



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

THE AMERICAN BRITISH COWDRAY MEDICAL CENTER I.A.P.

“TRASPLANTE DE CÉLULAS PROGENITORAS HEMATOPOYÉTICAS EN
NEOPLASIAS HEMATOLÓGICAS Y NO HEMATOLÓGICAS.
EXPERIENCIA DE 7 AÑOS EN EL CENTRO MÉDICO ABC”

TESIS DE POSGRADO

QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN:
MEDICINA INTERNA

PRESENTA:

DR. SERGIO IGNACIO INCLÁN ALARCÓN

DIRECTORA DE TESIS:
DRA. KARLA ADRIANA ESPINOSA BAUTISTA

PROFESOR TITULAR DEL CURSO:
DR. FRANCISCO MORENO SÁNCHEZ

PROFESORA ADJUNTO:
DRA. LAURA E. JÁUREGUI CAMARGO



MÉXICO, D.F.

JULIO 2014



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

AUTORIZACIONES

DR. JOSÉ HALABE CHEREM

Jefe de la División de Enseñanza e Investigación
Centro Médico ABC
División de Estudios de Postgrado
Facultad de Medicina U.N.A.M

DR. FRANCISCO MORENO SÁNCHEZ

Profesor Titular del Curso de Especialización en Medicina Interna
Centro Médico ABC
División de Estudios de Postgrado
Facultad de Medicina U.N.A.M

DRA. KARLA ADRIANA ESPINOSA BAUTISTA

Asesora de tesis
Hematóloga adscrita
Centro Médico ABC

ÍNDICE

ÍNDICE	4
INTRODUCCIÓN	5
ANTECEDENTES	5
EL TRASPLANTE DE CÉLULAS PROGENITORAS HEMATOPOYÉTICAS EN LA HISTORIA.	5
LAS CÉLULAS PROGENITORAS HEMATOPOYÉTICAS: GENERALIDADES.....	6
OBTENCIÓN DE CÉLULAS PROGENITORAS HEMATOPOYÉTICAS.....	7
TIPOS DE TRASPLANTE DE MÉDULA ÓSEA	10
ESQUEMAS DE ACONDICIONAMIENTO.....	12
Trasplantes autólogos	13
Trasplantes alogénicos: Esquemas de acondicionamiento mieloablativos y de intensidad reducida	13
EVALUACIÓN CLÍNICA DEL PACIENTE CANDIDATO A TRASPLANTE	15
EL TRASPLANTE DE CÉLULAS HEMATOPOYÉTICAS COMO TRATAMIENTO DE	
DIVERSAS ENFERMEDADES ESPECÍFICAS.....	16
Enfermedades no malignas	17
Enfermedades hematológicas neoplásicas	18
Enfermedades oncológicas (neoplasias sólidas)	21
COMPLICACIONES DEL TRASPLANTE DE CÉLULAS PROGENITORAS	
HEMATOPOYÉTICAS	22
EL TRASPLANTE DE CÉLULAS PROGENITORAS HEMATOPOYÉTICAS EN MÉXICO	36
JUSTIFICACIÓN	38
OBJETIVOS	38
HIPÓTESIS.....	39
MATERIAL Y MÉTODOS	39
METODOLOGÍA.....	40
VARIABLES.....	42
RESULTADOS.....	43
Análisis estadístico	49
DISCUSIÓN	53
CONCLUSIONES.....	60
BIBLIOGRAFÍA.....	60

INTRODUCCIÓN

En los últimos 60 años, el trasplante de células hematopoyéticas ha evolucionado desde los primeros modelos animales experimentales hasta ser en la actualidad un tratamiento curativo para varias entidades hematológicas malignas y benignas, así como de algunas neoplasias sólidas y otras enfermedades congénitas del metabolismo.¹

ANTECEDENTES

EL TRASPLANTE DE CÉLULAS PROGENITORAS HEMATOPOYÉTICAS EN LA HISTORIA

La historia del trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH) es extensa y compleja. Desde la segunda mitad del siglo XIX algunos investigadores habían postulado la existencia de las células progenitoras hematopoyéticas (CPH) como fuente de las células del tejido sanguíneo. En 1936 se llevó a cabo por Osgood y Riddle, el primer trasplante de médula ósea en un paciente con aplasia medular inducida por sales de oro, siendo el donador el hermano de grupo sanguíneo idéntico, con una sobrevivida de 5 días después de la infusión.² Las siguientes décadas se caracterizaron por la realización de estudios en modelos animales en quienes infundían CPH recolectadas previamente a la irradiación total, a manera de rescate hematológico con éxito, lo cual apoyaba las “hipótesis celulares de la hematopoyesis” y dejaba a un lado los factores meramente humorales hasta entonces propuestas.³

En la década de los 50s, Barnes y un grupo de investigadores señalaron que la irradiación por sí sola podría no erradicar del todo la población leucémica, y que probablemente las células infundidas y el injerto de éstas, fueran capaces de montar una respuesta inmunológica contra aquellas células neoplásicas residuales, sentando así los primeros cimientos del fenómeno ahora conocido como “Injerto contra tumor”. Posteriormente en 1959, Thomas y su grupo de colaboradores reportan el primer caso de un paciente con leucemia e irradiación corporal total en quien se infundieron células progenitoras de su hermano gemelo sano con remisión de la enfermedad por 4 meses consiguiendo así lograr erradicar la población leucémica y restaurar la producción del tejido hematopoyético aún de manera transitoria.⁴

Hasta 1958 los investigadores se habían enfocado en el trasplante alogénico, es entonces cuando se realizaron los primeros esfuerzos por realizar un trasplante de células hematopoyéticas autólogo en 2 pacientes con cáncer metastásico de quienes se recolectaron células madre y las almacenaron, se sometieron a irradiación en dosis altas y se reinfundieron posteriormente las CPH. El resultado fue el deceso de uno de ellos, mientras que el segundo recuperó las cuentas celulares tras un periodo prolongado de pancitopenia.⁵ Haurani realizó un trasplante autólogo de médula ósea tras dosis altas de nitrógeno de mostaza (100mg dosis total) en un paciente con linfoma mixto pobremente diferenciado, presentando una sobrevivida de 30 años y 2 recurrencias

en los primeros 10 años de sobrevida que resolvieron con quimioterapia y esplenectomía, falleciendo finalmente por sepsis tras 31 años de estado postrasplante.⁶

Los primeros TCPH alogénicos exitosos se observaron en 1968 en un grupo de pacientes con inmunodeficiencia combinada severa,⁷ los cuales se reportaron vivos tras 25 años de seguimiento.⁸ Años más tarde, en la década de los 70s se desarrollaron diversos estudios que dejaron en evidencia la importancia de los estudios de histocompatibilidad y adecuado acondicionamiento previo al trasplante de células progenitoras, así como de la necesidad inmunosupresión y tratamiento de sostén postrasplante,⁹ lo que determinó una nueva etapa en el TCPH. Posteriormente en los siguientes años se realizaron con éxito los primeros TCPH de donadores no relacionados.^{10,11} Para finales de los 70s se reportaron las primeras series de trasplantes autólogos exitosos en pacientes con linfoma.^{12,13}

Para el 2008, el *Annual Progress Report 2008* hacía referencia de más de 700,000 pacientes que habían sido sometidos a TCPH en los últimos 30 años y 125,000 de ellos con sobrevida de 5 años o más.^{14,1} Por otra parte, en estadísticas más recientes, se tienen reportes de más de 350,000 pacientes en bases de datos internacionales (CIBMTR, 2011).

De acuerdo con datos recientes del “*Center for International Blood and Marrow Transplant Research*”, el TCPH de médula ósea comprende la mayoría de estos procedimientos en la población pediátrica a nivel mundial, mientras que el uso de CPH de sangre de cordón y de sangre periférica van en aumento, así para 2011, los TCPH de sangre periférica correspondían al 23% de los TCPH y 20% correspondían al 26% de los TCPH en los pacientes pediátricos. Por otra parte, en los mayores de 20 años, los TCPH de sangre periférica son los más empleados, mientras que los de CPH de cordón acumulan sólo el 6% de los trasplantes alogénicos, y 15% los de médula ósea.¹⁵

Las estadísticas del CIBMTR también señalan aumento de TCPH en la población adulta, con 70% de los trasplantes autólogos y 40% de los trasplantes alogénicos realizados a nivel global de 2007-2011 eran mayores de 50 años. Cabe mencionar que las indicaciones más frecuentes de TCPH en la actualidad son el mieloma múltiple y el linfoma, juntos corresponden al 58% de los TCPH en el mundo.

En el paciente adulto, el mieloma múltiple es la principal indicación de trasplante autólogo, mientras que la leucemia mieloide aguda corresponde a la principal indicación de trasplante alogénico a nivel global. Por otra parte, en los pacientes <20 años, las principales indicaciones de trasplante alogénico son las leucemias agudas (LLA y LMA) en 43% y enfermedades no malignas como hemoglobinopatías e inmunodeficiencias en 35% de los trasplantes alogénicos, mientras que en el trasplante autólogo, las principales indicaciones son linfomas y otros tumores sólidos.

LAS CÉLULAS PROGENITORAS HEMATOPOYÉTICAS: GENERALIDADES

Las células totipotenciales hematopoyéticas (CTH), también llamadas células madre, desde el punto de vista biológico, son consideradas de este modo por la capacidad que tienen de renovar en un primer momento, la población de células progenitoras de un nicho o tejido en particular, en

este caso la médula ósea, y en un segundo momento dar origen a las células plenamente diferenciadas del tejido sanguíneo, siendo el pilar del proceso actual del trasplante de médula ósea. Las CTH corresponden al 0.01% del total de células nucleadas presentes en la médula ósea. De morfología son de aspecto linfoblastoide y sus características inmunohistoquímicas son complejas, sin embargo la selección por marcaje inmunofenotípico permite reconocerlas, siendo aquellas células positivas para CD34, Thy-1 y ausencia de marcadores de células diferenciadas,¹⁶ las que se reconocen como células progenitoras hematopoyéticas. Estas células dan lugar a las células progenitoras hematopoyéticas (CPH), las cuales han perdido su capacidad de autorenovación, sin embargo aun pueden mantener sus funciones proliferativas, ya sea multilinaje o bien más restringidas, unilinjaje y constituyen el 0.5% de las células de la médula ósea. El 90% de la celularidad restante de la médula ósea se constituye por células progenitoras hematopoyéticas morfológicamente más restringidas, es decir con características que las definen hacia una línea celular sanguínea madura.¹⁷

En lo que corresponde al trasplante de células progenitoras, una vez seleccionadas y propiamente almacenadas, se procede a la infusión de las mismas, las cuales es importante denotar, requieren un microambiente en el nicho de la médula ósea próspero y complejo. El paso inicial es su adhesión al endotelio de la médula ósea para detener la circulación de las células progenitoras a través de la circulación sistémica. Las moléculas implicadas en este proceso de adhesión son múltiples, siendo las más reconocidas la P-selectina y otros ligandos propios de las células progenitoras que se unen a la E-selectina endotelial.¹⁸ Una vez adheridas al endotelio, sufren un proceso de alojamiento en el nicho (“homing” en inglés), es decir la interacción de las células madre con el endostio y la matriz extracelular interna a través de la expresión de un ligando denominado CXCR4 en las células progenitoras.¹⁹

Dentro de este complejo proceso de “homing”, se requieren dentro del nicho hematológico la presencia de otras células no hematológicas denominadas células mesenquimatosas estromales, las cuales se encuentran encargadas de mantener la matriz extracelular de la médula ósea en óptimas condiciones.

OBTENCIÓN DE CÉLULAS PROGENITORAS HEMATOPOYÉTICAS

Para fines del trasplante de médula ósea, las fuentes de CPH pueden ser: la médula ósea misma, sangre periférica o sangre de cordón umbilical, las cuales se describen brevemente a continuación.

A. MÉDULA ÓSEA

Para la obtención de las CPH, se realiza una serie de aspirados de médula ósea en la cresta iliaca posterior, aproximadamente de 50-100 veces en ambos lados bajo sedación o anestesia general, consiguiendo aproximadamente 10-15ml/kg de peso de médula ósea, las cuales se colocan con heparina y son posteriormente filtradas y almacenadas. La dosis mínima de células nucleadas (CMN) obtenidas para garantizar el injerto no está del todo bien establecido, pero cifras superiores a los 2×10^8 CMN/kg de peso son las que generalmente se obtienen a través de este método. Se

considera apropiado infundir aproximadamente 20ml/kg de peso del receptor al momento del trasplante.

Cabe mencionar que es un procedimiento relativamente seguro para el donador, aproximadamente 70% de los donadores se encuentran completamente asintomáticos a las 2 semanas, se considera con un bajo riesgo de complicaciones severas (<2%), muchas de ellas secundarias a la cinética de la punción tales como lesión a estructuras adyacentes (vasculares, nerviosas, etc.), las cuales resuelven en su mayoría a las 6 semanas del procedimiento.²⁰

B. SANGRE PERIFÉRICA

Se encuentran bajas cantidades de CPH en sangre periférica, sin embargo algunas condiciones tales como la quimioterapia, factores de crecimiento como el G-CSF y GM-CSF, y algunos receptores de citocinas como el antagonista del CXCR4 llamado plerixafor, estimulan la movilización de las mismas al torrente sanguíneo, y es entonces cuando pueden recolectarse a través de aféresis, generalmente $>2.0 \times 10^6$ células CD34+/kg de peso por recolección. Al producto obtenido rico en células progenitoras se les denominan "células progenitoras de sangre periférica".

El método más común es a través de la estimulación con factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF). Este proceso es igualmente muy seguro para el donador, con una frecuencia baja de complicaciones severas de <1%, caracterizados primordialmente por los efectos adversos del G-CSF tales como náusea, dolor óseo (20-30%), diarrea, fiebre, cefalea y estomatitis. Se han reportado casos de ruptura esplénica con una incidencia de 1:10,000 donadores. Por otra parte, los efectos adversos de la infusión de este producto de CPH a través de catéteres de gran calibre generalmente es bien tolerada aunque pueden presentarse síntomas como fiebre, disnea, tos, taquicardia e hipotensión arterial, los cuales suelen disminuir al reducir la velocidad de infusión. Cuando las células son criopreservadas en dimetilsulfóxido, los pacientes presentan con mayor frecuencia estos efectos.

Un porcentaje menor de los pacientes no logran movilizar suficiente cantidad de células CD34+ bajo la estimulación de G-CSF sólo o en combinación con quimioterapia, sobre todo aquellos que recibieron múltiples tratamientos citotóxicos previos. En estos pacientes se ha empleado con éxito un antagonista de receptor de CXCR4 denominado plerixafor.²¹ De igual modo, se ha visto un comportamiento circadiano de las células progenitoras relacionado con vías de señalización hipotalámica del tipo adrenérgica que alteran el comportamiento de la matriz extracelular de la médula ósea, dando como resultado una mayor cantidad de células progenitoras por la tarde,²² sin embargo esto carece aun de significado clínico para efectos del trasplante de médula ósea.

Para la asegurar viabilidad de una cosecha de CPH de sangre periférica se ha establecido la determinación de células CD34+ por kg de peso, siendo la dosis mínima sugerida para favorecer el injerto tras un trasplante autólogo, de $>2 \times 10^6$ CD34+ células/kg. Así mismo se ha observado un menor tiempo de injerto plaquetario a mayores dosis de CD34+ infundidas.²³

La comparación entre CPH de sangre periférica y las obtenidas directamente de la médula ósea ha sido de gran debate en los últimos años, considerando para efectos del trasplante autólogo las de sangre periférica relativamente superiores, acelerando el injerto con dosis superiores a $>2 \times 10^6$ CD34+ células/kg.²⁴ En otro estudio se menciona que el tiempo para lograr neutrófilos absolutos superiores a $>5 \times 10^9/L$ se redujo de 14 días con CPH obtenidas de médula ósea a 11 días con células progenitoras de sangre periférica.²⁵ De igual modo el tiempo de recuperación plaquetaria ($>20 \times 10^9/L$) era de 23 días en pacientes en quienes se infundieron CPH de médula ósea comparado con 16 días en el grupo de pacientes con infusiones de células progenitoras de sangre periférica así como menores requerimientos transfusionales, sin embargo la supervivencia global en ambos grupos fue similar.

Para obtener mejores resultados en lo que respecta a trasplantes alogénico, se recomiendan un mínimo de $>1 \times 10^6$ células CD34+/kg, prefiriendo cifras superiores $>2 \times 10^6$ células CD34+/kg. En el trasplante alogénico, el panorama es un tanto más complejo, puesto que es necesario considerar el número de linfocitos T contenidos en los productos obtenidos de sangre periférica los cuales contienen al menos 10 veces más linfocitos T, los cuales correlacionan con un aumento en la incidencia y severidad de la enfermedad injerto contra huésped,²⁶ sin embargo se ha evidenciado la posibilidad de que los productos obtenidos de sangre periférica y G-CFS posean cierta tolerancia inmunológica funcional, ya que algunos estudios no han mostrado diferencia significativa en la incidencia de enfermedad injerto contra huésped severo (grados II-IV).²⁷ De manera similar al comportamiento en los trasplantes autólogos, la recuperación hematológica tras la infusión de CPH de sangre periférica era más rápida. En cuanto a la enfermedad de injerto contra huésped, la literatura es aun controversial, ya que mientras algunos estudios no muestran diferencia significativa en la incidencia de la misma, otros determinan una mayor incidencia de enfermedad injerto contra huésped crónico en los pacientes que recibieron CPH de sangre periférica movilizados con G-CFS sin embargo en los estudios clínicos no se ha observado un aumento en la mortalidad relacionada al trasplante (MRT) o en la supervivencia global (SG).

C. SANGRE DE CORDÓN UMBILICAL

La sangre de cordón umbilical es rica en células hematopoyéticas progenitoras, las cuales poseen la ventaja de ser inmunológicamente *naïve*, lo que ofrece una ventaja cuando existen diferencias de histocompatibilidad facilitando el encontrar un cordón compatible en casos en los que no se cuenta con donadores relacionados.²⁸ Una desventaja marcada en éste tipo de fuente de CPH es el pequeño número de células progenitoras disponibles por cordón. En este último aspecto hay alguna evidencia de periodos de injerto mas prolongados, asociando cuentas $<1.7 \times 10^7$ células/kg de peso con altas tasas de falla del injerto así como incrementando la mortalidad no asociada a recurrencia,²⁹ por lo que pudiese ser necesario una infusión de CPH de rescate medular a pesar incluso, de ser el primer cordón compatible. Esto generalmente es necesario después del día +50 del trasplante. En la actualidad existen técnicas como el trasplante de doble cordón cuyo objetivo es incrementar la cuenta de células CD34+ infundidas desde la primera infusión con el objetivo de acelerar la reconstitución hematológica.³⁰

TRASPLANTES HAPLOIDÉNTICOS

Los donadores haploidénticos son en la actualidad una alternativa viable para aquellos pacientes en quienes no se cuenta con un donador relacionado HLA compatible.³¹ En un inicio, este tipo de trasplantes se asociaba a una alta incidencia de enfermedad de injerto contra huésped en los pacientes en quienes se infundían células progenitoras no depletadas de células T, mientras que en aquellos en quienes se depletaban de células T existía un mayor número de casos de falla de injerto.³² En la actualidad, los trasplantes haploidénticos ofrecen una buena alternativa en quienes no se encuentra un donador HLA-idéntico además de ofrecer un efecto de injerto contra tumor significativo.

El rol de las células mesenquimatosas estromales comentadas previamente las cuales son indispensables en el proceso de “homing” de las células progenitoras hematopoyéticas han demostrado tener propiedades inmunomoduladoras dependientes de la producción de citosinas que favorecen el injerto.³³ Estas células se pueden obtener de la sangre de cordón umbilical así como de la médula ósea misma, mas no de la sangre periférica movilizada. Existen estudios que proponen la coadministración de células mesenquimatosas y células progenitoras hematopoyéticas para acelerar el injerto mieloide y plaquetario³⁴ y disminuyen la tasa de falla de injerto.³⁵

TIPOS DE TRASPLANTE DE MÉDULA ÓSEA

TRASPLANTE AUTÓLOGO

El beneficio terapéutico de este tipo de trasplante deriva del efecto citotóxico de altas dosis de quimioterapia y radioterapia durante el periodo de acondicionamiento sobre neoplasias quimiosensibles bajo un efecto dosis-respuesta³⁶ y posteriormente el rescate hematopoyético con la infusión de CPH previamente recolectadas.

Ventajas y desventajas del trasplante autólogo

Dentro de las ventajas que se han demostrado de este tipo de trasplante son que se asocia con una baja tasa de mortalidad no relacionada a recurrencia, así como la disminución del periodo pre injerto en los trasplantes de CPH de sangre periférica, estas dos condiciones permiten una baja mortalidad no relacionada a recurrencia del 1-3%, lo que incluso ha permitido la realización de trasplantes en pacientes ambulatorios volviendo este procedimiento más accesible y con una notable disminución de costos.

Por otra parte, las desventajas del trasplante autólogo son la posibilidad de contaminación del producto de CPH por células tumorales residuales que se extraen durante la recolección de las células progenitoras movilizadas y que pueden estar implicadas en la recurrencia de la neoplasia

primaria,³⁷ sin embargo es difícil diferenciar esta situación de la enfermedad residual mínima tras el acondicionamiento en los casos de recurrencia.

Para evitar la infusión de células tumorales durante el trasplante se han desarrollado diferentes técnicas de aislamiento o depuración, una de ellas es el uso de ciclofosfamida e ifosfamida en el producto obtenido de la cosecha basado en la supuesta resistencia de las CPH a estos fármacos,³⁸ demostrándose en un estudio de pacientes con leucemia mieloide aguda, mayor tiempo de supervivencia libre de enfermedad en aquellos pacientes en quienes se realizaron autotrasplante con éste método, sin embargo es necesario denotar que estas técnicas se encuentran en desuso por haberse evidenciado de igual modo, tiempos más prolongados de injerto y con ello aumento de la mortalidad no relacionada con recurrencia. Otras estrategias descontaminación tumoral de la cosecha incluyen el uso de anticuerpos monoclonales específicos como el uso de rituximab (Anti-CD20) en pacientes con linfoma No Hodgkin³⁹ así como la selección específica de CPH de la cosecha mediante la detección inmunohistoquímica de las mismas con identificando las células CD34+.⁴⁰ Estas últimas 2 estrategias no están exentas de riesgos, así el uso de rituximab ha demostrado mayor tiempo de inmunodeficiencia humoral por hipogamaglobulinemia,⁴¹ mientras que el uso de técnicas inmunohistoquímicas de las células con antígeno CD34 se han asociado a un mayor riesgo de infecciones tales como CMV⁴² así como otras infecciones bacterianas.⁴³

TRASPLANTE ALOGÉNICO

Este tipo de trasplante implica un protocolo más complejo, desde los diferentes esquemas de acondicionamiento hasta las complicaciones a corto y mediano plazo relacionadas las cuales aumentan considerablemente la tasas de mortalidad no asociada a recurrencia, lo que obliga al clínico a tener un seguimiento más estrecho en el post-injerto. Las indicaciones de trasplante alogénico radican en el tipo de neoplasia primaria, pronóstico, estado clínico y respuesta al momento del trasplante, el estado funcional y al disponibilidad de un donador compatible con el paciente.

Una de las mayores complejidades de este trasplante es el estado inmunológico del paciente ya que existe el riesgo de montar una respuesta inmune contra las células progenitoras infundidas por parte del sistema inmunológico del receptor, esto mediado principalmente por las linfocitos T y NK que sobreviven al régimen de acondicionamiento.⁴⁴ Para evitar este proceso existen múltiples estrategias de inmunosupresión que favorecen el injerto, desde la selección del régimen de acondicionamiento, la selección de CPH y el tratamiento postrasplante.

Una parte primordial del efecto curativo del trasplante alogénico radica en el fenómeno denominado “Efecto de injerto contra tumor” el cual consiste en la respuesta inmunológica contra las células tumorales residuales por parte de las células inmunológicas del donador y su progenie una vez injertado el trasplante. Existe además evidencia de que a diferencia del trasplante alogénico, los trasplantes denominados singénicos, es decir que son de un hermano gemelo genéticamente idénticos, cursan con mayores tasas de recurrencia, postulando un componente alorreactivo del injerto en contra del tumor.⁴⁵ De igual modo se ha evidenciado que los trasplantes alogénicos depletados de células T basados en el supuesto de menor efecto de injerto contra

huésped se asociaron con mayores tasas de falla de injerto y de recurrencia de la enfermedad, con esto concluyendo que el efecto de injerto contra huésped estaba intrínsecamente relacionado con el efecto de injerto contra tumor, especialmente en su forma crónica.

ESQUEMAS DE ACONDICIONAMIENTO

El tratamiento de acondicionamiento consiste en una combinación de agentes quimioterapéuticos administrados en altas dosis bajo esquemas bien definidos en relación con el día de infusión de las CPH y tiene principalmente 2 objetivos primordiales: 1) Antitumoral, es decir disminuir al máximo posible la carga tumoral, y 2) Preparar el nicho para el injerto hematopoyético, bajo la menor toxicidad posible. Esto debe ser individualizado en cada paciente de acuerdo a los esquemas de quimioterapia previos, comorbilidades, tipo de trasplante, entre otras condiciones que se deben contemplar al diseñar con el protocolo de trasplante, el esquema de acondicionamiento a emplear.

Irradiación corporal total

Uno de los esquemas de acondicionamiento más empleados es la irradiación corporal total, empleada tanto en trasplantes autólogos como alogénicos con neoplasias hematológicas con excelente actividad antileucémica, de manera particular en aquellas leucemias denominadas quimiorresistentes, cuenta además con propiedades inmunosupresoras para facilitar el injerto y puede eliminar células tumorales de sitios denominados “santuario” como lo son los testículos y el sistema nervioso central. Puede emplearse sola en dosis de 10 a 16 Gy en dosis única o fraccionadas, así como en combinación con otros fármacos quimioterapéuticos citotóxicos como la ciclofosfamida.

Con respecto a las dosis empleadas, se ha demostrado que dosis altas de irradiación corporal total (15.75 Gy versus 12 Gy)⁴⁶ están asociadas con menores tasas de recurrencia sin embargo se asocian igualmente con mayor incidencia de EICH y mayor mortalidad no relacionada con recurrencia (MNRR) probablemente relacionados con la toxicidad pulmonar y gastrointestinal inducida por altas dosis de radiación, mayor número de neoplasias secundarias y retardo en el crecimiento en la población pediátrica.⁴⁷ Para disminuir la toxicidad se han empleado dosis hiperfraccionadas sin impactar en el efecto antileucémico de la terapia⁴⁸ e incluso permitiendo mayores dosis. Otros esquemas empleados en combinación son con etopósido (VP-16) con favorables resultados.⁴⁹

Una alternativa más reciente es la radioinmunoterapia, la cual emplea anticuerpos con radionúclidos dirigidos contra las células tumorales, incrementando el efecto antitumoral citotóxico y disminuyendo notoriamente la toxicidad sistémica, como los que se han observado en algunos ensayos clínicos con anticuerpos anti-CD33 y anti-CD45 o anticuerpos anti-CD20 (Tositumab)⁵⁰ conjugados con I¹³¹, aunque aún no se ha extendido su uso por algunas limitaciones observadas en la eficiencia de los radiofármacos empleados.

Esquemas con quimioterapia

Antes de enumerar los diversos esquemas de acondicionamiento basados en quimioterapia, es necesario enfatizar que estos han demostrado una variada eficacia en las diferentes indicaciones de trasplante, así las opciones para linfomas, leucemias, tumores germinales o mieloma múltiple difieren en cuanto a la utilidad, los múltiples esquemas de acondicionamiento.

TRASPLANTES AUTÓLOGOS

En el trasplante autólogo para pacientes con linfoma No Hodgkin y linfomas Hodgkin generalmente se emplean esquemas sin radiación a base de carmustina (BCNU), etopósido (VP-16) y ciclofosfamida,⁵¹ con los cuales se van escalando las dosis con favorables respuestas tumorales y sin sinergia en los efectos tóxicos, siendo las mayores toxicidades presentadas, pulmonar para carmustina, hepática para el etopósido y cardíaca para la ciclofosfamida.

Para los pacientes con leucemia aguda, síndromes mieloproliferativos y mielodisplásicos sometidos a trasplante autólogo se emplean esquemas como BEA (Busulfán, Etopósido y Arabinósido-C), en pacientes con mieloma múltiple se emplean esquemas con melfalán en monoterapia como MEL 200, o en combinación con busulfán (BU-MEL), en pacientes con entidades linfoproliferativas se emplean esquemas como BEAM (Carmustina, etopósido, Arabinósido-C y melfalán) o BEAM-R (Rituximab) si son de estirpe B, en pacientes con tumores germinales pueden emplearse esquemas como Carbo-PEC (Carboplatino, ciclofosfamida y etopósido) como alternativa a la irradiación corporal total con riesgo importante de desarrollar cistitis hemorrágica. En pacientes con sarcoma de Ewing se emplean con frecuencia esquemas con busulfán y melfalán como BU-MEL o en combinación con etopósido.

En lo que respecta a las indicaciones no oncológicas de trasplante autólogo se emplean de manera frecuente esquemas como BEAM-GAT (Globulina antitimocito) y en pacientes con esclerosis múltiple, y ciclofosfamida en combinación con globulina anti-timocito en pacientes con anemia aplásica y anemia de Fanconi.

