



# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

---

---

FACULTAD DE MEDICINA

INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS  
“SALVADOR ZUBIRÁN”

“COMPLICACIONES HEPÁTICAS DURANTE EL PRIMER  
AÑO POST-TRASPLANTE DE PRECURSORES  
HEMATOPOYÉTICOS”

TESIS DE POSGRADO

PARA OBTENER TÍTULO DE ESPECIALIDAD EN:

**GASTROENTEROLOGÍA**

PRESENTA:

**DR. EDUARDO NEGRETE CARBALLO**

DIRECTOR DE TESIS:

**DR. EDGARDO ERIC LÓPEZ MÉNDEZ**



MÉXICO, DISTRITO FEDERAL, JULIO 2015



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.

---

**Dr. Sergio Ponce de León Rosales**

Director de enseñanza

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”

---

**Dr. Miguel Ángel Valdovinos Díaz**

Profesor titular del curso de Gastroenterología

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”

---

**Dr. Edgardo Eric López Mendez**

Director de tesis

Adscrito al departamento de Gastroenterología

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”

## Índice

<b>1.- Marco teórico</b>	4
<b>1.1.- Introducción</b>	4
<b>1.2.- El trasplante de células precursoras hematopoyéticas</b>	5
<b>1.3.- Tipos de TCPH</b>	6
<b>1.4.- Regímenes de acondicionamiento</b>	9
<b>1.5.- Complicaciones post-TCPH</b>	9
<b>1.5.1.- Complicaciones infecciosas</b>	9
<b>1.5.2.- Complicaciones tempranas no infecciosas</b>	12
<b>1.5.3.- Complicaciones tardías no infecciosas</b>	13
<b>1.5.4.- Complicaciones hepáticas</b>	14
<b>1.5.4.1.- Complicaciones hepáticas tempranas</b>	15
<b>1.5.4.2.- Complicaciones tempranas o tardías</b>	19
<b>1.5.4.3.- Complicaciones tardías</b>	24
<b>2.- Planteamiento del problema y justificación</b>	26
<b>3.- Objetivos</b>	27
<b>3.1.- Objetivos generales</b>	27
<b>3.2.- Objetivos específicos</b>	27
<b>4.- Tipo de estudio</b>	27
<b>5.- Material y métodos</b>	27
<b>5.1.- Población</b>	27
<b>5.2.- Muestra</b>	27
<b>5.3.- Selección de pacientes</b>	28
<b>5.4.- Definición de variables</b>	28
<b>5.5.- Análisis estadístico</b>	30
<b>6.- Resultados</b>	31
<b>7.- Discusión y conclusiones</b>	32
<b>8.- Anexos</b>	34
<b>9.- Bibliografía</b>	38

## 1.- Marco teórico

### 1.1.- Introducción

El trasplante de células precursoras hematopoyéticas (TCPH) es actualmente el procedimiento estándar para el tratamiento de múltiples patologías hematológicas malignas y alteraciones genéticas. El paso de ser un procedimiento experimental a estándar de tratamiento, ha sido difícil, puesto que la mortalidad en un inicio era inaceptablemente elevada y las complicaciones biológicas relacionadas al trasplante eran muy complejas. 1

Las complicaciones hepáticas son una causa bien conocida de morbilidad y mortalidad posterior a transplante de células precursoras hematopoyéticas, afectan al 80% de los pacientes y son responsables del 5%-10% de las muertes relacionadas a toxicidad. La toxicidad por fármacos, enfermedad veno-oclusiva, enfermedad injerto contra huésped aguda y las infecciones fúngicas, bacterianas y virales son las etiologías más frecuentes. A pesar de la ganancia en supervivencia de los receptores de TCPH, las alteraciones hepáticas continúan siendo un problema en un gran número de pacientes. 2

### 1.2.- El trasplante de células precursoras hematopoyéticas

El trasplante de células precursoras hematopoyéticas, se refiere a cualquier procedimiento donde células precursoras hematopoyéticas de cualquier donador y origen son infundidas en un receptor con la intención de repoblar o reemplazar parcialmente o por completo el sistema hematopoyético del receptor. Desde el primer TCPH realizado por el Dr. Ed Thomas, este procedimiento ha progresado en diversos aspectos incluyendo el origen de las células precursoras (CP), el tipo de donador y los regímenes de acondicionamiento. Adicionalmente, las indicaciones van más allá de malignidad hematológica, incluyendo algunas otras enfermedades del sistema hematopoyético y enfermedades no hematológicas.3

El TCPH se puede clasificar de acuerdo a: 4

#### Tipo de donador:

- **Autólogo:** las células son propias del individuo.
- **Singénico:** provienen de un gemelo idéntico.
- **Alogénico:** provienen de un donador no idéntico.

**Relación del donante con el receptor:**

- Relacionado
- No relacionado

**Grado de similitud del HLA****Origen anatómico de las células precursoras:**

- Médula ósea
- Sangre periférica
- Cordon umbilical

**Tipo de regimen de acondicionamiento:**

- Mieloablative
- No mieloablative
- Manipulación del injerto

**Origen de las células precursora hematopoyéticas (CPH)**

Las células precursoras se pueden obtener de la médula ósea (MO), sangre periférica (SP) y sangre del cordón umbilical (CU). Cuando se comenzó a realizar el TCPH, la MO era la única fuente disponible de células madre. Una dosis de  $3 \times 10^6$ /kg o más (que requiere 0.5 - 1.5 litros de MO) se ha asociado con éxito del injerto, disminución de la mortalidad y mayor supervivencia. El procedimiento de adquisición de la MO resulta tedioso, debido a que el donador requiere ser sometido a múltiples aspiraciones bajo anestesia. Existe la posibilidad de que las células provenientes de la médula ósea se encuentren contaminadas por células tumorales, en el contexto de recolección autóloga, lo cual puede ser causa de recaídas de la enfermedad.<sup>5</sup> Se han tratado de identificar fuentes alternativas de células precursoras. Las CPH constituyen una proporción mínima de la sangre periférica del donador sano (menos del 0.1% de todas las células nucleares).<sup>6</sup> Estas células son identificadas por sus características inmunofenotípicas (CD34+). En estado estable las células precursoras de la MO y SP se encuentran en equilibrio. Por lo tanto, permite a las CPH migrar de zonas de la MO a SP y viceversa. La concentración de CPH CD34+ en la sangre periférica es de  $3.8 \pm 0.8 \times 10^6$ /L lo cual es muy bajo para ser colectado. Sin embargo, las CPH pueden ser movilizadas de la médula ósea a la SP mediante la administración de factor estimulante de colonias de granulocitos con o sin quimioterapia y ser colectadas posteriormente por leucocitoaféresis. Posterior a la administración del factor estimulante de colonias de granulocitos, existe un

incremento de 16 a 23 veces de células CD34+ en SP. Un mínimo de  $2 \times 10^6$  células CD34+/Kg ha sido asociado con éxito en el trasplante y puede obtenerse en 2 sesiones de leucocitoaféresis. Posterior a la recolección, las CPH son procesadas y pueden ser criopreservadas por meses o años.

Al momento del nacimiento, la sangre presente en el cordón umbilical contiene una proporción de células CD34+ similar a la observada en una MO normal y por lo tanto es considerado una fuente alternativa para TCPH. No existe riesgo alguno para el donador de las CPH del cordón umbilical, el cual se obtiene después del nacimiento. El primer trasplante exitoso a partir de células provenientes del CU fue realizado en 1988 por el Dr. Gluckman en un paciente con anemia de Fanconi, desde entonces su uso se ha expandido rápidamente. No obstante, el bajo volumen obtenido es la limitante principal, por lo que un adulto probablemente requiere múltiples donadores. Una ventaja es que el CU es fácil de procurar y el riesgo de CMV, hepatitis o VIH es bajo. Un mayor grado de discrepancia es aceptable con un bajo riesgo de enfermedad injerto contra huésped debido a que el CU es relativamente deficiente en células T maduras.<sup>7</sup>

### **1.3.- Tipos de TCPH**

#### **Autólogo**

En el TCPH autólogo se realiza la infusión de las células del propio paciente, para restablecer la función medular tras administrar quimioterapia en dosis altas con o sin radiación corporal total. Estas células hematopoyéticas que se reinfunden pueden proceder de la médula ósea del paciente, de su sangre periférica o de ambos sitios. Pocos pacientes cuentan con un hermano donante con compatibilidad HLA lo cual es la principal limitación para usar el TMO alogénico, por ello el uso de células hematopoyéticas autólogas aumenta en gran medida el número de pacientes candidatos para el trasplante.

El trasplante autólogo se puede emplear también con seguridad en ancianos por la ausencia riesgo de desarrollar enfermedad de injerto contra huésped. Algunos de los inconvenientes del trasplante autólogo de células hematopoyéticas son el riesgo de contaminar el injerto con células tumorales viables y la falta de efectos de injerto contra el tumor. Aunque los pacientes que se someten a un trasplante autólogo muestran una frecuencia de recidivas más alta que los que se someten a uno alogénico, la menor frecuencia de complicaciones de otro tipo en el trasplante autólogo parece traducirse en un resultado similar a largo plazo.

Se han desarrollado diversos métodos para reducir la contaminación de los injertos autólogos por células tumorales («purgado» del injerto), sin embargo, hasta ahora no contamos con información proveniente de estudios prospectivos que confirmen que estas intervenciones resultan benéficas, puesto que la mayoría de las recidivas se deben a una erradicación incompleta de la enfermedad en el huésped.

### **Alogénico**

El TMO alogénico consiste en la transferencia de células madre de un donante a otra persona. El trasplante singénico, que supone sólo alrededor del 1% de todos los trasplantes, es el caso especial en el cual el donante y el receptor son gemelos genéticamente idénticos. Los trasplantes alogénicos mieloablativos se suelen plantear sólo en pacientes menores de 55-60 años. Los resultados suelen ser peores en pacientes ancianos porque la incidencia de enfermedad del injerto contra el huésped aumenta con la edad. Más recientemente, se han usado trasplantes alogénicos no mieloablativos o con regímenes de menor intensidad, sobre todo en pacientes mayores y en otros que podrían no ser buenos candidatos para trasplantes totalmente mieloablativos. En todos los casos, la decisión de si se realiza el trasplante debe tener en cuenta todos los factores, incluida no sólo la edad cronológica del paciente, sino también su edad fisiológica.

El donante y el receptor deben tener compatibilidad de los antígenos leucocitarios humanos (HLA); las parejas de genes más relevantes incluyen los loci HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-DR y HLA-DQ, todos ellos con un ligamiento estrecho en el cromosoma 6 y heredados en haplotipos. La posibilidad de que un hermano tenga un HLA compatible es del 25%. En los enfermos que no tienen un hermano donante con HLA idéntico, existen otras alternativas: identificar una persona no emparentada pero con un HLA muy compatible. Los genes que codifican los antígenos HLA son numerosos y la posibilidad de que dos personas no familiares tengan un HLA idéntico para los loci principales es inferior a 1:10.000.

Dada la biología inmadura única de las células madre del cordón umbilical, estos trasplantes se asocian a menos EICH, de forma que la exigencia de compatibilidad HLA es menos estricta. Sin embargo, las células madre de la sangre de cordón deben tener una compatibilidad parcial con el receptor además de entre ellas, si se administra más de una unidad. El pequeño volumen de células madre en la sangre de cordón suele determinar que estos trasplantes no sean adecuados para los receptores adultos. El tiempo que tarda en injertar la médula y en producirse la



reconstitución inmunitaria también es distinto en este tipo de trasplante, lo que en ocasiones causa un injerto tardío y una tasa mayor de infección postrasplante.

Cuando se identifica un donante adecuado, se prepara al paciente para el trasplante alogénico o singénico con dosis altas de quimioterapia sola o combinada con radioterapia. Este tratamiento está diseñado para destruir cualquier célula maligna que persista, conseguir una inmunodepresión suficiente para que las nuevas células puedan injertar y dejar espacio en la médula para que puedan hacerlo. Los fármacos de preparación deben ser poco tóxicos en dosis altas, por ello las antraciclinas no resultan prácticas por su toxicidad cardíaca. La mayoría de los regímenes implican radioterapia corporal total combinada con fármacos alquilantes, etopósido o citarabina. Para los trasplantes no mieloablativos, se emplea una quimioterapia y/o radioterapia menos intensas, que son menos lesivas para el paciente. Sin embargo, aún se puede producir EICH, tanto aguda como crónica y de hecho el riesgo de EICH crónica puede ser ligeramente superior.

