



ESTADO PLURINACIONAL DE  
**BOLIVIA**

MINISTERIO DE  
SALUD Y DEPORTES

# **NORMA NACIONAL DE PROCEDIMIENTOS DE TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYETICOS**

PUBLICACIÓN  
**561**

Serie: Documentos Técnico Normativos

La Paz - Bolivia  
2025





ESTADO PLURINACIONAL DE  
**BOLIVIA**

MINISTERIO DE  
SALUD Y DEPORTES

# **NORMA NACIONAL DE PROCEDIMIENTOS DE TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYETICOS**

PUBLICACIÓN  
**561**

Serie: Documentos Técnico Normativos

La Paz - Bolivia  
2025

R-BO  
WH383  
M665n  
No. 561  
2025

Bolivia. Ministerio de Salud y Deportes. Dirección General de Redes de Servicios de Salud. Programa Nacional de Salud Renal.  
Norma Nacional de Procedimientos de Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos. /Ministerio de Salud y Deportes; Sdenka Mireya Maury Fernández; Soledad López Gutiérrez; Carmen Rosa Navarro Cayo. Coaut. La Paz: Unipersonal, 2025.

200p.: ilus. (Serie: Documentos Técnico Normativos No. 561)

Depósito legal: 4-1-425-2025 P.O.

- I. TRASPLANTE DE CELULAS MADRE HEMATOPOYÉTICAS^snormas
- II. AGENTES HEMATOPOYÉTICOS
- III. HEMATÍNICOS^suso terapéutico
- IV. OBTENCIÓN DE TEJIDOS Y ÓRGANOS^snormas
- V. RECOLECCIÓN DE TEJIDOS Y ÓRGANOS^snormas
- VI. GARANTÍA DE LA CALIDAD DE ATENCIÓN DE SALUD
- VII. CALIDAD, ACCESO Y EVALUACIÓN DE LA ATENCIÓN DE SALUD
- VIII. ESTABLECIMIENTOS DE SALUD^snormas
- IX. PERFILES SANITARIOS
- X. HABILITACIÓN PROFESIONAL
- XI. PRÁCTICA PROFESIONAL
- XII. PACIENTES
- XIII. BOLIVIA
1. t.
2. Serie
3. Maury Fernández, Sdenka Mireya; López Gutiérrez, Soledad; Navarro Cayo, Carmen Rosa. Coaut.

### **“NORMA NACIONAL DE PROCEDIMIENTOS DE TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYETICOS”**

Programa Nacional de Salud Renal dependiente de la Dirección General de Redes de Servicios de Salud, Edificio Torre Azul N°2665, Piso 7, Av. 20 de octubre esq. Campos. Teléfono/fax N° 591- 2 – 2118411 - 2330303. <http://www.minsalud.gob.bo>

R.M. N° 0424 del 12 de septiembre de 2025

Depósito legal: 4-1-425 -2025 P.O.

#### **Elaboración: (Anexo Editorial)**

Dra. Sdenka Mireya Maury Fernández - Responsable del Programa Nacional de Salud Renal

Dra. Soledad López Gutiérrez - Profesional Técnico del Programa Nacional de Salud Renal

Dra. Carmen Rosa Navarro Cayo - Profesional Médico del Programa Nacional de Salud Renal

#### **Diseño y Diagramación:**

Unidad de Comunicación - Ministerio de Salud y Deportes.

#### **Revisión Final:**

Dr. Yecid Ramiro Humacayo Morales – Director General de Redes de Servicios de Salud

#### **Comité Técnico de Revisión de PublicacionesCTRP/DGPPS**

#### **Comité de Identidad Institucional y Publicaciones CIIP/VGSS**

- |                                     |                                         |
|-------------------------------------|-----------------------------------------|
| - Dra. Mariana Camila Ramírez López | - Lic. Vilma Patricia Gutiérrez Cáceres |
| - Dr. Juan Marcos Rodríguez Morales | - Dra. Tania Huanca Uluri               |
| - Dra. Sdenka Maury Fernández       | - Tec. Rodrigo Omar Chipana Cortez      |
| - Dr. Reynaldo Aguilar Álvarez      | - Tec. Marcelo Martinez Quisbert        |

La Paz, Programa Nacional de Salud Renal, Dirección General de Redes de Servicios de Salud - Comité de Identidad Institucional y Publicaciones – Viceministerio de Gestión del Sistema Nacional de Salud - Ministerio de Salud y Deportes – 2025

© Ministerio de Salud y Deportes 2025

Esta publicación es propiedad del Ministerio de Salud y Deportes del Estado Plurinacional de Bolivia, se autoriza su reproducción, total o parcial, siempre que no sea con fines de lucro, a condición de citar la fuente y la propiedad.

Con el apoyo de: Agencia Española de Cooperación Internacional para el Desarrollo (AECID)

Impreso en Bolivia.

**MINISTERIO DE SALUD  
Y DEPORTES**

**AUTORIDADES NACIONALES**

Maria Renée Castro Cusicanqui  
**MINISTRA DE SALUD y DEPORTES**

Dra. Mariana Camila Ramirez López  
**VICEMINISTRA DE GESTIÓN  
DEL SISTEMA NACIONAL DE SALUD**

Dr. Max Francisco Enríquez Nava  
**VICEMINISTRO DE PROMOCIÓN, VIGILANCIA  
EPIDEMIOLÓGICA Y MEDICINA TRADICIONAL**

Soraya Karen Palenque Gutierrez  
**VICEMINISTRA DE DEPORTES**

Dr. Yecid Ramiro Humacayo Morales  
**DIRECTOR GENERAL DE REDES  
DE SERVICIOS DE SALUD**



## PRESENTACIÓN

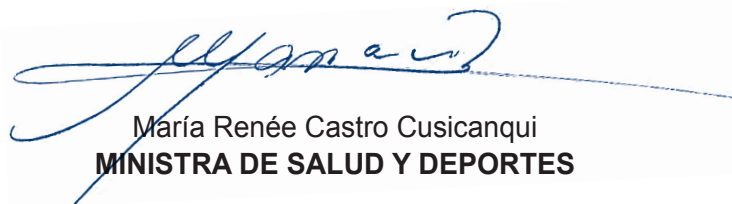
En el marco de la Constitución Política del Estado Plurinacional de Bolivia, que garantiza el acceso a la salud para todas las bolivianas y bolivianos sin exclusión ni discriminación alguna, a través del Sistema Único de Salud Universal y gratuito, se promueven nuevos procedimientos quirúrgicos orientados a mejorar la calidad de vida de la población.

El Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos (TPH) representa una intervención médica altamente especializada que ha transformado la vida de miles de personas en el mundo. Este procedimiento brinda la oportunidad de curación o mejora significativa a pacientes con enfermedades hematológicas, oncológicas o con otros padecimientos graves, mediante la regeneración de la médula ósea, gracias a la donación altruista de células progenitoras hematopoyéticas.

En este contexto, el Ministerio de Salud y Deportes, comprometido con la mejora continua de los servicios de salud, presenta la Norma Nacional de Procedimientos de Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos. Este documento busca garantizar una atención segura, eficaz de alta calidad en los hospitales autorizados para realizar estos procedimientos, fortaleciendo así el acceso a un tratamiento esencial para los pacientes que así lo requieran.

La presente norma tiene como objetivo difundir los estándares de procedimientos clínicos, protocolos y lineamientos actualizados para el TPH, ofreciendo una guía integral para los profesionales de la salud involucrados en este ámbito. De esta manera, se busca beneficiar directamente a las personas que necesitan este tratamiento, asegurando un enfoque humanizado y de alta calidad.

Nuestro reconocimiento a los profesionales y expertos que, con su conocimiento y experiencia, contribuyeron en la elaboración de esta norma, cuyo propósito final es salvar vidas y mejorar la calidad de vida de los pacientes.



María Renée Castro Cusicanqui  
**MINISTRA DE SALUD Y DEPORTES**



12 SEP 2025

## VISTOS Y CONSIDERANDO:

Que los Parágrafos I y II del Artículo 18 de la Constitución Política del Estado, disponen que todas las personas tienen derecho a la salud; El Estado garantizará la inclusión y el acceso a la salud de todas las personas, sin exclusión ni discriminación alguna.

Que el Artículo 37 del Texto Constitucional, determina que el Estado tiene la obligación indeclinable de garantizar y sostener el derecho a la salud, que se constituye en una función suprema y primera responsabilidad financiera. Se priorizará la promoción de la salud y la prevención de las enfermedades.

