

Trasplante de células progenitoras hematopoyéticas



Coordinadoras:

Palmer, Silvina
spalmer@hbritanico.com.ar
silpalmer@gmail.com

Rosales Ostriz, María Belén
Belen.Rosales@diaverum.com
belenrosalesostriz@gmail.com

Autores:

Banchieri, Alejandra
Basquiera, Ana Lisa
Berro, Mariano
Ferini, Gonzalo
Fernández Escobar, Nicolás
Fernández, Ramiro
Jarchum, Sol
Longo, Pablo
Napal, Juan
Quarchioni, Micaela
Real, Juan
Remaggi, Guillermina
Requejo, Alejandro
Rivas, María Marta
Staciuk, Raquel
Sutovsky, Daniel
Trucco, José
Vitriu, Adriana
Yantorno, Sebastián

Declaración de conflictos de interés:

María Belén Rosales Ostriz declara haber recibido honorarios por parte de Grupo Biotoscana por concepto de asesoría. Alejandra Banchieri declara formar parte del laboratorio Kemex en el área de fármaco vigilancia y declara no poseer conflictos de interés para la confección de este capítulo. Mariano Berro declara haber recibido honorarios por parte de Sandoz por concepto de conferencias y actividades educativas en las que ha participado. El servicio de hematología al que pertenece ha recibido fondos que fueron destinados a solventar el programa de residencia por parte de Abbvie, Janssen, Amgen, Takeda, Servier y Gador. Alejandro Requejo declara haber recibido honorarios por parte de Merck, Sharp & Dohme por concepto de actividades educativas en las que ha participado. Sebastián Yantorno declara haber recibido honorarios por parte de Amgen, Bristol Myers, Gador y Varifarma por concepto de conferencias y actividades educativas en las que ha participado. El resto de los autores declara no poseer conflictos de interés.

Índice

Introducción	705
Leucemia linfoblástica aguda	706
Leucemia mieloblástica aguda	709
Síndromes mielodisplásicos	714
Leucemia linfática crónica	718
Leucemia mieloide crónica	720
Mielofibrosis	720
Linfomas no Hodgkin (LNH)	724
LNH difuso de células grandes B	724
LNH folicular	725
LNH del manto	728
LNH T-periférico	729
Linfoma de Hodgkin	731
Mieloma múltiple	733
Anemia aplásica adquirida	735
Trasplante de células progenitoras hematopoyéticas en pediatría	737
Fallo de injerto y pobre funcionamiento del injerto	744
Complicaciones clínicas del trasplante de células progenitoras a mediano y largo plazo	746
Enfermedad injerto contra huésped aguda	746
Enfermedad injerto contra huésped crónica	751
Profilaxis infecciosa en alo TCPH	760
Vacunas en receptores de alo TCPH	763
Complicaciones oculares	764
Complicaciones orales	766
Complicaciones gastrointestinales	768
Complicaciones hepáticas	771
Complicaciones pulmonares tardías	776
Complicaciones cardiovasculares tardías	778
Complicaciones endocrinológicas	781
Diagnóstico y tratamiento de la osteoporosis post TCPH	782
Neoplasias secundarias	785
Complicaciones renales	786

Introducción

El trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH) ha evolucionado durante los últimos 50 años; se ha usado como tratamiento para fallos medulares, errores innatos del metabolismo, deficiencias inmunes, enfermedades malignas hematológicas y hasta en tumores sólidos. La efectividad del tratamiento se ve reflejada en el crecimiento constante del número de TCPH realizados en todo el mundo.

Tipos de trasplante:

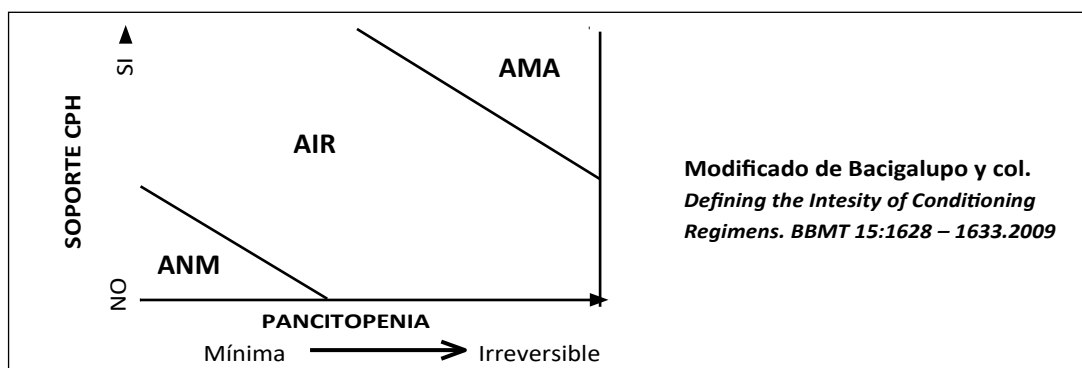
SEGÚN EL TIPO DE DONANTE	
AUTÓLOGO	Las CPH son del propio paciente obtenidas antes de administrar las altas dosis de quimio/radioterapia.
SINGÉNICO	Realizado con hermanos gemelos univitelinos.
ALOGÉNICO	Distinto a un gemelo univitelino A) Donante relacionado histoiéntico (DR) B) Donante relacionado haplooiéntico (DH): comparte al menos un haplotipo. C) Donante no relacionado (DNR): obtenido a partir de los distintos registros internacionales.
SEGÚN LA FUENTE DE CPH: • Médula ósea • Sangre periférica • Cordón umbilical	

Regímenes de acondicionamiento

Intensidad del régimen de acondicionamiento (RA)

Se establecen 3 categorías según duración de la citopenia y requisito de CPH para el soporte:

- 1- Acondicionamiento mieloablativo (AMA / en inglés MAC):** causa citopenia irreversible y el soporte de CPH es obligatorio.
- 2- Acondicionamiento no mieloablativo (ANM / NMA):** causan citopenia mínima y pueden utilizarse aún sin el soporte de CPH.
- 3- Acondicionamiento de intensidad reducida (AIR / RIC):** no se ajustan a los criterios de MAC o NMA. Provoca citopenias de duración variable, y requiere soporte de CPH aunque las citopenias pueden no ser irreversibles.



Evaluación de las comorbilidades

Se utiliza el índice de Sorrow basado en el índice de Charlson. Según las comorbilidades y su gravedad se categoriza al paciente en bajo riesgo (índice 0), riesgo intermedio (índice 1-2) o alto riesgo (índice >2). Contribuye en la evaluación de los pacientes para definir si el paciente es candidato al trasplante, así como la intensidad del acondicionamiento.

Estudio de la quimera post TCPH

El estudio de la quimera puede realizarse por diferentes metodologías: disparidad de sexo y/o de grupo

ABO/Rh, sin embargo, la técnica de mayor sensibilidad es el estudio de los marcadores de STR (*short tandem repeats*) por técnicas de PCR. Se aconseja su realización en forma repetida, hasta varios meses luego de suspendida la inmunosupresión.

Estudio de HLA

El complejo mayor de histocompatibilidad (HLA por sus siglas en inglés) consta de los genes clase I (A, B y C) y clase II (DR, DQ y DP), se encuentra ubicado en el cromosoma 6 y sigue las reglas de herencia mendeliana. Un donante haploidéntico es aquel familiar que comparte un haplotipo con el paciente (más allá de que comparta algún gen del otro haplotipo).

Se recomienda el estudio de HLA por biología molecular (resolución intermedia) de los locus A, B, C, DR, DQ, DP.

Cuando exista discordancia se debe evaluar la presencia y especificidad de anticuerpos anti HLA en el suero del paciente. En la identificación de donantes no relacionados el estudio de HLA siempre debe ser en alta resolución.

Dado las demoras en los tiempos de tipificación, en los casos de pacientes con leucemias agudas y aplasia medular severa que potencialmente sería candidatos a un trasplante alogénico, se recomienda realizar el estudio de HLA al diagnóstico.

Al final de cada patología se incluye un cuadro adaptado de las indicaciones de trasplante según las Guías de EBMT 2019 referencias:

S: indicación corriente de tratamiento. *OC:* opción de tratamiento.

Exper.: dentro de protocolos de estudio. *GNR:* generalmente no recomendado

Bibliografía

- The EBMT handbook. Hematopoietic stem cell transplantation and cellular therapies. Carreras E, Dufour C, Mohty M, Kroger N. Edición 2019.
- Sorror M et al. Hematopoietic cell transplantation (HCT)-specific-comorbidity index: a new tool for risk assessment before allogeneic HCT. Blood. 2005; 106(8):2912-19.
- Sorror M et al. Prospective validation of the predictive power of the Hematopoietic Cell Transplantation Comorbidity Index: a Center for the International Blood and Marrow Transplant Research study. BBMT. 2015; 21:1479-87.
- Duarte R et al. Indications for haematopoietic stem cell transplantation for haematological disease, solid tumours and immune disorders; current practice in Europe, 2019. BMT. 2019, doi.org.1038/s41409-019-051-2.
- Bacigalupo et al. Defining the intensity of Conditioning Regimens. BMT. 2009; 15, 1628-1633.

Leucemia linfoblástica aguda

- Alta tasa de respuestas completas con esquemas de inducción (80-90%).
- Sobrevida a largo plazo 35-40% por alta tasa de recaída.
- El estudio de histocompatibilidad del paciente y grupo familiar debe iniciarse al diagnóstico de la enfermedad.

- Trasplante alogénico en pacientes Phi negativos

A. Primera remisión completa (RC1)

A.1. Riesgo estándar

- El estudio MRC-ECOG UKALL XII/E 2993 reportó un beneficio significativo del trasplante alogénico vs QMT/trasplante autólogo (SG a 5 años 62% vs 52%, p=0.02) en pacientes de riesgo estándar. Estudios posteriores de otros grupos (HO18/37 HOVON-SLE 69% vs 49%, p=0.05- y JALSG) confirmaron estos resultados.
- La utilización de protocolos más intensivos de quimioterapia (pediátricos) en adolescentes y adultos jóvenes, así como la determinación de enfermedad residual mínima (ERM) en la evolución del tratamiento, ha permitido definir un grupo de pacientes que no requerirán trasplante como consolidación.

- A partir de los resultados obtenidos con protocolos pediátricos en AYA (SLE y SG cercana al 70%), se recomienda postergar el trasplante en pacientes que logren ERM negativa en RC1.
- Los pacientes con ERM positiva se benefician del trasplante alogénico por sobre la quimioterapia. El tratamiento con blinatumumab/inotuzumab debe ser considerado en estos casos para reducir la carga tumoral pretrasplante.

A.2. Riesgo alto

- Diferentes estudios indican que el trasplante alogénico logra SLE a largo plazo de 40-60%.
- Un metaanálisis de 7 estudios randomizados (n=1274) mostró un aumento significativo en la SG a favor del trasplante en primera remisión.
- Estudios más recientes (MRC-ECOG UKALL XII/E 2993) no confirmaron estos hallazgos.
- El beneficio mencionado ha sido demostrado en pacientes < 35 años (SG 5 años 55% vs 45.1% -p=0.0003- trasplante vs no trasplante) en comparación con aquellos > 35 años (SG 5 años 39.2% vs 37.2% -p=0.9-).
- El estudio del grupo francés GRAALL ha demostrado que en pacientes de alto riesgo que reciben tratamiento con protocolos pediátricos y logran ERM negativa desde la inducción las tasas de SLE y SG (64.7% y 69.5 a 3 años con quimioterapia) son similares a la de los pacientes que realizan el trasplante.
- El uso de protocolos intensivos permite postergar el trasplante en pacientes sin factores de riesgo adicionales que logren ERM negativa.
- En pacientes con ERM positiva el trasplante debe considerarse como primera opción. El tratamiento con blinatumumab/inotuzumab debe ser considerado en estos casos para reducir la carga tumoral pretrasplante.

A.3. Riesgo muy alto

- Pacientes de riesgo muy alto: rearreglo MLL (11q23), t (8;14), t (1;19), hipodiploidía, delección IKZF1, T temprano, fenotipo símil-Phi, cariotipo complejo (>5 anomalías); deberían considerarse para trasplante independiente de la ERM alcanzada.
- Considerar el uso de blinatumumab/inotuzumab en caso de ERM positiva para disminuir carga tumoral previo al trasplante.

B. Recaídos o refractarios

- El trasplante alogénico constituye la única opción terapéutica en este grupo de pacientes.
- Factores pronósticos más importantes: recaída antes del año y la edad avanzada.
- Alo TCPH DR en RC2: 25-35% SLE a largo plazo.
- En pacientes refractarios a la quimioterapia con baja carga tumoral, el trasplante alogénico ofrece SLE a largo plazo de 10-20%.
- Considerar el uso de blinatumumab/inotuzumab en pacientes recaídos/refractarios no respondedores a la quimioterapia.

- Trasplante alogénico en pacientes Phi positivos

- Los inhibidores de tirosina kinasa (ITK) han aumentado la tasa de RC y, en consecuencia, el número de pacientes que acceden al trasplante.
- Distintos trabajos reportan sobrevida prolongada de 40-60% con quimioterapia + ITK pre y post alo TCPH.
- El uso de ITK como profilaxis de recaída post TCPH resultó beneficioso (recaída molecular 40% vs 69%, p=0.04). El tiempo de duración de ITK no está aún definido.

Acondicionamiento

- Ciclofosfamida (120 mg/Kg) + irradiación corporal total (ICT) (10-12 cGy) continúa siendo el régimen estándar de acondicionamiento, con menores tasas de recaída respecto a acondicionamiento sin radioterapia.
- En menores de 21 años considerar etopósido (1.8 g/m²) + ICT (12 Gy).
- Alternativas sin radioterapia: busulfán EV + ciclofosfamida (SG 66% a 3 años). El agregado de dosis

intermedias de etopósido (BuCyVP) ha mostrado resultados prometedores (SLE y SG 65% y 67% a 2 años) tanto en pacientes en RC1 como en RC2.

- Estudios recientes con regímenes de intensidad reducida muestran resultados comparables a esquemas mieloablativos. Considerar esta opción en pacientes mayores a 45-50 años o con comorbilidades.

Donantes

- El trasplante con donante no relacionado (DNR) mostró resultados similares a los obtenidos con donante relacionado (DR) histoiéntico (MRT, SLE y SG).
- Estudios recientes con donante haplooiéntico en RC1 mostraron tasas de SLE y SG similares a aquéllos con DR histoiéntico (47% y 52% a 3 años); sin diferencias en mortalidad no relacionada a recaída.

Resumen de las indicaciones de TCPH en LLA

Status de la enfermedad	Alo TCPH DR	Alo TCPH DNR histoiéntico	Alo TCPH donante alter-nativo	Auto TCPH
Phi (-) IRC riesgo estándar con EMR negativa	GNR	GNR	GNR	OC
Phi (-) IRC riesgo estándar/alto con EMR positiva	S	S	S	GNR
Phi (-) IRC alto riesgo con EMR negativa	OC	OC	GNR	GNR
Phi (+) IRC EMR negativa	S	S	OC	OC
Phi (+) IRC EMR positiva	S	S	S	GNR
2RC	S	S	S	GNR
Recaídos/refractarios/ >2RC	OC	OC	OC	GNR

Bibliografía

- Goldstone AH, Richards SM, Lazarus HM et al. In adults with standard-risk acute lymphoblastic leukemia (ALL) the greatest benefit is achieved from a matched sibling allogeneic transplant in first complete remission and an autologous transplant 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;111:1827-1833.
- Cornelissen JJ et al. Myeloablative allogeneic versus autologous stem cell transplantation in adult patients with acute lymphoblastic leukemia in first remission: a prospective sibling donor versus no-donor comparison. *Blood*. 2009;113:1375-1382.
- Ribera JM, Oriol A. Acute lymphoblastic leukemia in adolescents and young adults. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2009;23:1033-1042, vi.
- Yanada M, Matsuo K, Suzuki T, Naoe T. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation as part of post remission therapy improves survival for adult patients with high-risk acute lymphoblastic leukemia. A meta-analysis. *Cancer*. 2006; 2657-2663.
- Giebel S et al. Hematopoietic stem cell transplantation for adults with Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia in first remission: a position statement of the European Working Group for Adult Acute Lymphoblastic Leukemia (EWALL) and the Acute Leukemia Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Bone Marrow Transplantation*. 2018. Epub ahead of print.
- Gupta V et al. Allogeneic, but not autologous, hematopoietic cell transplantation improves survival only among younger adults with acute lymphoblastic leukemia in first remission: an individual patient meta-analysis. *Blood*. 2013;121:339-350.
- Jamieson CH, Amylon MD, WongRM, Blume KG. Allogeneic hematopoietic cell transplantation for patients with high-risk acute lymphoblastic leukemia in first or second complete remission using fractionated total-body irradiation and high-dose etoposide: a 15-year experience. *Experimental Hematology*. 2003; 31:981-986.

- Daver N et al. Final report of a phase II study of imatinib mesylate with hyper-CVAD for the front-line treatment of adult patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *Hematologica*. 2015;100(5):653-661.
- Ravandi F et al. US intergroup study of chemotherapy plus dasatinib and allogeneic stem cell transplant in Philadelphia chromosome positive ALL. *Blood Adv*. 2016;1:250-259.
- Fielding AK, Richards SM, Chopra R et al. Outcome of 609 adults after relapse of acute lymphoblastic leukemia (ALL); an MRC UKALL12/ECOG 2993 study. *Blood*. 2007;109:944-950.
- Imamura M et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in adult acute lymphoblastic leukemia: potential benefit of medium dose etoposide conditioning. *Experimental Hematology & Oncology*. 2015;4:20.
- Mohty M et al. Reduced intensity conditioning allogeneic stem cell transplantation for adult patients with acute lymphoblastic leukemia: a retrospective study for the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Hematologica*. 2008;93:303-306.
- Santoro N et al. Unmanipulated haploidentical stem cell transplantation in adults with acute lymphoblastic leukemia: a study on behalf of the Acute Leukemia Working Party of the EBMT. *Journal of Hematology & Oncology*. 2017; 10:113.
- Peters C et al. Total Body Irradiation or Chemotherapy Conditioning in Childhood ALL: A Multinational, Randomized, Noninferiority Phase III Study. *J Clin Oncol*. 2020; 39:295-307.
- DeFilipp Z et al. Hematopoietic Cell Transplantation in the Treatment of Acute Lymphoblastic Leukemia. Updated 2019 Evidence-Based Review from the American Society of Transplantation and Cellular Therapy. *Biol Blood and Marrow Transplantation*. 25 (2019):2113-2123.
- Dhedin N et al. Role of allogeneic stem cell transplantation in adult patients with Ph-negative acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2015;125:2486-2496.
- Taking a “BiTE out of ALL”: blinatumomab approval for MRD-positive ALL. Curran E et al. *Blood*. 2019;133(16):1715-1719.

Leucemia linfoblástica aguda en pediatría

- Con los regímenes actuales de quimioterapia la mayoría de los pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda (LLA) se curan. Sólo el grupo de pacientes que presentan características citogenéticas de riesgo alto y/o mala respuesta a la inducción quimioterápica y cuyo pronóstico de SLE es menor a 50%, tienen indicación de TCPH en 1RC.
- El momento ideal para realizar el TCPH es luego del 3er bloque y no más tarde del 6to bloque de quimioterapia, debiendo esperar entre 3 a 4 semanas de finalizado el mismo para iniciar el acondicionamiento.

Indicaciones actuales según protocolo GATLA 2010 (BFM)

1) En 1RC

En contraste con las recomendaciones anteriores, para este grupo de pacientes con mayor posibilidad de recaída, no se reportan diferencias significativas en SLE con TCPH de donante relacionado o no relacionado.

- Cualquier riesgo con mala respuesta día 33
- Riesgo alto con mala respuesta día 15
- t (9,22) con mala respuesta a la prednisona
- LLA-T con mala respuesta a la prednisona
- t (4,11) en <1 año
- Pro LLA-B con mala respuesta día 33 y >100.000 GB al diagnóstico.
- >100.000 GB al diagnóstico

2) En 2RC

- El TCPH relacionado/no relacionado es indicación para todos los pacientes con LLA-T recaída y aquellos que recayeron durante o dentro de los 6 meses de finalizado el tratamiento quimioterápico.

Pacientes de riesgo alto. Según el inmunofenotipo, el tiempo y sitio de recaída:

- LLA-T.
- Recaídas muy tempranas (antes de los 18 meses del diagnóstico).
- Recaídas tempranas medulares y combinadas (entre los 18 meses del diagnóstico y los 6 meses de finalizado el tratamiento).
- Recaídas de bajo riesgo (tardías o aisladas tempranas no T) que presentan ERM > 10⁻³ luego de la terapia de reinducción (día 28).

Pacientes en los que se logre una ≥ 3 ra remisión, se debe considerar la opción de TCPH con donantes alternativos, si el estado del paciente lo permite

Regímenes de acondicionamiento recomendados. Mieloablativos

- 1) Irradiación corporal total (ICT) en 3 días hiperfraccionado (2 dosis día) + Etopósido 60mg/Kg en 1 día pacientes > de 2 años de edad.
- 2) En pacientes: <2 años, que recibieron Rt dentro de los 18 meses previos o con toxicidad piel por clofarabina se recomienda:
 - Tiotepa -melfalán
 - Tiotepa - busulfán
 - Busulfán - melfalán

Los pacientes pediátricos LLA Ph+, recibirán ITK por un año con posterioridad al TCPH, como profilaxis.

Resumen de las indicaciones de trasplante

Status de la enfermedad	Tx Alo DR	Tx Alo DNR histoidéntico	Alo TCPH donante alternativo
1 RC riesgo bajo	GNR/II	GNR/II	GNR/III
1 RC riesgo alto	S/II	S/II	OC/II
≥ 2 RC	S/II	S/II	OC/II

Bibliografía

- Moricke A, Zimmermann M, Reiter A et al. Long-term results of five consecutive trials in childhood acute lymphoblastic leukemia performed by the ALL-BFM study group from 1981 to 2000. *Leukemia*. 2010;24:265-84.
- Schrauder A, Reiter A, Gadner H et al. Superiority of allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation compared with chemotherapy alone in high-risk childhood T-cell acute lymphoblastic leukemia: Results from ALL-BFM 90 and 95. *J Clin Oncol*. 2006; 24: 5742-5749.
- Carreras E, Dufour C, Mohty M, Kroger N. The EBMT Handbook, hematopoietic stem cell transplantation and cellular therapies. 2019, Ch.72:539-544.
- Bernt KM, Hunger SP. Current concepts in pediatric Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *Front Oncol*. 2014;4:54.
- Peters C, Schrappe M, von Stackelberg A et al. Stem-cell transplantation in children with acute lymphoblastic leukemia: A prospective international multicenter trial comparing sibling donors with matched unrelated donors.-The ALL-SCT-BFM-2003 trial. *J Clin Oncol*. 2015; 33:1265-7.
- Willasch A, Peters C, Sedlacek P et al. Myeloablative conditioning for first allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in children with ALL: total body irradiation or chemotherapy?- a multicenter EBMT-PDWP Study. *Blood*. 2017;130,911.

Leucemia mieloblástica aguda (LMA)

- Es la principal indicación de trasplante alogénico de CPH (EBMTR/CIBMTR).
- Se recomienda hacer los estudios de HLA del paciente y grupo familiar al debut y diseñar junto con el centro de trasplante una estrategia de tratamiento.

- La decisión de realizar un TCPH alogénico depende de la relación riesgo-beneficio entre mortalidad relacionada al tratamiento (MRT) y la reducción del riesgo de recaída. Para evaluar esta decisión se toman en cuenta las características del paciente, del donante y del trasplante, así como las características citogenéticas y moleculares de la enfermedad (ver tabla 1).
- Generalmente se recomienda el uso de TCPH alogénico cuando la tasa de recaída sin el procedimiento sea mayor del 35% a 40%. A mayor riesgo de recaída esperado, mayor será el riesgo permitido de MRT (nivel de evidencia 2A).
- La estratificación en grupos de riesgo para adecuar el tratamiento se basa en marcadores citogenético y moleculares (ver capítulo de LMA).
- La edad del paciente no es un factor determinante del resultado del trasplante. La presencia de comorbilidades (índice HCT-CI) y el estado funcional tendrían mayor impacto en la MRT (nivel de evidencia 2 A). Se recomienda combinar estos factores, en la toma de decisiones para indicar un trasplante, así como también el tipo de trasplante.
- El empleo de regímenes de intensidad reducida posibilita el tratamiento de pacientes con comorbilidades con muy buenos resultados (nivel de evidencia 1).
- Pacientes con LMA con riesgo favorable no tienen indicación de proceder a TCPH alogénico en la primera RC, sin embargo, los pacientes con EMR positiva deberán ser considerados para dicho procedimiento.
- El TCPH alogénico es la única opción curativa para pacientes con enfermedad refractaria primaria, sin embargo, la sobrevida de estos pacientes no supera el 20% al año.

Tabla 1. Indicaciones de trasplante en LMA en 1ª RC

Grupo de riesgo LMA*	Estatus EMR	Tratamiento post remisión
Favorable	Negativo	Quimioterapia /auto TCPH
	Positivo	Alo TCPH (excepto en los que pueda predecirse una MRT alta)
Intermedio	Negativo	Alo TCPH (si es aceptable la MRT; alternativa, quimio/auto-TCPH)
	Positivo	Alo TCPH
Alto	Negativo	Alo-TCPH
	Positivo	Alo-TCPH

*Grupos de riesgo: remitirse a capítulo de leucemias agudas

AutoTCPH

- En pacientes de riesgo favorable en 1RC es posible consolidar con autoTCPH si se encuentra en remisión molecular sin marcadores detectables en el producto recolectado.

Regímenes de acondicionamientos (RA)

- El RA ideal debe ser elegido en función del riesgo de MRT y el riesgo de recaída.
- Estudios retrospectivos han demostrado que el MAC comparado con RIC tendría ventaja en sobrevida libre de enfermedad sin demostrar diferencias significativas con respecto en la sobrevida global.
- Los acondicionamientos MAC más utilizados son busulfán+ ciclofosfamida (BU/CY) o busulfán+ fludarabina (BU/FLU). Un ensayo controlado aleatorio pivotal demostró la tolerabilidad superior de la combinación de BU/FLU (12,8 mg / kg durante 4 días de busulfán IV) sobre una combinación estándar de BU/CY, con una tolerabilidad aceptable en pacientes 65 años. Esto ha dado como resultado que el régimen BU/FLU se acepte como un estándar de atención para pacientes en forma en los que se desea un régimen MAC.
- Los regímenes Cy/TBI todavía se usan y pueden ser mejores para pacientes con enfermedad del sistema nervioso central o sarcoma mielóide.

Estrategias para prevenir la recaída de la enfermedad post TCPH alogénico

- La recaída sigue siendo la principal causa de fracaso del tratamiento en pacientes con LMA que reciben trasplante alogénico de CPH.
- Hay un interés creciente en la intervención temprana a través de administración de distintas drogas o terapias celulares post trasplante. Esta estrategia sería de mayor impacto en pacientes que presentan mayor riesgo de recaída como ser pacientes con cariotipo complejo o que fueron al trasplante con EMR positiva.
- La ELN recomienda el seguimiento de la ERM postrasplante. Al igual que en el pre trasplante, el método óptimo para controlar la ERM dependerá de las características de la enfermedad, la disponibilidad de tecnología y la experiencia en el centro de tratamiento. La monitorización de la ERM postrasplante tiene valor pronóstico. Por ejemplo, el transcrito de fusión RUNX1 / RUNX1T1 es adecuado para la monitorización de la ERM y se ha investigado después del trasplante.
- Actualmente están siendo evaluados varios agentes como estrategia de mantenimiento que incluyen terapias dirigidas como los inhibidores de FLT3 o agentes con una actividad antileucémica más amplia como los agentes hipometilantes (azacitidina- decitabina).
- En pacientes con mutaciones de FLT3 el uso de sorafenib postrasplante, un inhibidor de tirosina quinasa de amplio espectro, se asoció con una mejor supervivencia en comparación con placebo, hallazgos que fueron consistentes con el estudio de fase II SORMAIN.
- La azacitidina (AZA) es un modulador epigenético que ha sido estudiado en el escenario del post trasplante. En el estudio RICAZA se demostró que la azacitidina se tolera bien y puede reducir el riesgo de EICH a través de la expansión reguladora de las células T y aumentar la GVL mediante la regulación positiva de los antígenos asociados al cáncer en las células leucémicas. La AZA también se ha evaluado en los estudios RELAZA y RELAZA2 en los que a los pacientes con quimerismo CD34 + mixto y positividad para ERM, respectivamente, se les ofreció AZA como agente único. Ambos estudios demostraron un retraso de la recaída hematológica. A pesar de esto, un estudio fase 3 de azacitidina versus observación no mostró evidencia de beneficio en la supervivencia cuando se usó como mantenimiento postrasplante para pacientes con LMA de alto riesgo.
- La formulación oral de AZA (CC-486) y Panobinostat, otro modulador epigenético, también se ha mostrado prometedora en estudios de fase temprana y ambos son objeto de estudio (NCT04173533 y NCT04326764 respectivamente).
- También hay estudios en pacientes que no desarrollan EICH en forma temprana donde se utiliza como estrategia la infusión de linfocitos del donante combinados o no con azacitidina.

Resumen de las indicaciones

	Traspl. Autol.	Tx Alo DR	Tx Alo DNR (10/10)	Tx Alo (donante alternativo)
1ª RC, EMR neg, riesgo favorable	OC/I	GNR/II	GNR/II	GNR/II
1ª RC, EMR pos, riesgo favorable	GNR/II	OC/II	OC/II	OC/II
1 RC, riesgo intermedio	OC/I	S/II	OC/II	OC/II
1 RC, riesgo alto	GNR/I	S/II	S/II	S/II
2 RC	OC/II	S/II	S/II	S/II
LPA, 2 RC molec. l.	S/II	S/II	OC/II	GNR/III
Recaída/refractaria	GNR/III	OC/II	OC/II	OC/II

Bibliografía

- Craddock C, Hoelzer D, Komanduri KV. Current status and future clinical directions in the prevention and treatment of relapse following hematopoietic transplantation for acute myeloid and lymphoblastic

- leukemia. Bone Marrow Transplantation. 2019; 54: 6-16.
- Cornelissen JJ and Blaise D. Hematopoietic stem cell transplantation for patients with AML in first complete remission. Blood. 2016;127(1):62-70.
 - Döhner H, Elihu Estey E, Grimwade D et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. Blood. 2017 Jan 26; 129(4): 424-447.
 - EBMT handbook. 2019.
 - Scott BL, Pasquini MC, Logan BR et al. Myeloablative Versus Reduced-Intensity Hematopoietic Cell Transplantation for Acute Myeloid Leukemia and Myelodysplastic Syndromes. J Clin Oncol. 2017;35(11): 1154-61.
 - Sorror ML, Maris MB, Storb R et al. Hematopoietic cell transplantation (HCT)-specific comorbidity index: a new tool for risk assessment before allogeneic HCT. Blood. 2005 Oct 15;106(8):2912-9.
 - Freeman SD, Virgo P, Couzens S et al. Prognostic relevance of treatment response measured by flow cytometric residual disease detection in older patients with acute myeloid leukemia. J Clin Oncol. 2013;31(32):4123-4131.
 - Burchert A, Bug G, Fritz LV, Finke J, Stelljes M, Röhlig C et al. Sorafenib Maintenance After Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Acute Myeloid Leukemia with FLT3-Internal Tandem Duplication Mutation (SORMAIN). J Clin Oncol. 2020;38(26):2993–3002. doi: 10.1200/JCO.19.03345.
 - Craddock C, Jilani N, Siddique S, Yap C, Khan J, Nagra S et al. Tolerability and Clinical Activity of Post-Transplantation Azacitidine in Patients Allografted for Acute Myeloid Leukemia Treated on the RICAZA Trial. Biol Blood Marrow Transplant. 2016;22(2):385-90. doi: 10.1016/j.bbmt.2015.09.004.
 - Platzbecker U, Wermke M, Radke J, Oelschlaegel U, Seltsmann F, Kiani A et al. Azacitidine for treatment of imminent relapse in MDS or AML patients after allogeneic HSCT: Results of the RELAZA trial. Leukemia. 2012;26 (3):381-9. doi: 10.1038/leu.2011.234
 - Oran B, de Lima M, Garcia-Manero G, Thall PF, Lin R, Popat U et al. A phase 3 randomized study of 5-azacitidine maintenance vs observation after transplant in high-risk AML and MDS patients. Blood Adv. 2020;4 (21):5580-8. doi: 10.1182/bloodadvances.2020002544
 - Rambaldi A, Grassi A, Masciulli A, Boschini C, Mico MC, Busca A et al. Busulfan plus cyclophosphamide versus busulfan plus fludarabine as a preparative regimen for allogeneic haemopoietic stem-cell transplantation in patients with acute myeloid leukaemia: an open-label, multicentre, randomized, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2015;16(15):1525–36. doi: 10.1016/S1470-2045(15)00200-4

Leucemia mieloblástica aguda en pediatría

- Exceptuando aquellos pacientes que se encuentran en el grupo de riesgo favorable de LMA, el TCPH es la opción terapéutica recomendada como primera línea de tratamiento, luego de alcanzada RC1, reduciendo de manera considerable el riesgo de recaída en todos los grupos de riesgo.

Indicaciones (EBMT)

Trasplante Autólogo:

- En la actualidad no hay grupos que hayan podido demostrar la superioridad de la consolidación con trasplante autólogo frente a esquemas agresivos de poliquimioterapia.

Trasplante Alogénico:

La primera opción siempre es el trasplante relacionado, la segunda un donante no relacionado compatible.

- La primera opción siempre es el trasplante relacionado, la segunda un donante no relacionado compatible.
- La decisión de una unidad de cordón debe considerarse si el inóculo tiene la celularidad adecuada ($> 3 \times 10^7$ células nucleares totales $> 3 \times 10^7$).
- De acuerdo a la urgencia del TCPH debe pensarse en el trasplante haploide. Algunos equipos consideran que el trasplante haplo es la segunda opción de no tener rápidamente un donante no relacionado.
- Varios equipos pediátricos han comenzado a investigar el uso de trasplante haploide deplecionado con resultados preliminares que confirman que la remisión es similar a lo que se puede lograr usando otras fuentes.

Resumen de las indicaciones de trasplante

Estado de enfermedad	Alo DR histoiéntico	Alo DNR	Alo donante alternativo	Auto TCOH
1ª RC riesgo bajo	GNR	GNR	GNR	GNR
1ª RC riesgo alto/ respuesta tardía	S	OC	GNR	OC
1ª RC riesgo muy alto citogenético	S	S	OC	GNR
2ª RC	S	S	S	GNR
> 2ª RC	OC	Exper	Exper	GNR

Regímenes de acondicionamiento recomendados:

- ICT/Cy y Bu-Cy se asocian a resultados similares.
- RIC debería reservarse para situaciones especiales dentro de estudios controlados, pudiendo ser favorable para las recaídas tardías (>1 año) de un 1er TCPH, que lograra un RC2 y en donde la toxicidad relacionada al procedimiento exceda el 30%
- Nuevos agentes, como los inhibidores FLT3 o el empleo de las células CAR-T, pueden contribuir al tratamiento, especialmente en enfermedad resistente (ninguno de éstos aprobados y disponibles en Argentina).

Bibliografía:

- Willemze AJ, Geskus RB, Noordijk et al. HLA-identical haematopoietic stem cell transplantation for acute leukaemia in children: Less relapse with higher biologically effective dose of TBI. Bone Marrow Transplant. 2007; 39: 1-9.
- Duval M, Klein JP, Wensheng H et al. Hematopoietic stem-cell transplantation for acute leukemia in relapse or primary induction failure. J Clin Oncol. 2010; 28: 3730-3738.
- Carreras E, Dufour C, Mohty M, Kroger N. The EBMT Handbook, hematopoietic stem cell transplantation and cellular therapies. 2019, Ch.70:523-530.
- Locatelli F, Masetti R, Rondelli R et al. Outcome of children with high -risk acute myeloid leukaemia given autologous or allogeneic hematopoietic cell transplantation in the AIEOP AML-2002/01 study. Bone Marrow Transplant. 2015;50:181-8.
- Yaniv I, Krauss AC, Beohou E et al. Second hematopoietic stem cell transplantation for post-transplantation relapsed acute leukaemia in children: a retrospective EBMT-PDWP Study. Biol Blood Marrow Transplant. 2018;24(8):1629-42.

