



Guías Prácticas Clínicas

TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS INTRODUCCIÓN

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

Conflicto de interés

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

Actualización periódica

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

Autores:

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

Dr. Pablo Ramírez V.

Dr. Jorge Alfaro L.



ALCANCE DE LA GUÍA

Tipo de pacientes y escenarios clínicos a los que se refiere

Población de ambos sexos mayores de 15 años

Usuarios a los que está dirigida la guía

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

OBJETIVOS

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

Sus objetivos son:

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



TABLA DE CONTENIDOS

	Página
Introducción	6
Progenitores hematopoyéticos	7
Inmunología del trasplante: Sistema HLA y mHAg*	9
Preparación para el trasplante: Movilización, aféresis, criopreservación	11
Regímenes preparativos	13
Infusión	15
Migración y prendimiento	16
Tratamiento de soporte	17
Complicaciones relacionadas al trasplante	17
Pronóstico de TPH	25
Bibliografía	27

* Antígenos menores de histocompatibilidad.



INTRODUCCIÓN

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

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

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

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

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



PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS

Las células progenitoras hematopoyéticas (*stem cell*, células madre o células troncales) adultas tienen 2 características principales; son capaces de hacer copias de si mismas por períodos largos de tiempo (autorrenovación) y pueden generar células maduras con funciones especializadas. Bajo señales específicas estas células se dividen, dando origen a células cada vez más diferenciadas, que serán las células sanguíneas maduras.

Los primeros usos terapéuticos de las células madres hematopoyéticas se inician a fines de los años 50. En 1959, El Dr. E. Donall Thomas, trasplantó 2 pacientes portadores de leucemia linfoblástica aguda, acondicionados con radioterapia y trasplantados con progenitores singénicos. Los dos pacientes prendieron, pero fallecieron algunos meses después por recaída. Sólo posteriormente se implementó el trasplante con donante autólogo. El desarrollo de técnicas que identificaron antígenos tisulares humanos, así como la importancia de la histocompatibilidad mejoraron el resultado de los trasplantes, siendo actualmente un procedimiento aceptado, con miles de pacientes tratados y curados de sus enfermedades hematológicas. Sin lugar a dudas, en la segunda mitad del siglo XX se generaron grandes avances en el desarrollo de los TPH, una completa revisión de esta historia ha sido resumida por el propio Dr. Thomas (Thomas E.D, Blume K.G).

Fuentes de células progenitoras hematopoyéticas.

El TPH es un proceso que implica la reconstitución del sistema hematopoyético del paciente después de la infusión de células hematopoyéticas recolectadas previamente. La fuente más común de células hematopoyéticas en adultos es la sangre periférica y corresponde al 80% de los

6



trasplantes en esta población. La médula ósea como fuente de células hematopoyéticas corresponde a aproximadamente el 17% de los trasplantes donde la células son recolectadas directamente de las crestas ilíacas bajo anestesia general. La sangre de cordón umbilical como fuente de células hematopoyéticas representa aproximadamente un 3% de los trasplantes en adultos y los resultados son comparables a lo observado con donantes no relacionados histocompatibles, en relación a sobrevida global, riesgo de recaída y toxicidad.

TIPOS DE TRASPLANTES DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS (TPH)

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

El TPH alogénico, cuando el donante es diferente del receptor, puede ser clasificado en donante familiar (hermano, padre o madre) o donante no relacionado. En caso de compartir la mitad de los antígenos de histocompatibilidad (HLA), como lo que ocurre entre padres e hijos, se habla de trasplante haploidéntico. Aparte de la acción antitumoral del régimen preparativo, el efecto antitumoral de los PH alogénicos es mediado por la reacción injerto contra tumor (EICT), que consiste en la destrucción inmunológica del tumor residual por las células inmunológicas del donante. En general, los trasplantes de donantes hermanos presentan menos problemas de rechazo y enfermedad injerto contra huésped (EICH) que los donantes no relacionados compatibles, por esa razón, los receptores de donantes no relacionados compatibles usualmente necesitan tratamiento inmunosupresor más intensivo en el periodo post trasplante.