Que el Artículo 3 de la Ley N° 1716, de 5 de noviembre de 1996, de Donación y Trasplante de Órganos, Células y Tejidos, establece que el Ministerio de Desarrollo Humano, actual Ministerio de Salud y Deportes, a través de la Secretaría Nacional de Salud otorgará las licencias de funcionamiento a los centros hospitalarios que acrediten poseer equipo técnico adecuado y medios idóneos para realizar trasplantes de órganos, tejidos y células con sujeción a las disposiciones de esta ley.

Que el Artículo 6 de la Ley N° 1716, señala que las ablaciones de órganos, tejidos y células de personas vivas solo pueden practicarse en personas mayores de veintiún años, cuando no le ocasionen menoscabo a su salud, disminución física que afecte su supervivencia o le originen un impedimento considerable, debiendo previamente contar con su consentimiento expreso, libre y voluntario, debidamente registrado en Notaría de Fe Pública, el mismo que deberá quedar documentado en la institución hospitalaria.

Que el Artículo 20 de la citada Ley, prevé que los trasplantes en la misma persona, no se enmarcan dentro de los procedimientos y requisitos consignados en esta Ley, así como la utilización terapéutica de la sangre y sus derivados.

Que el numeral 1 del Parágrafo I del Artículo 81 de la Ley N° 031, de 19 de julio de 2010, Marco de Autonomías de Descentralización “Andrés Ibáñez”, prevé dentro las competencias asignadas al nivel central del Estado elaborar la política nacional de salud y las normas nacionales que regulen el funcionamiento de todos los sectores, ámbitos y prácticas relacionados con la salud.

Que el Artículo 31 del Decreto Supremo N° 1115, de 21 de diciembre de 2011, establece que el Ministerio de Salud y Deportes a través del INASES, actual ASUSS, y en coordinación con los SEDES, serán responsables de la supervisión, inspección y fiscalización de las actividades relacionadas con la práctica de procuración, ablación, preservación, almacenamiento, transporte y trasplante de órganos, células y tejidos humanos; Los centros hospitalarios y los bancos de células y tejidos deben facilitar, a las entidades previamente señaladas, el acceso a todas sus instalaciones y archivos computarizados y/o impresos.

Que los incisos d) y n) del Artículo 11 del Decreto Supremo N° 3561, de 16 de mayo de 2018, disponen dentro las atribuciones de la ASUSS, controlar la correcta prestación de los servicios de salud institucionales, mediante procesos de seguimiento, monitoreo, supervisión y evaluación de la calidad de los servicios de salud, instruyendo las medidas preventivas y correctivas necesarias; Acreditar en forma periódica a Establecimientos de Salud y Hospitalarios de la Seguridad Social de Corto Plazo, conforme a Reglamento.

Que el inciso w) del Parágrafo I del Artículo 14 del Decreto Supremo N° 4857, de 06 de enero de 2023 señala como atribución de las Ministras y los Ministros del Órgano Ejecutivo, “Emitir Resoluciones Ministeriales, así como bi-ministeriales y multiministeriales en coordinación con las Ministras (os) que correspondan, en el marco de sus competencias.

Que la Resolución Ministerial N° 0265, de 6 de julio de 2021, Declara el mes de julio como el mes de la Donación y Trasplante de Órganos y Tejidos y el 28 de julio como el Día Nacional del Donante de Órganos y Tejidos en Bolivia.

Que mediante Informe Técnico MSyD/VGSNS/IT/47/2025, de 14 de abril de 2025, el Viceministerio de Gestión del Sistema Nacional de Salud, manifiesta que el Comité de Coordinación Técnica (COCOTEC) resuelve validar los documentos: “Norma Nacional de Procedimientos de Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos” y “Manual de Evaluación y Acreditación del Servicio de Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos y Autorización de Profesionales”, adjuntando el Acta de Reunión del COCOTEC de 3 de abril de 2025.

Que a través del Informe Técnico MSyD/VGSNS/IT/82/2025, de 21 de julio de 2025, el Viceministerio de Gestión del Sistema Nacional de Salud, refiere que el Comité de Identidad Institucional y Publicaciones resolvió aprobar el documento con título de: “Norma Nacional de Procedimientos de Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos”, asignándolo dentro la serie de Documentos Técnico Normativo con el número de publicación 561, asimismo el documento con título “Manual de Evaluación y Acreditación del Servicio de Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos y Autorización de Profesionales”, asignándolo dentro la serie de Documentos Técnico Normativo con el número de publicación 560, adjuntando al efecto las Actas de Reunión de fechas 23 y 29 de mayo de 2025.



Que por Informe Técnico MSyD/VGSNS/DGRSS/PNSR/IT/1111/2025, de 8 de agosto de 2025, el Programa Nacional de Salud Renal, manifiesta que con la colaboración financiera de la Agencia Española de Cooperación Internacional para el Desarrollo (AECID) se elaboraron los documentos: “Norma Nacional de Procedimientos de Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos” y “Manual de Evaluación y Acreditación del Servicio de Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos y Autorización de Profesionales”, siendo necesarios para acreditar los servicios para trasplante de progenitores hematopoyéticos y de los profesionales que participan en los programas de trasplante en el país, así como sus procedimientos médicos para la práctica de los mismos en los diferentes establecimientos de salud públicos; por lo que, solicita la emisión de Resolución Ministerial.

Que el Informe Legal MSyD/DGAJ/UAJ/IL/1203/2025, de 8 de septiembre de 2025, la Dirección General de Asuntos Jurídicos, concluye manifestando que es procedente la emisión de la Resolución Ministerial que apruebe los documentos técnicos normativos: “Norma Nacional de Procedimientos de Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos” y “Manual de Evaluación y Acreditación del Servicio de Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos y Autorización de Profesionales”, de conformidad a lo dispuesto en el numeral 1 del Parágrafo I del Artículo 81 de la Ley N° 031, de 19 de julio de 2010, Marco de Autonomías de Descentralización “Andrés Ibáñez” y los incisos b), e) y f) del Artículo 84 del Decreto Supremo N° 4857, de 6 de enero de 2023.

**POR TANTO:**

**LA MINISTRA DE SALUD Y DEPORTES**, en uso de las atribuciones que le confiere el Decreto Supremo N° 4857 de 06 de enero de 2023, Organización del Órgano Ejecutivo.

**RESUELVE:**

**ARTÍCULO PRIMERO.- APROBAR** los documentos técnicos normativos:

- “**NORMA NACIONAL DE PROCEDIMIENTOS DE TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS**”, asignado con el N° 561.
- “**MANUAL DE EVALUACIÓN Y ACREDITACIÓN DEL SERVICIO DE TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS Y AUTORIZACIÓN DE PROFESIONALES**”, asignado con el N° 560.

Que en Anexo forman parte integrante e indisoluble de la presente Resolución Ministerial.

**ARTÍCULO SEGUNDO.- AUTORIZAR** al Programa Nacional de Salud Renal de la Dirección General de Redes de Servicios de Salud, la impresión del mencionado documento, debiendo depositarse un ejemplar en Archivo Central del Ministerio de Salud y Deportes.

**ARTÍCULO TERCERO.-** La presente Resolución deberá ser publicada en la Página Web Institucional, <http://www.minsalud.gob.bo>.

**ARTÍCULO CUARTO.-** El Viceministerio de Gestión del Sistema Nacional de Salud a través del Programa Nacional de Salud Renal, queda encargado de la ejecución y difusión del mencionado documento.

**Regístrese, comuníquese y archívese.**



Abg. Marco M. Salazar Balderama  
DIRECCIÓN GENERAL DE  
ASUNTOS JURÍDICOS  
MINISTERIO DE SALUD Y DEPORTES

Dra. Mariana Camila Riquelme López  
VICEMINISTRA DE GESTIÓN  
DEL SISTEMA NACIONAL DE SALUD Y DEPORTES

Lic. María Renee Castro Cusicanqui  
MINISTRA DE SALUD Y DEPORTES  
Estado Plurinacional de Bolivia



## INTRODUCCIÓN

El Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos (TPH) es una de las intervenciones médicas más significativas en el campo de la hematología y la oncología. Este procedimiento se da por los avances científicos y médicos, constituye una esperanza para pacientes con enfermedades potencialmente mortales, como leucemias, linfomas, mielomas múltiples y otras patologías hematológicas y oncológicas. El TPH no solo reemplaza las células dañadas de la médula ósea, sino que también permite la administración de tratamientos antineoplásicos intensos, brindando una oportunidad de tratamiento en situaciones donde las alternativas terapéuticas son limitadas.