Un componente integral de los regímenes para el trasplante alogénico es la inmunosupresión para prevenir la EICH y el rechazo del implante. Como se realiza una ablación del sistema inmunitario del receptor con quimioterapia y radioterapia en dosis altas, el rechazo del injerto es poco frecuente con donantes emparentados y con un trasplante totalmente ablativo. Sin embargo, los regímenes de intensidad reducida pueden conllevar un riesgo superior de fallo de implante. Los fármacos más usados para prevenir la EICH son: tacrolimús, micofenolato de mofetilo, rapamicina y la combinación de ciclosporina-metotrexato. Para el trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas, la inmunosupresión profiláctica no se mantiene toda la vida; cuando se establece la tolerancia inmunológica, es posible retirar lentamente los inmunosupresores e interrumpirlos. Otra estrategia para prevenir la EICH es eliminar del injerto los linfocitos T del donante; el inconveniente de esta opción es que se asocia a una mayor frecuencia de recidiva de la enfermedad e infecciones y no parece que mejore la supervivencia global. Para acelerar el injerto, se administran factores de crecimiento hematopoyéticos después del trasplante hasta que se recupera el recuento de neutrófilos. Los regímenes para el trasplante alogénico incluyen también fármacos antivirales profilácticos (aciclovir, ganciclovir), antifúngicos (fluconazol, voriconazol), antibióticos de amplio espectro (cefalosporinas, fluoroquinolonas) y fármacos contra *Pneumocystis* (trimetoprima-sulfametoxazol, dapsona, pentamidina).

Las leucemias y algunos linfomas indolentes que recidivan tras un trasplante alogénico de células madre se pueden controlar en ocasiones mediante más infusiones de linfocitos del mismo donante alogénico. Los linfocitos T del donante destruyen las células malignas por un mecanismo

inmunitario, denominado *efecto de injerto contra tumor*. En los tumores sólidos, a veces se produce este mismo efecto. Estas observaciones han llevado al desarrollo de regímenes de trasplante no mieloablativos, que se basan en la idea de que el trasplante alogénico de células madre es un tipo de inmunoterapia en la que los linfocitos del donante erradican la enfermedad maligna, de forma que no es necesaria la quimioterapia o radioterapia en dosis altas para que tengan éxito. 8

#### **1.4.- Regímenes de acondicionamiento**

En general, la terapia de acondicionamiento debe administrarse previo a la infusión de células precursoras. El régimen de acondicionamiento puede ser mieloablativo con el objetivo de eliminar las células malignas y permitir la infusión de células precursoras.

En el acondicionamiento no mieloablativo, el objetivo es inducir inmunosupresión en el sistema inmune del receptor para permitir que las células del donante se injerten y ejerzan el efecto de “injerto contra tumor”. Este abordaje menos tóxico permite trasplante de precursores hematopoyéticos en pacientes adultos mayores y pacientes con disfunción orgánica que no pueden tolerar un régimen de acondicionamiento ablativo. 9

#### **1.5.- Complicaciones después del trasplante de precursores hematopoyéticos**

Las complicaciones se pueden clasificar en infecciosas, complicaciones tempranas no infecciosas, complicaciones tardías no infecciosas y enfermedad injerto contra huésped.

##### **1.5.1.- Complicaciones infecciosas**

Las infecciones son la causa más frecuente de mortalidad en los receptores TCPH y pueden causar morbilidad significativa en el periodo post-trasplante temprano y tardío. Los defectos inmunes que se presentan en el periodo post-trasplante se pueden dividir en fases predecibles basados en el tiempo del injerto, con infecciones características para cada fase. Profilaxis antimicrobiana adaptada para prevenir infecciones específicas en cada fase, son efectivas en disminuir la incidencia de infecciones oportunistas post-trasplante.10

El injerto generalmente ocurre dentro de los días 7 a 14 en autólogo y entre 14 a 28 días en alogénico. Los receptores de donadores no relacionados o cordón umbilical tienden a presentar un injerto más tardío comparado con donadores relacionados; 5% a 10% de los receptores de

donadores no relacionados y entre 5% a 20% de cordón umbilical presentan fallo del injerto, condicionado neutropenia prolongada y dependencia de transfusiones. Los principales factores de riesgo para infecciones en esta fase de pre-injerto son la solución de continuidad de las barreras mucocutáneas y catéteres intravenosos. Las infecciones bacterianas pueden ocurrir en el 30% de los receptores de trasplante en esta fase y usualmente provienen de la flora normal de la piel, orofaringe y tracto gastrointestinal. 11 Colonización por levaduras y mohos pueden causar micosis en 10% a 15% de los pacientes. 12 Reactivación de herpesvirus puede ocurrir en ausencia de profilaxis.

En el periodo temprano a tardío post-injerto se presentan alteraciones en la sistema inmune celular y humoral. Este estado de disfunción inmunológica se ve exacerbado y prolongado por enfermedad de injerto contra huésped aguda y crónica, uso de corticosteroides e inmunosupresores. 13 La incidencia de infecciones oportunistas es mucho menor en TCPH autólogo debido a que el proceso de reconstitución inmune es mucho más rápido y la ausencia de inmunosupresores. La reconstitución inmune puede durar hasta 2 años para ser completa en el TCHP alogénico. Pacientes con enfermedad injerto contra huésped crónico pueden presentar asplenia funcional y tener mayor riesgo de infecciones por bacterias encapsuladas. Adicionalmente, los pacientes con inmunosupresores por tiempo prolongado por enfermedad injerto contra huésped crónico (EICH) son susceptibles a infecciones por hongos y virus. Otros factores que pueden retrasar el proceso de reconstitución inmune son: disparidad del antígeno HLA donador-receptor, manipulación del injerto con depleción de células T o uso de inmunoglobulina anti-timocito o alemtuzumab, uso de células precursoras de donadores no relacionados o de cordón umbilical. 14 La profilaxis antimicrobiana se inicia en el periodo inmediato post-trasplante y debe continuarse por al menos 3 a 6 meses después de suspender todos los inmunosupresores, especialmente en pacientes que son tratados por EICH. Pacientes con EICH, con catéteres intravenosos y que son sometidos a procedimientos dentales deben recibir profilaxis antimicrobiana similar a la utilizada para endocarditis. 15

Basados en el tipo y dosis de la quimioterapia de acondicionamiento y radiación, los pacientes que reciben régimen no mieloablativo o un régimen de acondicionamiento reducido en intensidad pueden exhibir diversos grados de mielosupresión. La incidencia de infecciones bacterianas en este grupo de pacientes es menor debido al tiempo acortado de neutropenia que presentan. Sin embargo, el grado de linfodepleción tiende a ser comparable con los que reciben terapia mieloablativa y el riesgo de aspergilosis invasiva y reactivación de CMV permanece intacto. 16

En los receptores de TCPH de CU, el injerto de neutrófilos y la reconstitución inmune puede ser retardada, condicionando una mayor incidencia de infecciones virales y bacterianas en la fase temprana post-trasplante. La incidencia de reactivación de CMV va desde el 20% al 50%, pero la afección orgánica es infrecuente. El estatus del CMV al momento del trasplante es el predictor más importante para presentar esta enfermedad.<sup>17,18</sup>

El riesgo de infecciones en receptores de TMO es resultado de una combinación de diferentes factores que se modifican de acuerdo con el tipo de trasplante, al tiempo transcurrido y a la presencia de complicaciones.

### **Primera etapa (0–30 días)**

Durante los primeros treinta días que siguen al trasplante los procesos infecciosos están en relación con dos factores principales:

1. La neutropenia prolongada.
2. Las mucositis secundarias al uso de agentes quimioterapéuticos utilizados y a la necesidad frecuente de accesos vasculares.

En consecuencia, los gérmenes provenientes de la piel, cavidad oral y tracto gastrointestinal son los más prevalentes en esta etapa, en donde predominan las infecciones bacterianas y por *Candida sp.*<sup>19</sup>

### **Segunda etapa (30–100 días)**

El segundo periodo se caracteriza por el deterioro de la inmunidad celular. Este deterioro inmune es observado tanto en receptores de trasplante autólogo como en alogénico. De manera característica en esta etapa las infecciones bacterianas son menos comunes y CMV, *Pneumocystisjirovecii* y *Aspergillus sp.* se constituyen como los principales patógenos.<sup>19</sup>

### **Tercera etapa (> 100 días)**

Esta última etapa se caracteriza por el deterioro persistente de la inmunidad celular y humoral, así como la alteración en el funcionamiento del sistema reticuloendotelial. Este deterioro es más grave

en receptores de trasplante alogénico y condiciona un riesgo elevado de infecciones como CMV, varicela zoster, virus Epstein–Barr, virus respiratorios y organismos encapsulados (*S. pneumoniae* y *Haemophilus influenzae*), entre los más frecuentes.<sup>19</sup>

Actualmente y como consecuencia del mejor conocimiento de las complicaciones infecciosas del trasplante se utiliza de manera generalizada profilaxis con aciclovir, fluconazol y trimetoprim/sulfametoxazol, con lo cual ha disminuido la frecuencia y gravedad de infecciones por herpes simple, *Candida* y *P. jirovecii*; por otro lado, el uso de ganciclovir como profilaxis o tratamiento anticipado han tenido un efecto similar en la frecuencia de enfermedad por CMV en el periodo temprano después del trasplante.<sup>16</sup>

A pesar de todos estos avances en la profilaxis y prevención de las infecciones de los receptores de trasplante de células hematopoyéticas, las complicaciones infecciosas continúan siendo una causa importante de morbilidad y mortalidad. La evaluación y manejo adecuado de estos pacientes requiere del conocimiento de los múltiples factores que influyen en la etiología, manifestaciones y gravedad de los procesos infecciosos; y que se modifican continuamente con el avance en los procedimientos del trasplante.

### **1.5.2.- Complicaciones tempranas no infecciosas**

Las complicaciones tempranas asociadas al TCPH frecuentemente simulan infecciones o pueden estar acompañadas de infecciones.

#### **Fallo del injerto**

El fallo del injerto se presenta cuando las células del sistema inmune que sobreviven al regimen de acondicionamiento son capaces de eliminar las provenientes del donador de médula ósea. Esta complicación no es común en regimen ablativo en TCPH alogénico. En los casos que se utilizan un regimen reducido de acondicionamiento o células provenientes de cordón umbilical la incidencia es mayor.<sup>19</sup>

La falla tanto primaria como tardía del injerto son complicaciones graves en el trasplante autólogo y alogénico. La función del injerto lenta o retardada pueden incrementar o prolongar el riesgo de infecciones y la mortalidad peri-trasplante. El fallo del injerto puede ocurrir cuando los progenitores hematopoyéticos infundidos son insuficientes.<sup>19</sup>

## **Neumonitis Intersticial**

La neumonitis intersticial es una complicación fatal, afecta al 35% de los receptores de trasplantes alogénicos, sin embargo, los avances en la terapia de soporte han disminuido substancialmente el riesgo a este respecto. 20 Se caracteriza por daño intersticial y difuso acompañado de hipoxemia, disnea y tos no productiva. Los factores de riesgo asociados con el desarrollo de neumonitis intersticial son el uso de metotrexate como profilaxis para EICH, edad al momento del trasplante, EICH grave, intervalo entre el diagnóstico de la enfermedad hematológica y TCPH mayor a 6 meses, estado de salud pre-trasplante y dosis de radiación. Cuando ninguno de estos factores está presente, el riesgo reportado es de 8% comparado con 94% cuando los seis factores se encuentran presentes. La evolución de la neumonitis intersticial es generalmente catastrófica, manifestándose por taquipnea, hipoxemia y compromiso hemodinámico. 20

### **1.5.3.- Complicaciones tardías no infecciosas**

Los avances en el campo del trasplante y cuidado de soporte han permitido mejorar la supervivencia de los pacientes sometidos a TCPH. En aquellos que están libres de enfermedad 2 a 5 años post-trasplante, la probabilidad de estar vivos a 10-20 años es del 80%. No obstante, estos pacientes continúan en riesgo de presentar complicaciones como disfunción órgano-específica, malignidad secundaria, infecciones y cambios en la calidad de vida. 15

### **Efectos tardíos órgano-específicos**

Un sin número de factores, pre, peri y post-trasplante determinan el riesgo global del paciente de presentar complicaciones tardías. Dentro de estos factores de riesgo encontramos la edad al momento del trasplante, sexo y tabaquismo. Adicionalmente las comorbilidades previas al TCPH, como enfermedad renal crónica, que se puede exacerbar con la quimioterapia, radiación y otros medicamentos. A pesar de que cualquier órgano puede estar involucrado, existe una mayor predilección por ciertos órganos. Las cataratas se presentan en un tercio de los pacientes 5 años posteriores al trasplante y regularmente requieren tratamiento quirúrgico. El hipotiroidismo se puede presentar hasta en el 50% e hipogonadismo hasta el 90% de los supervivientes. Las complicaciones musculoesqueléticas incluyendo osteoporosis y necrosis avascular, pueden ser particularmente debilitantes. Una mayor incidencia de eventos cardiovasculares y diabetes también han sido reportados. 21

## **Cáncer secundario**

Los casos de cancer secundario se pueden categorizar como desordenes linfoproliferativos post-trasplante, malignidad hematológica y tumores sólidos.

