



Guías Prácticas Clínicas

PARA INDICACIÓN Y MANEJO DE TRASPLANTE DE CÉLULAS HEMATOPOYÉTICAS EN PACIENTES CON LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA

Aprobadas por Sociedad Chilena de Hematología SOCHIHEM 2015

Bernarda Morín 488, segundo piso, Providencia, Santiago, Chile | Fono +56 227 535 565 | Fax +56 222 683 394

www.hematologia.org | sochihem@smschile.cl

1

Sociedad Chilena de Hematología
Bernarda Morin 488, segundo piso, Providencia, Santiago, Chile
Fono +56 227 535 565 | Fax +56 222 683 394 | sochihem@smschile.cl | sochihem@gmail.com
www.hematologia.org | www.sochihem.cl



Declaración

Este documento es una guía general para el manejo adecuado de la enfermedad, que debe ser utilizada con el adecuado juicio médico para cada individuo.

La Guías se realizaron con el objetivo de proporcionar información para facilitar las decisiones médicas y están basadas en la mejor información disponible en mayo 2014.

Conflicto de interés

El desarrollo de estas guías de práctica clínica ha sido realizado por trabajo no remunerado de un grupo médico del Departamento de Hematología de la Pontificia Universidad Católica de Chile.

Actualización periódica

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

Autores:

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

Dr. Pablo Ramírez. Hematólogo, Oncólogo y Trasplantólogo UC.

Dr. Javier Pilcante. Residente Hematología UC. Docente Facultad de Medicina. Universidad Católica de la Santísima Concepción



ALCANCE DE LA GUÍA

Tipo de pacientes y escenarios clínicos a los que se refiere

- Población de ambos sexos mayores de 18 años con diagnóstico de Leucemia Linfoblástica Aguda, candidatos a recibir terapia de trasplante de precursores hematopoyéticos.

Usuarios a los que está dirigida la guía

- Médicos hematólogos.
- Otros profesionales de salud con responsabilidades en la atención y cuidados de pacientes trasplantados: enfermeras, kinesiólogos, químicos farmacéuticos, tecnólogos médicos y psicólogos, entre otros.
- Directivos de instituciones de salud



OBJETIVOS

Esta guía es una referencia para la atención de los pacientes con Leucemia Linfoblástica Aguda mayores de 18 años, candidatos a Trasplante de Células Hematopoyéticas (antiguamente denominado Trasplante de Médula Ósea).

Sus objetivos son:

- Aportar recomendaciones sobre las indicaciones principales de trasplante en pacientes portadores de Leucemia Linfoblástica Aguda, basadas en la mejor evidencia científica disponible, el consenso de los expertos, y adecuadas al contexto nacional.
- Contribuir a disminuir la mortalidad ajustada por edad en Chile de esta patología en particular, mejorando el conocimiento y la posibilidad de acceso a ella a los pacientes candidatos.



TABLA DE CONTENIDOS

1.- INTRODUCCIÓN

2.- CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA EN ADULTOS (LLA)

3.- INDICACIONES DE TRASPLANTE EN LLA

4.- TÉCNICA DE TRASPLANTE

5.- DESCRIPCIÓN Y MANEJO DE COMPLICACIONES

6.- ALGORITMO

7.- BIBLIOGRAFÍA

8.- ANEXOS



INTRODUCCIÓN

La Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) es una patología hematológica oncológica heterogénea, caracterizada por la proliferación y expansión clonal de células inmaduras de estirpe linfoide (B o T)ⁱ. En la actualidad, el tratamiento de esta patología (a base de poliquimioterapia sistémica y profilaxis de sistema nervioso central) ha mejorado las tasas de remisión completa en adultos, las que se alcanzan hasta en un 90% de los pacientes, pero aún con elevadas tasas de recaídas, con sobrevividas en promedio de 25-50%, dependiendo de la edad del paciente y algunas características relacionadas con la enfermedadⁱⁱ.

El trasplante de células hematopoyéticas (TCH) es una herramienta terapéutica muy útil en este tipo de enfermedades, con un potencial curativo y con posibilidad de lograr mayores tasas de sobrevida libre de enfermedad que la quimioterapia tradicional en ciertos casos seleccionados. Reportes de los años 70 mostraron que el trasplante alogénico tenía efecto sobre las células malignas, efecto que se denominó injerto contra leucemia (EICL)ⁱⁱⁱ, efecto claramente beneficioso en el tratamiento de esta patología, y que, sumado a la mejora en los esquemas de condicionamiento, al tratamiento de soporte, y al mejor entendimiento de los antígenos de histocompatibilidad o HLA, hacen de esta alternativa terapéutica atractiva en este grupo de pacientes.

En el caso de los pacientes con LLA, el TCH es efectivo, especialmente en el grupo de pacientes en primera remisión completa considerados de alto riesgo (LLA con cromosoma Philadelphia positivo o aquellos pacientes respondedores lentos a la quimioterapia)^{iv}.



CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

El diagnóstico de LLA se basa en los criterios revisados por la Organización Mundial de la Salud (WHO) del año 2008^v.

Criterios morfológicos:

Basta con aspirado medular o muestra de sangre periférica en casos de manifestarse con leucocitosis y blastos en sangre periférica. Debe haber presencia de blastos de estirpe linfoide (B o T) que comprometan en > 25% la médula ósea, independiente de la presencia de blastos en algún otro sitio comprometido (piel, ganglios) para considerarlo diagnóstico.

Criterios inmunofenotípicos:

Presencia de marcadores de superficie de línea B o T en las células patológicas, sin expresión de marcadores de línea mieloide.