En Bolivia, desde los años 50, cuando los trasplantes comenzaron a practicarse en pacientes con leucemia, hasta la actualidad, el TPH ha evolucionado significativamente, integrándose a los sistemas de salud como un estándar de atención en muchos países. El marco regulatorio se ha fortalecido con la promulgación de la Ley N°1716 de Donación y Trasplante de Órganos, Células y Tejidos, junto con su respectivo Decreto Reglamentario N° 1115. Estas normativas reflejan un compromiso por parte del Ministerio de salud para garantizar la accesibilidad, equidad y calidad en estos procedimientos.

El desarrollo de esta Norma Nacional de TPH no es solo un documento técnico, es una guía que refleja la vocación de servicio, el rigor científico y la empatía de los profesionales que han dedicado su vida a salvar y mejorar las vidas de sus pacientes. En ella se integran aspectos fundamentales como la selección y preparación de los donantes y receptores, el acondicionamiento previo al trasplante, las técnicas de recolección y criopreservación, y los cuidados postrasplantes, en un esfuerzo por estandarizar y optimizar los procedimientos.

La supervisión del cumplimiento de la presente norma estará a cargo del Ministerio de Salud y Deportes, a través del área o programa designado por la Dirección General de Redes de Servicios de Salud, en coordinación con los Servicios Departamentales de Salud –SEDES y la Autoridad de Supervisión de Seguridad Social a Corto Plazo (ASUSS) en el marco de las atribuciones que establece la normativa vigente.

En ese entendido, el Ministerio de Salud y Deportes como ente Rector Normativo en Trasplante, con la finalidad de facilitar el acceso al derecho de Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos en el Estado Plurinacional de Bolivia, presenta la Norma Nacional de Procedimientos de Progenitores Hematopoyéticos.



## ACRÓNIMOS Y SIGLAS

AIR	Acondicionamiento de Intensidad Reducida
AMA	Acondicionamiento Mieloablativo
ASPEN	Sociedad Americana de Nutrición Parenteral y Enteral
ATG	Globulina Antitimocítica
ATIII	Antitrombina III
EBMT	European Society for Blood and Marrow Transplantation (Sociedad Europea de Trasplante de Sangre y Médula Ósea)
BNG	Bacterias Gram Negativas
BLEE	Enterobacterias Productoras de Betlactamasas de Espectro Extendido
CFM	Ciclofosfamida
CGP	Cocos Gram Positivas
CH	Cistitis Hemorrágica
CIBMTR	Centro de Investigación Internacional sobre Trasplantes de Sangre y Médula Ósea
CIDH	Convención Interamericana sobre Derechos Humanos
CMV	Citomegalovirus
CP	Concentrado de Plaquetas
CPH	Complejo Principal de Histocompatibilidad
CPSP	Celulas Progenitoras de Sangre Periferica
CsA	Ciclosporina A
CT	Centro de Trasplante
CVC	Cateter Venoso Central
CyPT	Ciclofosfamida Post Trasplante
DnE	Donante No Emparentado
EFCR	Escala Funcional de la Cruz Roja.
EICH	Enfermedad Injerto Contra Huesped
EICR	Enfermedad Injerto Contra Receptor
EICT	Efecto Injerto contra el Tumor
ESPEN	Sociedad Europea de Nutrición Clínica y Metabolismo
EVR	Enterococos Resistentes a la Vancomicina
FBS	First Blood Sample (Primera Muestra de Sangre)
FDA	Food and Drug Administration (Administración de Alimentos y Medicamentos)
FEC-G	Factor Estimulador de Colonias de Granulocitos
FELANPE	Federación Latinoamericana de Nutrición Clínica, Terapia Nutricional y Metabolismo
FI	Fallo de Injerto
FMO	Fallo de Médula Ósea
GRID	Identificador Global de Registro de Donantes

HcoV	Coronavirus Humano
HEPA	Filtros de Alta Eficiencia
HHV	Herpesvirus Humanos
HLA	Antígenos Leucocitarios Humanos
IB	Índice de Barthel.
ICN	Inmunosupresores Calcineurínicos
ICR	Incremento Corregido del Recuento
ICT	Irradiación Corporal Total
IK	Índice de Katz.
JACIE	Comité Conjunto de Acreditación de la ISCT y EBMT
KIR	Receptor Tipo Inmunoglobulina de Células Asesinas
LDH	Lactato Deshidrogenasa
LLA	Leucemia Linfoblástica Aguda
LLC	Leucemia Linfocítica Crónica
LMA	Leucemia Mieloide Aguda
LMC	Leucemia Mieloide Crónica
LNH	Linfoma No Hodgkin
mTOR	Mammalian Target Of Rapamycin (Diana de Rapamicina en Mamíferos)
MASP-2	Serina Proteasa 2 Asociada a la Lectina Fijadora de Manosa
MAT	Microangiopatía Trombótica
MFI	Intensidad Media de Fluorescencia
Mg/ml	Miligramos/ Mililitros
mHAgS	Antígenos Menores de Histocompatibilidad
MM	Mieloma Múltiple.
MMD	Donantes Haploidéntico en Pediatría
MMF	Micofenolato de Mofetilo
MO	Médula Ósea
MSD	Matched Sibling Donor (Donante Hermano Compatible)
MTX	Metotrexato
MUD	Matched Unrelated Donor (Donante emparejado no relacionado)
NIMA	Non-Identical Mismatched (No Idéntico No Coincidente)
NK	Naturales de Killer
OMS	Organización Mundial de la Salud
PBSC	Células Madre de Sangre Periférica
PCR	Reacción de la Cadena de Polimerasa
PDES	Plan de Desarrollo Económico y Social
PET-CT	Tomografía por Emisión de Positrones-Tomografía Computarizada.
PH	Progenitores Hematopoyéticos
PSDI	Plan Sectorial de Desarrollo Institucional
PTT	Púrpura Trombocitopénica Trombótica

PUVA	Fotoquimioterapia
REDMO	Registro de Donantes de Médula Ósea
RMN	Resonancia Magnética Nuclear
SAFCI	Salud Familiar Comunitaria Intercultural
SARS COV2	Coronavirus del Síndrome Respiratorio Agudo Grave de Tipo 2
SCU	Sangre de Cordón Umbilical
SCU DnE	Sangre de Cordón Umbilical de Donante No Emparentado
SHU	Síndrome Urémico Hemolítico
SLE	Lupus Eritematoso Sistémico
SMD	Síndrome Mielodisplásico
SOS	Síndrome de Obstrucción Sinusoidal
SP	Sangre Periférica
SRV	Tasa Relativa de Supervivencia
STRs	Short Tandem Repeats (Repeticiones Cortas en Tándem)
TAC	Tomografía Axial Computarizada
TalMO	Trasplantes Alogénicos de Médula Ósea
TAMO	Trasplante Autólogo de Médula Ósea
TCPH	Trasplante de Células Progenitoras Hematopoyéticas
TMO	Trasplante de Médula Ósea
TPH	Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos
TTPA	Tiempo de Tromboplastina Parcial Activada
UHT	Ultra Alta Temperatura
VO/IV	Vía Oral/Vía Intravenosa
VEC	Volumen Extracorpóreo
WMDA	World Marrow Donor Association (Asociación Mundial de Donantes de Médula Ósea)



## **DEFINICIONES**

### **Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos (TPH)**

Es un procedimiento médico utilizado para tratar enfermedades hematológicas y oncológicas, el trasplante de médula ósea consiste en la infusión por vía intravenosa de médula ósea obtenida del donante, con el objetivo de regenerar la función de la médula ósea. (1)

### **Autólogo**

Las células madre provienen del propio paciente, recolectadas antes del tratamiento con quimioterapia o radioterapia y reinfundidas posteriormente. (2)

### **Alogénico**

Las células madre provienen de un donante compatible (relacionado o no relacionado) que comparte Antígeno Leucocitario Humano (HLA) similares. Este tipo de trasplante requiere compatibilidad inmunológica para evitar rechazo y enfermedad injerto contra huésped (EICH). (3)

### **Singénico**

Las células madre provienen de un gemelo idéntico, garantizando compatibilidad total

### **Médula Ósea**

Materia orgánica blanda que rellena las cavidades de los huesos y se presenta en dos formas, la médula amarilla o tuétano, y la roja, productora de las células sanguíneas. (4)

### **MSD (Matched Sibling Donor)**

Donante hermano con compatibilidad completa en 10/10 antígenos HLA. Es ideal para trasplantes alogénicos.