TRASPLANTES ALOGÉNICOS: ESQUEMAS DE ACONDICIONAMIENTO MIELOABLATIVOS Y DE INTENSIDAD REDUCIDA

En los trasplantes alogénicos, uno de los esquemas de acondicionamiento más empleado es la combinación de busulfán a dosis de 16mg/kg durante 4 días en combinación con ciclofosfamida a 120mg/kg durante 2 días, este esquema es conocido ampliamente como BuCy,⁵² el cual comparado con los esquemas de irradiación corporal total y ciclofosfamida ha demostrado mejor tolerancia. También se ha demostrado una menor incidencia de enfermedad hepática venooclusiva en los esquemas que emplean busulfán intravenoso, éste último se recomienda la monitorización de los niveles séricos por arriba de 917ng/ml los cuales se asocian con menor riesgo de recurrencia de enfermedad.⁵³ En pacientes con leucemia mieloide aguda otro esquema ampliamente empleado es fludarabina en combinación con busulfán mientras que en pacientes con leucemia linfoblástica estos dos fármacos anteriores en combinación con tiothepa.

Conforme se fue observando mayor beneficio terapéutico del efecto de injerto contra tumor en el control de la enfermedad mínima residual, se comenzaron a cuestionar los beneficios de los regímenes de acondicionamiento altamente tóxicos empleados en los trasplantes alogénicos y surgieron entonces los denominados esquemas de acondicionamiento de intensidad reducida (RIC por sus siglas en inglés, *Reduced-intensity conditioning*), los cuales se caracterizaron por dosis más bajas de quimioterapia lo suficientemente eficaces para permitir el injerto hematopoyético sin rechazo inmunológico del receptor y permitiendo un efecto de injerto contra tumor desde el inicio del trasplante. Estos esquemas son bien tolerados, útiles en el paciente con múltiples comorbilidades y en el paciente mayor que no sean candidatos para ser sometidos a esquemas mieloablativos clásicos. La utilidad de estos RIC dependen del estado clínico y de remisión de la enfermedad del paciente, así como de indicaciones no neoplásicas de trasplante tales como enfermedades hematológicas benignas, inmunodeficiencias, entre otras.

Existen varios esquemas de acondicionamiento de intensidad reducida, uno de ellos basado en irradiación corporal total en combinación con inmunosupresores como micofenolato de mofetilo, ciclosporina y fludarabina para prevenir el rechazo del injerto.⁵⁴ Otro esquema frecuente consiste en la combinación de fludarabina en dosis de 90-150mg/m² y ciclofosfamida en dosis de 900-2000mg/m²,⁵⁵ el cual incluso se ha empleado en combinación con otros fármacos como rituximab para pacientes con linfomas B con favorables resultados.⁵⁶ De igual modo se ha empleado la fludarabina y busulfán en dosis de 4-8mg/kg en combinación con globulina antitimocito⁵⁷ en pacientes con síndromes mielodisplásicos de alto riesgo y síndromes mieloproliferativos principalmente.

En la actualidad existe controversia en cuanto a los resultados de los esquemas de RIC, puesto que un número importante de los pacientes que son sometidos a estos esquemas de acondicionamiento han sido no candidatos a esquemas mieloablativos, por lo que los riesgos de EICH y MNRR son difíciles de interpretar en contexto con los esquemas mieloablativos,⁵⁸ siendo en la actualidad el riesgo de enfermedad de injerto contra huésped severo del 20-65% (Grado II y IV del 46 y 49% respectivamente)⁵⁹ y del 10-22% para la MNRR.⁶⁰

Una situación particular de los esquemas de RIC aunque no es exclusiva, es la persistencia de un porcentaje menor de células hematopoyéticas del receptor tras los primeros meses del trasplante, a lo que se denomina quimerismo mixto,⁶¹ es decir la coexistencia de un porcentaje mayoritario de CPH y por consiguiente de células sanguíneas del donador y un minoritario porcentaje de células del receptor (También se expresa con porcentajes de linfocitos T CD3+ del donador entre 5-95%), esta condición puede persistir unos meses, en algunos casos es una condición persistente y suele ser un factor de riesgo de recurrencia. Existen algunas intervenciones que han intentado disminuir la incidencia de quimerismo mixto persistente tales como la infusión de linfocitos del donador o un rescate de células CD34+ del mismo donador,⁶² sin embargo tienen el riesgo de favorecer la aparición de enfermedad de injerto contra huésped.

EVALUACIÓN CLÍNICA DEL PACIENTE CANDIDATO A TRASPLANTE

El TCPH requiere la intervención de un equipo multidisciplinario de médicos especialistas, enfermeras, psicólogos, nutriólogos, entre otros para el éxito de este tratamiento. Al someterse a un protocolo de trasplante, se deben analizar cada uno de los elementos del trasplante y particularizar cada caso, luego entonces se deberá considerar la causa por la que será trasplantado, el tipo de trasplante: autólogo o alogénico, la fuente de células hematopoyéticas a emplear en el trasplante, el esquema de acondicionamiento, el riesgo de enfermedad de injerto contra huésped (EICH) y rechazo de injerto, la necesidad de obtener efecto injerto contra tumor (EIT), el riesgo de recurrencia de la enfermedad, comorbilidades del paciente, condiciones psicosociales y económicas del paciente, entre otras.

Un elemento indispensable para el éxito del trasplante es conocer el estado clínico de la enfermedad o de remisión del paciente previo al trasplante, el cual es probablemente el predictor más importante de supervivencia libre de enfermedad (SLE) postrasplante. Esto ha sido demostrado en múltiples estudios, uno de los cuales incluso reporta que la evidencia de enfermedad residual por PET (Tomografía con emisión de positrones) disminuye de manera significativa la sobrevida libre de enfermedad y la supervivencia global (SG) tras el trasplante a diferencia de otros factores pronóstico como el sAA-IPi (Secondary age-adjusted International Prognostic Index), grado histológico o la respuesta a la primera línea de tratamiento.⁶³ De igual modo, estadios avanzados de la enfermedad, con enfermedad activa y alteraciones genéticas complejas afectan de manera negativa el desenlace del trasplante, sin embargo es necesario mencionar que en algunos casos de enfermedad avanzada se considera un tratamiento de salvamento generalmente con pobres resultados.

Otro factor importante para el desenlace es la selección del donador, el cual con los actuales métodos de tipificación para identificar un donador compatible con los antígenos HLA (Antígeno leucocitario humano) del receptor han disminuido el riesgo de rechazo hasta cifras del 1-3% así como el riesgo de enfermedad de injerto contra huésped grave a menos del 15%. Para este efecto se prefieren en general los hermanos ya que existe mayor probabilidad de compatibilidad HLA (La probabilidad de encontrar un hermano idéntico HLA es de $1 - (0.75)^n$, donde la n es el número de hermanos del paciente),⁶⁴ sin embargo en los casos en los que no se cuenta con un donante relacionado, se pueden obtener las células hematopoyéticas de un donador no relacionado previa tipificación del sistema HLA, actualmente la probabilidad de encontrar otra persona no relacionada con sistema HLA idéntico es baja, menor de 1 en 10 000 pacientes.

Una alternativa es la identificación de donadores haploidénticos, es decir con que posean 50% de compatibilidad del sistema HLA. Del mismo modo existe otra posibilidad en aquellos pacientes con un hermano gemelo el cual es genéticamente idéntico, con las ventajas de no haber diferencia antigénica y con ello evitar el efecto de injerto contra huésped, además de no tener riesgo de “contaminación” por células tumorales en de un trasplante autólogo, sin embargo esto sucede en <1% de los casos de trasplante de células progenitoras hematopoyéticas.

La edad avanzada es otro determinante importante para desenlace adverso del trasplante. Un estudio de la Universidad de Stanford que incluyó 500 pacientes con linfoma Hodgkin, linfoma no Hodgkin, mieloma múltiple y leucemia mieloide aguda mostró que la edad mayor a 50 años era un factor negativo en la supervivencia a 5 años libre de enfermedad, sin sugerir tampoco esta edad como límite para la elegibilidad de un paciente a trasplante de médula ósea.⁶⁵ Si bien la edad es un factor determinante para el resultado del trasplante, no se ha demostrado un impacto significativo en la MNRR en pacientes mayores sometidos a RIC,⁶⁶ por lo que pacientes jóvenes pueden ser candidatos a esquemas mieloablativos, mientras que en pacientes mayores se someten a RIC con resultados favorables.

La coexistencia de enfermedades tiene un impacto significativo en el desenlace del trasplante, por lo que es necesario la valoración clínica integral del paciente incluyendo la función cardíaca, respiratoria, renal y hepática, así como al existencia de infecciones pretrasplante. En la actualidad no existen escalas de evaluación validadas sistemáticamente que impacten en los resultados del trasplante.

El estado nutricional es también un elemento indispensable a valorar cuando se somete a un paciente a protocolo de trasplante, así el peso corporal entre 80 y 120% del peso ideal muestra un mejor impacto en la mortalidad no relacionado a recurrencia.⁶⁷

EL TRASPLANTE DE CÉLULAS HEMATOPOYÉTICAS COMO TRATAMIENTO DE DIVERSAS ENFERMEDADES ESPECÍFICAS

La elección de un tipo de trasplante dependerá en gran medida de la enfermedad que requiere el trasplante de médula ósea, de este modo en el caso de las enfermedades neoplásicas y de manera particular de las neoplasias hematológicas, la elegibilidad de un trasplante autólogo o un alogénico radica en la respuesta clínica alcanzada con la quimioterapia previa, la disponibilidad de un donador histocompatible, la toxicidad por tratamientos previos, comorbilidades, entre otras.

En términos generales el trasplante alogénico tiene menores tasas de recurrencia, en contraparte tiene el riesgo de desarrollar EICH, mayor riesgo de infecciones y mayor toxicidad asociada a los esquemas de acondicionamiento empleados, sin embargo es el de elección para aquellas enfermedades que se originan directamente de la médula ósea tales como las leucemias, anemia aplásica, síndromes mielodisplásicos y síndromes mieloproliferativos. Por otra parte el trasplante autólogo es una excelente opción terapéutica para neoplasias sólidas como el cáncer de testículo, neuroblastomas, retinoblastomas, y otras neoplasias frecuentes en la población pediátrica, así como algunos linfomas de bajo grado y mieloma múltiple.

A continuación se mencionarán brevemente las enfermedades metabólicas, inmunológicas, hematológicas benignas y neoplasias hematológicas más frecuentemente tratadas de manera exitosa con el trasplante de células progenitoras hematopoyéticas.

ENFERMEDADES NO MALIGNAS

Inmunodeficiencias congénitas

El trasplante alogénico de médula ósea es el tratamiento de elección en este grupo de enfermedades,⁶⁸ el beneficio terapéutico del trasplante de médula ósea supone el reemplazo de las CPH con defecto en la síntesis de inmunoglobulinas y demás componentes enzimáticos inmunológicos por células progenitoras hematopoyéticas sanas. Tiene gran utilidad clínica en enfermedades como el síndrome de Chédiak-Higashi, el síndrome de Wiskott-Aldrich y la inmunodeficiencia combinada grave con tasas de curación superiores al 90% con trasplante alogénico y del 50 al 70% en trasplantes haploidénticos en ésta última enfermedad.⁶⁹

Anemia aplásica

De igual modo el trasplante alogénico de médula ósea tiene los mejores resultados en este grupo de enfermedades, consiguiendo hasta un 80 a 90% de sobrevida libre de enfermedad a largo plazo y remisión hematológica completa⁷⁰ tras esquemas de acondicionamiento con dosis altas de ciclofosfamida y globulina antitimocto en menores de 40 años. En pacientes mayores de 40 años y sometidos a trasplantes haploidénticos se han observado tasas de respuesta menos favorables.

Hemoglobinopatías

Se han visto beneficios importantes en los diferentes grupos de hemoglobinopatías tales como la anemia de Fanconi, hemoglobinuria paroxística nocturna y talasemia mayor, de manera particular en los pacientes sin afección hepática (hepatomegalia y fibrosis hepática)⁷¹ y aquellos en quienes no se ha empleado tratamientos quelantes de hierro, en cuyos casos se han observado resultados favorables hasta en un 70 a 90% de los casos tras la preparación con busulfán y ciclofosfamida a dosis elevadas con el objetivo de erradicar la médula ósea hiperplásica. De igual modo se ha demostrado la utilidad del trasplante alogénico en pacientes con anemia de células falciformes,⁷² al sustituir los hematíes con defecto enzimático por la progenie sana del donador con tasas de sobrevida sin enfermedad a 2 años del 80-90%.⁶⁹

Otras enfermedades no neoplásicas

El trasplante alogénico ha demostrado utilidad en el tratamiento de enfermedades leucocitarias como la neutropenia congénita o síndrome de Kostmann, la enfermedad granulomatosa crónica así como anemias congénitas como la anemia de Blackfan-Diamond. De manera similar tiene resultados favorables en ciertas enfermedades del metabolismo como la enfermedad de Gaucher, síndrome de Hurler, síndrome de Hunter y la leucodistrofia metacromática infantil.⁷²

ENFERMEDADES HEMATOLÓGICAS NEOPLÁSICAS

Leucemias mieloide y linfoide agudas

El trasplante alogénico de médula ósea tiene un papel determinante en la terapéutica de estas enfermedades, así este tipo de trasplante confiere tasas de curación del 15 al 20% de pacientes que no tuvieron remisión completa con los esquemas de inducción a la remisión habituales, ofreciéndoles probablemente la única opción terapéutica posible.

El beneficio del trasplante autólogo no está del todo esclarecido, ya que si bien tiene mayores tasas de recurrencia comparado con el trasplante alogénico (48% contra 29% respectivamente), el beneficio terapéutico disminuye al compararse con la mortalidad no relacionada a recurrencia, la cual también es menor en el trasplante autólogo (14% contra 25% respectivamente).⁷³

El desenlace del trasplante alogénico está relacionado de manera significativa por la citogenética⁷⁴ de la leucemia así como la presencia de algunas mutaciones pronósticas que determinan factores de transcripción como NPM1 y CEBPA así como de tirosina cinasas como FTL3-ITD y c-KIT, y el tiempo de remisión de la misma.

Los pacientes que consiguen remisión completa (RC) tras el primer ciclo de inducción tienen tasas de SLE postrasplante de hasta 60%, mientras que aquellos que son sometidos a trasplante tras la primera recidiva, es decir en segunda RC tienen tasas de SLE del 30-35%. De igual modo se han observado que pacientes menores de 60 años con leucemias refractarias logran tasas de SLE del 15 al 30% con el trasplante alogénico relacionado, sin embargo la mortalidad relacionada al trasplante (MRT) también son considerables siendo del 15-25%. Otros factores que influyen de manera favorable en el desenlace del trasplante tras segunda remisión son la citogenética pretrasplante y tiempos prolongados de primera remisión.

En la actualidad se considera que a todo paciente joven con LMA con citogenética de alto riesgo en primera RC y aquellos pacientes jóvenes en segunda RC con posibilidades de conseguir un donador histocompatible, se les debe ofrecer de primera instancia el trasplante alogénico.⁷³ En pacientes con riesgo citogenético bajo se prefieren esquemas de inducción estándar sin trasplante alogénico,⁷⁵ mientras que en aquellos pacientes de riesgo citogenético intermedio aun existe controversia ya que existe diferencia no significativa a favor del trasplante alogénico.⁷⁶

En pacientes con leucemia linfoblástica aguda el trasplante alogénico está ampliamente aceptado, de manera particular en aquellos pacientes con LLA de alto riesgo como lo son la hiperleucocitosis, enfermedad no T, citogenética de alto riesgo, enfermedad extramedular y ausencia de remisión a los 30 días de tratamiento (Falla de inducción a la remisión), consiguiendo tasas de curación de 55% en pacientes tras primera RC, y de 30 a 50% en pacientes que se someten a trasplante tras una segunda RC. Existe aun controversia en cuanto al beneficio del trasplante alogénico en pacientes con riesgo estándar, sin embargo existen estudios que ya han demostrado ventaja terapéutica del trasplante en este tipo de pacientes.⁷⁷

En cuanto a los pacientes con LLA con cromosoma Philadelphia positivo (Ph+), considerados como de riesgo alto, el trasplante alogénico ha mostrado buenos resultados con tasa de SLE a 3 años de 65% y de recurrencia de enfermedad de 12%.⁷⁸ Algunos autores sugieren cierto beneficio de emplear en conjunto con la quimioterapia de inducción, el inhibidor de tirosina cinasa imatinib.⁷⁹ No existen estudios que muestren beneficio del trasplante autólogo en los pacientes con leucemias linfoblásticas agudas.

Leucemias crónicas

Si bien las tasas de respuesta tras el trasplante alogénico en pacientes con leucemia mieloide crónica ha llegado a ser hasta de un 80%, la disponibilidad de nuevos inhibidores de tirosina cinasa ha reducido aún mas los pacientes que son sometidos a trasplante, ya que ofrecen menor toxicidad y favorables respuestas citogenéticas y se han reservado para aquellos que son refractarios a tratamiento.

Síndromes mielodisplásicos

Se han observado tasas de curación de 35 a 50% en pacientes con síndromes mielodisplásicos (SMD) con el trasplante alogénico, es probablemente la única opción terapéutica en pacientes con SMD de alto riesgo definidos por el International Prognostic Scoring System (IPSS),⁸⁰ observándose con mejores resultados en pacientes jóvenes y con estadios menos avanzados de la enfermedad. En pacientes con SMD de alto riesgo menores de 60 años se proponen trasplantes alogénicos mieloablativos, mientras que en mayores de 60 años de intensidad reducida.⁸¹ Se ha observado que >10% de blastos en el aspirado de médula ósea pre-trasplante tienen mayor riesgo de recurrencia por lo que se intenta combinar con fármacos citorreductores tales como los hipometilantes (Azacitidina).⁸² Existen actualmente estudios en evolución que pretenden comparar el trasplante alogénico de intensidad reducida contra las nuevas terapias hipometilantes que pudieran revelar nuevas conductas de manera particular en pacientes de mayor edad.⁸³

Mieloma múltiple

El trasplante autólogo de médula ósea tiene un papel importante en el tratamiento de los pacientes menores de 70 años con mieloma múltiple (MM) durante el primer año del diagnóstico, ya que pesar de que ni la quimioterapia ni el trasplante autólogo ofrecen una terapia curativa, se han observado de manera amplia un aumento en la SG a 1 año (54.1 meses con trasplante autólogo contra 42.3 meses con tratamiento a base de quimioterapia exclusivamente) y en la SLE (31.6 meses en el grupo con trasplante autólogo y 19.6 meses con quimioterapia estándar). De igual modo se vieron mayores beneficios en aquellos pacientes con factores de mal pronóstico tales como niveles elevados de beta₂ microglobulina (>8mg/L).⁸⁴ En algunos pacientes jóvenes, el beneficio del trasplante autólogo es mayor tras la incorporación del trasplante en tándem, sin embargo sólo evidenció mayor SLE, más no consiguió demostrar mayor SG.⁸⁵

Linfoma no Hodgkin y linfoma Hodgkin

El beneficio del trasplante autólogo en pacientes con linfoma no Hodgkin se ha observado en aquellos con linfoma de intermedio y alto grado tras la primera remisión completa tales como el linfoma difuso de células grandes B, linfoma de células del manto y algunos linfomas T.⁸⁶ Se han observado tasas de curación de hasta 40 a 50% en pacientes tras la segunda RC como terapia de salvamento.⁸⁷ En pacientes con linfoma no Hodgkin se han reportado tasas de SLE del 69% contra 56% en el grupo de pacientes con quimioterapia estándar,⁸⁸ así como periodos libres de enfermedad (PLE) de 39 meses en los pacientes trasplantados contra 17% en el grupo de pacientes con quimioterapia de mantenimiento.⁸⁹ En el caso de linfoma refractario, particularmente en LDCGB se han observado tasas de SLE del 15-30% tras el trasplante alogénico.⁹⁰

Cabe mencionar que a pesar de que en algunas series se han observado mejores tasas de supervivencia en pacientes con LNH de estirpe B tras la administración de rituximab en los esquemas de acondicionamiento, con tasas de SLE a 2 años de 83% y sg de 88% en dichos pacientes,⁹¹ existe cierta controversia al respecto en la actualidad.⁹² Cabe mencionar que ni la histología del linfoma ni la fuente de CPH han mostrado impacto en la SLE, el involucro de la médula ósea (Estadio clínico IV) y los linfomas refractarios si han demostrado un tener impacto negativo sobre el desenlace del trasplante, de manera específica en la SLE.

En cuanto al beneficio entre el trasplante autólogo y alogénico en LNH recurrente, los resultados no son tan contundentes. El Grupo Europeo de Trasplante de médula ósea (European Group for Blood and Marrow Transplantation, EBMT) analizó un grupo de pacientes con LNH de acuerdo a factores pronóstico tales como estado clínico, estado de remisión al momento del trasplante, histología y esquema de acondicionamiento. reportando resultados similares entre ambos tipos de trasplante en cuanto a SLE, sin embargo el grupo de trasplante alogénico demostró menor tasa de recurrencia (24% contra 48% del autotrasplante) así como mayor MRT.⁹³

Se ha analizado también el beneficio del efecto de injerto contra tumor, evidenciando resultados menos contundentes que los observados en las leucemias agudas o leucemia mieloide crónica, ya que múltiples estudios retrospectivos han demostrado que el trasplante alogénico disminuye la tasa de recurrencia pero incrementa la tasa de MRT sin ningún impacto global en la SLE o en la SG.⁹⁴

El beneficio del trasplante autólogo en los pacientes con linfoma Hodgkin es también notorio, observándose tasas de SG a 5 años de 79% en pacientes con respuesta completa previa al trasplante y de 59% en aquellos con respuesta parcial.⁹⁵ Al compararse los resultados del trasplante autólogo y alogénico en pacientes con LH recurrente, las tasas de recurrencia fueron similares sin embargo el trasplante alogénico se asoció con una mayor MRT (48% contra 27%) contribuyendo a una menor SLE y menor SG, favoreciendo el trasplante autólogo en este tipo de pacientes incluso independientemente del tipo histológico.⁹⁶

La recurrencia del linfoma tras el trasplante autólogo es una causa importante de falla terapéutica del trasplante. En algunas series se han reportado tasas de supervivencia a largo plazo de hasta

45% en pacientes a quienes se somete a trasplante alogénico con esquemas de acondicionamiento de intensidad reducida a manera de tratamiento de rescate.⁹⁷

ENFERMEDADES ONCOLÓGICAS (NEOPLASIAS SÓLIDAS)

Se ha estudiado la utilidad de trasplante de células progenitoras autólogas tras dosis altas de quimioterapia en algunas neoplasias sólidas como neuroblastoma, sarcomas, retinoblastomas, cáncer de ovario y mama, entre otros con ambiguos resultados en lo general. Los mejores resultados se observan en pacientes con enfermedad temprana y con tumores quimiosensibles.

Neuroblastoma

Es el tumor fuera del sistema nervioso central más frecuente en la infancia, aproximadamente una mitad de los casos nuevos se diagnostican en estadios clínicos avanzados (EC IV). Si bien los esquemas nuevos de quimioterapia y radioterapia en combinación con la cirugía excisional radical han incrementado las tasas de respuesta, la SG persiste siendo baja en este grupo de pacientes.

El tratamiento con dosis altas de quimioterapia y rescate con trasplante autólogo han permitido tasas de supervivencia libre de enfermedad a 2 años de 30-50% de acuerdo a las diferentes series de pacientes,⁹⁸ así como aumenta la SG de 6 meses con quimioterapia estándar a 23 meses con trasplante autólogo.⁹⁹ Al comparar el trasplante autólogo contra el alogénico en esta enfermedad, la tasa de recaída en pacientes con trasplante alogénico fue de 69% comparado con el 46% del autólogo y la frecuencia estimada de SLE a 4 años para el trasplante alogénico y autólogo fue de 25% y 49% respectivamente.¹⁰⁰

Sarcoma de Ewing

Es un tumor maligno de hueso que se presenta en la infancia y en la adolescencia, el cual en estadios avanzados es de muy mal pronóstico, con respuesta parcial inicial a la quimioterapia y alta tasa de recurrencia. La presencia de enfermedad voluminosa, localización axial o apendicular proximal y la enfermedad metastásica confieren mal pronóstico, en particular la presencia de infiltración a médula ósea. Se han visto resultados favorables con el uso de melfalán en dosis altas y rescate hematopoyético con trasplante autólogo de CPH.¹⁰¹ La SLE a 5 años en pacientes con enfermedad localizada y enfermedad metastásica tras el trasplante autólogo como primera línea de tratamiento, se han reportado en un 49% y 34% respectivamente, con una SG de 38% tras el trasplante autólogo.¹⁰²

Rabdomiosarcoma

Es una neoplasia maligna dependiente del músculo estriado y es el tumor de tejidos blandos más común en la edad pediátrica. El pronóstico de la enfermedad metastásica es pobre a pesar de múltiples estrategias farmacológicas con tasas de SG a 5 años menores al 15%, sin embargo el trasplante autólogo ofrece una estrategia terapéutica viable. Se han observado tasas de SG a 5 años en pacientes con rabdomiosarcoma metastásico tratados con trasplante autólogo de 41.3%

contra 16.7% de pacientes tratados con quimioterapia convencional, así como tasas de remisión completa y respuesta parcial muy buena del 50% contra 37% respectivamente.¹⁰³

Otros tumores pediátricos

La eficacia de altas dosis de quimioterapia con rescate hematopoyético con trasplante autólogo en otras neoplasias como los tumores cerebrales, entre ellos en meduloblastoma, astrocitomas de bajo grado, así como de retinoblastomas y tumores germinales se ha analizado en series pequeñas de pacientes como tratamiento excepcional, algunas con resultados prometedores sin embargo aun no esta bien definido su papel terapéutico.

Cáncer testicular

Se ha empleado de manera excepcional en pacientes con falla de respuesta a primera línea de tratamiento con una baja tasa de curación, en general menores al 20%.

Cáncer de mama

Existe poca experiencia de trasplantes de células progenitoras hematopoyéticas en esta enfermedad, con tasas de SG a 3 años del 15 al 20%, encontrándose como factores pronóstico favorables la edad (pacientes jóvenes) y respuesta completa con quimioterapia estándar previo al trasplante. No se ha evidenciado aumento en la SG o en la SLE en pacientes con enfermedad metastásica (Estadio clínico IV) tras el trasplante de células madre por lo que en la actualidad no se ha establecido una indicación certera de TCP en esta enfermedad.

COMPLICACIONES DEL TRASPLANTE DE CÉLULAS PROGENITORAS HEMATOPOYÉTICAS

Los primeros 100 días tras la infusión de las CPH, indistintamente de la fuente, es el periodo de mayor riesgo de complicaciones para el paciente sometido a trasplante de médula ósea.

FALLA DE INJERTO

Tras la infusión de CPH, ya sean de origen autólogo o alogénico, se espera un injerto completo y sostenido, es decir la presencia en sangre periférica de células hematológicas maduras producidas por las células progenitoras hematopoyéticas del donador, sin embargo en ocasiones hay ausencia de injerto de dichas células madre y está asociado a un alto riesgo de mortalidad a consecuencia de infecciones oportunistas y hemorragias masivas. La falla o fracaso de injerto se divide en temprano (Primario) y tardío (Secundario).

El injerto mieloide se define como el primero de tres días consecutivos en los que la cuenta de neutrófilos absolutos sea $>5 \times 10^8/L$, el cual suele suceder durante los primeros 21 días tras la infusión de CPH, sin embargo la velocidad de recuperación depende en gran medida del origen de las CPH. Los trasplantes con células progenitoras de sangre periférica el injerto mieloide hacia el día +12 (Durante la primer semana) y para el injerto plaquetario hacia el día +14, mientras que los

trasplantes de CPH obtenidas de médula ósea presentan injerto mieloide hacia el día +16, mientras que los pacientes con trasplante de sangre de cordón umbilical presentan injerto mieloide aproximadamente una semana después que los de médula ósea.

El uso de factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CFS) acelera el injerto mieloide entre 3 y 5 días, mientras que el uso de terapia inmunomoduladora para profilaxis contra EICH retrasa el periodo de injerto de manera similar.⁶⁹ Una vez lograda la recuperación medular se procede a comprobar el origen hematopoyético evidenciando el cariotipo en los casos de trasplante alogénico de donador de diferente sexo, o mediante la tipificación del sistema HLA el cual deberá corresponder al fenotipo del donador así como la presencia de >95% de linfocitos T CD3+ del donador circulantes. Otros factores que se asocian con injerto mieloide más temprano son la compatibilidad HLA-A y HLA-B, compatibilidad DRB1, mayores CPH infundidas en los casos depletados de células T, receptores jóvenes, estado de seronegatividad para citomegalovirus (CMV) del receptor, donador masculino y ausencia de profilaxis para EICH con metotrexate.⁶⁹

El injerto plaquetario esta pobremente definido y se considera como el primer día con cuentas plaquetarias por arriba de 20, 50 e incluso 100 x 10⁹/L sin apoyo transfusional al menos de 7 días previos y suele presentarse más tardíamente que el injerto mieloide. Algunas series reportan cuentas plaquetarias superiores a 50 x 10⁹/L para el día +100 en un 47%. Los factores que influyen en el injerto plaquetario son mayores dosis de células progenitoras infundidas, compatibilidad DRB1, HLA-A y HLA-B, estado seronegativo para CMV del receptor y donador del sexo masculino, así como tasas de fallo de injerto secundario del 18%.¹⁰⁴ Para el injerto eritroide se considera cuando se mantienen cifras de Hb >8g/dL sin apoyo transfusional.