El síndrome linfoproliferativo post-trasplante, es una complicación relativamente rara aunque bien reconocida de los trasplantes de órganos sólidos y los alogénicos de médula ósea. Incluye un grupo heterogéneo de enfermedades caracterizadas en su mayoría por la proliferación de linfocitos B asociada a la infección por el virus de Epstein Barr (VEB) en el contexto de inmunosupresión post-trasplante. Ocurren casi exclusivamente en TCPH alogénico con una incidencia global del 1% al 2% y el 80% se manifiesta durante el primer años pot-TCPH. 22

El síndrome mielodisplásico secundario y leucemia mieloide aguda se pueden presentar en 5% al 15% de los receptores de TCPH autólogo, pero es extremadamente raro en receptores de TCPH alogénico. Usualmente ocurren después de un periodo de latencia de 2 a 5 años. El pronóstico es pobre y la supervivencia a largo plazo es menor al 20%. 22

Los tumores sólidos secundarios tiene un periodo de latencia de 3 a 5 años después del TCPH y su incidencia continua incrementándose con el tiempo. La incidencia acumulada varia entre 1% a 2% a 5 años, 2% a 6% a 10 años y 4% a 15% a 15 años post-trasplante. Son factores de riesgo para tumores sólidos la edad al momento del trasplante, uso de radiación corporal total y EICH crónico. Los estudios de tamizare a lo largo de la vida son recomendados para todos los paciente post-TCPH. 15

### **1.5.4.- Complicaciones hepáticas**

Las complicaciones hepáticas se presentan con frecuencia después del TCPH y son un componente importante asociado con morbilidad y mortalidad. Estas complicaciones afectan al 80% de los receptores de TCPH alogénico y representan el 15% de la mortalidad asociada al trasplante.<sup>23</sup> El diagnóstico diferencial incluye toxicidad por drogas, infecciones, EICH, síndrome de obstrucción sinusoidal, alteraciones metabólicas y desarrollo de neoplasias. El desenlace del trasplante generalmente esta determinado por el reconocimiento y manejo oportuno de estas complicaciones.

### 1.5.4.1.- Complicaciones hepáticas tempranas

#### Ictericia y hepatotoxicidad

El desarrollo de ictericia post-TCPH siempre es un signo ominoso y esta asociado con un incremento en la mortalidad. La elevación de las bilirrubinas totales hasta 4-7mg/dL, cualquiera que fuese la causa, dentro de los primeros 100 días post-TCPH se ha asociado con incremento en el riesgo de morir de hasta 6.4 veces. Los individuos con bilirrubinas mayores a 10mg/dL la tasa de mortalidad sin recaída es del 79% al día 200 pot-TCPH.

La razón por la cual los paciente que desarrollan ictericia tiene mal pronóstico no siempre es obvia, sin embargo, es un marcador de condiciones como el síndrome de obstrucción sinusoidal (SOS), enfermedad de injerto contra huésped , colestasis asociada a sepsis y falla renal. Varios estudios han mostrado un correlación entre los niveles de bilirrubinas y la mortalidad, independientemente de su etiología. El uso profiláctico de ácido ursodesoxicólico a dosis de 10-15 mg/kg/día ha mostrado reducir la frecuencia de la hepatotoxicidad, presumiblemente reduciendo las colestasis prolongada y la tasa de EICH. 24,25

Una de las causas mas comunes de alteraciones de las pruebas de funcionamiento hepático después del TCPH es el daño inducido por drogas (DILI). El DILI puede ser causado por mecanismos dosis-dependientes o por una reacción idiosincrática. El patrón de daño es variable y puede incluir daño hepatocelular, semejante a hepatitis autoinmune, colestasis y síndrome de obstrucción sinusoidal. Debido al número de fármacos utilizados, el atribuir el daño a una sola droga es difícil. Cuando se presenta ictericia o elevación de las transaminasas posterior a la administración de múltiples fármacos, será difícil predecir su seguridad en un segundo ciclo. Los fármacos mas comúnmente utilizados son ciclofosfamida, ciclosporina, metotrexate, agentes antifúngicos como anfotericina y antibióticos. La hepatotoxicidad es una complicación frecuente en pacientes que reciben ciclofosfamida y radiación corporal total. El metabolismo de la ciclofosfamida es variable y la exposición a sus metabolitos tóxicos se considera relacionado con el desarrollo de SOS, elevación de bilirrubinas, mortalidad no asociada a recaída y supervivencia. Dosis reducida de ciclofosfamida, limitación de la dosis de radiación corporal total y uso de regimens alternativos de acondicionamiento con drogas con fludarabina, pueden reducir el riesgo de hepatotoxicidad. La cinética de los fármacos puede estar alterada en paciente con daño hepático crónico disminuyendo la ventana terapéutica de los quimioterapéuticos. 26-28



## Síndrome de obstrucción sinusoidal

### Definición y presentación clínica

El síndrome de obstrucción sinusoidal (SOS) es caracterizado por una constelación de características clínicas y patológicas que consisten en hepatomegalia, retención renal de sodio resultando en retención de líquidos, aumento de peso y elevación de las cifras de bilirrubinas que clásicamente se presenta dentro del primer mes posterior al acondicionamiento mieloablativo y TCPH. Es una de las complicaciones más temidas del TCPH debido a su alta mortalidad en casos severos. El síndrome de obstrucción sinusoidal se conocía previamente como enfermedad veno-oclusiva, no obstante, el término es inexacto debido a que el daño hepático es iniciado por la afección sinusoidal y la oclusión de las vénulas hepáticas no se parte esencial de la patogénesis de la enfermedad. 1 Los criterios diagnósticos propuestos por el grupo de Seattle son los utilizados con mayor frecuencia. (tabla 1). 29

**Tabla 1 Criterios modificados de Seattle para síndrome de obstrucción sinusoidal**

Dos o más de los siguiente criterios dentro de los 20 días posterior al TCPH

Bilirrubinas totales > 2 mg/dL

Hepatomegalia o dolor en hipocondrio derecho

Aumento de peso por retención de líquidos >2% del peso pre TCPH

La hiperbilirrubinemia es un marcador sensible pero no específico para SOS. Adicionalmente, trombocitopenia refractaria, disfunción respiratoria y renal también se pueden presentar. El ultrasonido hepático es útil para identificar características que soporten el diagnóstico y descarten otras condiciones. Los hallazgos más comunes son hepatomegalia, ascitis, edema periférico, engrosamiento de la pared vesicular, disminución del flujo venoso hepático e incremento del índice de resistencia de la arteria hepática. Los hallazgos radiográficos tardíos son datos compatibles con hipertensión portal como aumento del diámetro de la vena porta, flujo hepatofugo y ocasionalmente trombosis portal. Aunque raramente se necesita para realizar el diagnóstico, la biopsia transyugular con medición de gradientes de las venas hepáticas es el estándar de oro; un gradiente de presión de vena hepáticas por encima de 10 mmHg es muy específico para SOS con una especificidad del 91% y un valor predictivo positivo del 86%, lo que correlaciona con mal pronóstico. 30,31

### Incidencia, fisiopatología y factores de riesgo

El SOS es causado por toxinas en cierto tipo de regímenes de acondicionamiento. Por ello, la incidencia es variable dependiendo de la composición y la intensidad del régimen utilizado, con una incidencia reportada

desde 0% hasta 50% posterior a ciclofosfamida y radiación corporal total. No obstante, la incidencia global hacia años más recientes ha disminuido dramáticamente con regímenes de acondicionamiento menos tóxicos, uso de células progenitoras obtenidas de sangre periférica y mayor selección de los pacientes. Un estudio reciente documentó que en la década pasada la incidencia ha disminuido hasta el 6.5% al igual que la mortalidad hasta 9%-14%, dependiendo de los criterios diagnósticos utilizados.<sup>32,33</sup>

El primer cambio morfológico observado por microscopía electrónica es la alteración de las células endoteliales (CE) de los sinusoides hepáticos. Estas células se balonizan, con la consiguiente aparición de brechas en la barrera sinusoidal. A través de estas brechas los hematíes penetran en el espacio de Disse y van disecando el lecho sinusoidal que se ve empujado hacia la luz del sinusoides. Finalmente, las CE descamadas van obliterando la luz de las venas centrolobulillares, obstruyendo el flujo sinusoidal y originando una hipertensión portal post-sinusoidal, responsable de los síntomas de esta enfermedad. Así, a pesar de que otros factores pueden contribuir al desarrollo de la SOS, la lesión endotelial parece ser el desencadenante de la cascada de eventos que conducen a las manifestaciones clínicas de esta complicación.<sup>33,34</sup>

Las alteraciones sinusoidales se observan predominantemente en la zona 3 del ácino hepático, rodeando las venas centrolobulillares. Esta localización es consecuencia del especial metabolismo de los fármacos en el hígado. La toxicidad hepática de los fármacos se ve limitada por varios mecanismos protectores, como la transformación en metabolitos estables por parte del glutatión y las enzimas dependientes de glutatión. La zona 3 del acino es muy rica en citocromo P-450, por ello es productora de gran cantidad de metabolitos potencialmente hepatotóxicos y pobre en glutatión. El empleo de agentes que reducen la concentración de glutatión en dicha área (como busulfán o radioterapia) favorece la toxicidad por parte de los metabolitos tóxicos producidos por el sistema del citocromo P-450. La mayor susceptibilidad al desarrollo de SOS en pacientes que han sufrido procesos capaces de reducir los niveles de glutatión, como las hepatitis virales o farmacológicas, apoyan este mecanismo.<sup>34</sup>

### **Prevención, desenlaces y tratamiento**

La profilaxis y tratamiento de SOS tiene por objetivo prevenir o mejorar la obstrucción trombotica de los sinusoides hepáticos y vénulas, restaurar el endotelio sinusoidal y re-establecer el balance de las citocinas proinflamatorias y procoagulantes. La prevención inicia con la evaluación de los factores de riesgo para SOS. Se puede disminuir la intensidad del régimen de acondicionamiento, disminuir las dosis o no utilizar ciclofosfamida y evitar el uso de otros medicamentos que

incrementan el riesgo. La profilaxis farmacológica no ha sido estudiada en ensayos clínicos y su uso es variable en los diferentes centros de trasplante. Algunos estudios clínicos han usado ácido ursodesoxicólico, heparina, glutamina y plasma fresco congelado. Los casos leves o moderados de SOS generalmente tiene evolución satisfactoria y recuperan la función hepática sin otra intervención en particular o tratamiento de soporte. Una serie documentó supervivencia al día +100 para casos leves o moderados del 91% y 77% respectivamente. En los casos severos, las opciones terapéuticas son limitadas y el desenlace es sombrío. Los casos severos son rápidamente reconocidos por la elevación en el peso y bilirrubinas totales, ALT >750U/L, gradiente de presión de venas suprahepáticas >20mmHg, trombosis venosa portal y daño multi-orgánico. El grado de elevación de las bilirrubinas y el porcentaje de ganancia del peso dentro 1-2 semanas del TCPH han mostrado ser los predicadores independientes mas poderosos para desarrollo de enfermedad severa. 35,36

