;89(3):801.



6. Long-term outcome of Hodgkin disease patients following high-dose busulfan, etoposide, cyclophosphamide, and autologous stem cell transplantation. Wadehra N, Farag S, Bolwell B, Elder P, Penza S, Kalaycio M, Avalos B, Pohlman B, Marcucci G, Sobecks R, Lin T, Andréson S, Copelan E *Biol Blood Marrow Transplant*. 2006;12(12):1343.
7. Phase I/II trial of total lymphoid irradiation and high-dose chemotherapy with autologous stem-cell transplantation for relapsed and refractory Hodgkin's lymphoma. Evens AM, Altman JK, Mittal BB, Hou N, Rademaker A, Patton D, Kaminer L, Williams S, Duffey S, Variakojis D, Singhal S, Tallman MS, Mehta J, Winter JN, Gordon LI *Ann Oncol*. 2007;18(4):679.
8. High-dose etoposide and melphalan, and autologous bone marrow transplantation for patients with advanced Hodgkin's disease: importance of disease status at transplant. Crump M, Smith AM, Brandwein J, Couture F, Sherret H, Sutton DM, Scott JG, McCrae J, Murray C, Pantalone D. *J Clin Oncol*. 1993;11(4):704.
9. High-dose therapy and autologous bone marrow transplantation for relapsed/refractory Hodgkin's disease: the impact of involved field radiotherapy on patterns of failure and survival. Poen JC, Hoppe RT, Horning SJ *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1996;36(1):3
10. Patterns of failure following high-dose chemotherapy and autologous bone marrow transplantation with involved field radiotherapy for relapsed/refractory Hodgkin's disease. Mundt AJ, Sibley G, Williams S, Hallahan D, Nautiyal J, Weichselbaum RR *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1995;33(2):261.
11. Does the addition of involved field radiotherapy to high-dose chemotherapy and stem cell transplantation improve outcomes for patients with relapsed/refractory Hodgkin lymphoma? Kahn S, Flowers C, Xu Z, Esiashvili N
12. Autotransplants for Hodgkin's disease in patients never achieving remission: a report from the Autologous Blood and Marrow Transplant Registry. Lazarus HM, Rowlings PA, Zhang MJ, Vose JM, Armitage JO, Bierman PJ, Gajewski JL, Gale RP, Keating A, Klein JP, Miller CB, Phillips GL, Reece DE, Sobocinski KA, van Besien K, Horowitz MM *J Clin Oncol*. 1999;17(2):534.
13. Prognostic factors affecting long-term outcome after stem cell transplantation in Hodgkin's lymphoma autografted after a first relapse. Sureda A, Constans M, Iriondo A, Arranz R, Caballero MD, Vidal MJ, Petit J, López A, Lahuerta JJ, Carreras E, García-Conde J, García-Laraña J, Cabrera R, Jarque I, Carrera D, García-Ruiz JC, Pascual MJ, Rifón J, Moraleda JM, Pérez-Equiza K, AlbóC, Díaz-Mediavilla J, Torres A, Torres P, Besalduch J, Marín J, Mateos MV, Fernández-Rañada JM, Sierra J, Conde E, Grupo Español de Linfomas/Trasplante Autólogo de Médula Osea Cooperative Group. *Ann Oncol*. 2005;16(4):625.
14. The International Prognostic Factors Project score for advanced Hodgkin's disease is useful for predicting outcome of autologous hematopoietic stem cell transplantation. Bierman PJ, Lynch JC, Bociek RG, Whalen VL, Kessinger A, Vose JM, Armitage JO *Ann Oncol*. 2002;13(9):1370
15. High-dose chemotherapy and autologous bone marrow transplant in relapsed Hodgkin's disease--a pragmatic prognostic index. O'Brien ME, Milan S, Cunningham D, Jones AL, Nicolson M, Selby P, Hickish T, Hill M, Gore ME, Viner C *Br J Cancer*. 1996;73(10):1272.
16. Autologous stem cell transplantation for refractory and relapsed Hodgkin's disease: factors predictive of prolonged survival. Burns LJ, Daniels KA, McGlave PB, Miller WJ, Ramsay NK, Kersey JH, Weisdorf DJ *Bone Marrow Transplant*. 1995;16(1):13.
17. High-dose etoposide and melphalan, and autologous bone marrow transplantation for patients with advanced Hodgkin's disease: importance of disease status at transplant. Crump