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



INMUNOLOGÍA DEL TRASPLANTE

El rol primario de las moléculas HLA es presentar péptidos antigénicos a los linfocitos T (LT), capacitándolo para reconocer antígenos extraños al individuo y simultáneamente, prevenir el reconocimiento de auto antígenos. Estas proteínas se encuentran organizadas en el complejo mayor de histocompatibilidad (CMH), que tiene más de 200 genes. Desde el punto de vista citogenético, comprende una región de 4.2 Mpb de DNA, ubicada en el brazo corto del cromosoma 6, región 21.3. El CMH se divide en 3 regiones: HLA clase I, clase II y clase III.

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

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

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

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

El conjunto de genes HLA de un cromosoma se considera un haplotipo y se heredan en conjunto. Esto significa que dicha región se puede considerar como un solo gen traspasado por herencia mendeliana debido a la baja incidencia de recombinaciones meióticas entre los *locus* a este nivel. Para un paciente cualquiera, la probabilidad de tener un hermano 100% compatible es 25%.



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

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

En síntesis, las moléculas HLA y los péptidos de los mHAg, son claves en la respuesta inmunológica de un alotrasplante. Allí se encuentran muchas de las claves del éxito y de los riesgos propios de la técnica.

PREPARACIÓN PARA EL TRASPLANTE

Movilización y recolección de células hematopoyéticas

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

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

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



movilización ocurre 12 hrs. después de su administración subcutánea al ser combinado con Filgrastim.

El proceso de recolección se denomina leucoaféresis y corresponde a la separación y remoción de los leucocitos de los otros componentes sanguíneos de la sangre por una máquina separadora. El producto final contiene una mezcla de distintos tipos de leucocitos, incluyendo los PH, en diferentes fases de maduración. En la actualidad no se sabe claramente cuál de todos los componentes es lo que determina la reconstitución hematológica definitiva, razón por la cual se prefiere usar el término Trasplante de Células o Progenitores Hematopoyéticas por sobre el término Trasplante de Células Madre Hematopoyéticas o Trasplante de Médula Ósea.

Posteriormente las células pueden ser o no procesadas para su infusión en el receptor dependiendo si serán congeladas previo a su infusión o habrá que depletarlas de glóbulos rojos en caso de incompatibilidad de grupo sanguíneo. En general las células son criopreservadas mediante la adición de sustancias crioprotectoras como el dimetilsulfóxido (DMSO) y protegidas en nitrógeno líquido, con temperaturas entre -130 y -196 °C. En estas condiciones, los PH pueden ser guardados por años, sin haber sido precisado el tiempo máximo de almacenamiento.

REGÍMENES PREPARATIVOS

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

En TPH alogénicos, los regímenes tradicionales son llamados mieloablativos y consisten en dosis máximas de quimioterapia/radioterapia con la intención primaria de eliminar las células tumorales residuales y secundariamente suprimir la respuesta inmune del receptor para permitir el prendimiento de las células del donante y el desarrollo de EICT. Debido a la alta toxicidad asociada con este enfoque y para poder incluir pacientes más añosos o pacientes con comorbilidades significativas, se han desarrollado los acondicionamientos de intensidad reducida o no mieloablativos. El principio de estos regímenes es administrar drogas inmunosupresoras para permitir el EICT como evento principal de control antitumoral.

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



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

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

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

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

La administración de altas dosis de quimio-radioterapia requiere de un sistema de calidad y seguridad. El sistema debe ser desarrollado en estrecha colaboración con el Departamento de Farmacia y con el equipo de enfermería. Debe incluir órdenes pre-impresas y vigilar la correcta administración y dosis del medicamento. Los puntos de verificación son relevantes, donde al menos dos personas vigilen o aprueben ciertas actividades.