- Marcadores línea linfoide comunes: TdT, CD10 (CALLA)
- Marcadores de estirpe B: CD19, CD20, CD79a, CD22, IgM citoplasmática (cadena μ)
- Marcadores de estirpe T: CD3 (citoplasmático o de superficie), CD5, CD7, CD1a, CD4, CD8

Los marcadores inmunofenotípicos de línea mieloide se encuentran ausentes en este tipo de leucemia (por ejemplo, CD33, CD117, CD13, CD15, CD16, HLA-DR)



INDICACIONES DE TRASPLANTE

El trasplante alogénico de precursores hematopoyéticos en LLA en adultos (> 15 años) está recomendado en primera línea en los siguientes casos:

1. Pacientes con LLA de alto riesgo:

- En **LLA estirpe B**, factores de mal pronóstico incluyen: Edad > 60 años, leucocitos > 30.000 x mm³ al diagnóstico, presencia de t(9;22) o t(v11q23), hipodiploidía (<44 cromosomas), mutaciones del gen IKAROS, mutaciones del gen MLL o t(4;11)^{vi}
- En **LLA estirpe T**, factores de mal pronóstico incluyen: Leucocitos >100.000 mm³, edad >35 años, sexo femenino, cariotipo complejo, y estado mutacional de genes como KRAS, PTEN.^{vii, viii}

2. Pacientes con LLA con persistencia de enfermedad mínima residual (EMR) posterior a la inducción.

TÉCNICA DEL TRASPLANTE

- Selección del donante:

Se recomienda seleccionar un donante relacionado (DR) o no relacionado (DNR) compatible (compatibilidad 6/6 para DR u 8/8 para DNR).

No hay diferencia significativa entre un procedimiento u otro en cuanto a sobrevida global a 4 años (DR 65% v/s DNR 62% en RC1, p=0.19), pero con importante diferencia en cuanto a la mortalidad relacionada al trasplante (DNR 27%; DR 14%), y la enfermedad injerto contra huésped (DNR 42% v/s 30% DR)^{ix}, que son más frecuentes en el grupo de trasplante alogénico DNR, lo que en definitiva podría determinar la selección del donante en algunos pacientes de riesgo (mayor edad, comorbilidades asociadas).

Otras posibilidades incluyen cordón umbilical y donantes haploidénticos, opciones válidas en la actualidad, especialmente en casos de pacientes de alto riesgo y sin opción de tener un donante full match^x.



En relación al trasplante autólogo, estudio UKALL XII/ECOG2993 demostró que no es superior a la quimioterapia convencional, con la que se logran mejores sobrevidas libre de progresión (41% a 5 años para QT v/s 32% autólogo; $p=0.02$), sobrevida global (46% para QT v/s 37% auto-TPH) y en pacientes de alto riesgo, sobrevidas a 5 años de 37% v/s 31% en el grupo de trasplante, sin diferencias entre pacientes con o sin donante en cuanto a mortalidad no relacionada con la recaída, independiente del grupo de riesgo^{xi}. Por lo anterior, en la actualidad no se recomienda el TCH autólogos en LLA.

- **Terapia de condicionamiento:**

Las alternativas disponibles para el condicionamiento de estos pacientes previo al trasplante son de tres tipos:

- **Mieloablatoivo**

Los regímenes **mieloablatoivos** son aquellos que destruyen completamente las células hematopoyéticas, provocando una profunda pancitopenia, irreversible y fatal, de no mediar TCH^{xii}.

El más utilizado es el consistente en dosis altas de ciclofosfamida, asociada a radioterapia fraccionada (Cy-TBI).

Otros esquemas no asociados a radioterapia han sido estudiados, como el basado en Busulfán + Ciclofosfamida, con resultados comparables con el condicionamiento Cy-TBI en cuanto a sobrevida libre de leucemia (64% Cy-TBI v/s 61% Bu-Cy), incidencia de recaída a dos años (21% Cy-TBI v/s 21% Bu-Cy) y con porcentajes de prendimiento cercanos al 99% en ambos grupos^{xiii}.

- **No mieloablatoivos y de Intensidad Reducida (RIC)**

Estos regímenes han sido estudiados para su uso en pacientes que serán sometidos a TCH, que previamente han utilizado altas dosis de quimioterapia o que tienen mayor edad^{xiv}, con patología médica concomitante de relevancia (incluido el haber sido sometido a trasplante autólogo de precursores hematopoyéticos previamente), antecedentes que no los hace buenos candidatos a trasplante mieloablatoivo^{xv}.

La ventaja de estos esquemas de menor intensidad es mantener la enfermedad injerto contra leucemia (EICL), minimizando la toxicidad inherente al propio condicionamiento^{xvi}.



Ejemplos de esquemas no mieloablativos son los siguientes:

- a. Fludarabina + TBI
- b. Dosis bajas de TBI
- c. Irradiación linfóide total + ATG

Ejemplos de esquemas de intensidad reducida (RIC) son los siguientes:

- a. Fludarabina + Melfalán
- b. Fludarabina + Busulfán
- c. Fludarabina + Ciclofosfamida
- d. Fludarabina + Busulfán + Thiotepa (TT)

No existen estudios randomizados que comparen cada uno de estos esquemas en particular entre sí, por lo que cualquiera de estos regímenes es válido utilizar.

Existen otros esquemas de intensidad reducida a base de anticuerpos monoclonales, actualmente no disponibles en nuestro medio, por lo que no se considerarán como parte de esta guía.

- **Fuente de células hematopoyéticas:**

Se pueden obtener tanto de médula ósea (MO) como de sangre periférica (SP). Existe en la literatura resultados conflictivos en relación a cuál fuente es la óptima para trasplante alogénico. Mientras algunos estudios muestran beneficio en la supervivencia global y disminución de la mortalidad relacionada a trasplante (Gorin et al, Blood 2002)^{xvii}; otros muestran mayor incidencia de enfermedad injerto contra huésped (EICH) en el grupo de sangre periférica, sin diferencia en la supervivencia global de ambas técnicas (Schmitz et al, Blood 2002)^{xviii}, con algunos randomizados que demuestran prendimiento precoz de plaquetas y neutrófilos, con similares resultados en cuanto a la EICH crónica y con mejor supervivencia global (68% v/s 60%, HR 0.62, 95% CI: 0.39-0.97) para la SP v/s MO^{xix}.