El tratamiento de los casos leves y moderados se basan en terapia de soporte mediante el mantenimiento del volumen intravascular y perfusión renal con restricción de sodio, uso de diuréticos y corrección de la anemia. Desafortunadamente no existen hasta el momento terapias para casos severos. Múltiples anticoagulantes han sido evaluados con resultados diversos. Un agente, el defibrotide tiene efectos antitrombóticos y efecto anticoagulante mínimo lo que es una ventaja sobre alteplasa y heparina que también han sido utilizados en SOS. Existen varios reportes, incluyendo un fase II con supervivencia del 40% en casos severos de SOS y con efectos adversos escasos. 37

### **Colestasis asociada a sepsis**

La colestasis asociada a sepsis se presenta regularmente durante las primeras semanas posteriores al TCPH, en pacientes con fiebre, neutropenia y daño de la mucosa intestinal secundaria a los regímenes de acondicionamiento. La ictericia regularmente es severa y puede persistir por semanas. Previamente conocida con el término de colangitis lenta, pero puede ocurrir en pacientes con fiebre y en presencia de infecciones localizada a nivel pulmonar o tejidos blandos. Colestasis canalicular, cambios por isquemia y dilatación ductal son los hallazgos mas frecuentes. La retención de las bilirrubinas por lo hepatocitos es mediada por endotoxinas, IL-6, y TNF-alfa debido a la infección, que inhibe directamente la secreción biliar intrahepática. No hay terapia específica diferente al manejo de soporte, eliminar la infección y evitar factores que pueden exacerbar la colestasis, como fármacos o nutrición parenteral. 1,38

## **Hepatitis isquémica**

La hepatitis isquémica se presenta secundario a la inadecuada perfusión del sinusoides causado por hipotensión clínicamente evidente. Típicamente, las transaminasas se elevan con rapidez y disminuyen posterior a la elevación lenta de las bilirrubinas. No existe terapia específica para el tratamiento, habrá que tratar la causa de base y evitar agentes hepatotóxicos. 1

### **1.5.4.2.- Complicaciones tempranas o tardías**

#### **Enfermedad injerto contra huésped**

La enfermedad injerto contra huésped aguda o crónica es un trastorno multisistémico que representa la complicación mas importante posterior al trasplante alogénico y continua condicionando alta mortalidad y morbilidad.

Las variantes aguda y crónica clásicamente se han diferenciado por el tiempo de inicio de los síntomas con un corte de 100 días posterior al TCPH; sin embargo, los signos de EICH agudo o crónico se pueden presentar en diferentes momentos y no necesariamente en la temporalidad clásicamente marcada. La EICH se presenta cuando las células T del donador reaccionan contra proteínas definidas genéticamente en el receptor como el antígeno leucocitario humano. La frecuencia de la EICH aguda esta directamente relacionada con el grado de compatibilidad entre el donador y el receptor; varia entre 35% a 45% en receptores relacionados completamente compatibles con el donador, hasta 60% a 80% en donadores no relacionados compatibles para un antígeno HLA. 39

La EICH, que se desarrolla en 70% de los TCPH alogénico, tiene involucro hepático en el 50% de los casos. La afección hepática usualmente se presenta seguida de la presentación cutánea o gastrointestinal y se caracteriza por elevación progresiva de la bilirrubina no conjugada y fosfatasa alcalina. Adicionalmente, hipercolesterolemia severa puede presentarse debido a altas concentraciones de proteína X o lipoproteinas de baja densidad.40

Múltiples presentaciones de la EICH hepática se han reportado, la mas comúnmente observada es la elevación asintomática de la alanino-aminotrasferasa y fosfatasa alcalina sin ictericia. La segunda variedad esta caracterizada por hiperbilirrubinemia lentamente progresiva y colestasis, resultado del daño a los ductos biliares pequeños. Finalmente, una variante hepática de la EICH ha sido

descrita con elevaciones abruptas de las aminotransferasas por encima de 10 veces el límite superior normal, sin datos precedentes de descompensación hepática que generalmente ocurre cuando se disminuye la inmunosupresión o posterior a la infusión de las células del donador. El distinguir esta entidad de otras causas es difícil. Aunque la biopsia hepática generalmente es diferida por trombocitopenia, se caracteriza por endotelitis, infiltración linfocítica en el área portal, pericolangitis y destrucción de los ductos biliares. Recientemente se ha despertado el interés por el uso de biomarcadores para el diagnóstico y predicción de la respuesta al tratamiento.<sup>41,42</sup>

La EICH crónica se desarrolla en 60% de los receptores de trasplante alogénico y aproximadamente la mitad de estos pacientes tendrán involucro hepático. La misma presentación y hallazgos hepáticos se presentan en tanto el la EICH aguda y crónica. La colestasis se documenta en 80% de los pacientes con EICH crónica extensa. La biopsia hepática es importante para excluir otras etiologías y hepatitis lobular, hepatitis crónica persistente, ductopenia y colestasis.<sup>43</sup>

Hacia fechas recientes ha habido una disminución de la incidencia de la EICH aguda, debido a mayor uso de inmunosupresores profilácticos. Algunos estudios han evidenciado que el uso de 12-15 mg/kg/día de ácido ursodesoxicólico (AUDC) como profilaxis es bien tolerado. Un estudio reciente de 242 pacientes receptores de TCPH que se aleatorizaron para recibir AUDC por los primeros 90 días post-TCPH demostraron índices menores de hiperbilirrubinemia, EICH severo y mejoría de la supervivencia global a 10 años de seguimiento. Una vez establecido el diagnóstico de EICH y se han descartado las causas infecciosas, el tratamiento incluye terapia inmunosupresora, el cual usualmente incluye esteroides con o sin inhibidores de calcineurina. La mejoría de la función hepática es usualmente observada a las 4 semanas de tratamiento. Sin embargo, solo entre el 30% al 50% de los pacientes con EICH hepático tiene resolución de las alteraciones después de iniciar la terapia inmunosupresora y la mitad desarrollará EICHC. De aquellos con EICH crónico, 40% se han reportado mueren sin resolución del problema. <sup>44,45</sup>

### **Complicaciones infecciosas**

Las complicaciones infecciosas después del TCPH frecuentemente involucran al hígado y son una causa importante de morbilidad y mortalidad. Los diferentes tipos de infecciones se relacionan directamente con el grado de inmunosupresión y en general se divide en tres periodos: pre-injerto (menos de 3 semanas), inmediato post-injerto y tardío post-injerto (después de 3 meses). Sin embargo, cualquier periodo de mayor inmunosupresión como tratamiento para EICH, puede predisponer a una variedad de patógenos.

## **Virus de hepatitis B**

La infección por virus de hepatitis B (VHB) es uno de las causas más importantes de agudizaciones de hepatitis posterior al TCPH, por lo que el realizar escrutinio para VHB previo al TCPH es esencial para prevenir la reactivación en el contexto de inmunosupresión. El riesgo de reactivación posterior al trasplante puede ser desde el 20% al 50% en pacientes antígeno de superficie del virus de la hepatitis B (AgHBs) positivo. A pesar de que la mayor parte de los casos son asintomáticos, se han reportado casos de descompensación entre el 3% y 60%. El riesgo de reactivación está en relación a factores propios del paciente, presencia de AgHBs y tipo de inmunosupresión. El uso de anticuerpos monoclonales anti-CD20 como rituximab, asociado a carga viral elevada de VHB, condicionan el mayor riesgo de reactivación. Los pacientes con carga viral del VHB > 2000 UI/mL deberá continuar el tratamiento hasta que logre los objetivos del tratamiento al igual que en el inmunocompetente. Esta estrategia previene la reactivación, disminuye la morbilidad y mortalidad, así como la necesidad de suspender el tratamiento antineoplásico. Aunque la reactivación puede presentarse en pacientes con AgHBs negativo pero con anti-HBc aislado o anti-HBs y anti-HBc positivos, es sumamente raro y no hay datos suficientes disponibles para hacer recomendaciones a este respecto. La lamivudina ha demostrado ser efectiva como profilaxis, no obstante, su uso prolongado se asocia con la aparición de resistencia, por ello se debe preferir el uso de nuevos análogos de nucleós(t)idos con alta barrera a la resistencia. 46,47,48

## **Virus de hepatitis C**

Aunque existe poca morbilidad post-TCPH asociada a VHC, la mayor parte de las veces resulta en hepatitis crónica y es la causa más común de cirrosis después del trasplante. Algunos estudios han mostrado que los receptores de TCPH con infección crónica por VHC tienen significativamente mayor mortalidad, incluso en pacientes con pruebas de funcionamiento hepático normales o discretamente elevadas. Algunos estudios han identificado que los pacientes con elevación de ALT y AST como factor de riesgo para SOS severo y daño hepático por fármacos post TCPH. Debido a que el daño hepático en pacientes con infección por VHC es dependiente de células T, la hepatitis es usualmente solo visto después de la reconstitución inmune y VHC sintomática o fulminante es raramente visto. No obstante, el tratamiento antiviral con interferon se dificulta en esta población por trombocitopenia, EICH, inmunosupresión y pobre aclaramiento viral; los antivirales de acción

directa han revolucionado en tratamiento en estos pacientes y probablemente disminuyan la morbimortalidad asociada a VHC. 49-51

## **Otras hepatitis virales**

### **Virus de la hepatitis E, adenovirus**

La hepatitis E se ha vuelto una causa frecuente de hepatitis viral alrededor del mundo. Los paciente inmunocompetentes por lo regular resuelven la infección espontáneamente, no obstante, en los inmunocomprometidos representa una causa significativa de morbilidad y mortalidad. Un estudio reciente que involucró 328 paciente post-TCPH encontró que la incidencia de VHE aguda es baja (2.4%), el riesgo de infección crónica en inmunosuprimidos es de hasta el 63%. En todos los casos de hepatitis posterior al TCPH deberá buscarse VHE. El diagnóstico continua siendo un reto debido a que la serología puede ser engañosa y solo algunos laboratorios procesan PCR para VHE. El tratamiento generalmente es de soporte, aunque en algunos centros se ha reportado el uso de ribavirina.52,53

La infecciones por adenovirus cada vez son mas reconocidas posterior al TCPH y representan un amplio espectro de severidad de la enfermedad incluyendo viremia asintomática, enfermedad gastrointestinal, respiratoria y cistitis hemorrágica pero raramente enfermedad diseminada que llega a ser mortal. El cidofovir es agente con la actividad in vitro e in vivo mas efectiva por lo que justifica su uso en pacientes con infección por adenovirus, sin embargo tiene alto riesgo de toxicidad incluyendo nefrotoxicidad. Pacientes con daño a órgano-blanco deben de ser tratados con cidofovir; la información es limitada para recomendar profilaxis universal.54,55

### **Herpesviridae: HSV, CMV, EBV, VZV, HHV-6**

Infecciones hepática por herpesvirus actualmente son raras por el uso profiláctico del aciclovir para virus herpes simple y varicela zoster durante el periodo inmediato post-TCPH. Las infecciones por virus de herpes simple son en su mayoría causadas por reactivación viral, presentándose entre 2 a 3 semanas posterior al TCPH, la hepatitis por herpes es una infección severa con una mortalidad mayor al 70%. El pronto reconocimiento, diagnóstico con biopsia y PCR son esenciales debido a que el tratamiento iniciado tempranamente con aciclovir es altamente efectivo. La hepatitis por herpes se presenta acompañada de fiebre, coagulopatía, encefalopatía y elevación de

los valores de AST y ALT >500U/L; el clásico rash vesicular se presenta en menos de la mitad de los pacientes.56,57