INFUSIÓN

En general, se infunden CH previamente criopreservadas con DMSO. El descongelamiento debe ser al lado de la cama del paciente, con un baño termoregulado llenado con agua estéril. Se debe disponer de los elementos necesarios para la infusión de las CH descongeladas, debiendo infundir cada bolsa en un periodo de tiempo no superior a los 20 minutos, debido a que decae la viabilidad celular. Esto ocurre porque la concentración de DMSO al 10 % posee una osmolaridad elevada (300 mOsm/L), que es altamente tóxica para la célula. La infusión produce disconfort en el paciente, generalmente náuseas, vómitos, sensación de opresión precordial, desaturación de O₂.



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

MIGRACIÓN Y PRENDIMIENTO

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

Diez a 14 días después de la infusión comienza a haber evidencia de expansión medular y para los días 14-21 se pueden detectar neutrófilos en la sangre periférica. Los factores involucrados en el tiempo de recuperación neutrofílica incluyen el uso de Filgrastim durante la movilización y cosecha, la intensidad de la quimioterapia pretrasplante, el uso de sangre periférica versus médula ósea y la presencia de infecciones. Desde los días 18-21 se esperan células NK que proveerán respuesta antiviral. La recuperación plaquetaria es más lenta requiriendo intenso soporte transfusional durante este período de recuperación medular. Los monocitos habitualmente son las primeras células en recuperarse, y se anticipan a la recuperación de neutrófilos y plaquetas.

TRATAMIENTO DE SOPORTE

El período post trasplante es un tiempo crítico para los pacientes debido a la pancitopenia profunda y prolongada. Durante este período hay un potencial significativo de morbilidad y mortalidad por agentes infecciosos, toxicidad por drogas y complicaciones hemorrágicas. Se requieren de cuidados intensivos en una unidad de trasplante con experiencia para apoyar a estos pacientes y proveer resultados óptimos.



- **Productos sanguíneos**

Todos los pacientes CMV negativos (tanto durante el período del trasplante o posterior) deberían recibir productos CMV negativos (sangre y plaquetas). Los productos deberían ser irradiados o leucodepletados para evitar alorespuestas T contra el huésped (EICH secundaria a transfusión). Las plaquetas deberían ser preferiblemente de donante único para reducir la exposición a aloantígenos.

- **Factores de crecimiento**

Para trasplantes autólogos y alogénicos, filgrastim acorta el tiempo de neutropenia post trasplante en 4-5 días sin disminuir significativamente la mortalidad por trasplante a 30 y 100 días. Las probabilidades de EICH aguda y crónica, sobrevida libre de leucemia y sobrevida global son similares con y sin filgrastim.

- **Soporte nutricional**

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

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

En caso de desnutrición aguda, es importante considerar la nutrición parenteral en caso de ingesta menor a 1000 calorías por más de 6 días o nula por 3 días, situaciones de reposo intestinal o desnutrición extrema previo al trasplante. La nutrición parenteral retrasa la alimentación oral, aumenta el riesgo de infecciones y somete al paciente a una serie de desequilibrios metabólicos que es necesario monitorizar adicionalmente.



COMPLICACIONES RELACIONADAS AL TRASPLANTE

- **Enfermedad injerto contra huésped**

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

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

La EICH aguda cuando los síntomas aparecen dentro de los primeros 100 días del trasplante. La EICH aguda se gradúa en etapas 0 a IV (más severa) de acuerdo a la intensidad de síntomas y grado de alteración de exámenes de laboratorio. Los órganos más comúnmente afectados son la piel, mucosas, tracto digestivo e hígado. La incidencia de EICH aguda depende de múltiples factores de riesgo siendo los más importantes el grado de disparidad HLA, donantes no relacionados, pacientes añosos, incompatibilidad de sexo, donantes previamente sensibilizados por transfusiones o embarazo y donantes CMV positivos.

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

Las medidas más efectivas para prevenir EICH es la compatibilidad adecuada entre donante y receptor. Otras medidas incluyen el uso de drogas inmunosupresoras post trasplante (metotrexato, ciclosporina, tacrolimus), anticuerpos inmunosupresores (anti-IL2 y anti-TNF), depleción T in vivo y ex vivo. Tratamientos experimentales incluyen la expansión ex vivo de células T regulatorias y células estromales mesenquimales.