### **MD (Matched Donor)**

Donante completamente compatible (10/10) o con una pequeña disparidad (9/10) en antígenos HLA.

### **MMD (Mismatched Donor)**

Donante parcialmente compatible, puede ser haploidéntico (generalmente padres) compartiendo un haplotipo

### **SCU (Sangre de Cordón Umbilical)**

Donante no relacionado con compatibilidad mínima de 4/6 antígenos HLA.

### **Enfermedad Injerto contra Huésped (EICH)**

Complicación potencial del trasplante alogénico, donde las células trasplantadas atacan al huésped. La compatibilidad HLA reduce este riesgo. (5)

**Acondicionamiento**

Quimioterapia y/o radioterapia intensiva para preparar al paciente antes del trasplante.

**Infusión de células madre**

Las células madre se transfunden al paciente a través de un catéter central. (6)

**HLA**

Antígenos expresados en la superficie de las células y que son empleados para tipificar los tejidos del donante y del receptor.

**Injerto**

El injerto se produce cuando las células hematopoyéticas que recibió el día del trasplante comienzan a crecer y a producir células sanguíneas sanas. Es un hito importante en su recuperación del trasplante.

**Recuperación**

Tiempo durante el cual las nuevas células madre trasplantadas se establecen y comienzan a funcionar, generando nuevas células sanguíneas. (7)

## CONTENIDO

<b>CAPÍTULO I</b> .....	29
1. ANTECEDENTES.....	29
2. ASPECTOS GENERALES .....	30
2.1. Situación Internacional del Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos.....	31
2.2. Situación Nacional del Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos .....	33
3. MARCO TEÓRICO .....	35
3.1. Fuentes de Células Progenitoras Hematopoyéticas.....	36
3.2. Tipos de Trasplante .....	36
3.3. Inmunología del Trasplante .....	36
3.4. Tipificación HLA .....	37
3.5. Criterios de Selección de Candidato a TPH .....	38
3.6. Selección del donador para paciente adulto.....	39
3.7. Selección del Donador para Paciente Pediátrico .....	39
4. Objetivo.....	41
5. Alcance .....	41
<b>CAPÍTULO II</b> .....	42
<b>MARCO LEGAL</b> .....	42
1. GENERALIDADES .....	42
2. NORMATIVA INTERNACIONAL.....	42
2.1. Convención Americana sobre derechos Humanos (Pacto de San José) (Gaceta Oficial N° 9460 del 11 de febrero de 1978).....	42
2.2. Declaración de Estambul sobre tráfico de órganos y turismo de trasplante.....	43
2.3. Recomendación REC-RCIDT - 2008 “Consideraciones bioéticas sobre donación y el trasplante de órganos, tejidos y células 6° reunión, habana 26-28 de mayo del 2008” .....	43
2.4. Resolución CD49.R18, “marco de política para la donación y el trasplante de órganos humanos” del Consejo Directivo De La Organización Panamericana De La Salud (octubre 2009) .....	43
2.5. Recomendación REC-RCIDT-2017 sobre posicionamiento de la RCIDT frente al proyecto “Global Kidney Exchange” 17° reunión. Buenos Aires (Argentina) del 31 de agosto – 1 de septiembre del 2017 .....	44
2.6. Recomendación REC-RCIDT-2018, sobre los principios para la selección, evaluación, donación y seguimiento de los donantes vivos de órganos no residentes 18° Reunión. Brasilia (Brasil) 13-14 de septiembre de 2018 .....	44
2.7. Recomendación REC-RCIDT-2020 sobre programas de donación de vivo en América Latina 20ª reunión. Virtual. 17-19 noviembre 2020.....	44
2.8. Estrategia y Plan de Acción sobre Donación y acceso equitativo al Trasplante de Órganos, Tejidos y Células 2019-2030, 164.A sesión del comité ejecutivo Washington, DC., EUA, del 24 al 28 de junio del 2019 .....	45
3. NORMATIVA NACIONAL.....	45
3.1. Constitución Política del Estado .....	45
3.2. Ley N°1716 Ley de Donación y Trasplante de Órganos Células y Tejidos del 5 de noviembre de 1996.....	45
3.3. Ley N° 031 Marco de Autonomías y Descentralización Andrés Ibáñez, de 19 de julio de 2010, Art 81 parágrafo I inciso 1). Parágrafo III inciso.....	45

3.4. Código de Salud aprobado por Decreto de Ley N° 15629, de 18 de julio de 1978 Artículo 5, inciso a) .....	45
3.5. Decreto Supremo N° 25233 Organizaciones y atribuciones y funcionamiento de los SEDES, de 27 de noviembre de 1988, Artículo 3 incisos b), c) y d).....	45
3.6. Decreto Supremo N° 3561 que crea la ASUSS, 16 de mayo de 2018, Artículo 11 incisos d), n) .....	46
3.7. Decreto Supremo N° 4857 de 6 de enero de 2023, artículo 84, incisos a), b), c), d), o) y t).....	46
3.8. Decreto supremo N° 1115, de 21 de diciembre de 2011.....	46
3.9. Resolución Ministerial N°0265 del 06 de Julio 2021.....	46
4. PLAN DE DESARROLLO ECONÓMICO Y SOCIAL, PDES 2021-2025.....	46

### **CAPÍTULO III**

INDICACIONES MÉDICAS PARA EL TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS.....	47
1. INDICACIONES.....	47
2. CONTRAINDICACIONES.....	47
2.1. Contraindicación relativa .....	48

### **CAPÍTULO IV**

SELECCIÓN, EVALUACIÓN CLÍNICA Y PREPARACIÓN PARA TRASPLANTE.....	49
1. SELECCIÓN, EVALUACIÓN CLÍNICA Y PREPARACIÓN DEL CANDIDATO A TRASPLANTE DE TPH ADULTO Y PEDIÁTRICO .....	49

### **CAPÍTULO V**

PROCEDIMIENTO DE MOVILIZACIÓN, RECOLECCIÓN Y CRIOPRESERVACIÓN .....	50
1. PROCEDIMIENTO DE MOVILIZACIÓN, RECOLECCIÓN CRIOPRESERVACIÓN Y TPH AUTÓLOGO Y ALOGÉNICO RELACIONADO HISTOIDÉNTICO .....	50
1.1. Procedimiento de movilización .....	50
1.2. Recolección de células hematopoyéticas (depende de la fuente celular).....	50
2. Aféresis en pediatría.....	53
3. Criopreservación.....	53
3.1. Protocolo de Criopreservación en alta Concentración celular (reducción de volumen).....	53
3.2. Procedimiento.....	53
3.3. Viabilidad Celular.....	53
4. Procedimiento de trasplante alogénico y autólogo en paciente pediátrico y adulto .....	54
4.2. Internación del paciente para trasplante.....	54
4.3. Esquemas de acondicionamiento.....	55
4.4. Quimioterapia de acondicionamiento según patología.....	55
4.5. Infusión de células progenitores hematopoyéticos.....	55
4.6. Infusión de células hematopoyéticas criopreservadas .....	56
4.7. Infusión de células hematopoyéticas en fresco .....	56
4.8. Infusión del producto .....	57
4.9. Infusión de médula ósea.....	57
4.10. Infusión del producto .....	58
4.11. Control de calidad del producto infundido .....	58
4.12. Esquemas de acondicionamiento.....	58
4.13. Profilaxis para Trasplante Alogénico.....	60

## CAPÍTULO VI

PROCEDIMIENTO DE TPH CON DONANTE NO RELACIONADO Y	62
RELACIONADO HAPLOIDÉNTICO	62
1. TPH con donante no relacionado	62
1.1. Requisitos para el inicio de una búsqueda de Donante No Emparentado	62
1.2. Documentación requerida por para iniciar una búsqueda	62
1.3. Solicitud de donación efectiva de un DnE	63
1.4. Documentación requerida	63
2. Trasplante haploidéntico	65
2.1. Aspectos clave del TPH haploidéntico con depleción linfoide	65
2.1.1. TPH haploidéntico sin depleción linfoide	67
2.1.2. Aspectos prácticos	68
2.1.3. Recomendaciones para la desensibilización de receptores con Ac. anti-HLA dirigidos contra el donante	69