Para definir la falla de injerto primario se ha establecido como límite el día +28 posterior a la infusión de CPH y se define como falla de injerto secundario o pérdida del injerto cuando se presenta una disminución de al menos 2 líneas celulares (Bicitopenia) en el paciente que previamente ya se había establecido el injerto sostenido de manera inicial o temprana, por otra parte en el TCPH alogénico de intensidad reducida se ha propuesto el criterio de <5% de linfocitos T (CD3+).¹⁰⁵

La frecuencia de falla de injerto en TCPH mieloablativos se ha reportado con una frecuencia <5%, sin embargo alcanza hasta 10% en los trasplantes haploidénticos y en alogénicos con CPH de sangre de cordón umbilical,¹⁰⁶ mientras otros grupos reportan frecuencias de 2% para los TCPH alogénicos HLA idénticos, 14-22% para los TCPH haploidénticos, 8-20% para los TCPH de cordón umbilical y de 5-21% para los TCPH no relacionados con esquemas de intensidad reducida.¹⁰⁷ En cuanto al trasplante autólogo, la frecuencia reportada de falla de injerto es de 1-5% y el diagnóstico inicial de LMA, movilización de células CD34+ con G-CFS para su recolección y la poca manipulación celular de la aféresis de CPH fueron factores de riesgo para la falla de injerto.¹⁰⁸

La falla tardía se presenta mas frecuentemente en el trasplante alogénico de CPH y los factores que se han establecido como causas probables de la pérdida del injerto son la inmunidad residual del receptor, enfermedad residual, pobre celularidad de la infusión de CPH, mielotoxicidad por fármacos, infecciones y la presencia de EICH. Una terapéutica empleada en estos casos es un

segundo trasplante de CPH a manera de rescate, reportándose SG de 8% sin un segundo trasplante y del 25-40% en aquellos pacientes en quienes se realiza un trasplante de rescate.¹⁰⁹

El denominado rechazo de injerto es un término empleado en trasplante alogénico y consiste en la destrucción inmunológica de las células progenitoras del donador por parte del receptor principalmente por falta de histocompatibilidad (trasplantes haploidénticos y antígenos menores en casos de compatibilidad HLA completa) y se comprueba determinando el quimerismo ya sea de sangre periférica como médula ósea, la cual mostrará ausencia de celularidad del donador. El rechazo de injerto es causa tanto de falla de injerto primaria como secundaria y deberá diferenciarse de la “pobre función del injerto”, la cual consiste en la imposibilidad de mantener cifras normales de alguna de las líneas celulares en presencia de quimerismo y sus principales factores de riesgo son la edad >40 años, discrepancia de grupo sanguíneo entre el donador y el receptor y la infección por CMV.¹¹⁰

El riesgo de rechazo del injerto, así como la incidencia de EICH también aumenta de manera significativa a medida que se emplean hemoderivados de familiares no idénticos respecto a los antígenos HLA. Cabe mencionar que los esquemas de acondicionamiento de intensidad reducida se asocian con quimerismos mixtos, es decir la persistencia en sangre periférica y en médula ósea de células del receptor.

TOXICIDAD ASOCIADA A ESQUEMAS DE ACONDICIONAMIENTO

La toxicidad asociada a los diferentes esquemas de acondicionamiento esta relacionada a los fármacos empleados y las dosis de los mismos, así como las comorbilidades del paciente y exposición previa a otros tratamientos citotóxicos y de manera similar pueden ser divididas de acuerdo a la aparición de los signos y síntomas en temprana y tardía.

Mucositis

Se entiende por mucositis a la reacción inflamatoria que involucra el tracto gastrointestinal y que puede presentarse a lo largo de toda su extensión. Existen clásicamente 2 variedades, la eritematosa la cual aparece en los primeros 5 días de quimioterapia y la ulcerativa, la cual es una forma más severa y aparece de manera más tardía. Se presenta en gran parte de los pacientes sometidos a trasplante de CPH en mas de 90% de los casos en diferentes grados de severidad (I-IV según la OMS).¹¹¹

Los tratamientos preventivos empleados han demostrado grados de evidencia muy diversa, entre ellos, los que se emplean con mayor frecuencia son los anestésicos tópicos y sistémicos como la lidocaína e infusiones con opioides sistémicos, antisépticos orales como la clorhexidina, antifúngicos tópicos como la nistatina, antiulcerosos como sucralfato, factores de crecimiento epidérmico e incluso F-ECG, corticoesteroides tópicos y sistémicos, glutamina, análogos de prostaglandinas, entre otros. En los pacientes con serología positiva para infección por *Herpes simplex virus* (HSV) se ha demostrado cierto beneficio de emplear antivirales sistémicos

profilácticos. Una vez instaurada la mucositis suele ser necesaria la colocación de accesos centrales, nutrición parenteral y reposición hidroelectrolítica estrecha.

La mejoría de estos síntomas correlaciona con la recuperación hematológica en estos pacientes. En casos de mucositis severa incluso se presentan síntomas de obstrucción de vía aérea y neumonías por broncoaspiración.¹ Los esquemas de acondicionamiento mieloablativos, con irradiación corporal total y el uso de metotrexate como profilaxis contra EICH se asocian con mayor frecuencia a la presencia de mucositis severa. De igual forma el grado de mucositis se relaciona de manera directa con el número de días de nutrición parenteral total (NPT) requeridos, el uso de opioides sistémicos, los días de fiebre, la incidencia de infección y el tiempo de estancia intrahospitalaria.¹ La relación que guarda la mucositis con la fiebre deriva de la pérdida de la continuidad en la barrera digestiva, lo que favorece la translocación bacteriana, incrementando el riesgo de sepsis severa y bacteremia en el paciente con neutropenia grave.

Síndrome de obstrucción sinusoidal (SOS)

Antes llamado enfermedad venooclusiva hepática, esta entidad deriva de la toxicidad directa sobre los sinusoides hepáticos, con lo que tras la agresión citotóxica endotelial se genera un estado procoagulante local con el consecuente depósito de fibrina y necrosis pericentral de los hepatocitos. Se manifiesta por la presencia de hepatomegalia dolorosa, retención de líquidos con aumento de peso y del perímetro abdominal y elevación de enzimas hepáticas, predominantemente las bilirrubinas.¹¹²

La incidencia de esta complicación varía de acuerdo al esquema de acondicionamiento empleado, así en los esquemas de RIC se presenta con una frecuencia menor al 10%, mientras que en esquemas con ciclofosfamida a altas dosis en combinación con irradiación corporal total o esquemas con altas dosis de busulfán,¹¹³ de manera más clara tras la administración intravenosa, se observa con una frecuencia de casi 50%. La presencia de elevación de enzimas hepáticas pretrasplante o hepatitis previa de cualquier etiología, el uso de fármacos citotóxicos en altas dosis, la presencia de fiebre persistente y el uso de vancomicina son factores predictivos para presentar SOS.¹¹⁴

Se han hecho esfuerzos por prevenir esta enfermedad, los cuales incluyen el uso de heparina no fraccionada en infusión intravenosa a razón de 100 UI/kg de peso/día la cual se inicia desde el día -8, previo al esquema de acondicionamiento y se continúa hasta el día +30 o hasta el injerto mieloide, sin embargo su beneficio no ha podido reproducirse en estudios clínicos prospectivos.¹¹⁵ Otros estudios proponen la utilidad de emplear como profilaxis fármacos como el ácido ursodeoxicólico sin evidencia significativa de impacto clínico.

La mortalidad asociada a SOS alcanza el 30% y el manejo de esta complicación incluye un estrecho manejo de los líquidos intravenosos, la administración de trombolíticos como el factor recombinante del activador tisular de plasminógeno (r-TPA), heparina en dosis terapéuticas, corticoesteroides, N-acetilcisteína y recientemente se ha sugerido el uso de deofibrótido, un

derivado de polidesoxiribonucleótidos¹¹⁶, sin embargo ninguno de ellos ha demostrado una eficacia significativa.

Complicaciones pulmonares

La mayor parte de los cuadros neumónicos se asocian a etiologías infecciosas, sin embargo un porcentaje menor de casos presentan cuadros de neumonitis intersticial asociadas al esquema de acondicionamiento también llamado síndrome pulmonar idiopático y se caracteriza por una lesión pulmonar difusa. Se han reportado incidencias que varían del 10-15% de los casos de TCPH con tasas de mortalidad superiores al 70% principalmente secundarias a insuficiencia respiratoria aguda (60% de los casos).¹¹⁷ Los factores de riesgo que se han establecido son los esquemas mieloablativos, la administración de irradiación corporal total, la presencia de EICH agudo severo (Grado III-IV), edad avanzada, historia de tabaquismo previo, historia previa de radioterapia a mediastino, trasplante alogénico principalmente los que emplean CPH derivadas de sangre de cordón umbilical y evidencia pretrasplante de disminución de la capacidad de difusión pulmonar.¹¹⁸

El tratamiento de esta complicación consiste fundamentalmente en terapia de soporte, incluyendo el apoyo ventilatorio, así como corticoesteroides y antibioticoterapia empírica de amplio espectro.

La toxicidad pulmonar asociada a quimioterapia puede manifestarse como hemorragia alveolar difusa y se caracteriza por un cuadro de insuficiencia respiratoria aguda de evolución muy tórpida y se diagnostica mediante el lavado bronquioalveolar. Cursa con una alta tasa de mortalidad, con supervivencia a 60 días menor al 16-32% de los pacientes y suele ser refractaria al tratamiento de soporte.¹¹⁹

Otras 2 entidades no infecciosas relacionadas con las complicaciones pulmonares incluyen la neumonitis inducida por carmustina (BCNU) la cual se presenta en los primeros 60 días del trasplante y suele responder a corticoesteroides, y la lesión pulmonar aguda inducida por transfusiones (TRALI por sus siglas en inglés) el cual se presenta en las primeras 8 horas después de la transfusión de hemoderivados, se asocia a mayor número de transfusiones y productos plaquetarios y plasma fresco congelado, responden al manejo con diuréticos y apoyo ventilatorio y no se ha demostrado la utilidad del uso de glucocorticoides en estos pacientes.

Las complicaciones tardías incluyen en la población pediátrica el retraso en el crecimiento así como retraso en el desarrollo de caracteres secundarios, así como la aparición de cataratas asociadas a la radioterapia y manejo crónico con esteroides sistémicos, al igual que la necrosis avascular de la cadera.

COMPLICACIONES INFECCIOSAS

Es una complicación frecuente en el paciente sometido a trasplante de CPH, de manera particular en el trasplante alogénico por el uso de terapia inmunosupresora como profilaxis para el rechazo del injerto y del EICH.

Las medidas preventivas más significativas para reducir la tasa de infecciones en el paciente de TCPH son el lavado de manos efectivo y las estrategias de prevención de infecciones respiratorias.¹²⁰ Por otra parte los factores del huésped más importantes para el riesgo de complicaciones infecciosas son la duración y severidad de la neutropenia así como la presencia y severidad de mucositis.

La recuperación inmunológica tras el trasplante alogénico, y con ello el riesgo de infecciones oportunistas, generalmente incluye un periodo prolongado de pancitopenia que varía dependiendo la fuente de CPH. La rapidez de la recuperación de neutrófilos varía de aproximadamente 2 semanas en los TCPH de sangre periférica y estimulación con G-CSF, 3 semanas en los TCPH de médula ósea y 4 semanas en los TCPH de sangre de cordón umbilical y con ellos la recuperación de monocitos, células NK, así como la cuenta plaquetaria y eritroide, sin embargo la recuperación de la serie linfocítica es más lenta. La recuperación inmunológica requiere al menos varios meses, y como ya se comentó, las primeras células linfocíticas en recuperarse son las células NK, posteriormente le siguen los linfocitos T CD8+ los cuales se recuperan aproximadamente de 2-8 meses después, mientras que los linfocitos B y los CD4+ comienza su recuperación a los 6 meses del TCPH. Esto anterior orienta de manera importante el riesgo de infecciones por el tipo de inmunodeficiencia característico de las diferentes momentos en la evolución del TCPH.¹²¹ Además, en los casos en los que por presencia de EICH se requiere terapia inmunomoduladora, la inmunosupresión se prolonga mientras se mantenga el tratamiento.

Las infecciones oportunistas en el paciente sometido a TCPH se presentan generalmente de acuerdo a las diferentes fases de la recuperación inmunológica, por lo que las estrategias para su prevención también varían de acuerdo al tiempo de evolución del paciente.¹²⁰ De manera consensada se definen 3 fases:

1. **Fase de preinjerto (Fase I):** Esta fase comprende del día 0 al día +30 del trasplante de CPH. Durante esta fase los mayores factores de riesgo son la neutropenia prolongada así como la presencia de mucositis y accesos vasculares que condicionan pérdida de la continuidad en las barreras de defensa primaria y un sitio de entrada para los agentes patógenos. Los agentes etiológicos más frecuentemente involucrados en esta etapa son *Candida ssp*, *Aspergillus ssp* conforme se prolongan los periodos de neutropenia, la reactivación por HSV y las bacterianas, las cuales condicionan el 90% de las infecciones durante esta fase, y predominan las bacteremias por *staphylococcus ssp*, *streptococcus ssp* y bacilos gram-negativos (Enterobacterias).¹²²
2. **Fase post-injerto temprana (Fase II):** Esta fase comprende del día +30 al día +100 después del TCPH. Durante esta fase los factores de riesgo más importantes son la presencia de EICH y la terapia inmunosupresora administrada. Los agentes patógenos más frecuentemente involucrados en esta fase son CMV, *Aspergillus ssp* y *Pneumocystis carinii*.
3. **Fase post-injerto tardía (Fase III):** Esta fase comprende a partir del día +100 del TCPH. Durante esta fase, los pacientes sometidos a trasplante autólogo presentan una recuperación inmunológica rápida y por consecuencia un menor riesgo de infecciones, sin

embargo los pacientes sometidos a trasplante alogénico presentan inmunodeficiencia humoral así como un sistema retículo endotelial deficiente, además del uso de inmunosupresores para el manejo de EICH crónico y por consecuencia un mayor riesgo de infecciones. Los agentes etiológicos más frecuentemente involucrados en esta fase son CMV, VZV, EBV y los estados linfoproliferativos asociados, infecciones de vías respiratorias por bacterias encapsuladas (*S. pneumoniae* y *H. influenzae* tipo B), entre otras.

A continuación se comentan las infecciones más frecuentes de acuerdo al tipo de agentes microbiológicos involucrados en las infecciones del paciente sometido a trasplante de células progenitoras hematopoyéticas.

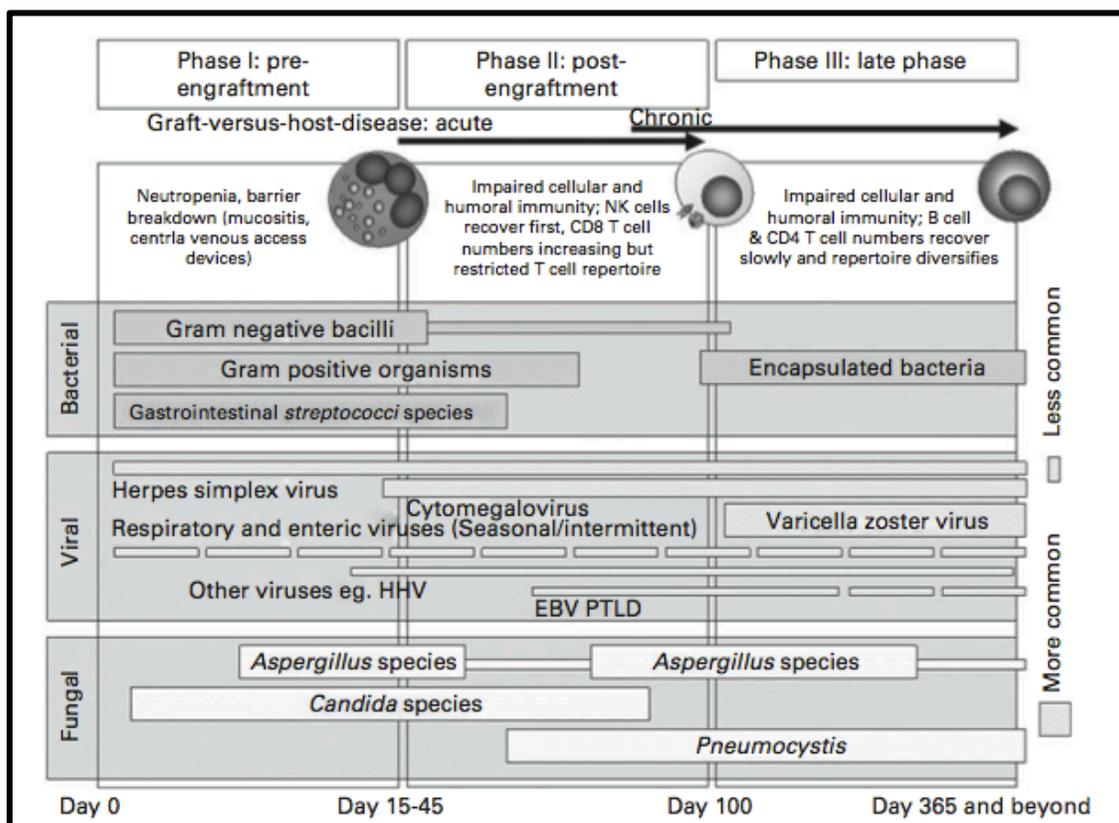


Figura 1: Fases de la recuperación inmunológica y las infecciones oportunistas asociadas a cada una de ellas. (Tomado de: Mackall C, Fry T, GressR, Peggs K, Storek J, Toubert A. Background to hematopoietic cell transplantation, including post transplant immune recovery. *Bone Marrow Transplant.* 2009;44(8):457-62).

Infecciones virales

Cabe mencionar que la recuperación de la inmunidad contra HSV así como otros miembros de la familia *herpesviridae* incluyendo el CMV reaparece aproximadamente 3 meses después del trasplante, por lo que la morbilidad y mortalidad asociada a infecciones por estos agentes microbiológicos es importante durante estos primeros 3 meses.¹²³ La mayoría de las infecciones resultan de la reactivación de una infección previa y cursan con un patrón ya conocido, así las reactivaciones de HSV aparecen en las primeras 3 semanas, mientras que la reactivación por CMV

aparece durante el segundo y tercer mes del injerto y la reactivación de *herpes zoster virus* (HZV) aparecen durante el primer año del TCPH.¹²⁴

Infección por CMV

La infección de CMV puede ser ya bien por reactivación de una infección latente o por una primoinfección transmitida por el injerto del donador o por la transfusión de hemocomponentes. Durante los primeros 100 días del trasplante existe un alto riesgo de desarrollar infección gastrointestinal o pulmonar (Neumonitis intersticial) por CMV y el tratamiento de elección es el uso de antivirales como el ganciclovir a dosis de 5mg/kg BID o valganciclovir intravenoso 900mg BID por 7-14 días y de acuerdo a la antigenemia se deberá continuar, algunos recomiendan el uso de inmunoglobulina intravenosa. Para aquellos casos refractarios a tratamiento se emplean otros fármacos como cidofovir y foscarnet.¹²⁵

Cabe mencionar que el manejo una vez establecida la infección no es tan eficaz, recientemente se ha hecho énfasis en las estrategias preventivas, incluyendo el tratamiento profiláctico con ganciclovir en ciertos pacientes, así como recomendación del uso de pruebas antigénicas o de amplificación de ácidos nucleicos de manera rutinaria para detectar antigenemia antes de presentar los síntomas, a esta estrategia se le ha denominado tratamiento anticipado (En inglés, *preemptive treatment*). El mayor riesgo lo poseen aquellos pacientes considerados de alto riesgo, los cuales son aquellos pacientes seronegativos (R-) con donador seropositivo (D+) o aquellos seropositivos (R+) que tengan histocompatibilidad con el donador incompleta.¹²⁶

Recientemente se ha confirmado el impacto negativo en la SG del paciente de trasplante alogénico no relacionado en los casos en los que el donador es seropositivo y el receptor es seronegativo, así como la recomendación de emplear donadores seropositivos en los pacientes seropositivos.¹²⁷ Se considera una infección por CMV cuando se detectan cargas virales por PCR superiores a 10,000 copias/ml y antigenemia positiva cuando existen >10 células/200,000 leucocitos infectados y suele ser indicación de tratamiento anticipado,¹²⁸ sin embargo esta estrategia tiene un rango considerable de falsos negativos durante el periodo de neutropenia. La forma clínica mas frecuente es la pulmonar y el diagnóstico requiere la detección de CMV en el lavado bronquioalveolar o la detección histopatológica.¹²⁹

La incidencia de infección tardía (Posterior a los 100 días del TCPH) por CMV ha incrementado recientemente esto derivado del uso temprano de ganciclovir en el paciente postrasplantado, lo que pudiera interferir en la recuperación de la inmunidad específica durante los primeros meses del TCPH. Se han reportado frecuencias no despreciables de 20% de infección tardía por CMV con una mortalidad asociada de 46% y se describen factores como la detección continua de antigenemia de CMV (pp65 o amplificación de DNA de leucocitos de sangre periférica) en los primeros 3 meses del TCPH, cuentas de linfocitos CD4+ menores a 50 células/mm³ y la presencia de EICH como predictivos de infección tardía por CMV y de mortalidad.¹³⁰ En este último aspecto, el uso de glucocorticoides para manejo del EICH crónico, la incidencia de infección tardía aumenta hasta 30%, incluso aumenta el riesgo de infecciones bacterianas y fúngicas, así como la incidencia de EICH y persiste al menos durante el primer año del TCPH.¹³¹

Otros virus herpes

Existen otros miembros del grupo *herpesviridae* que son de importancia en el contexto del paciente postrasplantado, los más importantes son HSV y HZV.

La infección por HSV generalmente es resultado de una reactivación y de igual forma que sucede con CMV, el riesgo de reactivación y el uso de profilaxis antiviral depende de la serología del receptor del TCPH. Sin el uso profiláctico de aciclovir, se ha reportado la reinfección por HSV de 70-80% de los pacientes seropositivos.¹³² Las manifestaciones clínicas más comunes son mucositis oral, manifestaciones cutáneas, esofagitis y neumonía intersticial.

El manejo profiláctico recomendado es con aciclovir, y debe ser administrado a todos aquellos pacientes seropositivos durante el periodo temprano del trasplante (Grado de evidencia A-I de las guías IDSA)¹³³ comprendido desde que se inicia el esquema de acondicionamiento hasta que se presente el injerto, resuelva la mucositis ó se cumplan 30 días del trasplante, lo que suceda primero. De igual modo se recomienda la profilaxis con aciclovir en aquellos pacientes seropositivos sometidos a trasplante autólogo en quienes se espera un grado severo de mucositis asociado al esquema de acondicionamiento (grado de evidencia C-III de las Guías IDSA). Las dosis óptimas y la duración del esquema de profilaxis con aciclovir no están del todo bien definidas, sin embargo las recomendaciones para el tratamiento profiláctico para HSV es aciclovir 400-800mg BID por vía oral o 250mg/m² por vía intravenosa cada 12 horas y administrarlo de manera oral en cuanto sea posible, mientras que la alternativa recomendada para aciclovir es valaciclovir 500mg por vía oral cada 12hrs.¹³⁴

En cuanto a la reinfección por HZV, la incidencia en la literatura es muy variada y oscila entre el 16-63%.¹³⁵ El riesgo de infección o de reactivación parece comportarse de manera similar en el TCPH autólogo y el alogénico. Se han identificado como factores de riesgo la terapia inmunosupresora continúa, así como los trasplantes de CPH de cordón.¹³⁶

El tratamiento de elección es a base de aciclovir y se recomienda iniciarlo en las primeras 24-48hrs de que se presenten las primeras manifestaciones para prevenir una forma diseminada, sin embargo pueden emplearse también valaciclovir y famciclovir. En aquellos casos en se muestra resistencia a aciclovir, se recomienda el uso de focarnet con vigilancia estrecha de la función renal por su alta nefrotoxicidad. También se puede emplear en el manejo de la reactivación del HZV la inmunoglobulina específica contra HZV, el beneficio resulta de la transferencia pasiva de anticuerpos específicos, su utilidad como profilaxis sólo se ha demostrado en los casos de pacientes seronegativos tras la exposición con algún contacto infectado, no se recomienda la profilaxis estándar con la IgIV específica.

Las recomendaciones para la profilaxis de manera rutinaria en los pacientes seropositivos de trasplante alogénico (B-I) y de TCPH autólogo (CII) deberá ser con aciclovir 800mg BID por 1 año.¹³⁴ y se pueden prolongar en aquellos pacientes en quienes se mantiene la terapia inmunosupresora,¹³⁷ mientras otros recomiendan su uso hasta conseguir cuentas de linfocitos T CD4+ superiores a 200cel/mm³.¹³⁸ De igual modo se recomienda la vacunación contra VZV a los

familiares y contactos cercanos al paciente al menos 4 semanas previas al inicio del esquema de acondicionamiento (B-III, Guías IDSA).

Infecciones bacterianas

El periodo de mayor riesgo en el paciente sometido a TCPH para las infecciones bacterianas es el periodo preinjerto, donde el factor determinante es la neutropenia, empero se han identificado más factores de riesgo como la presencia de mucositis, catéteres endovenosos, la higiene de manos del personal involucrado, entre otros. Clásicamente las infecciones por cocos gram-positivos (CGP) son predominantes sin embargo un numero considerable de bacteremias (En inglés denominadas *blood stream infections*) son causadas por bacilos gram-negativos (BGN). Dentro de las infecciones por CGP, aquellas causadas por *Streptococcus ssp* se muestran con mayor incidencia que las de *Staphylococcus ssp*. En cuanto a las infecciones por BGN, los agentes más comunes son *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *enterobacter ssp*, *Serratia ssp* y *Citrobacter ssp*, las cuales muestran mayor mortalidad que las infecciones por CGP.¹³⁹

La estrategia de profilaxis para la prevencion de infecciones bacterianas en el paciente sometido a TCPH generalmente consiste en la administración de alguna fluoroquinolona con actividad antipseudomonas (Levofloxacino 500mg una vez al día, evidencia BI, y ciprofloxacino 500mg BID, evidencia BII),¹⁴⁰ la cual deberá iniciarse desde la infusión de CPH y deberá continuar hasta la remisión de la neutropenia o la presencia de fiebre, lo cual obliga a cambiar el esquema antibiótico. La profilaxis no debe continuarse una vez que existe recuperación medular, se recomienda considerar la vigilancia epidemiológica local ante la emergencia de BGN y *Staphylococcus ssp* resistentes a quinolonas, por otra parte no se recomienda el uso de profilaxis anti-*Staphylococcus ssp*, principalmente el uso de glicopéptidos de manera rutinaria (DIII). En aquellos pacientes con hipogamaglobulinemia severa (IgG <400mg/ml, se recomienda el uso de IGIV (Evidencia CIII).¹⁴¹

En los pacientes que requieren tratamiento inmunosupresor por EICH tienen mayor riesgo en el periodo tardío (>100 días posteriores al TCPH) por gérmenes encapsulados (*S. pneumoniae* y *H. influenzae* tipo B) así como de infecciones de vías respiratorias (Sinubronquiales).¹⁴² Las estrategias profilácticas en este periodo incluyen el uso de trimetoprim con sulfametoxazol 800/160mg tres veces por semana, así como la inmunización contra *S. pneumoniae* con la vacuna heptavalente y el uso de penicilina 250-500mg por vía oral BID.¹⁴¹

Infecciones fúngicas

Las infecciones por hongos estan asociadas a una alta tasa de mortalidad (>40%), se presentan con mayor frecuencia en el trasplante alogénico por la terapia inmunosupresora empleada. Los agentes etiológicos más comunes son *Candida ssp* y *Aspergillus ssp*. El riesgo de diseminación hematogena de levaduras no-*candida ssp* incluyendo *Aspergillus ssp* y otras que se presentan con menor frecuencia (*Trichosporon beigeli*, *Rhodotorula ssp*, *Hansenula anomala*, *Malassezia furfur*, *Saccharomyces cerevisiae*, o *Clavispora ssp*) aumenta en aquellos pacientes con accesos endovenosos y mucositis severa (G. III y IV, OMS).¹⁴³

Recientemente se ha reportado un incremento en las infecciones de torrente sanguíneo por *Candida ssp* y consecuente en la mortalidad por este tipo de infecciones, en particular tras el mejor control de las infecciones por CMV en el periodo temprano del trasplante (<100 días del TCPH). De igual modo se ha visto un incremento en las infecciones por *Candida no-albicans*, incluyendo aquellas que se frecuentemente se muestran resistentes a fluconazol, como *C. Glabrata* y *C. Kruzei*. El tratamiento con equinocandinas parece ser efectivo en estos pacientes.¹⁴⁴

En los pacientes con neutropenia prolongada (>2 semanas), el riesgo de infecciones por levaduras ubicuas en el medio ambiente, principalmente por *Aspergillus ssp* (La mas frecuente es *Aspergillus fumigatus*) es importante. El órgano más frecuentemente afectado es el pulmón (Aspergilosis pulmonar invasiva), sin embargo existen otras formas clínicas que se deben considerar tales como la infección sinusoidal, la invasión cerebral, hepática y gastrointestinal. Los factores de riesgo relacionados a la aspergilosis pulmonar invasiva incluyen la edad avanzada, leucemias refractarias asociadas a neutropenia prolongada, quimioterapia de salvamento, presencia de EICH agudo y crónico, así como dosis altas de corticoesteroides.¹⁴⁵ Para el diagnóstico de estas entidades se ha correlacionado la utilidad de las determinaciones séricas y en otros fluidos corporales de galactomanano y 1-3-β-D-glucano.¹⁴⁶ El tratamiento es complejo e incluye el uso de anfotericina B, de preferencia la presentación liposomal asociada a menor toxicidad sistémica, en dosis de 3-10mg/kg/día, itraconazol 10mg/kg/día por 5-7 días y posteriormente a 5mg/kg/día ó caspofungina.¹⁴⁷ Recientemente se ha mostrado utilidad con el uso de voriconazol y posaconazol.¹⁴⁸ Los sistemas de filtración de aire de alta eficiencia han demostrado reducir la incidencia intrahospitalaria de infecciones por *Aspergillus ssp*.