En un estudio multicéntrico randomizado fase 3, del grupo norteamericano BMT-CTN, se evaluó la supervivencia a 2 años de pacientes trasplantados de MO v/s SP de DNR, con resultados comparables entre ambos grupos (46% v/s 51%, p NS), con mayor falla de injerto para el grupo de médula ósea (3% en SP v/s 9% MO, p=0.002), sin diferencias en cuanto a la aparición de EICH agudo o recaídas^{xx}, pero con mayor incidencia de EICH crónica en el grupo SP (53%) v/s MO (41%) (p=0.01).



DESCRIPCIÓN Y MANEJO DE COMPLICACIONES

Relacionadas con inmunosupresión y condicionamiento: Infecciones de todo tipo (oportunistas y relacionadas con atención de salud).

Los pacientes sometidos a TCH, están más propensos en el período inicial a desarrollar infecciones, que para efectos prácticos se pueden dividir en dos tiempos de susceptibilidad:

a. Primeros 30 días de trasplante (período pre-prendimiento)

El principal factor de riesgo en este período es la neutropenia y la mucositis, y las principales etiologías relacionadas a estas infecciones son los gram positivos (*Staphylococcus aureus*, *S. coagulasa* negativos, *Streptococcus viridans*), siendo menos frecuentes los bacilos gram negativos y anaerobios^{xxi}.

b. Posterior a 30 días (período post prendimiento)

En esta fase el principal factor de riesgo es la presencia de EICH, ya sea su variante aguda o crónica, así como también aquellos pacientes con problemas de prendimiento (rechazo de injerto), o el uso de fármacos neutropenizantes (ganciclovir, metotrexato), así como la presencia de dispositivos como catéteres centrales (CVC)^{xxii, xxiii}. Los patógenos más observados en este período siguen siendo los gram positivos, especialmente el *Streptococcus pneumoniae* y los gram negativos.

Manejo propuesto:

- En caso de neutropenia, comenzar con antibióticos de amplio espectro, con cobertura para gram positivos y gram negativos (por ejemplo, Cefotaxima + amikacina + vancomicina).
- Desescalar o escalar en la terapia antibiótica al tener resultados microbiológicos positivos (hemocultivo, urocultivo, cultivo de secreciones), dependiendo del microorganismo identificado y su sensibilidad antibiótica.
- Estudiar presencia de hongos (medición de galactomanana, β -D-glucano), y en caso de sospecha de infección fúngica iniciar terapia específica (por ejemplo, voriconazol en caso de aspergilosis).
- Mantener terapia específica o empírica hasta resolución de cuadro o recuperación de neutropenia, evaluando en todo momento variables de respuesta tanto clínicas como de laboratorio.



Relacionadas con el condicionamiento: Enfermedad Venoclusiva hepática (VOD) y trastornos derivados de disfunción endotelial.

Tanto el condicionamiento, las drogas inmunosupresoras y la radiación corporal total (TBI) pueden producir complicaciones derivadas de la disfunción endotelial, dentro de las cuales la más importante es la enfermedad venoclusiva hepática, o *síndrome de obstrucción sinusoidal* (SOS)^{xxiv}. Esta complicación es más frecuente en pacientes sometidos a trasplante alogénico v/s autólogo (60 v/s 3%, respectivamente), y el diagnóstico se basa en criterios específicos (Criterios de Seattle modificados^{xxv} y Criterios de Baltimore^{xxvi}).

Principalmente se debe sospechar esta patología en pacientes trasplantados con alteraciones de las pruebas hepáticas (bilirrubina >2 mg/dL) los primeros 7 a 10 días post procedimiento de infusión de células hematopoyéticas, asociado a edema por leaking (disfunción endotelial), ganancia de peso y/o hepatomegalia.

No existe una terapia establecida para esta condición, por lo que el manejo debe ser sintomático y de soporte. Hay reportes de que el **defibrotide** mejoraría el cuadro clínico, en un subgrupo específico de pacientes^{xxvii}, pero su alto costo, además de su difícil adquisición, hacen que éste fármaco sea una alternativa poco viable en nuestro medio.

Relacionadas con el injerto: Enfermedad de injerto contra huésped aguda (aEICH) y crónica (cEICH).

La EICH es una complicación multisistémica que se presenta en pacientes que han recibido células madre de donante no relacionado (alogénico), y que se clasifica dependiendo del tiempo de aparición y del tipo de complicación:

- I. aEICH: aparición de enfermedad <100 días del trasplante
- II. aEICH persistente: aparición de enfermedad >100 días pero con las características de variante aguda
- III. cEICH: aparición de enfermedad en cualquier tiempo del trasplante, sin características de enfermedad aguda
- IV. Síndromes de sobreposición: casos de pacientes con ambas características



Factores de riesgo de aEICH:

- Incompatibilidad HLA y/o donante no relacionado
- Disparidad donante receptor (ejemplo, donante mujer y receptor hombre)
- Intensidad del régimen de condicionamiento
- Tipo de profilaxis de EICH utilizada
- Fuente del injerto (SP > MO > cordón umbilical)

Factores de riesgo de cEICH:

- Incompatibilidad HLA
- Edad avanzada del donante/ receptor
- Disparidad donante receptor igual que en agudo
- Aloinmunización del donante (historia de embarazo)
- aEICH previo
- Transfusión de hemoderivados sin irradiar ni filtrar
- Esplenectomía previa
- CMV (+) del donante y/o receptor

Las características clínicas más importantes de cada enfermedad son:

- aEICH manifestaciones gastrointestinales, cutáneas y hepáticas (Ver Anexo N°1)
- cEICH manifestaciones cutáneas, boca, hepáticas, pulmonares, oculares, musculoesqueléticas, GI, genitales (Ver Anexo N°2)



Prevención y tratamiento de GVHD

La prevención y el tratamiento de la EICH, considera tanto las características de la enfermedad, los órganos involucrados, como la severidad de los síntomas, el régimen de profilaxis utilizado y el EICL.