## CAPÍTULO VII

MANEJO CLÍNICO POST-TRASPLANTE INMEDIATO	71
1. Manejo post infusión de las células madres	71
1.2. Criterios para transfundir	73
1.3. Indicación de Criterios para Trasfundir	74
2. Complicaciones de la transfusión de componentes sanguíneos: prevalencia por cada 100.000 unidades transfundidas (Delaney 2017)	77
2.1. Modificaciones de componentes sanguíneos	78
3. Terapia nutricional	80
3.1. Cribado nutricional	80
3.2. Valoración del estado nutricional	80
3.3. Historia clínica y dietética	80
3.4. Parámetros antropométricos	81
3.5. Parámetros de composición corporal	81
3.6. Test funcionales	81
3.7. Parámetros analíticos	81
3.8. Valoración global subjetiva (VGS)	82
3.9. Requerimientos nutricionales	82
3.10. Objetivos nutricionales	84
3.11. Soporte nutricional en el TPH	84
3.12. Alimentación oral	85
3.13. Características de la dieta	85
3.14. Carga bacteriana de la dieta	87
3.15. Recomendaciones de seguridad alimentaria	87
3.16. Suplementación nutricional	93
3.17. Nutrición artificial	88
3.18. Inicio de la alimentación oral	89
3.19. Nutrición mixta: NP + inicio de AO	90
4. Complicaciones pos-TPH que afectan al estado nutricional	90
4.1. Aspectos básicos	92
4.2. Fundamento de la profilaxis farmacológica	93
4.3. Fármacos empleados	93
4.4. Algoritmos de profilaxis más utilizados	102

4.5.	Profilaxis para infecciones .....	104
4.6.	Resistencia antimicrobiana .....	107
4.7.	Evaluación inicial del paciente receptor de TPH con fiebre .....	108
4.8.	Tratamiento antibiótico empírico .....	108
4.9.	Infecciones específicas en el receptor de un TPH.....	110
5.	Prevención de las enfermedades bacterianas en el paciente receptor de TPH.....	111
5.1.	Predicción del riesgo de infección e importancia de la microbiota .....	112
5.2.	Quimerismo .....	113
5.3.	Complicaciones sistémicas del TPH.....	115
5.4.	Estrategias para evitar el FI.....	119
5.4.1.	Pre-trasplante .....	119
5.4.2.	Durante y posterior al trasplante.....	119
5.4.3.	Opciones terapéuticas en caso de FI .....	120
5.4.4.	Profilaxis de las infecciones.....	122
5.4.5.	Profilaxis de infecciones bacterianas.....	123
5.4.6.	Profilaxis de las infecciones fúngicas .....	124
5.4.7.	Cultivos de vigilancia .....	128
5.4.8.	Inmunoglobulinas.....	129
5.4.9.	Recomendaciones .....	129
5.4.10.	Profilaxis .....	131
5.4.11.	Tratamiento.....	132
5.4.12.	Complicaciones más relevantes- Uropatía obstructiva .....	133
5.4.13.	Pronóstico.....	133
5.5.	Microangiopatía trombótica asociada al TPH .....	134
5.5.1.	Factores inherentes (no modificables) de la célula endotelial (CE).....	134
5.5.2.	Factores dependientes del TPH que dañan la célula endotelial.....	134
5.5.3.	Factores postTPH que activan el sistema del complemento.....	134
5.5.4.	Frecuencia .....	135
5.6.	Manifestaciones clínicas.....	135
5.7.	Sistemática de estudio en el postTPH.....	137
5.7.1.	Screening sistemático para MAT .....	137
5.7.2.	Criterios de sospecha de MAT.....	137
5.7.3.	Diagnóstico de MAT: .....	137
5.7.4.	Criterios diagnósticos .....	137
5.7.5.	Resumen criterios diagnósticos recomendables .....	138
5.7.6.	Estratificación de riesgo de la MAT.....	138
5.7.7.	Tratamiento de la MAT-AT.....	139
5.7.7.1.	Dosificación en niños.....	140
5.8.	Enfermedad Injerto contra el Receptor Crónico .....	141
5.9.	Órganos afectados con mayor frecuencia .....	142
5.9.1.	Factores adicionales que agravan el daño en CE: .....	159
5.10.	Conducta a seguir ante un paciente neutropénico con fiebre .....	168
5.11.	Recomendaciones durante la aplasia.....	170

<b>CAPÍTULO VIII</b>	
INMUNOLOGÍA, INMUNOBIOLOGÍA E INMUNOSUPRESIÓN EN EL TRASPLANTE .....	173
1. Tipos de inmunidad.....	173
2. Compartimento no-hematopoyético.....	173
3. Compartimento hematopoyético.....	173
4. Dinámica de la reconstitución inmune .....	173
<b>CAPÍTULO IX</b> .....	177
RECHAZO DE TRASPLANTE TPH .....	177
1. Rechazo del injerto alogénico.....	193
<b>CAPÍTULO X</b> .....	181
MANEJO CLÍNICO A LARGO PLAZO Y SEGUIMIENTO .....	181
1. Vacunaciones.....	181
2. EICH crónico.....	181
<b>CAPÍTULO XI</b> .....	182
PROCEDIMIENTO FRENTE A VIRUS COVID 19 EN EL TPH .....	182
1. Clasificación filogenética de los HCoV y estructura común.....	182
2. Mecanismos de transmisión e infectividad .....	182
3. Métodos y criterios diagnósticos.....	182
4. Coronavirus estacionales en TPH .....	183
5. SARS-COV-2 en TPH.....	183
5.1. Manejo de los pacientes con COVID-19 y TPH.....	184
5.2. Medidas de prevención de la infección.....	184
5.3. Inmunidad y vacunación .....	185
REFERENCIA.....	186
ANEXO EDITORIAL .....	191



## INDICE DE TABLAS

Tabla 1. Frecuencia de enfermedades que requieren trasplante de progenitores Hematopoyéticos en Adultos Gestión2024 .....	34
Tabla 2. Frecuencia de enfermedades que requieren trasplante de progenitores hematopoyéticos en niños y adolescentes – gestión 2024 .....	35
Tabla 3 Criterios para la selección de candidatos TPH .....	40
Tabla 4. Vías de Acceso y Observaciones para Aféresis en Donantes de Sangre Periférica .....	55
Tabla 5. Producto Autólogo, Alogénico y Haploidéntico .....	55
Tabla 6. Esquemas de regímenes de acondicionamiento en Pediatría .....	62
Tabla 7. Protocolo y procedimiento de TPH haploidéntico sin depleción linfoide.....	71
Tabla 8. Esquemas de regímenes de acondicionamiento en pediatría .....	77
Tabla 9. Criterios para transfundir .....	77
Tabla 10. Criterios para transfundir .....	79
Tabla 11. Complicaciones de la transfusión de componentes sanguíneos: prevalencia por cada 100.000 unidades transfundidas .....	82
Tabla 12. Incompatibilidad .....	83
Tabla 13. Complicaciones en el momento de la infusión.....	83
Tabla 14. Selección del grupo ABO del componente a transfundir .....	84
Tabla 15. Parámetros antropométrico .....	86
Tabla 16. Requerimientos Nutricionales .....	88
Tabla 17. Características de la dieta según Sintomatología Clínica .....	92
Tabla 18. Dieta progresiva.....	95
Tabla 19. Nutrición mixta: NP + inicio de AO.....	96
Tabla 20. Dieta progresiva en EICR aguda .....	97
Tabla 21. Factores Asociados al Desarrollo de Enfermedad EICR .....	98
Tabla 22. Uso de Corticoides en la Profilaxis y Manejo de la Enfermedad Injerto Contra Receptor (EICR).....	96
Tabla 23. Epidemiología actual de la bacteriemia en el paciente receptor deTPH .....	110
Tabla 24. Prevención de enfermedades bacterianas en el paciente receptor de TPH.....	122
Tabla 25. Factores Relacionados con los PH.....	127
Tabla 26. Factores Relacionados con el Nicho .....	127
Tabla 27. Factores Relacionados con la Enfermedad y Tratamientos Previos .....	128
Tabla 28. Factores Inmunológicos.....	128
Tabla 29. Factores relacionados con la técnica del TPH.....	134
Tabla 30. Profilaxis de infecciones bacterianas.....	135
Tabla 31. Manejo de alimentos y bebidas .....	138
Tabla 32. Profilaxis de las infecciones virales .....	138
Tabla 33. Agente y medida preventiva de Exógenas .....	140
Tabla 34. Procedencia de Muestras y Microorganismos Valorable .....	141
Tabla 35. Recomendaciones para fases de auto-TPH.....	147