Las recomendaciones actuales para prevenir infecciones diseminadas por *Candida ssp* en estos pacientes incluyen la profilaxis con fluconazol 400mg por vía oral una vez al día (Otra alternativa es la administración de 200mg BID), de manera particular durante la fase del preinjerto y han demostrado disminuir la mortalidad a 100 días en el trasplante alogénico. Las recomendaciones para el uso profiláctico de fluconazol en el TCPH autólogo son menos concluyentes (DIII), en tanto que el riesgo de infección invasiva por hongos es menor, sin embargo en ciertos pacientes, incluyendo aquellos con neoplasias hematológicas (Linfomas y leucemias), y en aquellos en quienes se esperan periodos prolongados de neutropenia y alto riesgo de mucositis como el uso de fludarabina en el esquema de acondicionamiento, las recomendaciones son mas contundentes (BII).¹⁴⁹

ENFERMEDAD DE INJERTO CONTRA HUÉSPED (EICH)

Esta entidad es exclusiva del trasplante alogénico y resulta de la acción de las células inmunitarias del donador, principalmente las células T que se infundieron con las células progenitoras hematopoyéticas las cuales reaccionan contra antígenos de las células de diferentes órganos del huésped. De acuerdo a la temporalidad en la que se presenta, esta enfermedad se divide en EICH aguda, durante los primeros 100 días del trasplante, y EICH crónico. Esta última puede ser aquella EICH aguda que persiste por más de 3 meses o que aparece despues del tercer mes (O despúes del día +100 de acuerdo a otras fuentes).¹⁵⁰

EICH agudo

A pesar de las estrategias actuales de profilaxis, se presenta de manera frecuente. Se reportan tasas de 30% en los TCPH de donadores relacionados y hasta 60% en los TCPH de donadores no relacionados. El factor de riesgo más importantes para el desarrollo de EICH agudo es el grado de discrepancia en la compatibilidad HLA (Existen algunos antígenos de histocompatibilidad menor que también están asociados¹⁵¹) entre el donador y el receptor, por lo que la frecuencia de esta entidad aumenta en los receptores de CPH de donadores no idénticos y de donadores no relacionados.

Por otra parte también se ha asociado con la edad avanzada (>40 años), la diferencia del género del donador y receptor, la irradiación corporal total como esquema de acondicionamiento relacionada con mayor lesión endotelial difusa y el tipo de profilaxis inmunosupresora empleada (Metrotexate, ciclosporina y las reducciones de dosis por toxicidad).¹⁵² La infección por CMV y la fuente de células progenitoras hematopoyéticas y su relación con la incidencia del EICH gudo es aun tema de controversia, sin embargo si se ha encontrado relación con el número de células CD34+ infundidas durante el trasplante, de manera particular en los trasplantes que emplean CPH de sangre periférica.

Para su clasificación, manejo y pronóstico, se ha diseñado una clasificación de severidad que la divide en 4 grados (I-IV) y generalmente tiene afección a nivel cutáneo, hepático y gastrointestinal.¹⁵³ El grado I no influye en la supervivencia global y generalmente no requiere manejo sistémico, mientras que los grados II-IV se consideran clínicamente significativos ya que se asocian con un aumento en la mortalidad asociada al trasplante y disminución de la supervivencia global. Es necesario mencionar que el diagnóstico requiere de la identificación histopatológica en la que se debe observar una lesión endotelial importante e infiltrados linfocíticos.

Dentro de las estrategias de prevención se encuentran el uso de inmunomoduladores con ciclosporina y metotrexate o tacrolimus-metotrexate. Otra alternativa son las infusiones de células progenitoras hematopoyéticas depletadas de linfocitos T, sin embargo como ya se mencionó previamente, si bien se asocia a una menor frecuencia de EICH agudo, incrementa el riesgo de fracaso del injerto y de recurrencia post trasplante, así como un aumento en la incidencia de infecciones oportunistas.¹⁵⁴

La primera línea de tratamiento se basa en el uso de corticoesteroides como metilprednisolona o prednisona a dosis de 1-2mg/kg de peso, inhibidores de calcineurina tales como la ciclosporina y tacrolimus y metotrexate, confiriendo respuestas parciales del 50-80% y respuestas completas <50% de los pacientes. Un porcentaje menor no responde a esta terapéutica y requieren el uso de otros agentes inmunosupresores tales como el micofenolato de mofetilo, anticuerpos monoclonales contra células T, entre otros, con tasas de SG a 1 año <30%. Las nuevas estrategias empleadas incluyen la infusión de células mesenquimatosas estromales, el uso de daclizumab, rapamicina, globulina antitimocito y la inmunorregulación de células presentadoras de antígeno.¹⁵⁵

EICH crónico

La frecuencia del EICH crónico en pacientes sometidos a TCPH con supervivencia mayor de 6 meses es de 60% en los trasplantes de donador relacionado y 70% en los trasplantes de donador no relacionado y es la principal causa de mortalidad no relacionada a recurrencia, y se asocia con disminución en la calidad de vida así como en el estado funcional del paciente.¹⁵⁶

La incidencia de esta entidad se ha relacionado con los trasplantes alogénicos de donador no relacionado, edad avanzada, la discrepancia de género entre el donador y el receptor, el uso de CPH de sangre periférica, la infusión de linfocitos de donador, ciertos diagnósticos de base como LMC y anemia aplásica y la aparición de EICH agudo severo (Grado II-IV). Este último es el factor predictivo más importante para la aparición de EICH crónico.¹⁵⁷ La presencia de otros factores como la reactivación por CMV, esplenectomía, el uso de corticoesteroides en el manejo del EICH agudo, la ausencia de uso de metotrexate en el TCPH de sangre periférica y las cuentas altas de células CD34+ en el trasplante son aun controversiales, mientras que el uso de CPH derivadas de sangre de cordón parece estar relacionado con menor incidencia de EICH crónico.²⁹

El diagnóstico requiere al menos una manifestación clásica de EICH crónico, entre las cuales se encuentran enfermedades autoinmunes tales como esclerodermia y dermatomiositis, conjuntivitis sicca, bronquiolitis obliterante, entre otros y debe confirmarse siempre que sea posible, mediante una biopsia para poder hacer diagnóstico diferencial con otras entidades como las complicaciones infecciosas. Las manifestaciones clínicas más frecuentes son: Cutáneas (65-80%), orales (48-72%), hepáticas (40-73%), oculares (18-47%), gastrointestinales (16-28%), pulmonares (10-15%) y articulares (2-12%).

La clasificación de EICH crónica, más empleada es la propuesta por el Grupo Seattle en 1980, la cual la divide en localizada y extensa, según la afectación de la piel, hígado y tracto gastrointestinal.¹⁵⁸ De los pacientes con EICH crónico, 90% presentan la forma extensa con supervivencia a 10 años menor al 5%, mientras que la forma limitada presenta SG a 10 años de >80%.¹⁵⁹ Los factores de mal pronóstico son el involucro cutáneo extenso, la presencia de trombocitopenia (Cuenta plaquetaria <100,000 plaquetas/ml), hipoalbuminemia y la variedad progresiva.

El manejo preventivo del EICH crónico incluye el tratamiento con inmunomoduladores. Existen recomendaciones para el desescalamiento gradual de la dosis de ciclosporina en aquellos pacientes que no hayan presentado datos de EICH al día +80 ya que no se ha evidenciado la utilidad de tratamientos profilácticos más prolongados.¹⁶⁰ Las otras dos alternativas que han mostrado disminuir su incidencia han sido el uso de CPH depletadas de linfocitos T y el uso de CPH derivadas de sangre de cordón umbilical, con las respectivas desventajas que cada una de estas opciones confieren.

El tratamiento de primera elección de esta entidad es el uso de corticoesteroides (Prednisona 1mg/kg de peso/día), sin embargo deben emplearse diferentes estrategias para disminuir la

toxicidad por el uso crónico de glucocorticoides tales como el uso de otros fármacos inmunomoduladores como la ciclosporina (10mg/kg peso/día dividido en 2 dosis).¹⁶¹ Para los casos refractarios a glucocorticoides, definidos como aquellos que no mejoran tras 2 meses de tratamiento o con progresión a 1 mes de tratamiento estándar (CsA y glucocorticoides), se han empleado fármacos como tacrolimus, azatioprina, ácido ursodeoxicólico, talidomida, hidroxicloroquina, globulina antitimocito, rituximab, el uso de psoraleno con luz ultravioleta (PUVAterapia), entre otros.

Hay que recordar que el uso crónico de este tipo de medicamentos incrementa de manera considerable el riesgo de infecciones por lo que es necesario considerar la profilaxis antimicrobiana en este grupo de pacientes.

RECURRENCIA DESPUÉS DEL TRASPLANTE DE CÉLULAS PROGENITORAS

La recurrencia de la enfermedad subyacente es un evento que debe tenerse en cuenta de manera muy estrecha durante el seguimiento del paciente sometido a TCPH ya que impacta de manera determinante en la SG.

La recurrencia tras el trasplante autólogo frecuentemente ocurre en localizaciones previamente infiltradas por la neoplasia de base, lo cual sugiere la presencia de células residuales tras el trasplante que pudieran ser responsables de la recurrencia. Los factores de riesgo que parecen influir en la recurrencia de la enfermedad son la administración previa al trasplante de radiación en neoplasias voluminosas y enfermedad residual.¹⁶²

Los pacientes con recurrencia pueden mostrar respuesta parcial a quimioterapia y posteriormente someterse a TCPH alogénico como tratamiento de salvamento, además de mostrar cierto grado de susceptibilidad a otras terapéuticas como la radioterapia, inmunomoduladores y anticuerpos monoclonales combinados con la quimioterapia.⁹¹ Las respuestas alcanzadas con el TCPH alogénico de RIC en estos pacientes se reportan con tasas de SG de 50% a 3 años, con tasas de quimerismo de 97%, así como una mortalidad no relacionada al trasplante de 4% e incidencia de EICH de casi 30%.¹⁶³

En contraparte, las recurrencias tras el trasplante alogénico suelen tener mal pronóstico y tratamientos poco efectivos. Existe poca evidencia de respuestas prometedoras a quimioterapia y no se ha logrado evidenciar beneficio de un segundo trasplante alogénico ya que tienen alta tasa de mortalidad asociada al trasplante (Casi del 50%).¹⁶⁴ Una alternativa es la infusión de linfocitos no irradiados de donador (ILD), con lo que se han alcanzado tasas de RC en 73% de los pacientes con LGC recurrente, 40% en los pacientes con SMD, 29% en los pacientes con LMA y hasta 15% en los casos de MM.¹⁶⁵ Sin embargo esta terapia no es inocua, y pueden presentar mielosupresión transitoria (34%) así como la inducción de EICH severo (41%),¹⁶⁶ y están relacionadas con el número de linfocitos infundidos así como los esquemas de administración de estos componentes.¹⁶⁷

EL TRASPLANTE DE CÉLULAS PROGENITORAS HEMATOPOYÉTICAS EN MÉXICO

En México, el primer trasplante de médula ósea se llevó a cabo en 1980 en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán en un paciente con anemia aplásica.¹⁶⁸ Éste hecho marco el inicio de una primer etapa en la historia del trasplante en México que consistió en casos aislados de TCPH con pobres resultados en general, lo que condicionó un periodo poco alentador y productivo. La primera serie de pacientes sometidos a TCPH alogénico se realizó en pacientes con anemia aplásica en el INCMNSZ.¹⁶⁹ A partir de 1995 se inició una segunda etapa más fructífera. Se desarrollaron nuevos programas de trasplante, se fomentó el TCPH de sangre periférica, se simplificaron los métodos de acondicionamiento y se iniciaron los trasplantes de intensidad reducida.¹⁷⁰ Para 1999, durante la Primera Reunión de Grupos de Trasplante de Células Progenitoras Hematopoyéticas, se presentó la experiencia de 11 centros y 649 trasplantes, 61.6% alogénicos y 38.4% autólogos con tasas de supervivencia a largo plazo de 55% en adultos y 45% en niños.¹⁷¹

En 1999 se desarrolló un programa denominado el “Esquema Mexicano” que planteó un esquema más accesible y económico basado en un acondicionamiento conformado por fludarabina, ciclofosfamida y busulfán,¹⁷² el cual mostró resultados favorables y comparables con los esquemas mieloablativos tradicionales¹⁷³ e incluso han mostrado tener menor morbilidad, mayor efecto de Injerto contra tumor sin repercusión en la incidencia de EICH y mayor accesibilidad al TCPH (Reportando costos aproximados de la mitad de los TCPH con esquemas mieloablativos).

En cuanto a la experiencia en nuestro país, los centros de trasplante de Puebla y Monterrey reportaron para 2005, más de 200 pacientes sometidos a TCPH con RIC. Los resultados referidos muestran una media de injerto mieloide ($>0.5 \times 10^9/L$) de 13 días y para el injerto plaquetario ($>20 \times 10^9/L$) de 12 días, con un seguimiento promedio de 30-2190 días. La incidencia de EICH aguda fue de 53% y de 33% para EICH crónica. La tasa de SG a 1200 días fue de 57%, mientras que la MRT fue de 24% y la mortalidad a 100 días de 10%. En los TCPH por enfermedades neoplásicas, la causa más común de muerte no relacionada al trasplante fue la recurrencia de la enfermedad.¹⁷⁴ Estudios más recientes de estos grupos en TCPH de sangre de cordón umbilical en 8 pacientes con un seguimiento de 8 meses, reporta una media de injerto mieloide al día +19 y de injerto plaquetario al día 23, así como SG a 22 y 36 meses de 32% y tasas de EICH agudo severo de 33%.¹⁷⁵

Para 2005, el Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), estableció un banco de sangre de cordón umbilical con más de 360 unidades en ese mismo.¹⁷⁶ Este centro consiguió para 2011, 598 unidades de sangre de cordón umbilical, de las cuales se trasplantaron 48 unidades en 36 pacientes. De estos pacientes 72% fueron por LMA, 5% por síndromes de falla medular, 14% por hemoglobinopatías principalmente. El número de células CD34+ infundidas fue de $4.8 \times 10^5/kg$ con tasas de injerto en 56% de los pacientes. La media del injerto mieloide fue al día 23 y la del injerto plaquetario al día 38. La tasa de SLE reportada fue de 41%, mientras que la SG fue de 47%.¹⁷⁷

En los pacientes pediátricos, para 2011 se reportaron 127 TCPH, de los cuales 22% fueron sometidos a trasplante autólogo y 78% a trasplante alogénico. De estos últimos casos, 64.6%

fueron por alguna enfermedad neoplásica. La indicación más frecuente de trasplante autólogo fue LMA, empleándose esquemas mieloablativos en 54% de los TCPH y la fuente de CPH más comúnmente empleada fueron las de sangre periférica.¹⁷⁸ Por otra parte, la experiencia en TCPH por neoplasias sólidas refractarias a la quimioterapia convencional por parte de un grupo mexicano reporta 19 pacientes con un rango de edad de 27-196 meses con mediana de 52 meses sometidos a TCPH autólogo con tasas de SG a 100 días de 79% y SLE a 3 años de 63% con una MRT fue de 21%. La tasa de recurrencia fue de 15.8%.¹⁷⁹

Con el fin de impulsar los trasplantes de CPH en el mundo, la comunidad científica dedicada al trasplante de CPH estableció desde 2004 el Centro Internacional para el Estudio del Trasplante de médula ósea (CIBMTR por sus siglas en inglés, Center for International Blood and Marrow Transplant Research), con el fin de compartir la experiencia en el tema y mantener una red de centros de TCPH. En la actualidad se encuentran registrados en esta red de centros de trasplantes, 9 centros mexicanos, de los cuales 5 se encuentran en la Cd. De México y área conurbada, y sólo 2 de ellos son de iniciativa privada, entre ellos, se encuentra el Centro Médico ABC.¹⁸⁰ Es necesario aclarar que existen otros centros que llevan a cabo TCPH en el país pero no registran sus resultados en esta base de datos.

Cabe mencionar que la literatura nacional en revistas indexadas donde se reporten resultados de los TCPH realizados por las instituciones mexicanas son escasos y es necesario que los grupos de trasplante nacionales registren y compartan sus experiencias para favorecer estrategias que faciliten el acceso al trasplante por parte de la población, así como a la información nacional actual por parte de la comunidad médica nacional.

JUSTIFICACIÓN

El trasplante de células progenitoras hematopoyéticas en nuestro país ha alcanzado resultados favorables en cuanto a tasas de supervivencia global, mortalidad relacionada al trasplante y éxito de injerto, esto gracias al impulso que en las últimas 2 décadas han tenido los trasplantes alogénicos con esquemas de intensidad reducida. Sin embargo las publicaciones en revistas médicas nacionales e internacionales acerca de los resultados obtenidos en los diferentes centros de trasplante de células progenitoras hematopoyéticas mexicanos, con sus muy contadas excepciones, son escasos e incluso inexistentes para algunos de ellos.

En el Centro Médico ABC se cuenta con una Unidad de trasplante de células progenitoras hematopoyéticas, en el cual se realizan aproximadamente 15 a 20 trasplantes de células progenitoras hematopoyéticas al año con resultados satisfactorios, sin embargo no contamos hasta la fecha con estudios que demuestren los resultados globales obtenidos de modo que sean comparados con los obtenidos por otros centros a nivel nacional e internacional y que pongan de manifiesto la información acerca del desarrollo y resultados, factores de riesgo y eficacia del TCPH en las diferentes enfermedades de nuestra población.

OBJETIVOS

GENERALES

1. Definir las características epidemiológicas, clínicas y complicaciones, así como la tasa de supervivencia y mortalidad a 100 días, de los trasplantes de células progenitoras hematopoyéticas realizados en la Unidad de Trasplante en el Centro Médico ABC del año 2006 al 2013

ESPECÍFICOS

- I. Definir el número de trasplantes de células progenitoras hematopoyéticas en los últimos 7 años de experiencia, así como la frecuencia de las principales indicaciones de trasplante tanto autólogo como alogénico en nuestra población.
- II. Determinar las tasas de supervivencia y mortalidad y establecer las complicaciones hematológicas y no hematológicas del trasplante de células progenitoras hematopoyéticas a 100 días.
- III. Correlacionar el número de células CD34+ infundidas y la fuente de células progenitoras hematopoyéticas con el tiempo de injerto mieloide y con la falla de injerto.
- IV. Determinar la relación entre los diferentes esquemas de acondicionamiento y la frecuencia de complicaciones infecciosas y no infecciosas a 100 días.
- V. Establecer las principales causas de la mortalidad relacionada al trasplante a 100 días.
- VI. Identificar si existe alguna relación con los esquemas de acondicionamiento, la indicación de trasplante, el tipo de trasplante, la fuente de células progenitoras hematopoyéticas con

la incidencia de infecciones por agente microbiológico durante los primeros 100 días del trasplante.

HIPÓTESIS

- I. Las características epidemiológicas y clínicas, así como las complicaciones, tasas de supervivencia y mortalidad en los pacientes que se trasplantaron en el Centro Médico ABC son similares a las reportadas por otros centros de trasplante nacionales e internacionales.

MATERIAL Y MÉTODOS

DISEÑO

Es un estudio observacional, longitudinal, retrospectivo, comparativo, de tipo cohorte.

POBLACIÓN

Se incluyeron a todos aquellos pacientes que fueron ingresados al Centro Médico ABC para realización de trasplante de células progenitoras hematopoyéticas durante el periodo comprendido del 15 de diciembre de 2006 al 30 de octubre de 2013 (83 meses/6.9 años). Una vez proporcionada la lista de pacientes ingresados a la Unidad de Trasplante de Células Progenitoras Hematopoyéticas, se prosiguió a hacer una búsqueda de expedientes en la base de datos del hospital (OnBase, M.R.) y en el expediente clínico electrónico (TIMSA, M.R.). Los expedientes clínicos electrónicos se encontraban disponibles únicamente a partir de 2008, año en que se implementó esta nueva modalidad del expediente clínico en el CM ABC.

Los pacientes fueron sometidos previo a su ingreso a un comité de trasplante de CPH quien se encargó de vigilar el protocolo de TCPH. Una vez terminada la adecuada selección de los candidatos a trasplante, éstos ingresaron al área de trasplante el cual cuenta con 4 habitaciones independientes, de presión positiva, flujo laminar, sistema de filtración del aire y bajo estrictas políticas de aislamiento incluidas las medidas de aislamiento de barrera.

Se mantuvieron durante el acondicionamiento y periodo preinjerto con profilaxis antimicrobiana a base de ciprofloxacino, fluconazol, en algunos casos ameritaron profilaxis con posaconazol, así como aciclovir o ganciclovir en los casos de alto riesgo de reactivación. Ante la presencia de fiebre en el periodo preinjerto, se procedió a seguir de acuerdo a los protocolos diagnósticos y terapéuticos de neutropenia grave y fiebre.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

El protocolo de investigación fue autorizado por el departamento de investigación del Centro Médico ABC, con clave 15-25-23.

METODOLOGÍA

Se realizó un análisis descriptivo para las variables de interés. Para las variables nominales se estimaron las frecuencias y porcentajes. Para las variables continuas, de acuerdo con la distribución se calculó la media, desviación estándar o mediana y percentiles. Se utilizó la prueba T de student para comparar las diferentes variables continuas aleatorias. Para el cálculo de supervivencia se utilizaron curvas de Kaplan Meier mientras que para la probabilidad de muerte a 100 días fue obtenida con el método de Nelson-Aaleen. Se realizó el análisis univariado y multivariado para las variables dependientes de interés. El valor de p considerado estadísticamente significativo fue <0.05 . El análisis estadístico se realizó con el paquete estadístico STATA (versión 10).

DEFINICIONES

INJERTO

Se consideró para efectos de la obtención de resultados, el injerto mieloide como el primero de tres días consecutivos en los que la cuenta de neutrófilos absolutos fue $>5 \times 10^8/L$, sin embargo no fue posible determinar de manera retrospectiva la fecha de injerto plaquetario por inconsistencias en los expedientes y los datos obtenidos. Se definió como injerto tardío a la evidencia de injerto mieloide posterior al día +30 del TCPH.

NEUTROPENIA GRAVE Y FIEBRE (NGyF)

Se definió como fiebre a la presencia de 1 única medición de temperatura $>38.3^{\circ}C$ oral o $>38.0^{\circ}$ sostenida por un periodo de 1 hora. Se consideró neutropenia como la cuenta de neutrófilos absolutos (NA) <500 células/ mm^3 o aquella cuenta de NA que se sepra descienda a <500 células/ mm^3 en las siguientes 24hrs.¹⁸¹

INFECCIÓN CLÍNICAMENTE DOCUMENTADA

Se definió como infección clínicamente documentada a la presencia de fiebre acompañada por la evidencia clínica de afectación a algún órgano o sistema, apoyados en estudios paraclínicos tales como cultivos de líquidos orgánicos (Incluyendo hemocultivos, cultivo de expectoración, cultivo de secreción), determinación antigénica por métodos moleculares (PCR-rt, ELISA, etc), estudios radiológicos (radiografía de tórax, tomografía computada, entre otros) y resultados histopatológicos. Se definió como bacteremia a la presencia de al menos 1 hemocultivo positivo. Se incluyeron dentro del concepto “infección clínicamente documentada” las infecciones de vías urinarias, bacteremias e infecciones asociadas a catéter, neumonías, infecciones de tejidos blandos, ileitis y colitis neutropénica con aislamiento microbiológico y neuroinfecciones.¹²²

Para efectos de la recolección de datos y análisis de los microorganismos infecciosos se incluyeron 6 grupos. Un primer grupo de cocos gram-positivos en el cual se incluyeron *Staphylococcus ssp* (Incluyendo coagulasa negativos y *S. Aureus*), *Streptococcus ssp* y *enterococcus ssp*; un segundo grupo de bacilos gram-negativos en el que se incluyeron *Escherichia coli*, *Klebsiella ssp*, *Enterobacter ssp*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Citrobacter ssp*, *Acinetobacter ssp* y

Stenotrophomonas maltophilia; en el tercer grupo se incluyó la infección por *clostridium difficile* (CD), la cual se definió por la presencia de manifestaciones clínicas tales como diarrea inflamatoria, dolor abdominal así como la determinación de toxinas A y B de *clostridium difficile*¹⁸²; el cuarto grupo comprendió las infecciones fúngicas tales como aspergilosis invasiva (Se consideró el diagnóstico con la presencia de manifestaciones clínicas o radiológicas y la determinación antigénica de galactomanano o β -(1-3)-D glucano)¹⁸³ y candidiasis sistémica (Hemocultivos positivos o neumonía con aislamiento de lavado bronquioalveolar con *candida ssp*); el quinto grupo abarcó las etiologías virales tales como HSV, CMV, virus BK, virus sincitial respiratorio y HZ, de los cuales el diagnóstico se basó en la presencia de signos y síntomas sugestivos y la determinación antigénica viral; por último se identificó un sexto grupo en el cual se incluían aquellos pacientes cuyas infecciones clínicamente documentadas fueran polimicrobianas.

TOXICIDAD NO HEMATOLÓGICA

Se definió como toxicidad no hematológica a la presencia de mucositis, toxicidad gastrointestinal, pulmonar en aquellos casos en los que no era posible adjudicar los hallazgos clínicos a otra causa etiológica ajena al esquema de acondicionamiento. Se empleó la escala descrita por Bearman empleada para las complicaciones en el trasplante el cual la clasifica en un rango que incluye 5 categorías, desde el grado 0 que representa la ausencia de toxicidad, hasta el grado IV que corresponde a aquella toxicidad con desenlace fatal.¹⁸⁴

ENFERMEDAD DE INJERTO CONTRA HUÉSPED

Se definió EICH agudo a las manifestaciones intestinales, mucocutáneas y hepáticas que se presentaron durante los primeros 100 días del trasplante).¹⁵⁰ Para su clasificación, manejo y pronóstico, se empleó la clasificación de severidad de *Glucksberg* que la divide en 4 grados (I-IV).¹⁵³

RESPUESTA Y ESTADIO CLÍNICO

Se definió el estadio clínico y la respuesta clínica de acuerdo a las guías clínicas de la *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN).¹⁸⁵ Para determinar la respuesta clínica de acuerdo a cada enfermedad se emplearon los siguientes criterios: En LH se emplearon los criterios por PET de Deauville,¹⁸⁶ para LNH se emplearon los criterios de Cheson,¹⁸⁷ en LLA los criterios de la NCCN y para EMR los propuestos por *Campana et al*,¹⁸⁸ en LMA los criterios de Cheson,¹⁸⁹ en LGC los criterios de Sokal¹⁹⁰ y de la OMS,¹⁹¹ en mieloma múltiple los criterios del International Myeloma Working Group Uniform Response Criteria,¹⁹² para SMD la clasificación de la OMS para neoplasias hematológicas y linfoides de 2008 y el IPSS¹⁹³ y para las neoplasias sólidas pediátricas, las recomendaciones del NCCN (*Adolescent and Young Adult Oncology guidelines, AYA*).

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Pacientes de 2 a 65 años de edad
- Género indistinto

- Ingresados al CMABC para realización de trasplante de células progenitoras hematopoyéticas.
- Cualquier indicación de trasplante de células progenitoras hematopoyéticas.
- Disponibilidad del expediente clínico de manera electrónica y/o física para obtener las variables analizadas.
- Seguimiento clínico actual (O en su defecto, hasta la defunción), en el hospital o como paciente externo (En espera de datos de los médicos tratantes para determinar SLE).

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Pacientes que ingresaron al hospital pero que fueron egresados antes de iniciado el protocolo de trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (Evidencia de enfermedad activa, contraindicaciones temporales o permanentes de trasplante consideradas por el equipo médico, entre otras).
- Pacientes sometidos a tratamientos experimentales como la infusión local de células CD34+ para manejo de cardiopatía isquémica, neuropatía-vasculopatía diabética (Pié diabético), esclerosis múltiple y esclerosis lateral amiotrófica.
- Expedientes clínicos no disponibles en forma electrónica ni física, o con información incompleta acerca del trasplante.