1. aEICH

Prevención:

La mejor forma de prevención es la adecuada selección del donante según compatibilidad HLA.

En cuanto a la profilaxis farmacológica, existen diversos esquemas de fármacos, tanto solos como en combinación. El más utilizado es ciclosporina (CSA) asociada a metotrexato (MTX) basado en un estudio de 93 pacientes, en el que se logró reducciones significativas de aEICH con el uso de terapia combinada v/s ciclosporina como agente único^{xxviii}.

- aEICH leve: terapia tópica cutánea (corticoides), asociado a ajuste de terapia inmunosupresora (ciclosporina)
- aEICH severo (grado II o mayor): corticoides sistémicos, dosis según fármaco utilizado. Standard: **Metilprednisolona 2 mg/kg/d**. Alternativa puede ser **Prednisona a 2 mg/kg** o **60 mg/m²**. Se recomienda la dosis más baja tolerada para lograr efecto beneficioso con control de enfermedad, y minimizando así los efectos adversos de dosis más altas.
- aEICH refractario a corticoides: se considera refractario si no mejora las manifestaciones de órganos en 3 días de terapia, o 5 días las manifestaciones cutáneas. Existen varias alternativas terapéuticas para estos pacientes: micofenolato mofetil, pentostatina, sirolimus, inhibidores de TNF- α (Etanercept), fotoféresis extracorpórea, anticuerpos monoclonales (Daclizumab, Basiliximab), ATG. **Micofenolato mofetil** (1 gramo dos veces al día vía oral) es la más utilizada, apoyada por estudio pequeño fase II, con respuesta de 50-65%^{xxix}, siendo otra alternativa válida el **sirolimus**, apoyado por estudio fase I/II de 21 pacientes, con respuesta en 57% asociado a elevada toxicidad, principalmente mielosupresión^{xxx}.



2. cEICH

Prevención:

La principal medida preventiva es controlar los factores de riesgo al momento de seleccionar el donante.

En cuanto a las estrategias farmacológicas, la depleción de linfocitos *ex vivo* utilizando **Timoglobulina (ATG)**, durante el condicionamiento y hasta el día +7 post procedimiento, ha demostrado eficacia en prevenir la aparición de cEICH (especialmente grados III-IV), sin lograr cambios en la supervivencia global^{xxxii}. Un tema importante a considerar es el potencial perjuicio que existe en detener la reconstitución inmune tras la depleción de linfocitos, especialmente a la hora de tomar esa decisión.

Alternativas terapéuticas del cEICH según determinación de riesgo (Anexo N°3)

- Enfermedad limitada/bajo riesgo: **Prednisona 1 mg/kg/día vo** + profilaxis antibiótica.
- Enfermedad sistémica/ alto riesgo: **Prednisona 1 mg/kg** alternado con **Ciclosporina 6 mg/kg** cada 12 horas vo + profilaxis antibiótica. También existe el régimen de prednisona junto con ciclosporina, principalmente para evitar complicaciones asociadas a los corticoides, con mantención de los inmunosupresores por tiempo variable, dependiendo del tipo de trasplante realizado (> 90 días de ciclosporina en los trasplantes alogénicos haploidénticos y donante no relacionado full match).

Otras medidas terapéuticas disponibles para manejo de cEICH se incluyen:

- **Talidomida** (especialmente en casos refractarios a prednisona/CSA)
- Irradiación ultravioleta con soraleno o **Fotoféresis** (administración de soraleno e irradiación de piel, o bien fotoféresis extracorpórea).
- **Ácido ursodeoxicólico** (UDCA), especialmente en cEICH hepático
- **Micofenolato mofetil**
- **Tacrolimus**
- **Sirolimus** (Rapamicina)
- **Etanercept**



De las medidas antes expuestas, la fotoféresis extracorpórea tiene evidencia científica que demuestra su efectividad.

En un estudio fase II randomizado prospectivo, se analizaron los efectos de esta técnica en pacientes sometidos a TCH, cuyos resultados fueron reducir las dosis de corticoides en un 50% ($p=0.04$), disminuir el *Total Skin Score (TSS)* en 25% (8.3 v/s 0%; $p=0.04$), manteniendo dosis de prednisona a 12 semanas de terapia en <10 mg/d vo en 20.8% (sólo 6.4% de los controles logró este objetivo)^{xxxii}.

Finalmente, será de resorte de los equipos de trasplante y de los equipos multidisciplinarios relacionados, el correcto manejo de estas complicaciones en los pacientes trasplantados, siempre comandados por el Hematólogo Trasplantólogo a cargo del paciente.



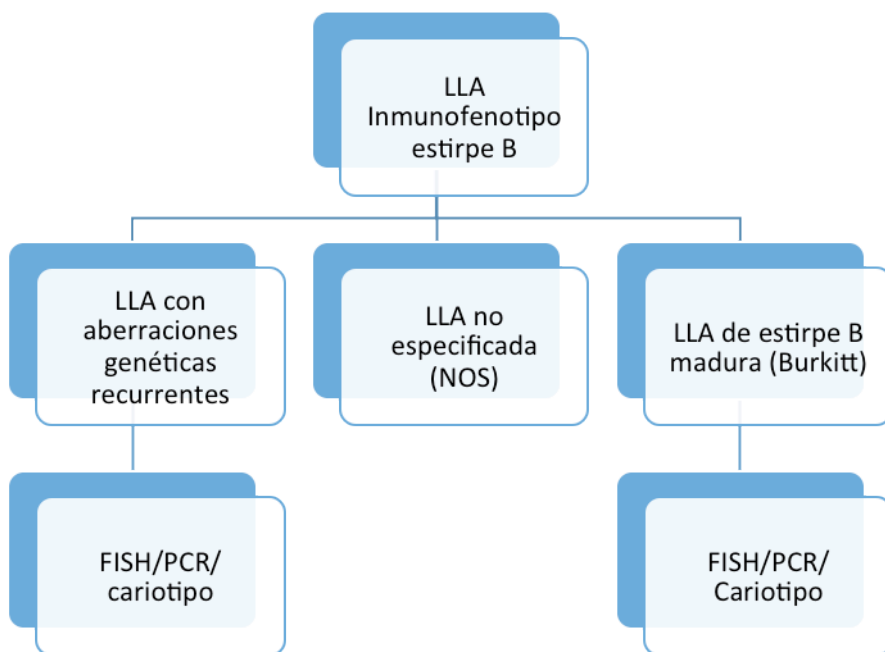
ALGORITMOS

Se presentan dos algoritmos:

El primero consiste en el estudio básico propuesto para el correcto diagnóstico de Leucemia Linfoblástica Aguda estirpe B, donde considera la detección de marcadores citogenéticos y moleculares que son importantes para definir el pronóstico de la enfermedad, así como para clasificar a aquellos pacientes candidatos a trasplante.