Tabla 36. Factores de riesgo (23) .....	148
Tabla 37. Biomarcadores pronósticos .....	150
Tabla 38. Criterios diagnósticos.....	156
Tabla 39. Factores de riesgo .....	156
Tabla 40. Diagnóstico diferencial entre EICR aguda y crónica .....	157
Tabla 41. Signos y síntomas diagnósticos y Característicos de EICRc por órganos y tejidos .....	159
Tabla 42. Escala de valoración de la gravedad de la EICRc por órganos .....	163
Tabla 43. Evaluación del tracto genital afecto por EICR crónica.....	163
Tabla 44. Valoración global clínica de la gravedad de la EICRc .....	164
Tabla 45. Valoración global clínica de la gravedad.....	166
Tabla 46. Criterios de respuesta en basados en la evaluación médica .....	172
Tabla 47. Medidas de soporte .....	176
Tabla 48. Baltimore (Jones, 1983) - Seattle modificado (McDonald, 1993 .....	177
Tabla 49. Criterios clínicos EBMT en ADULTOS (Mohty, 2016 .....	178
Tabla 50. Incidencia SOS .....	180
Tabla 51. Incidencia SOS .....	181
Tabla 52. Incidencia SOS en adultos.....	182
Tabla 53. Gradación de adultos (de mayor a menor .....	182
Tabla 54. Gradación de niños (de mayor a menor .....	192
Tabla 55. Gradación de riesgo (de mayor a menor .....	197
Tabla 56. Manifestaciones clínicas, Causas y comentarios .....	197

## **ÍNDICE DE FIGURAS**

Figura 1. Hematopoyesis.....	36
Figura 2. Soporte nutricional en el TPH .....	90
Figura 3. Célula madre hematopoyética; Treg; LT Reguladores .....	126
Figura 4. Diferenciación y Expansión de Progenitores Hematopoyéticos y Linfocitos T Dependientes del Timo.....	193

## **INDICE DE ANEXOS**

Anexo 1. Formulario de Autorización de Donación de Células Progenitores Hematopoyéticos ...	211
Anexo 2. Formulario de Autorización para el Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos .....	212
Anexo 3. Formulario de Reporte de Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos .....	213
Anexo 4. Consentimiento Informado para Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos.....	215



## CAPÍTULO I

### 1. ANTECEDENTES

El Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos (TPH) es un procedimiento en el que células precursoras hematopoyéticas (CPH) de cualquier origen (autólogas, alogénicas de donante hermano, donante no emparentado, cordón umbilical o haploidénticos) se administran a un paciente receptor con la intención de repoblar y reemplazar el sistema hematopoyético total o parcialmente. Las CPH pueden ser obtenidas desde la médula ósea, cosecha de sangre periférica o de un cordón umbilical. Este procedimiento se ha convertido en una modalidad terapéutica para una gran variedad de enfermedades, como hemopatías malignas, anemia aplásica, inmunodeficiencias y gran número de tumores sólidos. (8)

En la última década ha habido cambios mayores en el entendimiento del TPH, en la disminución de la mortalidad asociada al trasplante gracias a mejoras en las terapias de sostén, y un importante aumento en las indicaciones y patologías que se benefician de este procedimiento. Tras las primeras experiencias con el trasplante de médula ósea (TMO) realizado por *E. Donnall Thomas* en la década de los 50, comenzó su expansión mundial en la década de los 70 para experimentar un espectacular desarrollo en los años 80 y 90. En el año 2000 se realizaron cerca de 30.000 trasplantes en el mundo, de ellos el 70 % fueron autólogos y el 30 % alogénicos. La sangre periférica (SP) fue la fuente de progenitores hematopoyéticos en el 90 % de los trasplantes autólogos y en el 30 % de los alogénicos. (9)

En la actualidad, el TCPH se ha expandido a un amplio grupo de modalidades terapéuticas, al ampliar las fuentes de obtención de células progenitoras hematopoyéticas (CPH). La fuente clásica de los progenitores hematopoyéticos para el TCPH es la médula ósea (MO), pero no es la única, y también se emplean para este fin CPH de la SP, del cordón umbilical (CU) o del hígado fetal. De ahí que el término trasplante de células progenitoras hematopoyéticas sea preferible al de trasplante de médula ósea.

La morbilidad y mortalidad del proceder ha mejorado en los últimos años gracias a un mejor conocimiento del sistema de histocompatibilidad, al desarrollo de la terapia anti-infecciosa, al uso de ambientes con escasa contaminación microbiana, al soporte hemoterapéutico y a la administración de inmunosupresores potentes.

La introducción de este proceder en la práctica clínica no ha sido una tarea simple, pues a pesar de que la técnica para la obtención y administración de la médula ósea es un procedimiento relativamente sencillo, los problemas relacionados con el acondicionamiento del receptor, los estudios de histocompatibilidad, las alteraciones inmunes que aparecen en el período post trasplante, la prevención y el tratamiento de la enfermedad de injerto contra huésped (EICH) y de las infecciones que pueden ocurrir después del trasplante, así como las medidas de aislamiento del enfermo, hacen del TCHP uno de los más complejos dentro del campo de la trasplantología moderna.

En el año 1951, *Lorenz* y otros describieron que con la infusión de células de la MO de otro ratón, se podían rescatar los ratones sometidos a irradiación letal. Estos experimentos iniciales parecían demostrar que la protección a las radiaciones se debía a factores humorales. Sin embargo, *Barnes* y *Loutit* en 1954, revisando sus propios experimentos y otros realizados, concluyeron que la hipótesis química debía ser reemplazada por la celular.

Los intentos iniciales de aplicar este método a pacientes con enfermedades hematológicas graves fueron un fracaso, ya que se desconocía la importancia de la similitud de los antígenos de histocompatibilidad entre el donante y el receptor, y la necesidad de tratamiento inmunosupresor intenso. (5)

En los años 50 se realizaron casi 200 trasplantes alogénicos de MO en humanos, sin éxito a largo plazo. Sin embargo, durante este tiempo, se obtuvieron resultados satisfactorios con el trasplante de gemelos idénticos, que sirvieron de base para el desarrollo de este proceder.

En 1959 se utilizaron dosis letales de irradiación corporal total (ICT) y MO de un gemelo idéntico, para trasplantar 2 pacientes con leucemia linfocítica aguda (LLA) avanzada, con recuperación de la hematopoyesis en algunas semanas, pero los pacientes murieron de enfermedad progresiva.

En 1965, *Santos y Owens* 14 comunicaron que la ciclofosfamida (CFM) era un potente inmunosupresor en modelos murinos. Como este medicamento era conocido por su efecto antileucémico, el grupo de Seattle administró 60 mg/kg durante 2 días antes de administrar la ICT, y con este régimen se obtuvieron los primeros receptores con sobrevida a largo plazo.

El primer intento de trasplante alogénico de MO en humanos se llevó a cabo en los años 60 por *E. Donnall Thomas*, por lo que recibiría el premio Nobel de Medicina en 1990.

A finales de la década de los 60, existía ya un soporte adecuado de plaquetas, una mejoría en el tratamiento antibiótico y un desarrollo mayor de agentes antineoplásicos efectivos. Los primeros trasplantes alogénicos exitosos ocurrieron en 1968 y 1969, donde 2 pacientes que sufrían de inmunodeficiencias congénitas y uno con enfermedad de Wiskott Aldrich sobrevivieron al proceder. (10)

Los primeros trasplantes autólogos en humanos se realizaron en 1950 por *Kurnick* y otros y por *McGovern* y otros en 1959. Estos implantes parecían proteger contra la toxicidad medular, pero su beneficio clínico era incierto, debido a la ineffectividad en la erradicación de la enfermedad de base.

El trasplante autólogo fue utilizado exitosamente, primero en pacientes con linfomas en los años 70, y su uso se amplió en todo el mundo en la década de los 80.

Debido a la poca probabilidad de encontrar un donante familiar compatible, se realizaron los primeros TCHP no relacionados en los años 70. La heterogeneidad de los haplotipos HLA hizo necesaria la realización de grandes paneles de donantes, hasta la existencia hoy del registro internacional de donantes, no familiares.

En la última década ha habido cambios mayores en el entendimiento del TPH, en la disminución de la mortalidad asociada al trasplante gracias a mejorías en las terapias de sostén, y un importante aumento en las indicaciones y patologías que se benefician de este procedimiento.

A nivel internacional, la implementación de programas de trasplante requiere de un riguroso sistema de acreditación que garantice la calidad y seguridad en todas las etapas del proceso, desde la selección de donantes hasta el seguimiento post trasplante.