VARIABLES

INDEPENDIENTES:

- Estadío clínico al momento del trasplante
- Respuesta clínica al momento del trasplante
- Tipo de acondicionamiento
- Número de células CD34+ infundidas
- Fuente de células progenitoras hematopoyéticas

DEPENDIENTES:

- Injerto mieloide (incluyendo injerto mieloide tardío)
- Mortalidad a 100 días
- Aislamiento microbiológico
- Falla de injerto
- Días de estancia intrahospitalaria
- Presencia de EICH agudo
- Presencia de fiebre

RESULTADOS

Se revisaron un total de 119 pacientes durante el periodo comprendido del 15 de diciembre de 2006 al 30 de octubre de 2013 (Total de 83 meses/6.9 años). De los 119 pacientes se excluyeron 4 pacientes, 3 de ellos por haber ingresado al TCPH alogénico posterior a un TCHP autólogo como parte del protocolo para TCPH en tándem por linfoma linfoblástico de alto grado en 1ª recaída en 2 pacientes y LH refractario a tratamiento, así como se excluyó un cuarto paciente por expediente incompleto, quedando un total de 115 pacientes para el análisis de resultados.

Las características demográficas se encuentran descritas en la *tabla 1*. La mediana de edad de los pacientes fue de 22.83 años con una desviación estándar (DE) de 21.24, con un rango de 2 a 65 años al momento del trasplante; de los cuales 44 fueron mujeres (38.3%) y 71 hombres (61.7%). La media de días de estancia intrahospitalaria fue de 32.3 días (DE de 16.61 días), con un mínimo de 13 días y un máximo de 146 días (*Tabla 1*).

El diagnóstico histológico fue: Leucemia mielode aguda 17 pacientes (14.78%), Leucemia linfoblástica aguda 25 pacientes (21.74%), leucemia granuclocítica crónica 4 pacientes (3.48%), Síndrome mielodisplásico 2 pacientes (1.74%), Linfoma No Hodgkin 8 pacientes (6.96%), Linfoma Hodgkin 14 pacientes (12.17%), Mieloma múltiple 9 pacientes (7.83%), neuroblastoma 15 pacientes (13.04%), retinoblastoma 4 pacientes (3.48%), Sarcoma de Ewing 6 pacientes (5.22%), otros diagnósticos 11 pacientes (9.55%), entre los cuales se encontraban 1 paciente con tumor neuroectodérmico, 1 con Ca testicular, 1 con tumor de Wilms, 1 con síndrome linfoproliferativo autoinmune y 1 paciente con adrenoleucodistrofia (*Gráfica 1*).

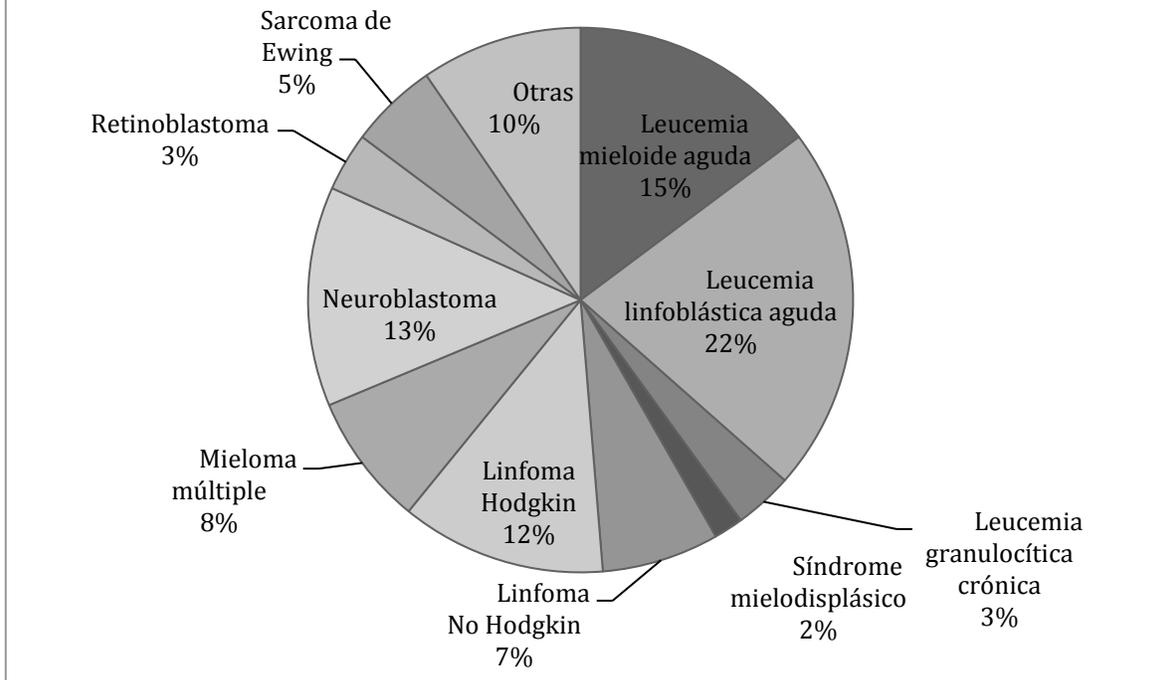
Del total de los pacientes trasplantados, 52 pacientes (45.22%) se encontraban en 1ra remisión completa (RC), 42 pacientes (36.52%) en 2da RC, 6 pacientes (5.22%) en 3ra RC, 6 (5.22%) pacientes en 1ra Respuesta Parcial (RP), 2 pacientes (1.74%) en 2ª RP, 2 pacientes (1.74%) en 3ª RP y refractarios a tratamiento 5 pacientes (4.35%).

En total se analizaron 115 TCPH de los cuales, 56 TCH fueron autólogos (48.7%), 39 TCH alogénicos de donador relacionado (33.91%), 19 TCH de cordón (16.52%) y 1 trasplante haploidéntico (0.87%) (*Gráfica 2*).

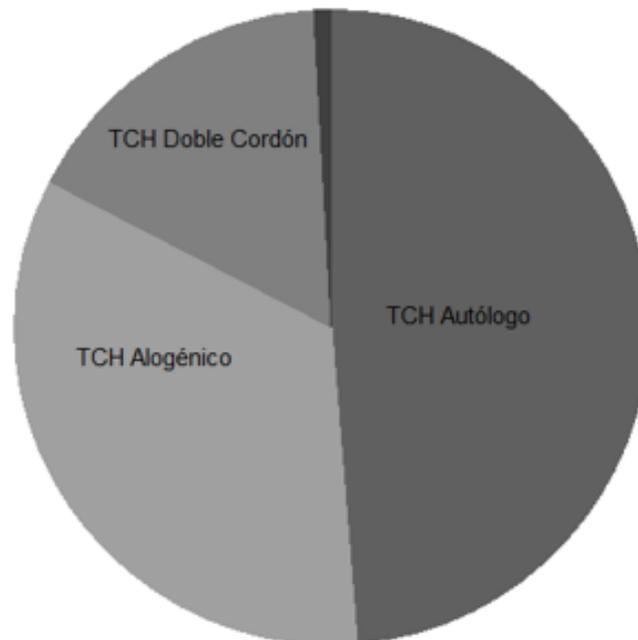
De los 56 pacientes sometidos a trasplante autólogo, el diagnóstico de base fue: En 15 pacientes con neuroblastoma (26.8%), 1 paciente con LLA (1.8%), 1 con LMA (1.8%), 5 con LNH (5%), 11 con LH (19.6%), 9 con MM (16%), 9 pacientes con sarcoma de Ewing (16%), 4 pacientes con retinoblastoma (7%) y 4 más con otros diagnósticos (7%), (*Tabla 2, gráfica 3*).

Tabla 1. Características demográficas de los pacientes sometidos a TCPH de 2006-2013		
	Número	%
Género		
Masculino	71	61.74
Femenino	44	38.26
Edad en años (Promedio/Rango)	22.8	2-65
Diagnóstico		
Leucemia mieloide aguda	17	14.78
Leucemia linfoblástica aguda	25	21.74
Leucemia granulocítica crónica	4	3.48
Síndrome mielodisplásico	2	1.74
Linfoma No Hodgkin	8	6.96
Linfoma Hodgkin	14	12.17
Mieloma múltiple	9	7.83
Neuroblastoma	15	13.04
Retinoblastoma	4	3.48
Sarcoma de Ewing	6	5.22
Otras	11	9.57
Respuesta clínica al TCPH		
1a RC	52	45.22
2a RC	42	36.52
3a RC	6	5.22
1a RP	6	5.22
2a RP	2	1.74
3a RP	2	1.74
Refractario	5	4.35
Tipo de trasplante		
Alogénico	39	33.91
Autólogo	56	48.70
Cordón umbilical	19	16.52
Haploidéntico	1	0.87
Tipo de acondicionamiento		
Mieloablativo	98	85.22
Intensidad reducida	17	14.78
Presencia de fiebre		
NGyF	97	84.34
Aislamiento microbiológico	58	59.70
	Media	Rango
Injerto mieloide (Días)	14	7-46
Células CD34+ infundidas (CD34x106/kg)	5.79	0.99-44.6
Días de hospitalización	20	13-146

Gráfica 1. Indicaciones de TCPH en el CM ABC (2006-2013)



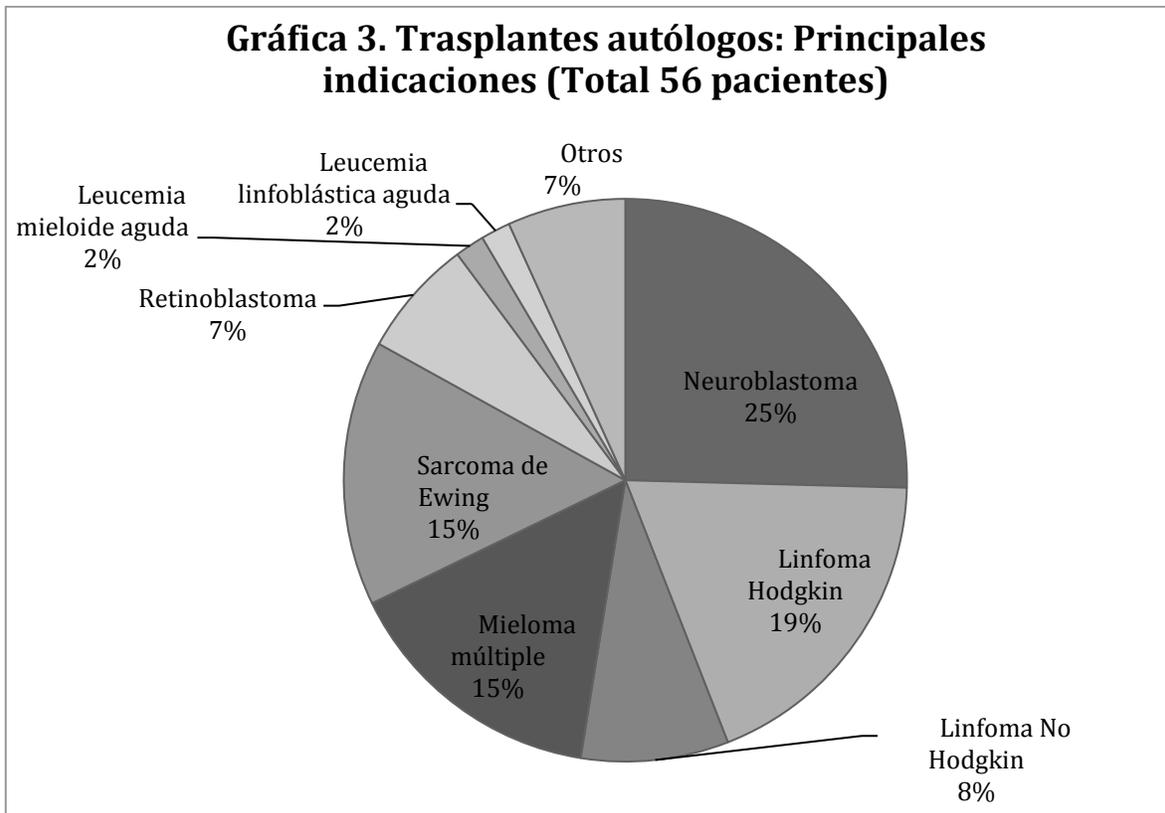
Por otra parte, de los 59 pacientes sometidos a trasplante alogénico (Incluyendo los de CPH de sangre periférica y los de sangre de cordón), la frecuencia por diagnóstico de base fue de la siguiente manera: 16 pacientes (27%) con LMA, 24 con LLA (40.7%), 3 con LNH (5%), 3 con LH (5%), 2 con SMD (3.4%), 4 con LCG (6.8%) y 7 más (11.8%) con otros diagnósticos (Tabla 3, gráfica 2).



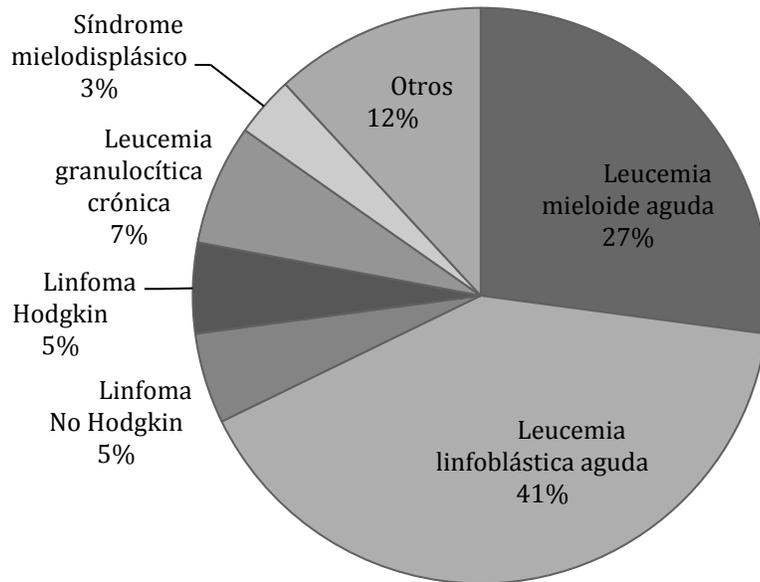
Gráfica 2. Tipo de trasplante y fuentes de CPH

Tabla 2. Trasplantes autólogos: Principales indicaciones (Total 56 pacientes)		
Indicación	No pacientes	%
Neuroblastoma	15	26.79
Linfoma Hodgkin	11	19.64
Linfoma No Hodgkin	5	8.93
Mieloma múltiple	9	16.07
Sarcoma de Ewing	9	16.07
Retinoblastoma	4	7.14
Leucemia mieloide aguda	1	1.79
Leucemia linfoblástica aguda	1	1.79
Otros	4	7.14

Tabla 3. Trasplantes autólogos: Principales indicaciones (Total 59 pacientes)		
Indicación	No pacientes	%
Leucemia mieloide aguda	16	27.12
Leucemia linfoblástica aguda	24	40.68
Linfoma No Hodgkin	3	5.08
Linfoma Hodgkin	3	5.08
Leucemia granulocítica crónica	4	6.78
Síndrome mielodisplásico	2	3.39
Otros	7	11.86



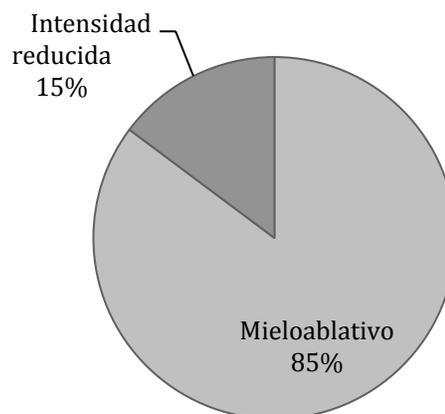
Gráfica 4: Trasplantes alogénicos: Principales indicaciones (Total 59 pacientes)



Los esquemas de acondicionamiento empleados fueron muy diversos entre los cuales destacan: BuCy (Busulfan y ciclofosfamida); melfalan, etopósido y cisplatino; melfalan e irradiación corporal total (ICT); BEAM (Carmustina, etopósido, Arabinósido C y melfalán), ciclofosfamida, etopósido e ICT; Ciclofosfamida y fludarabina; Melfalan, fludarabina y GAT; busulfan y fludarabina; entre otros.

De los 115 pacientes sometidos a TCPH, 17 pacientes recibieron un esquema de acondicionamiento de intensidad reducida (14.78%), mientras que los 98 pacientes (85.22%) restantes se sometieron a acondicionamientos mieloablativos (*Gráfica 5*).

Gráfica 5: Tipos de acondicionamiento

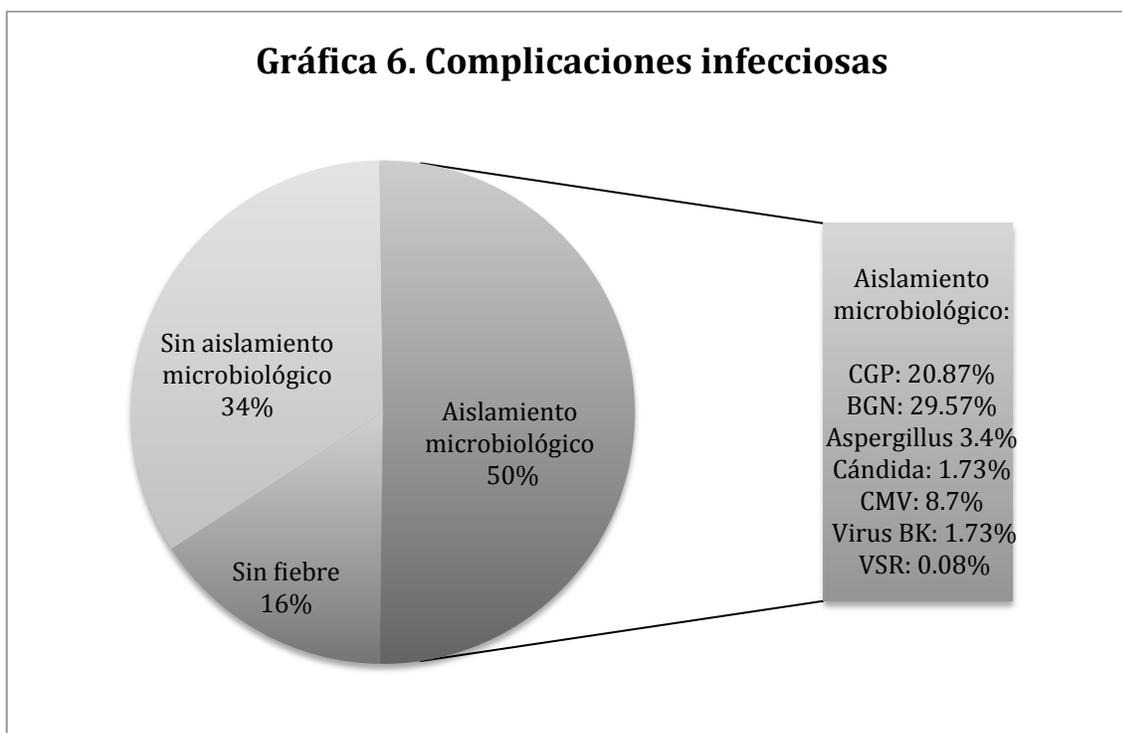


Injerto

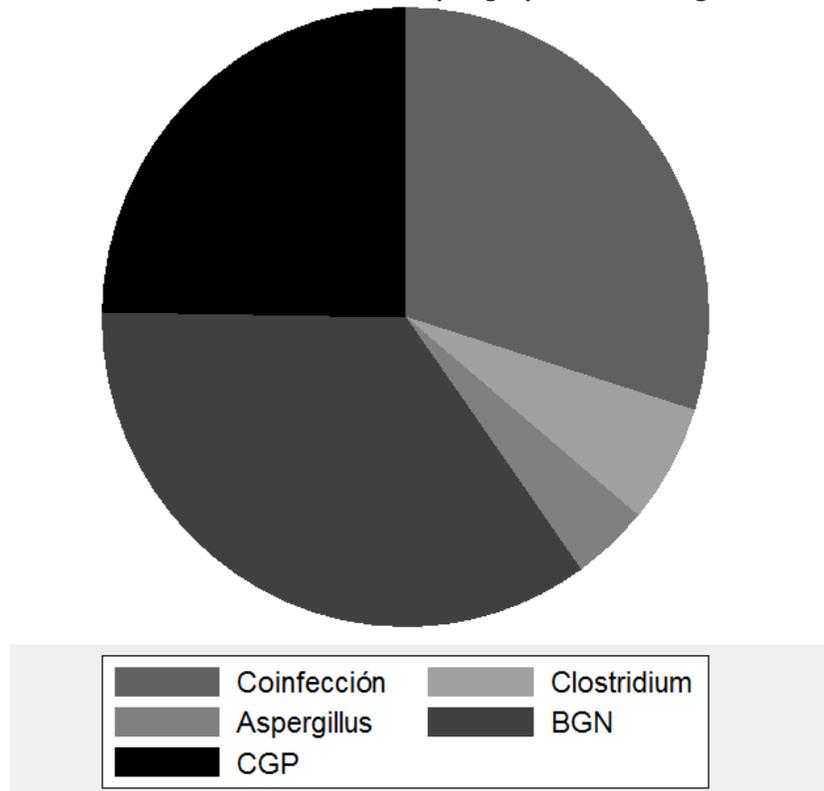
La fuente de CPH en 96 pacientes fue sangre periférica (SP) y de cordón umbilical en 19 pacientes. La media de células CD34+ infundidas fue de $5.79 \times 10^6/\text{kg}$ con una DE de 7.02 (rango de $0.99 \times 10^6/\text{kg}$ a $44.6 \times 10^6/\text{kg}$). El injerto de neutrófilos se logró en 104 pacientes correspondiente al 90.4% de los pacientes, de ellos 2 pacientes tuvieron injerto mieloide tras una segunda administración de células CD34+ para lograr el injerto, los 9 restantes (7.82%) no lograron injerto mieloide y fallecieron por complicaciones secundarias a la falla primaria de injerto. La media del injerto mieloide fue de 14 días (min 7, max 46 días) para neutrófilos con una DE de 5.99. La media hospitalización fue de 20 días, con un rango de 13 a 146 días. Al analizarse por tipo de trasplante, la media de injerto fue: autólogo 12.4 días, cordón umbilical 19.0 días y alogénico de SP 15.1 días.

Complicaciones

De todos los pacientes trasplantados, 97 de ellos (85.84%) presentaron neutropenia grave y fiebre, de éstos, en 58 pacientes (59.7%) se obtuvo diagnóstico etiológico. En 24 pacientes (20.87%) documentó infección por cocos gram-positivos (CGP), en 34 (29.57%) infecciones por bacilos gram-negativos (BGN), 6 pacientes tuvieron infecciones fúngicas, 4 de ellos por aspergillosis (3.4%) y 2 por candidiasis sistémica (1.73%), 10 pacientes (8.7%) presentaron reactivación de CMV, mientras que el resto de las infecciones virales presentadas fueron 2 pacientes con infección por virus BK (1.73%) y un paciente con neumonía por virus sincitial respiratorio (0.08%). Cabe resaltar que 29 pacientes (25.22%) tuvieron más de un microorganismo aislado durante el trasplante (infección polimicrobiana).



Gráfica 7. incidencia de aislamiento por grupo de microorganismos



En cuanto a las complicaciones no infecciosas, destaca la presencia de EICH agudo severo (Grado II-IV) en 9 pacientes (15.25% de los TAlóCPH), de los cuales 6 pacientes tuvieron EICH cutáneo, 5 EICH gastrointestinal y 2 pacientes con EICH hepático. No se analizó la presencia de EICH crónico porque el seguimiento de los pacientes fue primordialmente intrahospitalario y a 100 días.

En lo que concierne a otras complicaciones no infecciosas, se observó toxicidad pulmonar, específicamente la presencia de hemorragia alveolar difusa en 2 pacientes (1.73%). Por otra parte, se observó síndrome obstructivo sinusoidal 2 pacientes (1.73%) y 6 pacientes más cursaron con refractariedad plaquetaria 5.22%.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizó un análisis univariado y multivariado para encontrar las variables que afectarían el día de injerto mieloide, la falla de injerto, la toxicidad asociada a infecciones y la supervivencia y mortalidad a 100 días del trasplante.

Al analizarse el día de injerto con el tipo de CPH (autólogo, alogénico o de células de cordón) no se encontró significancia estadística.

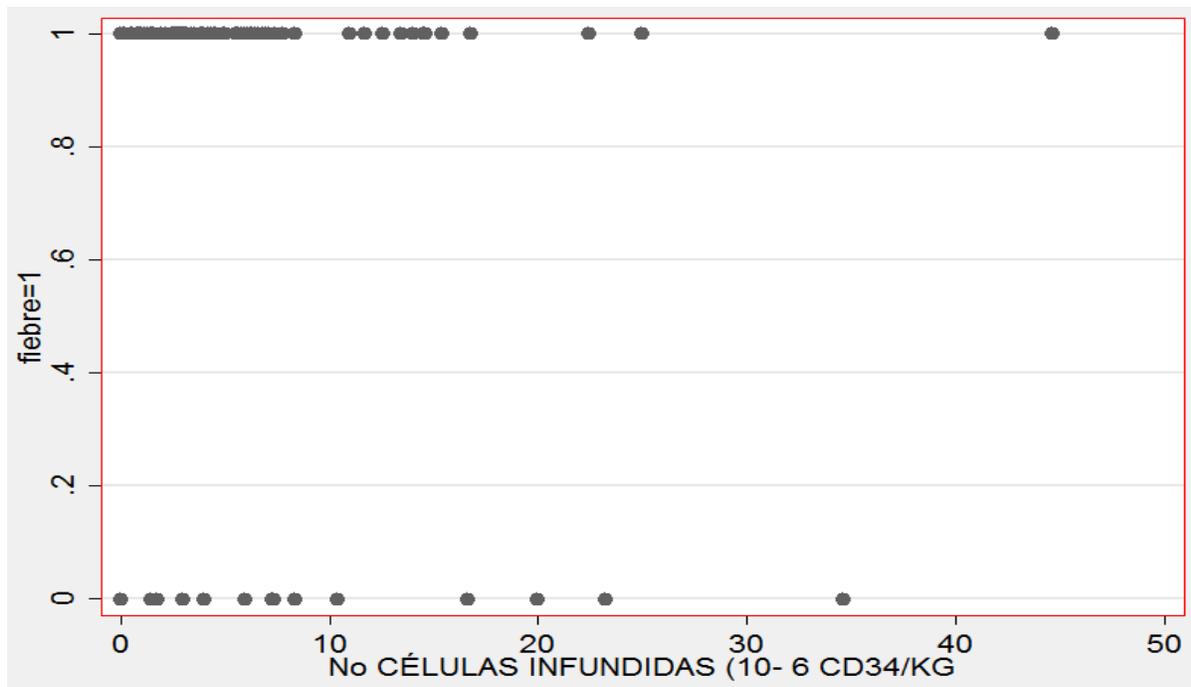
En nuestra base, la falla de injerto no se relacionó con el tipo de TAlóCPH, sin embargo si encontramos una relación estadísticamente significativa con el diagnóstico de base con SMD

[$p=0.050$ con IC 95% (-0.0007403-0.8237492)] y con el diagnóstico de neuroblastoma [$p=0.016$ IC 95% (0.0380858-0.3552475)]. Los demás diagnósticos no tuvieron significancia estadística.

De igual modo, al analizar la falla de injerto con número de CD34+ no hubo relación estadísticamente significativa en nuestra base de datos. Al analizar la falla de injerto con *Aspergillus ssp* o infección por CMV tampoco se encontró relación estadísticamente significativa.

La presencia de fiebre se documentó en 97 pacientes (84.34%), y se identificó la presencia de algún agente microbiológico (viral, bacteriano, fúngico) relacionado en 58 de estos pacientes (59.7%). Al analizarse la presencia de fiebre e infección, no se relacionó de forma estadísticamente significativa con el diagnóstico de base, el tipo de trasplante (autólogo, alogénico o de cordón), el estadio clínico de la enfermedad, los días de internamiento o día de injerto mieloide, sin embargo sí encontramos una diferencia estadísticamente significativa con el número de células CD34 infundidas y la presencia de fiebre [$p=0.006$, IC 95% (-0.022117 a -0.0038181)] (Gráfico 8).

Cabe mencionar que de los 97 pacientes que presentaron fiebre durante el periodo temprano del trasplante de CPH, 12 fallecieron, teniendo una tasa de mortalidad asociada a infecciones del 12.7%.



Gráfica 8. Relación de aparición de fiebre y número de células CD34+ infundidas en el TCPH.

Aislamientos microbiológicos

No encontramos diferencia estadísticamente significativa con la presencia de infecciones por cocos gram-positivos y la edad, días de estancia hospitalaria, diagnóstico, tipo de trasplante, EC de la enfermedad, tiempo de injerto o número de células infundidas.