Los casos de hepatitis por virus de Epstein-Barr es poco común y raramente severa. Cuando se presenta, se acompaña por otros signos clínicos como linfadenopatía y esplenomegalia. Niveles séricos elevados de EBV pueden predecir el desarrollo de alteraciones linfoproliferativas posterior al trasplante.58,59

La presentación clínica de la hepatitis por citomegalovirus post-TCPH es variable, desde una infección asintomática hasta síntomas asociados enfermedad invasiva. Los factores de riesgo para CMV posterior al TCPH incluyen la terapia ablativa, donador con serología positiva/receptor negativo para CMV y transfusiones sin reducción o radiación de leucocitos. El uso difundido de la profilaxis para CMV posterior al TCPH ha disminuido efectivamente la incidencia de la infección; los casos diagnosticados son tratados con ganciclovir intravenoso seguido de profilaxis a largo plazo. La reactivación del herpesvirus-6 humano se ha reconocido hacia recientes años hasta en 40% de los receptores de TCPH dentro de las primeras 2 a 4 semanas del trasplante. Aunque existen reportes recientes de hepatitis fulminante la mayoría de los pacientes no desarrollan enfermedad clínicamente significativa. 60,61

### **Infecciones por hongos**

Debido a la inmunosupresión intensa, los receptores de TCPH se encuentran en riesgo de infecciones diseminadas por hongos, mismas que pueden afectar el hígado. La *Candida* y *Aspergillus* son los organismos que más frecuentemente se ven involucrados, sin embargo, otras especies de hongos (*Criptococo*) y hongos endémicos (*histoplasmosis*, *blastomicosis* y *coccidiomicosis*) se han descrito en TCPH. La enfermedad hepática por *Candida* se caracteriza por múltiples abscesos hepáticos y granulomas, a diferencia del *Aspergillus* que invade los vasos sanguíneos locales causando infartos hepáticos. Adicionalmente a la imagen, los cultivos del tejido y examen histológico pueden ser útiles para el diagnóstico al igual que la medición del Beta-D-glucano para infección por *Candida* y galactomanano para infección por mohos. La mucormicosis es una infección severa de presentación tardía (3 meses) después del TCPH con una incidencia variable entre el 0.1-2% de los receptores de TCPH; la mayor incidencia se presenta en pacientes con el EICH. 59,62,63



El uso de profilaxis ha reducido el índice de abscesos fúngicos y la morbimortalidad asociada post-TCPH; un estudio encontró que el uso de fluconazol profiláctico reduce las infecciones hepáticas por hongos del 16% al 3%. Debido al uso de la profilaxis la mayoría de infecciones fúngicas que afectan al hígado son mohos o especies de *Candida* resistentes por lo que requieren uso prolongado de terapia antifúngica y se pueden presentar acompañados de fiebre, hepatomegalia dolorosa y elevación de los niveles de fosfatasa alcalina.<sup>38,64</sup>

#### **1.5.4.3.- Complicaciones tardías**

##### **Sobrecarga de hierro**

La sobrecarga de hierro se debe a múltiples transfusiones de concentrados eritrocitarios y diseritropoyesis, lo que conlleva a una mayor absorción intestinal de hierro. Esta condición es severa en pacientes con TCPH por talasemia. La evidencia ha mostrado que los niveles de ferritina elevados previo al trasplante están asociados con menor supervivencia global y mayor incidencia de complicaciones asociadas al tratamiento. Las consecuencias más frecuentes por sobrecarga de hierro son de origen cardíaco, pancreático e hipofisis.<sup>65,66</sup>

Aunque la sobrecarga de hierro se documenta en el 50% de los pacientes post-TCPH, esta rara vez es la causa de daño hepático severo. Los casos en los que la sobrecarga de hierro se considera es la causa del daño hepático, la realización de flebotomía o el uso de quelantes han mostrado mejorar los niveles de las enzimas hepáticas y la histología. Las recomendaciones de tratamiento son extrapoladas de los pacientes con talasemia. La flebotomía está indicada cuando en el hígado la concentración es mayor a 7000 - 15,000 mcg/gr; terapia combinada con flebotomía y uso de quelantes si el hígado tiene una concentración mayor a 15,000 mcg/g de peso seco. La cuantificación no invasiva de los niveles hepáticos de hierro puede ser difícil. El nivel elevado de ferritina es común en otros padecimientos como EICH y hepatitis viral pero puede no reflejar la acumulación hepática. La resonancia magnética ha demostrado medir adecuadamente los niveles de hierro en el hígado y otros órganos como el corazón y páncreas.<sup>1,42,67</sup>

##### **Hiperplasia nodular regenerativa**

Quienes reciben dosis altas de quimioterapia raramente desarrollan nódulos hepáticos o hiperplasia nodular regenerativa que puede condicionar hipertensión portal sin fibrosis o

disfunción hepática. Esta condición generalmente es silente hasta que se desarrolla hipertensión portal y su tratamiento es similar al de la cirrosis.

### **Hiperplasia nodular focal (HNF)**

La frecuencia de la hiperplasia nodular focal esta incrementada en pacientes supervivientes del TCPH. Un estudio retrospectivo incluyó 138 pacientes encontró que el 12.3% desarrollo HNF, incidencia mayor que la de la población general. El tiempo medio para desarrollar la enfermedad fue de 6.4 años (2.2-13-6 años). Se presume que la etiología es daño sinusoidal ocasionado por el regimen mieloablatoivo. 1,59

### **Cirrosis hepática**

Los supervivientes a largo plazo tiene múltiples factores de riesgo para el desarrollo de enfermedad hepática crónica y cirrosis, incluyendo hepatitis B y C crónica, EICH crónica y sobrecarga de hierro. La infección por VHC es la causa mas común de cirrosis en receptores de TCPH. Se ha descrito en un índice acelerado de progresión a cirrosis de los pacientes receptores de TCPH con infección crónica por VHC, con una incidencia de cirrosis de hasta 24% en 20 años post-infección VHC. 68,69

Adicionalmente a la infección por VHC, existen otras etiologías reconocidas de cirrosis en supervivientes a largo plazo de TCPH. La esteatohepatitis no alcohólica es la causa hasta en 5% de los receptores de TCPH; los factores asociados con su desarrollo son diabetes tipo 2, obesidad y uso prolongado de esteroides y nutrición parenteral. 2

### **Tumores malignos hepáticos**

Los pacientes post-TCPH tienen 8.3 veces mas riesgo, en comparación con la población en general, de presentar tumores malignos después de 10 años. Un estudio mostró un incremento de 28 veces el riesgo de presentar hepatocarcinoma con hepatitis C como factor de riesgo. La mitad de los desordenes linfoproliferativos asociados a EBV tiene involucro hepático, resultando en hepatoesplenomegalia e incremento de la fosfatasa alcalina. 70

## Complicaciones biliares

Estos pacientes tienen riesgo elevado de litiasis vesicular y complicaciones biliares, como formación de lodo biliar. El paso de lodo biliar puede causar dolor epigástrico, náusea y elevación de las enzimas hepáticas, aunque la esfinterotomía endoscópica es raramente indicada. La formación de microlitos sirven para el desarrollo de litos con pigmentos y colesterol lo que puede verse exacerbado por inhibidores de calcineurina resultando en coledocolitis y pancreatitis biliar.

38

## 2.- Planteamiento del problema y justificación

El trasplante de células hematopoyéticas es actualmente un procedimiento estándar para el tratamiento de múltiples patologías hematológicas malignas y alteraciones genéticas. El paso de ser un procedimiento experimental a estándar de tratamiento ha sido difícil, debido a que la mortalidad en un inicio era inaceptablemente elevada.

El desenlace de los paciente post-TCPH con malignidad hematológica es dependiente no solo de la eliminación de las células malignas, sino también resistir los efectos tóxicos, infecciosos e insultos inmunológica los que son sometidos. Las complicaciones hepáticas son una causa bien conocida de morbilidad y mortalidad posterior a trasplante de precursores hematopoyéticos, afecta al 80% de los pacientes y es responsable del 5%-10% de las muertes relacionadas con toxicidad. La ictericia posterior al TCPH es un signo de pronóstico ominoso, la elevación de la bilirrubina total entre 4-7 mg/dL confiere una mortalidad del 50% y cuando es mayor de 10 mg/dL confiere un mortalidad >70% al día 200 post-trasplante. La toxicidad por fármacos, síndrome de obstrucción sinusoidal, enfermedad injerto contra huésped aguda y las infecciones fúngicas, bacterianas y virales son los diagnósticos mas frecuentes durante este periodo. A pesar de la ganancia en supervivencia en receptores de trasplantes de células hematopoyéticas, continuando siendo evidente que las alteraciones hepáticas son un problemas en muchos pacientes.

No contamos con datos de las complicaciones hepáticas en la población post-trasplante de células precursoras hematopoyéticas del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán".

### **3.- Objetivos**

#### **3.1.- Objetivo principal**

Evaluar la prevalencia, etiología y evolución clínica de las complicaciones hepáticas durante el primer año post-trasplante autólogo y alogénico de precursores hematopoyéticos.

#### **3.2.- Objetivos secundarios**

- Evaluar la mortalidad post-TPH en los pacientes con complicaciones hepáticas.
- Supervivencia de los pacientes con complicaciones hepáticas post-TCPH
- Identificar una posible relación entre las alteraciones de las pruebas de funcionamiento hepático pre-existentes y el pronóstico post-TPH.

### **4.- Tipo de estudio**

Estudio observacional transversal retrolectivo.

### **5.- Material y métodos**

#### **5.1.- Población**

Se evaluarán a los pacientes sometidos a trasplante de células de precursores hematopoyéticos, del 1 de enero de 1998 al 01 de marzo del 2013, en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán"

#### **5.2.- Muestra**

Se incluyeron a todos los sometidos a trasplante de células de precursores hematopoyéticos, del 1 de enero de 1998 al 01 de marzo del 2013, en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán"

### **5.3.- Selección de pacientes**

#### **Criterios de inclusión**

- Pacientes sometidos a trasplante de células de precursores hematopoyéticos en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”.

#### **Criterios de exclusión**

- Falta de disponibilidad del expediente clínico.
- Falta de información necesaria para el análisis de datos.

### **5.4.- Definición de variables**

Se revisaron los expedientes de los pacientes que cumplieron con los criterios de selección y se recolectaron los siguientes datos en una hoja de captura:

#### **Aspectos demográficos**

Registro, nombre, edad al momento del diagnóstico, sexo.

#### **Aspectos clínicos**

- Tipo de TCPH
- Fecha de TCPH
- Indicación del TCPH
- Regimen de acondicionamiento
- Días de estancia hospitalaria (del día del acondicionamiento al alta hospitalaria)
- Fecha y causa de muerte

#### **Aspectos bioquímicos**

Se revisaron los expedientes y se obtuvieron los siguientes parámetros bioquímicos e inmunológicos al momento del diagnóstico.

### Prueba de funcionamiento hepático pre y post-TPH

- ALT (52U/L), AST (39U/L), FA (104U/L), GGT (64U/L), BT (1mg/dL), INR, serología VHB, serología hepatitis VHC.

### Otros

- Ferritina, saturación de transferrina, ultrasonido hepático

### Disfunción hepática

- Anormalidades de las PFH pre-THO (grado 2/NIC-CTCAE V 4.0)
- ALT-AST>3 LSN
- FA > 2.5 LSN
- BT >1.5 LSN
- En dos o más ocasiones
- Impresión diagnóstica del médico tratante

### Datos recolectados se analizaron en 3 periodos post-TPH

- 1-30 días
- 31-100 días
- 101-365 días

### Criterios diagnóstico

- EICH: evidencia clínica e histológica de daño a organo blanco en conjunto con alteración de las PFH. Se estableció 100 días post-TPH como corte para diferencias entre EICH agudo y crónica.
- Hepatotoxicidad
  - Relacionada con acondicionamiento: alteración transitoria de las PFH durante las primeras 2 semanas post-TPH en ausencia de otra causa identificable.
  - Hepatotoxicidad por otros fármacos: alteración transitoria de las PFH relacionada temporalmente con el inicio de un fármaco hepatotóxico.