## 2. ASPECTOS GENERALES

El Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos es un procedimiento médico avanzado que consiste en la infusión de células madre hematopoyéticas capaces de regenerar y restaurar la médula ósea en pacientes con enfermedades hematológicas, inmunológicas, metabólicas u oncológicas. Este

procedimiento se utiliza para tratar afecciones graves como leucemias, linfomas, mielomas, fallos medulares y algunas inmunodeficiencias.

La subsecuente identificación de los antígenos del trasplante (sistema HLA humano histocompatibilidad) y el desarrollo de técnicas de criobiología para congelar y descongelar células hematopoyéticas, han permitido una mejor difusión del procedimiento. Enormes han sido los avances en esta área, a tal punto que un premio Nobel, fue asignado a E. Donnall Thomas por sus contribuciones al trasplante. Apelbaum en 1978 publicó la primera serie de trasplante autólogo de médula ósea (TAMO) exitoso. Actualmente el número anual de trasplantes autólogos de médula ósea ha sobrepasado al número de trasplantes alogénicos de médula ósea (TallMO) y muchas variantes de los mismos se están describiendo. (11)

Los principales inconvenientes del trasplante autólogo de médula ósea fueron las prolongadas citopenias (en especial neutropenia), aumentando el tiempo de hospitalización, y la mortalidad; por lo que surgió la necesidad de buscar otras fuentes de células para reconstitución hematopoyética. Así para los años 80 las células progenitoras de sangre periférica (CPSP) se usaron como fuente para la regeneración hematopoyética; este procedimiento ha ganado enorme difusión en la práctica clínica del trasplante hematopoyético y básicamente ha reemplazado a la médula ósea para esta terapia.

Los factores que han contribuido a que el TCPH haya ganado máxima difusión son : a) el uso de progenitores hematopoyéticos periféricos, lo que asegura un corto tiempo de “engraftment” (injerto), menor estancia hospitalaria, y menores complicaciones infecciosas; b) el advenimiento de factores de crecimiento hematopoyético que han conseguido disminuir la estancia hospitalaria, el tiempo de uso de antibióticos, lo cual redundo en beneficio del procedimiento; c) las mejores políticas de soporte y cuidados del paciente, aunado al incremento del uso de antibióticos de amplio espectro y antimicóticos sistémicos. (12)

Los métodos de TPH han complicado la elección para el paciente y para los médicos entre las diferentes opciones de trasplantes en algunas instancias; por lo tanto, la decisión requiere una evaluación del paciente y del tipo de enfermedad. En general, para las enfermedades que requieren reemplazo de un tejido hematopoyético.

En pacientes con leucemia mieloide aguda (LMA) el trasplante de progenitores hematopoyético (TPH) es el único tratamiento curativo. Históricamente, los mejores resultados del trasplante alogénico se han obtenido cuando el donante de células madre es un hermano HLA idéntico, es decir que comparte con el receptor los dos haplotipos o los diez antígenos del sistema HLA. Sin embargo, solo el 25% de los posibles receptores tienen hermanos HLA-idénticos, es por esto que se usan fuentes alternativas de células madre como donantes HLA idénticos no vinculados, que se buscan en los registros internacionales de donación; donantes haploidénticos.

Los trasplantes haploidénticos son una oportunidad para pacientes sin donante idéntico dado que, casi todos los pacientes tendrán un donante haploidéntico disponible, padres, hermanos, hijos u otros parientes. Se ha estimado que más del 95% de los pacientes pueden encontrar al menos un donante haploidéntico en su familia.

El trasplante haploidéntico ha mostrado desenlaces en supervivencia comparable con trasplantes de hermanos HLA idéntico. No obstante, se presenta una actividad bidireccional intensa que se relaciona con la alta carga de células T del donante reactivas a los antígenos HLA del receptor, aumentando la incidencia de falla del injerto y enfermedad injerto contra huésped (EICH) aguda y crónica.

## 2.1. Situación Internacional del Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos

El trasplante de órganos, tejidos y células se ha convertido en una práctica mundial que puede prolongar la vida y mejorar su calidad. Los avances en las técnicas de ablación, conservación, trasplante e inmunosupresión han mejorado la efectividad, la costo-efectividad y la aceptabilidad cultural de los trasplantes, con el consecuente aumento de la demanda de estas prácticas.

Sin embargo, las capacidades para realizar trasplantes en los diferentes sistemas de salud de la Región son heterogéneas. Pese al comprobado costo-efectividad del trasplante de riñón para el tratamiento de la insuficiencia renal crónica refractaria, del reemplazo de córnea o del trasplante de hígado, estos no son aún accesibles para toda la población que los necesita.

A pesar del notable aumento de la donación de órganos de personas fallecidas y aun de personas vivas en los últimos años, la oferta y disponibilidad de células, de tejidos y, en especial, de órganos de donación está muy por debajo de la demanda. Además, la falta de programas nacionales consolidados, la falta de recursos humanos competentes y el elevado costo de los trasplantes y de las terapias de mantenimiento, sumado a una cobertura y protección financiera insuficiente, representan barreras para el acceso equitativo a estos procedimientos.

En países desarrollados como Estados Unidos, Alemania y Japón, los trasplantes de progenitores hematopoyéticos se han convertido en una práctica rutinaria gracias a la existencia de recursos avanzados y programas nacionales bien establecidos. Los avances en las técnicas de acondicionamiento previas al trasplante, junto con un manejo más efectivo de las complicaciones post trasplante y los progresos en la tipificación genética HLA, han contribuido significativamente a mejorar la supervivencia y los resultados en los pacientes que reciben este tratamiento (13).

Organizaciones internacionales como la World Marrow Donor Association (WMDA) y Be The Match desempeñan un papel crucial en la expansión de registros globales de donantes (14). Estas organizaciones facilitan la búsqueda de donantes compatibles en cualquier parte del mundo, optimizando el acceso a trasplantes alogénicos para pacientes que no cuentan con un donante relacionado.

El uso de células madre de cordón umbilical ha ganado relevancia en trasplantes pediátricos y en pacientes adultos con peso bajo, debido a su menor requisito de compatibilidad HLA y su amplia disponibilidad en bancos de cordón umbilical.

### Estadísticas Globales:

- En Europa, la Sociedad Europea para el Trasplante de Sangre y Médula Ósea (EBMT) registra más de 45.000 trasplantes anuales (15).
- En Estados Unidos, el Center for International Blood and Marrow Transplant Research (CIBMTR) reporta una alta prevalencia de trasplantes autólogos para linfomas y mielomas, mientras que los trasplantes alogénicos predominan en el tratamiento de leucemias agudas (16).
- Países como Brasil y Argentina han desarrollado programas nacionales que incluyen la creación de bancos de cordón umbilical y registros de donantes. (17)
- Según la Organización Nacional de Trasplante, en España en 2019 se realizaron 3.444 trasplantes de progenitores hematopoyéticos (médula ósea, sangre periférica y cordón umbilical), de los cuales 2.146 fueron autólogos y 1.298 alogénicos (18).

## 2.2. Situación Nacional del Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos

El trasplante de médula ósea (TMO) es un procedimiento costoso y complejo por el cual la médula ósea sana de un donante se infunde dentro del flujo sanguíneo de un receptor, son diversas patologías que están indicadas para acceder a este tipo de procedimientos, existiendo variaciones entre pacientes adultos y pediátricos, existiendo enfermedades hematológicas, neoplasias hematológicas y tumores sólidos.

### 2.2.1. Perfil epidemiológico de cáncer en adultos en Bolivia

En la actualidad el trasplante hematopoyético es un tratamiento establecido en una serie de enfermedades hematológicas, oncohematológicas en las que se utiliza de forma habitual bien como tratamiento de primera línea o como tratamiento alternativo tras el fracaso de la terapia convencional.

**Tabla N° 1. Frecuencia de enfermedades que requieren Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos en adultos – Gestión 2024**

PATOLOGÍAS	NÚMERO DE CASOS
<b>Neoplasias hematológicas</b>	
LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA	447
LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA	1421
LINFOMAS NO HODGKIN: DIFUSO, MANTO, FOLICULAR.	2159
LINFOMA DE HODGKIN	381
MIELOMA MÚLTIPLE	551
LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA	201

Fuente: PNLCC – MSyD, Gestión 2024

En población adulta, los cánceres que afectan las células sanguíneas, como la leucemia, el linfoma y mieloma múltiple son las patologías más comunes que requieren trasplante de progenitores hematopoyéticos, en Bolivia estas enfermedades tiene una alta prevalencia dentro el grupo de las patologías oncológicas, en la gestión 2024, se tenía registrado a 5.160 personas con estas variedades de cáncer a nivel nacional (Tabla 1).