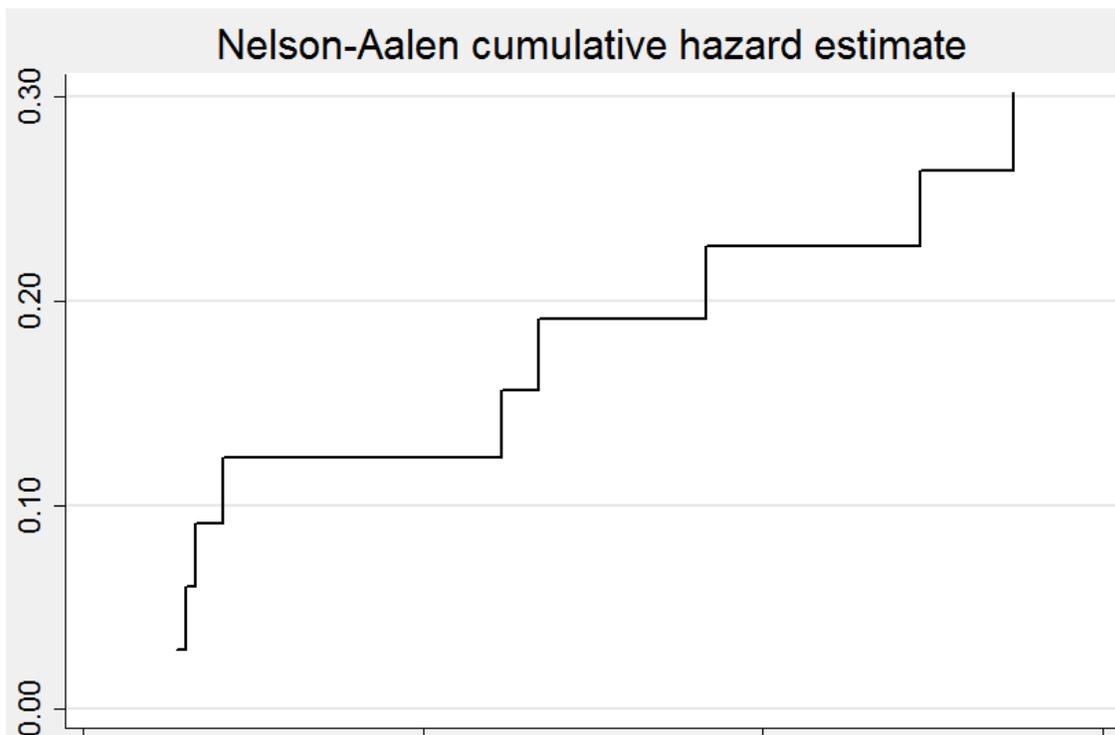
En cuanto a las infecciones por BGN encontramos una asociación estadísticamente significativa con los días de estancia hospitalaria [$p=0.0001$, IC 95% (0.005689-0.0152067)] y los días de injerto mieloide [$p=0.010$, IC 95% (0.0044462-0.0320498)] No se encontró asociación con otras variables analizadas.

También se encontró una asociación estadísticamente significativa con los días de estancia y la presencia de *clostridium difficile* [$p=0.01$, IC 95% (0.0015973-.0063828)].

La presencia de infecciones por hongos (*aspergillus*) se correlacionó con una estancia intrahospitalaria prolongada [($p=0.0001$ IC 95% (0.0033218-0.006421)), los 4 pacientes en los que se encontró antígeno de aspergillosis positivo estuvieron 44, 45, 64 y 146 días hospitalizados respectivamente. De igual modo la infección por *Aspergillus ssp* correlacionó de manera estadísticamente significativa con el día de injerto ($p=0.05$, IC de 95% [(-0.3976904-0.1994922)].

También se encontró una significancia estadística entre la infección por CMV y una estancia prolongada [$p=0.0001$, IC 95% (0.0034304-0.0093188)], al igual que con el día de injerto ($p=0.02$ con IC de 95% [(-.298317-0.0887932)].

Gráfica 9. Probabilidad esperada de defunción a 100 días asociada a infección por BGN



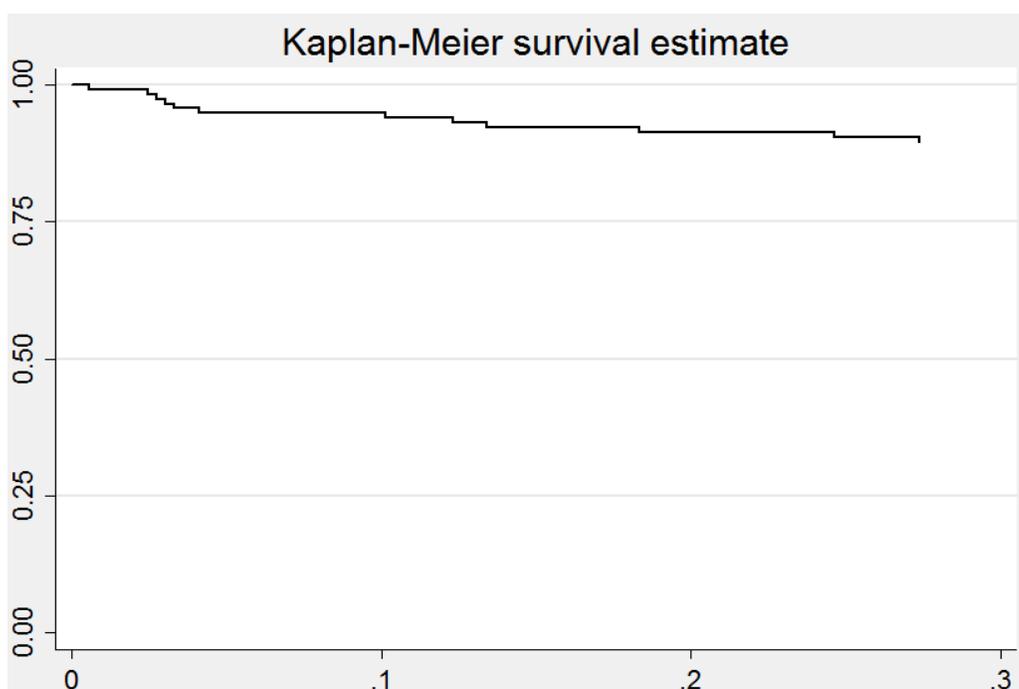
Los pacientes que presentaron infecciones por bacilos gram-negativos se asociaron con un mayor riesgo de mortalidad dentro de los primeros 100 días del trasplante [p=0.001, IC 95% (0.1102432 - 0.3450945)], asociación que no fue encontrada con otro tipo de infecciones.

La presencia de infecciones polimicrobianas se observó en el grupo de mayor edad (mayores de 40 años) [p=0.01 IC 95% (0.0011361-0.0085706), con una estancia prolongada (40 días o más) [p=0.001 IC 95% (0.009416-0.0177865)], con trasplante alogénico [p=0.008 IC 95% (0.0560955-0.3700546) y con día de injerto mieloide más tardío (mayor a 30 días) [p=0.002 IC 95% (0.0074274-0.03355)]. Los pacientes con infecciones polimicrobianas tuvieron una mayor mortalidad en los 100 primeros días del trasplante [p=0.05, IC 95% (0.0565587- 0.3099208)].

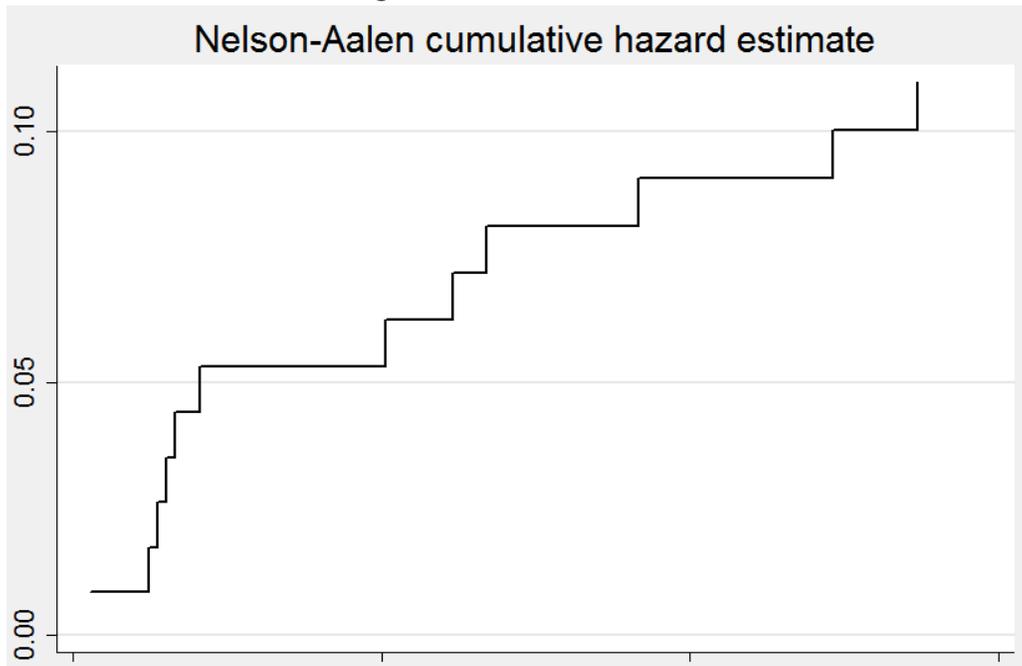
En cuanto a la relación de EICH y diagnóstico de base, no hay evidencia de significancia estadística en nuestra serie. Sin embargo, llama la atención que al hacer el análisis univariado, los pacientes trasplantados con SMD y LLA, presentaron una diferencia estadísticamente significativa de EICH agudo contra los pacientes con otros diagnósticos [p=0.05, IC de 95% (-0.0007403-0.8237492)] y [p= 0.045, IC de 95% (0.002783-0.2638837)] respectivamente. Al hacer el análisis multivariado la infección por CMV se asoció con mayor incidencia de EICH [P=0.05, IC de 95% (-0.0136553-0.8221659)]. La presencia de EICH agudo no se asoció de manera significativa con mayor mortalidad en nuestra serie.

En términos de mortalidad a 100 días, 12 pacientes (10.43%) fallecieron, de ellos 5 pacientes fueron sometidos a TCPH autólogo y 7 pacientes a TCPH alogénico, correspondiendo a una tasa de mortalidad de 8.9% y de 11.8% respectivamente. Siendo la principal causa de muerte a 100 días, las complicaciones infecciosas (91.6%).

Gráfica 10. Supervivencia global esperada a 100 días



Gráfica 11. Riesgo de mortalidad acumulado a 100 días



DISCUSIÓN

La principal indicación de trasplante en nuestra población fue LLA y LMA, seguida de los linfomas (LH y LNH) y mieloma múltiple en la población adulta, mientras que en la población pediátrica fue LLA, LMA y como neoplasia sólida el neuroblastoma. Esto en comparación con diversos grupos que reportan una frecuencia más alta para mieloma múltiple como primera indicación, sin embargo es necesario mencionar que este primer análisis incluye a los pacientes de la población pediátrica, lo cual puede afectar estos datos, ya que comparando con fuentes mexicanas, la principal indicación de TCPH en la población pediátrica es la LMA.¹⁷⁸

En total se analizaron 115 TCPH de los cuales, 56 TCH fueron autólogos (48.7%), 39 TCH alogénicos de donador relacionado (33.91%), 19 TCH de cordón (16.52%) y 1 trasplante haploidéntico (0.87%), al comparar estas cifras con los reportados por el *European Group for Blood and Bone Marrow Transplantation (EBMT)*,¹⁹⁴ quienes reportan TCPH autólogo en 61% y alogénicos en 39% de los pacientes trasplantados en 2007 (De estos últimos sólo 6% fueron de cordón umbilical) observamos un discreto aumento en los TCPH alogénicos en nuestro centro.

Al analizar la fuente de CPH el 83.5% de los TCPH totales fueron de CPH de sangre periférica, mientras que al analizar exclusivamente los TCPH alogénicos, el 67.8% fueron de sangre periférica comparado con un 32.2% de CPH de sangre de cordón umbilical. Durante los últimos años se ha observado un incremento sustancial en el uso de CPH de sangre periférica probablemente por las ventajas que ofrece tales como tiempos de injertos mieloide y plaquetario más tempranos así

como el aumento del efecto de injerto contra tumor, el cual se ha visto reduce de manera significativa el riesgo de recurrencia.¹⁹⁵

En nuestra serie, las indicaciones más frecuentes de trasplante autólogo de CPH fueron neuroblastoma en primer lugar con casi 27%, mieloma múltiple en segundo lugar con 16% compartido con sarcoma de Ewing, luego retinoblastoma con 7% y por último LNH y LH con 5% cada uno. Las principales indicaciones en el adulto fueron el mieloma múltiple y los linfomas Hodgkin y no Hodgkin, Esto último es similar a lo reportado por *Kumar et al*, quienes señalaron como principales indicaciones de trasplante autólogo en el adulto, el mieloma múltiple (62.7%), linfoma Hodgkin 11%, LNH 8.3%, y menos del 7% de neoplasias sólidas, mientras que *Ahmed et al* reportan MM en 25.6%, LH en 25%, LNH en 20.7% y LMA en 15%.¹⁹⁶

Por otra parte, de los 59 pacientes sometidos a trasplante alogénico (Incluyendo los de CPH de sangre periférica y los de sangre de cordón), las principales indicaciones de trasplante fueron LLA (40.7%), LMA (26%) y linfomas (LH y LNH en 5% cada uno), Las tendencias obtenidas son similares a lo reportado por otras series de TCPH alogénicos (*Ahmed et al*) las cuales mencionan como principales indicaciones de TALoCPH LMA en 21%, LLA en 15% y síndromes de falla medular y hemoglobinopatías en 17% (Siendo esto diferente en gran medida por la población mediterránea y de oriente medio que se analizaba en el estudio realizado por *Ahmed et al*). Por otra parte el *EBMT activity survey 2007* también reporta como principal indicación de TALoCPH la LMA en 32% mientras que para las enfermedades hematológicas benignas sólo reporta 6% de los casos.

En cuanto a los esquemas de acondicionamiento analizados en nuestra serie, el 14.78% de los pacientes sometidos a algún tipo de TCPH recibieron un esquema de acondicionamiento de intensidad reducida (RIC) comparado con el 85.22% restante que se sometió a acondicionamientos mieloblativos. Esto comparado con algunos reportes de otros centros de trasplantes (*Ganly et al*) quienes reportan frecuencias similares a las reportadas por nuestro estudio con 23% de los pacientes sometidos a RIC y el resto a esquemas mieloablativos,¹⁹⁷ mientras que el *European Group for Blood and Bone Marrow Transplantation (EBMT)* reporta uso de RIC en 36% de los TALoCPH realizados en 2007. Sin embargo se ha notado un incremento en la realización de TCPH con RIC, esto probablemente relacionado con los resultados favorables de estos esquemas incluyendo la ausencia de diferencia significativa en la SG, de manera particular toda vez que se ha incrementado de manera sincrónica el trasplante de CPH en pacientes de mayor edad (>50 años), en quienes incluso los RIC alcanzan tasas de 87% (*Ganly et al*). Del mismo modo que en nuestro estudio, no se obtuvo significancia estadística al relacionar los esquemas de acondicionamiento con la mortalidad no relacionada a recurrencia ni con la incidencia de EICH.

Como se podrá notar en los resultados, la incidencia de fiebre en nuestra población es alta ya que se documentó en 97 pacientes (84.34%), y se identificó ya bien por cultivos, determinación antigénica, biopsia o algún otro método diagnóstico, la presencia de algún agente microbiológico (vital, bacteriano, fúngico, parasitario) relacionado en 58 de estos pacientes (59.7%). Esto coincide con lo reportado por *Kumar et al*, quienes determinaron en pacientes con TCPH autólogo de SP y MO complicaciones febriles incluso más altas (97.3%) con aislamiento microbiológico en tan sólo

31.6% de los pacientes, de los cuales la incidencia de infecciones por BGN fue de 17.2%, por CGP de 10.6% y polimicrobianas de 3.5% de los pacientes con fiebre, mientras que para otras etiologías infecciosas como virales reportaron tasas de 5% (HZV el más predominante, CMV tan sólo 0.9%) y fúngicas de 1.8% (En su gran mayoría *Aspergillus ssp*). La mortalidad por sepsis en esta serie fue de 5.3%.¹⁹⁸ En otro estudio reportado por *Krüger et al*, de los pacientes que presentaron fiebre durante el periodo preinjerto identificaron solo 24.6% con aislamiento microbiológico, de los cuales 16.8% eran BGN, 57.9% tenían CGP, 10.3% se identificó *Aspergillus ssp* y 10.3% con *Candida ssp*. La mayoría de las defunciones fueron asociadas a las infecciones por BGN (*Pseudomonas ssp*, entre otras BGN MDR) e infecciones fúngicas, con tasas de mortalidad del 11.2% para el trasplante alogénico y 0.8% para el TCPH autólogo.¹⁹⁹

En nuestra serie se identificaron 97 pacientes (85.84%) que durante el periodo temprano (<100 días) del trasplante presentaron fiebre, de los cuales 58 pacientes (59.7%) se identificó algún agente infeccioso. Esto anterior es una tasa elevada de eficacia de los métodos de aislamiento y de identificación microbiológica al comparar con otros estudios (*Ghazal et al*), donde incluso reportan tasas de 5% de cultivos positivos (hemocultivos) en los pacientes con fiebre durante este periodo. Dentro de este mismo estudio, al analizar la incidencia de infecciones identificadas en el TCPH autólogo y alogénico, ésta fue de 8.3 y 20-28.6% respectivamente. Los microorganismos identificados con mayor frecuencia por este grupo fueron los CGP (Primordialmente *Estafilococos coagulasa negativos*). De igual modo encontraron una diferencia SE al comparar los aislamientos microbiológicos en los primeros 50 días vs los siguientes 50 días del TCPH, esto anterior no se pudo comprobar en nuestro estudio.²⁰⁰

Al analizar la incidencia de complicaciones infecciosas durante los primeros 100 días del TCPH por microorganismos, las más frecuentemente presentadas en nuestra serie de pacientes fueron las infecciones por BGN en 29.57% de los pacientes que tuvieron cultivos positivos, infecciones por CGP en 20.9% de los casos, coinfección por más de 2 agentes bacterianos o de otra especie en 25% de los casos, aspergilosis invasiva en 3.4%, candidiasis sistémica en 1.7% y reactivación por CMV en 8.7% de los pacientes. Al compararlo con otras series de pacientes, se encuentra una similitud en cuanto al aislamiento microbiológico, así *Mendes et al* reportó la frecuencia de bacteremia en los pacientes de TCPH en 53.8% para BGN, 41.2% para CGP y 5% para hongos y levaduras. En este estudio encontraron como factores de riesgo independientes la presencia de neutropenia prolongada (OR 1.07, 95% CI 1.04-1.10) y duración de la fiebre (OR 1.20, 95% CI 1.12-1.30), así como en el análisis multivariado la edad avanzada (OR 1.02, 95% CI 1.01-1.43), el TCPH alogénico (OR 3.08, 95% CI 1.68-5.56), la presencia de aspergilosis invasiva (OR 2.21, 95% CI 1.1-4.3) y las leucemias agudas (OR 2.24, 95% CI 1.3-3.6). Al analizar los factores de riesgo en nuestra serie, encontramos coincidencias al determinar SE de la relación de infecciones por BGN y el día de injerto (Con tiempo más prolongado de neutropenia), así como la coinfección por más de 2 agentes y la edad avanzada y el trasplante alogénico.²⁰¹ De igual modo, en otra serie reportada por *El-Mahallawy et al*,²⁰² de 50 pacientes analizados con NGyF, el 67% de los patógenos aislados fueron BGN, contra 33% de CGP y se identificaron gérmenes multidrogosresistentes (MDR) en 69% de los gérmenes aislados, los cuales sin haber sido el objeto de nuestro estudio también mostraron una alta prevalencia.

En cuanto al riesgo de mortalidad a 100 días asociado a las complicaciones infecciosas, encontramos una tasa de 10.4%, en particular con las infecciones asociadas a BGN [p=0.001, IC 95%]. En un estudio reportado por *Ali et al*, reportan las complicaciones infecciosas (en particular las bacteremias e infecciones asociadas a cateter) dentro de las principales causas de morbimortalidad en los pacientes sometidos a TCPH, esto debido primordialmente al tiempo de neutropenia y el daño a las mucosas secundario al acondicionamiento. Dentro de las principales gérmenes aislados por este grupo fueron *E. Coli* seguido de *S. Epidermidis* y la mortalidad asociada a complicaciones infecciosas fue de 9.2%, muy similar a la determinada por nuestro estudio.²⁰³

Si tomamos en cuenta que en el 91% de los pacientes, la causa de mortalidad a 100 días estuvo relacionada con complicaciones infecciosas, pudiéramos también comparar nuestras tasas de mortalidad asociadas a complicaciones infecciosas con las reportadas por *Krüger et al* quienes reportaron tasas de mortalidad del 11.2% para el trasplante alogénico y 0.8% para el TCPH autólogo mientras que en nuestra serie de pacientes, las tasas de mortalidad a 100 días en el TCPH alogénico y autólogo fueron de 11.8% y 8.9% respectivamente, evidenciando una mortalidad similar para el caso de los TCPH alogénico pero incrementada en el caso de los trasplantes autólogos, esto anterior probablemente este relacionada con la selección de los pacientes desde el protocolo inicial de trasplante la evaluación de riesgo de infecciones.

Uno de los aspectos probablemente más impactantes de nuestros resultados, fue la SE de mayor mortalidad a 100 días y la infección por BGN [p=0.001, IC 95%]. Estudios previos como el reportado por *Kumar et al*, reportan un aumento en la incidencia de infecciones por BGN en pacientes con TCPH autólogo y en pacientes con LMA.²⁰⁴ También recientemente *Oliveira et al*, reportaron no sólo un aumento en la incidencia de infecciones por BGN así como de un aumento en el aislamiento de BGN MDR, sino que estaban asociadas a un riesgo de mortalidad 7 veces mayor comparando la tasa de mortalidad por BGN del 20% con el 9% del resto de las infecciones reportadas en dicha cohorte. Lo anterior era aún más drástico al comparar la tasa de mortalidad asociada a infecciones por BGN multisensibles contra aquellas por BGN MDR, con tasas de mortalidad del 9% y 40% respectivamente (p=0.03),²⁰⁵ poniendo en evidencia que probablemente esta SE en la mortalidad a 100 días y la infección por BGN este determinada por la presencia de BGN multirresistentes los cuales además están asociados a infecciones nosocomiales y mayores periodos de estancia intrahospitalaria.

Por otra parte al analizar la presencia de fiebre, encontramos una diferencia estadísticamente significativa con el número de células CD34 infundidas y la presencia de fiebre [p=0.006, IC 95%]. Esto coincide con lo publicado previamente por *Lukenbill et al*, quienes analizaron los factores de riesgo asociados a infecciones asociadas a cateter en el paciente sometido a TCPH, donde determinaron una relación SE con las CPH de cordón, bajas cuentas de CD34+ con una p=0.007 así como bajas dosis de CMN con p=0.016. Determinan además un mayor riesgo de mortalidad asociada con las infecciones asociadas a cateter en aquellos pacientes con LMA y SMD, en particular aquellos sometidos a esquemas mieloablativos.²⁰⁶

También es importante señalar que al relacionar las infecciones polimicrobianas con el trasplante alogénico se encontró SE [$p=0.008$ IC 95%], esto también había sido reportado por *Ghazal et al* quienes describen la mayor incidencia de infección en el TCPH alogénico no relacionado, con una tasa de infección del 29%, seguido por el TAlóCPH relacionado con 20% y el TCPH autólogo con 8%. En este contexto, también hemos de señalar una incidencia elevada de infecciones polimicrobianas (25.5% de las complicaciones infecciosas globales), lo cual resalta con las obtenidas por otros grupos de trasplante quienes reportan tasas de 10% de infecciones polimicrobianas (*Ghazal et al*).

Dentro del análisis multivariado encontramos SE con la presencia de infecciones, primordialmente por BGN, *Aspergillus ssp* y CMV con los días de estancia intrahospitalaria, sugiriendo mayores tiempos de estancia intrahospitalaria como un factor de riesgo. Esto anterior es similar a lo reportado por *Safdar et al*, quienes determinaron que además de los factores de riesgos particulares para cierto tipo de infecciones del periodo temprano del trasplante de CPH (<100 días), existían factores de riesgo más importantes que son comunes a todas las infecciones, entre ellos se encontraba la edad avanzada, la enfermedad de base, el traslado interhospitalario, la exposición a métodos invasivos y a múltiples antibióticos, así como la estancia intrahospitalaria prolongada.²⁰⁷

En los resultados de nuestro análisis observamos que existía una relación estadísticamente significativa entre la infección por múltiples agentes microbiológicos y el TCPH alogénico, probablemente por el reto inmunológico que conlleva este tipo de trasplantes. Dentro de este contexto, *Hong et al*, sugirieron un estudio comparativo de la presencia de bacteremia (*Bacterial bloodstream infections*), donde si bien demostraron la aparición más temprana de infección en los pacientes sometidos a trasplante autólogo (Media de 12.1 ± 3.4 días vs 32.8 ± 27.1 días, $p = 0.006$), la presencia de infección en el paciente sometido a trasplante alogénico confería un mayor riesgo de EICH así como una SE con la elevación de proteína C reactiva.²⁰⁸

En cuanto a la infección por *clostridium difficile* (CD), encontramos no sólo una alta incidencia de infección por este agente microbiológico, sino SE relacionada con la estancia intrahospitalaria [$p=0.01$, IC 95%]. Al respecto *Kamboj et al* reportan infecciones por CD dentro del periodo peritrasplante (día -10 al día +40) en 11.9% de los casos con altas tasas de recurrencia (31%), identificando al CD como un patógeno altamente prevalente en este grupo de pacientes.²⁰⁹ Por otra parte, *Alonso et al* demuestran que la infección por CD no sólo vuelve a los pacientes sometidos a TCPH un grupo vulnerable, sino que los factores de riesgo tradicionales como la exposición a antibióticos y la edad avanzada son apenas una parte del perfil de riesgo para CD en estos pacientes, y agregan a estos factores el tipo de trasplante y el esquema de acondicionamiento.²¹⁰

Al analizar la relación de CD y DEIH *Zacharioudakis et al* realizaron un meta-análisis en el que incluyeron 12,025 pacientes sometidos a TCPH y encontraron una tasa de 7.9% de infección por CD, con una prevalencia significativamente mayor [$p=0.02$, IC 95% (9.3% vs 5.2)] para los pacientes sometidos a TCPH alogénico comparado con el TCPH autólogo,²¹¹ y de igual manera que en

nuestro estudio, se encontró una prevalencia 9 veces mayor con estancias intrahospitalarias prolongadas.

La incidencia de infecciones fúngicas, en particular por *Aspergillus ssp* (3.4% en nuestra serie) son similares a las reportadas por otros grupos, así estudios como el de *Dadwall et al* reportan incidencia acumulada de 1.9% y de 4.4% a 30 y a 100 días respectivamente.²¹² Por otra parte, *Neofyts et al* de manera similar a la que obtuvimos en nuestro estudio, determinó que la causa de micosis invasiva más frecuente en el paciente trasplantado era la aspergilosis invasiva (65% de los casos de infección fúngica) y conlleva una alta tasa de mortalidad (52%),²¹³ mientras que para *Omer et al*, la causas más frecuentes de infecciones fúngicas en el paciente trasplantado (15% del total de las infecciones) son *Aspergillus ssp* (47%) y *Candida ssp* (43%).²¹⁴

Es necesario comentar que llama la atención de nuestros resultados, la SE de la relación entre infección por *Aspergillus ssp* y el día de injerto ($p=0.05$, IC de 95% $[(-0.3976904-0.1994922)]$), y volviendo a hacer referencia a lo publicado por *Omer et al*, quienes sugieren que mayores dosis de células CD34+ infundidas en el TCPH se asocian con menor riesgo de infecciones fúngicas, entre ellas aspergilosis invasiva (OR 0.80; 95% CI, 0.68-0.94; $P = 0.006$, por 1×10^6 cells/kg de aumento de CD34+ infundidos para favorecer el injerto) es posible que esto vaya en relación con los días de neutropenia generados por injertos mieloides mas tardíos, sin embargo esto debiera ser corroborado en estudios prospectivos. En otro estudio publicado por *BitMantour et al*, sugiere que la recuperación de la serie mieloide incluso favorecida por infusiones de células progenitoras con restricción de linaje mieloide, disminuye el riesgo de infecciones por ciertos gérmes entre ellos *Aspergillus ssp*.²¹⁵

En cuanto a la infección por CMV, no se encontró SE con el día de injerto y por consecuencia con el periodo de neutropenia grave, ni con falla de injerto (Esto último probablemente derivado del tamaño de la muestra), así como tampoco se pudo analizar la incidencia de infección por CMV y el riesgo determinado por estado serológico del donador y del receptor lo cual está muy bien descrito,²¹⁶ esto anterior debido a falta de información en los expedientes de los pacientes en quienes se logró documentar la reactivación de CMV. Otros factores que pudieran ser analizados dentro de un subanálisis de nuestros pacientes con reactivación de CMV son el uso de corticoesteroides y GAT, así como los TCPH de sangre de cordón umbilical esto anterior basado en lo reportado por *Sedky et al*.²¹⁷

La relación entre la infección por CMV y la prevalencia de EICH agudo estaba descrita desde hace varias décadas.²¹⁸ En nuestro estudio la infección por CMV también se asoció de manera estadísticamente significativa con mayor incidencia de EICH [$P=0.05$, IC de 95%], esto coincide con lo descrito en múltiples publicaciones, entre ellas lo descrito por *Ariza-Heredia et al*, quienes establecen relación directa de la infección por CMV y un mayor riesgo de EICH, mielosupresión y de infecciones bacterianas y fúngicas con impacto negativo sobre la supervivencia global.²¹⁹ Cabe mencionar que nosotros no encontramos SE entre la infección por CMV y aumento en la mortalidad.