- Hepatitis viral: alteración de las PFH en conjunto con evidencia serológica de infección viral activa.
- Sepsis: desarrollo o deterioro de las PFH durante un episodio de infección bacteriana o por hongos.
- Enfermedad veno-oclusiva del hígado: Ictericia (BT >2mg/dL) y dos de los siguientes: hepatomegalia, ascitis o ganancia de las del 5% del peso basal.
- Recurrencia de la enfermedad: desarrollo de alteración de las PFH y evidencia clínica de recurrencia de la enfermedad.
- Indeterminado: aplicado cuando las alteraciones de las PFH no se relacionan a una causa específica.

#### Grado de afección hepática

Prueba	1	2	3	4
ALT	>LSN-3 x LSN	>3 – 5 x LSN	>5 – 20 x LSN	> 20 x LSN
AST	>LSN-3 x LSN	>3 – 5 x LSN	>5 – 20 x LSN	> 20 x LSN
FA	> LSN – 2.5 x LSN	2.5 – 5 x LSN	>5 – 20 x LSN	> 20 x LSN
BT	> LSN – 1.5 x LSN	1.5 – 3 x LSN	3 – 10 x LSN	> 10 x LSN

#### 5.5.- Análisis estadístico

El análisis descriptivo de variables cuantitativas se presenta mediante media y desviación estándar. Las comparaciones intergrupo se realizaron con test Chi cuadrado en el caso de variables cualitativas y con t de Student o Mann-Whitney en las cuantitativas, según fuera conveniente. Se establecieron límites de confianza de 95% y considerando como significancia estadística un valor de  $p < 0.05$ .

## 6.- Resultados

Durante el periodo de estudio se realizaron 173 trasplantes de precursores hematopoyéticos, 109 (63%) autólogos y 64 (37%) alogénicos. La edad media de los pacientes sometidos a TCPH autólogo fue de  $32.3 \pm 12.6$  años y  $34.4 \pm 13.1$  en el caso del TCPH alogénico. Las indicaciones para realizar el TCHP autólogo fueron tumor germinal no seminomatoso (30.2%), linfoma no Hodgkin (22%), leucemia aguda mieloide (16.5%), linfomas (14.6%), mieloma (11%) y otros (5%). Las indicaciones para realizar el TCPH alogénico fueron, anemia aplásica (29.6%), síndrome mielodisplásico (23.4%), leucemia granulocítica crónica (15.6%), leucemia aguda linfocítica (14%), leucemia aguda mieloide (9.3%) y otras indicaciones en el 7.8%. El régimen de acondicionamiento se muestra en la tabla 1.

El número y tipo de fármacos hepatotóxicos que se encontraban recibiendo posterior al trasplante era mucho mayor en el caso de TCPH alogénico (tabla 2).

Durante el primer año de seguimiento post-TCPH 85 (49.1%) de 173 sujetos presentaron alteraciones de las pruebas de funcionamiento hepático. Cuarenta y tres de 64 (65.5%) en receptores alogénicos y 42 de 109 (39.4%) en receptores autólogos (Fig 1).

El patrón de daño hepatocelular fue el más frecuentemente encontrado en los pacientes con alteración de las PFH durante el primer año post-TCPH (Fig 2).

La principal causa de disfunción hepática fue hepatotoxicidad asociada a quimioterapia (46.2%), seguida de enfermedad de injerto contra huésped (22.1%) y hepatotoxicidad no asociada a quimioterapia (6.7%). La enfermedad veno-oclusiva del hígado, hemosiderosis y sepsis representaron menos del 10%. La etiología no pudo ser determinada en catorce paciente que representan el 13.5% de los casos (Tabla 3). En 15 pacientes (17.6%) se identificó más de una causa de alteración de PFH.

El 62.5% (N=65) de los eventos de disfunción hepática ocurrieron dentro de los primeros 30 días post-trasplante de precursores hematopoyéticos (Fig3).

La etiología de disfunción hepática durante los primeros 30 días post-TCPH fue hepatotoxicidad asociada a quimioterapia; entre 31 y 100 días post-TCPH se presentaron el mismo número de casos de EICH y hepatotoxicidad asociada a quimioterapia; después de 100 días y hasta el año la EICH fue la etiología más frecuente de alteración de las PFH (Fig 4).



Dieciséis sujetos tenían alteración de las PFH pre TCPH, seis de estos pacientes presentaron complicaciones hepáticas durante el primer año post-trasplante a diferencia de 79 complicaciones hepáticas post-TCPH observadas en 157 pacientes sin alteración de PFH pre TCPH ( $p= 0.329$ ).

Todos los pacientes sometidos a TCPH ( $n=173$ ) fueron seguidos durante un promedio de  $47.2 (\pm 45)$  meses, durante este tiempo se presentaron 40 defunciones, 19 en pacientes sin disfunción hepática durante el primera año post-TCPH y 21 en el grupo con disfunción hepática durante el primer año post-TCPH ( $p=0.627$ ).

Los pacientes sin disfunción hepática durante el primer año post-TCPH exhibieron un media de supervivencia global de 9.8 años comparado con 9.2 años de los pacientes con disfunción hepática durante el primer año post-TCPH ( $p=0.531$ ) (Fig 5).

## **7.- Discusión y conclusiones**

Este estudio muestra que la incidencia de las alteraciones de las pruebas de funcionamiento hepático durante el primer año posterior al trasplante de precursores hematopoyéticos es del 49.1% y es particularmente mas común en TCPH alogénico (65.5%) que en el TCPH autólogo (39,4%) , incidencia similar a reportes previos. 2, 71

Aunque son múltiples las causas responsables de estas alteraciones, la hepatotoxicidad asociada a los esquemas de quimioterapia del regimen de acondicionamiento fue la etiología mas común. Algunos estudios han reportado la recurrencia de la enfermedad y sepsis como las causas más frecuentes de anomalías de las PFH post-TCPH, sin embargo, nuestro estudio muestra que la hepatotoxicidad asociada a quimioterapia fue la causa mas común, al igual que en otras series publicadas. 72,73

El tiempo post-TCPH se dividió arbitrariamente en tres periodos: 1-30 días, 31-100 días y 101-365 días, durante el primer periodo la hepatotoxicidad asociada a quimioterapia fue la etiología mas frecuente de disfunción hepática; en el segundo periodo, la EICH y hepatotoxicidad asociada a quimioterapia se presentaron en el mismo número de casos y en el último periodo la EICH fue la causa ms frecuentemente asociada a disfunción hepática.

La disfunción hepática pre-TCPH se considera incrementa las complicaciones hepáticas post-TCPH, sin embargo, algunos otros reportes han demostrado que el riesgo no se ve incrementado. En nuestro estudio, el 9.2% de los pacientes sometidos a TCPH presentaban alteración de las PFH previo al trasplante, cuya presencia no se asoció con mayor numero de complicaciones hepáticas post-TCPH.<sup>74-77</sup>

La mortalidad reportada por complicaciones hepáticas va del 5% al 10%. En nuestra serie no se asoció con mayor mortalidad o diferencia en la supervivencia.

## 8.- Anexos

Tabla 1. Regimen de acondicionamiento

<b>Autólogo</b>	<b>n</b>	<b>Alogénico</b>	<b>n</b>
BEAM	39	BUCY	42
Carboplatino + etopósido	29	ATG +fludarabina + ciclofosfamida	10
BUCY	16	ATG + ciclofosfamida	6
Melfalan	12	Otros	8
Otros	13		

BEAM=carmustina, etopósido, ara-c, melfala. BUCY=busulfán ciclofosfamida. ATG=globulina antitumoral

Tabla 2. Fármacos hepatotóxicos

<b>Fármaco</b>	<b>Autólogo n=109 (%)</b>	<b>Alogénico n=64</b>	<b>p</b>
Ciprofloxacino	107 (98)	61 (95)	NS
Anfotericina	4 (3.6)	46 (71.8)	0.000
Fluconazol	102 (93.5)	21 (32.8)	0.000
Itraconazol	2 (1.8)	1 (1.5)	NS
Aciclovir	73 (66.9)	60 (93.7)	0.000
Metrotrexate	1 (1.8)	59 (92.1)	0.000
Ciclosporina A	1 (1.8)	61 (95)	0.000
<b>Hepatotóxicos</b>			
1	2 (1.8)	0	NS
2	35 (32.1)	1 (1.5)	0.001
3	71 (65.1)	1 (1.5)	0.000
4	0	9 (14)	0.000
5	1 (1.8)	46 (71.8)	0.000
6	0	59 (92.1)	0.000

Tabla 3. Etiología de la disfunción hepáticas post-TCPH

<b>Etiología</b>	<b>Casos (%)</b>
<b>Hepatotoxicidad QT</b>	48 (46.2%)
<b>EICH</b>	23 (22.1%)
<b>No determinado</b>	14 (13.5%)
<b>Hepatotoxicidad</b>	7 (6.7%)
<b>EVO</b>	6 (5.8%)
<b>HEMOSIDEROSIS</b>	3 (2.9%)
<b>SEPSIS</b>	2 (1.9%)
<b>QUIMIOEMBOLIZACIÓN</b>	1 (1%)

Figura 1. Alteraciones de las pruebas de funcionamiento hepático durante el primer año post-TCHP alogénico y autólogo.