Manejo de EICH

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

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

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

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

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

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

El tratamiento de la EICH crónica incluye drogas inmunosupresoras como corticoesteroides, ciclosporina, tacrolimus y fotoféresis extracorpórea. Otras alternativas incluyen talidomida, pentostatina y micofenolato mofetil. La mayoría de las respuestas son parciales y hay múltiples efectos secundarios.



- **Síndrome de obstrucción sinusoidal (enfermedad venooclusiva)**

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

El examen de elección para certificar el diagnóstico es la biopsia hepática pero dado la condición de gravedad de estos pacientes se opta por realizar el diagnóstico clínico basado en la presencia de ictericia, hiperbilirrubinemia de predominio conjugado, hepatomegalia dolorosa y ascitis con retención de fluidos que se inicia 10-20 días después del inicio del régimen de condicionamiento. No hay otros exámenes de laboratorio que permitan confirmar este diagnóstico. Se puede utilizar ácido ursodeoxicólico para la prevención de SOS, al igual que la infusión profiláctica de heparina en bajas dosis. No existe un tratamiento específico para esta complicación. Múltiples estudios han utilizado corticosteroides, trombolíticos, shunts portosistémicos y N-acetilcisteína, sin eficacia demostrada. El uso de defibrotide se plantea como alternativa aunque su eficacia es discutible. En el 50-80% de los pacientes, hay una resolución gradual y espontánea de los síntomas y signos en un período de 3 semanas después del inicio de la enfermedad.

- **Mucositis**

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



- **Complicaciones infecciosas**

La función del sistema inmune está severamente comprometida debido a múltiples factores incluyendo la enfermedad de base, quimioterapia previas, régimen de condicionamiento, ruptura de la barrera mucosa, EICH, drogas inmunosupresoras y la fuente de células hematopoyéticas. Múltiples estudios han demostrado que la recuperación del sistema inmune puede tomar meses o años e incluso en pacientes con EICH crónica nunca recuperarse totalmente.

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

Principios generales en la prevención de enfermedades infecciosas

Hay 3 períodos post trasplante en relación a recuperación de las defensas del huésped. El período precoz corresponde a las primeras semanas post trasplante. El período medio corresponde al 2° y 3° meses post trasplante y el período tardío desde el 3° mes post trasplante.

Período precoz se caracteriza por la neutropenia severa y daño de barreras mucosas; el paciente está en riesgo de infecciones con gérmenes cutáneos y gastrointestinales. De esta forma, los gérmenes más comunes son bacilos gram negativos (E. Coli, Pseudomonas, Klebsiella y otros gérmenes entéricos) que pueden causar infecciones locales o sepsis. Enterococos o S. viridans también pueden causar bacteremias. Bacteremias secundarias a catéteres centrales son un problema frecuente y generalmente son secundarias a S. epidermidis. Hongos también son frecuentes, incluyendo especies de Cándida y Aspergillus que pueden causar enfermedad diseminada. Reactivaciones virales incluyen herpes simplex y varicela zóster. La reactivación del virus herpes tipo 6 ha sido implicado en la falla de injerto. El virus BK se ha asociado a encefalitis, hepatitis y cistitis. Adenovirus y rotavirus se asocia con enteritis. Virus respiratorios incluyen adenovirus, influenza, parainfluenza y virus respiratorio sincicial.

Consideraciones especiales hay para infecciones intrahospitalarias, incluyendo organismos resistentes. Así, la vigilancia de S. aureus meticilino resistente es necesaria y la cobertura con antibióticos de amplio espectro incluyendo Vancomicina puede ser apropiada en ciertas circunstancias de neutropenia febril sin foco. Enterococo resistente a vancomicina es común en deposiciones pero habitualmente no es patogénico, sin embargo requerirá tratamiento si es



aislado en la sangre. *C. difficile* también puede ser problemático al causar diarrea y colitis dado que muchos pacientes recibirán múltiples antibióticos en algún punto del trasplante.