Síndromes mielodisplásicos (SMD)

- El trasplante alogénico es la única opción curativa para los pacientes con SMD.
- Sigue siendo controvertido definir qué pacientes se beneficiarán y el tiempo ideal para hacerlo.
- Evaluar al diagnóstico la eventual indicación del trasplante, así como durante la evolución de la enfermedad.
- Es necesario evaluar los siguientes aspectos:
 1. Grupo de riesgo del paciente
 2. Comorbilidades/Edad
 3. Disponibilidad de donante
 4. Necesidad o no de citorreducción

1. Grupo de riesgo

- IPSS int-2 y alto (R- IPSS intermedio-alto y muy alto): el trasplante debe considerarse como la primera opción terapéutica.
- IPSS bajo e int-1: se ha demostrado el beneficio de postergar el trasplante hasta signos de progresión (profundización de citopenias, aumento del número de blastos o progresión citogenética).

- En pacientes que debutan sin alteraciones citogenéticas ni blastos en sangre periférica, pero con citopenia/s severa/s, se considerará la posibilidad de realizar un trasplante temprano para evitar la mortalidad por sangrado, infección o sobrecarga de hierro.
- En pacientes con anormalidades del cromosoma 7 y cariotipo complejo la indicación de TCPH sería al momento del diagnóstico independientemente del grupo IPSS-R.
- En aquellos pacientes sin citogenética desfavorable y sin aumento de blastos, la presencia de ciertas anormalidades moleculares de peor pronóstico también indicaría la necesidad de considerar trasplante (nivel de recomendación D).

Tabla 1. Características de riesgo desfavorable para considerar estrategias de trasplante

IPSS-R alto y muy alto	Todos los pacientes elegibles para trasplante
IPSS-R bajo e intermedio	Pacientes elegibles para trasplante y con alguna de las siguientes características desfavorables: - Riesgo citogenético (según IPSS-R): pobre ($-7 \pm \text{del}(7q)$ o $\text{inv}(3)/\text{t}(3q)/\text{del}(3q)$ o tres anormalidades), muy pobre (más que tres anormalidades) o monosomal. - Incremento persistente de blastos: $> 50\%$ o $> 15\%$ de blastos en médula ósea. - Citopenias severas: recuento de neutrófilos menor a $0,3 \times 10^9/\text{L}$, plaquetas menor a $30 \times 10^9/\text{L}$, alto requerimiento transfusional 2 o más unidades por mes por 6 meses. - Anormalidades moleculares en los genes: <i>TP53</i>, <i>ETV6</i>, <i>NRAS</i>, <i>ASXL1</i> y <i>EZH2</i>

2. Comorbilidades/Edad

- Se utiliza el índice de Sorrow (HCT-CI). Un índice >2 se asoció a mayor MLE.
- El trasplante en pacientes mayores de 60 años, con buen PS, ha demostrado prolongar la sobrevida global comparado con hipometilantes o no trasplante.
- En pacientes que fallan al tratamiento con azacitidina el trasplante también ha evidenciado prolongar la sobrevida global.
- Los esquemas RIC han permitido que pacientes de mayor edad o con comorbilidades accedan al trasplante.

3. Disponibilidad de donante

- Con DR histoiéntico la SLE 5-10 años es cercana a 45%.
- Si no cuenta con DR histoiéntico se deberá definir si es candidato a un trasplante con DNR o haplooiéntico de acuerdo a disponibilidad y la urgencia del trasplante.

4. Necesidad o no de citorreducción

Citorreducción previa al trasplante, se decidirá de acuerdo a las siguientes circunstancias:

- Porcentaje de blastos en MO (ver capítulo de SMD alto riesgo)
 - Patrón de evolutividad de la enfermedad
 - Tiempo de demora para realizar el trasplante
 - Intensidad del acondicionamiento
- Previo a acondicionamientos MAC, el tratamiento previo puede agregar toxicidad y limitar el beneficio del mismo.
 - Esta situación sería diferente en caso de trasplante RIC
 - La comparación entre regímenes MAC y RIC proviene de estudios retrospectivos. Dos grandes series (EBMT y CIBMTR) mostraron igual SG. Sin embargo, no se realizó ajuste para comorbilidades.
 - Este último factor y el estado de la enfermedad al momento del trasplante deben guiar la elección del acondicionamiento pre-trasplante.

5. Acondicionamiento

- Busulfán EV + ciclofosfamida.
- Busulfán + fludarabina

- Entre los RIC, la mayoría son a base de fludarabina, combinado con melfalán o busulfán.

6. Manejo post-trasplante

- Pacientes de alto riesgo por blastos y/o citogenético adverso y aquéllos sometidos a trasplante con RIC deben tener monitoreo cercano del quimerismo (días +30,+60,+90 y de acuerdo a evolución).
- La caída del quimerismo debe llevar a reducción/suspensión de la inmunosupresión en ausencia de EICH.
- Si la recaída es obvia o persiste el quimerismo mixto se puede intentar lograr una quimera 100% D con infusión de linfocitos del donante.
- El mantenimiento con hipometilantes en pacientes de alto riesgo puede ser beneficioso, aunque la toxicidad en este contexto es considerable, por lo que las dosis deben ser menores que en el pretrasplante (azacitidina 32 mg/m²/día por 5 días o decitabina 10 mg/m²/día por 5 días cada 6 semanas).

Resumen de indicaciones de TCPH en SMD

Estado de la enfermedad	Alo DR histoiéntico	Alo DNR histoiéntico	Alo donante alternativo	Auto TCPH
AR, CRDM, AREB-1, AREB-2	S/II	S/II	S/II	GNR/III
LMAs en 1ª RC y 2ª RC	S/II	S/II	S/II	OC/II
Estadíos más avanzados	S/II	S/II	S/II	GNR/III

*AR= anemia refractaria. CRMD= citopenia refractaria con displasia multilineal. AREB-1= anemia refractaria con exceso de blastos. LMAs= leucemia mieloide aguda secundaria. RC= remisión completa. Donante relacionado bien compatible (well-matched): 10/10, 8/8; 9/10 (si diferencia en DQB1). Donantes alternativos: no relacionado parcialmente idéntico, sangre de cordón, haploideéntico.

Bibliografía

- Alatrash G, de Lima M, Hamerschlak N et al. Myeloablative reduced-toxicity i.v. busulfan-fludarabine and allogeneic hematopoietic stem cell transplant for patients with acute myeloid leukemia or myelodysplastic syndrome in the sixth through eighth decades of life. Biol Blood Marrow Transplant. 2011;17(10):1490-6.
- Brunner AM, Kim HT, Coughlin E et al. Outcomes in patients age 70 or older undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for hematologic malignancies. Biol Blood Marrow Transplant. 2013;19(9):1374-80.
- Cutler, CS, Lee SJ, Greenberg P et al. A decision analysis of allogeneic bone marrow transplantation for the myelodysplastic syndromes, delayed transplantation for low risk myelodysplasia is associated with improved outcome. Blood. 2004;104: 579-585.
- Della Porta MG, Alessandrino EP, Bacigalupo A et al. Predictive factors for the outcome of allogeneic transplantation in patients with MDS stratified according to the revised IPSS-R. Blood. 2014;123(15):2333-42.
- Devillier R, Bramanti S, Fürst S et al. T-replete haploidentical allogeneic transplantation using post-transplantation cyclophosphamide in advanced AML and myelodysplastic syndromes. Bone Marrow Transplant. 2016;51(2):194-8.
- de Lima M, Giralt S, Thall PF et al. Maintenance therapy with low-dose azacitidine after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for recurrent acute myelogenous leukemia or myelodysplastic syndrome: a dose and schedule finding study. Cancer. 2010;116(23):5420-31.
- de Witte T, Bowen D, Robin M et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for MDS and CMML: recommendations from an international expert panel. Blood. 2017;129(13):1753-62.
- Drozd-Sokołowska J, Gil L, Waszczuk-Gajda A et al. Azacitidine Use After Allogeneic Stem Cell Transplantation-Results From the Polish Adult Leukemia Group. Transplant Proc. 2016;48(5):1802-5.
- Greenberg PL, Tuechler H, Schanz J et al. Revised international prognostic scoring system for myelodysplastic syndromes. Blood. 2012; 120(12):2454-65.
- Koreth J, Pidala J, Perez WS et al. Role of reduced-intensity conditioning allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation in older patients with de novo myelodysplastic syndromes: an international collaborative decision analysis. J Clin Oncol. 2013;31(21):2662-70.

- Kröger N, Iacobelli S, Franke GN et al. Dose-Reduced Versus Standard Conditioning Followed by Allogeneic Stem-Cell Transplantation for Patients With Myelodysplastic Syndrome: A Prospective Randomized Phase III Study of the EBMT (RICMAC Trial). *J Clin Oncol*. 2017;35(19):2157-64.
- Lee J-H, Lee J-H, Lim S-N et al. Allogeneic hematopoietic cell transplantation for myelodysplastic syndrome: prognostic significance of pre-transplant IPSS score and comorbidity. *Bone Marrow Transplant*. 2010;45(3):450-7.
- Lim Z, Brand R, Martino R et al. Allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation for patients 50 years or older with myelodysplastic syndromes or secondary acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol*. 2010;28(3):405-411.
- Luger SM, Ringdén O, Zhang MJ et al. Similar outcomes using myeloablative vs reduced-intensity allogeneic transplant preparative regimens for AML or MDS. *Bone Marrow Transplant*. 2012;47(2):203-11.
- McClune BL, Weisdorf DJ, Pedersen TL et al. Effect of age on outcome of reduced-intensity hematopoietic cell transplantation for older patients with acute myeloid leukemia in first complete remission or with myelodysplastic syndrome. *J Clin Oncol*. 2010;28(11):1878-1887.
- Platzbecker U, Shetelig J, Finke J et al. Allogeneic hematopoietic cell transplantation in patients age 60-70 years with de novo high-risk myelodysplastic syndrome or secondary acute myelogenous leukemia: comparison with patients lacking donors who received azacitidine. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2012;18(9):1415-21.
- Prébet T, Gore SD, Esterni B et al. Outcome of high-risk myelodysplastic syndrome after azacitidine treatment failure. *J Clin Oncol*. 2011;29(24):3322-7.
- Pohlen M, Groth C, Sauer T et al. Outcome of allogeneic stem cell transplantation for AML and myelodysplastic syndrome in elderly patients (≥ 60 years). *Bone Marrow Transplant*. 2016;51(11):1441-1448.
- Pusic I, Choi J, Fiala MA et al. Maintenance Therapy with Decitabine after Allogeneic Stem Cell Transplantation for Acute Myelogenous Leukemia and Myelodysplastic Syndrome. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2015;21(10):1761-9.
- Scott BL, Pasquini MC, Logan BR et al. Myeloablative Versus Reduced-Intensity Hematopoietic Cell Transplantation for Acute Myeloid Leukemia and Myelodysplastic Syndromes. *J Clin Oncol* 2017;35(11):1154-61.
- Sorror ML, Maris MB, Storb R et al. Hematopoietic cell transplantation (HCT)-specific comorbidity index: a new tool for risk assessment before allogeneic HCT. *Blood*. 2005 Oct 15;106(8):2912-9.
- Steensma DP. Myelodysplastic syndromes current treatment algorithm 2018. *Blood Cancer J*. 2018;8(5):47.
- Yam C, Crisalli L, Luger SM et al. Unrelated donors are associated with improved relapse-free survival compared to related donors in patients with myelodysplastic syndrome undergoing reduced intensity allogeneic stem cell transplantation. *Am J Hematol*. 2016;91(9):883-7.

Síndromes mielodisplásicos en pediatría

- Grupo heterogéneo de desórdenes clonales, <5% de todas las enfermedades malignas hematológicas de la infancia
- Comparten con la población adulta la AREB y AREB-T, pero el más frecuente de los SMD en pediatría es la leucemia mielomonocítica juvenil (LMMJ). Este trastorno puede presentar remisión espontánea pero no hay marcadores biológicos ciertos para establecer esta evolución, salvo en el síndrome de De Noonan.

Indicaciones

- El trasplante es el único enfoque curativo.
- El trasplante DR y DNR están indicados, tanto con MO como CPHSP. Debe considerarse la opción clínica del donante alternativo con algún grado de discordancia para los casos en los que no se encuentra donante.
- Actualmente se demostró que en SMD la sobrevida es menor con progenitores hematopoyéticos de cordón umbilical.
- En LMMJ recaída después de un trasplante alogénico:

1. La DLI no es una medida eficaz
2. Se puede rescatar a 30% de los pacientes con 2º trasplante (mismo donante o donante diferente), con la reducción de la profilaxis EICH.

Acondicionamiento:

- Recomendación del EBMT: Bu-Cy-Mel, aunque se pueden contemplar casos especiales de regímenes a base de fludarabina.

Resumen de las indicaciones de trasplante

Estado de la enfermedad	Auto TCPH	Alo DR histoiéntico	Alo DNR histoiéntico	Alo donante alternativo
SMD y LMMC juvenil	GNR/III	S/II	S/II	OC/II

Bibliografía

- Madureira AB, Eapen M, Locatelli F, on behalf of the Eurocord-European Blood and Marrow Transplant Group; Center of International Blood and Marrow Transplant Registry; European Working Group on childhood MDS. Analysis of risk factors influencing outcome in children with myelodysplastic syndrome after unrelated cord blood transplantation. *Leukemia*. 2011; 25: 449-454.
- Marks DI, Khattry N, Cummins M et al. Haploidentical stem cell transplantation for children with acute leukaemia. *Br J Haematol*. 2006; 134: 196-201.

Leucemia linfática crónica (LLC)

La LLC es una indicación poco frecuente de TCPH.

Quienes requieren tratamiento tienen la opción de varias combinaciones de inmuno-quimioterapia (IQT) y varios inhibidores de vías de señalización (IVS): de la Bruton kinasa (ibrutinib), de fosfoinositol 3-kinasa (idelalisib) y de BCL2 (venetoclax) con excelente relación riesgo-beneficio.

El uso secuencial del tratamiento disponible ofrece buena supervivencia a largo plazo. Sólo una minoría de pacientes muestra enfermedad resistente con las opciones de tratamiento actuales y requiere aloTCPH.

Auto TCPH

- El autoTCPH no está indicado en el tratamiento de la LLC.
- Los pacientes que se han beneficiado de este enfoque en el pasado son también los que tienen más probabilidades de responder a la inmunoterapia convencional.
- **En síndrome de Richter (SR):**
 - El autoTCPH puede erradicar el SR pero no la LLC.
 - La modalidad autoTCPH seguido de RIC aloTCPH puede resultar efectiva en pacientes aptos que han demostrado quimiosensibilidad.

Alo TCPH. Indicaciones:

1. Historia de SR
2. LLC asociada a MDS secundaria al tratamiento
3. LLC de riesgo alto (RA) que falló por lo menos a un IVS

RA: se define clínicamente por enfermedad refractaria o recidivante dentro de los 2 años de IQT y biológicamente por anormalidades de TP53.

RA I: LLC refractaria pero que responde completamente a los IVS debe tratarse con estos fármacos, y Alo-TCPH sigue siendo una opción solo en pacientes seleccionados.

RA II: LLC refractaria tanto a IQT e IVS han agotado sus principales opciones terapéuticas farmacológicas y deben considerarse para terapias celulares, incluidas las células CAR-T y el alo-TCPH, en pacientes elegibles.

- El aloTCPH logra el control de enfermedad por largo plazo en aproximadamente el 40% de los pacientes de mal pronóstico.

- Los acondicionamientos MAC generan alta morbi-mortalidad, considerando que la mayoría de los pacientes son añosos. Los RIC han demostrado menor toxicidad sin comprometer el injerto ni la actividad anti-tumoral.
- El estado de remisión pre TCPH tiene impacto pronóstico (SG a 5 años 80% para los pacientes que se trasplantan en RC/RP).
- La enfermedad activa refractaria continúa siendo un predictor desfavorable.

En caso de recaída post TCPH:

- La infusión de linfocitos del donante (ILD) resulta una estrategia útil
- Habitualmente son sensibles a la terapia de rescate.

Tratamientos combinados: nuevas drogas + TCPH

- No hay estudios comparativos entre las nuevas drogas y el TCPH.
- Está claro que a mejor respuesta, mejor resultado del TCPH.
- Considerar nuevas drogas para profundizar respuesta pre TCPH en casos muy seleccionados.

Se sugiere referir al paciente a un centro de trasplante una vez que su enfermedad demostró ser refractaria al menos a un IVS para obtener consulta con un especialista en la especialidad y tomar decisiones conjuntas.

Resumen de las indicaciones de TCPH en LLC

Estado de la enfermedad	Auto TCPH	Alo DR histoiéntico	Alo DNR histoiéntico	Alo donante alternativo
LLC riesgo alto	GNR/III	S/II	S/II	OC/II
Richter	S/II	S/II	OC/III	OC/III

Bibliografía

- Dreger P et al. Managing high-risk CLL during transition to a new treatment era: stem cell transplantation or novel agents? Blood. December 2014, vol 124:3841-9.
- Fabienne McClanahan and John Gribben. Transplantation in CLL: does it still matter in the era of novel targeted therapies? Hematol Oncol Clin North Am. 2014 December, 28(6):1055-1071.
- Fabienne McClanahan and John Gribben. New Insights Into Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Chronic Lymphocytic Leukemia: A 2015 Perspective. Clinical Advances in Hematology & Oncology. Volume 13, Issue 9 September 2015.
- Hahn M, Bottcher S, Dietrich S et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for poor-risk CLL: dissecting immune-modulating strategies for disease eradication and treatment of relapse. Bone Marrow Transplant. 2015;50:1279-85.
- Kramer I, Stilgenbauer S, Dietrich S et al. Allogeneic hematopoietic cell transplantation for high-risk CLL: 10-year follow-up of the GCLLSG CLL3X trial. Blood. 2017;130:1477-80.
- Schwarzbich et al. Allogeneic Transplantation for Chronic Lymphocytic Leukemia in the Age of Novel Treatment Strategies. Allogeneic Stem Cell Transplantation in Chronic Lymphocytic Leukemia: An Archaic Intervention or a Necessary Evil? Oncology Journal. Junio 2016.
- Sorror ML, Storer BE, Sandmaier BM et al. Five-year follow-up of patients with advanced chronic lymphocytic leukemia treated with allogeneic hematopoietic cell transplantation after nonmyeloablative conditioning. J Clin Oncol. 2008;26:4912-20.
- The EBMT Handbook 7° edición, 2019.
- Van Gelder M, de Wreede LC, Bornhauser M et al. Longterm survival of patients with CLL after allogeneic transplantation: a report from the European Society for Blood and Marrow Transplantation. Bone Marrow Transplant. 2017;52:372-80.

Leucemia mieloide crónica (LMC)

- Tratamiento de primera línea en pacientes en fase crónica: los inhibidores de tirosina kinasa (ITK) mejoran la SG en comparación con el TCPH (mayor morbi/mortalidad) pero éste es la única terapéutica curativa en la LMC.
- Considerar el alo TCPH pacientes con LMC en fase acelerada (FA) y/o crisis blástica (CB) o en pacientes de alto riesgo:
 - ✓ presencia de mutaciones.
 - ✓ pérdida de respuesta molecular.
 - ✓ resistencia 1ª o 2ª a imatinib e ITK de 2ª generación.
 - ✓ evolución clonal (alteraciones citogenéticas aparte del cromosoma Phi, en especial trisomía 8).
- En pacientes con FA/CB se recomienda lograr una 2ª fase crónica con quimioterapia y/o ITK para obtener mejores resultados.
- El estado de la LMC (FA-CB) y el estado clínico del paciente impactan en el resultado del TCPH, no así los ITK utilizados previamente.
- Los regímenes de acondicionamiento mieloablativos son preferidos (mejor SG, menor recaída). Se puede considerar el uso de regímenes de intensidad reducida en pacientes añosos o con comorbilidades.

Indicaciones aceptadas de alo TCPH

- 1ª fase crónica con falla o pérdida de respuesta al tratamiento con ITK de segunda línea.
- fase crónica con intolerancia al tratamiento con ITKs.
- fase acelerada o crisis blástica o más de 1ª fase crónica.
- pacientes con desarrollo de mutaciones complejas y resistentes a ITK de 2ª/3ª generación.

En el caso de la mutación T315I considerar el TCPH según el estado del paciente, la disponibilidad de donante versus el tratamiento con ponatinib.

Resumen de las indicaciones de TCPH en LMC

	Traspl. autól.	Tx Alo DR	Tx Alo DNR (10/10)	Tx Alo (don alternativo)
1ª FC, falla a ITK 2ª o 3ª generación	GNR/II	S/II	S/II	OC/III
FA/CB o >1 FC	GNR	S/II	S/II	OC/II

Bibliografía

- Arbner DA y col. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. Blood. 2016;127 (20).
- Baccarani M, Deininger MW, Rosti G y col. European Leukemia Net recommendations for the management of chronic myeloid leukemia 2013. Blood. 2013; 122(6):872-884.
- NCCN Guidelines CML version 4.2018.
- The EBMT Handbook. Edición, 2019.
- Chalandon Y, Sbianchi G, Hoek J y col. Allogenic stem cell transplantation in patients with CMP-CP in the era of third generation tyrosine kinase inhibitors: a study by the CMWP of the EBMT. EBMT annual meeting. Lisbon, Portugal, 2018.

Mielofibrosis (MF)

- El aloTCPH es el único tratamiento potencialmente curativo.
- Debido a la morbi-mortalidad relacionada al procedimiento se recomienda ofrecer el mismo a pacientes menores de 70 años con adecuado estado funcional cuya expectativa de vida sin trasplante sea inferior a 5 años en base a los modelos pronósticos de MF.

Indicaciones de aloTCPH
• IPSS, DIPSS o DIPSS-plus: riesgo intermedio-2 o alto • MIPSS70-plus versión 2.0 riesgo alto* • GIPSS: riesgo intermedio 2 o alto** • MYSEC-PM intermedio 2 o alto*** • <65 años DIPSS plus intermedio-1 + - Requerimiento de transfusión de glóbulos rojos - Citogenético desfavorable - Más de 2% de blastos circulantes - Triples negativos y/o ASXL1(+)

*/** Incluye información molecular por NGS de mal pronóstico

*** aplicable sólo a mielofibrosis secundaria

Recientemente se ha diseñado un sistema específico para predecir mortalidad asociada al aloTCPH en pacientes con MF que incluye las siguientes variables:

MTSS (Myelofibrosis Transplant Scoring System)						
Edad (años)	Plaquetas (mm ³)	Leucocitos (/mm ³)	PS Karnofsky (%)	Mutación iniciadora	Mutaciones adicionales	Donante
>57 (1)	< 150.000 (1)	> 25.000 (1)	< 90 (1)	CALR/ MPL negativas (2)	ASXL1+ (1)	No relacionado con diferencia HLA (2)

Grupos de riesgo	Puntos	SG a 5 años/MRT* (%)
Bajo	0-2	90/10
Intermedio	3-4	77/22
Alto	5	50/36
Muy alto	6-9	34/57

*Mortalidad relacionada al trasplante

Se recomienda el análisis combinado de los diferentes modelos pronósticos para la toma de decisiones.

Resumen indicaciones de alo-TCPH en mielofibrosis

Estado de la enfermedad	Alo DR histoiéntico	Alo DNR histoiéntico	Alo donante alternativo	Auto TCPH
DIPSS Inter/Alto	S/II	S/II	S/III	GNR

Régimen de acondicionamiento (RA)

Intensidad del acondicionamiento

Edad/Índice de Sorrow	Intensidad del acondicionamiento
< 45 años	Considerar MAC
>45 años o HCT-CI > 3	Considerar RIC

Acondicionamientos recomendados	
Mieloablativos	Intensidad reducida
BuCy TBICy BuFlu TBF	TBI 200cGy-fludarabina BuFlu +/- globulina antilinfocitaria FluMel +/- globulina antilinfocitaria FluMel TBI2Gy Ciclofosfamida-thiotepa

Los RA más utilizados son BuCy como MAC y como RIC FluMel y FluBu. Los estudios que compararon FluMel con FluBu encontraron que FluMel tiene mayor MRT pero también un mayor control de la enfermedad (mejor PFS y mejor quimerismo), por consiguiente la sobrevida global es comparable.

Otras consideraciones pre trasplante con impacto en resultados post:

Hipertensión portal

Hipertensión pulmonar

Sobrecarga de hierro. Recordar quelar los pacientes con sobrecarga de hierro previo al trasplante.

¿Tratamiento de la esplenomegalia previo al trasplante?

- Otras consideraciones pre trasplante con impacto en resultados post:
- Hipertensión portal
- Hipertensión pulmonar
- Sobrecarga de hierro. Recordar quelar los pacientes con sobrecarga de hierro previo al trasplante.

¿Inhibidores de JAK2 previo al trasplante?

- Beneficios teóricos del uso en pre trasplante:
 - La disminución de la esplenomegalia disminuiría el riesgo de falla del injerto.
 - La mejoría del estado funcional y caquexia del paciente disminuiría la MRT.
 - La disminución de las citoquinas inflamatorias disminuiría el riesgo de EICH.
- Riesgos del uso en pretrasplante:
 - Reacción de aumento rebote de citoquinas con la suspensión, con recaída aguda de los síntomas y la esplenomegalia
 - El riesgo de esta reacción puede disminuirse con una reducción gradual del inhibidor (2 semanas) y con el uso transitorio de corticoides.
- Tener en cuenta que se obtienen mejores resultados si el trasplante se realiza cuando el paciente se encuentra aún en respuesta al ruxolitinib que cuando pierde dicha respuesta.

Pronóstico

- No hay ensayos clínicos randomizados comparando trasplante alogénico con otros tratamientos, ni RA mieloablativo vs no mieloablativo.
- La SG a más de 3 años varía de 30-61% en trasplante MAC vs 31-67% en RIC, siendo la SLP de 15-39% y 17-51% respectivamente.

Trasplante relacionado vs no relacionado

- Un análisis del CIBMTR con 233 pacientes que recibieron un trasplante RIC, reveló como único predictor negativo el uso de un donante no relacionado (SG 5 años fue de 56%, 48% y 34% para DR, DNR histoiéntico y DNR con discordancia respectivamente, $p=0,02$).
- El estudio prospectivo MPD-RC 101 comparó TCPH con DR histoiéntico vs con DNR y obtuvo una SG 2 años de 75% vs 32% respectivamente.
- Resultados de trasplante haploidéntico: si bien son aún preliminares, datos recientes del grupo EBMT evidencian una sobrevida a 5 años de sólo 38%.

Manejo postrasplante

- En general la remisión de la fibrosis tarda 6 meses (rango 15 días a 23 meses), siendo más rápidamente observada en trasplantes mieloablativos.
- El uso de ruxolitinib postrasplante es aún experimental.
- Los pacientes con mutación JAK2 V617F que post TCPH no alcanzan remisión molecular o tienen recaída molecular son candidatos a DLI.
- La mediana de negativización del molecular es a los 96 días. Los pacientes con molecular detectable a más de 6 meses post TCPH tienen un riesgo significativamente mayor de recaer.
- También puede monitorearse la enfermedad mínima residual con CALR y MPL.
- En caso de mala función del injerto con quimerismo mixto y sin EICH:
 - suspender agentes mielotóxicos (micofenolato, bactrim, ganciclovir).
 - utilizar EPO y/o filgrastim y/o análogos de la trombopoyetina según la citopenia.
 - En caso de citopenia tardía la infusión boost con selección de células CD34+ es una opción terapéutica.

Bibliografía

- Daniel A et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*. 2016;127(20):2391-2405.
- Vannucchi AM et al. On behalf of the ESMO Guidelines Committee Philadelphia chromosome-negative chronic myeloproliferative neoplasms: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2015;26 (Supplement 5): v85-v99.
- Barbui T et al. Philadelphia-Negative Classical Myeloproliferative Neoplasms: Critical Concepts and Management Recommendations From European LeukemiaNet. *J Clin Oncol*. 2011;29:761-770.
- Tefferi A. How I treat myelofibrosis. *Blood*. 2011;117(13):3494-3504.
- Reilly J et al Guideline for the diagnosis and management of myelofibrosis. *BJH*. 2012, 158, 453-471.
- Bacigalupo A et al. Allogeneic hemopoietic SCT for patients with primary myelofibrosis: a predictive transplant score based on transfusion requirement, spleen size and donor type. *Bone Marrow Transplantation*. 2010;45, 458-463.
- Samuelson S. Allogeneic haematopoietic cell transplantation for myelofibrosis in 30 patients 60-78 years of age. *British Journal of Haematology*. 2011, 153, 76-82.
- Mascarenhas J. Looking forward: novel therapeutic approaches in chronic and advances phases of myelofibrosis. *Hematology*. 2015.
- Kroger NM et al. Indications and management of allogeneic stem cell transplantation in primary myelofibrosis: a consensus process by an EBMT/ELN international working group.
- Rondelli D et al. MPD-RC prospective study of reduced-intensity allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients with myelofibrosis. *Blood*. 2014; 124(7):1183-1191.
- EBMT Handbook 2019.
- Nasha Farhadfar, Ayalew Tefferi. Allogeneic Hematopoietic Stem-Cell Transplantation for Myelofibrosis: A practical Review. *Asco pub.org*, Vol12, Issue 7, 2016.
- Kroger et al. Outcome after Transplantation According to Reduced-Intensity Conditioning Regimen in Patients Undergoing Transplantation for Myelofibrosis. *Biol Blood Marrow Transplant*. 22 (2016) 1206-1211.
- Bonifacio M et al. The rol of allogeneic stem cell transplant in myelofibrosis in the era of JAK inhibitors: a case based review. *Bone Marrow Transplantation*. 2020;55:708-716
- 15. Mothy M et. al. Allogeneic haematopoietic cell transplantation for myelofibrosis: a real-life perspective. 2021 British Society for Haematology and John Wiley & Sons Ltd doi:10.1111/bjh.174
- Gagelmann et al. Comprehensive clinical-molecular transplant scoring system for myelofibrosis undergoing stem cell transplantation. *Blood*. 2019;133(20):2233-2242).
- Passamonti F. Stem cell transplant in MF: it's time to personalize. Comment on Gagelman et al, page 2233. *Trasnsplantation*. *Blood*. 2019. 133 (20).
- McLornan DP et al. Allogeneic haematopoietic cell transplantation for myelofibrosis: proposed definitions and management strategies for graft failure, poor graft function and relapse: best practice recom-

mendations of the EBMT Chronic Malignancies Working Party. Leukemia. Mayo 2021.

- McLornan D. PState-of-the-art review: allogeneic stem cell transplantation for myelofibrosis in 2019. Haematologica 2019 Volume 104(4):659-668

Linfoma no Hodgkin (LNH)

LNH Difuso células grandes B (LDCGB)

- El pronóstico de los pacientes con LDCGB recaído o refractario es malo con los esquemas de quimioterapia de rescate.
- Existe un consenso entre las guías EBMT 2019 y ASBMT 2015 en que el trasplante autólogo y, en menor medida, el alogénico constituyen el tratamiento de elección según la situación clínica en la que se encuentra el paciente.

Auto TCPH

LDCGB recaído y/o refractario primario quimiosensible

- Constituye el estándar de tratamiento, basado en el trabajo de Phillip y col. que demostró beneficio en la SG y SLE en la era pre rituximab.
- Estos hallazgos se confirmaron luego de introducida la inmunoterapia con anti CD20.
- Los mejores resultados se obtienen en los pacientes cuya recaída ocurrió luego de 12 meses, con bajo IPI, que recibieron rituximab en 1ª línea, menor volumen de enfermedad al trasplante y tomografía por emisión de positrones (PET) negativa.
- Un análisis de este mismo grupo de reciente publicación demostró que incluso los pacientes que logran la remisión tras tercera línea se benefician del trasplante autólogo.

LDCGB en 1ª RC

- El rol del TCPH en el LDCGB en 1ª RC es controvertido. Un metanálisis Cochrane del 2008 sugiere un beneficio para los pacientes con IPI elevado (2-3).
- Sin embargo, un estudio prospectivo del 2013 conducido por grupo SWOG demostró un incremento en la SLE pero no en la SG cuando se comparó consolidación con auto TCPH luego de inducción con 6 ciclos de esquema tipo R-CHOP vs los que recibieron 8 ciclos.
- Las guías de EBMT 2019, al igual que NCCN 2021, consideran la consolidación con trasplante autólogo en 1ª RC para pacientes con linfoma B de alto grado (NOS o double-triple-hit).
- Pacientes con linfoma primario de SNC (habitualmente histología de DCBG).

LDCGB refractario primario y/o recaído quimiorresistente

- En este grupo de pacientes no está recomendado el trasplante autólogo. Se requieren nuevas aproximaciones terapéuticas. El trasplante alogénico sería una opción clínica.

Alo TCPH

- Aunque varios estudios han demostrado la posibilidad de alcanzar una SLE prolongada luego del alo TCPH en LNH, el rol del mismo en pacientes con LDCGB sigue siendo limitado.
- Teniendo en cuenta los riesgos de MRT de acuerdo a la edad y comorbilidades, se considera estándar de tratamiento para recaída post trasplante autólogo quimiosensible y una opción clínica para pacientes con enfermedad refractaria o recaída dentro de los 12 meses de alcanzada la 1ª RC.
- En relación al uso de donantes haploidenticos, un estudio de registro del CIBMTR, que analizó trasplantes de intensidad reducida en pacientes con linfomas, concluyó que los resultados son similares al trasplante alogénico histoidéntico relacionado (SLE a 3 años 45% vs 41%, p=0.6).

Acondicionamientos:

- Para los autoTCPH los acondicionamientos recomendados son CVB (carmustina, ciclofosfamida y etopósido) o BEAM (carmustina, etopósido, citarabina y melfalán).
- En los alogénicos, los RIC se basan en fludarabina combinada generalmente con melfalán o busulfán.

Consolidación/mantenimiento:

- No existe evidencia que demuestre el beneficio de este tipo de terapias post trasplante autólogo ni alogénico. El estudio CORAL, publicado en el año 2012, no encontró beneficios en los pacientes que recibieron rituximab de mantenimiento post trasplante autólogo.

Terapia células T receptor antigénico quimérico

- En la actualidad han sido aprobadas por la agencia americana y europea de medicamentos (FDA y EMA respectivamente), no así por la agencia nacional (ANMAT), el uso de células CAR-T (células T con receptor antigénico quimérico por sus siglas en inglés) para pacientes con LNH DCBG refractario o recaída temprana (dentro de los 12 meses) al trasplante autólogo.

Resumen de las indicaciones de TCPH en LNHDCBG

Estado de la enfermedad	Auto TCPH	Alo DR histoi déntico	Alo DNR histoi déntico	Alo donante alternat
1ª RC IPI intermedio-alto/alto	OC/I	GNR/III	GNR/II	GNR/II
Refractario primario o recaída 1ª línea quimiosensible	S/II	OC/II	OC/II	Exper/III
Recaída TCPH autólogo quimiosensible	GNR/III	S/II	S/II	OC/III
Refractario primario/resistente	OC/II	OC/II	OC/III	Exper/III
Linfoma primario SNC	S/I	GNR/III	GNR/II/	GNR/III

Bibliografía

- Philip T et al. Autologous bone marrow transplantation as compared with salvage chemotherapy in relapse of chemotherapy-sensitive non-Hodgkin lymphoma. NEJM. 1995; 333(23):1540-1545.
- Gisselbrecht C et al. Salvage regimens with autologous transplantation for relapsed large B cell lymphoma in the rituximab era. J Clin Oncol. 2010; 28:4184- 4190.
- Sauter C et al. Prognostic value of FDG-PET prior to autologous stem cell transplantation for relapsed and refractory diffuse large B-cell lymphoma. Blood. 2015, 125(16): 2579-2581.
- Van Den Neste E et al. Outcome of patients with relapsed diffuse large B-cell lymphoma who fail second-line salvage regimens in the International CORAL study. BMT. 2016, 51(1): 51-57.
- Greb A et al. High - dose chemotherapy with autologous stem cell transplantation in first line treatment of aggressive non-Hodgkin lymphoma (NHL) in adults. Cochrane Database System Rev .2008; 23, 1: CD004024.
- Stiff P et al. Autologous Transplantation as Consolidation for Aggressive Non-Hodgkin's Lymphoma. NEJM. 2013; 369(18): 1681-1690.
- Ghosh N et al. Reduced-Intensity Transplantation for Lymphomas using Haploidentical related donors versus HLA-matched sibling donors: A center for international blood and marrow transplant research analysis. JCO. 2016, 34(26): 3141-3149.
- Duarte R et al. Indications for haematopoietic stem cell transplantation for haematological diseases, solid tumors and immune disorders: current practice in Europe, 2019. Bone Marrow Transpl. 2019; 54:1525-52.
- NCCN guidelines. B-cell lymphomas. Version 4.2021.(<https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1480>)

LNH folicular

- El trasplante hematopoyético en el LNH folicular continúa siendo una opción terapéutica efectiva a considerar en la actualidad, a pesar del advenimiento de múltiples terapias dirigidas.
- El trasplante autólogo no debe ser considerado como una opción curativa en la mayoría de los pacientes, aunque puede lograr control duradero de la enfermedad en pacientes seleccionados, incluso observándose una meseta en la curva de SG más allá de los 8 años de seguimiento, en una cohorte prospectiva del *NCCN NHL database*.