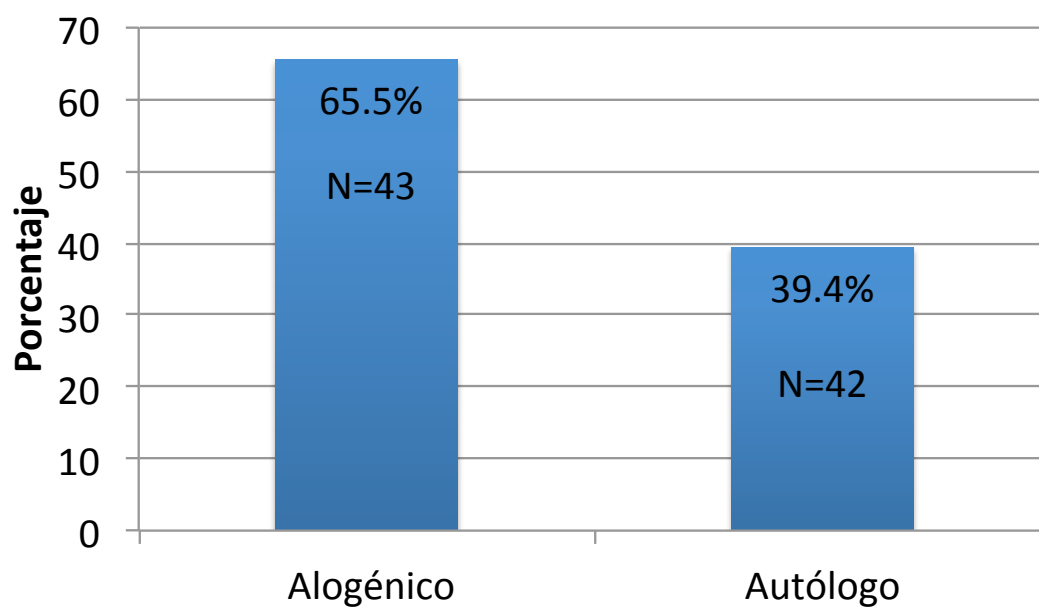


Figura 2. Patrón de alteración de las pruebas de funcionamiento hepático

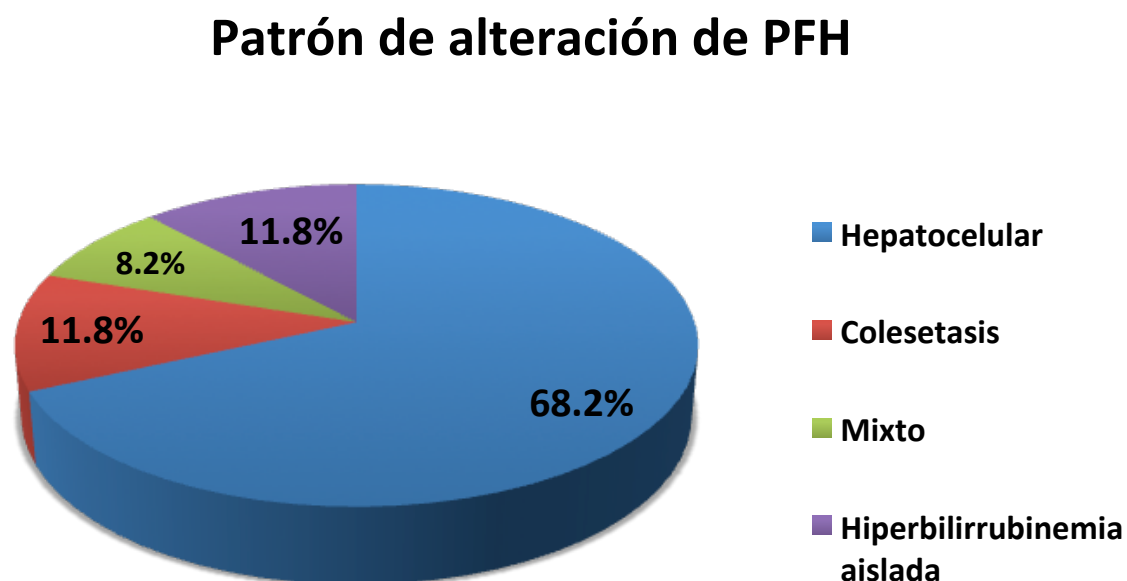


Figura 3. Distribución temporal de los eventos de disfunción hepática post-TCPH

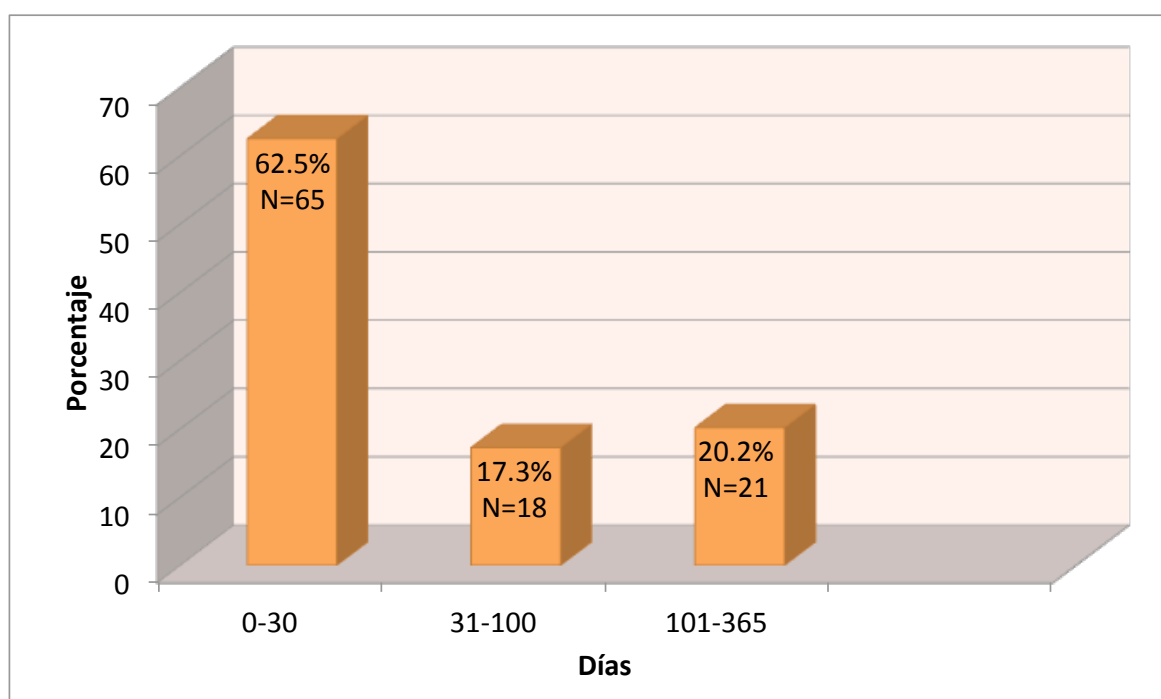


Figura 4. Etiología de la alteración de las PFH por periodos de tiempo

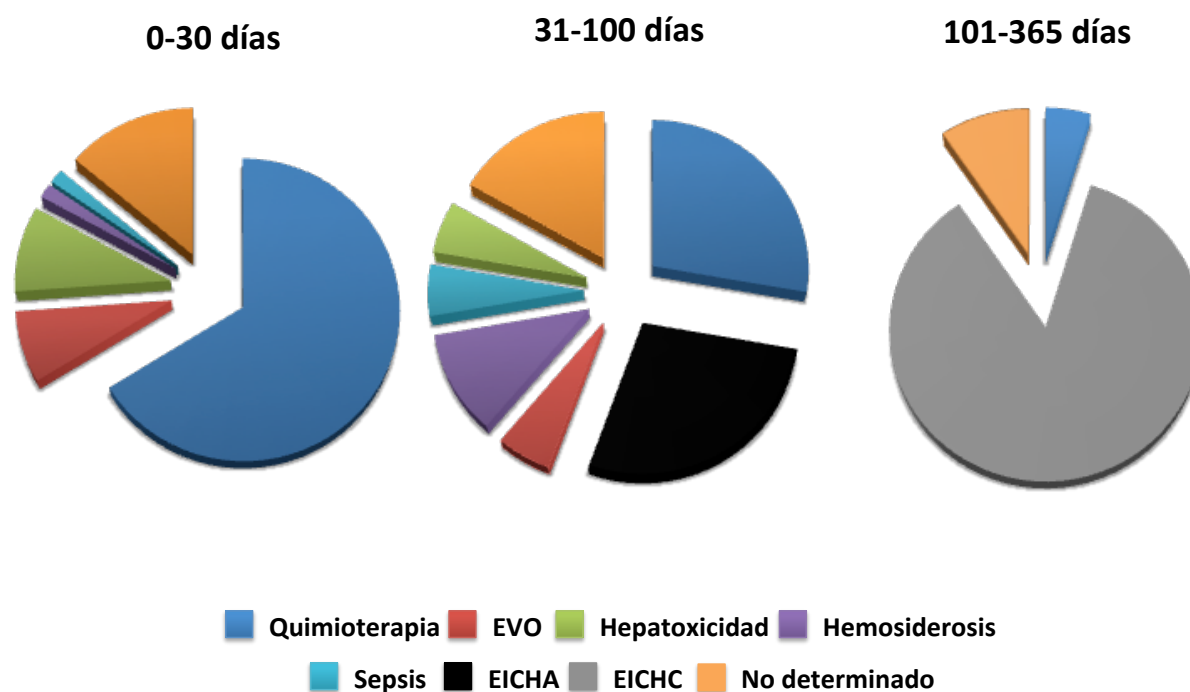
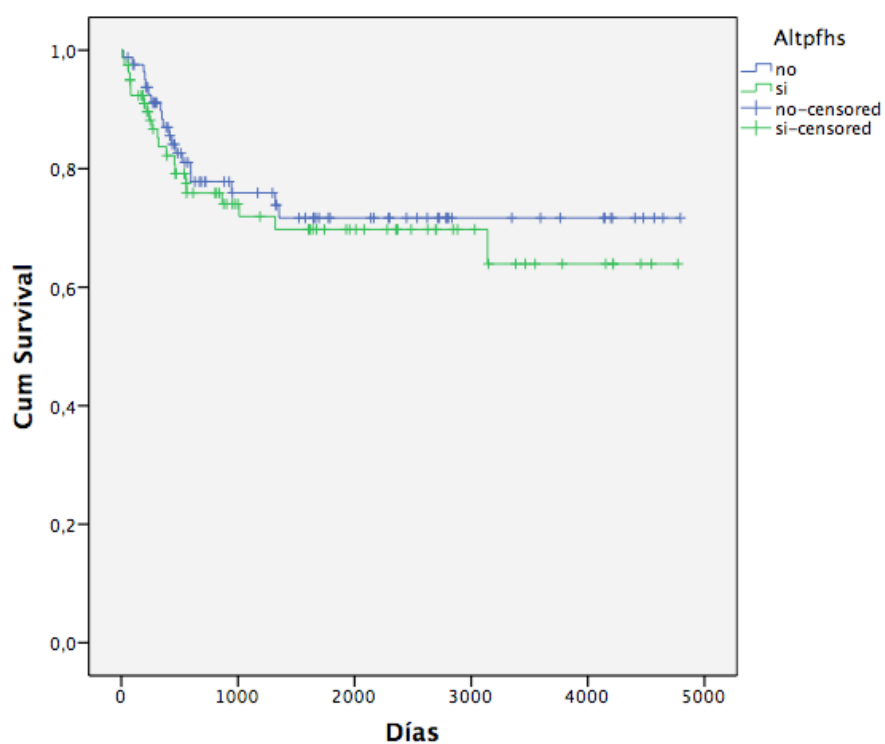


Figura 6. Calculo de supervivencia global para pacientes sometidos a TCPH dependiendo de si presentaron complicaciones hepáticas durante el primer año post-TCPH



## 9.- Bibliografía

1. McDonald GB. Hepatobiliary complications of hematopoietic cell transplantation, 40 years on. *Hepatology* 2010;51:1450-60.
2. Tomas JF, Pinilla I, Garcia-Buey ML, et al. Long-term liver dysfunction after allogeneic bone marrow transplantation: clinical features and course in 61 patients. *Bone marrow transplantation* 2000;26:649-55.
3. Ljungman P, Urbano-Ispizua A, Cavazzana-Calvo M, et al. Allogeneic and autologous transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: definitions and current practice in Europe. *Bone marrow transplantation* 2006;37:439-49.
4. Potter M, Kerridge I. Bone marrow and stem cell transplantation. *Medicine*;32:46-9.
5. Hoffbrand AV MP, Pettit JE. *Stem Cell Transplantation. Essential Haematology*. 6 ed. Oxford: Blackwell Publishing Ltd; 2006:249-62.
6. Cutler C, Antin JH. Peripheral blood stem cells for allogeneic transplantation: a review. *Stem cells* 2001;19:108-17.
7. Brunstein CG, Wagner JE. Cord blood transplantation for adults. *Vox sanguinis* 2006;91:195-205.
8. Lee Goldman AIS. Cecil y Goldman. *Tratado de medicina interna*. 24 ed: Elsevier; 2013.
9. Devetten M, Armitage JO. Hematopoietic cell transplantation: progress and obstacles. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO* 2007;18:1450-6.
10. Tomblyn M, Chiller T, Einsele H, et al. Guidelines for preventing infectious complications among hematopoietic cell transplantation recipients: a global perspective. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation* 2009;15:1143-238.
11. van Burik JA, Weisdorf DJ. Infections in recipients of blood and marrow transplantation. *Hematology/oncology clinics of North America* 1999;13:1065-89, viii.
12. Verfaillie C, Weisdorf D, Haake R, Hostetter M, Ramsay NK, McGlave P. Candida infections in bone marrow transplant recipients. *Bone marrow transplantation* 1991;8:177-84.
13. Ochs L, Shu XO, Miller J, et al. Late infections after allogeneic bone marrow transplantations: comparison of incidence in related and unrelated donor transplant recipients. *Blood* 1995;86:3979-86.
14. Abrahamsen IW, Somme S, Heldal D, Egeland T, Kvale D, Tjonnfjord GE. Immune reconstitution after allogeneic stem cell transplantation: the impact of stem cell source and graft-versus-host disease. *Haematologica* 2005;90:86-93.
15. 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, Center for International Blood and Marrow Transplant Research, and the American Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT/CIBMTR/ASBMT). *Bone marrow transplantation* 2006;37:249-61.