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

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

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

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

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

La profilaxis rutinaria incluye sulfa contra *P. jirovecii*, aciclovir contra herpes simplex y varicela zóster y fluconazol o itraconazol contra *Candida*. Vacunación con vacunas inactivas puede realizarse desde el 3° mes post trasplante. Se han desarrollado guías para el manejo de infecciones oportunistas en pacientes sometidos a TCH

<http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr4910a1.htm>.



Principios generales en el tratamiento de enfermedades infecciosas

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

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

Otras especies de *Cándida*, como *glabrata* o *krusei*, responden a itraconazol, voriconazol, caspofungina o anfotericina. Para *aspergillus* voriconazol y caspofungina son muy efectivos con menos efectos adversos que anfotericina que en la actualidad se prefiere la forma lipídica por ser menos nefrotóxica.



PRONÓSTICO de TPH

A pesar de los avances significativos en el conocimiento de la biología del TPH, las infecciones y la EICH siguen siendo los principales limitantes para mejorar los resultados de los trasplantes.

Muchas complicaciones son graves y requieren manejo en cuidados intensivos con ventilación mecánica por falla respiratoria, lo cual se asocia a un significativo riesgo de muerte. Además, la EICH, infecciones y toxicidad por drogas pueden todos contribuir a disfunción de órganos.

La tasa de mortalidad es alta en estas situaciones y el pronóstico global debiera ser discutido con el paciente y la familia precozmente en estas situaciones. Los sobrevivientes a largo plazo también están en riesgo de desarrollar EICH crónica y cánceres secundarios por lo cual deben ser seguidos regularmente. Factores como la edad, comorbilidades, enfermedad de base y tipo de trasplante contribuyen de manera combinada en el pronóstico global de cada paciente.

Tampoco debemos olvidar que los pacientes suelen presentar recaídas, a pesar de haber sido trasplantados exitosamente. Esto depende principalmente del tipo de cáncer que se esté tratando, pero también influye la intensidad de la inmunosupresión asociada.

En resumen

El TPH ha revolucionado en los últimos 60 años el quehacer hematológico, dando a los pacientes una alternativa curativa, antes impensada. El desarrollo de la técnica, el descubrimiento de nuevos antibióticos, inmunosupresores, técnicas de aislamiento, entre otros, ha provocado una expansión del número de trasplantes a nivel mundial, planteando cada vez nuevos desafíos.



BIBLIOGRAFÍA

- Thomas E.D, Blume K.G. Historical marker in the development of allogenic hematopoietic cell transplantation. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 5:341-346 (1999).
- Thomas ED, Blume KG, Forman SJ and Appelbaum FR. *Thomas' Hematopoietic Cell Transplantation*. 3rd ed. Massachusetts: Blackwell Publishing, 2004.
- Copelan EA. Hematopoietic Stem-Cell Transplantation. *N Engl J Med* 2006;354:1813-26.
- Holler E. Risk assessment in haematopoietic stem cell transplantation: prevention and treatment. *Best Pract Res Clin Haematol* 2007;20:281-294.
- Geddes M, Storek J. Immune reconstitution following hematopoietic stem-cell transplantation. *Best Pract Res Clin Haematol* 2007;20:329-348.
- Schlomchik WD, Lee SJ, Couriel D, Pavletic SZ. Transplantation's greatest challenges: Advances in chronic graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant* 2007;13:2-10.
- Bacigalupo A. Management of acute graft-versus-host disease. *Br J Haematol* 2007;137:87-98.
- BCSH/BSBMT Guideline: Diagnosis and Management of Venous-occlusive Disease (Sinusoidal Obstruction Syndrome) following Haematopoietic Stem Cell Transplantation. Versión 2013.
- Pérez C, Rabanales R, Larrondo M, Alfaro J. Frecuencia génica de antígenos menores de histocompatibilidad en la población chilena y estimación de sus efectos inmunológicos en el trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos. *Rev Med Chile* 2012;140:555-560.