- M, Smith AM, Brandwein J, Couture F, Sherret H, Sutton DM, Scott JG, McCrae J, Murray C, Pantolony D. *J Clin Oncol.* 1993;11(4):704.
18. Autologous stem cell transplantation for refractory and relapsed Hodgkin's disease: factors predictive of prolonged survival. Burns LJ, Daniels KA, McGlave PB, Miller WJ, Ramsay NK, Kersey JH, Weisdorf DJ *Bone Marrow Transplant.* 1995;16(1):13.
  19. High dose chemotherapy followed by autologous hematopoietic rescue in Hodgkin's disease: long-term follow-up in 128 patients. Bierman PJ, Bagin RG, Jagannath S, Vose JM, Spitzer G, Kessinger A, Dicke KA, Armitage JO *Ann Oncol.* 1993;4(9):767.
  20. The International Prognostic Factors Project score for advanced Hodgkin's disease is useful for predicting outcome of autologous hematopoietic stem cell transplantation. Bierman PJ, Lynch JC, Bociek RG, Whalen VL, Kessinger A, Vose JM, Armitage JO *Ann Oncol.* 2002;13(9):1370.
  21. Pretransplantation functional imaging predicts outcome following autologous stem cell transplantation for relapsed and refractory Hodgkin lymphoma. Moskowitz AJ, Yahalom J, Kewalramani T, Maragulia JC, Vanak JM, Zelenetz AD, Moskowitz CH *Blood.* 2010;116(23):4934.
  22. Predictive value of early 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography (FDG-PET) during salvage chemotherapy in relapsing/refractory Hodgkin lymphoma (HL) treated with high-dose chemotherapy. Castagna L, Bramanti S, Balzarotti M, Sarina B, Todisco E, Anastasia A, Magagnoli M, Mazza R, Nozza A, Giordano L, Rodari M, Rinifilo E, Chiti A, Santoro A *Br J Haematol.* 2009;145(3):369
  23. High-dose chemo-radiotherapy for relapsed or refractory Hodgkin lymphoma and the significance of pre-transplant functional imaging. Moskowitz CH, Yahalom J, Zelenetz AD, Zhang Z, Filippa D, Teruya-Feldstein J, Kewalramani T, Moskowitz AJ, Rice RD, Maragulia J, Vanak J, Trippett T, Hamlin P, Horowitz S, Noy A, O'Connor OA, Portlock C, Straus D, Nimer SD. *Br J Haematol.* 2010;148(6):890.
  24. Prognostic value of pretransplantation positron emission tomography using fluorine 18-fluorodeoxyglucose in patients with aggressive lymphoma treated with high-dose chemotherapy and stem cell transplantation. Spaepen K, Stroobants S, Dupont P, Vandenberghe P, Maertens J, Bormans G, Thomas J, Baizarini J, De Wolf-Peeters C, Mortelmans L, Verhoef G *Blood.* 2003;102(1):53.
  25. Allogeneic transplantation improves the overall and progression-free survival of Hodgkin lymphoma patients relapsing after autologous transplantation: a retrospective study based on the time of HLA typing and donor availability. Sarina B, Castagna L, Farina L, Patriarca F, Benedetti F, Carella AM, Falda M, Guidi S, Ciceri F, Bonini A, Ferrari S, Malagola M, Morello E, Milone G, Bruno B, Mordini N, Viviani S, Levis A, Giordano L, Santoro A, Corradini P, Gruppo Italiano Trapianto di Midollo Osseo *Blood.* 2010;115(18):3671.
  26. Reduced-intensity conditioning compared with conventional allogeneic stem-cell transplantation in relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma: an analysis from the Lymphoma Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. Sureda A, Robinson S, Canals C, Carella AM, Boogaerts MA, Caballero D, Hunter AE, Kanz L, Slavin S, Cornelissen JJ, Gramatzki M, Niederwieser D, Russell NH, Schmitz N *J Clin Oncol.* 2008;26(3):45
  27. Koreth J, Cutler CS, Djulbegovic B, et al. High-dose therapy with single autologous transplantation versus chemotherapy for newly diagnosed multiple myeloma: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Biol Blood Marrow Transplant* 2007; 13: 183-196.