16. Junghanss C, Marr KA, Carter RA, et al. Incidence and outcome of bacterial and fungal infections following nonmyeloablative compared with myeloablative allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a matched control study. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation* 2002;8:512-20.
17. Parody R, Martino R, Rovira M, et al. Severe infections after unrelated donor allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in adults: comparison of cord blood transplantation with peripheral blood and bone marrow transplantation. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation* 2006;12:734-48.
18. Beck JC, Wagner JE, DeFor TE, et al. Impact of cytomegalovirus (CMV) reactivation after umbilical cord blood transplantation. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation* 2010;16:215-22.
19. Cdc IDSoA, the American Society of B, Marrow T. Guidelines for preventing opportunistic infections among hematopoietic stem cell transplant recipients. Recommendations of CDC, the Infectious Disease Society of America, and the American Society of Blood and Marrow Transplantation. *Cytotherapy* 2001;3:41-54.
20. Chi AK, Soubani AO, White AC, Miller KB. An update on pulmonary complications of hematopoietic stem cell transplantation. *Chest* 2013;144:1913-22.
21. Socie G, Salooja N, Cohen A, et al. Nonmalignant late effects after allogeneic stem cell transplantation. *Blood* 2003;101:3373-85.
22. Majhail NS. Old and new cancers after hematopoietic-cell transplantation. *Hematology / the Education Program of the American Society of Hematology American Society of Hematology Education Program* 2008:142-9.
23. Gooley TA, Chien JW, Pergam SA, et al. Reduced mortality after allogeneic hematopoietic-cell transplantation. *The New England journal of medicine* 2010;363:2091-101.
24. Gooley TA, Rajvanshi P, Schoch HG, McDonald GB. Serum bilirubin levels and mortality after myeloablative allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Hepatology* 2005;41:345-52.
25. Ruutu T, Juvonen E, Remberger M, et al. Improved survival with ursodeoxycholic acid prophylaxis in allogeneic stem cell transplantation: long-term follow-up of a randomized study. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation* 2014;20:135-8.
26. McDonald GB, Slattery JT, Bouvier ME, et al. Cyclophosphamide metabolism, liver toxicity, and mortality following hematopoietic stem cell transplantation. *Blood* 2003;101:2043-8.
27. Delco F, Tchambaz L, Schlienger R, Drewe J, Krahenbuhl S. Dose adjustment in patients with liver disease. *Drug safety* 2005;28:529-45.
28. McCune JS, Batchelder A, Guthrie KA, et al. Personalized dosing of cyclophosphamide in the total body irradiation-cyclophosphamide conditioning regimen: a phase II trial in patients with hematologic malignancy. *Clinical pharmacology and therapeutics* 2009;85:615-22.
29. McDonald GB, Sharma P, Matthews DE, Shulman HM, Thomas ED. Venocclusive disease of the liver after bone marrow transplantation: diagnosis, incidence, and predisposing factors. *Hepatology* 1984;4:116-22.



30. Sharafuddin MJ, Foshager MC, Steinbuch M, Weisdorf DJ, Hunter DW. Sonographic findings in bone marrow transplant patients with symptomatic hepatic venoocclusive disease. *Journal of ultrasound in medicine : official journal of the American Institute of Ultrasound in Medicine* 1997;16:575-86.
31. Kikuchi K, Rudolph R, Murakami C, Kowdley K, McDonald GB. Portal vein thrombosis after hematopoietic cell transplantation: frequency, treatment and outcome. *Bone marrow transplantation* 2002;29:329-33.
32. Carreras E, Bertz H, Arcese W, et al. Incidence and outcome of hepatic veno-occlusive disease after blood or marrow transplantation: a prospective cohort study of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *European Group for Blood and Marrow Transplantation Chronic Leukemia Working Party. Blood* 1998;92:3599-604.
33. Carreras E, Diaz-Beya M, Rosinol L, Martinez C, Fernandez-Aviles F, Rovira M. The incidence of veno-occlusive disease following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation has diminished and the outcome improved over the last decade. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation* 2011;17:1713-20.
34. Tuncer HH, Rana N, Milani C, Darko A, Al-Homsi SA. Gastrointestinal and hepatic complications of hematopoietic stem cell transplantation. *World journal of gastroenterology : WJG* 2012;18:1851-60.
35. McDonald GB, Hinds MS, Fisher LD, et al. Veno-occlusive disease of the liver and multiorgan failure after bone marrow transplantation: a cohort study of 355 patients. *Annals of internal medicine* 1993;118:255-67.
36. Coppell JA, Richardson PG, Soiffer R, et al. Hepatic veno-occlusive disease following stem cell transplantation: incidence, clinical course, and outcome. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation* 2010;16:157-68.
37. Richardson PG, Soiffer RJ, Antin JH, et al. Defibrotide for the treatment of severe hepatic veno-occlusive disease and multiorgan failure after stem cell transplantation: a multicenter, randomized, dose-finding trial. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation* 2010;16:1005-17.
38. McDonald GB. Advances in prevention and treatment of hepatic disorders following hematopoietic cell transplantation. *Best practice & research Clinical haematology* 2006;19:341-52.
39. Holmberg L, Kikuchi K, Gooley TA, et al. Gastrointestinal graft-versus-host disease in recipients of autologous hematopoietic stem cells: incidence, risk factors, and outcome. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation* 2006;12:226-34.
40. Joukhadar R, Chiu K. Severe hypercholesterolemia in patients with graft-vs-host disease affecting the liver after stem cell transplantation. *Endocrine practice : official journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists* 2012;18:90-7.
41. Strasser SI, Shulman HM, Flowers ME, et al. Chronic graft-versus-host disease of the liver: presentation as an acute hepatitis. *Hepatology* 2000;32:1265-71.

42. Kida A, McDonald GB. Gastrointestinal, hepatobiliary, pancreatic, and iron-related diseases in long-term survivors of allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Seminars in hematology* 2012;49:43-58.
43. Filipovich AH, Weisdorf D, Pavletic S, et al. National Institutes of Health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: I. Diagnosis and staging working group report. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation* 2005;11:945-56.
44. Cutler C, Li S, Ho VT, et al. Extended follow-up of methotrexate-free immunosuppression using sirolimus and tacrolimus in related and unrelated donor peripheral blood stem cell transplantation. *Blood* 2007;109:3108-14.
45. Mitchell SA, Leidy NK, Mooney KH, et al. Determinants of functional performance in long-term survivors of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation with chronic graft-versus-host disease (cGVHD). *Bone marrow transplantation* 2010;45:762-9.
46. Yeo W, Chan PK, Zhong S, et al. Frequency of hepatitis B virus reactivation in cancer patients undergoing cytotoxic chemotherapy: a prospective study of 626 patients with identification of risk factors. *Journal of medical virology* 2000;62:299-307.
47. Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B: update 2009. *Hepatology* 2009;50:661-2.
48. Lau GK, He ML, Fong DY, et al. Preemptive use of lamivudine reduces hepatitis B exacerbation after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Hepatology* 2002;36:702-9.
49. Strasser SI, Myerson D, Spurgeon CL, et al. Hepatitis C virus infection and bone marrow transplantation: a cohort study with 10-year follow-up. *Hepatology* 1999;29:1893-9.
50. McDonald GB, Frieze D. A problem-oriented approach to liver disease in oncology patients. *Gut* 2008;57:987-1003.
51. Nakasone H, Kurosawa S, Yakushijin K, et al. Impact of hepatitis C virus infection on clinical outcome in recipients after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *American journal of hematology* 2013;88:477-84.
52. Versluis J, Pas SD, Agteresch HJ, et al. Hepatitis E virus: an underestimated opportunistic pathogen in recipients of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Blood* 2013;122:1079-86.
53. Koenecke C, Pischke S, Beutel G, et al. Hepatitis E virus infection in a hematopoietic stem cell donor. *Bone marrow transplantation* 2014;49:159-60.
54. Wang WH, Wang HL. Fulminant adenovirus hepatitis following bone marrow transplantation. A case report and brief review of the literature. *Archives of pathology & laboratory medicine* 2003;127:e246-8.
55. Ison MG. Adenovirus infections in transplant recipients. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2006;43:331-9.
56. Norvell JP, Blei AT, Jovanovic BD, Levitsky J. Herpes simplex virus hepatitis: an analysis of the published literature and institutional cases. *Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society* 2007;13:1428-34.
57. Kawamura K, Wada H, Yamasaki R, et al. Prophylactic role of long-term ultra-low-dose acyclovir for varicella zoster virus disease after allogeneic hematopoietic stem cell

transplantation. *International journal of infectious diseases : IJID : official publication of the International Society for Infectious Diseases* 2014;19:26-32.

58. Bowden RA, Slichter SJ, Sayers M, et al. A comparison of filtered leukocyte-reduced and cytomegalovirus (CMV) seronegative blood products for the prevention of transfusion-associated CMV infection after marrow transplant. *Blood* 1995;86:3598-603.
59. Levitsky J, Sorrell MF. Hepatic complications of hematopoietic cell transplantation. *Current gastroenterology reports* 2007;9:60-5.
60. Kuribayashi K, Matsunaga T, Iyama S, et al. Human herpesvirus-6 hepatitis associated with cyclosporine-A encephalitis after bone marrow transplantation for chronic myeloid leukemia. *Internal medicine* 2006;45:475-8.
61. Yoshikawa T. Human herpesvirus 6 causes hepatitis in transplant recipients. *Internal medicine* 2006;45:417-8.
62. Kawazu M, Kanda Y, Nannya Y, et al. Prospective comparison of the diagnostic potential of real-time PCR, double-sandwich enzyme-linked immunosorbent assay for galactomannan, and a (1-->3)-beta-D-glucan test in weekly screening for invasive aspergillosis in patients with hematological disorders. *Journal of clinical microbiology* 2004;42:2733-41.
63. Lanternier F, Sun HY, Ribaud P, Singh N, Kontoyiannis DP, Lortholary O. Mucormycosis in organ and stem cell transplant recipients. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2012;54:1629-36.
64. van Burik JH, Leisenring W, Myerson D, et al. The effect of prophylactic fluconazole on the clinical spectrum of fungal diseases in bone marrow transplant recipients with special attention to hepatic candidiasis. An autopsy study of 355 patients. *Medicine (Baltimore)* 1998;77:246-54.
65. Armand P, Kim HT, Cutler CS, et al. Prognostic impact of elevated pretransplantation serum ferritin in patients undergoing myeloablative stem cell transplantation. *Blood* 2007;109:4586-8.
66. Sivgin S, Eser B. The management of iron overload in allogeneic hematopoietic stem cell transplant (alloHSCT) recipients: where do we stand? *Annals of hematology* 2013;92:577-86.
67. St Pierre TG, Clark PR, Chua-anusorn W, et al. Noninvasive measurement and imaging of liver iron concentrations using proton magnetic resonance. *Blood* 2005;105:855-61.
68. Strasser SI, Sullivan KM, Myerson D, et al. Cirrhosis of the liver in long-term marrow transplant survivors. *Blood* 1999;93:3259-66.
69. Peffault de Latour R, Levy V, Asselah T, et al. Long-term outcome of hepatitis C infection after bone marrow transplantation. *Blood* 2004;103:1618-24.
70. Bhatia S, Louie AD, Bhatia R, et al. Solid cancers after bone marrow transplantation. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2001;19:464-71.
71. Ho GT, Parker A, MacKenzie JF, Morris AJ, Stanley AJ. Abnormal liver function tests following bone marrow transplantation: aetiology and role of liver biopsy. *European journal of gastroenterology & hepatology* 2004;16:157-62.

72. Forbes GM, Davies JM, Herrmann RP, Collins BJ. Liver disease complicating bone marrow transplantation: a clinical audit. *Journal of gastroenterology and hepatology* 1995;10:1-7.
73. Kim BK, Chung KW, Sun HS, et al. Liver disease during the first post-transplant year in bone marrow transplantation recipients: retrospective study. *Bone marrow transplantation* 2000;26:193-7.
74. Locasciulli A, Bacigalupo A, Van Lint MT, et al. Hepatitis B virus (HBV) infection and liver disease after allogeneic bone marrow transplantation: a report of 30 cases. *Bone marrow transplantation* 1990;6:25-9.
75. Chen PM, Fan S, Hsieh RK, et al. Liver disease in patients with liver dysfunction prior to bone marrow transplantation. *Bone marrow transplantation* 1992;9:415-9.
76. Chen PM, Liu JH, Fan FS, et al. Liver disease after bone marrow transplantation--the Taiwan experience. *Transplantation* 1995;59:1139-43.
77. Locasciulli A, Testa M, Valsecchi MG, et al. Morbidity and mortality due to liver disease in children undergoing allogeneic bone marrow transplantation: a 10-year prospective study. *Blood* 1997;90:3799-805.