El segundo esquema es un resumen de la recomendación de la guía para considerar el trasplante de precursores hematopoyéticos, en pacientes con LLA de alto riesgo.

1. Clasificación y diagnóstico de Leucemia Linfoblástica Aguda estirpe B^{xxxiii}



Hiperdiploidía (>50 cromosomas)

Hipodiploidía (<46 cromosomas)

t(9;22)(q34;q11.2) **BCR-ABL**

t(v;11q23) **MLL**

t(12;21)(p13;q22) **ETV6-RUNX1** t(1;19)(q23;p13.3)

E2A-PBX1

t(5;14)(q31;q32) **IL3-IGH**

t(8;14)(q24;q23) **MYC-IGH**

t(2;8)(p12;q24) **IGK-MYC**

t(8;22)(q24;q11) **MYC-IGL**

Otras alteraciones:

BCL-6

TP53

17

Sociedad Chilena de Hematología

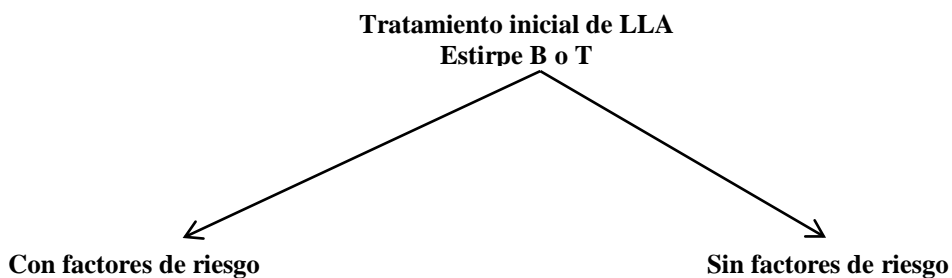
Bernarda Morin 488, segundo piso, Providencia, Santiago, Chile

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

www.hematologia.org | www.sochihem.cl



2. Esquema terapéutico de LLA en pacientes de alto riesgo



Estirpe B:

Edad >60 años, Leucocitosis (>30.000 blancos), presencia de BCR-ABL y/o rearrreglo de MLL; hipodiploidía

Estirpe T:

Leucocitos >100.000 x mm³, edad >35 años; ausencia de donante full match; cariotipo complejo; sexo femenino

Ambas líneas:

Presencia de enfermedad mínima residual tras la inducción con quimioterapia.

↓

Trasplante de Células Hematopoyéticas

↓

**Continuación de la
terapia convencional de
LLA (Quimioterapia)**



BIBLIOGRAFÍA

1. Jain, Nitin (2012). *Hematology. Basic Principles and Practice*. Saunders. Capítulo 65. 960-980
2. Juliusson, G; Karlsson, K et al. Hematopoietic stem cell transplantation rates and long-term survival in acute myeloid and lymphoblastic leukemia: real-world population-based data from the Swedish Acute Leukemia Registry 1997-2006. *Cancer*. 2011; 117 (18): 4238-46. Epub 2011 March.
3. Weiden PL, Flournoy N, Thomas ED, et al. Antileukemic effect of graft-versus-host disease in human recipients of allogeneic marrow grafts. *N Engl J Med*. 1979; 300 (19):1068-1073.
4. Liungman, P; Bregni, M; Brune, M, et al. Allogeneic and autologous transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe 2009. *Bone Marrow Transplant*. 2010 Feb; 45(2): 219-34. doi: 10.1038/bmt.2009.141. Epub 2009 Jul 6.
5. Swerdlow, S.H.; Campo, E; Harris, N.L., Jaffe, E.S; Pileri, S.A.; Stein, H; Thiele, J; Vardiman, JW. (Eds.). WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, IARC: Lyon 2008
6. Pui, CH; Behm, FG; Downing, JR; Hancock, ML et al. 11q23/MLL rearrangement confers a poor prognosis in infants with acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol*. 1994; 12(5):909.
7. Marks, DI; Paietta, EM; Moorman, AV; Richards, SM et al. T-cell acute lymphoblastic leukemia in adults: clinical features, immunophenotype, cytogenetics, and outcome from the large randomized prospective trial (UKALL XII/ECOG 2993). *Blood*. 2009; 114(25):5136.
8. Trinquand A, Tanguy-Schmidt A, Ben Abdelali R et al. Toward a NOTCH1/FBXW7/RAS/PTEN-based oncogenetic risk classification of adult T-cell acute lymphoblastic leukemia: a Group for Research in Adult Acute Lymphoblastic Leukemia study. *J Clin Oncol*. 2013; 31(34):4333.
9. Nishiwaki S, Inamoto Y, Sakamaki H, Kurokawa M, Iida H, Ogawa H, Fukuda T, Ozawa Y, Kobayashi N, Kasai M, Mori T, Iwato K, Yoshida T, Onizuka M, Kawa K, Morishima Y, Suzuki R, Atsuta Y, Miyamura K. Allogeneic stem cell transplantation for adult Philadelphia chromosome-negative acute lymphocytic leukemia: comparable survival rates but different risk factors between related and unrelated transplantation in first complete remission. *Blood*. 2010;116(20):4368-75