Es además interesante lo que *Hou et al* describen, ellos reportan que 21.4% de los pacientes con EICH intestinal leve y 87.5% con EICH intestinal severo desarrollan algún tipo de infección intestinal ($p < 0.05$), primordialmente fúngicas. Estos agentes se caracterizan por proliferar en situaciones de inmunodepresión, y siendo el EICH un estado inmunológicamente complejo tanto por su fisiopatogenia como por el manejo farmacológico empleado, se desarrollan fácilmente infecciones por hongos y levaduras, sin embargo logran perpetuar el EICH y agravar sus síntomas.²²⁰ Esto anterior no pudo ser analizado en nuestro estudio inicial pero es un área de oportunidad para subsecuentes análisis.

Cabe mencionar que al analizar los pacientes que presentaron EICH agudo, la incidencia mostrada en nuestra serie es baja con 15.25% de los pacientes comparada con otras series que reportan 30% en trasplantes alogénicos de donador relacionado y hasta 60% en TCPH no relacionados. De igual modo destaca que al realizar el análisis univariado, destaca la relación estadísticamente significativa con 2 diagnósticos: SMD y LLA [$p = 0.05$, IC de 95% y $p = 0.045$, IC de 95% respectivamente]. En realidad existe poca evidencia en la literatura de estas asociaciones, sin embargo *Arai et al* sugieren que las alteraciones citogénéticas en la médula ósea de los pacientes con SMD tales como la trisomía 8 y la $der(1;7)(q10;p10)$ produzcan una gran cantidad de citocinas proinflamatorias generen una disminución en la apoptosis de los monocitos en los pacientes con SMD sometidos a TCPH alogénico y les confiera un mayor riesgo de presentar EICH agudo severo.²²¹ *Platzbecker et al* por otra parte asocian el pobre pronóstico de los pacientes con SMD sometidos a TCPH alogénico a factores como la edad avanzada y los esquemas de tratamiento más intensivos, y por ello tienen mayor tasa de morbilidad incluyendo la toxicidad asociada al trasplante como las complicaciones infecciosas y la incidencia de EICH.²²²

Es importante comentar que a pesar de que en nuestro estudio, la incidencia de EICH no tuvo SE con la MRT, existen estudios multivariados (*Nevill et al*) que demuestran que la presencia de EICH agudo ($p = 0.009$) se asocian con menor supervivencia libre de enfermedad, tienen mayor riesgo de MRT ($P = 0.03$) y mayor riesgo de recurrencia ($P = 0.046$) en pacientes de edad avanzada.²²³

Dentro de las limitaciones de este estudio se encuentran la gran heterogeneidad de los pacientes y las características del trasplante, comenzando por las múltiples indicaciones de TCPH incluyendo las neoplasias sólidas y las enfermedades hematológicas benignas, los esquemas de acondicionamiento, la profilaxis contra EICH empleada y el manejo de las complicaciones, todo esto debido a que nuestro CM ABC es una institución privada donde las decisiones terapéuticas dependen primordialmente del grupo de médicos tratantes. Por otra parte el tiempo y la rigidez del seguimiento dependen en gran medida del mismo grupo de médicos, responsables de cada paciente.

Como se podrá visualizar, el estudio comprende una población muy variada y es posible que sean necesarios diversos subanálisis por enfermedad de base, por tipo de trasplante, por grupo etario, entre otros criterios de estudio, para obtener mayor información con resultados significativos.

CONCLUSIONES

Las características demográficas de la población sometida a TCPH en el CM ABC son similares a las reportadas en la literatura nacional e internacional, sin embargo es importante señalar que se deberán realizar nuevos estudios en nuestra población que analicen las características demográficas y los desenlaces por tipos e indicación de trasplantes, así como por grupos etarios.

En cuanto a las complicaciones infecciosas, la incidencia de fiebre fue similar a la reportada en la literatura, sin embargo se denota una mayor identificación microbiológica comparándose con el resto de los estudios reportados. Es necesario afirmar que como ya se ha visto en estudios previos, el riesgo de mortalidad asociada a infecciones por bacilos gram-negativos y a infecciones polimicrobianas es mayor con significancia estadística; de igual modo las infecciones por *Aspergillus ssp* y por CMV mantienen una relación directa con el día de injerto y a tiempos más prolongados de neutropenia. Por otra parte se deberá realizar un estudio prospectivo que compruebe la cantidad de células CD34 infundidas con el riesgo de infecciones, ya que esto se ha descrito en pocos estudios, todos ellos retrospectivos.

Del mismo modo es importante señalar la relación que guarda la estancia intrahospitalaria prolongada con el riesgo de infecciones, particularmente las infecciones por BGN, por *clostridium difficile* y las micosis invasivas en el paciente sometido a trasplante de células progenitoras hematopoyéticas, el cual hay que recordar, cursa con diferentes grados de inmunosupresión de acuerdo a la fase de recuperación hematopoyética e inmunológica en la que se encuentre.

En cuanto a la tasa de mortalidad asociada al trasplante, las tasas reportadas en nuestros pacientes para el TCPH alogénico son muy similares a las reportadas en la literatura, sin embargo es necesario reforzar los métodos de selección y evaluación de los pacientes previa al trasplante autólogo ya que hemos observado una mayor tasa de complicaciones infecciosas y en consecuencia de mortalidad asociada al trasplante en nuestros pacientes al ser comparados con otros grupos de trasplantes de células progenitoras hematopoyéticas.

Es importante señalar que nuestro trabajo es el primer estudio realizado en nuestro Centro Médico de estas características, y el primero en evaluar los desenlaces de los trasplantes de células progenitoras hematopoyéticas en un hospital privado de la Ciudad de México. Es además una de las series de pacientes más grandes reportadas por un grupo de trasplante mexicano con un total de 115 pacientes trasplantados en el lapso de 7 años.

BIBLIOGRAFÍA

¹ Lowsky R, Negrin RS (USA 2010). Principles of Hematopoietic cell transplantation. En: Lichtman MA, Kipps TJ, Seligsohn U. William's Hematology, 8th edition. Chap 21. McGraw-Hill Companies.

² Osgood E, Riddle M, Mathew T. Aplastic anemia treated with daily transfusions and intravenous marrow; case report. *Ann Intern Med* 13:357, 1939.

-
- ³ Barnes D, Loutit J. Spleen protection: The cellular hypothesis. *Radiobiology Symposium*, p134, London 1955.
- ⁴ Thomas E, Lochte H. Supralethal whole body irradiation and isologous marrow transplantation in man. *J Clin Invest* 38:1709, 1959.
- ⁵ Kurnick N, Montano A, Gerdes J. Preliminary observations on the treatment of postirradiation hematopoietic depression in man by the infusion of stored autogenous marrow. *Ann Intern Med* 1958;49:973-986.
- ⁶ Haurani F. Thirty-one-year survival following chemotherapy and autologous marrow in malignant lymphoma. *Am J Hematol* 1997;55:35-8.
- ⁷ Gatti R, Meuwissen H, Allen H. Immunological reconstitution of sex-linked lymphopenic immunological deficiency. *Lancet* 1968; 2:1366-69.
- ⁸ Bortin M, Bach F, van Bekkum D, et al. 25th Anniversary of the first successful allogeneic marrow transplants. *Bone Marrow Transplant*. 1994;2:211-2.
- ⁹ Thomas E, Storb R, et al. Bone-marrow transplantation (parts I and II). *N Engl J Med* 1975;292(16):832-843.
- ¹⁰ Hansen J, Clift R, Thomas E. Transplantation of marrow from an unrelated donor to a patient with acute leukemia. *N Engl J Med* 1980;303(10):565-7.
- ¹¹ O'Reilly R, Dupont B, Pahwa S, et al. Reconstitution in severe combined immunodeficiency by transplantation of marrow from an unrelated donor. *N Engl J Med* 1977;297(24):1311-8.
- ¹² Appelbaum F, Herzig G, Ziegler J, et al. Successful engraftment of cryopreserved autologous marrow in patients with malignant lymphoma. *Blood* 1978;52(1):85-95.
- ¹³ Appelbaum F, Deisseroth A, Graw R, et al. Prolonged complete remission following high dose chemotherapy of Burkitt's lymphoma in relapse. *Cancer* 1978;41(3):1059-63.
- ¹⁴ The Center for International Blood and Marrow Transplant Research Progress Report: January–December 2008.
http://www.cibmtr.org/About/ProceduresProgress/Documents/2008_CIBMTR_Annual_R.pdf
- ¹⁵ Pasquini MC, Wang Z. Current use and outcome of hematopoietic stem cell transplantation: CIBMTR Summary Slides, 2013. Available at: <http://www.cibmtr.org>
- ¹⁶ Baum C, Weissman I, Tsukamoto A, et al. Isolation of a candidate human hematopoietic stem-cell population. *Proc Natl Acad Sci*. 1992;89(7):2804-8.
- ¹⁷ Mayani H, Flores-Figueroa E, Pelayo R, Montesinos JJ, Flores-Guzman P, Chavez-González A. Hematopoiesis. *Cancerología* 2007;2:95-107.
- ¹⁸ Sackstein R. The marrow is skin to skin: HCELL and the biology of hematopoietic stem cell homing. *J Invest Dermatol Symp Proc* 2004;9(3):215-23.
- ¹⁹ Lapidot T. Mechanism of human stem cell migration and repopulation of NOD/SCID and B2mnull NOD/SCID mice. The role of SDF-1/CXCR4 interactions. *Ann N Y Acad Sci* 2001;938:83-95
- ²⁰ Horowitz MM, Confer DL. Evaluation of hematopoietic stem cell donors. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2005, 469.
- ²¹ Calandra G, McCarty J, McGuirk J, et al. AMD3100 plus G-CSF can successfully mobilize CD34+ cells from non-Hodgkin's lymphoma, Hodgkin's disease and myeloma patients previously failing mobilization with chemotherapy and/or cytokine treatment: Compassionate use data. *Bone Marrow Transplant* 2008;41(4):331-8.
- ²² Lucas D, Battista M, Shi PA, et al. Mobilized hematopoietic stem cell yield depends on species-specific circadian timing. *Cell Stem Cell*. 2008;3(4):364-6.
- ²³ Shpall EJ, Champlin R, Glaspy JA. Effect of CD34+ peripheral blood progenitor cell dose on hematopoietic recovery. *Biol Blood Marrow Transplant* 1998;4(2):84-92.

-
- ²⁴ Watts MJ, Sullivan AM, Jamieson E, et al. Progenitor-cell mobilization after low-dose cyclophosphamide and granulocyte colony-stimulating factor: An analysis of progenitor-cell quantity and quality and factors predicting for these parameters in 101 pretreated patients with malignant lymphoma. *J Clin Oncol* 1997; 15:535-46.
- ²⁵ Schmitz N, Linch DC, Dreger P, et al. Randomized trial of filgrastim-mobilised peripheral blood progenitor cell transplantation versus autologous bone-marrow transplantation in lymphoma patients. *Lancet* 1996;347(8998):353-7
- ²⁶ Schmitz N, Bacigalupo A, Labopin M, et al. Transplantation of allogeneic peripheral blood progenitor cells. The EBMT experience. *Bone Marrow Transplant*. 1996; 17(Suppl 2):S40.
- ²⁷ Couban S, Simpson DR, Barnett MJ, et al. A randomized multicenter comparison of marrow and peripheral blood in recipients of matched sibling allogeneic transplants for myeloid malignancies. *Blood* 2002;100(5):1525-31.
- ²⁸ Gluckman E, Rocha V, Boyer-Chamard A, et al. Outcome of cord-blood transplantation from related and unrelated donors. Eurocord Transplant Group and the European Blood and Marrow Transplantation Group. *N Engl J Med* 1997;337(6):373-81.
- ²⁹ Wagner JE, Barker JN, DeFor TE, et al. Transplantation of unrelated donor umbilical cord blood in 102 patients with malignant and nonmalignant diseases: Influence of CD34 cell dose and HLA disparity on treatment-related mortality and survival. *Blood* 2002; 100:1611-18.
- ³⁰ Haylock DN, Nilsson SK. Expansion of umbilical cord blood for clinical transplantation. *Curr Stem Cell Res Ther* 2007;2(4):324-35.
- ³¹ Aversa F, Velardi A, Tabilio A, et al. Haploidentical stem cell transplantation in leukemia. *Blood Rev* 2001;15(3):111-9.
- ³² Aversa F. Haploidentical haematopoietic stem cell transplantation for acute leukaemia in adults: Experience in Europe and the United States. *Bone Marrow Transplant*, 2008;41(5):473-81
- ³³ Nauta AJ, Fibbe WE. Immunomodulatory properties of mesenchymal stromal cells. *Blood* 2007;110(10):3499-506.
- ³⁴ Lazarus HM, Koc ON, Devine SM, et al. Cotransplantation of HLA-identical sibling culture-expanded mesenchymal stem cells and hematopoietic stem cells in hematologic malignancy patients. *Biol Blood Marrow Transplant* 2005;11(5):389-98.
- ³⁵ Ball LM, Bernardo ME, Roelofs H, et al. Cotransplantation of ex vivo expanded mesenchymal stem cells accelerates lymphocyte recovery and may reduce the risk of graft failure in haploidentical hematopoietic stem-cell transplantation. *Blood* 2007;110(7):2764-7.
- ³⁶ Frei EI. Pharmacologic strategies for high-dose chemotherapy. En. High-dose Cancer Therapy: Pharmacology, Hematopoietins, Stem Cells. Edited by JO Armitage, KH Antman, p 3. Williams & Wilkins, Baltimore, MD, 1995
- ³⁷ Rill DR, Moen RC, Buschle M, et al. An approach for the analysis of relapse and marrow reconstitution after autologous marrow transplantation using retrovirus-mediated gene transfer. **Blood** 1992;79(10):2694-700.
- ³⁸ Gorin NC, Aegerter P, Auvert B, et al. Autologous marrow transplantation for acute myelocytic leukemia in first remission: A European survey of the role of marrow purging. *Blood* 1990;75(8):1606-14.
- ³⁹ Gribben JG, Freedman AS, Neuberg D, et al. Immunologic purging of marrow assessed by PCR before autologous marrow transplantation for B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 1991;325(22):1525-33..
- ⁴⁰ Vescio R, Schiller G, Stewart AK, et al. Multicenter phase III trial to evaluate CD34(+) selected versus unselected autologous peripheral blood progenitor cell transplantation in myeloma. *Blood* 1999;93(6):1858-68.

-
- ⁴¹ van Heeckeren WJ, Vollweiler J, Fu P, et al. Randomized comparison of two B-cell purging protocols for patients with B-cell non-Hodgkin lymphoma: In vivo purging with rituximab versus ex vivo purging with CliniMACS CD34 cell enrichment device. *Br J Haematol* 132:42, 2006.
- ⁴² Holmberg LA, Boeckh M, Hooper H, et al. Increased incidence of cytomegalovirus disease after autologous CD34-selected peripheral blood stem cell transplantation. *Blood* 1999;94(12):4029-35.
- ⁴³ Crippa F, Holmberg L, Carter RA, et al. Infectious complications after autologous CD34-selected peripheral blood stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2002;8(5):281-9..
- ⁴⁴ Murphy WJ, Kumar V, Bennett M. Acute rejection of murine marrow allografts by natural killer cells and T cells. Differences in kinetics and target antigens recognized. *J Exp Med* 1987;166(5):1499-509.
- ⁴⁵ Gale RP, Horowitz MM, Ash RC, et al. Identical-twin marrow transplants for leukemia. *Ann Intern Med* 1994;120(8):646-52.
- ⁴⁶ Clift RA, Buckner CD, Appelbaum FR, et al. Long-term follow-up of a randomized trial of two irradiation regimens for patients receiving allogeneic marrow transplants during first remission of acute myelogenous leukemia. *Blood* 1998;92(4):1455-6.
- ⁴⁷ Duell T, van Lint MT, Ljungman P, et al. Health and functional status of long-term survivors of marrow transplantation. EBMT Working Party on Late Effects and EULEP Study Group on Late Effects. European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Ann Intern Med* 1997;126(3):184-92.
- ⁴⁸ Appelbaum FR, Badger CC, Bernstein ID, et al. Is there a better way to deliver total body irradiation? *Bone Marrow Transplant* 1992;10(Suppl 1):77.
- ⁴⁹ Jamieson CH, Amylon MD, Wong RM, et al. 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. *Exp Hematol* 2003 Oct;31(10):981-6.
- ⁵⁰ Press OW, Eary JF, Appelbaum FR, et al. Radiolabeled-antibody therapy of B-cell lymphoma with autologous marrow support. *N Engl J Med* 1993;329(17):1219-24
- ⁵¹ Jagannath S, Dicke KA, Armitage JO, et al. High-dose cyclophosphamide, carmustine, and etoposide and autologous marrow transplantation for relapsed Hodgkin's disease. *Ann Intern Med* 1986 Feb;104(2):163-8.
- ⁵² Santos GW, Tutschka PJ, Brookmeyer R, et al. Marrow transplantation for acute nonlymphocytic leukemia after treatment with busulfan and cyclophosphamide. *N Engl J Med* 1983;309(22):1347-53.
- ⁵³ Lattery JT, Clift RA, Buckner CD, et al. Marrow transplantation for chronic myeloid leukemia: The influence of plasma busulfan levels on the outcome of transplantation. *Blood* 1997;89(8):3055-60.
- ⁵⁴ Maloney DG, Molina AJ, Sahebi F, et al. Allografting with nonmyeloablative conditioning following cytoreductive autografts for the treatment of patients with myeloma. *Blood* 2003;102(9):3447-54
- ⁵⁵ Khouri IF, Keating M, Korbling M, et al. Transplant-lite: Induction of graft-versus-malignancy using fludarabine-based nonablative chemotherapy and allogeneic blood progenitor-cell transplantation as treatment for lymphoid malignancies. *J Clin Oncol* 1998;16(8):2817-24.
- ⁵⁶ Khouri IF, McLaughlin P, Saliba RM, et al. Eight-year experience with allogeneic stem cell transplantation for relapsed follicular lymphoma after nonmyeloablative conditioning with fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab. *Blood* 2008;111(12):5530-6.
- ⁵⁷ Schetelig J, Bornhauser M, Kiehl M, et al. Reduced-intensity conditioning with busulfan and fludarabine with or without antithymocyte globulin in HLA-identical sibling transplantation—A retrospective analysis. *Bone Marrow Transplant* 2004;33(5):483-90.

-
- ⁵⁸ Mielcarek M, Martin PJ, Leisenring W, et al. Graft-versus-host disease after nonmyeloablative versus conventional hematopoietic stem cell transplantation. *Blood* 2003;102(2):756-62.
- ⁵⁹ Schetelig J, Bornhauser M, Kiehl M, et al. Reduced-intensity conditioning with busulfan and fludarabine with or without antithymocyte globulin in HLA-identical sibling transplantation—A retrospective analysis. *Bone Marrow Transplant* 2004;33(5):483-90.
- ⁶⁰ Hegenbart U, Niederwieser D, Sandmaier BM, et al. Treatment for acute myelogenous leukemia by low-dose, total-body, irradiation-based conditioning and hematopoietic cell transplantation from related and unrelated donors. *J Clin Oncol* 2006;24(3):444-53.
- ⁶¹ Baron F, Little MT, Storb R. Kinetics of engraftment following allogeneic hematopoietic cell transplantation with reduced-intensity or nonmyeloablative conditioning. *Blood Rev* 2005;19(3):153-64.
- ⁶² Kohrt HE, Turnbull BB, Heydari K, et al. TLI and ATG conditioning with low risk of graft-versus-host disease retains anti-tumor reactions after allogeneic hematopoietic cell transplantation from related and unrelated donors. *Blood* 2009;114(5):1099-109.
- ⁶³ Derenzini E, Musuraca G, Fanti S, et al. Pretransplantation positron emission tomography scan is the main predictor of autologous stem cell transplantation outcome in aggressive B-cell non-Hodgkin lymphoma. *Cancer* 2008;113(9):2496-503.
- ⁶⁴ Appelbaum FR (USA 2012). Trasplante de células hematopoyéticas. En: Longo DL, Kasper DL, Fauci AS et al. Harrison, Principios de Medicina Interna. 18ª edición. Pag 958-964, McGraw-Hill Companies.
- ⁶⁵ Kusnierz-Glaz CR, Schlegel PG, Wong RM, et al. Influence of age on the outcome of 500 autologous marrow transplant procedures for hematologic malignancies. *J Clin Oncol* 1997;15(1):18-25.
- ⁶⁶ Corradini P, Zallio F, Mariotti J, et al. Effect of age and previous autologous transplantation on nonrelapse mortality and survival in patients treated with reduced-intensity conditioning and allografting for advanced hematologic malignancies. *J Clin Oncol* 2005;23(27):6690-8.
- ⁶⁷ Dickson TM, Kusnierz-Glaz CR, Blume KG, et al. Impact of admission body weight and chemotherapy dose adjustment on the outcome of autologous marrow transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 1999;5(5):299-305.
- ⁶⁸ Antoine C, Muller S, Cant A, et al. Long-term survival and transplantation of haemopoietic stem cells for immunodeficiencies: Report of the European experience 1968–99. *Lancet* 2003;361(9357):553-60.
- ⁶⁹ Appelbaum FR (USA 2012). Trasplante de células hematopoyéticas. En: Longo DL, Kasper DL, Fauci AS et al. Harrison, Principios de Medicina Interna. 18ª edición. Pag 958-964, McGraw-Hill Companies.
- ⁷⁰ Storb RF, Lucarelli G, McSweeney PA, et al. Hematopoietic cell transplantation for benign hematological disorders and solid tumors. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 372, 2003.
- ⁷¹ Gaziev J, Sodani P, Lucarelli G. Hematopoietic stem cell transplantation in thalassemia. *Bone Marrow Transplant* 42(Suppl 1):S41, 2008.
- ⁷² Bhatia M, Walters MC. Hematopoietic cell transplantation for thalassemia and sickle cell disease: Past, present and future. *Bone Marrow Transplant* 2008;41(2):109-17.
- ⁷³ Milligan DW, Grimwade D, Cullis JO, et al. Guidelines on the management of acute myelogenous leukaemia in adults. *Br J Haematol* 2006;135(4):450-74.
- ⁷⁴ Fung HC, Stein A, Slovak M, et al. A long-term follow-up report on allogeneic stem cell transplantation for patients with primary refractory acute myelogenous leukemia: Impact of cytogenetic characteristics on transplantation outcome. *Biol Blood Marrow Transplant* 2003;9(12):766-71.

-
- ⁷⁵ Cassileth PA, Harrington DP, Appelbaum FR et al. Chemotherapy compared with autologous or allogeneic marrow transplantation in the management of acute myelogenous leukemia in first remission. *N Engl J Med* 1998;339(23):1649-56.
- ⁷⁶ Suci S, Mandelli F, de Witte T, et al. Allogeneic compared with autologous stem cell transplantation in the treatment of patients younger than 46 years with acute myelogenous leukemia (AML) in first complete remission (CR1): An intention-to-treat analysis of the EORTC/GIMEMAAML-10 trial. *Blood* 2003;102(4):1232-40..
- ⁷⁷ Goldstone AH, Richards SM, Lazarus HM et al. In adults with standard-risk acute lymphoblastic leukemia, the greatest benefit is achieved from a matched sibling allogeneic transplantation in first complete remission, and an autologous transplantation is less effective than conventional consolidation/maintenance chemotherapy in all patients: Final results of the International ALL Trial (MRC UKALL XII/ECOG E2993). *Blood* 2008;111(4):1827-33.
- ⁷⁸ Schiffer CA. Differences in outcome in adolescents with acute lymphoblastic leukemia: A consequence of better regimens? Better doctors? Both? *J Clin Oncol* 2003;21(5):760-1.
- ⁷⁹ Lee S, Kim YJ, Min CK et al. The effect of first-line imatinib interim therapy on the outcome of allogeneic stem cell transplantation in adults with newly diagnosed Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2005;105(9):3449-57.
- ⁸⁰ Germing U, Hildebrandt B, Pfeilstöcker M, et al. Refinement of the international prognostic scoring system (IPSS) by including LDH as an additional prognostic variable to improve risk assessment in patients with primary myelodysplastic syndromes (MDS). *Leukemia* 2005; 19: 2223–31.
- ⁸¹ 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: 2662–70.
- ⁸² Adès L, Itzykson R, Fenaux P. Myelodysplastic syndromes. *Lancet*. 2014 Jun 28;383(9936):2239-52.
- ⁸³ Saber W, Le Rademacher J, Sekeres M. Multicenter Biologic Assignment Trial Comparing Reduced-Intensity Allogeneic Hematopoietic Cell Transplant to Hypomethylating Therapy or Best Supportive Care in Patients Aged 50 to 75 with Intermediate-2 and High-Risk Myelodysplastic Syndrome: Blood and Marrow Transplant Clinical Trials Network #1102 Study Rationale, Design, and Methods. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2014. pii: S1083-8791(14)00360-7.
- ⁸⁴ Child JA, Morgan GJ, Davies FE, et al. High-dose chemotherapy with hematopoietic stem-cell rescue for myeloma. *N Engl J Med* 2003;348(19):1875-83.
- ⁸⁵ Cavo M, Tosi P, Zamagni E, et al. Prospective, randomized study of single compared with double autologous stem-cell transplantation for myeloma: Bologna 96 clinical study. *J Clin Oncol* 2007;25(17):2434-41.
- ⁸⁶ Dean RM, Bishop MR. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for lymphoma. *Clin Lymphoma*. 2004;4(4):238-49.
- ⁸⁷ Yuen AR, Rosenberg SA, Hoppe RT, et al. Comparison between conventional salvage therapy and high-dose therapy with autografting for recurrent or refractory Hodgkin's disease. *Blood* 1997;89(3):814-22.
- ⁸⁸ Stiff, J. M. Unger, J. Cook, et al. Randomized phase III U.S./Canadian intergroup trial (SWOG S9704) comparing CHOP ± R for eight cycles to CHOP ± R for six cycles followed by autotransplant for patients with high-intermediate (H-Int) or high IPI grade diffuse aggressive non-Hodgkin lymphoma (NHL). *Journal of Clinical Oncology*, 2011 ASCO Annual Meeting Abstracts. Vol 29, No 15_suppl.

-
- ⁸⁹ Dreyling M, Lenz G, Hoster E, Van Hoof A, et al. Early consolidation by myeloablative radiochemotherapy followed by autologous stem cell transplantation in first remission significantly prolongs progression free survival in mantle cell lymphoma: results of a prospective randomized trial of the European MCL Network. *Blood* 2005; 105: 2677-2684
- ⁹⁰ Stein RS, Greer JP, Goodman S, et al. Intensified preparative regimens and allogeneic transplantation in refractory or relapsed intermediate and high grade non-Hodgkin's lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2001; 41:343-352.
- ⁹¹ Horwitz SM, Negrin RS, Blume KG, et al. Rituximab as adjuvant to high-dose therapy and autologous hematopoietic cell transplantation for aggressive non-Hodgkin lymphoma. *Blood* 2004;103(3):777-83.
- ⁹² Ruiz-Delgado GJ, Gómez-Almaguer D, Tarín-Arzaga LC, et al. Is there a benefit to adding rituximab to CHOP in the overall survival of patients with B-cell non-Hodgkin's lymphoma in a developing country? *Hematology*. 2012;17(4):193-7
- ⁹³ Chopra R, Goldstone AH, Pearce R, et al. Autologous versus allogeneic bone marrow transplantation for non-Hodgkin's lymphoma: a case-controlled analysis of the European Bone Marrow Transplant Group Registry data. *J Clin Oncol* 1992; 10:1690-1695.
- ⁹⁴ Schimmer AD, Jamal S, Messner H, et al. Allogeneic or autologous bone marrow transplantation (BMT) for non-Hodgkin's lymphoma (NHL): results of a provincial strategy. Ontario BMT Network, Canada. *Bone Marrow Transplant* 2000; 26:859-864.
- ⁹⁵ Sirohi B, Cunningham D, Powles R, et al. Long-term outcome of autologous stem-cell transplantation in relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol* 2008;19:1312-1319
- ⁹⁶ Milpied N, Fielding AK, Pearce RM, et al. Allogeneic bone marrow transplant is not better than autologous transplant for patients with relapsed Hodgkin's disease. European Group for Blood and Bone Marrow Transplantation. *J Clin Oncol* 1996; 14:1291-1296.
- ⁹⁷ Devetten MP, Hari PN, Carreras J, et al. Unrelated donor reduced-intensity allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for relapsed and refractory Hodgkin lymphoma. *Biol Blood Marrow Transplant* 2009;15(1):109-17.
- ⁹⁸ De Bernardi B, Carli M, Casale F, et al. Standard-dose and high-dose peptichemio and cisplatin in children with disseminated poor-risk neuroblastoma: two studies by the Italian Cooperative Group for Neuroblastoma. *J Clin Oncol*. 1992;10(12):1870-8.
- ⁹⁹ Philip T, Zucker JM, Bernard JL. Improved survival at 2 and 5 years in the LMCE1 unselected group of 72 children with stage IV neuroblastoma older than 1 year of age at diagnosis: is cure possible in a small subgroup? *J Clin Oncol*. 1991;9(6):1037-44.
- ¹⁰⁰ Matthay KK, Seeger RC, Reynolds CP. Allogeneic versus autologous purged bone marrow transplantation for neuroblastoma: a report from the Childrens Cancer Group. *J Clin Oncol*. 1994;12(11):2382-9.
- ¹⁰¹ Cornbleet M., Corringham H.G., Prentice H.G. Treatment of Ewing's sarcoma with high dose melphalan and autologous bone marrow rescue. *Cancer Treat Rep*. 1981;63:241-244.
- ¹⁰² Gardner SL, Carreras J, Boudreau C. Myeloablative therapy with autologous stem cell rescue for patients with Ewing sarcoma. *Bone Marrow Transplant*. 2008;41:867-872.
- ¹⁰³ Kim NK, Kim HS, Suh CO. Clinical results of high-dose chemotherapy followed by autologous peripheral blood stem cell transplantation in children with advanced stage rhabdomyosarcoma. *J Korean Med Sci*. 2012;27(9):1066-72.
- ¹⁰⁴ Davies SM, Kollman C, Anasetti C. Engraftment and survival after unrelated-donor bone marrow transplantation: a report from the national marrow donor program. *Blood*. 2000;96(13):4096-102.