Auto TCPH

LNH folicular en 1ª RC

- Un metanálisis (4 trabajos randomizados que compararon el TCPH vs quimioterapia en pacientes con LF avanzado libres de tratamiento) observó una tendencia de mejor SLP con el trasplante, sin diferencias en la SG. Sólo 2 trabajos incluyeron regímenes de primera línea con rituximab.
- Teniendo en cuenta la MRT, actualmente el TCPH autólogo no está indicado como consolidación en los pacientes en 1RC o RP.

LNH folicular recaído

- El TCPH en pacientes con LF recaído contribuye con una SG de alrededor del 50%, la cual se mantiene en el seguimiento a largo plazo.
- Dos estudios previos, uno colaborativo entre los grupos GELA/GOELAMS y otro del grupo alemán para el estudio de linfomas de bajo grado, demostraron que la consolidación con autoTCPH se asocia a mejor SG y mayor SLP, incluso en aquellos pacientes que recibieron esquemas de 1ra línea con rituximab y aquéllos de alto riesgo identificados por POD24.
- Un trabajo retrospectivo colaborativo del CIBMTR y National LymphoCare Study group, demostró que el realizar un TCPH autólogo en pacientes con LNH folicular que experimentaron falla temprana al tratamiento previo (recaída / progresión dentro el año de haber finalizado el tratamiento anterior) se asoció a mejor sobrevida global para este grupo.
- No hay una recomendación referida al régimen de acondicionamiento, siendo aquéllos basados en carmustina (BEAM, CBV) los más utilizados en nuestro medio.
- En la actualidad se acepta la indicación de TCPH autólogo como consolidación, en aquellos pacientes que obtienen una 2da. remisión quimiosensible, sobre todo en pacientes con recaídas tempranas.

LNH folicular transformado

- No hay evidencia de beneficio de realizar consolidación con TCPH en 1ra. RC en pacientes con LF transformado que no han recibido inmuoquimioterapia previa para el LF.
- En caso de transformación posterior a una primera línea de tratamiento, está recomendado el auto TCPH previo rescate con quimioterapia, aunque los resultados son inferiores cuando se compara con pacientes no transformados.

Rol del mantenimiento post TCPH autólogo

- Existe poca evidencia sobre el beneficio del uso de mantenimiento posterior al TCPH.
- Un trabajo prospectivo randomizado del EBMT con 280 pacientes, que comparó mantenimiento (4 dosis de rituximab) vs. observación, se observó beneficio en la SLP a favor del mantenimiento (56% vs. 37%; HR 0.66), sin beneficio en SG. Esta cohorte estaba constituida por pacientes que no habían recibido rituximab en el tratamiento previo,
- No hay consenso ni recomendación para el uso de mantenimiento en el post trasplante.

Alo TCPH

- Potencialmente curativo se asocia a baja tasa de recaída (menor al 20% a 5 años cuando es realizado en 2da RC o en aquellos casos en los cuales se realizó como primera modalidad de trasplante) pero con alta tasa de mortalidad relacionada al procedimiento (MRT), entre 11 a 35% a 2 años.
- RIC permite extender el uso a mayores de 50 años en pacientes en 3ª remisión o posterior, con enfermedad agresiva, pacientes en recaída post auto TCPH, y en transformación. En pacientes refractarios es una opción clínica con baja tasa de SLP.
- El uso de esquemas mieloablativos resulta un factor pronóstico negativo.
- Entre los factores de riesgo para una mayor MRT se encuentran la enfermedad refractaria, uso de MO como fuente de CPH y haber recibido más de 3 líneas previas de quimioterapia.
- En trasplante haploidéntico, una publicación retrospectiva reciente del CIBMTR demostró una SLP y SG similar al trasplante alogénico relacionado histoiéntico con el uso de RIC (SLP 1-3 años 75-66% vs 75-64% y SG 1-3 años 75-70% vs 82-73%). Se reporta similar toxicidad asociada al régimen, pero

con menor tasa de EICH agudo y crónico en trasplante haploidéntico.

Resumen de las indicaciones de TCPH en LNH folicular (EBMT; ASTCT)

Estado de la enfermedad	Auto TCPH	Alo DR his-toidéntico	Alo DNR histoidéntico	Alo donante alternativo
Linfoma folicular en 1ra RC, no transformado	GNR/II	GNR/III	GNR/III	GNR/III
Linfoma folicular en 1ra RC, transformado	OC/II	GNR/III	GNR/III	GNR/III
Linfoma folicular refractario primario, quimiosensible	S / II	GNR/III	GNR/III	GNR/III
Recaída quimiosensible; ≥ 2da remisión (incluye POD 24)	S / II	OC/III	OC/III	GNR/III
Recaída quimiosensible; LF transformado ≥ 2da remisión	S / II	OC/III	OC/III	GNR/III
Recaída Tx autólogo quimiosensible	GNR/III	S/II	S/II	OC/III
Refractarios	GNR/III	OC/II	OC/II	OC/III

Bibliografía

- Kahl B and Yang D. Follicular Lymphoma: evolving strategies Blood. 2016; 127 (17): 2055- 2063.
- Evens A, Vanderplas A, La Casce A, Crosby A, Nademanee A et al. Stem cell transplantation for follicular lymphoma relapsed/refractory after prior rituximab: a comprehensive analysis from the NCCN lymphoma outcomes project. Cancer. 2013;119(20): 3662-3671
- Casaday R and Gopal A. What is the role of transplantation for indolent lymphoma? JCO. 2012; 494 - 500.
- Le Gouill S, De Guibert S, Planche L, Brice P, Dupuis J et al. Impact of the use of autologous stem cell transplantation at first relapse both in naive and previously rituximab exposed follicular lymphoma patients treated in the GELA/GOELAMS FL2000 study. Haematologica. 2011;96(8) :1128-1135
- Jurinovich V, Metzner B, Pfreundschuh M, Schmitz N, Keller U et al. Autologous Stem Cell Transplantation for patients with early progression of follicular lymphoma: a follow-up study of two randomized trials from the German Low Grade Lymphoma Study Group. Biol Blood Marrow Transplant. 2018;24: 1172-1179
- Casulo C, Friedberg J, Ahn KW, Flowers C, DiGillio A et al. Autologous Transplantation in Follicular Lymphoma with Early Therapy Failure: A NLCS and CIBMTR Analysis. Blood Marrow Transplant. 2018 ;24(6) :1163-1171
- Al Khabori M, de Almeida J, Guyatt G. Autologous Stem Cell Transplantation in follicular lymphoma: a systematic review and meta-analysis. J Natl Cancer Inst. 2012;104:18-28.
- Robinson SP et al. The outcome of reduced intensity allogeneic stem cell transplantation and autologous stem cell transplantation when performed as a first transplant strategy in relapsed follicular lymphoma: an analysis from the Lymphoma Working Party of the EBMT. Bone Marrow Transplantation. 2013;48, 1409-1414.
- Oliansky D, Gordon L et al. The role of cytotoxic therapy with hematopoietic stem cell transplantation in the treatment of follicular lymphoma: an evidence - based review. Biol Blood Marrow Transpl. 2010; 16: 443-468.
- Reddy N, Savani B. Treatment options for transformed lymphoma: incorporating allogeneic stem cell transplantation in a multimodality approach. Biol Blood Marrow Transpl. 2012; 17: 1265- 1272.
- Duarte R, Labopin M, Bader P, Basak G, Bonini C et al. Indications for haematopoietic stem cell transplantation for haematological diseases, solid tumors and immune disorders: current practice in Europe, 2019. Bone Marrow Transplantation. 2019;54(10), 1525-1552.
- Kanate A, Majhail N, Savani B, Bredeson C, Champlin R et al. Indications for Hematopoietic Cell Transplantation and Immune Effector Cell Therapy: Guidelines from the American Society for Transplantation and Cellular Therapy. Biol Blood Marrow Transplant. 2020;26: 1247-1256
- Ghosh R, Karmali N et al. Reduced-Intensity Transplantation for Lymphomas Using Haploidentical Re-

lated Donors versus HLA-Matched Sibling Donors: A Center for International Blood and Marrow Transplant Research Analysis. JCO. 2016; 34:1-9.

- Norman JE, Schouten HC, Dreyer P et al. The role of stem cell transplantation in the management of relapsed follicular lymphoma in the era of targeted therapies. Bone Marrow Transplant. 2018. <https://doi.org/10.1038/s41409-018-0372-5>
- Sureda A, Zhang MJ, Dreyer P, Carreras J, Fneske T et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for relapsed follicular lymphoma: A combined analysis on behalf of the lymphoma working party of the EBMT and the lymphoma committee of the CIBMTR. Cancer. 2018 Apr 15; 124(8): 1733-1742.
- Kanate A y Mussetti A et al. Reduced-intensity transplantation for lymphomas using haploidentical related donors vs HLA-matched unrelated donors. Blood. 2016; 127(7):938-947.

LNH del manto

- Dentro de los LNH, el linfoma del manto (LCM) es una enfermedad con pronóstico desfavorable.
- Con los tratamientos quimioterápicos estándar presenta una sobrevida media de 4 a 5 años, con una corta duración de la remisión y recaída dentro de los primeros 2 años.

Auto TCPH

- La consolidación temprana con autoTCPH es una estrategia recomendada para prolongar la SLE y SG, y constituye el estándar de tratamiento como consolidación en pacientes jóvenes en 1ª RC, luego de inducción quimioterápica intensiva con altas dosis de citarabina y rituximab.
- El Grupo Nórdico y MD Anderson reportan a 6 años una tasa de SG entre el 61-70% y una tasa de SLE del 56%.
- El mantenimiento con rituximab (RTX) posterior al autoTCPH ha demostrado mejorar la SG y SLP.

AutoTCPH y mantenimiento con RTX debe ser recomendado como el tratamiento estándar para pacientes elegibles a trasplante.

Alo TCPH

- Debido al efecto injerto vs linfoma, el aloTCPH presenta menores tasas de recaída comparado con autoTCPH.
- La eficacia a largo plazo de RIC aloTCPH fue recientemente demostrada en una gran cohorte de pacientes con LCM (Robinson et al. 2018).
- Una estrategia válida sería reservar el aloTCPH como tratamiento de 2da. línea en pacientes recaídos o refractarios post autoTCPH.
- El uso de DLI ante una recaída ha demostrado cierto beneficio.
- El pronóstico del LCM recaído post ibrutinib es malo. Por lo tanto, el uso de esta nueva droga aún no ha afectado significativamente el curso natural de la enfermedad ni las indicaciones de trasplante.
- Ibrutinib podría ser beneficioso para establecer un puente entre los pacientes con MCL y el Alo-TCPH.

Resumen de las indicaciones de TCPH en LNH del manto

Estado de la enfermedad	Auto TCPH	Alo DR histoi déntico	Alo DNR histoi déntico	Alo donante alternativo
1º RC	S/I	GNR/III	GNR/III	GNR/III
Recaída, sin TAMO previo	S/II	OC/III	OC/III	Exper/III
Recaída, con TAMO previo	GNR/II	S/II	S/II	OC/III
Refractario	GNR/II	OC/II	OC/II	Exper/III

Bibliografía

- Cheah CY, Seymour JF, Wang ML. Mantle cell lymphoma. J Clin Oncol. 2016;34:1256-69.
- Dietrich S, Boumendil A, Finel H et al. Outcome and prognostic factors in patients with mantle-cell lym-

- phoma relapsing after autologous stem-cell transplantation: a retrospective study of the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Ann Oncol.* 2014a;25:1053-8.
- Dietrich S, Weidle J, Rieger M et al. Rituximab maintenance therapy after autologous stem cell transplantation prolongs progression-free survival in patients with mantle cell lymphoma. *Leukemia.* 2014b;28:708-9.
 - Dreger P et al. Ibrutinib for bridging to allogeneic hematopoietic cell transplantation in patients with chronic lymphocytic leukemia or mantle cell lymphoma: a study by the EBMT Chronic Malignancies and Lymphoma Working Parties. *Bone Marrow Transplant.* 2018
 - Fenske TS et al. Autologous or Reduced-Intensity conditioning Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation for Chemotherapy-Sensitive Mantle-Cell Lymphoma: Analysis of Transplantation Timing and Modality. *J Clin Oncol.* 2014 Feb 1;32(4):273-81.
 - Graf SA, Stevenson PA, Holmberg LA et al. Maintenance rituximab after autologous stem cell transplantation in patients with mantle cell lymphoma. *Ann Oncol.* 2015;26:2323-8.
 - Le Gouill S, Kroger N, Dhedin N et al. Reduced-intensity conditioning allogeneic stem cell transplantation for relapsed/refractory mantle cell lymphoma: a multicenter experience. *Ann Oncol.* 2012;23:2695-703
 - Robinson SP, Boumendil A, Finel H et al. Long-term outcome analysis of reduced-intensity allogeneic stem cell transplantation in patients with mantle cell lymphoma: a retrospective study from the EBMT Lymphoma Working Party. *Bone Marrow Transplant.* 2018;53:617-24.
 - The EBMT handbook 2019.
 - Vose, Julie M. Mantle cell lymphoma: 2017 update on diagnosis, risk-stratification, and clinical management. *Am J Hematol.* 2017;92:806–813

Linfomas T periféricos

- Los linfomas T periféricos (LTP) son un grupo de enfermedades con pronóstico adverso y respuestas muy diversas a los distintos esquemas de tratamiento quimioterápico, a excepción quizás del linfoma anaplásico a células grandes ALK+.
- Ningún estudio prospectivo randomizado ha definido al TCPH como la terapia “patrón oro” para los LTP. Sin embargo, múltiples publicaciones han demostrado su gran utilidad tanto en pacientes en IRC como en pacientes recaídos/refractarios (R/R).
- Se sugiere considerar a los pacientes con LTP como candidatos potenciales a TCPH y evaluar la indicación en forma individual, según tipo histológico, factores pronósticos y grado de respuesta al tratamiento.

AutoTCPH

- Los distintos índices pronósticos (IPI, PIT, PIT modificado) han demostrado su utilidad en la práctica clínica diaria pero no deben ser utilizados como único factor para determinar la elegibilidad de un paciente para autoTCPH.
- El autoTCPH aumenta la SG y SLE. Los pacientes en IRC luego del tratamiento de primera línea presentan mejores tasas. En aquéllos con respuestas menores a muy buena respuesta parcial (MBRP) con la primera línea no debería considerarse el autoTCPH.

Rol en primera línea:

- Todos los subtipos histológicos de LTP deberían recibir consolidación con auto TCPH si alcanzan una MBRP o RC luego de la primera línea, a excepción del linfoma anaplásico a células grandes ALK+. Para este subtipo, puede considerarse la consolidación con auto TCPH en primera línea para pacientes con alto riesgo o IPI alto.

Rol en pacientes R/R:

- Se sugiere considerar el autoTCPH en pacientes recaídos sólo si muestran quimiosensibilidad y si no han sido sometidos previamente a un autoTCPH.

Alo TCPH

- Se sugiere considerar el aloTCPH para los pacientes R/R y los recaídos post autoTCPH.
- No existe suficiente evidencia para considerar al aloTCPH como parte del tratamiento de primera línea en LTP.
- Para los subgrupos histológicos de muy mal pronóstico (hepatoesplénico y asociado a enteropatías) puede preferirse la realización de un aloTCPH en primera línea por sobre el autoTCPH, según la disponibilidad de donante.
- La utilización de RIC reduce la MRT pero con mayores tasas de recaída.
- Estado de la enfermedad al momento del TCPH: mejores tasas de SG y SLE a mayor respuesta inicial.
- Distintas series demostraron que los pacientes con EICH tuvieron menores tasas de recaída, fortaleciendo el concepto del efecto injerto vs linfoma.

Resumen de las indicaciones de TCPH en LNH T periférico

Estado de la enfermedad	Auto TCPH	Alo DR histoiéntico	Alo DNR histoiéntico	Alo donante alternativo
1ª RC	OC/II	OC/II	OC/III	GNR/III
Recaída quimiosensible, ≥RC2	OC/II	S/II	S/II	OC/III
Recaída post TCPH autólogo quimiosensible	GNR	S	S	OC
Enfermedad refractaria	GNR/II	OC/II	OC/II	OC/III.

Resumen de indicaciones de TCPH por tipo histológico

Tipo histológico	1ª línea	R/R
LTP NOS	RC/RP Auto	RC/RP Alo (o auto)
Anaplásico ALK+	GNR/Auto si alto riesgo	RC/RP Alo (o auto)
Anaplásico ALK-	RC/RP Auto	RC/RP Alo (o auto)
Angioinmunoblástico	RC/RP Auto	RC/RP Alo (o auto)
Asociado a enteropatía	Auto	RC/RP Alo (o auto)
Hepatoesplénico	Auto o alo con donante disponible	RC/RP Alo (o auto)
Extranodal NK	Auto	RC/RP Alo (o auto)

Bibliografía

- Moskowitz AJ et al. SM. How I treat the peripheral T-cell lymphomas. Blood. 2014; 123: 2636-2644.
- Kharfan-Dabaja M et al. Clinical Practice Recommendations on Indication and Timing of Hematopoietic Cell Transplantation in Mature T Cell and NK/T Cell Lymphomas: An International Collaborative Effort on Behalf of the Guidelines Committee of the American Society for Blood and Marrow Transplantation. Biol Blood Marrow Transplant. 2017; 23: 1826-1838.
- Corradini P et al. SIE-SIES-GITMO Guidelines for the management of adult peripheral T-and NK-cell lymphomas, excluding mature T-cell leukaemias. Ann Oncol. 2014; 00: 1-12.
- D'Amore F et al. Up-front autologous stem-cell transplantation in peripheral T-cell lymphoma: NLG-T-01. J Clin Oncol. 2012; 30(25): 3093-3099.
- Foss F. Treatment strategies for peripheral T-cell lymphomas. Best Practice & Research Clinical Hematology. 2013; 26: 43-56.
- Numata A et al. Long-term outcomes of autologous PBSCT for peripheral T-cell lymphoma: retrospective analysis of the experience of the Fukuoka BMT group. Bone Marrow Transplant. 2010; 45: 311-316.
- Yin J et al. Autologous Stem Cell Transplantation as the First-Line Treatment for Peripheral T-Cell Lymphoma: Results of a Comprehensive Meta-Analysis. Acta Haematol. 2014; 131: 114-125.
- Perrone G et al. Current state of art for transplantation paradigms in peripheral T-cell lymphomas. Expert Rev Hematol. 2013; 6: 465-474.

- Perrone G and Corradini P. Autologous Stem Cell Transplantation for T-Cell Lymphomas. *Seminars in Hematol.* 2014; 51: 59-66.
- Smith SM et al. Hematopoietic Cell Transplantation for Systemic Mature T-Cell Non-Hodgkin Lymphoma. *J Clin Oncol.* 2013; 31: 3100-3109.
- Gkatzamanidou M and Papadimitriou CA. Peripheral T-cell lymphoma: The role of hematopoietic stem cell transplantation. *Critic Rev Oncol Hematol.* 2014; 89: 248-261.
- Metha N et al. A Retrospective Analysis of Peripheral T-Cell Lymphoma Treated With the Intention to Transplant in the First Remission. *Clin Lym Myel Leuk.* 2013; 13: 664-670.
- Hamadani M et al. Management of Relapses After Hematopoietic Cell Transplantation in T-Cell Non-Hodgkin Lymphomas. *Seminars in Hematol.* 2014; 51: 73-8.
- Luminari S, Skrypets T. What's new in peripheral T-cell lymphomas. *Hematological Oncology.* 16th International Conference on Malignant Lymphoma, Lugano, Switzerland. 2021; 53-61.
- Pinter-Brown LC. Strategies for aggressive T-cell lymphoma: divide and conquer. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2020; 2020(1):154-159

Linfoma de Hodgkin (LH)

AutoTCPH

- La sobrevida de los pacientes con LH ha mejorado sustancialmente lográndose altos porcentajes de curación. La SLP a 5 años es de 80-95% en estadios iniciales y 70-85% en estadios avanzados.
- A pesar del buen pronóstico de esta patología entre el 5 a 10% de los pacientes evolucionan como refractarios y entre 10 a 30% de los pacientes respondedores recaerán.
- Hasta en un 50-60% de los pacientes recaídos/refractarios (R/R) pueden ser curados con quimioterapia de rescate seguido de auto TCPH si demuestran quimiosensibilidad.
- Dos estudios randomizados evidenciaron beneficio del autoTCPH vs. esquemas de quimioterapia en términos de SLP en pacientes R/R. La sobrevida global no mostró diferencia significativa pero un tercio de los pacientes en la rama de quimioterapia recibieron un autoTCPH en recaídas subsecuentes.
- Estos resultados, reproducidos en distintos estudios no randomizados, establecieron al autoTCPH como el tratamiento de elección en pacientes con LH R/R.
- Los pacientes refractarios, principalmente los refractarios primarios presentan un pobre pronóstico aún con el trasplante.
- Caben mencionar nuevos fármacos como el brentuximab como puente al trasplante y mantenimiento posterior y nivolumab, un anti PD1, con buenos resultados en paciente R/R.

Factores pronósticos pre TCPH

- **Quimiosensibilidad al esquema de rescate.**
- **Refractariedad primaria.**
- **PET.**
- Duración de la primera remisión (< 12meses).
- Estadio III o IV a la recaída.
- Líneas de tratamientos previos.
- Enfermedad extranodal.
- Recaídos en zona irradiada.
- Estado funcional.
- Síntomas B.
- Masa voluminosa.
- IPS.
- Edad.

El PET es un estudio pronóstico fundamental. Un estudio PET negativo pre trasplante se asocia a una SLP de 75% comparado con un estudio PET + asociado a una SLP de 30%. Un estudio positivo nos obliga a considerar la posibilidad de otras estrategias terapéuticas antes del trasplante.

Consolidación post autoTCPH

- Brentuximab post TCPH: para pacientes de alto riesgo (refractario primario, recaído antes de 12 meses y compromiso extra nodal). Está indicación está soportada por el trabajo AETHERA en el cual se objetivó una SLP de 43 meses para pacientes en mantenimiento con brentuximab vs 24 meses para placebo.

Tándem autólogo/autólogo

- Estudios recientes han demostrado su utilidad en pacientes seleccionados. El trasplante autólogo en tándem demostró una sobrevida libre de progresión de 49-55% a 5 años y una sobrevida global de 54-84%.
- Modalidad terapéutica en evaluación.

Recaída post autoTCPH

La recaída post trasplante autólogo representa un pronóstico ominoso con 30% de sobrevida global.

AloTCPH

- Los pacientes recaídos post autoTCPH como los pacientes que fallaron a la recolección de CPH autólogas, podrían beneficiarse con esta modalidad terapéutica.
- Con el uso de regímenes de acondicionamiento RIC se ha logrado disminuir a niveles aceptables la MRT (MRT 1 año MAC 46% vs RIC 23%).
- El donante de elección continúa siendo el relacionado histoiéntico. El donante haploientico cobró importancia por la facilidad de su obtención. Cuál es la fuente ideal es un tema de debate aún no concluido.
- El uso de trasplante alogénico MAC en pacientes con LH refractario y/o recaído ha sido abandonado debido a la alta MRT.

Tándem autólogo/alogénico

- Pocos datos, las experiencias existentes demuestran que es bien tolerado. Estudios con mayor cantidad de pacientes serían necesarios para sacar conclusiones.

Resumen de las indicaciones de TCPH en LH

	Auto TCPH	Alo DR histoiéntico	Alo DNR histoiéntico	Alo donante alternativo
1ª RC	GNR/I	GNR/III	GNR/III	
Recaída quimiosensible, no Tx Auto previo	S/I	Exp/III	Exp/III	GNR/III
Recaída quimiosensible, Tx Auto previo.	OC/III	S/II	S/II	OC/III
Refractario/recaído quimioresistente.	OC/III	Exp/II	Exp/II	Exp/III

Bibliografía

- Philippe Lewalle and Sebastian Wittnebel. Risk-adapted transplant strategies for high-risk Hodgkin lymphoma: are we there? Curr Opin Oncol. 2016;28:390-397.
- Sibon D. Single or tandem autologous stem cell transplantation for first-relapsed or refractory Hodgkin lymphoma: 10-year follow-up of the prospective H96 trial by LYSA/SFGM.TC study group. Haematologica. 101(4): 474-481.2016.
- Anderlini P. Gencitabine, Fludarabine, and Melphalan for Reduced. Intensity Conditioning and Allogeneic Stem Cell Transplantationfor relapsed and Reafractory Hodgkin Lymphoma. BBMT. 22 (2016) 1324-1340.
- Perales M. Role of Cytotoxic Therapy with Hematopoietic Cell Transplantation in the Treatment of Hodgkin Lymphoma: Guidelines from the American Society for Blood and Marrow Transplantation. BBMT. 2015;21: 971-983.

- Nieto Y. Autologous Stem Cell Transplantation for Refractory or Poor-Risk Relapsed Hodgkin's Lymphoma: Effect of the Specific High-Dose Chemotherapy Regimen on Outcome. *BBMT*. 2013;19:410-7.
- Moskowitz CH. High dose chemo-radiotherapy for relapsed or refractory Hodgkin lymphoma and the significance of pre-transplant functional imaging, *BJH*. 2010;148,890-897.
- Gallamini A. Positron emission tomography scanning: a new paradigm for the management of Hodgkin Lymphoma *Haematologica*. 2010;95 (7):1046-1048.
- Sarina B. Allogeneic transplantation improves the overall and progression free survival of Hodgkin Lymphoma relapsing after Autologous transplantation. *Blood*. 2010; 15,3671-3677.
- Devillier R. Positron emission tomography response at time of autologous stem cell transplantation predicts outcome of patients with relapsed and/or refractory Hodgkin's lymphoma responding to prior salvage therapy. *Haematologica*. 2012;97(7): 1073-1079.
- Moskowitz CH. Normalization of pre-ASCT, GDG-PET imaging with second-line, non-cross-resistant, chemotherapy programs improves events-free survival in patients with Hodgkin lymphoma. *Bood* 1012;119:1665-1670
- Smith EP. Tandem Autologous Hematopoietic Cell Transplantation for Patients with Primary Progressive or Recurrent Hodgkin Lymphoma: A SWOG and Blood & Marrow Transplant Clinical Trials Network Phase II Trial (SWOG S0410/BMT CTN 0703). *BBMT*. 2018;24:700-7.
- Carella AM. Treatment of classical Hodgkin lymphoma in the era of brentuximab vedotin and immune checkpoint inhibitors. *Ann Hematol*. 2018;97:1301-15.
- Ghosh M. Reduced-Intensity Transplantation for Lymphomas Using Haploidentical Related Donors Versus HLA-Matched Sibling Donors: A Center for International Blood and Marrow Transplant Research Analysis. *J Clin Oncol*. 2016;34:3141-9.
- Genadieva-Stavrik S. Myeloablative versus reduced intensity allogeneic stem cell transplantation for relapsed/refractory Hodgkin's lymphoma in recent years: a retrospective analysis of the Lymphoma Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Ann Oncol*. 2016;27:2251-7.
- Carreras E. Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies. 2019.
- Ann S. LaCasce. Treating Hodgkin lymphoma in the new millennium: Relapsed and refractory disease. *Hematological Oncology*. 2019;37(s1):87-91
- Rafael Duarte. Indications for haematopoietic stem cell transplantation for haematological diseases, solid tumors and immune disorders: current practice in Europe, 2019. *Bone Marrow Transplantation* <https://doi.org/10.1038/s41409-019-0516-2>
- Eva Domingo-Domènech and Anna Sureda. Treatment of Hodgkin Lymphoma Relapsed after Autologous Stem Cell Transplantation. *J. Clin. Med*. 2020, 9, 1384; doi:10.3390/jcm9051384
- Stephen M. Ansell. Hodgkin lymphoma: A 2020 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol*. 2020;1-12

Mieloma múltiple (MM)

- Las altas dosis de quimioterapia seguidas de trasplante autólogo luego de tratamiento de inducción (que incluya tres drogas: un inhibidor de proteasoma, un inmunomodulador y dexametasona), constituye el tratamiento estándar en los pacientes recientemente diagnosticados y elegibles para trasplante.
- A pesar de que la introducción de nuevas drogas ha mejorado significativamente las respuestas en primera línea, todavía se debe ofrecer a todo paciente candidato a trasplante la consolidación con TCPH, ya que no es posible determinar aún en qué pacientes puede ser diferido.

Trasplante autólogo

- Forma parte de la primera línea de tratamiento, por lo cual, luego de 4 a 6 ciclos de inducción, debe efectuarse el mismo, aunque el paciente no haya logrado la remisión completa.
- El auto TCPH en 1ª línea vs en recaída es comparable en cuanto a la SG; sin embargo la indicación temprana fue superior en cuanto a la calidad de vida y mejora la respuesta obtenida en la inducción, alcanzando un incremento en la RC del 15 al 20%. Por otro lado, no todos los pacientes elegibles a trasplante logran hacerlo en la segunda línea.

Tándem autólogo/autólogo

- Implica realizar en forma programada un segundo curso de altas dosis de quimioterapia seguida de TCPH dentro de los 6 meses de efectuado el primero.
- El beneficio se ve en especial en pacientes que no alcanzaron remisión completa (RC) o MBRP, en especial en aquellos con citogenética de alto riesgo, en los cuales alcanzar EMR negativa es un objetivo.
- Se debe recolectar suficiente cantidad de CPSP como para efectuar dos trasplantes en aquellos pacientes candidatos a efectuar un tándem autólogo.

Tándem autólogo/allogénico

- El auto TCPH seguido de alo TCPH puede ser considerado en pacientes jóvenes con enfermedad de alto riesgo (en especial leucemia de células plasmáticas) que cuenten con un donante y que hayan logrado al menos MBRP previo al trasplante allogénico.

Segundo trasplante autólogo

- Considerar en pacientes que presentaron una recaída alejada (al menos 3 años en pacientes que reciben mantenimiento con lenalidomida) luego del primer trasplante autólogo.

Trasplante allogénico

- Es una opción de tratamiento para pacientes jóvenes con enfermedad recaída temprana post-autólogo (dentro del 1er año), siempre que pueda lograrse al menos muy buena respuesta parcial antes del mismo.
- En ninguna línea está claramente establecido el rol del trasplante allogénico, ya que no tiene efecto curativo.

Mantenimiento post trasplante

- Consiste en administrar dosis bajas y prolongadas de una droga con el fin de prolongar el tiempo a la recaída de la enfermedad. El estándar de tratamiento en la actualidad es el uso de lenalidomida en forma continua hasta recaída/progresión o intolerancia. Los pacientes con citogenética de alto riesgo se benefician además del agregado de bortezomib cada 15 días al régimen de lenalidomida.

Acondicionamientos

Autólogo: *Melfalán 200 mg/m².

*Melfalán 140 mg/m² (depuración de creatinina <50 ml/h; opcional en > 65 años).

La insuficiencia renal NO contraindica el autoTCPH, aunque requiere ajuste de dosis (140/m²) y coordinación de la diálisis si fuera necesario PRE infusión de CPH.

Alogénico: * Fludarabina+ melfalán

* Busulfán + melfalán

Resumen de las indicaciones en mieloma múltiple

Estado de la enfermedad	Auto TCPH	Alo DR histoidéntico	Alo DNR histoidéntico	Alo donante alternativo
1° RC/RP riesgo estándar	S/I	OC/II	GNR	GNR
1° RC/RP riesgo alto	S/I	OC/III	OC/III	OC/II
2° RC/RP post Tx Auto	S/II	OC/II	OC/II	OC/II.

Tándem AUTÓLOGO/AUTÓLOGO	Opción clínica (II)
Tándem AUTÓLOGO/AloRIC	Opción clínica (II)

Amiloidosis

- Los pacientes candidatos a auto TCPH son alrededor del 20% de los pacientes. Criterios de elegibilidad: <70 años, buen estado funcional, estadios I y II, ausencia de compromiso cardíaco importante (NT pro BNP <5000 ng/L, fracción de eyección >50%) ausencia de ortostatismo y filtrado glomerular >40 ml/min.
- En los pacientes que tienen compromiso de médula ósea (infiltración por plasmocitos >10%) se recomienda realizar inducción previa a la movilización y recolección de CPH.
- La movilización de CPH y la leucoaféresis pueden presentar mayor morbilidad que en otros pacientes. Se reporta hipoxia e hipotensión. Se recomienda movilizar con esquema estándar de filgrastim a 10 mcg/kg/día x 4-5 días.
- El esquema de acondicionamiento es melfalán 200 mg/m² (o 140 mg/m² para los pacientes con <50 ml/min de depuración de creatinina).

Bibliografía

- Rajkumar and Kumar. Multiple Myeloma current treatment algorithms. Blood Cancer Journal. 2020; 10:94
- Duarte R, Labopin M, Bader P et al. Indications for haematopoietic stem cell transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe, 2019. Bone Marrow Transplantation. s41409-019-0516-2
- Gagelmann N, Eikema D, Koster L et al. Tandem Autologous Stem Cell Transplantation Improves Outcomes in Newly Diagnosed Multiple Myeloma with Extramedullary Disease and High-Risk Cytogenetics: A Study from the Chronic Malignancies Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. Biol Blood Marrow Transplant. 25 (2019) 2134-2142
- Bladé J, Bruno B, Mohty M. Multiple Myeloma. The EBMT Handbook. 2019; 603-607.
- Hostein SA et al. Management of relapsed multiple myeloma after autologous stem cell transplant. Biol Blood Marrow Transplant. 2015;21:793-798.
- Palumbo A et al. Autologous transplantation and maintenance therapy in multiple myeloma. N Eng J Med. 2014; 371:895-905.
- Vincent Rajkumar. Multiple Myeloma: 2016 update and diagnosis, risk-stratification and management. Am J Hematol. 2016 July; 91(7): 719-734.
- Palladini G, Merlini G. What is new in diagnosis and management of light chain amyloidosis? Blood. 2016; 128: 159-68.
- Bladé J, Bruno B, Mohty M. Multiple Myeloma. The EBMT Handbook. 2019; 603-607.
- Minnema M, Schönland S. Systemic Light Chain Amyloidosis. The EBMT Handbook 2019; 609-614.

Anemia aplásica adquirida (AAS)

- La sobrevida de pacientes con AAS ha mejorado a lo largo del tiempo, reflejando los avances significativos en los protocolos de trasplantes, en la posibilidad de una mejor selección de donantes a través de la alta resolución del HLA, al manejo azeado de las complicaciones post TCPH tempranas y tardías, etc.
- El intervalo corto entre el diagnóstico y el trasplante es el predictor de sobrevida más relevante.

Trasplante con donante relacionado

- Es la primera opción terapéutica en jóvenes y adultos con AAS.
- EBMT muestra resultados similares en pacientes 30-40 años y 40-50 años sin comorbilidades significativas, recomendando esta opción terapéutica en aquéllos < 50 años.
- EBMT publica en el 2012 un estudio que muestra de forma inequívoca que la fuente de CPH debería ser MO (menor EICH aguda y crónica y mayor SG en todos los grupos).

Trasplante con donante no relacionado

- En los últimos años ha mejorado significativamente la SG en trasplantes con DNR (78% <20 años, 50% pacientes mayores).
- La recomendación es indicar este tipo de trasplante en los casos en que falla el tratamiento inmunosupresor (TIS).

- En niños esta alternativa puede ser la primera opción terapéutica.

Trasplante con UCU o haploidéntico

- Considerar luego de la falla al TIS y ante la ausencia de DR y DNR.
- Los resultados son inferiores comparado DR.
- En menores de 40 años el trasplante haploidéntico podría ser una opción en primera línea en pacientes sin DR o DNR. No presenta diferencias en SG, con mejoría significativa en sobrevida libre fracaso (FFS) y recuperación hematológica. La incidencia de EICH agudo y crónico continúa siendo una “preocupación”, la cual se reduciría significativamente con el uso de ciclofosfamida (Cy) post trasplante.
- Un estudio reciente con donante haploidéntico en 37 pacientes con aplasia medular recaídos/refractarios y vírgenes de tratamiento, con acondicionamiento con ATG-fludarabina-TBI 400 cGy + Cy post trasplante, mostró que no hubo fallo de injertos, 94% de sobrevida a 1 y 2 años, EICH agudo GII-IV 11% y EICH crónico a 2 años de 8%. Estos resultados son comparables a los que se obtienen con donante no relacionado y superiores a inmunosupresión en este escenario.
- Teniendo en cuenta los mejores resultados obtenidos con TCPH con donante no relacionado comparados con inmunosupresión hay grupos que sugieren que se debería considerar TCPH con donante alternativo (no relacionado/haploidéntico) en primera línea.