-
10. Oliansky DM, Larson RA, Weisdorf D, Dillon H, Ratko TA, Wall D, McCarthy PL Jr, Hahn T. The role of cytotoxic therapy with hematopoietic stem cell transplantation in the treatment of adult acute lymphoblastic leukemia: update of the 2006 evidence-based review. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2012 Jan; 18(1):16-7. Epub 2011 Sep 29.
11. Goldstone AH1, Richards SM, Lazarus HM, Tallman MS, Buck G, Fielding AK, Burnett AK, Chopra R, Wiernik PH, Foroni L, Paietta E, Litzow MR, Marks DI, Durrant J, McMillan A, Franklin IM, Luger S, Ciobanu N, Rowe JM. In adults with standard-risk acute lymphoblastic leukemia, the greatest benefit is achieved from a matched sibling allogeneic transplantation in first complete remission, and an autologous transplantation is less effective than conventional consolidation/maintenance chemotherapy in all patients: final results of the International ALL Trial (MRC UKALL XII/ECOG E2993). *Blood.* 2008 Feb 15; 111(4):1827-33. Epub 2007 Nov 29.
12. Bacigalupo, A; Ballen, K; Rizzo, D; Giralt, S; Lazarus, H; Ho, V; Apperley, J; Slavin, Sh; Pasquini, M; Sandmaier, B; Barrett, J; Blaise, D; Lowski, R; Horowitz, M. Defining the intensity of conditioning regimens: working definitions. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2009;15(12):1628.
13. Nagler, A1; Rocha, V; Labopin, M; Unal, A; Ben Othman, T; Campos, A; et al. Allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation for acute myeloid leukemia in remission: comparison of intravenous busulfan plus cyclophosphamide (Cy) versus total-body irradiation plus Cy as conditioning regimen--a report from the acute leukemia working party of the European group for blood and marrow transplantation. *J Clin Oncol.* 2013; 31(28): 3549-56. doi: 10.1200/JCO.2013.48.8114. Epub 2013 Aug 26.
14. Hermann S, Klein SA, Jacobi V, Thalhammer A, Bialleck H, Duchscherer M, Wassmann B, Hoelzer D, Martin H. Older patients with high-risk fungal infections can be successfully allografted using non-myeloablative conditioning in combination with intensified supportive care regimens. *Br J Haematol.* 2001; 113(2): 446.
15. Niederwieser, D; Maris, M; Shizuru, JA; Petersdorf, E; Hegenbart, U; Sandmaier, BM; Maloney, DG; Storer, B; Lange, T; Chauncey, T et al. Low-dose total body irradiation (TBI) and fludarabine followed by hematopoietic cell transplantation (HCT) from HLA-matched or mismatched unrelated donors and postgrafting immunosuppression with cyclosporine and mycophenolate mofetil (MMF) can induce durable complete chimerism and sustained remissions in patients with hematological diseases. *Blood.* 2003; 101(4): 1620-9. Epub 2002 oct 3.



-
16. Storb, R; Gyurkocza, B; Storer, BE; Sorrow, ML; Blume, K; Niederwieser, D; Chauncey, TR; Pulsipher, MA; Petersen, FB; Sahebi, F; Agura, ED et al. Graft-versus-host disease and graft-versus-tumor effects after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *J Clin Oncol*. 2013; 31(12):1530-8. doi: 10.1200/JCO.2012.45.0247. Epub 2013 Mar 11.
17. Gorin NC, Labopin M, Rocha V, Arcese W, Beksac M, Gluckman E, Ringden O, Ruutu T, Reiffers J, Bandini G, Falda M, Zikos P, Willemze R, Frassoni F, European Cooperative Group for Blood and Marrow Transplantation Acute Leukemia Working Party. Marrow versus peripheral blood for geno-identical allogeneic stem cell transplantation in acute myelocytic leukemia: influence of dose and stem cell source shows better outcome with rich marrow. *Blood*. 2003; 102 (8):3043.
18. Schmitz N, Beksac M, Hasenclever D, Bacigalupo A, Ruutu T, Nagler A, Gluckman E, Russell N, Apperley JF, Gorin NC, Szer J, Bradstock K, Buzyn A, Clark P, Borkett K, Gratwohl A, European Group for Blood and Marrow Transplantation. Transplantation of mobilized peripheral blood cells to HLA-identical siblings with standard-risk leukemia. *Blood*. 2002; 100 (3):761.
19. Couban S, Simpson DR, Barnett MJ, Bredeson C, Hubesch L, Howson-Jan K, Shore TB, Walker IR, Browett P, Messner HA, Panzarella T, Lipton JH, Canadian Bone Marrow Transplant Group. A randomized multicenter comparison of bone marrow and peripheral blood in recipients of matched sibling allogeneic transplants for myeloid malignancies. *Blood*. 2002; 100 (5):1525.
20. Anasetti C1, Logan BR, Lee SJ, Waller EK, Weisdorf DJ, Wingard JR, Cutler CS, Westervelt P, Woolfrey A, Couban S, Ehninger G, Johnston L, Maziarz RT, Pulsipher MA, Porter DL, Mineishi S, McCarty JM, Khan SP, Anderlini P, Bensinger WI, Leitman SF, Rowley SD, Bredeson C, Carter SL, Horowitz MM, Confer DL; Blood and Marrow Transplant Clinical Trials Network. Peripheral-blood stem cells versus bone marrow from unrelated donors. *N Engl J Med*. 2012 Oct 18;367(16):1487-96. doi: 10.1056/NEJMoa1203517.
21. Castagnola, E; Faraci, M. Management of bacteremia in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2009; 7(5): 607–621.
22. Castagnola E, Bagnasco F, Faraci M et al. Incidence of bacteremias and invasive mycoses in children undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a single center experience. *Bone Marrow Transplant*. 41, 339–347 (2008).