-
- ¹⁰⁵ Baron F, Little MT, Storb R. Kinetics of engraftment following allogeneic hematopoietic cell transplantation with reduced-intensity or nonmyeloablative conditioning. *Blood Rev* 2005;19(3):153-64.
- ¹⁰⁶ Laughlin MJ, Eapen M, Rubinstein P, et al. Outcomes after transplantation of cord blood or bone marrow from unrelated donors in adults with leukemia. *New Engl J Med* 2004; 3512: 2265–2275.
- ¹⁰⁷ Waki F, Masuoka K, Fukuda T et al. Feasibility of reduced-intensity cord blood transplantation as salvage therapy for graft failure: results of a nationwide survey of adult patients. *Biol Blood Marrow Transplant* 2011; 17: 841–851.
- ¹⁰⁸ Pottinger B, Walker M, Campbell M, et al. The storage and re-infusion of autologous blood and BM as back-up following failed primary hematopoietic stem-cell transplantation: A survey of European practice. *Cytotherapy* 4:127, 2002.
- ¹⁰⁹ Davies SM, Weisdorf DJ, Haake RJ, et al. Second infusion of bone marrow for treatment of graft failure after allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 1994;14:73-77.
- ¹¹⁰ Xiao Y, Song J, Jiang Z, et al. Risk-factor analysis of poor graft function after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Int J Med Sci*. 2014;11(6):652-7.
- ¹¹¹ Castell PA, Basté-Dencás MA, Creus-Voles M. Prevención y tratamiento de la mucositis en el paciente onco-hematológico. *Farmacia hosp* 2001; 25(3):139-149.
- ¹¹² Shulman HM, Fisher LB, Schoch HG, et al. Veno-occlusive disease of the liver after marrow transplantation: Histological correlates of clinical signs and symptoms. *Semin Liver Dis*. 2002;22(1):27-42.
- ¹¹³ McCune JS, Batchelder A, Deeg HJ, et al. Cyclophosphamide following targeted oral busulfan as conditioning for hematopoietic cell transplantation: Pharmacokinetics, liver toxicity, and mortality. *Biol Blood Marrow Transplant* 13:853, 2007.
- ¹¹⁴ McDonald GB, Hinds MS, Fisher LD, et al. Veno-occlusive disease of the liver and multiorgan failure after marrow transplantation: A cohort study of 355 patients. *Ann Intern Med* 1993;118(4):255-67.
- ¹¹⁵ Attal M, Hugué F, Rubie H, et al. Prevention of hepatic veno-occlusive disease after marrow transplantation by continuous infusion of low-dose heparin: A prospective, randomized trial. *Blood* 1992;79(11):2834-40
- ¹¹⁶ Ruutu T, Eriksson B, Remes K, et al. Ursodeoxycholic acid for the prevention of hepatic complications in allogeneic stem cell transplantation. *Blood* 2002;100(6):1977-83.
- ¹¹⁷ Kantrow SP, Hackman RC, Boeckh M, et al. Idiopathic pneumonia syndrome: Changing spectrum of lung injury after marrow transplantation. *Transplantation* 1997;63(8):1079-86.
- ¹¹⁸ Weiner RS, Horowitz MM, Gale RP, et al. Risk factors for interstitial pneumonia following marrow transplantation for severe aplastic anaemia. *Br J Haematol* 1989;71(4):535-43
- ¹¹⁹ Majhail NS, Parks K, Defor TE, et al. Diffuse alveolar hemorrhage and infection-associated alveolar hemorrhage following hematopoietic stem cell transplantation: Related and high-risk clinical syndromes. *Biol Blood Marrow Transplant* 2006;12(10):1038-46.
- ¹²⁰ Dykewicz CA; National Center for Infectious Diseases, Centers for Disease Control and Prevention; Infectious Diseases Society of America; American Society for Blood and Marrow Transplantation. Guidelines for preventing opportunistic infections among hematopoietic stem cell transplant recipients: focus on community respiratory virus infections. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2001;7 Suppl:19S-22S.
- ¹²¹ Mackall C, Fry T, Gress R, et al. Background to hematopoietic cell transplantation, including post transplant immune recovery. *Bone Marrow Transplant*. 2009;44(8):457-62.

-
- ¹²² Auner HW, Sill H, Mulabecirovic A, et al. Infectious complications after autologous hematopoietic stem cell transplantation: comparison of patients with acute myeloid leukemia, malignant lymphoma, and multiple myeloma. *Ann Hematol.* 2002;81(7):374-7.
- ¹²³ Reusser P, Attenhofer R, Hebart H, et al. Cytomegalovirus-specific T-cell immunity in recipients of autologous peripheral blood stem cell or marrow transplants. *Blood* 1997;89(10):3873-9.
- ¹²⁴ Rizzo JD, Wingard JR, Tichelli A, et al. Recommended screening and preventive practices for long-term survivors after hematopoietic cell transplantation: Joint recommendations of the European Group for Blood and Marrow Transplantation, the Center for International Blood and Marrow Transplant Research, and the American Society of Blood and Marrow Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2006;12(2):138-51.
- ¹²⁵ Fraser GA, Walker II. Cytomegalovirus prophylaxis and treatment after hematopoietic stem cell transplantation in Canada: A description of current practices and comparison with Centers for Disease Control/Infectious Diseases Society of America/American Society for Blood and Marrow Transplantation guideline recommendations. *Biol Blood Marrow Transplant* 2004;10(5):287-97.
- ¹²⁶ Sester M, Gartner BC, Sester U, et al. Is the cytomegalovirus serologic status always accurate? A comparative analysis of humoral and cellular immunity. *Transplantation.* 2003; 76(8):1229–1230.
- ¹²⁷ Ljungman P, Brand R, Hock J, et al. Donor CMV status influences the outcome of allogeneic stem cell transplantation; a study by the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Clin Infect Dis.* 2014; pii: ciu364.
- ¹²⁸ Boeckh M, Ljungman P. How we treat cytomegalovirus in hematopoietic cell transplant recipients. *Blood.* 2009; 113(23):5711–5719.
- ¹²⁹ Ross SA, Novak SP, Pati S, et al. Diagnosis of cytomegalovirus infections. *Infect Disord Drug Targets.* 2011;11(5):466-74.
- ¹³⁰ Boeckh M, Leisenring W, Riddell SR, et al. Late cytomegalovirus disease and mortality in recipients of allogeneic hematopoietic stem cell transplants: Importance of viral load and T-cell immunity. *Blood* 2003;101(2):407-14.
- ¹³¹ Nichols WG, Corey L, Gooley T, et al. High risk of death due to bacterial and fungal infection among cytomegalovirus (CMV)-seronegative recipients of stem cell transplants from seropositive donors: Evidence for indirect effects of primary CMV infection. *J Infect Dis* 2002;185(3):273-82.
- ¹³² Saral R, Burns WH, Laskin OL, et al. Acyclovir prophylaxis of herpes-simplex-virus infections. *N Engl J Med* 1981;305(2):63-7.
- ¹³³ Center for International Blood and Marrow Transplant Research (CIBMTR); National Marrow Donor Program (NMDP); European Blood and Marrow Transplant Group (EBMT); American Society of Blood and Marrow Transplantation (ASBMT); Canadian Blood and Marrow Transplant Group (CBMTG); Infectious Disease Society of America (IDSA); Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA); Association of Medical Microbiology and Infectious Diseases Canada (AMMI); Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Guidelines for preventing infectious complications among hematopoietic cell transplant recipients: a global perspective. *Bone Marrow Transplant.* 2009;44(8):453-558.
- ¹³⁴ Zaia J, Baden L, Boeckh MJ, et al. Viral disease prevention after hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2009;44(8): 471-482
- ¹³⁵ Ljungman P, Lonnqvist B, Gahrton G, et al. Clinical and subclinical reactivations of varicella-zoster virus in immunocompromised patients. *J Infect Dis* 1986;153(5):840-7.
- ¹³⁶ Tomonari A, Iseki T, Takahashi S, et al. Varicella-zoster virus infection in adult patients after unrelated cord blood transplantation: A single institute experience in Japan. *Br J Haematol* 2003;122(5):802-5.

-
- ¹³⁷ Boeckh M, Kim HW, Flowers ME, et al. Long-term acyclovir for prevention of varicella zoster virus disease after allogeneic hematopoietic cell transplantation—A randomized double-blind placebo-controlled study. *Blood* 2006;107(5):1800-5.
- ¹³⁸ Kanda Y, Mineishi S, Saito T, et al. Long-term low-dose acyclovir against varicella-zoster virus reactivation after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2005;35(11):1065-9.
- ¹³⁹ Collin BA, Leather HL, Wingard JR, et al. Evolution, incidence, and susceptibility of bacterial bloodstream isolates from 519 marrow transplant patients. *Clin Infect Dis* 2001;33(7):947-53.
- ¹⁴⁰ Bucaneve G, Castagnola E, Viscoli C, et al. Quinolone prophylaxis for bacterial infections in afebrile high risk neutropenic patients. *Eur J Cancer* 2007; 5(Suppl 5): 5–12.
- ¹⁴¹ Engelhard D, Akova M, Boeckh MJ. Bacterial infection prevention after hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2009;44(8):467-70.
- ¹⁴² Ochs L, Shu XO, Miller J, et al. Late infections after allogeneic marrow transplantations: Comparison of incidence in related and unrelated donor transplant recipients. *Blood* 1995;86(10):3979-86.
- ¹⁴³ Koh AY, Köhler JR, Coggshall KT, et al. Mucosal damage and neutropenia are required for *Candida albicans* dissemination. *Pathog* 2008; 4:e35.
- ¹⁴⁴ Pappas PG, Rotstein CM, Betts RF, et al. Micafungin versus caspofungin for treatment of candidemia and other forms of invasive candidiasis. *Clin Infect Dis* 2007; 45:883–93.
- ¹⁴⁵ Safdar A, Armstrong D. Infections in patients with hematologic neoplasms and hematopoietic stem cell transplantation: neutropenia, humoral, and splenic defects. *Clin Infect Dis*. 2011 Oct;53(8):798-806.
- ¹⁴⁶ Hope WW, Petraitis V, Petraitiene R, et al. The initial 96 hours of invasive pulmonary aspergillosis: histopathology, comparative kinetics of galactomannan and (1-3) b-d-glucan and consequences of delayed antifungal therapy. *Antimicrob Agents Chemother* 2010; 54:4879–86.
- ¹⁴⁷ Maschmeyer G, Beinert T, Buchheidt D, et al. Diagnosis and antimicrobial therapy of lung infiltrates in febrile neutropenic patients: Guidelines of the infectious diseases working party of the German Society of Haematology and Oncology. *Eur J Cancer* 2009; 45:2462–72.
- ¹⁴⁸ Patterson TF, Boucher HW, Herbrecht R, et al. Strategy of following voriconazole versus amphotericin B therapy with other licensed anti-fungal therapy for primary treatment of invasive aspergillosis: Impact of other therapies on outcome. *Clin Infect Dis* 2005; 41:1448–52.
- ¹⁴⁹ Center for International Blood and Marrow Transplant Research; National Marrow Donor Program; European Blood and Marrow Transplant Group; American Society of Blood and Marrow Transplantation; Canadian Blood and Marrow Transplant Group; Infectious Disease Society of America; Society for Healthcare Epidemiology of America; Association of Medical Microbiology and Infectious Diseases Canada; Centers for Disease Control and Prevention. Marr KA, Bow E, Chiller T, Maschmeyer G, Ribaud P, Segal B, Steinbach W, Wingard JR, Nucci M. Fungal infection prevention after hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2009;44(8):483-7.
- ¹⁵⁰ Ferrara JL, Levine JE, Reddy P, et al. Graft-versus-host disease. *Lancet* 2009;373(9674):1550-61.
- ¹⁵¹ den Haan JM, Sherman NE, Blokland E, et al. Identification of a graft versus host disease-associated human minor histocompatibility antigen. *Science* 1995;268(5216):1476-80.
- ¹⁵² Nash RA, Pepe MS, Storb R, et al. Acute graft-versus-host disease: Analysis of risk factors after allogeneic marrow transplantation and prophylaxis with cyclosporine and methotrexate. *Blood* 1992;80(7):1838-45.
- ¹⁵³ Rowlings PA, Przepiorka D, Klein JP, et al. IBMTR Severity Index for grading acute graft-versus-host disease: Retrospective comparison with Glucksberg grade. *Br J Haematol* 1997;97(4):855-64.

-
- ¹⁵⁴ Jakubowski AA, Small TN, Young JW, et al. T cell depleted stem-cell transplantation for adults with hematologic malignancies: Sustained engraftment of HLA-matched related donor grafts without the use of antithymocyte globulin. *Blood* 2007;110(13):4552-9.
- ¹⁵⁵ Bacigalupo A. Management of acute graft-versus-host disease. *Br J Haematol* 2007;137(2):87-98.
- ¹⁵⁶ Lee SJ, Vogelsang G, Flowers ME. Chronic graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant* 2003;9(4):215-33.
- ¹⁵⁷ Przepiorka D, Anderlini P, Saliba R, et al. Chronic graft-versus-host disease after allogeneic blood stem cell transplantation. *Blood*. 2001;98:1695-1700.
- ¹⁵⁸ Shulman HM, Sullivan KM, Weiden PL, et al. Chronic graft-versus-host syndrome in man. A long-term clinicopathologic study of 20 Seattle patients. *Am J Med* 1980;69(2):204-17.
- ¹⁵⁹ Horwitz ME, Sullivan KM. Chronic graft-versus-host disease. *Blood Rev*. 2006;20(1):15-27.
- ¹⁶⁰ Kansu E, Gooley T, Flowers ME, et al. Administration of cyclosporine for 24 months compared with 6 months for prevention of chronic graft-versus-host disease: A prospective randomized clinical trial. *Blood* 2001;98(13):3868-70.
- ¹⁶¹ Vogelsang GB. How I treat chronic graft-versus-host disease. *Blood*. 2001;97:1196-1201.
- ¹⁶² Mundt AJ, Sibley G, Williams S, et al. Patterns of failure following high-dose chemotherapy and autologous marrow transplantation with involved field radiotherapy for relapsed/refractory Hodgkin's disease. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1995;33(2):261-70.
- ¹⁶³ Kohrt HE, Turnbull BB, Heydari K, et al. TLI and ATG conditioning with low risk of graft-versus-host disease retains anti-tumor reactions after allogeneic hematopoietic cell transplantation from related and unrelated donors. *Blood* 114:1099, 2009.
- ¹⁶⁴ Radich JP, Gooley T, Sanders JE, et al. Second allogeneic transplantation after failure of first autologous transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2000;6(3):272-9.
- ¹⁶⁵ Bellucci R, Wu CJ, Chiaretti S, et al. Complete response to donor lymphocyte infusion in myeloma is associated with antibody responses to highly expressed antigens. *Blood* 2004;103(2):656-63.
- ¹⁶⁶ Kolb HJ, Schattenberg A, Goldman JM, et al. Graft-versus-leukemia effect of donor lymphocyte transfusions in marrow grafted patients. *Blood* 1995;86(5):2041-50.
- ¹⁶⁷ Porter DL, Collins RH Jr, Shpilberg O, et al. Long-term follow-up of patients who achieved complete remission after donor leukocyte infusions. *Biol Blood Marrow Transplant* 1999;5(4):253-61.
- ¹⁶⁸ Sosa-Sánchez R, Córdova MS, Labardini JR, Chávez-Peón F. Trasplante de médula ósea en anemia aplásica. Reporte del primer caso en México. *Rev Invest Clin Mex* 1980; 32:49- 55.
- ¹⁶⁹ León-Rodríguez E, Sosa-Sánchez R, Gómez E, Ochoa-Sosa C. Trasplante de médula ósea en anemia aplásica. Experiencia en una institución mexicana. *Rev Invest Clin* 1993; 45: 559-64.
- ¹⁷⁰ Ruiz-Argüelles. Historia del trasplante de médula ósea en México. *Rev Biomed* 2005;16:207-213.
- ¹⁷¹ Hernández-Rivera EG. Trasplante de células progenitoras hematopoyéticas en anemia aplásica. *Rev Invest Clin Mex* 2005;57(2):298-304.
- ¹⁷² Gómez-Almaguer D, Ruiz-Argüelles GJ, Ruiz-Argüelles A, et al. Hematopoietic stem cell allografts using a non-myeloablative conditioning regimen can be safely performed on an outpatient basis. *Bone Marrow Transpl* 2000; 25:131-3.
- ¹⁷³ Ruiz-Argüelles GJ. "The Mexican approach" to conduct non-myeloablative stem cell transplantation. *Eur J Haematol* 2001; 67:5-6.

-
- ¹⁷⁴ Gómez-Almaguer D, Ruiz-Argüelles GJ, Gutierrez-Aguirre CH, Jaime-Perez JC. Trasplante no mieloablatoivo de células progenitoras hematopoyéticas. Mito y realidades. *Rev Invest Clin Mex* 2005;57(2):291-297.
- ¹⁷⁵ Ruiz-Delgado GJ, Mancias-Guerra C, Macias-Gallardo J, et al. Long-term results of placental blood allografting using reduced-intensity conditioning: multicenter experience in a developing country. *Hematology* 2011;16(3):155-59
- ¹⁷⁶ Novelo-Garza B, Limon-Flores A, Guerra-Marquez A, Sanchez-Valle E, et al Establishing a cord blood banking and transplantation program in Mexico: a single institution experience. *Transfusion*. 2008;48(2):228-36.
- ¹⁷⁷ Guerra-Marquez A, Novelo-Garza B, Malagón-Martínez A, et al. Cord blood banking and transplantation at the Mexican Institute of Social Security: the first 5 years. *Transfusion*. 2011;51(2):328-32.
- ¹⁷⁸ Rodríguez-Romo L, González-Llano O, Mancias-Guerra C, Jaime-Pérez JC, Gómez-Peña A, Ruíz-Argüelles G, Ruíz-Delgado G, Olaya A, et al. Pediatric hematopoietic SCT in Mexico: recent activity and main problems. *Bone Marrow Transplant*. 2011;46(4):607-9
- ¹⁷⁹ Vargas AO, Luna RR, Garcia MP, Cardos RC, et al. Consolidation treatment for high risk solid tumors in children with myeloablative chemotherapy and autologous hematopoietic progenitor stem cell transplantation. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2013;35(5):343-6.
- ¹⁸⁰ Center for International Blood and Marrow Transplant Research, CIBMTR : Participating Transplant Centers.
<http://www.cibmtr.org/About/WhoWeAre/Centers/Pages/index.aspx?country=Mexico>
- ¹⁸¹ Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, et al. Infectious Diseases Society of America. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2011;52(4):427-31.
- ¹⁸² Cohen SH, Gerding DN, Johnson S, et al. Society for Healthcare Epidemiology of America; Infectious Diseases Society of America. Clinical practice guidelines for Clostridium difficile infection in adults: 2010 update by the society for healthcare epidemiology of America (SHEA) and the infectious diseases society of America (IDSA). *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2010;31(5):431-55.
- ¹⁸³ Maertens J, Theunissen K, Verhoef G, et al. Galactomannan and computed tomography-based preemptive antifungal therapy in neutropenic patients at high risk for invasive fungal infection: a prospective feasibility study. *Clin Infect Dis* 2005; 41:1242–50.
- ¹⁸⁴ Bearman SI, Appelbaum FR, Buckner CD, et al. Regimen related toxicity in patients undergoing bone marrow transplantation. *J Clin Oncol* 1988;6:1562–1568
- ¹⁸⁵ Carlson RW, Larsen JK, McClure J, et al. International adaptations of NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2014;12(5):643-8.
- ¹⁸⁶ Barrington SF, Qian W, Somer EJ, et al. Concordance between four European centres of PET reporting criteria designed for use in multicentre trials in hodgkin lymphoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2010;37:1824-1833.
- ¹⁸⁷ Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, et al. Revised response criteria for malignant lymphoma. *J Clin Oncol* 2007;25(5):579-586.
- ¹⁸⁸ Campana D. Minimal residual disease in acute lymphoblastic leukemia. *Hematology Am Soc hematomol Educ Program* 2010;2:7-12.
- ¹⁸⁹ Cheson BD, Bennett JM, Kopecky KJ, et al. Revised recommendations of the international working group for diagnosis, standardization of response criteria, treatment outcomes and reporting standards for therapeutic trials in acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 2003;21(24):4642-4649.
- ¹⁹⁰ Sokal JE, Baccarani M, Russo D, et al. Staging and prognosis in chronic myelogenous leukemia. *Semin Hematol* 1988;25:49-61.

-
- ¹⁹¹ Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. World Health Organization Classification of tumours of haematopoietic and Lymphoid tissues. IARC Press, Lyon 2008.
- ¹⁹² Durie BG, Harousseau JL, Miguel JS, et al. International uniform response criteria for multiple myeloma. *Leukemia* 2006;20:1467-73.
- ¹⁹³ Greenberg P, Cox C, LeBeau M, et al. International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes. *Blood* 1997;89:2079-2088.
- ¹⁹⁴ Gratwohl A, Baldomero H, Schwendener A, Roet al; Joint Accreditation Committee of the International Society for Cellular Therapy; European Group for Blood and Marrow Transplantation. The EBMT activity survey 2007 with focus on allogeneic HSCT for AML and novel cellular therapies. *Bone Marrow Transplant.* 2009;43(4):275-91.
- ¹⁹⁵ Anasetti C, Logan BR, Lee SJ, et al. Peripheral- Blood Stem Cells versus Bone Marrow from Unrelated Donors. *New Engl J Med* 2012; 367: 1487-96.
- ¹⁹⁶ Ahmed SO, Ghavamzadeh A, Zaidi SZ, et al. Trends of hematopoietic stem cell transplantation in the Eastern Mediterranean region, 1984-2007. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2011;17(9):1352-61.
- ¹⁹⁷ Ganly P, Cole S, Trengrove A, Butler A. Outcomes of allogeneic haemopoietic stem cell transplants at a small New Zealand centre: does size matter? *Intern Med J.* 2014;44(7):683-9.
- ¹⁹⁸ Kumar L, Malik PS, Prakash G, et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation-what determines the outcome: an experience from North India. *Ann Hematol.* 2011;90(11):1317-28.
- ¹⁹⁹ Krüger W, Rüssmann B, Kröger N, et al. Early infections in patients undergoing bone marrow or blood stem cell transplantation – a 7 year single centre investigation of 409 cases. *Bone Marrow Transplant,* 1999; 23:589-597.
- ²⁰⁰ Ghazal SS, Stevens MP, Bearman GM, Edmond MB. Utility of surveillance blood cultures in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation. *Antimicrob Resist Infect Control.* 2014;3:20.
- ²⁰¹ Mendes ET, Dulley F, Basso M, et al. Healthcare-associated infection in hematopoietic stem cell transplantation patients: risk factors and impact on outcome. *Int J Infect Dis.* 2012;16(6):e424-8.
- ²⁰² El-Mahallawy H, Samir I, Abdel Fattah R, et al. Source, pattern and antibiotic resistance of blood stream infections in hematopoietic stem cell transplant recipients. *J Egypt Natl Canc Inst.* 2014;26(2):73-7.
- ²⁰³ Ali N, Adil SN, Shaikh MU. Bloodstream and central line isolates from hematopoietic stem cell transplant recipients: data from a developing country. *Transpl Infect Dis.* 2014;16(1):98-105.
- ²⁰⁴ Gupta A, Singh M, Singh H, et al. Infections in acute myeloid leukemia: An analysis of 382 febrile episodes. *Med Oncol* 2010;27(4):1037–1045.
- ²⁰⁵ Oliveira A, de Souza M, Carvalho-Dias VMH, et al. Epidemiology of bacteremia and factors associated with multi-drug- resistant gram-negative bacteremia in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Bone Marrow Transplant.* 2007; 39:775-781.
- ²⁰⁶ Lukenbill J, Rybicki L, Sekeres MA, Zaman MO, et al. Defining incidence, risk factors, and impact on survival of central line-associated blood stream infections following hematopoietic cell transplantation in acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2013;19(5):720-4.
- ²⁰⁷ Safdar N, Maki DG. The commonality of risk factors for nosocomial colonization and infection with antimicrobial-resistant *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus*, *Gram-Negative Bacilli*, *Clostridium difficile*, and *Candida*. *Ann. Intern. Med.* 2002;136:834-844.
- ²⁰⁸ Hong J, Moon SM, Ahn HK, et al. Comparison of characteristics of bacterial bloodstream infection between adult patients with allogeneic and autologous hematopoietic stem cell transplantation. *Blood Marrow Transplant.* 2013;19(6):994-9.

-
- ²⁰⁹ Kamboj M, Xiao K, Kaltsas A, et al. Clostridium difficile Infection after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplant: Strain Diversity and Outcomes Associated with NAP1/027. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2014 Jun 25. pii: S1083-8791(14)00375-9. doi: 10.1016/j.bbmt.2014.06.025. [Epub ahead of print]
- ²¹⁰ Alonso CD, Marr KA. Clostridium difficile infection among hematopoietic stem cell transplant recipients: beyond colitis. *Curr Opin Infect Dis*. 2013;26(4):326-31.
- ²¹¹ Zacharioudakis IM, Ziakas PD, Mylonakis E. Clostridium Difficile Infection in the Hematopoietic Unit: A Meta-Analysis of Published Studies. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2014 Jun 7. pii: S1083-8791(14)00348-6.
- ²¹² Dadwal SS, Tegtmeier B, Liu X, et al. Impact of pre-transplant serum ferritin level on risk of invasive mold infection after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Eur J Haematol*. 2014 Aug 1. doi: 10.1111/ejh.12421. [Epub ahead of print]
- ²¹³ Neofytos D, Treadway S, Ostrander D, et al. Epidemiology, outcomes, and mortality predictors of invasive mold infections among transplant recipients: a 10-year, single-center experience. *Transpl Infect Dis*. 2013;15(3):233-42.
- ²¹⁴ Omer AK, Ziakas PD, Anagnostou T, et al. Risk factors for invasive fungal disease after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a single center experience. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2013;19(8):1190-6.
- ²¹⁵ BitMansour A, Burns SM, Traver D, et al. Myeloid progenitors protect against invasive aspergillosis and Pseudomonas aeruginosa infection following hematopoietic stem cell transplantation. *Blood*. 2002;100(13):4660-7.
- ²¹⁶ Mikulska M, Raiola AM, Bruzzi P, et al. CMV infection after transplant from cord blood compared to other alternative donors: the importance of donor-negative CMV serostatus. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2012;18(1):92-9.
- ²¹⁷ Sedky M, Mekki Y, Mialou V, et al. Cytomegalovirus Infection in Pediatric Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. A Single Center Experience. *Pediatr Hematol Oncol*. 2013 Dec 5. [Epub ahead of print].
- ²¹⁸ Miller W, Flynn P, McCullough J, et al. Cytomegalovirus infection after bone marrow transplantation: an association with acute graft-versus-host disease. *Blood* 67 (1986) 1162–1167.
- ²¹⁹ Ariza-Heredia EJ, Neshler L, Chemaly RF. Cytomegalovirus diseases after hematopoietic stem cell transplantation: a mini-review. *Cancer Lett*. 2014;342(1):1-8.
- ²²⁰ Hou CY, Xu LL, Chen H, et al. Intestinal aGVHD and infection after hematopoietic stem cell transplantation. *Med Sci Monit*. 2013;19:802-6.
- ²²¹ Arai Y, Yamashita K, Mizugishi K, et al. The implications of myelodysplastic syndrome - associated chromosomal abnormalities in the development of graft-versus-host disease. *Eur J Haematol*. 2013;90(6):525-30.
- ²²² Platzbecker U. Who benefits from allogeneic transplantation for myelodysplastic syndromes?: new insights. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2013;2013:522-8.
- ²²³ Nevill TJ, Hogge DE, Toze CL, et al. Predictors of outcome following myeloablative allo-SCT for therapy-related myelodysplastic syndrome and AML. *Bone Marrow Transplant*. 2008;42(10):659-66.