Régimen de acondicionamiento:

Donante relacionado histoidéntico

- Cy 200 + ATG. En los pacientes mayores de 40 años, los regímenes basados en fludarabina (FLU) y dosis menores de ciclofosfamida se asocian a mayor sobrevida global.
- La ICT debería desestimarse en estos casos.

Donante no relacionado/haploidéntico

- Los más utilizados son aquéllos que combinan FLU, CY, ATG y bajas dosis de TBI (2-3 Gy). En estos casos la dosis de CY debería ser menor de 150 mg/kg.
- El uso de Cy post trasplante en donantes alternativos (haploidénticos, y no relacionados) ha demostrado un injerto favorable, baja incidencia de EICH y bajas tasas de MRT.
- El acondicionamiento para el haploidéntico recomendado actualmente es el esquema del grupo J Hopkins con Flu/Cy/TBI 200 + Cy Post TMO
- Los resultados de haplo versus cordón umbilical en adultos favorecen a donante haploidéntico

Rechazo del injerto

La incidencia reportada: 2-20%.

Como medidas para prevenirlo se aconseja:

1. Estrategia transfusional a lo largo del tratamiento del paciente, en el cual se evitará el uso de potenciales donantes de CPH como donantes de hemoderivados. Estos deberán ser leucodepletados e irradiados.
2. Inmunosupresión post TCPH prolongada (al menos 12 meses) con ciclosporina (CSA) y en ausencia de EICH, suspenderla lentamente. Los niveles bajos de CSA o suspensiones temporarias o tempranas se asocian a pérdida tardía del injerto.
3. En AA se observa hasta un 30% de quimeras mixtas (presencia de al menos 10% de células del receptor). Si ésta se mantiene estable no afecta a la hematopoyesis del paciente. Si ésta es progresiva (aumento de un 15% de células del receptor en 3 meses) es conveniente ajustar los niveles de CSA. No es aconsejable suspender la CSA en este contexto.

Resumen de indicaciones de TCPH en AAS

	Estado de la enfermedad	Alo DR histoidéntico	Alo DNR histoidéntico	Alo donante alternativo	Auto TCPH
AAS	Diagnóstico reciente	S/II	OC/II	OC/II	NA
	Recaído/refractario	S/II	S/II	OC/II	NA

Bibliografía

- Lan-Ping Xu et al. Haplo-identical transplantation for acquired severe aplastic anaemia in a multicenter prospective study. BJH. 2016.
- Bacigalupo A, Sica S. Alternative donor transplants for severe aplastic anemia: current experience. Seminars in Hematology. 2016.
- Killick S et al. Guidelines for the diagnostic and management of adult aplastic anaemia. BJH. 2016.
- Bacigalupo A et al. Bone marrow transplantation versus immunosuppressive therapy in patients with acquired severe aplastic anemia. Int J Hematol. 2016.
- Liu L et al. Haploidentical hematopoietic stem cell transplantation for nonresponders to immunosuppressive therapy against acquired aplastic anemia. Letter to editor. BMT. 2015.
- Peffault de Latour R et al. Recommendations on hematopoietic stem cell transplantation for inherited bone marrow failure syndromes. BMT. 2015.
- Clay J et al. Nonmyeloablative peripheral blood haploidentical stem cell transplantation for refractory severe aplastic anemia. Biol Blood Marrow Transplant. 2014.
- Bacigalupo A, Marsh J. Unrelated donor search and unrelated donor transplantation in the adult aplastic anaemia patient aged 18-40 years without an HLA-identical sibling and failing immunosuppression. BMT. 2013.
- DeZern A et al. Alternative Donor Transplantation with High-Dose Post- Transplantation Cyclophosphamide for Refractory Severe Aplastic Anemia. Biol Blood Marrow Transplant. 2017 March.
- Zheng-Li Xu et al. Immunosuppressive therapy versus haploidentical transplantation in adults with acquired severe aplastic anemia. Bone Marrow Transplantation. 2019.
- Shiwei Yang et al. Comparison of Outcomes of Frontline Immunosuppressive Therapy and Frontline Haploidentical Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Children with Severe Aplastic Anemia Who Lack an HLA-Matched Sibling Donor. BBMT. 2019.
- Xu et al. Upfront haploidentical transplant for acquired severe aplastic anemia: registry- based comparison with matched related transplant. Journal of Hematology & Oncology. 2017.
- Wu Yamei et al. Improved outcome of haploidentical transplantation in severe aplastic anemia using reduced-intensity fludarabine-based conditioning. Oncotarget. 2017.
- Georges G et al. Severe aplastic anemia: allogeneic bone marrow transplantation as first-line treatment. Review Blood Advances. 2018.
- Esteves I et al. Haploidentical BMT and post-transplant Cy for severe aplastic anemia: a multicenter retrospective study. BMT. 2015.
- Townsley D et al. Eltrombopag Added to Standard Immunosuppression for Aplastic Anemia. NEJM. 2017.
- Andrea Bacigalupo. How I treat acquired aplastic anemia. Blood. 2017.
- De Zern A et al. Haploidentical BMT for Severe Aplastic Anemia with intensive GVHD prophylaxis including post transplantation cyclophosphamide. Blood Advances. 4(8), 2020
- Georges G., Severe Aplastic Anemia: Allogeneic Bone Marrow Transplantation as first line treatment. Blood Advances. 2(15), 2020

TRASPLANTE DE CÉLULAS PROGENITORAS HEMATOPOYÉTICAS EN PEDIATRÍA

Aplasia y síndromes de fallo medular congénito

- La anemia aplásica es una enfermedad rara en los niños, más comúnmente idiopática, que se caracteriza por una pancitopenia en sangre periférica y una médula ósea hipocelular.
- En un 15-30% de los pacientes pediátricos existen factores genéticos subyacentes que predisponen a una aplasia medular y que son los denominados síndromes hereditarios de insuficiencia medular.
- Estos síndromes de fallo medular deben ser considerados tanto en niños como en adultos antes de la institución de cualquier plan de tratamiento terapéutico: anemia de Fanconi, disqueratosis congénita, síndrome de Schwachman-Diamond y la anemia de Diamond-Blackfan.

- Aplasia medular severa

Indicación

- El TCPH con un hermano HLA compatible (allogénico relacionado) es la terapia de primera línea recomendada.
- El trasplante con un donante no relacionado (allogénico no relacionado) puede considerarse para pacientes sin un donante relacionado y ante el fracaso de la TIS; o para pacientes jóvenes si se dispone de un donante no relacionado 2 a 3 meses del diagnóstico.
- El uso de otros donantes alternativos (sangre de cordón umbilical, donantes haploidénticos) es una opción válida y disponible, que debe realizarse según la experiencia de cada centro.
- La médula ósea es la fuente de células progenitoras recomendadas en estos pacientes en virtud de la menor tasa de enfermedad de injerto contra huésped

Acondicionamientos

- El uso de ciclofosfamida (200 mg/kg dividido en 4 dosis diarias) + globulina antitimocítica (ATG) es el esquema de elección en trasplantes allogénicos relacionados.
- Otros esquemas con dosis reducidas de ciclofosfamida + fludarabina han demostrado excelentes resultados.

- Anemia de Fanconi

- El diagnóstico se confirma con test de DEB que muestra rupturas cromosómicas (ver capítulo Fallos Medulares)

Indicación

- El TCPH es la única terapia curativa para las manifestaciones hematológicas de FA, incluyendo anemia aplásica, síndrome mielodisplásico y leucemia aguda.

Acondicionamientos

- Debido a la altísima sensibilidad a la toxicidad de los regímenes habituales de quimioterapia y radiación utilizados en la preparación para el TCPH, normalmente se usan dosis reducidas.
- El fracaso del injerto, históricamente un impedimento importante para el trasplante de FA, se ha mejorado en gran medida mediante el uso de fludarabina.

- Disqueratosis congénita

Indicación

- El fallo medular se produce en un 80% de los pacientes y es la principal indicación.
- La mortalidad temprana se asocia con insuficiencia medular, infecciones, complicaciones pulmonares o enfermedad maligna.
- Los resultados a largo plazo son decepcionantes debido a los efectos tardíos graves (vasculitis difusa y fibrosis pulmonar).
- Es común la pérdida del injerto, EICH, sepsis, fibrosis pulmonar, cirrosis hepática y enfermedad veno-oclusiva.

Acondicionamientos

- Los RIC se están estudiando en algunas instituciones y pueden mejorar el resultado a largo plazo.

- Síndrome Schwachman-Diamond

- Es un trastorno recesivo caracterizado por insuficiencia pancreática exocrina, anomalías esqueléticas (disostosis metafisaria), retraso intelectual leve y disfunción de la médula ósea que se manifiesta por citopenia.

Indicación

- El TCPH está indicado en casos que impliquen empeoramiento de las citopenias con mayor dependencia transfusional y/o SMD o transformación leucémica.

Acondicionamientos

- Los pacientes con SDS tienden a tener una mayor toxicidad con un MAC, por lo que un RIC podría ser más útil.

- Anemia de Blackfan-Diamond.

Indicación

- Los pacientes con DBA que son dependientes de transfusiones o desarrollan otras citopenias tienen indicación de trasplante.
- La no respuesta a los esteroides y la evolución clonal también pueden ser indicaciones para el TCPH.
- Los datos del registro Diamond-Blackfan estadounidense revelan una supervivencia global del 77,3% para el trasplante relacionado y del 31,5% para donantes alternativos.

Acondicionamientos

- MAC demostró mejores resultados, generalmente incluyendo busulfán o treosulfán, Cy y ATG.
- Se recomienda donante alogénico relacionado. El donante debe ser evaluado cuidadosamente para excluir un fenotipo DBA silente.
- La quelación de hierro muy agresiva es altamente recomendable.

- Neutropenia congénita severa

- Se caracteriza por una neutropenia profunda que se diagnostica temprano en la vida y se complica por infecciones bacterianas recurrentes graves y potencialmente mortales.
- Es causada por mutaciones de varios genes: el gen *ELANE* y *SBDS* son los más frecuentes, mientras que *HAXI*, *G6PC3*, *WASP*, *VPS45* *GATA2* y *GFI1* también se pueden encontrar.
- Otra complicación importante es la evolución clonal (LMA y SMD).

Indicación

- Las indicaciones incluyen la resistencia al G-CSF y la evolución clonal.

Acondicionamientos

- MAC demostró mejores resultados, con busulfán y ciclofosfamida. Regímenes RIC basados en fludarabina, son menos tóxicos, pero con experiencia más limitada.

- Trombocitopenia amegacariocítica congénita

- Se caracteriza por la ausencia de megacariocitos en la médula ósea secundaria a una mutación en el gen *c-MPL* que codifica para el receptor de trombopoyetina.
- El TCPH es la única opción curativa.

Indicación

- La trombocitopenia aislada grave o la pancitopenia o evolución clonal (SMD o LMA) son indicaciones.

Acondicionamientos

- Se recomienda MAC basado en fludarabina y busulfán o treosulfán.
- RIC puede ser considerado para pacientes con pancitopenia.

Resumen de las indicaciones AAS y fallos medulares

Estado de la enfermedad	Auto TCPH	Alo DR histoiéntico	Alo DNR histoiéntico	Alo donante alternativo
AAS	NA	S/II	S/II	OC/II
A. Fanconi	NA	S/II	S/II	OC/II.
Blackfan-Diamond	NA	S/II	S/II	OC/III
Kostman	NA	S/II	S/II	OC/III

Bibliografía

- Dokal I, Vulliamy T. Inherited bone marrow failure syndromes. *Haematologica*. 2010; 95: 1236-1240.
- Hartung HD, Olson TS, Bessler M. *Pediatr Clin North Am*. 2013 December; 60(6): 1311-1336.
- Kim H, Lee JH, Joo YD et al. A randomized comparison of cyclophosphamide vs. reduced dose cyclophosphamide plus fludarabine for allogeneic hematopoietic cell transplantation in patients with aplastic anemia and hypoplastic myelodysplastic syndrome. *Ann Hematol*. 2012 Sep;91(9):1459-69.
- MacMillan JM et al. Hematopoietic cell transplantation for Fanconi anaemia - when and how? *Br J Haematol*. 2010; 149: 14-21.
- Bizzetto R et al. On behalf of Eurocord and SAA WP from EBMT. Outcomes after related and unrelated umbilical cord blood transplantation for hereditary bone marrow failure syndromes other than Fanconi anemia. *Haematologica*. 2011; 96: 134-141.
- Peffault de Latour R, Peters C, Gibson B et al. Recommendations on hematopoietic stem cell transplantation for inherited bone marrow failure syndromes. *Bone Marrow Transplant*. 2015 Sep;50 (9):1168-72.

INMUNODEFICIENCIAS PRIMARIAS (IDP)

Inmunodeficiencia severa combinada (SCID)

- Incidencia 1 en 75.000 nacidos vivos.
- Los fenotipos inmunológicos de SCID: o T-/B-/NK-
 - o T-/B-/NK+
 - o T-/B+/NK-
 - o T-/B+/NK+
- En las últimas dos décadas se ha identificado la base genética de las diferentes formas de SCID, lo que conduce a modificaciones en la estrategia de trasplante dependiente del defecto subyacente.
- La supervivencia en pacientes con SCID depende de la rápida reconstitución de las células T, sin trasplante la mayoría de los niños mueren en el primer año de vida.
- Los principales factores que influyen en el resultado del trasplante:
- El tipo de donante (DR mejor resultado)
 - o El tipo de SCID, (T-B- tienen un resultado más pobre)
 - o Co-morbilidad previa
 - o Edad en el trasplante (<6 meses con un mejor resultado)
 - o Cuando el trasplante es relacionado con hermano, es posible realizarlo sin profilaxis GVHD, con trasplante no relacionado se recomienda hacer algún tipo de profilaxis.

Acondicionamientos

Dependiendo del inmunofenotipo los regímenes más utilizados son:

- o Sin condicionante
- o RIC: busulfán / fludarabina; treosulfán / fludarabina
- o Alemtuzumab (recomendado en los fenotipos NK+)

Inmunodeficiencia no severa combinada:

- Deficiencias T
- Deficiencias del CD40 ligando
- Síndrome de Wiskott-Aldrich
- Desórdenes linfoproliferativos ligados al X
- Síndromes hemofagocítico
- Desórdenes inmunorregulatorios

Acondicionamientos

- Los pacientes con inmunodeficiencias no SCID requieren en general un régimen de acondicionamiento para lograr el injerto.
- Muchos niños tienen comorbilidades significativas en el momento del trasplante y los MAC basados en busulfán / ciclofosfamida pueden estar asociados con una toxicidad significativa.

- Las alternativas recientes incluyen:
 - o Reemplazo de la ciclofosfamida por fludarabina, que parece ser mejor tolerada
 - o Sustitución del busulfán por un análogo estructural, el treosulfán, que es similarmente inmuno- y mielo-supresivo, pero no causa la enfermedad veno-oclusiva hepática (VOD).

Resumen de las indicaciones de trasplante en inmunodeficiencia

	Auto TCPH	Alo DR histoi déntico	Alo DNR histoi déntico	Alo donante alternativo
IDCS	NA	S/II	S/II	S/II
Otras inmunod. primarias	NA	S/II	S/II	OC/II.

Bibliografía

- Veys P. Reduced intensity transplantation for primary immunodeficiency disorders. Immunol Allergy Clin North Am. 2010; 30: 103-124.
- Gennery AR et al. Inborn Errors Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation; European Society for Immunodeficiency. Transplantation of hematopoietic stem cells and long-term survival for primary immunodeficiencies in Europe: Entering a new century, do we do better J Allergy Clin Immunol. 2010; 126: 602-610.

Enfermedades metabólicas hereditarias

- Los errores innatos del metabolismo, o enfermedades metabólicas hereditarias, son un grupo diverso de enfermedades que surgen de defectos genéticos en enzimas lisosomales o función peroxisomal.
- Las enzimas lisosómicas son hidrolíticas y se almacenan en orgánulos celulares llamados lisosomas. Los peroxisomas son organelas subcelulares implicadas en el metabolismo de los lípidos.
- Estas enfermedades se caracterizan por procesos sistémicos devastadores que afectan la función neurológica y cognitiva, el crecimiento y el desarrollo y el estado cardiopulmonar.
- El inicio en la infancia o la primera infancia suele ir acompañado de un rápido deterioro y asociado con la muerte temprana.

Enfermedades lisosomales

- A pesar de que el trasplante en enfermedades lisosomales se ha realizado durante más de 30 años, la eficacia del HSCT es difícil de evaluar debido al número limitado de casos, amplia gama de heterogeneidad clínica y a la ausencia de un buen registro funcional para un adecuado seguimiento a largo plazo.
- En los casos en los que se presenta daño al sistema nervioso central irreversible, el TCPH está contraindicado.

Enfermedades peroxisomales

- La adreno leucodistrofia es un trastorno peroxisomal ligado a X que implica la beta-oxidación defectuosa de ácidos grasos de cadena muy larga.
- De los cuatro patrones clínicos el X-ALD, el que tiene compromiso cerebral es el único que tiene indicación de trasplante.
- Aproximadamente el 40% de los niños genéticamente afectados desarrollarán X-ALD cerebral. La progresión resulta en discapacidad severa, demencia y muerte en un período de meses.

Indicación de trasplante

- Pacientes con evidencia definitiva temprana de enfermedad cerebral determinada por resonancia magnética sin signos clínicos.
- De presentar una enfermedad clínicamente evidente, la naturaleza rápidamente progresiva de la condición impide un resultado exitoso de trasplante en la mayoría de los casos.
- Se ha demostrado que la presencia de anomalías en la resonancia magnética cerebral y la presencia o

ausencia de realce con gadolinio es de valor pronóstico.

- El trasplante no tiene ningún efecto sobre la disfunción suprarrenal y los niveles de ácidos grasos de cadena muy larga.
- La crisis suprarrenal puede precipitar una profunda disminución de la función del SNC, al igual que el EICH, por lo que la compatibilidad debe ser estricta.

Acondicionamientos

- Históricamente el régimen estandarizado de acondicionamiento fue busulfán / ciclofosfamida y la médula ósea como una fuente preferida.
- Recientemente fueron introducidos regímenes remplazando la ciclofosfamida por la fludarabina, y el busulfán por treosulfán, observándose mejores resultados.

Resumen de las indicaciones de trasplante

	Auto TCPH	Alo DR histoidéntico	Alo DNR histoidéntico	Alo donante alternativo
MPS III (Hurler)	NA	S/II	S/II	OC/II
• MPS III Hurler-Schele (severo)	NA	GNR/III	GNR/III	GNR/III.
MPS VI Maroteaux-Lany	NA	OC/II	OC/II	OC/II

Bibliografía

- Boelens JJ et al. Current international perspectives on hematopoietic stem cell transplantation for inherited metabolic disorders. *Pediatr Clin North Am.* 2010; 57: 123-145.

HEMOGLOBINOPATÍAS

- Hay dos hemoglobinopatías con indicación de TCPH: o talasemia mayor o drepanocitosis

Talasemia mayor

Factores pronóstico (Grupo de Pesaro)

- Calidad de quelación recibida durante toda la vida antes del trasplante (regular versus no regular);
- Hepatomegalia (>2 cm por debajo del margen costal);
- Presencia de cualquier grado de fibrosis hepática en el examen de biopsia hepática pre-trasplante.
- La terapia de quelación transfusional es la clave para un trasplante exitoso (SG sin sobrecarga de hierro >90% vs <50%).

Acondicionamientos

- Históricamente el condicionamiento se basa en esquemas Bu/Cy
- En el grupo de alto riesgo, después de reducir la intensidad del acondicionamiento (ciclofosfamida de 200 mg/kg a 120 mg/kg), la mortalidad relacionada con el trasplante persistió en 18%, pero el riesgo de recurrencia de talasemia aumentó en un 30%.
- Los pacientes adultos tienen alta mortalidad relacionada con el trasplante (35%) y riesgo muy limitado de recurrencia de talasemia.

Drepanocitosis

- La SCD sintomática es una indicación clara para el trasplante, pero si ya se ha producido un daño irreversible en un órgano vital, el papel del trasplante es cuestionable.
- La pregunta clave es, por lo tanto, identificar a los pacientes con alto riesgo de enfermedad sintomática.
- Se han propuesto diversos métodos para identificar a estos pacientes, todos basados en características clínicas o en eventos que ya han ocurrido, pero no se han desarrollado criterios definitivos acordados.

Acondicionamientos

- Bu/Cy
- Recientemente, se ha publicado un ensayo exitoso en un pequeño número de pacientes adultos con anemia falciforme (n = 11) con 300 cGy de irradiación corporal total y alemtuzumab

Bibliografía

- Angelucci E. Hematopoietic stem cell transplantation in thalassemia. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2010; 2010: 456-462.
- Chiesa R et al. Unpredictability of iv Busulfan pharmacokinetics in children undergoing hematopoietic stem cell transplant for advanced beta thalassemia: Limited toxicity with a dose adjustment policy. Biol Blood Marrow Transplant. 2010; 16: 622-628.
- Bertaina A et al. The role of reduced intensity preparative regimens in patients with thalassemia given hemopoietic transplantation. Ann N Y Acad Sci. 2010; 1202: 141-148.
- Bernaudin F et al. Long-term results of related myeloablative stem-cell transplantation to cure sickle cell disease. Blood. 2007; 110: 2749-2756.

TUMORES SÓLIDOS PEDIÁTRICOS

- Neuroblastoma

- El neuroblastoma de alto riesgo es la única patología en la que se ha podido demostrar mediante estudios aleatorios la superioridad del trasplante frente a la quimioterapia convencional.
- El enfoque actual consiste en una inducción con poliquimioterapia, recolección de PBSC, cirugía extensiva al sitio del tumor primario, megadosis de quimioterapia con rescate autólogo, radioterapia local y mantenimiento con ácido 13-cis retinoico.

Indicaciones

Pacientes en primera línea de tratamiento

- Mayor de 18 meses.
- Enfermedad metastásica generalizada.
- MycN amplificado.

Pacientes en recaída

- >18 meses.
- N-Myc amplificado.
- Previamente no trasplantado.

Acondicionamientos

- Bu/Mel (*European High-Risk Neuroblastoma Study -I/SIOPEN*).
- Los regímenes en tándem no han demostrado superioridad y sí mayor toxicidad.

- Sarcoma de Ewing. Indicaciones

Indicaciones

- Volumen de tumor primario superior a 200 ml.
- Más de un sitio óseo.
- Metástasis de médula ósea.
- Metástasis pulmonares.

Acondicionamientos

- Bu/Mel (*Euro-Ewing III/IV*).
- No ha sido demostrada la superioridad del trasplante alogénico aunque algunos grupos han publicado un efecto favorable contra tumor.

TUMORES DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

Indicaciones

- **Meduloblastoma de alto riesgo** (metástasis primaria / recaída):
>3 años con radioterapia,
< de 3 años *Baby protocol* (sin radioterapia modalidad en tándem).
- **PNET metastásico** en el momento del diagnóstico o con características adicionales de alto riesgo como resección incompleta o edad temprana (menores de 3 o 5 años).
- **Infantes** (<4 años) con tumores cerebrales malignos.

Acondicionamientos

- Esquema COG: tándem en *Baby protocol* (busulfán y melfalán repetitivo).
- Esquema SIOP: Vp16 / Tiotepa / Mel.
- HEADSTART: Tiotepa+carboplatino+/-VP16

Bibliografía

- Matthay KK et al. Long-term results for children with high-risk neuroblastoma treated on a randomized trial of myeloablative therapy followed by 13-cis-retinoic acid: A children's oncology group study. J Clin Oncol. 2009; 27: 1007-1013.
- Ladenstein R et al. Primary disseminated multifocal Ewing sarcoma: Results of the Euro-EWING 99 trial. J Clin Oncol. 2010; 28: 3284-3291.
- Finlay JL, Massimino M. A consensus and state-of-the-art workshop: Marrow ablative chemotherapy with hematopoietic cell rescue for malignant brain tumors of childhood and adolescence. Pediatr Blood Cancer. 2010; 54: 634.

Resumen de las indicaciones de trasplante en tumores sólidos

	Auto TCPH	Alo DR histoiéntico	Alo DNR histoiéntico	Alo donante alternativo
Neuroblastoma riesgo alto o >RC1	S/II	OC/II	OC/III	OC/II
Sarcoma de Ewing riesgo alto o >RC1	S/II	Exper/II	Exper/II	Exper/III.
Tumores SNC	OC/II	GNR/III	GNR/III	GNR/III

Fallo de injerto y pobre funcionamiento del injerto

La falla de injerto se define como la pérdida de injerto hematopoyético siguiendo al trasplante autólogo o alogénico. Se asocia a considerable morbilidad y mortalidad, principalmente por infecciones y hemorragia, con una sobrevida a 3-5 años menor al 20%. Es más frecuente siguiendo al trasplante alogénico, especialmente en presencia de disparidad HLA, depleción T ex vivo y trasplante con sangre de cordón umbilical, alcanzando un 10-20% en algunas series.

DEFINICIONES

1- Fallo primario del injerto (temprano): neutrófilos < 500/mm³ al día +28 de la infusión o de 100/mm³ al día 21; Hb < 8 gr/dl, plaquetas < 20.000/mm³ y soporte transfusional continuo. En acondicionamientos de intensidad reducida se requiere confirmación con quimerismo. En trasplante con sangre de cordón umbilical el tiempo se extiende al día +42.

2- Fallo secundario del injerto (tardío): pacientes que tuvieron criterios de injerto y luego presentan caída de los valores de al menos dos líneas (neutrófilos < 500/mm³ y plaquetas < 20.000/mm³), no relacionado a infección, medicamentos o progresión de enfermedad con soporte transfusional de glóbulos rojos y plaquetas. En acondicionamientos de intensidad reducida requiere quimerismo menor al 5% del donante.

3- Rechazo del injerto: el término rechazo de injerto se refiere a un rechazo inmuno-mediado de las células del donante por parte de células efectoras residuales del receptor, lo cual ocurre a causa de disparidad genética entre donante y receptor. El rechazo es relevante sólo en trasplante alogénico. El rechazo primario

del injerto se define como ausencia de hematopoyesis del donante dentro del primer mes del trasplante, y el rechazo tardío es definido como la pérdida de células del donante luego del funcionamiento inicial del injerto. Debe confirmarse por quimerismo. El rechazo de injerto es una causa de fallo de injerto.

4- Pobre funcionamiento del injerto: dos o tres citopenias, por más de 2 semanas, luego del día +28, siguiendo al trasplante alogénico con quimerismo completo del donante.

FACTORES DE RIESGO PARA FALLA DE INJERTO

Factores cuantitativos

- Bajo recuento de células CD34+
- Presencia de esplenomegalia
- Fuente del injerto: cordón > médula ósea > sangre periférica movilizada

Factores cualitativos de las CPH y del nicho medular:

- Quimioterapia extensiva pre-trasplante y/o irradiación
- Sobrecarga de hierro
- Fibrosis medular
- Estado de la enfermedad de base: más de 1-2 años de la fecha del diagnóstico, compromiso de la médula por la enfermedad, refractariedad
- Tipo de enfermedad: eritropatías hereditarias (talasemia, anemia de células falciformes), anemia aplásica adquirida severa, mielodisplásicos y mieloproliferativos
- Edad avanzada del receptor y/o el donante
- Técnicas de almacenamiento y experiencia del centro

Inmunológicos

- **Disparidad HLA donante / receptor**
- **Presencia de anticuerpos anti-donante pre-trasplante**
- **Manipulación del injerto (depleción de células T o selección CD34+)**
- **Historia transfusional extensa pre-trasplante**
- **Régimen de inmunosupresión pos-trasplante**
- **Tipo e intensidad del acondicionamiento**
- **Presencia de EICH agudo o crónico**
- **Infecciones virales (Herpes 6, Parvovirus, CMV)**

ESTRATEGIAS PARA REDUCIR LA FALLA DE INJERTO

Varias estrategias podrían plantearse dependiendo del tipo de donante, receptor y enfermedad de base en trasplante alogénico: tamizaje para anticuerpos anti-donante (DSA) en trasplante con disparidad HLA, donantes jóvenes, tratamiento de la esplenomegalia masiva, mayor inóculo de CD34+ en pacientes con enfermedades no malignas (siempre balanceando el riesgo de EICH).

TRATAMIENTO

Medidas generales

Suspender cualquier medicamento mielotóxico, tratar infecciones. Iniciar G-CSF si no lo recibía.

En auto TCPH

Uso de productos de back-up almacenados, soporte con factores de crecimiento, temprana consideración de trasplante alogénico (usando acondicionamientos de intensidad reducida).

En alo TCPH

En pacientes con **fallo de injerto primario** el re-trasplante usando el mismo donante o donante alternativo es la única opción para obtener sobrevida a largo plazo. Debe realizarse lo antes posible, la mediana al segundo trasplante ha sido descrita entre 42 y 63 días.

En pacientes con **fallo de injerto secundario** las opciones son: re-trasplante, factores de crecimiento, cambios en la inmunosupresión, infusión de linfocitos del donante para convertir quimerismo mixto persistente o descendiente a quimerismo completo del donante.

En pacientes con **pobre funcionamiento del injerto** se puede optar por:

- Factores de crecimiento (G-CSF, eritropoyetina, eltrombopag)
- Boost de CD34+ seleccionadas del donante: luego de 2-3 meses de prueba con factores de crecimiento. Este procedimiento se asocia con alta tasa de recuperación hematológica y baja probabilidad de EICH. No requiere acondicionamiento.

Consideraciones para segundo alo TCPH por falla de injerto

- **Tipo de donante:** no hay evidencia a favor de usar el mismo donante o cambiar. Se debe considerar que la recurrencia de la enfermedad de base luego de un injerto exitoso es una causa de falla posterior a un segundo trasplante por lo que si no implica un retraso cambiar el donante podría ser la mejor opción. Se deben chequear los anticuerpos-anti donante en el receptor y evitar usar donantes con DSA+.
- **Régimen de acondicionamiento:** siempre debe usarse, preferentemente no mieloablativo basados en fludarabina, ciclofosfamida+/-timoglobulina o bajas dosis de radioterapia corporal total
- **Profilaxis de la EICH:** siempre debe usarse, los segundos trasplantes tienen más riesgo de EICH aguda. Debe ser basada en un inhibidor de calcineurina.

Bibliografía

- Lowsky R, Messner H. Mechanisms and Treatment of Graft Failure. Thomas' Hematopoietic Cell Transplantation. pp. 1201–1218. doi:10.1002/9781444303537.ch80.
- Diaz MA, Lopez I, Molina B, Pereto A, Zubicaray J, Sevilla J et al. Graft failure after T-cell depleted haploidentical transplantation in pediatric patients with high-risk hematological malignancies. A risk factors and outcomes analysis. Leuk Lymphoma. 2021; 1–8.
- Giammarco S, Sica S, Chiusolo P, Laurenti L, Sorá F, Martino M et al. Eltrombopag for the treatment of poor graft function following allogeneic stem cell transplant: a retrospective multicenter study. Int J Hematol. 2021. doi:10.1007/s12185-021-03153-3.
- Uria-Oficialdegui ML, Alonso L, Benítez-Carabante MI, Renedo B, Oliveras M, Diaz-de-Heredia C. Use of eltrombopag for the treatment of poor graft function after hematopoietic stem cell transplantation in children. Pediatr Transplant. 2021;25: e14010.
- Prata PH, Resche-Rigon M, Blaise D, Socié G, Rohrlisch P-S, Milpied N et al. Outcomes of Salvage Haploidentical Transplant with Post-Transplant Cyclophosphamide for Rescuing Graft Failure Patients: a Report on Behalf of the Francophone Society of Bone Marrow Transplantation and Cellular Therapy. Biol Blood Marrow Transplant. 2019;25: 1798–1802.
- Giammarco S, Raiola AM, Di Grazia C, Bregante S, Gualandi F, Varaldo R et al. Second haploidentical stem cell transplantation for primary graft failure. Bone Marrow Transplant. 2021;56: 1291–1296.
- Valcarcel D, Sureda A. Graft Failure. En: E. Carreras et al. (eds.), The EBMT Handbook, https://doi.org/10.1007/978-3-030-02278-5_41.

Complicaciones clínicas a mediano y largo plazo

Enfermedad injerto contra huésped aguda (EICHa)

La EICHa es la principal causa de morbilidad relacionada al trasplante alogénico. Es una enfermedad sistémica que compromete la piel, mucosa gastrointestinal, ductos biliares y hepatocitos y, en menor medida, ojos, médula ósea, pulmones y riñones. Es producida por una respuesta inmunológica de las células T del donante, contra los antígenos del receptor.

La incidencia del EICHa se encuentra directamente relacionada con el grado de discordancia (mismatch) entre las proteínas HLA del donante y las del receptor, siendo del 35-45% en trasplante relacionado con HLA idénticos y algo mayor en TCPH no relacionados.

Factores de riesgo

- disparidad HLA (discordancia o donante no relacionado > no discordancia),
- alosensibilización del donante (mujeres con embarazos previos o transfusiones),
- disparidad sexo (donante mujer-receptor varón),
- régimen de acondicionamiento (régimen mieloablativo > régimen intensidad reducida),

- fuente (sangre periférica > médula ósea > cordón umbilical),
- cantidad de linfocitos T del inóculo (sin depleción > depleción parcial > depleción total),
- selección CD34+ (>celularidad > riesgo),
- profilaxis (sin profilaxis > ciclosporina o metotrexato > ciclosporina + metotrexato > depleción linfocitos T),
- edad del paciente y donante (> edad > riesgo).

Clasificación

Clásicamente la EICH se clasificaba en aguda o crónica, según se presentara antes o después de los 100 días de la infusión. Actualmente se clasifica según signos clínicos de aguda o crónica:

	Categorías	Tiempo de inicio	Signos de EICHa	Signos de EICHc
Agudo	Clásico	≤ 100 días	SÍ	NO
Agudo	Recurrente, persistente o tardío	> 100 días	SÍ	NO
Crónico	Clásico	Sin límite de tiempo	NO	SÍ
Crónico	Superposición	Sin límite de tiempo	SÍ	SÍ

Presentación clínica y diagnóstico

El diagnóstico de EICHa se realiza generalmente basándose en la clínica, una vez descartados otros diagnósticos diferenciales. La piel es el órgano afectado con mayor frecuencia, seguido por el tracto gastrointestinal y el hígado.

Piel

Clínica	Diagnóstico	Diagnóstico diferencial
Eritema máculopapular, a predominio de palmas, plantas, orejas, mejillas, cuello y hombros. Formas severas: símil a necrólisis epidérmica tóxica	Biopsia: degeneración vacuolar, disqueratosis, queratinocitos apoptóticos, infiltración linfocitaria perivascular y linfocitos en unión dermoepidérmica	Reacciones a drogas (antibióticos, quimio/radioterapia). Exantemas infecciosos

(*) La biopsia cutánea no predice severidad de la enfermedad, tiene un rol limitado en el manejo y nunca debe retrasar el inicio del tratamiento.

Gastrointestinal

Clínica	Diagnóstico	Diagnóstico diferencial
Tracto superior: náuseas, vómitos, anorexia, saciedad precoz, dolor abdominal. Pérdida de peso. Tracto inferior: diarrea secretora . En casos severos puede ser hemorrágica por úlceras e íleo. Dolor abdominal.	Endoscopia alta con biopsia del antro gástrico. Colonoscopia o rectosigmoideoscopia Biopsia: necrosis del epitelio glandular y dilatación focal. Pérdida de las glándulas/criptas. Ulceración focal o difusa de la mucosa.	Tracto superior: toxicidad por drogas, infecciones por herpes, H. pylori. Tracto inferior: infecciones por CMV, adenovirus y rotavirus, Clostridium difficile, giardiasis, drogas como el micofenolato y magnesio.

(*) Las biopsias suelen ser necesarias para el diagnóstico.

Hígado

Clínica	Diagnóstico	Diagnóstico diferencial
Ictericia. Colestasis (FAL, γ GT y colesterol elevados). Hepatomegalia.	Biopsia (*): infiltración linfocitaria en áreas portales, pericolangitis, destrucción de ductos biliares.	SOS. Infecciones virales. Toxicidad por drogas. Sepsis. Sobrecarga de hierro.

(*) Si es difícil realizar biopsias hepáticas por plaquetopenia, podría estar indicada la biopsia transyugular si es necesaria.

Se ha descrito la afección de otros órganos por EICHa, aunque su presentación es mucho menos frecuente. A nivel del sistema hematopoyético puede desarrollar atrofia tímica, citopenias (plaquetopenia principalmente). El compromiso ocular se ha manifestado con fotofobia, conjuntivitis hemorrágica y lagofthalmos.