-
23. Romano V, Castagnola E, Dallorso S et al. Bloodstream infections can develop late (after day 100) and/or in the absence of neutropenia in children receiving allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 1999; 23(3): 271–275.
24. Carreras, E; Díaz-Ricart, M. The role of the endothelium in the short-term complications of hematopoietic SCT. *Bone Marrow Transplant.* 2011; 46(12):1495-502. doi: 10.1038/bmt.2011.65. Epub 2011 April 4.
25. McDonald GB, Sharma P, Matthews DE, Shulman HM, Thomas ED. Venocclusive disease of the liver after bone marrow transplantation: diagnosis, incidence, and predisposing factors. *Hepatology.* 1984; 4(1):116.
26. Jones RJ, Lee KS, Beschorner WE, Vogel VG, Grochow LB, Braine HG, Vogelsang GB, Sensenbrenner LL, Santos GW, Saral R. Venocclusive disease of the liver following bone marrow transplantation. *Transplantation.* 1987; 44(6):778.
27. Richardson PG, Elias AD, Krishnan A, Wheeler C, Nath R, Hoppensteadt D, Kinchla NM, Neuberg D, Waller EK, Antin JH, Soiffer R, Vredenburgh J, Lill M, Woolfrey AE, Bearman SI, Iacobelli M, Fareed J, Guinan EC. Treatment of severe veno-occlusive disease with defibrotide: compassionate use results in response without significant toxicity in a high-risk population. *Blood.* 1998; 92(3):737.
28. Storb R, Deeg HJ, Whitehead J, Appelbaum F, Beatty P, Bensinger W, Buckner CD, Clift R, Doney K, Farewell V. Methotrexate and cyclosporine compared with cyclosporine alone for prophylaxis of acute graft versus host disease after marrow transplantation for leukemia. *N Engl J Med.* 1986; 314 (12):729.
29. Furlong T, Martin P, Flowers ME, Carnevale-Schianca F, Yatscoff R, Chauncey T, Appelbaum FR, Deeg HJ, Doney K, Witherspoon R, Storer B, Sullivan KM, Storb R, Nash RA. Therapy with mycophenolate mofetil for refractory acute and chronic GVHD. *Bone Marrow Transplant.* 2009; 44(11):739.
30. Benito AI, Furlong T, Martin PJ, Anasetti C, Appelbaum FR, Doney K, Nash RA, Papayannopoulou T, Storb R, Sullivan KM, Witherspoon R, Deeg HJ. Sirolimus (rapamycin) for the treatment of steroid-refractory acute graft-versus-host disease. *Transplantation.* 2001; 72(12):1924.
31. Bacigalupo, A; Oneto, R; Lamparelli, T; Gualandi, F; Bregante, S; Raiola, AM; Di Grazia, C; Dominietto, A; Romagnani, C; Bruno, B; Van Lint, MT; Frassoni, F. Pre-emptive therapy of



acute graft-versus-host disease: a pilot study with antithymocyte globulin (ATG). *Bone Marrow Transplant*. 2001 Dec; 28(12):1093-6.

32. Flowers ME1, Apperley JF, van Besien K, Elmaagacli A, Grigg A, Reddy V, Bacigalupo A, Kolb HJ, Bouzas L, Michallet M, Prince HM, Knobler R, Parenti D, Gallo J, Greinix HT. A multicenter prospective phase 2 randomized study of extracorporeal photopheresis for treatment of chronic graft-versus-host disease. *Blood*. 2008; 112 (7): 2667-74. doi: 10.1182/blood-2008-03-141481. Epub 2008 Jul 11.

33. Oyekunle, A; Haferlach, T; Klyuchnikov, E; Rolf, A; Schnittger, S; Bacher, U. Molecular Diagnostics, Targeted Therapy, and the Indication for Allogeneic StemCell Transplantation in Acute Lymphoblastic Leukemia. Molecular Diagnostics, Targeted therapy, and The Indication for Allogeneic Stem Cell Transplantation in Acute Lymphoblastic Leukemia. *Adv Hematol*. 2011; 154745: 1-8 doi: 10.1155/2011/154745. Epub 2011 Nov 10.



ANEXO N°1: Manifestaciones clínicas y graduación de la aEICH.

Órgano	Estadío	Descripción
Piel	1	Rash maculopapular que compromete <25% área corporal total
	2	Rash maculopapular que compromete 25-50% área corporal total
	3	Eritrodermia generalizada
	4	Eritrodermia generalizada con bulas y descamación
Hígado	1	Bilirrubina 2-3 mg/dL ; GOT 150-750 UI/L
	2	Bilirrubina 3.1-6 mg/dL
	3	Bilirrubina 6.1-15 mg/dL
	4	Bilirrubina >15 mg/dL
Intestino	1	Diarrea >30ml/kg o >500 ml/día
	2	Diarrea >60ml/kg o >1000 ml/día
	3	Diarrea >90ml/kg o >1500 ml/día
	4	Diarrea >90 ml/kg o >2000 ml/día o dolor abdominal c/s íleo

Gradación de Glucksberg

I: Estadío 1 y 2 cutáneo, sin compromiso hepático ni intestinal (ECOG 0)

II: Estadío 1 a 3 cutáneo, grado 1 hepático o intestinal (ECOG 1)

III: Estadío 2 o 3 cutáneo, hepático o intestinal (ECOG 2)

IV: Estadío 1 a 4 cutáneo, estadío 2 a 4 hepático o intestinal (ECOG 3)

International Bone Marrow Transplant Registry Severity Index

A: Estadío 1 cutáneo, sin compromiso hepático ni intestinal

B: Estadío 2 cutáneo, con estadío 1 o 2 hepático o intestinal

C: Estadío 3 cutáneo, hepático o intestinal

D: Estadío 4 cutáneo, hepático o intestinal

(Adaptado de: Romero, M; Romero, P; Subira, M; Bellido, M; Altes, A; Sureda, A; Brunet, S; Badell, I; Cubells, J; Sierra, J. Comparison of the classic Glucksberg criteria and the IBMTR Severity Index for grading acute graft-versus-host disease following HLA-identical sibling stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 1999 Aug; 24(3):283-7).