28. Mounier N, Gisselbrecht C, Briere J et al. All aggressive lymphoma subtypes do not share similar outcome after front-line autotransplantation: A matched-control analysis by the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte (GELA).
29. Ann Oncol 2004; 15: 1790-1797. Mounier N, Simon D, Haioun C, et al. Impact of high-dose chemotherapy on peripheral T-cell lymphomas. J Clin Oncol 2002; 20: 1426-1427.
30. Reimer P, Ruediger T, Scherlin T, et al. Autologous Stem Cell Transplantation as First-Line Therapy in Peripheral T-Cell Lymphomas. A Prospective Multicenter Study. ASH
31. Annual Meeting Abstracts 2005; 106: 2074. Vose JM, Zhang M-J, Rowlings PA, et al. Autologous Transplantation for Diffuse Aggressive Non-Hodgkin's Lymphoma in Patients Never Achieving Remission: A Report from the Autologous Blood and Marrow Transplant Registry. J Clin Oncol 2001; 19: 406-413.
32. Lerner RE, Burns LJ. Transformed lymphoma: An Achilles' heel of non-Hodgkin's lymphoma. BM Transplant 2003; 31: 531-537
33. Song KW, Mollee P, Keating A, Crump M. Autologous stem cell transplant for relapsed and refractory peripheral T-cell lymphoma: Variable outcome according to pathologica subtype. Br J Haematol 2003; 120: 978-985.
34. Vellenga E, van Putten WLJ, van 't Veer MB, et al. Rituximab improves the treatment results of DHAP-VIM-DHAP and ASCT in relapsed/progressive aggressive CD20+ NHL. A prospective randomized HOVON trial. Blood 2007: blood-2007-08-108415.
35. Peniket AJ, de Elvira MCR, Taghipour G, et al. An EBMT registry matched study of allogeneic stem cell transplants for lymphoma: Allogeneic transplantation is associated with a lower relapse rate but a higher procedure-related mortality rate than autologous transplantation. Bone Marrow Transplant 2003; 31: 667-678.
36. Doocey RT, Toze CL, Connors JM, et al. Allogeneic haematopoietic stem-cell transplantation for relapsed and refractory aggressive histology non-Hodgkin lymphoma. Br J Haematol 2005; 131: 223-230.

### SINDROME MIELODISPLASICO

1. Phuong L. Nguyen, The Myelodysplastic Syndromes Hematol Oncol Clin N Am 23 (2009) 675–691.
2. Guia de practica clinica del gobierno federal Estados Unidos Mexicanos 2010, [www.cenetec.salud.gob.mx/interior/gpc.html](http://www.cenetec.salud.gob.mx/interior/gpc.html).

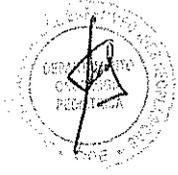
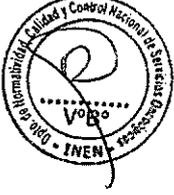
### TUMORES SOLIDOS

1. Diaz MA, Villa M, et al. Collection and transplantation of peripheral blood progenitor cells mobilized by GSCF alone in children with malignancies, Br J Haematol 1996;94:148-54.
2. Ljungman et al. Allogeneic and autologous transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe 2009. Bone Marrow transplant 2010; 45: 219-234

### VACUNAS

1. Vaccinations in children with cancer Susanna Esposito, Valerio Cecinatib, Letizia Bresciab, Nicola Principia, Vaccine 28 (2010) 3278–3284.
2. Vaccinations in Children with Cancer Valerio Cecinati, MD, PhD Pediatric Oncohematology Unit University of Bari, Bari, Italy 2009





3. Biol Blood Marrow Transplant 15:1143-1238, 2009 Guidelines for Preventing Infectious Complications among HCT Recipients
4. VACUNAS EN EL NIÑO ONCOLÓGICO Dr. Diego Medina V. Pediatra Hemato-oncólogo / Dra. Claudia Pilar Botero. Médica Infectóloga/ Dra. Luz Mery Arboleda. Jefe Unidad de Epidemiología / Olga Clemencia Avila. Jefe Auditoria de Calidad /Inés Bibiana Bustamante G. Residente de Pediatría U. Caldas
5. Vacunación en trasplantes de progenitores hemayopoyéticos. Luis Sierrasesumagaariz Navarreta, Isabel Martín Montaner.
6. VACUNACIÓN EN INMUNODEPRIMIDOS, Antonio Cuñarro Alonso, Enero 2001