Gradación clínica

Órgano	Grado	Características
Piel	+	Eritema maculopapuloso < 25% superficie corporal.
	++	Eritema maculopapuloso 25-50% superficie corporal.
	+++	Eritrodermia generalizada.
	++++	Eritrodermia generalizada con vesículas y descamación.
Hígado	+	Bilirrubina entre 1 y 3 mg/dl
	++	Bilirrubina entre 3,1 y 6 mg/dl
	+++	Bilirrubina entre 6,1 y 15 mg/dl
	++++	Bilirrubina > 15 mg/dl
Intestino	+	Diarrea 500-1000 ml/día (o 30 ml/kg).
	++	Diarrea 1000-1500 ml/día (o 60 ml/kg).
	+++	Diarrea > 1500 ml/día (o 90 ml/kg).
	++++	Dolor abdominal intenso con o sin íleo intestinal.

Grado	Piel	Hígado	Intestino	AEG
Grado I	+ / ++	y 0	y 0	0
Grado II	+ / ++ / +++	y +	y/o +	+
	+++ aislada		o + por biopsia	
Grado III	++ / +++	y ++ / +++	y/o ++ / +++	++
Grado IV	++ / +++ / ++++	y ++ / +++ / ++++	y/o ++ / +++ / ++++	+++

AEG: afección del estado general

Tratamiento

- La decisión de comenzar tratamiento sistémico depende de la severidad clínica y del tiempo de progresión. La EICH rápidamente progresiva requiere tratamiento urgente.
- La sobrevida se correlaciona directamente con la respuesta al tratamiento inicial.
- La literatura sólo soporta el uso de prednisona o metilprednisolona para el tratamiento de primera línea de la EICHa. El resto de las drogas utilizadas para primera y segunda línea carecen de evidencia suficiente para una recomendación específica.
- El grado I de EICHa se maneja con tratamiento tópico y optimización de las dosis de los inhibidores de calcineurina. Los grados II a IV, con tratamiento sistémico y tópico.

Tratamiento sistémico de primera línea

- Metilprednisolona 2 mg/kg/día EV o prednisona 2 a 2,5 mg/kg/día oral.
- Continuar con los inhibidores de calcineurina (niveles plasmáticos de ciclosporina alrededor de 200 ng/ml y tacrolimus 10-15 ng/ml)
- Las excepciones como EICHa del tracto gastrointestinal superior (anorexia, náuseas, vómitos y dispepsia) o EICHa grado IIa (eritema cutáneo < 50% sin progresión en las primeras 24 hs.; bilirrubina < 3 mg/dl, diarrea < 20 ml/kg/día sin hemorragia ni cólicos): se tratan con dosis más bajas de corticoides sistémicos y mantenimiento con esteroides tópicos: metilprednisolona 1 mg/kg/día y beclometasona oral, 8 mg/día o budesonida 3 mg c/12 hs.
- Disminución y duración óptimas del tratamiento estándar no definida. Ajustarlo a la resolución o persistencia de la EICH, comenzando el descenso en cuanto el paciente muestre mejoría, para minimizar los efectos adversos de los corticoides.
- Los brotes o exacerbaciones durante el descenso de esteroides no deben considerarse refractariedad al tratamiento y se manejan con aumento a la dosis previa.

Tratamiento de soporte

- EICHa gastrointestinal: reposo intestinal (período corto), dieta de bajas calorías con ácidos grasos de cadena corta (si tolera la vía oral), nutrición parenteral total, opiáceos, octeotride en dosis escalonadas (en diarrea > 1 litro).
- EICHa de piel: cremas hidratantes, triamcinolona 0,1% tópico 3 veces al día, hidrocortisona 0,1% tópico (para eritema facial) 3 veces al día, tratamiento estándar de bullas y úlceras, como en quemado.

Medidas generales: profilaxis antifúngicas, virales y bacterianas

Evaluación de respuesta

Debe evaluarse a las 48 a 72 hs para definir el tratamiento a seguir. La respuesta al tratamiento inicial, es crucial para el pronóstico.

Respuesta completa (RC): resolución completa y sostenida de todas las manifestaciones de EICH en todos los órganos, sin necesidad de otros tratamientos.

Respuesta parcial (RP): mejoría en el estado de todas las manifestaciones iniciales, sin resolución completa y sin empeoramiento en ningún otro órgano.

No respuesta (NR): el mismo grado de afección a pesar del tratamiento o progresión en algún órgano o la muerte antes de la evaluación.

Progresión: Empeoramiento en 1 o más órganos, sin mejoría en ninguno.

SI OCURRE PROGRESIÓN A LOS 3 DÍAS, NO RESPUESTA A LOS 7 DÍAS O RESPUESTA PARCIAL A LOS 14 SE CONSIDERA REFRACTARIO Y SE DEBE PASAR A TRATAMIENTO DE SEGUNDA LÍNEA.

Terapia de segunda línea para el tratamiento de EICHa

Se sugiere iniciar cuando después de tres días de tratamiento con agentes de primera línea se observa progresión de los síntomas, cuando se alcanza una semana con persistencia de las manifestaciones en EICH agudo grado III, o cuando la sintomatología persiste por más de dos semanas en EICHa grado II.

Un metanálisis que involucra 29 estudios evaluando distintos agentes y combinaciones de los mismos como terapia de segunda línea, determina que en la evaluación de sobrevida a 6 meses no hay soporte para que cualquier agente utilizado sea más efectivo en el control de la enfermedad, ni otorgue superioridad en la tasa de respuesta.

Los agentes seleccionados se añadirán a la terapia iniciada con esteroides y al inhibidor de calcineurina.

a. Micofenolato mofetilo

Mecanismo de acción: inhibidor no competitivo de IMPDH, el paso limitante de la velocidad para la síntesis de purina de novo del que los linfocitos dependen.

Toxicidad: citopenia relacionada con la dosis y toxicidad gastrointestinal.

Tasas de respuesta entre el 42-72%. Mejores resultados en EICH cutáneo.

Efectos adversos: reactivación viral moderada a alta, especialmente si se utiliza con altas dosis de esteroides.

b. Timoglobulina

Mecanismo de acción: permitiría reducir las células T de la circulación, su activación y actividades citotóxicas. Toxicidad: su aplicación debe ser monitoreada de cerca por la anafilaxia o síndrome de liberación de citoquinas, siendo éste último más frecuente en velocidades de infusión <6 horas. La premedicación incluye esteroides.

Trombocitopenia e infecciones oportunistas son comunes. La reactivación viral es muy alta, tanto de adenovirus, VEB y CMV, lo que limita su efectividad terapéutica.

c. Sirolimus

Mecanismo de acción: se une a FK-complejo de unión de proteínas y bloquea la mTOR, en última instancia, causando la detención del ciclo celular en G1. Las células T son los más sensibles.

Toxicidad: de mayor relevancia clínica se incluyen: citopenia reversible, hipertrigliceridemia, nefrotoxicidad

(MAT o síndrome urémico hemolítico) y neurotoxicidad (púrpura trombótica trombocitopénica) cuando se combina con inhibidores de la calcineurina. Menos comunes son las elevaciones de transaminasas, edema, artralgias y neumonitis no infecciosa.

Reducir dosis de sirolimus cuando se combina con voriconazol, posaconazol y fluconazol.

Sirolimus puede aumentar el riesgo de rabdomiolisis si se utiliza junto con inhibidores de la HMG-CoA reductasa. Niveles plasmáticos objetivo de 3-12 ng/ml, pero debe ser <10 ng/ml cuando se combina con un inhibidor de la calcineurina.

Tasas de respuesta entre el 50 y 60%.

d. Infliximab

Mecanismo de acción: anticuerpo quimérico murino/humano monoclonal que se une con alta afinidad a la membrana de TNFα que da como resultado aclaramiento de TNFα y células T circulantes.

Efectos colaterales: aumento de la reactivación viral de EBV, adenovirus, y CMV. Mayor incidencia de infecciones fúngicas.

Mejores resultados en EICH gastrointestinal.

Administración vía EV en dosis de 10 mg/kg/semana durante al menos 4 dosis.

e. Etanercept

Mecanismo de acción: este agente se une de forma específica al TNF, lo bloquea e inhibe su mecanismo de acción.

Carece de interacciones significativas con otras drogas. Efectos adversos: alta reactivación de infecciones oportunistas.

La administración subcutánea se realiza dos veces por semana durante 8 semanas a una dosis de 0,4 mg/kg por dosis (dosis máxima: 25 mg).

f. Pentostatina

Mecanismo de acción: análogo de los nucleósidos que actúa en forma indirecta, ya que inhibe la ruta de degradación de las purinas.

La toxicidad más peligrosa es la mielosupresión.

No genera interacciones significativas con el uso de otras drogas.

Promueve reactivación viral significativa; genera mayor incidencia acumulada global de infecciones graves/mortales en comparación con MMF o etanercept de acuerdo al estudio aleatorizado de fase II BMT CTN 0302.

Administración: 1,5 mg/m² EV en el día 1 a 3 y 15 a 17.

g. Fotoaféresis extracorpórea (FEC)

Esta es una forma de inmunoterapia que involucra la exposición ex vivo de las células mononucleares obtenidas por aféresis a los agentes fotosensibles 8-metoxipsoralenos, exponiéndolas a radiación ultravioleta A, que sería la responsable de los efectos inmunomoduladores. Luego son reinfundidos al paciente. El mecanismo de acción se produciría a través de la normalización de la relación CD4/CD8, aumento del número de células NK y disminución de las células dendríticas circulantes.

Diferentes trabajos han mostrado la utilidad de FEC en pacientes con EICHa refractaria a esteroides, resultando en remisiones completas de EICHa en más del 80% del compromiso de piel y del 60% en compromiso hepático o gastrointestinal.

Al menos dos revisiones sistemáticas de estudios prospectivos sobre FEC en EICHa refractaria mostraron una respuesta global (RG) de 69% total con respuestas de 86% en piel, 60% en hígado y 68% gastrointestinal, demostrando a su vez una mortalidad baja en los pacientes con respuesta positiva a FEC.

Estos datos muestran la utilidad de la FEC especialmente para pacientes con EICHa refractaria y compromiso de piel. Existen limitaciones logísticas si no se dispone del método en el centro donde se trata el paciente para trasladar pacientes con compromiso gastrointestinal severo.

h. Ruxolitinib

Es un inhibidor selectivo de las tirosina-quinasas intracelulares JAK-1 y JAK-2 que tienen un importante papel en el desarrollo de la función de los diferentes tipos de células del sistema inmune a través de la modulación de citoquinas.

Hace un año la FDA aprobó el uso del ruxolitinib para el tratamiento de la EICHa refractaria a esteroides. Esto se sustentó en los datos del trabajo multicéntrico en fase II denominado REACH 1 trial, que incluye

49 pacientes con EICHa refractario que recibieron inicialmente 5 mg cada 12 hs que podía aumentarse a 10 mg cada 12 hs si no se detectaban citopenias (principal efecto adverso). La respuesta global a los 28 días fue de 100% en los pacientes con EICHa grado II y más de 40% en grado III-IV. Otro trabajo anterior, retrospectivo, había mostrado una respuesta global de 82% con respuestas completas de 46% y una sobrevida global de 79% a 6 meses.

La publicación del 2020 en el NEJM, el REACH 2, estudio multicéntrico en fase 3 en EICHa refractaria a esteroides (ruxolitinib vs tratamientos convencionales) mostró una diferencia importante en la RG a 28 días 62% vs 39%, con diferencias significativas en la sobrevida global y libre de eventos. Los efectos adversos más observados fueron la trombocitopenia (33% vs 18%) y la reactivación de CMV 26% vs 21%.

Bibliografía

- Paul J Martin et al. First and Second Systemic Treatment of Acute Graft vs Host Disease: Recommendation of the American Society of Blood and Marrow Transplantation. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2012; 18:1150-1163.
- H Joachim Deeg. How I Treat Refractory Acute GVHD. *Blood*. 2007; 109(10):4118-4126.
- Fiona L Dignan et al. Diagnosis and Management of Acute Graft vs Host Disease. *British Journal of Hematology*. 2012; 158:30-45.
- George B McDonald. How I Treat Acute Graft vs Host Disease of the Gastrointestinal Tract and Liver. *Blood*. 2016;1127(12):1544-1550.

ENFERMEDAD INJERTO CONTRA HUÉSPED CRÓNICA (EICHe)

EICHe es una complicación grave que se presenta en un 30 a 70% de los receptores de TCPH. Los factores de riesgo para desarrollar EICHe son:

- Enfermedad injerto versus huésped aguda (EICHa) previa grado II-IV, disparidad de HLA, TCPH no relacionado, donante mujer-receptor hombre, TCPH con células madre de sangre periférica, TCPH sin depleción de linfocitos T.

Teniendo en cuenta la forma de presentación, la EICHe puede clasificarse como:

- **De novo:** sin EICHa previa (35%).
- **Quiescente:** posterior a EICHa resuelta (30-40%).
- **Progresiva:** evolución de EICHa sin resolución (20-35%).

Clasificación (NIH 2005): ver capítulo de EICH agudo.

Con el fin de establecer criterios estándares de diagnóstico de EICHe el NIH en su consenso del año 2005 agrupa las manifestaciones clínicas en cuatro categorías:

- Signos diagnósticos: manifestaciones que establecen el diagnóstico sin necesidad de otro test.
- Signos distintivos: manifestaciones no encontradas en EICHa, no son suficientes para hacer el diagnóstico, requieren confirmación con otro test o compromiso de otro órgano.
- Signos comunes: manifestaciones que están presentes tanto en EICHa como crónico.
- Otras: no específicos de EICHe, no pueden ser usados para definir el diagnóstico.

Para establecer el diagnóstico de EICHe se requiere:

- Al menos una manifestación clínica diagnóstica o
- Una manifestación clínica distintiva más una biopsia informada como probable, test de laboratorio o prueba que confirme el diagnóstico, en el mismo u otro órgano.

1. Manifestaciones clínicas por órgano

Las manifestaciones clínicas pueden comprometer uno o varios órganos.

Tabla 1. Signos y síntomas de EICH crónica

Órgano o sitio	Diagnóstica	Distintiva	Otras	Comunes
Piel	Liquen plano Esclerosis Morfea Poiquiloderma Liquen escleroso	Despigmentación. Lesiones papuloescamosas	Alt. sudoración Ictiosis Queratosis pilaris Hipopigmentación Hiperpigmentación	Eritema Eritema maculopapular Prurito
Uñas		Distrofia. Onicolisis Pérdida de uñas. Grietas		
Cabello		Alopecia cicatrizal y no cicatrizal. Lesiones escamosas	Afinado Canoso Opaco	
Boca	Liquen plano	Xerostomía. Mucocela. Atrofia Pseudomembranas. Úlceras		Gingivitis. Mucositis Eritema. Dolor
Ojos		Ojo seco Conjuntivitis cicatrizal Queratoconjuntivitis seca	Fotofobia Hiperpigmentación periorbital Blefaritis	
Genitales	Liquen plano Liquen escleroso Mujeres: estrechez vaginal Hombres: Fimosis Cicatrices o estenosis meato/uretral	Erosiones Fisuras Úlceras		
Tracto gastrointestinal	Membranas esofágicas con estenosis en el 1/3 superior y medio		Insuficiencia pancreática exógena	Anorexia Náuseas Vómitos Pérdida de peso
Hígado				FAL, BT y TGP > 2 del normal
Pulmón	Diagnóstico histológico de bronquiolitis obliterante	Atrapamiento aéreo y bronquiectasias en la TAC	Neumonía criptogénica organizada. Enfermedad restrictiva	
Músculos Fascias Articulaciones	Fascitis Rigidez articular	Miositis o polimiositis	Edemas, calambres Artralgias, artritis	
Hematopoyético Inmune			Trombocitopenia Eosinofilia Linfopenia Hipo e hipergammaglobulinemia Autoanticuerpos	
Otros			Serositis Neuropatía periférica Síndrome nefrótico Miastenia Cardiomiopatía Trastornos de conducción	

2. Histopatología en EICHc

Las biopsias son necesarias para confirmar el diagnóstico cuando:

- Existen características clínicas no diagnósticas.
- Existen diagnósticos alternativos.
- Dificultad en la valoración clínica por presencia de comorbilidades.

3. Gradación clínica

El Consenso del NIH (Filipovich y col, 2005) propuso una clasificación, con un índice clínico que va de 0 a 3 (valora compromiso funcional):

4. Valoración de la gravedad de la EICHc por órganos: (ver gráficos guías 2017)

La valoración se hace de acuerdo al compromiso funcional valorado de 0 a 3 en cada órgano evaluado.

Luego la EICHc puede clasificarse en leve, moderada y grave.

Tabla 3

Leve	- 1 ó 2 órganos (excepto pulmón) con índice 1	Tratamiento local
Moderada	- 3 órganos con índice 1, o - Al menos 1 órgano con índice 2, o - Pulmón con índice 1	Tratamiento sistémico
Grave	- Índice 3 en cualquier órgano, o - Índice 2 en pulmón	Tratamiento sistémico

5. Factores pronósticos al diagnóstico

Se han desarrollado distintos modelos pronósticos que puedan ayudar en el manejo de estos pacientes y así poder identificar a los de alto riesgo.

5.1. Factores al diagnóstico. Puntaje Akpek et al. (2001)

Con incidencia en la sobrevida a 10 años (82% sin factor de riesgo hasta 3% con la presencia de los 3 factores)

- Compromiso de piel > 50% de la superficie corporal
- Plaquetas <100.000/mm³
- EICHc progresiva

6. Tratamiento

6.1. Generalidades de tratamiento

El objetivo de tratamiento del EICHc es controlar los síntomas, la actividad de la enfermedad y mantener la función de órganos y sistemas, sin provocar daño por la toxicidad del tratamiento. La terapia auxiliar estaría indicada en EICHc leve y también debe combinarse con terapia sistémica en las formas más severas, para acelerar la respuesta local y permitir reducir la inmunosupresión.

6.2. Primera línea de tratamiento sistémico

6.2.1. Corticoides

Se utiliza metilprednisona 1 mg/kg/día, preferentemente combinado a otro inmunosupresor. No hay estudios que comparen esta dosis con otras.

La mayoría de los pacientes que desarrollan EICHc, lo hacen en el primer año post trasplante (90%) y de éstos, muchos se encuentran con inhibidores de calcineurina como profilaxis o tratamiento de EICHc. En esta situación, lo habitual es inclinarse por el tratamiento combinado, agregando corticoides.

6.3. Esquemas de tratamiento sistémico

6.3.1. Tratamiento combinado

Se inicia con metilprednisona 1 mg/kg/día por 2 semanas combinado con un inhibidor de la calcineurina. Si se obtiene respuesta completa o muy buena respuesta parcial, se comienza a disminuir la dosis de corticoides como indica la **tabla 4**.

El inhibidor de la calcineurina puede ser CSA diaria 5 mg/kg c/12 hs VO como dosis inicial; luego se ajusta según dosaje en sangre entera medida en el valle (rango terapéutico entre 150 y 300 ng/ml). Disminuir dosis según esquema **tabla 5**. También puede utilizarse tacrolimus (ver dosis y rango terapéutico)

Esquema de tratamiento a días alternos:

Mantener dosis las dos o tres primeras semanas y luego iniciar descenso en días alternos de esteroides 0,25 mg/kg por semana hasta dejar sólo 1 mg/kg en días alternos y luego iniciar igual descenso de 0,25 mg/kg/semana. Una vez finalizado el descenso de esteroides iniciar el descenso de inhibidor de calcineurina

Ajustar dosis de Csa según niveles (150-300 ng/ml). **Utilizar igual esquema con tacrolimus a dosis inicial de 0,03 mg/kg/d VO cada 12 hs. Ajustar a niveles de 5-15 ng/ml.**

Clasificación de la respuesta al tratamiento

- Respuesta completa: resolución de todas las manifestaciones en cada órgano o sitio.
- Respuesta parcial: mejoría en al menos 1 órgano o sitio sin progresión en cualquier otro órgano.
- Falta de respuesta: sin mejoría en ningún órgano o sitio.

6.3.2 Actualización en el tratamiento de la EICHc

a. Fotoaféresis extracorpórea (FEC)

Existe experiencia en esta técnica aplicada para tratamiento de EICHc desde hace casi 20 años.

De los trabajos prospectivos sobre FEC en EICHc refractario se destaca una publicación del 2018 que estudia 88 pacientes con FEC en 2ª o 3ª línea donde se obtuvo una respuesta global (RG) del 73%, los mejores resultados en compromiso de piel y manifestaciones de esclerosis. Un trabajo retrospectivo en 71 pacientes evidenció una RG del 61% con mejores respuestas en piel, hígado, mucosa oral y compromiso ocular. Una revisión sistemática de estudios prospectivos publicada en 2014 reportó una RG del 64% en compromiso de piel y gastrointestinal, pero de sólo 15% en bronquiolitis obliterante. Como conclusión, los datos de diferentes trabajos muestran una aceptable respuesta de EICHc refractario a la FEC especialmente con compromiso de piel, en los que sería de mayor utilidad.

b. Ruxolitinib

Se encuentran resultados de tratamiento de EICHc refractario con ruxolitinib en algunos estudios retrospectivos. Un análisis de 46 pacientes con EICHc severo reporta una RG del 43% y una RC del 13% en seguimiento de 12 meses, a su vez, otro estudio reporta una RG cercana al 100% en 19 pacientes. Una publicación de similares características (41 pacientes con EICHc severo refractario) demuestra RG estimada en el 85%.

En todos los trabajos la dosis fue de 5 a 10 mg cada 12 hs y las principales complicaciones que observaron fueron citopenias y mayores reactivaciones virales, sobre todo citomegalovirus.

c. Ibrutinib

Esta molécula es un inhibidor irreversible de la tirosina-quinasa de Bruton que regula principalmente la sobrevida de los linfocitos B. También está involucrada en la activación selectiva de las subpoblaciones de linfocitos T.

Este agente recibió la aprobación de la FDA en 2017 para el tratamiento del EICHc resistente a esteroides. Esto fue basado en los datos de un trabajo multicéntrico de 42 pacientes con EICHc corticoide-resistente, con compromiso de más de dos órganos en el 88% de los casos, recibieron 420 mg/día de ibrutinib. Con un seguimiento de 14 meses la RG fue del 67% con un 70% de los casos que sostuvieron la respuesta por más de 20 semanas. Se observó también una reducción significativa de la dosis de esteroides en el grupo de los respondedores a ibrutinib. Este mismo grupo fue seguido por 26 meses y se observó una RG del 69% con respuestas sostenidas más de 44 semanas del 55% de los pacientes, en pacientes con compromiso de ≥ 2 o < 3 órganos.

Los efectos adversos más comunes fueron diarrea, sepsis, neumonía y fatiga. No se observaron arritmias.

Tiene importantes interacciones medicamentosas con drogas que pueden aumentar sus concentraciones

plasmáticas, aumentando la probabilidad de causar efectos adversos, ejemplo: posaconazol, voriconazol, claritromicina, ciprofloxacina, aprepitant.

Se recomienda disminuir la dosis de ibrutinib a 280 mg/día cuando de usa junto con dosis habituales de posaconazol o voriconazol.

7. Tratamiento local y cuidados de soporte

7.1. Piel y faneras

Prevención y el manejo de manifestaciones clínicas como prurito, eritema, dolor, despigmentación y limitación del rango de movilidad, así como cuidados tópicos para erosiones, ulceraciones y sobreinfecciones.

Tabla 4

MEDIDAS PREVENTIVAS
- Fotoprotección: - Evitar exposición solar. - Uso de pantallas y protectores solares (> 20 y con protección UV A y B). - Evitar agentes fotosensibilizantes (voriconazol). - Evaluación dermatológica anual para control de neoplasias de piel.
TRATAMIENTO
- Piel intacta: - Tratamiento sintomático con emolientes y antipruriginosos. - Corticoides tópicos: cara, ingle y axilas, hidrocortisona 1-2,5%. El resto del cuerpo, triamcinolona 0,1%, clobetazol 0,05% y betametasona 0,01%. - Terapia lumínica: PUVA, UV-A 1, UV-B. - Inhibidores de calcineurina tópicos: tacrolimus 0,03% y 0,1% y pimecrolimus 1%. - Piel con esclerosis - Masajes musculares y de fascias para mejorar el ROM - Ejercicios de estiramiento para mejorar el ROM - Prurito - Antipruriginosos locales o sistémicos

7.2. Cavidad oral Ver Guía de complicaciones orales

7.3. Ojos Ver Guía de complicaciones oculares

7.4. Genitales

Atrofia vulvovaginal:

- Estrógenos y/o progestágenos tópicos o sistémicos de acuerdo a necesidad de cada paciente. Terapia tópica para EICH vulvar:
- Betametasona ungüento 0,05% clobetazol gel vaginal
- Tacrolimus ungüento 0,1% (vulva) u óvulos (vaginal) Tratamiento quirúrgico:
- Para sinequias extensas y completa obliteración del canal vaginal puede ser necesaria la lisis quirúrgica con o sin reconstrucción vaginal seguida de 6 meses de dilatadores.

7.5. Aparato digestivo Ver guía de complicaciones gastrointestinales

7.5.1. Hígado

En presencia de colestasis, se utilizan altas dosis de ácido ursodesoxicólico (30-40 mg/kg/día). Ante fallo hepático se recomienda terapia de soporte con albúmina, espironolactona, vitamina K e incluso trasplante hepático. Debe descartarse y tratarse la sobrecarga de hierro.

7.6. Pulmón

Se pueden utilizar corticoides inhalados solos o combinados con broncodilatadores, montelukast y azitromicina. La rehabilitación pulmonar puede ser de ayuda en bronquiolititis obliterante (BO), como ha sido demostrado en EPOC. Debería usarse el test de caminata de los 6 min y la saturación con aire ambiente (<87%) para identificar pacientes que requieren suplemento de O₂. Es fundamental evitar tóxicos inhalados como el tabaco, infecciones respiratorias y vacunarse para influenza y neumococo. Considerar el uso de inmunoglobulina EV.

7.6.1. Guías de monitoreo y manejo de obstrucción del flujo aéreo

A. Obstrucción del flujo aéreo de reciente comienzo con VEF1 $\geq$ 70%

- 1- Iniciar corticoides inhalados:
 - Fluticasona 440 ug 2 veces al día, o
 - Fluticasona/salmeterol 500/50 ug 2 veces al día (si hay síntomas de obstrucción)
 - Continuar tratamiento hasta que el VEF1 mejore o hasta que el EICH resuelva (resolución de todas las manifestaciones reversibles de EICH sin exacerbaciones 6 meses después de suspender la terapia sistémica)
- 2- Tratamiento inmunosupresor cuando debe tratarse EICH en otro órgano
 - Continuar tratamiento hasta que el VEF1 mejore o hasta que el EICH resuelva (resolución de todas las manifestaciones reversibles de EICH sin exacerbaciones 12 meses después de suspender la terapia sistémica).
- 3- Monitorear con pruebas de función respiratoria (PFR) mensualmente por al menos 3 meses
 - Si el VEF1 se estabiliza, PFR cada 3 meses por 1 año, el segundo año cada 6 meses y posteriormente cada 6-12 meses.
 - Si el VEF1 disminuye, pasar a B.

B. Obstrucción significativa del flujo aéreo con VEF1 $<$ 70% con o sin atrapamiento aéreo significativo en TAC de alta resolución

- 1- Evaluar broncoscopia para descartar infección.
- 2- Descartada infección, evaluar ingresar al paciente en un ensayo clínico de BO e iniciar metilprednisona 1 mg/kg/día.
 - Comenzar descenso estándar a las 2 semanas.
 - Considerar continuar con corticoides inhalados.
- 3- Si el VEF1 empeora, evaluar cambio de tratamiento sistémico.
- 4- Monitoreo en sangre de CMV.
- 5- Monitorear con PFR mensualmente por al menos 3 meses.
 - Si el VEF1 se estabiliza, PFR cada 3 meses por 1 año.
 - Si el VEF1 disminuye, pasar a C.

C. Obstrucción del flujo aéreo resistente a corticoides (descenso progresivo del VEF1 $\geq$ 10% a pesar del tratamiento con 1 mg/kg/día de prednisona)

- 1- Considerar aumentar la dosis a 2 mg/kg/día por 2 semanas y disminuir hasta alcanzar la dosis de 1 mg/kg/día al cabo de 2-4 semanas.
- 2- Considerar otro tratamiento inmunosupresor.
- 3- Monitoreo en sangre de CMV.
- 4- Monitorear con PFR mensualmente por al menos 3 meses
 - Si el VEF1 se estabiliza, PFR cada 3 meses por 1 año.

7.7. Sistema nervioso

El dolor neuropático puede requerir tratamiento que incluye antidepresivos tricíclicos (amitriptilina), SIRS (citalopram) y anticonvulsivantes (gabapentina, pregabalina). Los analgésicos opioides, si bien no son los ideales para este tipo de dolor, a menudo pueden usarse. Para los calambres y espasmos musculares pueden utilizarse diferentes drogas como baclofeno, clonazepam o diazepam al acostarse.

7.8. Inmunidad e infecciones. Ver guía de profilaxis antibiótica e inmunizaciones

7.9. Sistema musculoesquelético

Terapia de soporte para pacientes con fascitis, contracturas, miopatía corticoidea y necrosis ósea avascular

Tabla 5

Fascitis y contracturas
Referir para medición de ROM cuantitativo para orientar al paciente sobre ejercicio de estiramiento y realizar un monitoreo de progreso
Recomendar realizar ejercicios diarios de estiramiento en domicilio
En grados severos recomendar fisioterapia y elongaciones 2-3 veces por semana
Evaluación quirúrgica
Miopatía corticoidea y por desuso
Fortalecimiento: Ejercicio isométrico, isotónico e isoquinético
Disminución de resistencia: Ejercicio aeróbico progresivo con aumento en la duración y resistencia para alcanzar frecuencia cardíaca alta
Necrosis ósea avascular
Manejo no quirúrgico: muletas, corticoides intrarticulares, medicamentos orales
Manejo quirúrgico incluyendo remplazo total de cadera

7.10. Prevención y manejo de osteoporosis. Ver guía de osteoporosis

7.11. Esfera psicosocial

Terapia de soporte y cuidados en la esfera psicosocial con especialista.

8. Tratamiento de EICHc refractaria dependiente o intolerante a corticoides

Alrededor del 50% de los pacientes que desarrollen EICHc, van a requerir una segunda línea de tratamiento dentro de los 2 años de iniciados los inmunosupresores sistémicos.

Estos pacientes tendrán un peor pronóstico y el 30% continuará recibiendo medicación en los siguientes 3 años.

Varios agentes han sido utilizados como segunda y tercera línea de tratamiento para EICHc. Es difícil conducir estudios randomizados controlados, por lo que las sugerencias de manejo están basadas generalmente en opiniones de expertos a pesar de tener toxicidades significativas.

Tabla 6. Toxicidades más significativas de los tratamientos del EICHc

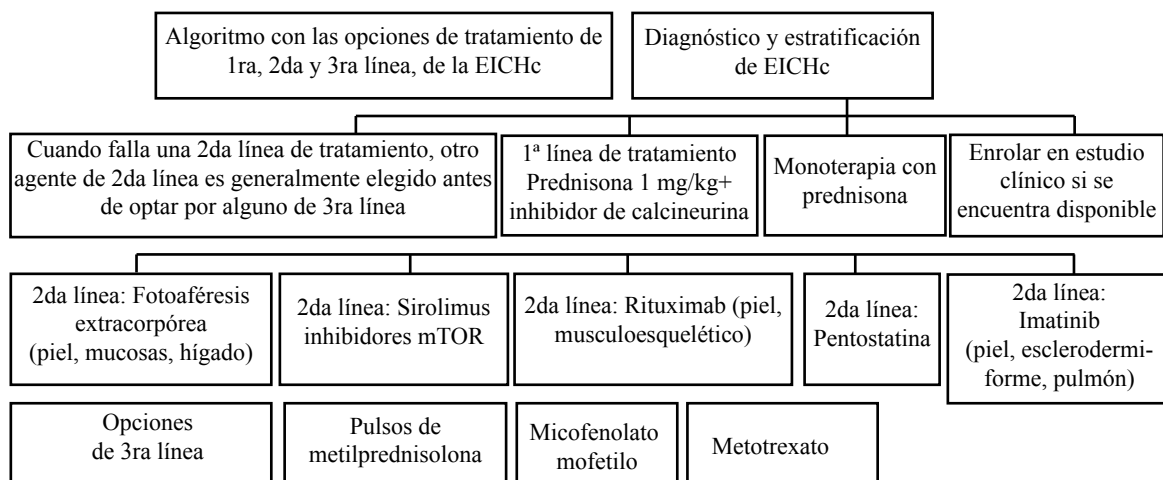
Tratamiento	Toxicidades más significativas	Indicaciones de uso
Glucocorticoides	Infección, HTA, hiperglucemia, cambios del estado de ánimo, osteoporosis, aumento de peso, alteración del crecimiento	Primera línea
Inhibidores de la calcineurina	Infección, HTA, insuficiencia renal, microangiopatía trombótica, neurológicos, hipertricosis.	Primera línea combinados con prednisona.
Fotoaféresis extracorpórea	Relacionadas con el catéter venoso central, episodios vaso-vagales	Segunda línea en piel, boca e hígado. Tercera línea con otros órganos afectados
Ibrutinib	Plaquetopenia, sangrados, FA	Segunda línea (aprobado por FDA)
Sirolimus	MAT, dislipemia, toxicidad hematológica	Segunda línea.
Pentostatina	Infección, pancitopenia	Segunda línea. No durante infecciones agudas ni en EICHc pulmonar
Rituximab	Reacciones durante la infusión, infección, leucoencefalopatía multifocal progresiva	Segunda línea en piel y musculoesquelético. Tercera línea otros órganos.
Imatinib	Disnea, edemas, pancitopenia, toxicidad hepática	Segunda línea en esclerodermiforme o pulmonar. Tercera línea en otros órganos
Micofenolato	Infección, toxicidad hepática, gastrointestinal, hematológica	Segunda línea
Ciclofosfamida	Hematológica, infección, vías urinarias	EICH hepático

Estas drogas pueden ser útiles en el manejo de enfermedad refractaria a esteroides definido como:

- Progresión bajo tratamiento con prednisona a 1 mg/Kg/día por dos semanas.
- Enfermedad estable con más de 0,5 mg/Kg/día de prednisona por 4-8 semanas.
- Incapacidad de disminuir prednisona por debajo de 0,5 mg/kg/día.

Al momento de elegir agentes de segunda línea deben considerarse los órganos comprometidos, las comorbilidades, el perfil de toxicidad, la experiencia y los recursos disponibles.

Algunos de estos tratamientos pueden ser usados en combinación o secuencialmente, evitando el cambio de más de una droga por vez. Cuando hay progresión dentro de un período de 4 semanas es necesario considerar un tratamiento alternativo, aunque los pacientes con enfermedad cutánea esclerosante probablemente demoren más en demostrar respuesta, y algunos tratamientos como la fotoaféresis no deberían suspenderse antes de los 3 meses.



11. Pronóstico

Aproximadamente, un 50% de los pacientes se encuentran libres de enfermedad, sin manifestaciones clínicas de EICH y sin inmunosupresión dentro de los 7 años de iniciado el tratamiento. Un 10% siguen con tratamiento sistémico más allá de los 7 años y el 40% restante han fallecido durante el tratamiento o recaído de su enfermedad de base.

Bibliografía

- Sullivan KM, Shulman HM, Storb R et al. Chronic Graft-Versus Host Disease in 52 patients: Adverse Natural Course and Successful Treatment with Combination Immunosuppression. *Blood*. 1981;57(2):267-275.
- Sullivan KM, Witherspoon RP, Storb R et al. Alternating-Day Cyclosporine and Prednisone for Treatment of High-Risk Chronic Graft-versus-Host Disease. *Blood*. 1988; (2); 555-561.
- KocSibel, Leisenring W, Flowers ME et al. Therapy for Chronic graft-versus-host disease: A randomized trial comparing cyclosporine plus prednisone versus prednisone alone. *Blood*. 2002; 100(2):48-51.
- Akpek G, Zahurak M, Piantadosi S. Development of a prognostic model grading chronic graft-versus-host disease. *Blood*. 2001; 97: 1219-1226.
- Stewar BL, Storer B, Storek J et al. Duration of immunosuppressive treatment for chronic graft- versus-host disease. *Blood*. 2004; 104(12):3501-3506.
- Filipovich AH, Weisdorf D, Pavletic S et al. National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: I Diagnosis and Staging Working Group Report. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2005; (II):945-955.
- Inamoto Y, Flowers ME. Treatment of chronic graft-versus-host disease. *Curr Opin Hematol*. 2011; 18 (6):414-420.
- Solano VC. Enfermedad Injerto Contra Huésped Crónica. En Carreras Enric. Manual de trasplante

hematopoyético. 4º edición. Barcelona: Editorial Antares; 2010. P. 477-490.