ANEXO N°2: Herramienta de evaluación de la



HERRAMIENTA DE EVALUACION GVHD

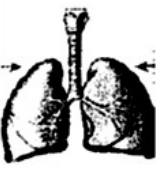
Nombre : _____ Diagnóstico: _____ Peso Inicial: _____
 Rut: _____ Tipo de TMO: _____ Match: _____ Sexo Donante: _____
 Fecha TMO: _____ Injerto: PBSC/MO . Condicionamiento: _____ Profilaxis GVH : _____

Inmunosupresión	Dosis	Cambio debido a:	Fecha	Fecha	Fecha	Fecha	Fecha	Fecha
Ciclosporina								
Tacrólimus								
Sirolimus								
Micofenolato								
Prednisona								
Rituximab								
otros								
otros								
Componentes: Piel,Ojos/Mucosas	Resultados							
	• Rush Eritematoso de cualquier tipo	% SC (max 100%)						
	• Esclerosis Movil	% SC (max 100%)						
	• Esclerosis no movil (rígido) o esclerosis subcutanea/Fascitis	% SC (max 100%)						
	Úlcera(s): Mida el diametro de la lesión ulcerosa mas grande en cm y anote su ubicación.	Localización: _____ Dimensión mayor en cm: _____						
	Piel: (Protuberancias/Flictenas) seleccione la mas grande y mida su dimensión en cm y marque la localización.	Localización: _____ Dimensión mayor en cm: _____						
	Hiperpigmentación	% SC (max 100%)						
Tratamiento Local								
	<input type="checkbox"/> Ojo izquierdo <input type="checkbox"/> Ojo derecho	Test de Schirmer: mm de humedad Sin Evaluación: S/E						
	Eritema conjuntival/picazón/irritación/Fotosensibilidad	Nada=0 Leve=1 (picazón) Moderate=2 (doloroso) Severo=3 (sensibilidad a la luz)						
Tratamiento Local								
	Cambios en la Mucosa	Localización / %	Loc/%	Loc/%	Loc/%	Loc/%	Loc/%	Loc/%
	• Eritema	Nada=0 Leve=1 (<25%) Moderado=2 (>25%) Severo=3 (>50%)						
	• Liquenoide	Nada=0 Leve=1 (<25%) Moderado=2 (25-50%) Severo=3 (>50%)						
	• Úlceras	Nada=0 Leve=1 (1-2, superficial) Moderado=3 (3-5, profundas) Severo=6 (>5, profundasby dolorosas)						
	• Mucoceles Pseudomenbrana	Nada=0 Leve=1 (1-5) Moderado=2 (6-10) Severo=3 (>10)						
	• Mucosas secas Interfiere con el habla, para masticar y para tragar	Nada=0 Leve=1 Moderado=2 Severo=3						
Score Total para todos los cambios en la mucosa								
Tratamiento Local								
Genitales Femeninos	• Vulva/Vagina: Sequedad, úlceras, dispareunia	Nada=0 Leve=1 Moderado=2 Severo=3						
Genitales Masculinos								



(continuación Anexo N°2)



NOMBRE: _____ RUT: _____										
Evaluación:	Examen	Resultado	Fecha	Fecha	Fecha	Fecha	Fecha	Fecha	Fecha	
Sangre	Eosinófilos	%								
	Función Hepática	Bili Total	Mg/dl							
		U								
	Fosfatasas Alcalinas	U/L								
Acumulación de Fe	Ferritina	ng/ml								
Evaluación:										
Gastro Intestinal										
GI alto	• 0= Sin síntomas									
Saciedad precoz o	• 1= Leve, síntomas ocasionales, sin reducción de ingesta oral (<7 días)									
Anorexia o N/V	• 2= Moderado, síntomas mas frecuentes con algo de reducción de ingesta oral (>7 días)									
	• 3= Severo, síntomas persistentes con marcada reducción de ingesta oral, casi todos los días (≥7 días)									
GI bajo	• 0= Sin síntomas									
Diarrea	• 1= Ocasionalmente con alimentos sólidos o medicamentos (<7 días)									
	• 2= Intermitente con alimentos sólidos o medicamentos (≥7 días)									
	• 3= Con casi toda ingesta oral en casi todos los días (≥7 días)									
Evaluación:										
Pulmonar										
 Pulmones • Bronquiolitis Obliterante	• Lóbulo superior derecho	Definir: A=Ausencia C=Crépitos S=Sibilancias								
	• Lóbulo medio derecho									
	• Lóbulo inferior derecho									
	• Lóbulo superior izquierdo									
	• Lóbulo inferior izquierdo									
	Saturación de O2 en reposo o en actividad (según el caso)	% Sat en reposo: _____ % Sat en actividad: _____								
Evaluación: Capacidad Funcional	Distancia Total. Número de escalones que sube sin cansarse	Número de escalones: _____								
	Fuerza de agarre	A= Ausente R= Regular B= Bueno								
	Rango de movimiento: 0-180° Parte del cuerpo: _____	Grado de extensión/contractura N= no se realiza								
En el último mes el GVHD del paciente usted diría que está:										
+3= Mucho mejor similar			-1= Un poco peor			0= Aproximadamente similar				
+2= Moderadamente mejor			-2= Moderadamente peor							
+1= Un poco mejor			-3= Mucho peor							
Estado Funcional:										
Firma:										



ANEXO N°3: Determinantes de riesgo de la cEICH.

Tipo de enfermedad	Descripción
Limitada	Compromiso cutáneo localizado sólo o asociado a compromiso hepático
Extensa	Compromiso cutáneo extenso Compromiso cutáneo localizado o hepático asociado a: <ul style="list-style-type: none">- Cambios histológicos hepáticos como Hepatitis crónica, cirrosis, necrosis- Compromiso ocular (test de Schirmer > 5mm)- Compromiso salival y mucosa oral- Compromiso en órgano blanco