- Arora M, Klein JP, Weisdorf DJ et al. Chronic GVHD risk score: a Center for International Blood and Marrow Transplant Research analysis. *Blood*. 2011;117: 6714-6720.
- Wolff D, Schleuning M, Von Harsdorf S et al. Consensus Conference on Clinical Practice in Chronic GVHD: Second-Line Treatment of Chronic Graft-versus-Host Disease. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2011;17(1):1-17.
- Dignan FL, Scarisbrick JJ, Cornish J et al. Organ-specific management and supportive care in chronic graft-versus-host disease. *British Journal of Haematology*. 2012;158:62-78.
- Dignan FL, Amrolia P, Clark A et al. Diagnosis and management of chronic graft-versus-host disease. *British Journal of Haematology*. 2012;158: 46-61.
- Jagasia M, Greinix H, Arora M et al. National Institutes of Health- D- Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: The 2014 Diagnosis and Staging Working Group Report. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2015;21(3): 389-401.
- Shulman Howard M, Cardona DM et al. NIH Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-Versus-Host Disease: II. The 2014 Pathology Working Group Report. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2015 April; 21(4): 589-603.
- Knobler R, Berlin G, Calzavara-Pinton P, Greinix H et al. Guidelines on the use of extracorporeal photopheresis. *J Eur Acad Dermatol*. 2014; 28: 1-37.
- Lee S, Wolff D, Kitko C et al. Measuring therapeutic response in chronic graft-versus-host disease: National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-Versus-Host Disease: IV. The 2014 Response Criteria Working Group Report. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2015; 21(6): 984-999.
- Carpenter P, Kitko C, Elad S et al. National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-Versus-Host Disease: V. The 2014 Ancillary Therapy and Supportive Care Working Group Report. *Blood Marrow Transplant*. 2015; 21(7): 1167-1187.
- Flower M, Martin P. How we treat chronic graft-versus-host disease. *Blood*. 2015;125 (4): 606-615.
- Jagasia M, Perales M., Schroeder MA et al. Ruxolitinib for the Treatment of Steroid-Refractory Acute GVHD (REACH1): A Multicenter, Open-Label Phase 2 Trial. *Blood* 2020 May 14;135(20):1739-1749
- Zeiser R, von Bubnoff N, Butler J et al and the REACH2 Trial Group. Ruxolitinib for Glucocorticoid-Refractory Acute Graft-versus-Host Disease. *N Engl J Med*. 2020 May 7;382(19):1800-1810.
- Zeiser R, Burchert A, Lengerke C et al. Ruxolitinib in Corticosteroid-Refractory Graft-Versus-Host Disease After Allogeneic Stem Cell Transplantation: A Multicenter Survey. *Leukemia*. 2015 Oct;29(10):2062-8.
- Gomez V, Garcia-Gutierrez V, Lopez Corral L et al. Ruxolitinib in refractory acute and chronic graft-versus-host disease: a multicenter survey study. *Bone Marrow Transplantation*. 2020; 55: 641-648.
- Abu-Dalle I, Reljic T, Nishihori T. et al. Extracorporeal Photopheresis in Steroid-Refractory Acute or Chronic Graft-Versus-Host Disease: Results of a Systematic Review of Prospective Studies. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2014 Nov;20(11):1677-86.
- Sakellari I, Gavrilaki E, Batsis I et al. Favorable impact of extracorporeal photopheresis in acute and chronic graft versus host disease: Prospective single-center study. *J Clin Apher*. 2018 Dec;33(6):654-660.
- Oarbeascoa G, Lozano M, Guerra L et al. Retrospective Multicenter Study of Extracorporeal Photopheresis in Steroid-Refractory Acute and Chronic Graft-versus-Host Disease *Biol Blood and Marrow Transplant*. 2020: Vol. 26, Issue 4, p651–658.
- Malik M, Litzow M, Hogan W et al. Extracorporeal Photopheresis for Chronic Graft-Versus-Host Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Blood Res*. 2014 Jun; 49(2):100-6.
- Miklos D, Cutler C, Arora M et al. Ibrutinib for chronic graft-versus-host disease after failure of prior therapy. *Blood*. 2017; 130: 2243-2250.
- Waller E, Miklos D, Cutler C et al. Ibrutinib for chronic graft-versus-host disease after failure of prior therapy: 1-year update of a phase 1b/2 study. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2019; 25: 2002-2007.
- Jaglowski S, Blazar B. How Ibrutinib, a B-cell malignancy drug, became an FDA-approved second-line therapy for steroid-resistant chronic GVHD. *Blood Advances*. 2018; 2: 2012-2018.

PROFILAXIS INFECCIOSA EN ALO TCPH

En este capítulo nos centraremos principalmente en las profilaxis a largo plazo.

Profilaxis contra infecciones bacterianas

Los receptores de trasplante alogénico presentan un riesgo aumentado de infecciones por gérmenes capsulados, fundamentalmente por Neumococo. La profilaxis antibiótica se restringe a pacientes con EICH crónica activa durante el tratamiento y hasta los seis meses posteriores a éste. Las drogas de elección son las penicilinas orales (ej. amoxicilina 500 mg al día). En alérgicos a penicilina los macrólidos o las quinolonas son una alternativa.

Se recomienda además realizar determinaciones periódicas de niveles séricos de IgG a fin de administrar inmunoglobulina endovenosa a aquéllos con hipogammaglobulinemia severa (<400 mg/dl) e infecciones recurrentes.

Profilaxis contra infecciones virales

Virus Varicela Zoster

Los receptores de progenitores hematopoyéticos alogénicos seropositivos para el VVZ se encuentran en alto riesgo de reactivación.

La droga de elección para la prevención es el aciclovir (800 mg cada 12 horas), valaciclovir (500 mg cada 12 horas) es una alternativa. Debe administrarse durante el primer año postrasplante.

En caso de presentar EICH crónica activa la profilaxis deberá prolongarse hasta que pasen 6 meses de retiradas las drogas inmunosupresoras y el recuento de CD4 sea > 200 por mm^3 .

Citomegalovirus

La mejoría en el control del CMV ha representado el mayor impacto en la mejoría de la sobrevida en receptores de progenitores hematopoyéticos alogénicos en los últimos 25 años.

La terapia preventiva consiste en la detección de replicación viral asintomática (infección) a fin de poder tratarla satisfactoriamente y evitar que se torne sintomática (enfermedad). Para ello se recomienda utilizar la determinación de PCR ADN (preferentemente cuantitativa). Las distintas guías sugieren hacer las determinaciones una vez por semana hasta el día + 100.

Se denomina infección/enfermedad tardía a aquella que ocurre luego del día + 100. Existen grupos de riesgo dentro de los cuales encontramos a pacientes con: trasplante alogénico no relacionado o trasplante con donante alternativo, EICH crónico activo en tratamiento, uso de corticoides en alta dosis, más de 2 reactivaciones o enfermedad por CMV en los primeros tres meses o un recuento de CD4 < 50 por mm^3 . En estos casos se debe continuar con la estrategia de terapia preventiva independientemente del tiempo transcurrido, aunque en estos casos la literatura no especifica la frecuencia de determinaciones. Existen centros que luego del día 100 realizan determinaciones quincenales hasta el sexto mes y luego mensuales hasta el año postrasplante. Lo más prudente parecería ser individualizar cada caso y actuar en consecuencia.

En caso de detectarse replicación viral (PCR positiva) se debe realizar tratamiento. La droga de elección es el ganciclovir (5 mg/kilo/dosis cada 12 horas) EV o valganciclovir (900 mg cada 12 hs) oral. En ambos casos vigilar la toxicidad hematológica.

Alternativa: foscarnet (90 mg/kilo/dosis EV cada 12 horas). Toxicidad renal.

La terapéutica debe extenderse al menos dos semanas, guiado por el monitoreo de carga viral, la cual se debe negativizar para poder suspender el tratamiento.

Virus respiratorios

Los receptores de trasplante alogénico de médula ósea presentan una mayor susceptibilidad a infecciones por virus respiratorios. De ellos el más frecuente es el virus sincicial respiratorio seguido de virus parainfluenza, virus influenza y metapneumavirus humano.

La medida de profilaxis para influenza consiste en la vacunación anual de por vida. Ante pacientes con síntomas respiratorios altos (para evitar progresión a neumonía) o bajos debería gatillarse un tratamiento empírico con oseltamivir 75 mg cada 12 horas por 5 días hasta que el diagnóstico sea confirmado o rechazado, en cuyo caso puede suspenderse el tratamiento.

Profilaxis contra *Pneumocystis jirovecii*

El riesgo de infección por *Pneumocystis jirovecii* es de hasta el 16% en aquellos pacientes que no realizan profilaxis, con una mortalidad de alrededor del 80%.

La droga de elección es trimetoprim/sulfametoxazol (TMS) 160/800 mg tres veces a la semana.

Dapsona (100 mg al día) es una alternativa en caso de no poder administrar TMS. Debe evaluarse previamente los niveles de G6PD debido a la anemia hemolítica que puede acarrear.

La duración de la profilaxis es de al menos seis meses postrasplante alogénico. En los pacientes con EICH crónica activa bajo tratamiento inmunosupresor, la misma debería continuarse hasta suspender los inmunosupresores y que el recuento de CD4 sea superior a 200 por mm³.

Profilaxis antifúngica.**Profilaxis primaria**

Las infecciones fúngicas invasivas (IFI) entrañan una elevada morbilidad. La IFI más frecuente es la aspergilosis invasiva, seguida de la candidiasis invasiva, luego se ubican la fusariosis y la mucormicosis. A fin de definir la estrategia de profilaxis resulta oportuno establecer los riesgos de desarrollo de IFI. Entre los pacientes de alto riesgo (incidencia de IFI > 10%) se encuentran: 1) aquéllos con leucemia activa al momento del trasplante, 2) cordón umbilical como fuente de progenitores hematopoyéticos, 3) EICHa grado III o IV y 4) en el caso de trasplante no relacionado o haploidentico la presencia de alguno de los siguientes: EICHa grado II, infecciones recurrentes o enfermedad por CMV, neutropenia prolongada, sobrecarga de hierro, tratamiento con corticoides a una dosis mayor a 2 mg/kilo/día por más de una semana.

Establecido el riesgo, la profilaxis debe abarcar candida y hongos filamentosos, por lo cual en estos casos posaconazol, voriconazol e itraconazol son opciones válidas siendo el posaconazol el recomendado con mayor nivel de evidencia en algunas guías (basado en extrapolación de resultados en LMA y SMD).

La duración de la profilaxis es hasta el día + 75 siempre que no haya evidencia de EICHa.

En caso de EICH aguda o crónica en tratamiento inmunosupresor (prednisona > 0,5 mg/kilo/día por más de 2 semanas o inhibidores del TNF-alfa) la profilaxis debe redefinirse y orientarla fundamentalmente contra hongos filamentosos, por lo cual el posaconazol es la droga de elección.

En este grupo la duración óptima de la profilaxis debe individualizarse, pero se recomienda que sea de al menos 16 semanas o bien hasta que la dosis de prednisona sea menor a 10 mg/día.

Siempre deben monitorearse los niveles de tacrolimus debido a la interacción de los imidazoles con el metabolismo de los inmunosupresores

Profilaxis secundaria

La profilaxis antifúngica secundaria está orientada a prevenir la reactivación de la IFI previa.

En la profilaxis secundaria debería utilizarse la droga activa con la cual se realizó el tratamiento inicial. La duración será hasta el día + 100 a + 180 postrasplante dependiendo de los factores de riesgo (neutropenia de más de 20 días de evolución, enfermedad de base avanzada, tiempo entre el inicio de la terapia antifúngica y el trasplante menor a 6 semanas, enfermedad por CMV, médula ósea o cordón como fuente de progenitores hematopoyéticos) o incluso superior si hay evidencias de EICH activa con tratamiento inmunosupresor (prednisona o equivalente > 2 mg/kilo por al menos 10 días).

Bibliografía

- Carpenter PA, Kitko CL, Elad S et al. National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: V. The 2014 Ancillary Therapy and Supportive Care Working Group Report. Biol Blood Marrow Transplant. 2015;21: 1167-87.
- Engelhard D, Akova M, Boeckh MJ et al. Bacterial infection prevention after stem cell transplantation. Bone Marrow Transpl. 2009;44: 467-470.
- Kulkarni S, Powles R, Treleaven J et al. Chronic graft versus host disease is associated with long-term risk for pneumococcal infections in recipients of bone marrow transplants. Blood. 2000 95(12): 3683-3686.
- Zaia J, Baden L, Boeckh MJ et al. Viral disease prevention after hematopoietic cell transplantation. Bone

Marrow Transplant. 2009;44: 471-482.

- Maertens J, Cesano S, Maschmeyer G et al. ECIL guidelines for preventing *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in patients with haematological malignancies and stem cell transplant recipients. J Antimicrob Chemother. 2016;71(9): 2397-2404.
- Marr KA, Bow E, Chiller T et al. Fungal infection prevention after hematopoietic cell transplantation. Bone Marrow Transplant. 2009;44: 483-487.
- Martino R, Parody R, Fukuda T et al. Impact of the intensity of the pretransplantation conditioning regimen in patients with prior invasive aspergillosis undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: A retrospective survey of the Infectious Diseases Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. Blood. 2006;108: 2928-2936.
- Ullmann AJ, Schmidt-Hieber M, Bertz H et al. Posaconazole or fluconazole for prophylaxis in severe graft-versus-host disease. N Engl J Med. 2007;356(4): 335-347.
- Durani U, Tosh PK, Barreto JN et al. Retrospective comparison of posaconazole levels in patients taking the delayed-release tablet versus the oral suspension. Antimicrob Agents Chemother. 2015;59(8): 4914-4918.
- Fleming S, Yannakou CK, Haeusler GM et al. Consensus guidelines for antifungal prophylaxis in haematological malignancy and haemopoietic stem cell transplantation, 2014. Intern Med J. 2014;44: 1283-1297.
- Ullmann AJ, Schmidt-Hieber M, Bertz H et al. Infectious disease in allogeneic haematopoietic stem cells transplantation: prevention and prophylaxis strategy guidelines 2016. Ann Hematol. 2016 Set;95(9):1435-1455.

Tabla 1. Profilaxis infecciosa pacientes sin EICH

Gérmenes	Paciente	Intervención	Tiempo
Bacterias capsuladas	Todo TCPH	Vacunación	Ver vacunas
VVZ	Seronegativo	No corresponde	No corresponde
	Seropositivo	Aciclovir 800 mg cada 12 horas	Un año postrasplante
VHS	Seronegativo	No corresponde	No corresponde
	Seropositivo	Aciclovir 800 mg cada 12 horas	30 días postrasplante
CMV	Seronegativo	No corresponde	No corresponde
	Seropositivo	Terapia preventiva	Hasta día + 100
<i>Pneumocystis jirovecii</i>	Todo TCPH	TMS 160/800 mg tres veces a la semana	6 meses postrasplante
Hongos	Bajo riesgo	Fluconazol 200 mg cada 12 horas	75 días postrasplante
	Alto riesgo	Posaconazol tabletas 300 mg al día Posaconazol suspensión oral 200 mg cada 8 horas. Voriconazol 200 mg cada 12 horas Itraconazol 200 mg cada 12 horas	100 días postrasplante

Tabla 2. Profilaxis infecciosa en pacientes con EICH

Gérmenes	Pacientes	Intervención	Tiempo
Bacterias capsuladas	Todos los pacientes	Penicilina oral (en alérgicos macrólidos o quinolonas).	6 meses después de suspendida la inmunosupresión
VVZ	Seronegativo	No corresponde	No corresponde
		Aciclovir 800 mg cada 12 horas	6 meses luego de terminada la inmunosupresión
CMV	Seropositivo	No corresponde	No corresponde
	Seronegativo	Terapia preventiva	Duración variable

<i>Pneumocystis jirovecii</i>	Todos los pacientes	TMS 80/400 mg tres veces por semana	6 meses después de suspendida la inmunosupresión
Hongos	Todos los pacientes	Posaconal igual dosis tabla 1	Al menos 16 semanas o hasta que la dosis de prednisona sea menor a 1 mg/kilo/día

VACUNAS EN RECEPTORES DE ALO TCPH

Los títulos de anticuerpos contra enfermedades prevenibles mediante vacunación decaen progresivamente luego del trasplante alogénico. La intensidad de esa caída depende de factores como la patología de base, quimioterapias previas, régimen condicionante, profilaxis y eventual desarrollo de EICH entre otros factores.

Cuadro de vacunación en el post-trasplante (puede iniciarse a los 12 meses del TCPH)

Vacuna	6° Mes	7° Mes	8° Mes	12° Mes	14° Mes	16° Mes	18° Mes	24° Mes	
Influenza a	x								Revacunar anualmente
Neumo-coco conjugada 13 valente b	x	x	x						La vacuna neumococo 23 valente se aplica al año de la primera dosis de 13 valente. En caso de EICH la cuarta dosis debería realizarse con neumococo 13 valente.
Neumococo polisacárida 23 valente b							x		
Difteria - Tétanos - Pertusis (D-T-P)				Dtap	Dt	Dt			De ser posible administrar la formulación pediátrica que contiene mayor cantidad de componentes de difteria y pertusis (DTaP y DT)
Haemophilus influenzae	x	x	x						
Hepatitis B				x	x		x		Medir anticuerpos una a dos meses después de la tercera dosis, si éstos son no protectores repetir un nuevo esquema
Hepatitis A				x			x		
Meningococo	x								
Salk				x	x	x			
Rubeola - Paperas - Sarampión - Varicela								x	Siempre y cuando el paciente no presente EICH activa ni tratamiento inmunosupresor

a La vacuna contra influenza puede administrarse antes en caso de brotes.

b Realizar dosaje de título de anticuerpos luego de la tercer o cuarta dosis a fin evaluar la respuesta a la intervención.

Virus papiloma humano

El riesgo de desarrollo de cáncer de cuello uterino y de boca es mayor en pacientes que desarrollan EICH, por lo cual la vacunación contra HPV sería de utilidad.

Vacunas contraindicadas

La vacuna contra la poliomielitis oral se encuentra contraindicada para el paciente y convivientes. En caso de que un conviviente la hubiese recibido debe evitarse el contacto por 4 semanas.

En el caso del rotavirus se recomienda no administrarla a los convivientes y en caso de haber sido vacunados se debe evitar el contacto con la materia fecal por 2 semanas.

Pacientes con EICH

Tienen una menor respuesta en el título de anticuerpos. Entonces, en pacientes con EICH crónica en tratamiento con triple esquema de inmunosupresores o prednisona mayor a 0,5 mg/kilo/día se pospone la vacunación hasta lograr descender a un doble esquema de inmunosupresión o bien una dosis de prednisona (o equivalente) menor a 0,5 mg/kilo/día.

Vacunas recomendadas a convivientes y cuidadores

Hepatitis A, hepatitis B, parotiditis, rubeola, sarampión, varicela, influenza (anual) y doble adulto.

Bibliografía

- Dignani MC. Recomendaciones SADI Vacunación en Trasplante de Células Hematopoyéticas (actualizado febrero 2012).

COMPLICACIONES OCULARES

Varias entidades se presentan a tiempos variables en el post TCPH.

La aparición de cataratas es una complicación potencial post trasplante, principalmente asociada a las terapias de acondicionamiento y a la utilización de corticoterapia. Otras complicaciones como el desarrollo de uveítis, hemorragias o exudados retinianos y retinitis infecciosas son menos frecuentes. Sin dudas la EICH constituye la complicación ocular más frecuente y de mayor severidad del trasplante hematopoyético de células madres alogénico.

EICH ocular agudo

La afectación ocular en *EICH agudo es rara* pero representa un factor de mal pronóstico en relación a la mortalidad.

Los tejidos principalmente afectados son la córnea y la conjuntiva. Por lo general *los signos se correlacionan con la severidad del cuadro sistémico*.

La presencia de *conjuntivitis membranosas con o sin afección corneal* ha sido reportada en un 12-17% de los casos. Transcurrido el proceso inflamatorio el cuadro generalmente presenta secuelas cicatrizales, con diferentes grados de afección.

Tabla 1. Escala de severidad afección conjuntiva EICH agudo

	Índice de severidad agudo
Grado 0	Normal
Grado 1	Hiperemia conjuntival.
Grado 2	Hiperemia con secreción serosanguinolenta.
Grado 3	Conjuntivitis pseudomembranosa.
Grado 4	Conjuntivitis pseudomembranosa con compromiso corneal.

EICH ocular crónico

Los síntomas más comunes referidos por los pacientes se encuentran relacionados con la sequedad ocular: irritación, picazón, ardor, lagrimeo, sensación de cuerpo extraño, dolor, fotofobia, visión borrosa. La *querato conjuntivitis sicca (QCS)* es el síndrome cardinal del EICHc. La mayoría de los casos de QCS no suele recuperarse la producción acuosa, por inflamación y fibrosis secundaria de las glándulas lagrimales tubuloalveolares.

El último consenso del NIH del 2014 estableció como signos distintivos de EICHc crónico: aparición de signos de ojo seco (arenilla, dolor, cuerpo extraño), conjuntivitis cicatrizal, QCS y áreas confluentes de queratitis punctata en córnea. Otros signos incluyen fotofobia, hiperpigmentación periorbitaria y blefaritis. Un nuevo cuadro de QCS documentado por especialista con un test de Schirmer menor o igual a 5 mm a los 5 minutos en ambos ojos son suficientes para el diagnóstico de EICH ocular crónico con el propósito

terapéutico y para el diseño de ensayos clínicos, pero es necesario otro signo distintivo o diagnóstico de otro órgano /sitio para establecer el diagnóstico de EICH crónico sistémico.

El consenso Internacional de EICH ocular propone 4 parámetros diagnósticos:

Tabla 2. Escala de severidad en EICH ocular crónico

Puntaje	Test Schirmer (mm)	Fluoresceína (puntos)	OSDI Índice de enfermedad superficie ocular (puntos)	Inyección conjuntival
0	Mayor 15	0	Menor 13	No
1	11-15	Menor 2	13-22	Leve
2	6-10	2-3	23-32	Moderado
3	Menor o igual 5	Mayor o igual 4	Mayor o igual 33	Severo

Puntaje total: suma de los puntajes individuales.

No EICHo: 0-4 EICHo leve a moderado: 5-8 EICHo severo: 9-11.

En el último consenso del NIH a nivel ocular las modificaciones incorporadas fueron las siguientes:

- 1) Las evaluaciones oftalmológicas deben ser realizadas por especialistas, ya que se incorporó como grado 0 a la querato conjuntivitis sicca asintomática.
- 2) El test de Schirmer fue retirado de la estadificación de severidad, por no ser un parámetro útil para seguimiento, debido a la pobre correlación con la sintomatología.

Periodicidad de evaluación oftalmológica

La evaluación ocular debe ser realizada por oftalmólogos. Se sugiere el siguiente esquema:

Control oftalmológico	Test incluidos	Objetivo
Día 30	Cuestionario OSDI Test específicos ojo seco	- Detección EICH
Día 90	Cuestionario OSDI Test específicos ojo seco	-Detección EICH
Día 120	Cuestionario OSDI Test específicos ojo seco	- Detección EICH
Mes 6	Cuestionario OSDI Agudeza visual con y sin corrección Examen con lámpara de hendidura Presión ocular, fondo de ojos Test específicos ojo seco	- Detección de complicaciones: EICH, cataratas, glaucoma

El esquema presentado es simplemente orientativo, con el objetivo de mejorar la calidad de vida de los pacientes mediante detección precoz de complicaciones. Es fundamental que ante la **aparición repentina de disminución visual o sintomatología ocular de cualquier índole, se realice la interconsulta con especialista**. Es de vital importancia poder descartar en cada caso cuadros infecciosos, efectos adversos medicamentosos y malignidad.

Tratamiento

El consenso del NIH (2006) plantea los 4 objetivos del tratamiento:

1. Lubricación.
2. Control de la evaporación.
3. Control del drenaje lagrimal.
4. Descenso de la inflamación ocular.

La combinación de las diferentes terapias dependerá del índice de severidad de cada cuadro. Además de los lubricantes usados en todos los casos, los esteroides tópicos son considerados el patrón oro, dejando la terapia sistémica para los casos con mala respuesta local o esteroideo resistencia.

Tabla 6. Opciones terapéuticas EICH ocular

Presentación clínica	Régimen terapéutico
Disminución producción acuosa (test Schirmer)	• Lágrimas sin conservantes • Oclusión de puntos lagrimales • Otros: acetilcisteína 5-10%, secretagogos orales(pilocarpina /cevimeline)
Inflamación ocular: (Blefaritis, edema palpebral, conjuntivitis, tinción corneal)	• Ciclosporina tópica 0.1% 0.05% • Esteroides tópicos. • Tacrolimus tópico (FK506)
Daño epitelio corneal Queratitis, úlcera, perforación)	• Suero autólogo. • Tetraciclinas orales. • Lentes de contacto terapéuticos, membrana amniótica. • Tarsorrafia.
Evitar la evaporación lagrimal (disfunción glándulas Meibomio)	• Compresas tibias (2 veces/día) • Eritromicina / azitromicina ungüento borde palpebral. • Doxyciclina, minociclina azitromicina oral. • Omega 3 (2000 mg/día)
EICH refractario o exacerbación del cuadro ocular al momento del descenso de la medicación sistémica	• Esteroides sistémicos. • Inmunosupresores.
Cuidados de sostén	• Anteojos de cámara húmeda. • Profilaxis de infecciones. • Humidificadores ambientales

Bibliografía

- Jagasia M, Greinix H, Arora M et al. National Institutes of Health- D- Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: The 2014 Diagnosis and Staging Working Group Report. Biol Blood Marrow Transplant. 2015; 21(3): 389-401.
- Dignan FL, Scarisbrick JJ, Cornish J et al. Organ-specific management and supportive care in chronic graft-versus-host disease. British Journal of Haematology. 2012; 158:62-78.
- Dignan FL, Amrolia P, Clark A et al. Diagnosis and management of chronic graft-versus-host disease. British Journal of Haematology. 2012; 158: 46-61.
- Carpenter P, Kitko C, Elad S et al. National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-Versus-Host Disease: V. The 2014 Ancillary Therapy and Supportive Care Working Group Report. Biol Blood Marrow Transplant. 2015; 21(7): 1167-1187.
- Ogawa Y, Kim S, Dana R et al. International Chronic Ocular Graft-vs-Host-Disease (GVHD) Consensus Group: Proposed Diagnostic Criteria for Chronic GVHD. Sci Rep. 2013: 3 3419.

COMPLICACIONES ORALES

Las complicaciones de la cavidad oral tardías son frecuentes, los factores de riesgo más importantes son el desarrollo de EICHc, dosis altas de irradiación en región de cabeza y cuello, anemia de Fanconi y edad del paciente. La evaluación de la salud oral pre trasplante sirve como línea de base para el monitoreo post trasplante.

Enfermedad injerto contra huésped crónica (EICHc)

En esta complicación sistémica, la boca es uno de los sitios más afectados (51-63%), y puede ser origen de comorbilidad importante (dolor crónico, alteración de funciones básicas como comer, hablar, mantenimiento de la salud dental), reduciendo la calidad de vida.

La afectación de la mucosa oral está caracterizada por inflamación liquenoide (reticulaciones hiperqueratóticas, placas, eritema y ulceraciones).

La *disfunción de glándulas salivales* se traduce en xerostomía con aumento marcado de la sensibilidad, además de cumplir un rol crítico en la masticación y deglución, en el gusto, en hablar, remineralización de los dientes, mantenimiento del pH oral y acción antiinfecciosa.

Aún en quienes no tienen EICHc, puede quedar xerostomía post quimioterapia por períodos prolongados, y ésta puede ser causada o agravada por drogas como: antidepresivos, antihistamínicos, diuréticos y relajantes musculares o analgésicos.

Las alteraciones escleróticas que afectan la boca son extensión de esclerosis cutánea, que puede afectar la apertura bucal, el examen y la higiene oral. La esclerosis mucosa es rara pero muy incapacitante, ya que altera funciones básicas como masticar, deglutir y hablar.

Infecciones

Las infecciones son frecuentes en el período post trasplante, los dos mecanismos más importantes que aumentan el riesgo de infección son: la integridad de barrera mucosa y la alteración inmunológica desencadenada por el uso de inmunosupresores para prevenir la EICH.

Las infecciones pueden ser por bacterias, hongos y virus.

Las infecciones bacterianas predominan en el período post trasplante inmediato durante la neutropenia y mucositis oral.

En el período alejado se manifiestan como infección periodontal, periapical y en dientes impactados.

Las infecciones fúngicas, típicamente causadas por sobrecrecimiento oportunista fundamentalmente de *Candida albicans* o especies resistentes a imidazoles en los que usan profilaxis habitual, se asocian con boca seca, disturbios del gusto e incomodidad mucosa, las formas clínicas descriptas son candidiasis eritematosa, pseudomembranosa y queilitis angular.

Las infecciones virales de la boca o periorales son origen de dolor y ulceración, los virus principales son virus herpes, VHS y VEB y resultan de reactivación de virus latentes. La profilaxis antiviral es muy efectiva en disminuir la reactivación por VHS y VVZ.

La reactivación de VEB se asocia con enfermedad linfoproliferativa post trasplante, es la enfermedad maligna más frecuente en el primer año post TCH alogénico, el anillo de Waldeyer está frecuentemente comprometido, el compromiso oral es raro pero puede manifestarse como lesiones gingivales tipo cráter o masas ulceradas rojo oscuro o leucoplaquia vellosa.

Otros virus que pueden causar lesiones orales tardías son adenovirus y virus papiloma humano.

Crecimiento gingival inducido por drogas

La ciclosporina y en menor medida tacrolimus y sirolimus, favorecen la proliferación gingival de fibroblastos y acumulación de tejido conectivo, la incidencia es de 60% para ciclosporina, 30% para tacrolimus y 15% para sirolimus, Las medidas de higiene apropiadas disminuyen el crecimiento gingival, eventualmente se puede usar azitromicina 500 mg/día que bloquea el crecimiento celular inducido por ciclosporina

Tumores orales

Las enfermedades malignas secundarias que comprometen la cavidad oral o labios incluyen los desórdenes linfoproliferativos, linfomas y leucemias y tumores sólidos, que pueden desarrollarse años luego del trasplante. El más frecuente es el carcinoma de células escamosas, tienen un riesgo particular aquellos con EICH crónico o anemia de Fanconi, hay que prestar particular atención a lesiones que no sanan, leucoplaquia, dolor localizado y cambios de color o textura de la mucosa.

Recomendaciones

- Es importante conformar un equipo tratante que incluya médicos, odontólogos, enfermeros, nutricionista, kinesiólogos y psicólogos, en lugares alejados de los centros de trasplante, y es vital una correcta comunicación entre el médico y odontólogo.
- El control oral debe formar parte del examen de rutina en cada visita y enfatizar en medidas de higiene oral, cepillado dental con cepillo blando y uso de hilo dental.
- El control odontológico de rutina debería realizarse luego del primer año para monitoreo de caries, gingivitis y periodontitis.
- El tratamiento de EICHc puede requerir tratamiento sistémico, pero las lesiones orales pueden tratarse

con esteroides locales, buches con solución de dexametasona 0,1 mg/ml (0,01%) o clobetasol solución 0,5 mg/ml (0,05%) o budesonida 0,3 mg/ml), o aplicación local de clobetasol gel 0,05%, fluocinonide gel 0,05% o tacrolimus ungüento 0,1%, eventualmente inyecciones intralesionales con triamcinolona 40 mg/ml.

- Prevenir infecciones
- Si hay neutropenia o aumento en dosis de inmunosupresores agregar profilaxis antiherpética y antifúngica si no está instituida.
- Si hay infecciones por *Cándida* a repetición o EICHe instituir profilaxis antimicótica; si hay dentadura postiza, descontaminarla con el mismo antimicótico para prevenir la reinfección.
- Minimizar los riesgos de aspiración en ocasión de procedimientos odontológicos que generen aerosol.
- Para procedimientos invasivos quirúrgicos y no quirúrgicos sugerimos seguir las recomendaciones de profilaxis antibiótica de la Sociedad Americana de Cardiología.
- Luego de la estabilización hematológica e inmunológica, se puede proceder a completar los procedimientos que quedaron pendientes de la evaluación pretrasplante (coronas, puentes, implantes), cualquier intervención quirúrgica debe ser planificado con el equipo médico tratante.
- Para los paciente con xerostomía, mantener buena hidratación, buches y tragos de agua frecuentes, estimulantes salivares como golosinas y goma de mascar sin azúcar, o sialagogos como pilocarpina 5 mg 2-4 veces por día o cevimeline 15-30 mg 3 veces/día.
- Estos pacientes tienen aumento de caries dentales, las medidas para prevenirlas o retrasarlas es mantener una correcta higiene oral, uso de pastas dentales ricas en flúor o aplicación de flúor dental, evitar dulces con azúcar y consultar con al odontólogo.

Bibliografía

- Elad S, Raber-Durlacher J, Brennan M. Basic oral care for hematology-oncology patients and hematopoietic stem cell transplantation recipients: a position paper from the joint task force of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer/ International Society of Oral Oncology (MASCC/ ISOO) and the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Support Care Cancer*. 2015; 23: 223-236.
- Majhail N, Rizzo JD, Lee S. Recommended screening and preventive practices for long-term survivors after hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2012; 18:384-371.
- Rizzo JD, Wingard J R, Tichelli A. Recommended screening and preventive practices for long-term survivors after hematopoietic cell transplantation (EBMT/CIBMTR/ASBMT). *Bone Marrow Transplantation*. 2006; 37: 249-261.
- Demarosi F, Lodi G, Carrasi A. Oral malignancies following HSCT: Graft versus host diseases and other risk factors. *Oral Oncology*. 2005; 41:865-877.

COMPLICACIONES GASTROINTESTINALES

La afectación del sistema gastrointestinal es una de las principales complicaciones observadas en los receptores de TCPH y también es una causa importante de morbilidad y mortalidad.

A continuación se presenta una guía para el manejo de las principales patologías gastrointestinales que pueden observarse a mediano y largo plazo en pacientes luego de un TCPH.

1. Cavidad oral

Remitirse al capítulo de compromiso de cavidad oral.

2. Complicaciones esofágicas

• Infecciones virales:

HSV: por endoscopia las lesiones afectan generalmente la mucosa del esófago distal y en su estadio inicial pueden observarse vesículas que luego evolucionan a úlceras. También pueden observarse exudados, placas o esofagitis erosiva difusa. La biopsia debe ser tomada del borde de la úlcera. El tratamiento es con aciclovir EV.

CMV: por endoscopia se observan úlceras de apariencia lineal y longitudinal, también pueden observarse exudados, placas o esofagitis erosiva difusa. Puede realizarse diagnóstico por técnica de *shell vial* o por inmunohistoquímica. El tratamiento es con ganciclovir EV.

- **Infecciones fúngicas:** en la infección por *Cándida* se observan placas blanquecinas o pseudomembra-

nas. En los casos más típicos la toma de biopsias puede ser innecesaria. El tratamiento se realiza con antifúngicos. Es infrecuente en pacientes en profilaxis.

- **Farmacológicas:** el mofetil-micofenolato puede causar esofagitis ulcerativa y gastropatía reactiva. El tratamiento es con inhibidores de la bomba de protones (Ej. omeprazol) + sucralfato.
- **Enfermedad de injerto contra huésped (EICH):** ver capítulos de EICH agudo y crónico

3. Complicaciones pancreáticas

- **Pancreatitis aguda y crónica:** la frecuencia de la pancreatitis aguda sintomática en el TCPH varía desde 4,4 hasta 18% en dos series retrospectivas. Las causas principales son: fármacos (corticoides, ciclosporina, tacrolimus y sulfonamidas), infecciones virales (CMV, adenovirus y virus varicela zoster). Litiasis biliar
- **Afectación pancreática por EICH:** ver capítulo EICH.

4. Complicaciones intestinales (diarrea)

La evaluación de la diarrea depende de la duración y el volumen, la presencia de sangre, fiebre y otros síntomas constitucionales, y sobre todo del momento del trasplante.

Se recomienda la evaluación endoscópica temprana alta y baja para descartar CMV o EICH, con toma de biopsia de las lesiones y, si no se observan lesiones macroscópicas, se sugieren 6 a 8 biopsias del antro gástrico y recto.

Evaluación según la etiología:

- Infecciones

Bacterias: Clostridium difficile (CD): colitis pseudomembranosa, el cultivo y la detección de la toxina (10% de toxina negativa), son complementarios para el diagnóstico. El aspecto endoscópico típico en la infección por CD en la VCC (videocolonoscopia) es a menudo diagnóstico en paciente con toxina para CD negativa. Los pacientes inmunocomprometidos con CD están en alto riesgo de progresión temprana a megacolon tóxico fulminante, por lo cual la demora en el diagnóstico y tratamiento es potencialmente peligrosa. Ante la sospecha de infección por CD debe iniciarse empíricamente tratamiento con vancomicina vía oral (droga de elección) o metronidazol EV (droga alternativa).

Hongos: candida, histoplasma, etc. Raro en pacientes en profilaxis antifúngica.

Virus: astrovirus, rotavirus, adenovirus, norovirus, etc. Diagnóstico por PCR o ELISA. Lo importante es el diagnóstico diferencial con EICH intestinal debido a que algunas diarreas virales pueden mejorar reduciendo la inmunosupresión.

CMV: puede afectar a todo el tracto gastrointestinal, pero se encuentra más frecuentemente en estómago y colon, los síntomas más comunes incluyen diarrea, sangrado, fiebre y dolor abdominal. La endoscopia puede demostrar la presencia de múltiples úlceras. Puede hacerse un diagnóstico precoz utilizando la técnica de shell vial, la biopsia preferentemente debe tomarse del fondo de la úlcera. El compromiso gastrointestinal por CMV puede cursar con carga viral negativa en sangre. Tratamiento con ganciclovir 5 mg/kg c/12 hs EV. Herpes virus: poco frecuente. Puede comprometer el intestino y generar diarrea. Por endoscopia también se observan lesiones ulceradas y la biopsia en este caso debe tomarse del borde de la úlcera (que tiene un rendimiento superior en infección por HSV). Tratamiento con aciclovir 10 mg/kg cada 8 horas EV.

Parásitos: Cryptosporidium, Giardia, etc; son menos comunes. Deben tenerse en cuenta especialmente los pacientes oriundos de zonas endémicas de parásitos.

- **Fármacos que pueden generar diarrea:** micofenolato, tacrolimus, ciclosporina, antidopaminérgicos utilizados como tratamiento antiemético, suplementos que contienen magnesio o potasio, antibióticos, ácido ursodesoxicólico

- **EICH intestinal agudo:** ver capítulo de EICH agudo.

La diferenciación de la EICH intestinal de la enteritis infecciosa es fundamental para el tratamiento adecuado del paciente, a menudo se requiere tomar muestras de tejido a través de más de una biopsia para su confirmación (rectosigma y gástrica).

- **EICH intestinal crónico:** ver capítulo de EICH crónico.

Medidas generales en caso de diarrea:

Debe aumentarse el aporte de fluidos por vía parenteral para prevenir la depleción de volumen.

Los inmunosupresores deben administrarse por vía EV si el volumen de la diarrea excede los 1,5 litros por día en adultos o si la diarrea persiste por más de 3 días.

Debe monitorearse la creatinina diariamente, y dosar los niveles de ciclosporina o tacrolimus semanalmente. En los pacientes con EICH establecida en los cuales se han excluido otras causas de diarrea, el tratamiento con agentes anti-diarreicos, incluyendo la loperamida, la codeína o el octreotido puede ser útil además de la inmunosupresión sistémica.

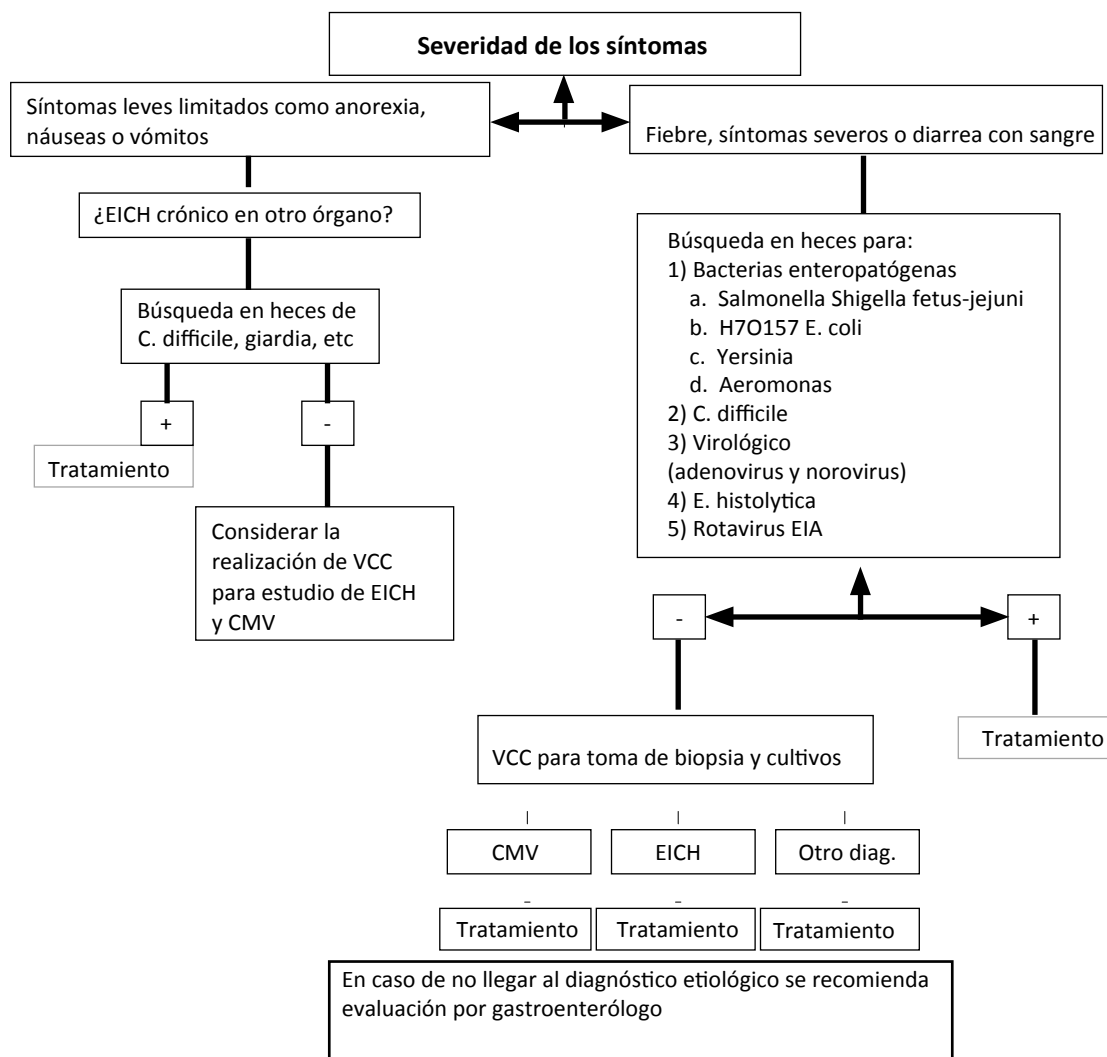
5. Otras complicaciones intestinales:

- Microangiopatía trombótica (MAT) intestinal:

Es una complicación rara, pero mortal que se produce en los pacientes que se someten a un trasplante de médula ósea alogénico. Los factores de riesgo son EICH aguda, uso de inhibidores de calcineurina; la irradiación corporal total, el régimen de acondicionamiento y la presencia de infección también pueden tener un papel en la patogénesis. Los síntomas clínicos y los hallazgos de imagen de MAT intestinal son similares a los de la EICH intestinal. Esta condición por lo general se diagnostica basándose en los hallazgos clínicos y de laboratorio, tales como la LDH en suero y el porcentaje de eritrocitos fragmentados (esquistocitos) en el frotis de sangre periférica. Sin embargo, ya que estos resultados son con frecuencia no específicos, una endoscopia con toma de biopsia de intestino puede ser esencial con el fin de hacer un diagnóstico definitivo.

- **Enfermedad linfoproliferativa post-trasplante (PTLD):** ver capítulo de neoplasias secundarias

Algoritmo para la evolución de diarrea aguda en pacientes trasplantados



Bibliografía

- H Jervoise N Andreyev, Susan E Davidson, Catherine Gillespie, William H Allum, Edwin Swarbrick. Practice guidance on the management of acute and chronic gastrointestinal problems arising as a result of treatment for cancer. Gut. (2011).
- Long-term follow-up after hematopoietic stem cell transplant. General guidelines for referring physicians Fred Hutchinson cancer research center/ Seattle cancer care alliance. Version June 03, 2015.
- Neeraja Kambham, John P. Higgins, Uma Sundram, Megan L, Troxell W. Hematopoietic Stem Cell Transplantation: Graft Versus Host Disease and Pathology of Gastrointestinal Tract, Liver, and Lung. Adv Anat Pathol. 2014, September;21(5).
- Acute GvHD Diagnosis and Management. Chronic GvHD Diagnosis and Management. Organ Specific Management and Supportive Care in Chronic Graft versus Host Disease. The British Society for Haematology Guidelines. 2012.

Complicaciones hepáticas

Las complicaciones hepáticas son un componente importante de la morbilidad global asociada al TCPH. Las complicaciones tempranas post trasplante incluyen el síndrome de obstrucción sinusoidal (SOS), EICH aguda, injuria hepática inducida por drogas, complicaciones infecciosas y colestasis asociada a sepsis, entre otras. Si bien el capítulo está dedicado las complicaciones a mediano y largo plazo, incluimos un breve apartado sobre el SOS.

A mediano y largo plazo las complicaciones hepáticas más comunes están relacionadas con toxicidad por fármacos, EICH crónica, hepatitis crónica por virus B o C y sobrecarga de hierro; pero incluyen también complicaciones biliares, cirrosis, neoplasias, hiperplasia nodular regenerativa e hiperplasia nodular focal. La etiología del compromiso hepático es multifactorial. El patrón de alteración del hepatograma, su tiempo de evolución, el antecedente de hepatitis pre-trasplante, el diagnóstico de EICH en otros sitios, el número de transfusiones pre y post trasplante, los antecedentes y la medicación habitual, son información muy relevante para arribar al diagnóstico.

El monitoreo de las alteraciones hepáticas debe realizarse con hepatograma y eventual ecografía abdominal.

Síndrome de obstrucción sinusoidal

El síndrome de obstrucción sinusoidal, también conocido como enfermedad venoclusiva (VOD/SOS), es una complicación potencialmente mortal que puede desarrollarse después del TCPH. Si bien la VOD/ SOS puede resolverse en unas pocas semanas en la mayoría de los pacientes con enfermedad leve a moderada, las formas más graves provocan disfunción multiorgánica y se asocian con una alta tasa de mortalidad (>80%).

El régimen de acondicionamiento y la lesión inmuno-mediada después de un TCPH alogénico generan metabolitos tóxicos que dañan las células endoteliales sinusoidales. Esta lesión inicia una cascada inflamatoria local que termina obstruyendo los sinusoides hepáticos. Por ello se reduce el flujo de salida hepático, produciendo hipertensión postsinusoidal con isquemia tisular y daño hepatocelular. Todo esto da como resultado los síntomas clínicos característicos de VOD/SOS: retención hidrosalina y ascitis expresada por aumento de peso, hepatomegalia dolorosa e ictericia. En los casos más graves, los pacientes pueden desarrollar disfunción multiorgánica (DMO) con afectación pulmonar y renal o desarrollo de encefalopatía hepática. Para establecer el diagnóstico clínico y los criterios de gravedad utilizaremos los descriptos por el Grupo Europeo de Trasplantes de Médula Ósea (EBMT).

Tabla 1. Criterios diagnósticos en pacientes Adultos EBMT*

SOS/VOD clásica (antes del día +21)	SOS/VOD tardía (después del día +21)
Bilirrubina > 2 mg% y 2 de los siguientes hallazgos: • Hepatomegalia dolorosa • Aumento peso > 5% ingreso • Ascitis	1-SOS clásica más allá del día +21 o 2-SOS confirmada histológicamente o 3- > de 2 criterios clásicos y evidencia ecográfica o hemodinámica de SOS. Tabla 2

*Siempre los hallazgos NO deben poder atribuirse a otra causa (hepatitis viral, insuficiencia cardiaca, etc.)

Tabla 2. Evidencia ecográfica de VOD/SOS

Ecografía	Ecodoppler abdominal
Hepatomegalia Esplenomegalia Ascitis Vesícula paredes >6 mm espesor Diámetro vena porta > 12 mm Diámetro vena hepática < 3 mm Visualiza vena paraumbilical	Disminución densidad vena porta Flujo hepatófugo de la vena porta Índice de resistencia de la arteria hepática >0,75 Flujo monofásico de vena hepática Flujo en vena paraumbilical

Criterios EBMT para la clasificación de gravedad de una sospecha de VOD/ SOS en adultos (estos parámetros deben evaluarse diariamente). Tabla 2

	LEVE	MODERADA	SEVERA	MUY SEVERA
Tiempo desde inicio síntomas	>7 días	5-7 días	<4 días	Cualquier momento
Bilirrubina mg%	<2 <3	>3 < 5	>5 <8	>8
Cinética de aumento de BT			Duplicó en 48 hs	
TGO, TGP (x VN)	<2 x VN	>2 <5 x VN	>5 <8 x VN	>8 x VN
Aumento peso	<5% basal	5-10% basal	5-10% basal	>10% basal
Creatinina x va-lor basal	<1.2	1.2-1.5	1.5-2	>2 veces basal u otro criterio de DMO*

**DMO= disfunción multiorgánica*

Se puede utilizar una aplicación publicada por el EBMT en <https://www.ebmt.org/education/apps> para calcular los criterios de gravedad.

Factores de riesgo

Factores relacionados al trasplante:

- Donantes no relacionados
- Donante con discordancia en HLA (incluidos haploidenticos)
- Trasplante SIN depleción de células T
- Regímenes de acondicionamiento mieloablativos
- Regímenes basados en busulfán oral o de altas dosis
- Regímenes basados en irradiación corporal total de altas dosis
- Segundos TCPH

Factores relacionados al paciente:

- Edad avanzada (>60 años)
- Índice Karnofsky menos de 90%
- Síndrome metabólico
- Mujeres recibiendo ACO con noretisterona
- Enfermedad hematológica avanzada (2 RC o enfermedad recaída/refractaria)
- Talasemia
- Factores genéticos (GSTM1 polimorfismo, alelo C282Y, haplotipo MTHFR 677CC/1298CC)

Factores relacionados al hígado

- Transaminasas > 2.5 veces VN
- Bilirrubina > 1.5 veces VN
- Cirrosis
- Hepatitis viral activa

- Irradiación abdominal o hepática previa
- Uso de gemtuzumab ozogamicin (Mylotarg) o inotuzumab ozogamicina (Anti CD 22)
- Drogas hepatotóxicas
- Sobrecarga de hierro

Entre los diagnósticos diferenciales de VOD/SOS deben considerarse enfermedades hepáticas virales (VHA, VHB, VHE, CMV) infecciones hepáticas micóticas, falla cardíaca derecha o pericarditis constrictiva, hepatotoxicidad por azoles u otras drogas o infiltración tumoral hepática tumoral, deberá solicitarse dentro de la evaluación clínica de la sospecha de VOD/ SOS: ecografía abdominal con doppler, ecocardiograma, serologías virales de hepatitis y carga viral de CMV.

Si persiste alguna duda diagnóstica, puede considerarse la medición del gradiente de presión venosa hepática a través de un catéter transyugular. Un gradiente >10 mmHg alcanza una especificidad de $>90\%$ para el diagnóstico de VOD/SOS. Este procedimiento puede permitir con la misma maniobra la toma de biopsia hepática transyugular. Si se desea obtener tejido, éste es el método de elección en lugar de la punción biopsia hepática percutánea ya que está contraindicada en pacientes con plaquetopenia severa. Ambos procedimientos (medición de gradiente de presiones y biopsia transyugular) son de excepción en casos especiales de duda diagnóstica y no deben ser utilizados de rutina por el riesgo de sangrado.

Manejo terapéutico:

Una vez establecido el diagnóstico, los criterios de gravedad (ver tabla 2) deben ser monitoreados diariamente. Esta clasificación guiará las medidas terapéuticas que se deben tomar con los pacientes.

Pacientes con VOD/SOS **leve a moderada**, solo reciben manejo de soporte general:

- 1- Manejo estricto del balance hidrosalino con restricción hídrica al 50% de los requerimientos basales y uso cuidadoso de diuréticos (furosemida). El balance negativo en exceso (pérdida > 1 kg/d en adultos) puede predisponer a la falla renal.
- 2- Si hay ascitis masiva debe evacuarse para mejorar la mecánica ventilatoria con reposición de albúmina (infundir 6-8 g de albúmina cada 5 litros de ascitis evacuada)
- 3- En los pacientes que no lo venían recibiendo se agregará Ac. ursodesoxicólico 300 mg cada 12 hs.
4. Suspender potenciales drogas hepatotóxicas (sobre todo los azoles)

Pacientes con VOD/ SOS **severa o muy severa** deben iniciar todas las medidas descriptas para el manejo de formas leves MÁS tratamiento específico que intente modificar el curso de la enfermedad ($>80\%$ mortalidad sin intervención terapéutica específica):

- 1- La única droga aprobada por FDA y EMA con nivel de evidencia IB (resultados de ensayos clínicos controlados) como tratamiento de VOD/ SOS es el **defibrotide**. Este es un oligonucleótido con actividad antitrombótica, antiisquémica y antiinflamatoria a nivel de la microvasculatura. Se debe utilizar con una dosis de 6,25 mg/kg cada 6 hs durante 21 días o hasta la resolución de los síntomas de VOD/ SOS. Los estudios publicados muestran una mejoría de la sobrevida cercana al 50% al día +100 frente a resultados históricos en pacientes con VOD/SOS severa.

No se corrige la dosis si hay alteración de la función hepática o renal.

Este fármaco está **contraindicado** en los pacientes con hemorragias activas, que son su principal efecto adverso. Para disminuir el riesgo de sangrado en los pacientes que reciben defibrotide se recomienda mantener un nivel de plaquetas mayor a 20000/mm³, un RIN < 1.5 y un nivel de fibrinógeno > 150 mg% y suspender cualquier otro agente que pueda aumentar el riesgo de hemorragia.

Si los pacientes con VOD/SOS tratados con defibrotide necesitan ser sometidos a un procedimiento invasivo, además de las transfusiones de plaquetas, debe suspenderse el fármaco al menos 2 hs. antes y 2 hs. después del procedimiento. En el caso de presentarse una hemorragia durante el tratamiento, debe suspenderse inmediatamente y su reanudación debe discutirse caso por caso y de acuerdo con la relación riesgo/beneficio.

2. En casos donde esté contraindicado el uso de defibrotide o no se puede usar dicha droga por otras causas, las alternativas para el tratamiento de VOD/ SOS están sostenidas sólo por opinión de expertos o estudios no controlados, con pocos casos sin grupo control. Entre estos tratamientos elegimos como alternativa la

metilprednisolona 500 mg/m² cada 12 h por tres días. Respondieron al tratamiento el 67% de los pacientes tratados con esta modalidad en trabajos de un centro con menos de 20 pacientes sin grupo control. Está considerada evidencia IIC (recomendación de uso individualizada NO basada en trabajos randomizados).

Prevención de VOD/SOS

Medidas no farmacológicas:

Las medidas no farmacológicas se basan en la reducción de los factores de riesgo SOS/VOD.

Considerar:

- Posibilidad de retrasar el TCPH cuando sea posible según el estado de la enfermedad, hasta la resolución o el tratamiento de determinadas características (como la sobrecarga de hierro y la hepatitis aguda).
- Suspender fármacos hepatotóxicos siempre que sea posible.
- Optimización del régimen de acondicionamiento. Evaluar los regímenes de toxicidad reducida basados en fludarabina y busulfán intravenoso, evitando así la ciclofosfamida en dosis altas o la irradiación corporal total.
- Evitar la combinación de sirolimus con un inhibidor de la calcineurina como profilaxis de EICHa.

Medidas farmacológicas:

- El **ácido ursodesoxicólico (UDCA)** para la prevención de VOD/ SOS se evaluó en un meta-análisis. Los resultados combinados de los tres ensayos clínicos prospectivos que utilizaron UDCA solo como profilaxis frente a ningún tratamiento demostraron una proporción reducida de VOD/ SOS y redujo significativamente la proporción de pacientes que desarrollaron niveles elevados de bilirrubina sérica, EICH aguda grave, EICH hepática e EICH intestinal, con menor mortalidad global en el grupo tratado. Por esto se recomienda el uso de ácido ursodesoxicólico 300 mg cada 12 hs desde el inicio del acondicionamiento en los pacientes que presenten dos o más factores de riesgo.
- Existe evidencia en contra del uso de **heparinas** (un meta-análisis informó que el uso de heparina no fraccionada o profilaxis con heparina de bajo peso molecular no se asoció con una disminución significativa en el riesgo de VOD/SOS y en los grupos tratados las hemorragias fueron un evento adverso (7/12 estudios del metanálisis, total 2782 pacientes).
- **Defibrotide** como profilaxis de VOD/SOS en pacientes adultos: no hay evidencia que su uso muestre beneficios en estudios randomizados, multicéntricos, prospectivos y controlados, por lo tanto, no podemos recomendarlo en este grupo de pacientes.

Bibliografía

- Bonifazi F, Barbato F, Ravaioli F et al. Diagnosis and Treatment of VOD/SOS After Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Front Immunol.* 2020; 11: 489. doi:10.3389/fimmu.2020.00489.
- Mohty M, Malard F, Abecassis M et al Sinusoidal Obstruction Syndrome/Veno-occlusive disease: Current situation and perspectives- A position statement from the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Bone Marrow Transplant.* 2015; 50: 781-789. doi:10.1038/bmt.2015.52.
- Dignan FL, Wynn RF, Hadzic N et al. BSCH/BSBMT guideline: diagnosis and management of veno-occlusive disease (sinusoidal obstruction syndrome) following haematopoietic stem cell transplantation. *Br J Haematol.* 2013; 163: 444-457. doi:10.1111/bjh.12558.
- Carreras E. How I Manage sinusoidal obstruction syndrome after haematopoietic cell transplantation. *Br J Haematol.* 2014; 168: 481-491 doi.org/10.1111/bjh.13215.
- Mohty M, Malard F, Carreras E. Prophylactic, preemptive, and curative treatment for sinusoidal obstruction syndrome/veno-occlusive disease in adult patients: a position statement from an international expert group Bone Marrow Transplant. 2020; 55, 485-495. doi.org/10.1038/s41409-019-0705-z.
- Chan SS, Colecchia A., Duarte R et al. Imaging in Hepatic Veno-Occlusive Disease/ Sinusoidal Obstruction Syndrome. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2020 Article In Press doi.org/10.1016/j.bbmt.2020.06.016.

Injuria hepática inducida por drogas (IHID)

Es una de las causas más frecuentes de alteración del hepatograma. En el post trasplante inmediato considerar los fármacos usados en el régimen de acondicionamiento (ciclofosfamida, radioterapia), profilaxis de EICH (ciclosporina, tacrolimus, metotrexato), profilaxis infecciosa o tratamiento (imidazoles, ATB como trimetoprima-sulfametoxazol, etc.).

Clínicamente se presenta como una injuria hepatocelular (citotóxica) o colestásica o mixta y se la considera aguda o crónica dependiendo si el tiempo de alteración del hepatograma es menor o mayor a tres meses.

Los hallazgos histológicos no hacen diagnóstico específico de la causa de la hepatotoxicidad pero ayudan a orientarla y a descartar otras etiologías.

La IHID puede estar asociada a drogas no relacionadas específicamente con el proceso de trasplante, como son los antihipertensivos, hipoglucemiantes, estatinas, antidepresivos, AINEs y antibióticos.

El tratamiento de la IHID es la suspensión del fármaco que la origina y se debe continuar el monitoreo con hepatograma hasta su normalización. En el caso de sospechar hepatotoxicidad por el tratamiento inmunosupresor utilizado en la profilaxis o tratamiento de la EICH, la suspensión y/o cambio de dicha medicación siempre debe ser consensuada o realizada por profesionales con experiencia en el manejo de la misma.

EICH hepática crónica

El compromiso hepático en la EICH crónica se presenta con colestasis, generando elevación de la fosfatasa alcalina (FAL), gamma glutamil transpeptidasa (GGT) y la bilirrubina conjugada.

No hay signos que sean diagnósticos o distintivos de la EICH hepática crónica.

El diagnóstico es clínico y la biopsia hepática está indicada ante la necesidad de excluir otras causas de injuria hepática, en ausencia de evidencia clínica de otras manifestaciones de EICH crónica extra-hepáticas o en casos de falta de respuesta al aumento del tratamiento inmunosupresor. Los hallazgos anatomopatológicos incluyen en forma variable hepatitis lobular, inflamación portal, colestasis con marcada ductopenia y fibrosis.

Hepatitis crónica por virus B (HBV) y C (HCV)

Luego del TCPH, quienes padecen infección crónica por HBV o HCV, tienen riesgo de reactivación y progresión a cirrosis.

Los pacientes con infección crónica por HBV (HBsAg positivo) y aquellos que padecieron infección aguda y se curaron (HBsAg negativo/Anti-HBc positivo), tienen riesgo de reactivación luego del trasplante. El monitoreo se realiza con hepatograma y carga viral (PCR). Deben recibir lamivudine para prevenir la reactivación.

Los pacientes con infección crónica por HCV deben ser monitoreados con hepatograma cada 2 a 8 semanas mientras están con tratamiento inmunosupresor y luego cada 3 a 6 meses.

La incidencia acumulativa de progresión a cirrosis del HCV en los trasplantados es del 11% a los 15 y del 24% a los 20 años, siendo el tiempo medio de desarrollo más rápido en los trasplantados que en los no trasplantados (18 versus 40 años).

Todos los pacientes con infección crónica por HCV que se van a trasplantar deben, en lo posible, completar el tratamiento con drogas antivirales de acción directa antes del trasplante.

Cirrosis post-TCPH

Los principales factores de riesgo para su desarrollo incluyen: infección crónica por el HBV y HCV, EICH crónica y sobrecarga de hierro. La incidencia acumulada después de 10 años es de 0,6% y después de 20 años de 3,8%. El tiempo medio desde el TCPH al diagnóstico de la cirrosis es de 10,1 años (rango, 1,2 a 24,9 años). El 80% de los casos se debe al HCV.

La esteatohepatitis no alcohólica (NASH) es una causa cada vez mayor de cirrosis y contribuye al 5% de la etiología de cirrosis en los TCPH. Los factores de riesgo asociados al desarrollo de NASH son: diabetes tipo 2, dislipidemia, obesidad, uso de corticoides a largo plazo y nutrición parenteral total.

Neoplasias hepáticas. Ver capítulo de neoplasias secundarias.

Sobrecarga de hierro

Aproximadamente un tercio de los sobrevivientes a largo plazo de un TCPH presentan sobrecarga de hierro. Su etiología es multifactorial e incluye las transfusiones recibidas.

En ausencia de inflamación aguda, una sobrecarga de hierro clínicamente significativa ocurre habitualmente con valores de ferritina >1000 ng/ml.

Debe cuantificarse la severidad de la sobrecarga a través de la medición del contenido de hierro hepático con protocolos especiales de RNM o biopsia.

La sobrecarga de hierro debe manejarse con medicación quelante a criterio del hematólogo.

Bibliografía

- Chao N. How I treat sinusoidal obstruction syndrome. *Blood*. 2014 Jun 26; 123(26):4023-6.
- Dignan FL, Scarisbrick JJ, Cornish J et al. Haemato-oncology Task Force of British Committee for Standards in Haematology; British Society for Blood and Marrow Transplantation. Organ-specific management and supportive care in chronic graft-versus-host disease. *Br J Haematol*. 2012 Jul; 158(1):62-78.
- Greinix HT, Loddenkemper C, Pavletic SZ et al. Diagnosis and staging of chronic graft-versus-host disease in the clinical practice. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2011; 17: 167-175.
- Jensen PD, Jensen FT, Christensen T et al. Relationship between hepatocellular injury and transfusional iron overload prior to and during iron chelation with desferrioxamine: a study in adult patients with acquired anemias. *Blood*. 2003; 101: 91-96.
- Majhail NS, Rizzo JD, Lee SJ et al. Recommended screening and preventive practices for long-term survivors after hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2012; 18:348.
- McDonald GB. Hepatobiliary complications of hematopoietic cell transplantation, 40 years on. *Hepatology*. 2010; 51:1450-1460.
- Mohty M, Malard F, Abecassis M et al. Revised diagnosis and severity criteria for sinusoidal obstruction syndrome/veno-occlusive disease in adult patients: a new classification from the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2016 Jul; 51(7):906-12.
- Norvell JP. Liver disease after hematopoietic cell transplantation in adults. *Transplantation Review*. 29 (2015) 8-15.
- Peffault de Latour R, Levy V, Asselah T et al. Long-term outcome of hepatitis C infection after bone marrow transplantation. *Blood*. 2004; 103:1618-1624.
- Strasser SI, Sullivan KM, Myerson D et al. Cirrhosis of the liver in long-term marrow transplant survivors. *Blood*. 1999; 93:3259-66.
- Tuncer HH, Rana N, Milani C et al. Gastrointestinal and hepatic complications of hematopoietic stem cell transplantation. *World J Gastroenterology*. 2012; 18:1851-60.
- Tomas JF, Pinilla I, Garcia-Buey ML et al. Long-term liver dysfunction after allogeneic bone marrow transplantation: clinical features and course in 61 patients. *Bone Marrow Transplant*. 2000; 26:649-55.
- Torres HA, Chong PP, De Lima M et al. Hepatitis C Virus Infection among Hematopoietic Cell Transplant Donors and Recipients: American Society for Blood and Marrow Transplantation Task Force Recommendations. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2015; 21: 1870-1882.

COMPLICACIONES PULMONARES TARDÍAS

Las complicaciones tardías pulmonares son frecuentes.

Etiología

- infecciosas: bacterianas, micobacterianas, virales y micóticas.
- no infecciosas: bronquiolitis obliterante, neumonía criptogénica o bronquiolitis obliterante con neumonía en organización y síndrome de neumonía idiopática.

Las complicaciones no infecciosas tienen como factores predisponentes las infecciones previas, RA MA o TBI y la presencia de EICH. Se presentan más frecuentemente entre los 3 meses y dos años post TCPH. Las consecuencias funcionales persisten a lo largo de los años y esto se refleja en la mortalidad: la SG de los pacientes con complicaciones pulmonares es significativamente menor que la de aquéllos que no las presentan.

Síndrome de neumonía idiopática (SIN) o neumonitis intersticial

Puede presentarse en cualquier momento de la evolución del post TCPH. Los factores predisponentes incluyen TBI, infecciones pulmonares previas y el desarrollo de EICH que generan daño intersticial alveolar como reparación tisular. Algunas drogas (BCNU, busulfán, metotrexate) pueden causar daño pulmonar directo o aumentar el daño provocado por la TBI.

El diagnóstico se establece con la presencia de los siguientes hallazgos según la Conferencia de Consenso de SNI:

- Injuria alveolar difusa con hallazgos típicos en TC de tórax (opacidades multilobares difusas) + signos de anomalías en el intercambio gaseoso (requerimiento de O₂ suplementario o mediciones

alteradas de la oxigenación como la disminución de la relación PaO₂/FiO₂ u otros parámetros de oxigenación).

- Ausencia de infección determinada por un BAL negativo con test adecuados para descartar infección (cultivo y directo de bacterias, micobacterias, hongos, galactomanano para aspergillus, PCR o IFD para influenza, parainfluenza, VSR, adenovirus y metaneumovirus, shell vial para citomegalovirus, inmunofluorescencia y tinciones especiales para pneumocistis jiroveci y PCR para herpes simple, herpes 6 y varicela zoster).

Es discutible la indicación de biopsia pulmonar (a cielo abierto o por videotoracoscopia) para descartar etiologías infecciosas y confirmar el diagnóstico.

Una vez descartadas las posibles causas infecciosas el tratamiento debe realizarse con esteroides (metilprednisolona a 2 mg/kg) aunque el pronóstico es pobre (mortalidad >70%). Algunos autores sugieren agregar infliximab o etanercept al tratamiento con esteroides basados en datos de estudios no randomizados (series de casos).

Bronquiolitis obliterante (BO)

Incidencia: en el 10% de los TCPH alogénicos, en más del 90% de los casos como manifestación pulmonar de EICH crónico.

Se caracteriza por la presencia de un nuevo defecto obstructivo en las espirometrías y clínica de tos y/o sibilancias con disnea progresiva.

Los criterios diagnósticos del NIH de 2014 incluyen:

1. VEF1/capacidad vital < 70% del predictivo
2. VEF1 <75% sin respuesta a broncodilatadores
3. Ausencia de infección documentada por TC y clínica o descartada por métodos microbiológicos
4. Evidencia de atrapamiento aéreo, bronquiectasias o engrosamiento de la pequeña vía aérea por TC o evidencia de atrapamiento aéreo por pruebas funcionales respiratorias como aumento del volumen residual >120% del valor predictivo o volumen residual/capacidad vital elevada.

Si se acompaña de un hallazgo clínico distintivo de EICH en otro órgano se puede clasificar como EICH crónico.

Su manejo terapéutico y seguimiento clínico esta descrito en el capítulo de EICH crónico.

Neumonía criptogénica organizada (BOOP)

Involucra bronquiolos, ductos alveolares y alvéolos como resultado de una variedad de injurias infecciosas o inflamatorias como el EICH.

Se presenta dentro del primer año de TCPH.

Presentación clínica inespecífica: tos no productiva, fiebre, disnea e infiltrados parcheados con consolidación alveolar. Deben descartarse etiologías infecciosas con BAL.

Tratamiento: metilprednisolona a 1 mg/kg con buena respuesta (80%).

Recomendación: realizar espirometrías cada 3-6 meses durante el primer año post TCPH en pacientes asintomáticos. Esta estrategia permite establecer medidas diagnósticas y terapéuticas tempranas que podrían modificar el curso de las enfermedades pulmonares.

Los patrones espirométricos hallados nos orientan hacia las causas probables:

- Patrón obstructivo sin respuesta a los broncodilatadores inhalados en ausencia de infección y con EICH en otro órgano implica estadios iniciales de BO.
- Patrón restrictivo puede deberse tanto a causas parenquimatosas pulmonares (SIN o BOOP), causas extrapulmonares (miopatía esteroidea) o restricción de la pared torácica por EICH con esclerosis del tejido celular subcutáneo.

Si las pruebas iniciales están alteradas o el paciente presenta síntomas respiratorios, el algoritmo diagnóstico debe incluir TC de tórax de alta resolución y BAL.

Considerar la biopsia pulmonar evaluando el riesgo/beneficio en cada caso en particular.

Bibliografía

- Bacigalupo A, Chien J, Barisione G et al. Late Pulmonary Complications After Allogeneic Hematopoietic Stem Cell transplantation: Diagnosis, Monitoring Prevention and Treatment. *Semin Hematol.* 2012; 49: 15-24.
- Solh M, Arat M, Cao Q et al. Late-Onset Noninfectious Pulmonary Complications in Adult Allogeneic Hematopoietic Cell Transplant Recipients. *Transplantation.* 2011; 91: 798-803.
- Savani B, Griffith M, Jagasia S, Lee S. How I treat late effects in adults after allogeneic stem cell transplantation. *Blood.* 2011; 117: 3002-3009.
- Majhail N, Rizzo JD, Lee S et al. Recommended Screening and Preventive Practices for Long-Term Survivors after Hematopoietic Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2012; 18: 348-371.
- Jagasia M, Greinix H, Arora M et al. National Institutes of Health- D- Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: The 2014 Diagnosis and Staging Working Group Report. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2015;21 (3): 389-401.
- Kotloff R, Ahya V, Crawford S. Pulmonary Complications in Solid Organ and Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004; 170: 22-48.

COMPLICACIONES CARDIOVASCULARES TARDÍAS

Diferentes estudios han demostrado que los receptores de TCPH tienen un riesgo de padecer enfermedad cardiovascular de 0,6 a 5 veces mayor, que incluye enfermedad coronaria, patología cerebrovascular y falla cardíaca y un riesgo de 2,3 a 4 veces de presentar mayor mortalidad por enfermedad cardiovascular. Este incremento de riesgo de enfermedad vascular en general y cardíaca en particular sería consecuencia de:

- efecto directo de los tratamientos pre-TCPH como antraciclinas o radioterapia del tórax,
- efecto del condicionamiento utilizado en el TCPH como irradiación corporal total (ICT) o altas dosis de ciclofosfamida,
- la medicación inmunosupresora (inhibidores de calcineurina, esteroides o sirolimus) utilizada en la prevención de la EICH e incluso el daño endotelial desencadenado por esta EICH que acelera la aparición de aterosclerosis vascular.

Existen dos grandes grupos de consecuencias cardiovasculares a largo plazo post-TCPH:

Uno es el grupo de “enfermedades arteriales” (enfermedad coronaria, enfermedad cerebrovascular y arteriopatía periférica) y sus factores de riesgo predisponentes y el segundo es el grupo que denominaremos de “disfunción cardíaca”.

Enfermedad arterial

Gran parte de esta mayor incidencia es consecuencia de unas 7 a 15 veces mayor probabilidad de presentar factores de riesgo cardiovascular como hipertensión arterial (HTA), diabetes y dislipidemia. Estos factores de riesgo también pueden presentarse en forma conjunta conformando el síndrome metabólico, que es definido con la presencia de tres de los siguientes factores: 1) obesidad abdominal (circunferencia >102 cm en hombres u 88 cm en mujeres), 2) triglicéridos >150 mg%, 3) HDL colesterol < 40 mg% en hombres y <50 mg% en mujeres, 4) glucemia en ayunas >105 mg% y 5) TA > 130/85 mmHg. Este grupo de factores de riesgo de enfermedad arterial asociados entre sí tiene una incidencia reportada en la población que ha recibido un TCPH de 34-49%.

La aparición de estos factores de riesgo y sus consecuencias cardiovasculares son más frecuentes en los pacientes con TCPH alogénicos.

La estrategia de cuidados en los pacientes sintomáticos con enfermedad vascular establecida post-TCPH no difiere de lo descripto para aquellos pacientes no trasplantados.

El manejo debería enfocarse en las medidas de prevención y control de los factores de riesgo, tan prevalentes en la población post-TCPH. No existen trabajos que avalen la utilidad de estudios por imágenes (ej.: medición de calcio en arterias coronarias por TAC, angio-TAC) en pacientes asintomáticos post-TCPH en la búsqueda de enfermedad coronaria o vascular en otro territorio.

Con una intervención agresiva para modificar los factores de riesgo (obesidad, tabaquismo, HTA, dislipemia, DBT) podría disminuir la aparición de enfermedad cardiovascular en pacientes con TCPH y modificar su morbimortalidad a largo plazo.

Enfoque de los factores de riesgo cardiovascular post-TCPH

Factor de riesgo	Causas más comunes	Causas relacionadas al TCPH	Monitoreo	Manejo
Dislipidemia (triglicéridos > 200 mg% o colesterol > 200 mg%)	Obesidad Dieta aterogénica Historia familiar Consumo de alcohol DBT no controlada	Disfunción gonadal. Déficit de hormona de crecimiento EICH hepático Inmunosupresores (sirolimus, ciclosporina)	Perfil lipídico cada 6 meses: LDL, HDL, triglicéridos. Niveles hormonales anuales	Control de peso Dieta Ejercicio aeróbico Reemplazo hormonal Estatinas si no hay mejoría
HTA (TA > 140/90 o > 130/80 en DBT o IR)	Obesidad Resistencia a insulina DBT Enfermedad renal AINE	Esteroides Inhibidores de calcineurina Disfunción endocrina	Control de TA en cada visita SI tiene HTA: control de daño orgánico (riñón, miocardio, SNC)	Si TA > 140/90 mmHg o > 130/80 en DBT o enf. renal = tratamiento farmacológico + dieta + ejercicio + control de peso
DBT (glucemia > 126 mg% o Hb glicosilada > 6,5%)	Obesidad • Inactividad física	Esteroides Disfunción endocrina	Glucemia en ayunas Hb glicosilada	Dieta + ejercicio Reducción de dosis de esteroides Insulina o hipoglucemiantes
Enfermedad renal	Aterosclerosis DBT HTA AINE	ICT QMT ATB nefrotóxicos Inhibidores de calcineurina EICH	Control de función renal y proteinuria cada 6 meses Si IR considerar biopsia	Control de TA Disminuir dosis o suspender potenciales nefrotóxicos Tratamiento de EICH Reemplazo renal

Consideraciones prácticas del manejo de los factores de riesgo

a- Manejo de la dislipidemia post-TCPH

Evaluación:

- Obtener perfil lipídico antes del TCPH
- Monitoreo del perfil lipídico post-TCPH
Chequear perfil lipídico a las 4 semanas después del TCPH y luego cada 3 meses para pacientes en tratamiento inmunosupresor. Si se obtienen resultados significativamente más elevados post-TCPH comparados con los pre-TCPH considerar causa secundaria de dislipidemia relacionada al TCPH como DBT, hipotiroidismo, síndrome nefrótico, EICH crónico hepático o efecto de alguna droga inmunosupresora en particular (ej. sirolimus) (intentar modificar esas causas).
- **Evaluar riesgo de enfermedad coronaria (REC)**
 1. Si el paciente tiene enfermedad coronaria o enfermedad de riesgo equivalente como arteriopatía periférica, estenosis carotídea o DBT, manejar como paciente de alto riesgo (20% de riesgo de tener un evento arterial a 10 años) y fijar el objetivo de nivel de LDL en < 100 mg%.
Manejo: dieta, ejercicio y tratamiento farmacológico (estatinas).
(i) Una opción a considerar por algunos autores es tomar a todos los pacientes post- TCPH alogénicos de más de 40 años como de alto riesgo de ECV y manejarlos en consecuencia.
 2. Cálculo del REC <http://www.cvriskcalculator.com>
Riesgo moderado (más de 2 factores de REC, probabilidad de evento de 10-20% a 10 años) utilizar objetivo de LDL en 130 mg%. Igual indicar dieta + ejercicio + tratamiento farmacológico si no se alcanza el objetivo.
En pacientes establecidos como de riesgo bajo el objetivo de LDL debe establecerse en 160 mg%. Si pacientes de este grupo se encuentra bajo inmunosupresores y éstos se van a suspender en breve lapso,

se puede mantener un manejo conservador de la dislipidemia y observar la evolución de los valores de laboratorio una vez suspendidos los inmunosupresores. Esta conducta es recomendable sólo en los pacientes de bajo riesgo.

Las estatinas recomendadas para el manejo farmacológico de los pacientes con LDL elevada y que no tienen metabolismo que interfiera con los inhibidores de calcineurina son la rosuvastatina que se utiliza entre 5 a 40 mg/d o la pravastatina 10 a 40 mg/d.

Pacientes con valores de triglicéridos > 500 mg/dL deben ser tratados con gemfibrozil 600-1200 mg/d o ácidos grasos omega-3 en dosis de 2-4 g/d para prevenir episodios de pancreatitis.

Considerar derivar a un especialista cuando exista alguna de las siguientes situaciones clínicas:

1. Dislipidemia severa (colesterol total > 300 mg% o LDL > 180, triglicéridos > 500-1000 mg/dL).
2. Refractarios a tratamiento (no alcanzan los objetivos de LDL según grupo de REC).
3. Intolerancia o contraindicaciones para tratamiento farmacológico.
4. Antecedentes de dislipidemias familiares con historia de ECV prematura (manejo individualizado).

b- Manejo de la HTA

Debe incluir no sólo el tratamiento farmacológico, sino también:

- Ajustar causas modificables (reducción o suspensión de dosis de esteroides e inhibidores de calcineurina).
- Reducción de peso para mantener un índice de masa corporal entre 18 y 25 kg/m².
- Restricción del sodio en la dieta a 6 g de ClNa al día.
- Aumentar la actividad aeróbica diaria hasta llegar al menos a 40 minutos de caminata intensa al día.
- Limitar la ingesta de alcohol.

Tratamiento farmacológico recomendado según situación clínica predominante

	Enf renal	DBT	ICC	Enf coronaria	Prevención ACV
IECA	x	x	X	X	x
ARA	x	x	X		
Diuréticos		x	X	X	x
Bloq cálcicos		x		X	
β-bloqueantes		x	X	X	

IECA (inhibidor de enzima convertidor de angiotensina ej.: enalapril 10-20 mg/d), ARA (antagonista de receptores de angiotensina ej.: losartán 50-100 mg/d), diuréticos (tiazidas), Bloqueantes cálcicos (amlodipina 10 mg/d) β-Bloqueantes (carvedilol 25-100 mg/d)

Disfunción cardíaca:

La disfunción cardíaca post-TCPH habitualmente toma la forma de insuficiencia cardíaca (ICC), con incidencia mayor en pacientes post-TCPH autólogos donde llega a ser de 5% a 5 años y de 10% a 15 años post-trasplante. Este riesgo está relacionado íntimamente con la exposición pre-TCPH a antraciclinas y la dosis acumulada de esta droga. También se observa, como es de esperar, mayor presencia de ICC en pacientes con factores de riesgo de enfermedad arterial, como HTA o DBT.

Se recomienda por ello la realización de ecodoppler cardíaco cada 6 meses, aún en pacientes asintomáticos pero que pertenezcan a grupo de riesgo (tratados con antraciclinas o radioterapia torácica pre TCPH).

Otro grupo de disfunción cardíaca menos frecuente (2% TCPH) se presenta en la forma de arritmias severas como fibrilación auricular o ventricular o bloqueos, es de mayor incidencia relacionada a la edad y está vinculada al antecedente de haber recibido radioterapia torácica en el tratamiento previo. No existe consenso para el monitoreo de pacientes de riesgo pero asintomáticos con ECG o holter de 24 hs.

Bibliografía

- Armenian SH, CowEJ. Cardiovascular Disease in survivors of Hematopoietic Cell Transplantation. Cancer. 2014; 120: 469-479.

- DeFilipp Z, Duarte RF, Snowden JA et al. Metabolic Syndrome and Cardiovascular Disease after Hematopoietic Cell Transplantation. Screening and Preventive Practice Recommendations for the CIBMTR and EBMT. Biol Blood Marrow Transplant. 2016; 22: 1493-1503.
- RoVo A, Tichelli A. Cardiovascular Complications in Long-Term Survivors After Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. Semin Hematol. 2012; 49: 25-34.
- Blaes A, Konety S, Hurley P. Cardiovascular Complications of Hematopoietic Stem Cell Transplantation. Curr Treat Options Cardio Med. 2016; 18: 25.
- Tichelli A, Passweg J, Wojcik D et al. Late Cardiovascular events after allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation: a Retrospective Study of the Late Effects. Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. Haematologica. 2008; 93: 1203-1210.
- Savani B. Blood and Marrow Transplantation Long-Term Management: Prevention and Complications. 1st Edition, Wiley Blackwell, 2013.
- Griffith ML, Savani BN, Boord JB. Dyslipidemia after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation: evaluation and management. Blood. 2010; 116: 1197-1204.
- Tichelli A, Bhatia S, Socie G. Cardiac and Cardiovascular consequences after Haematopoietic Stem Cell Transplantation. British Journal of Haematology. 2008; 142: 11-26.
- Majhail NS, Rizzo JD, Lee SJ et al. Recommended Screening and Preventive Practices for Long Term Survivors after Hematopoietic Cell Transplantation. Biol Blood Marrow Transplant. 2012; 18: 348-371.

COMPLICACIONES ENDOCRINOLÓGICAS

Los sobrevivientes de TCPH pueden presentar a largo plazo alteraciones endócrinas como consecuencia del tratamiento recibido. Estas alteraciones son más frecuente en pacientes niños y adolescentes

Con el objeto de identificar en forma temprana estos efectos tardíos, se presenta una guía práctica que permite realizar un seguimiento desde el punto de vista endócrino, evaluando los factores de riesgo y las complicaciones tardías potenciales que puedan desarrollarse de acuerdo al tratamiento utilizado. Las alteraciones en el crecimiento, especialmente las causadas por la radioterapia, los desórdenes de la pubertad e infertilidad como consecuencia de la quimioterapia, y la osteopenia, son algunas de las endocrinopatías más relevantes. La implementación de un tratamiento hormonal temprano ofrece la oportunidad de optimizar el crecimiento, brindar bienestar y mejorar la calidad de vida al paciente en seguimiento.

Efectos tardíos endocrinológicos en los sobrevivientes del TCPH y su seguimiento:

A. Quimioterapia

Agente terapéutico	Tener en cuenta	Efectos tardíos
Busulfán	Uso combinado con radioterapia	Pubertad detenida/pubertad retrasada
Ifosfamida	Sobrepeso	Hipogonadismo
Ciclofosfamida	Historia familiar de dislipidemia	Infertilidad
Melfalán	Pubertad	Oligospermia/azoospermia
Carboplatino	Dosis acumulativa	Menopausia temprana
Metotrexato	Tratamiento prolongado	Osteoporosis/osteopenia
Dexametasona		Dislipidemia. Obesidad/sobrepeso ↓ velocidad de crecimiento/talla baja Hipotiroidismo

Complicación y acción preventiva

1. Pubertad detenida/pubertad retrasada: LH, FSH, prueba de LHRH, estradiol o testosterona (según sexo), una vez cada 6 - 12 meses.
2. Hipogonadismo: LH, FSH, prueba de LHRH, estradiol o testosterona (según sexo), una vez cada 6 - 12 meses.
3. Infertilidad: espermograma al finalizar la pubertad.

4. Oligospermia/azoospermia: espermograma al finalizar la pubertad.
5. Menopausia temprana. Osteoporosis/baja masa ósea: densitometría ósea anual.
6. Dislipidemia: perfil lipídico.
7. Obesidad/sobrepeso: plan de obesidad.
8. ↓ velocidad de crecimiento/talla baja: vigilar velocidad de crecimiento. Prueba de hormona de crecimiento. Mantener una nutrición adecuada.
9. Hipotiroidismo: TSH, T4L y T3L

B. Radioterapia

Agente terapéutico	Tener en cuenta	Efectos tardíos
Irradiación corporal total	Niños menores de 4 años Altas dosis no fraccionadas Ovario puberal	Deficiencia de hormona de crecimiento Hipotiroidismo central Hipogonadismo hipogonadotrófico Pubertad retrasada/pubertad detenida Trastornos menstruales/amenorrea

Complicación y acción preventiva

1. Deficiencia de hormona de crecimiento: evaluación semestral hasta finalizar el crecimiento.
2. Hipotiroidismo central: TSH, T4L y T3L.
3. Hipogonadismo hipogonadotrófico: LH, FSH, prueba de LHRH, estradiol o testosterona (según sexo), una vez cada 6 - 12 meses.
4. Pubertad retrasada/pubertad detenida: LH, FSH, prueba de LHRH, estradiol o testosterona (según sexo), una vez cada 6 - 12 meses.
5. Trastornos menstruales/amenorrea: LH, FSH, prueba de LHRH, estradiol o testosterona (según sexo), una vez cada 6 - 12 meses. Ecografía ginecológica.

Bibliografía

- Majhail NS, Rizzo JD, Lee SJ et al. Recommended screening and preventive practices for long-term survivors after hematopoietic cell transplantation. Biol Blood Marrow Transplant. 2012; 18:348.
- Gunasekaran U, Agarwal N, Jagasia M et al. Endocrine Complications in Long -Term Survivors After Allogeneic Stem Cell Transplant. Semin Hematol. 2012; 49: 66-72.
- Savani B, Griffith M, Jagasia S et al. How I treat late effects in adults after allogeneic stem cell transplantation. Blood. 2011; 117: 3002-3009.

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LA OSTEOPOROSIS POST-TCPH

La osteoporosis es una complicación frecuente luego de un TCPH.

Se ha descripto una disminución del 25% en la densidad ósea de la columna lumbar y un 50% en el cuello del fémur. Esta alteración aparece precozmente luego del trasplante y progresa durante los primeros 3 años para luego estabilizarse.

Etiología multifactorial, impacta significativamente en la calidad de vida de los pacientes luego de un TCH.

Monitoreo y diagnóstico de osteoporosis

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define a la osteoporosis como una densidad mineral ósea que está una desviación estándar de 2.5 o mayor por debajo del pico de masa ósea de jóvenes, adultos sanos (*T-score*). El riesgo de fracturas no depende sólo de la densidad mineral ósea sino también de la presencia de otros factores de riesgo clínicos, como la edad, los regímenes de acondicionamiento con altas dosis de quimioterapia, el uso de inmunosupresores como los glucocorticoides (GC) e inhibidores de la calcineurina, el hipogonadismo, la inmovilización prolongada, la presencia de un bajo índice de masa corporal (IMC), la administración de factores estimulantes de colonias de granulocitos y la malabsorción relacionada a la presencia de EICH intestinal que resulta en deficiencia de vitamina D.

Recomendaciones de monitoreo

Mujeres: medición basal y anual de niveles de FSH y estradiol para >10 años y < de 61 años.

Hombres: medición basal y anual de LH, FSH y testosterona libre para <60 años, testosterona libre y FSH >60 años. Examen prostático, PSA y perfil de lípidos a aquellos hombres tratados con testosterona.

Todos los pacientes. Altura: dos veces por año. Peso: mensualmente. Niveles de calcio, fósforo, 25-hidroxi-vitamina D: niveles basales y dentro de los 2-3 meses. Pacientes en tratamiento con bifosfonatos: hepatograma, calcio, magnesio, creatinina, ionograma basal y mensualmente.

Densitometría ósea: según las recomendaciones se debe realizar una densitometría ósea (DMO) a todos los pacientes dentro del año del TCH.

En los pacientes que desarrollan EICH aguda o crónica que requieren tratamiento con >5 mg prednisona o dosis equivalentes por más de 3 meses se debe adelantar el monitoreo. Parecería razonable realizar el chequeo a los 3 a 6 meses en estos pacientes.

Se debe solicitar una DMO antes del trasplante a todos los pacientes con factores de riesgo adicionales (LLA, uso de GC previo al trasplante, uso de otros medicamentos que comprometan la densidad mineral ósea -glitazonas, anticonvulsivantes-, historia de fracturas maternas o pacientes con riesgo alto de caídas). En aquellos pacientes con diagnóstico de osteoporosis deben descartarse otras causas de disminución de la densidad mineral ósea, mediante el dosaje de PTH, TSH, calciuria y fosfatúria de 24 horas.

Prevención y tratamiento

Medidas higiénico dietéticas: ejercicio físico, estilo de vida saludable, cese tabáquico, dieta baja en sodio y medidas de prevención de caídas.

Magnesio: mantener niveles séricos normales. Sobre todo en pacientes en tratamiento con ciclosporina o tacrolimus.

Calcio y vitamina D: ingesta apropiada de calcio (800-1200 mg/día) aportado por medio de la dieta o suplementos.

Suplementación de vitamina D2 o Vitamina D3.

Prevención de deficiencia/Tratamiento de insuficiencia (Dosaje 25 hidroxi Vit D 20-30 ng/ml)	
Rutina	1000 UI / día
Sme. malabsorción	50000 UI /semana
Tratamiento de deficiencia (Dosaje 25 hidroxi Vit D < 20 ng/ml)	
No complicada	50000 UI/semana por 8 semanas (repetir si dosaje persiste <30 ng/ml) luego tratar como insuficiencia
Sme. Malabsorción	10000-50000/ día Radiación UVB en pacientes con EICH cutánea

Se recomienda titular la dosis hasta obtener dosajes de Vit D > 30 ng/ml y normocalcemia. Los pacientes que no están recibiendo tratamiento con GC sólo deben suplementarse si presentan déficit.

Bifosfonatos

Pacientes que no reciben GC: deben recibir tratamiento con bifosfonatos sólo si presentan un T score ≤ -2.5. Para el resto de los pacientes la decisión de tratar debe realizarse teniendo en cuenta el riesgo global de fracturas según factores clínicos (por ejemplo puede utilizarse el FRAX tool de la OMS (ver bibliografía).

Pacientes en tratamiento con GC: existe evidencia suficiente que avala el tratamiento farmacológico para la osteoporosis y la osteopenia en todos los pacientes.

Si bien existen estudios que demuestran que el uso de bifosfonatos aumenta la densidad mineral ósea, la mayoría son estudios pequeños y con población heterogénea. Por otro lado estos estudios no pudieron demostrar la correlación entre la osteoporosis y el número de fracturas en este grupo de pacientes. Por lo tanto el uso profiláctico de bifosfonatos sigue siendo opcional (recomendación C, evidencia IIa)

Los bifosfonatos endovenosos se asocian con menos efectos adversos y están indicados en pacientes

inmovilizados, con EICH gastrointestinal, malabsorción, disfagia y otras enfermedades que afecten el tubo digestivo.

Los efectos adversos a tener en cuenta son la esofagitis por píldora, la osteonecrosis de la mandíbula, las reacciones durante la administración y la hipocalcemia.

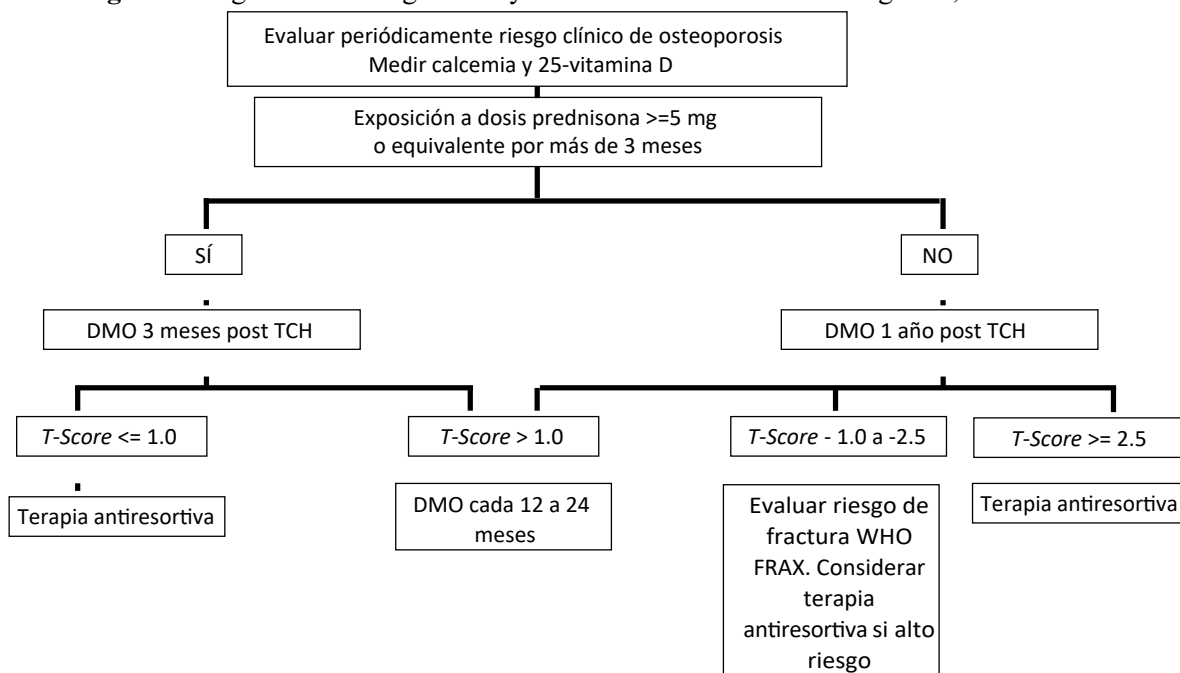
Drogas: alendronato: 70 mg semanalmente (o 35 mg bisemanalmente), risendronato: 35 mg semanalmente (o 150 mg mensualmente), zoledronato: 5 mg anualmente (endovenoso).

Reemplazo hormonal:

Mujeres: las pacientes sin reemplazo hormonal pueden ser tratadas con bifosfonatos.

Hombres: se debe indicar reemplazo con testosterona a todos los pacientes con niveles bajos, salvo que existan contraindicaciones.

Figura 1. Algoritmo de diagnóstico y tratamiento. Traducción de Figura 1, BL Mc Clune



TCH: trasplante de células hematopoyéticas; **DMO:** densitometría ósea.

Bibliografía

- Hautmann AH, Elad S, Lawitschka A, Greinix H, Bertz H, Halter J et al. Metabolic bone diseases in patients after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: Report from the Consensus Conference on Clinical Practice in chronic graft-versus-host disease. *Transpl Int.* 2011;24:867-79.
- Majhail NS, Rizzo JD, Lee SJ, Aljurf M, Atsuta Y, Bonfim C et al. Recommended screening and preventive practices for long-term survivors after hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2012 Mar;47(3):337-41.
- Mcclune BL, Polgreen LE, Burmeister LA, Blaes AH, Mulrooney DA, Burns LJ et al. Screening, prevention and management of osteoporosis and bone loss in adult and pediatric hematopoietic cell transplant recipients. *Bone Marrow Transplant* [Internet]. Nature Publishing Group. 2010;46(1):1-9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/bmt.2010.198>
- Yao S, Smiley SL, West K, Lamonica D, Battiwalla M, McCarthy PL et al. Accelerated Bone Mineral Density Loss Occurs with Similar Incidence and Severity , But with Different Risk Factors , after Autologous versus Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* [Internet]. Elsevier Ltd; 2010;16(8):1130-7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbmt.2010.02.017>
- Serio B, Pezzullo L, Fontana R, Annunziata S, Rosamilio R, Sessa M et al. Accelerated Bone Mass Senescence After Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Transl Med UniSa.* 2013 Jan 4;5:7-13.
- Pundole XN, Barbo AG, Lin H, Champlin RE, Lu H. Increased Incidence of Fractures in Recipients of

Hematopoietic Stem-Cell Transplantation. J Clin Oncol. 2015 Apr 20;33(12):1364-70.

- Weillbaecher KN. Mechanisms of Osteoporosis After Hematopoietic Cell Transplantation. Biol Blood Marrow Transplant. 2000;6(2A): 165-74.
- Stern JM, Sullivan KM, Ott SM, Seidel K, Fink JC, Longton G. Bone Density Loss After Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation: A Prospective Study. Biol Blood Marrow Transplant. 2001;7(5): 257-64.
- Schimmer AD, Minden MD, Keating A. Osteoporosis After Blood and Marrow Transplantation: Clinical Aspects. Biol Blood Marrow Transplant. 2000;6(2A):175-81.
- Savani BN, Donohue T, Kozanas E, Shenoy A, Singh AK, Childs RW et al. Increased Risk of Bone Loss without Fracture Risk in Long-Term Survivors after Allogeneic Stem Cell Transplantation. Biol Blood Marrow Transplant. 2007 May;13(5):517-20.

Neoplasias secundarias

Los pacientes que han recibido un TCPH presentan un riesgo más elevado de desarrollar una segunda enfermedad oncológica, cuando se los compara con la población general.

Neoplasias más frecuentes: tumores de piel (carcinoma espinocelular, carcinoma basocelular, melanoma), carcinomas escamosos de la cavidad oral, tumores sólidos de hígado, sistema nervioso central, mama, tiroides, y sarcomas; síndromes mielodisplásicos, leucemias secundarias y el síndrome linfoproliferativo postrasplante. Éste último se presenta habitualmente en el primer año posterior al trasplante, predominantemente en aquellos pacientes en los que se utilizó globulina antitimocito (ATG) u otros métodos de depleción de células T.

Desafortunadamente no existen al momento estrategias efectivas en la reducción del riesgo de desarrollo de neoplasias secundarias. Por este motivo los esfuerzos deben centrarse en la detección precoz.

Se recomienda que todos los pacientes que han recibido un trasplante sean sometidos a controles anuales de chequeo para la detección temprana de segundas neoplasias.

En estos controles se deberá incluir:

- Examen clínico completo, desvistiendo al paciente y buscando minuciosamente lesiones cutáneas, así como de la mucosa oral y genital. Insistir en la indicación de usar cremas de protección solar con factor de protección 30 o mayor.
- Laboratorio completo, con evaluación de la función tiroidea.
- Control ginecológico anual con colposcopia, estudio citológico vaginal (Papanicolaou), y mamografía en pacientes mayores de 35 años. Se deberá instruir a las pacientes en la práctica del autoexamen mamario.
- Examen prostático y PSA en hombres mayores de 45 años.
- Videocolonoscopia a partir de los 50 años, cada 5 años, a excepción de que se presenten hallazgos que motiven anticipar controles posteriores.
- Examen odontológico cada 6 meses.

Síndrome linfoproliferativo post trasplante (PTLD)

Se refiere al desarrollo de neoplasias linfoides con posterioridad al aloTCPH. Si bien su incidencia es menor en comparación a los trasplantes de órganos sólidos, continúa siendo una complicación temida y potencialmente fatal.

Su incidencia se estima en el 1% a 10 años, pero hasta un 80% de los casos ocurren en el primer año posterior al trasplante. Los factores de riesgo para el desarrollo de esta enfermedad son fundamentalmente el nivel de inmunosupresión, especialmente sobre la respuesta inmune mediada por linfocitos T (uso de globulina antitimocito durante el régimen condicionante), uso prolongado de tacrolimus y desarrollo de EICH crónica. También tienen mayor riesgo los trasplantes con discordancia HLA, trasplantes de cordón y el estado serológico del VEB en el receptor, siendo más frecuente esta enfermedad en receptores seronegativos con donante seropositivo. Los pacientes esplenectomizados presentan mayor riesgo.

Las manifestaciones clínicas no difieren a otros síndromes linfoproliferativos, aunque el compromiso extra nodal y particularmente del sistema nervioso central es más frecuente.

Medición de carga viral de VEB: la mayoría de los pacientes que desarrollan el PTLT presentan una elevación marcada en la carga viral de VEB. Dadas las diferencias de métodos utilizados para la medición en los distintos centros no es posible al momento establecer un punto de corte preciso. Cobra importancia la observación de un incremento progresivo en la carga viral estudiada bajo los mismos métodos para un mismo paciente. Si bien el incremento en la carga viral en un paciente con cuadro clínico compatible sugiere el diagnóstico, es necesario el estudio histológico con técnicas inmunohistoquímicas y la citometría de flujo para definir el diagnóstico.

Dado que la mayoría de los casos ocurre durante el primer año, es razonable monitorear la carga viral en aquellos pacientes de alto riesgo, comenzando antes del día 30, a intervalos semanales durante los tres o cuatro primeros meses, y luego mensualmente durante al menos un año.

En relación al tratamiento, las intervenciones se dividen en:

Profilaxis primaria: agentes utilizados para prevenir el aumento en la carga viral en pacientes de riesgo con serología positiva.

La depleción celular B mediante la utilización de rituximab podría ser efectiva para evitar el incremento en la carga viral, aunque no hay suficiente evidencia que respalde su utilización como profilaxis. Ninguna evidencia respalda la utilización de agentes antivirales ni inmunoglobulinas para la prevención del PTLT.

Tratamiento preventivo:

En pacientes en riesgo en los que se evidencia una elevación progresiva de la carga viral, se recomienda el tratamiento con rituximab 375 mg/m², en intervalos semanales, por cuatro aplicaciones, evaluando además la posibilidad de reducir la inmunosupresión.

La bibliografía recomienda la utilización de terapia celular (linfocitos T citotóxicos EBV específicos del donante o terceros) cuando hay disponibilidad.

Tratamiento de la enfermedad, cuando ya se ha arribado al diagnóstico de PTLT.

Rituximab 375 mg/m² a intervalos semanales, asociado a reducción de la inmunosupresión (si es posible), y evaluar la utilización de agentes quimioterápicos en asociación.

Bibliografía

- Roziakova L. Secondary malignancies after hematopoietic stem cell transplantation. *Neoplasma*. 2011;58(1):1-8.
- Forrest D, Nevil T, Naiman S et al. Secondary malignancy following high-dose therapy and autologous stem cell transplantation: incidence and risk factor analysis. *Bone Marrow Transplantation*. 2003;32, 915-923.
- Ortega J, Olive T, Heredia C et al. Secondary malignancies and quality of life after stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplantation*. 2005;35, S83-S87.
- Bromken S, Skinner R. Secondary Malignant Neoplasms Following Haematopoietic Stem Cell Transplantation in Childhood. *Children*. 2015, 2, 146-173.
- Wagner H, Rooney C, Heslop H. Diagnosis and treatment of posttransplantation lymphoproliferative disease after hematopoietic stem cell transplantation. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2002 February 8;(1):1-8.
- LaCasce AS. Post-transplant lymphoproliferative disorders. *The Oncologist*. 2006; 11: 674-680.
- Majhail NS, Rizzo JD. Recommended screening and preventive practices for long-term survivors after hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2012;18:348.
- Holmes RD, Sokol RJ. Epstein-Barr virus and post-transplant lymphoproliferative disease. *Pediatr Transplant*. 2002; 6:456.

COMPLICACIONES RENALES

La definición de caída de la tasa de filtrado glomerular (TFG) se basa en el sistema RIFLE el cual se detalla a continuación:

Sistema RIFLE:

- **Riesgo (RIFLE-R):** 1,5 × nivel de creatinina sérica basal o >25% de disminución de la TFG. Diuresis: <0,5 ml/kg de peso corporal/hora durante >6 horas.

- **Lesión (RIFLE-I):** $2 \times$ nivel de creatinina sérica basal o $>50\%$ de disminución de la TFG. Diuresis: $<0,5$ ml / kg/h durante >12 h.
- **Falla (RIFLE-F):** $3 \times$ nivel de creatinina sérica basal o $>75\%$ de disminución de la TFG o nivel de creatinina sérica $>4,0$ mg/dl con un rápido aumento de $0,5$ mg/dl a las 48 h. Diuresis: $<0,3$ ml/kg/h durante >24 horas o anuria durante >12 h.
- **Pérdida (RIFLE-L):** Diálisis >4 semanas.
- **ESRD (RIFLE-E):** Diálisis >3 meses.

La severidad de la falla renal y su aparición temprana se asocian directamente con el aumento de la mortalidad a corto plazo.

Elevación de los niveles de creatinina

Además de las causas de falla renal aguda de los pacientes en cuidados críticos, los pacientes sometidos a trasplante de precursores hematopoyéticos tienen factores de riesgo para desarrollar falla renal, entre los que se mencionan la enfermedad injerto contra huésped (EICH) aguda, el síndrome de obstrucción sinusoidal hepático, el uso de inhibidores de la calcineurina e infecciones virales.

Para determinar la etiología de la elevación de los niveles de creatinina, debe realizarse un análisis completo de orina, un frotis de sangre periférica, la determinación de la relación albúmina/creatinina en orina, niveles de LDH y haptoglobina y niveles de inhibidores de la calcineurina. Debe investigarse la presencia de ADN de adenovirus y virus BK en sangre y realizarse una ecografía renal. En última instancia puede realizarse una biopsia renal si el cuadro lo amerita (causa no aparente, modificación de conducta terapéutica, riesgo del paciente, estado general, etc.).

Enfermedad renal crónica

Los factores de riesgo para desarrollar una falla renal crónica incluyen edad mayor a 45 años, más de un año de sobrevida post trasplante, daño renal previo, EICH aguda o crónica y exposición a irradiación corporal total. Es recomendable en el seguimiento a largo plazo monitorear la función renal al menos cada 6 meses. Está descripta la falla renal crónica como manifestación de EICH.

Síndrome nefrótico

La tríada de hipoalbuminemia, albuminuria y edemas puede aparecer dentro del primer año post trasplante, habitualmente en el contexto de EICH en tratamiento o post tratamiento luego del descenso de dosis de inmunosupresores. Obedece habitualmente a una nefropatía membranosa pero hay casos reportados de cambios mínimos y otras formas histológicas. El sirolimus puede provocar proteinuria o incrementar la proteinuria previa.

Manejo del paciente con falla renal aguda

Deben suprimirse las drogas nefrotóxicas y ajustarse las dosis de los inhibidores de la calcineurina. Paralelamente deben mantenerse al paciente óptimamente hidratado ya que por diversos motivos puede haber hipovolemia (mucositis, fiebre, vómitos, diarrea, déficit de ingesta, etc.). Puede requerirse terapia de sustitución renal transitoria. El tratamiento será orientado según la causa.

Manejo del paciente con proteinuria

La albuminuria es un predictor de mortalidad y de falla renal crónica a corto y mediano plazo. Puede ser tanto manifestación de EICH como de daño endotelial o producto del uso de sirolimus. Si el paciente presenta albuminuria e hipertensión debe descartarse microangiopatía trombótica.

Si la causa no es aparente y el cuadro clínico lo justifica puede ser necesaria una biopsia renal para orientar el tratamiento, balanceando siempre riesgos y beneficios.

En el síndrome nefrótico debe realizarse una biopsia renal. El diagnóstico más frecuente es glomerulopatía membranosa como manifestación de EICH. La biopsia es mandatoria si no hubiera evidencia de EICH en otro órgano.

Manejo de la enfermedad renal terminal

Está indicada la terapia de sustitución renal a largo plazo. El trasplante renal está indicado en esta circunstancia. Si el donante renal es el mismo que el donante de médula, la inmunosupresión puede no ser necesaria.

Ajuste de dosis de inhibidores de calcineurina

Cuando se altera la función renal elevando la creatinina a 2 mg% o más del doble del valor basal en pediatría, cualquiera sea la causa, debe suspenderse el inhibidor de calcineurina (tacrolimus o ciclosporina). Cuando se normalizan los valores de función renal se debe reiniciar al 50% de la dosis previa y si la función renal se mantiene, ajustar a dosajes deseables.

Bibliografía

- Hingorani S. Renal Complications of Hematopoietic-Cell Transplantation. New England Journal of Medicine. 2016;374(23), 2256-2267.
- Tichelli A, Rovó A, Gratwohl A. Late pulmonary, cardiovascular and renal complications after hematopoietic stem cell transplantation and recommended screening practices. ASH Education Program Book. 2008(1), 125-133.