### 2.2.2. Perfil epidemiológico de cáncer en niños y adolescentes en Bolivia

La finalidad del Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos (TPH) es sustituir un sistema hematopoyético alterado, ya sea por infiltración neoplásica o por un defecto congénito o adquirido, por uno capaz de producir células hematopoyéticas sanas.

El TPH todavía se asocia con riesgos importantes para los pacientes y una alta incidencia de complicaciones, por lo tanto permanece restringida su indicación a pacientes con enfermedades que ponen en riesgo la vida y en las cuales el TPH ha demostrado ser la mejor opción terapéutica a pesar de los riesgos.

Es por esto que en algunas indicaciones hematológicas y no hematológicas sólo se ofrece si es una opción real de curación. Puede ser entonces una opción terapéutica para algunos desórdenes hematológicos malignos (leucemias, linfomas, mielomas), pero también para un número creciente de pacientes con tumores sólidos y condiciones no malignas como, por ejemplo, defectos congénitos o adquiridos de células madre e inmunodeficiencias

Las razones del uso de TPH en las indicaciones no malignas son en su mayoría la restauración de un sistema inmune o hematopoyético funcional y la suplementación de actividades enzimáticas defectuosas por las células sanguíneas trasplantadas.

En la Tabla 2, se muestra los datos epidemiológicos relacionados al número de pacientes por tipo de enfermedad hematológica maligna, condiciones no malignas, hemoglobinopatías e inmunodeficiencias primarias y enfermedades autoinmunes, siendo evidente que en Bolivia el mayor porcentaje de pacientes que requieren TPH son los pacientes con patología oncológica.

**Tabla N° 2. Frecuencia de enfermedades que requieren Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos en niños y adolescentes – Gestión 2024**

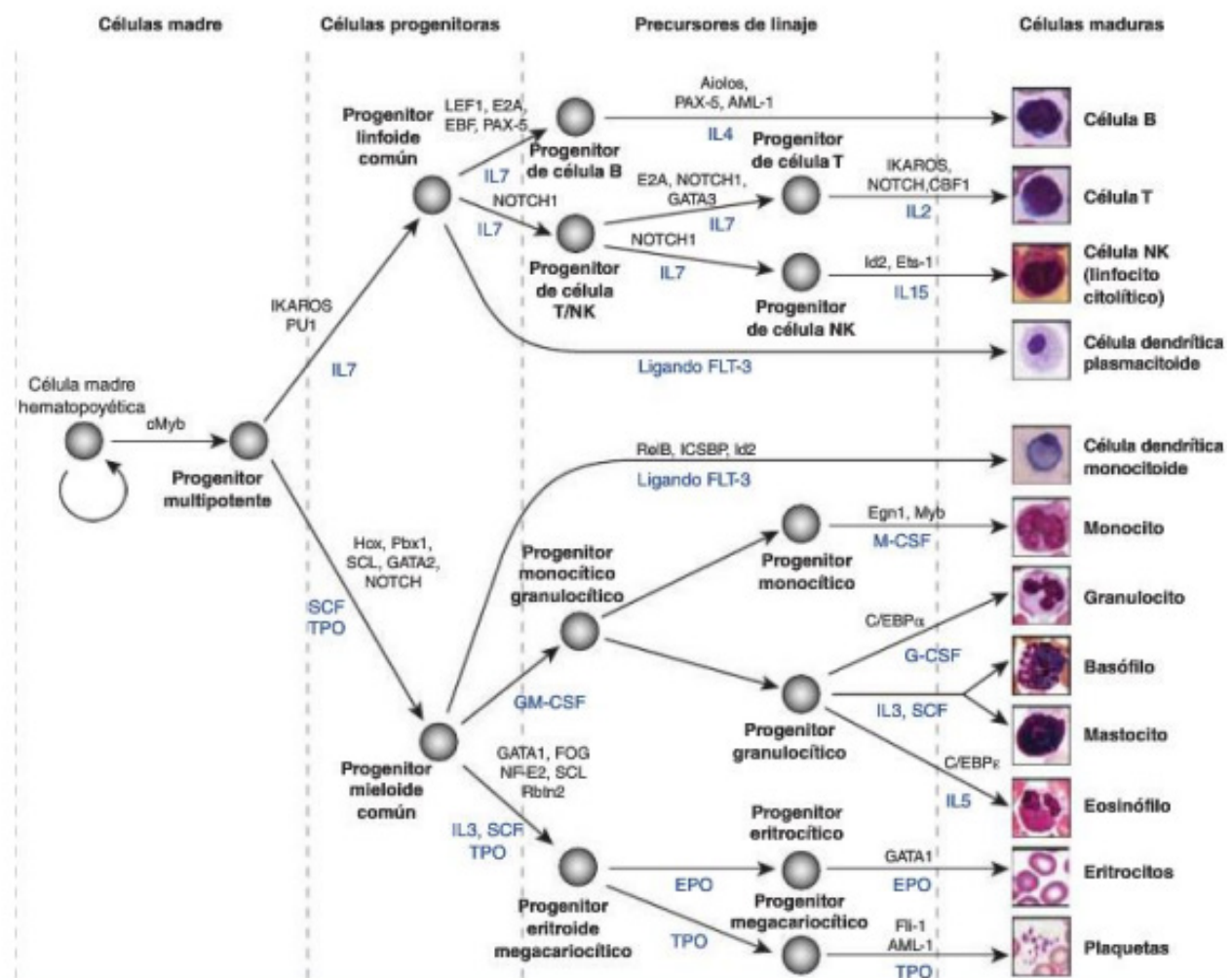
ENFERMEDAD	NÚMERO DE CASOS
<b>Neoplasias hematológicas</b>	
LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA	168
LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA	1025
LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA	34
LEUCEMIA MIELOMONOCÍTICA JUVENIL	0
SINDROMES MIELODISPLÁSICOS	0
LINFOMA NO HODGKIN	170
LINFOMA DE HODGKIN	90
<b>Tumores solidos</b>	
ENFERMEDAD DE CROHN	0
TUMORES DE CÉLULAS GERMINALES	12
SARCOMA	217
NEUROBLASTOMA	37
TUMORES CEREBRALES	176
TUMOR DE WILMS	80
<b>Otras Enfermedades</b>	
ANEMIA FALCIFORME	0
LINFOHISTIOCITOSIS HEMOFAGOCÍTICA	0
ENFERMEDAD DE CROHN	0
OSTEOPETROSIS	0
TROMBOCITOPENIA AMEGACARIOCÍTICA CONGÉNITA	0
APLASIA PURA DE SERIE ROJA ADQUIRIDA	0
ANEMIA APLÁSICA SEVERA	0
TALASEMIA	0
INMUNODEFICIENCIAS COMBINADAS GRAVES	0
MUCOPOLISACARIDOSIS	0

Fuente: MSyD, Gestión 2024

### 3. MARCO TEÓRICO

Los progenitores hematopoyéticos son una serie de células que se localizan principalmente en la médula ósea roja (esternón, costillas, vertebrae, huesos planos del cráneo y hueso iliaco). Aunque en pequeño número, también podemos observar en la sangre periférica progenitores hematopoyéticos. Comúnmente nos referimos a estas células como células madre porque son las precursoras de todas las células sanguíneas. Por tanto, la producción sanguínea se realiza en la médula ósea, recibiendo esto el nombre de hematopoyesis. Los progenitores hematopoyéticos pueden afrontar dos caminos diferentes en función de la célula sanguínea que vaya a producir: línea mieloide (eritropoyesis, trombopoyesis, granulopoyesis, monopoyesis) y línea linfoides (linfocitos B, linfocitos T y células natural killer). Una vez se ha producido la hematopoyesis y las células han madurado salen al torrente sanguíneo. (4)

Figura N° 1. Hematopoyesis



Fuente: T. Scadden D, L. Longo D. Base celular de la hematopoyesis. En: S. Fauci A, L. Longo D, L. Kasper D et al. Harrison. Hematología y oncología. 1ª Ed. México D.F.: McGraw-Hill; 2013. 2-9

Los trasplantes de progenitores hematopoyéticos son útiles para aquellos pacientes en las que las células sanguíneas producidas no realizan adecuadamente su función.

El trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) es un procedimiento terapéutico para el tratamiento en pacientes con enfermedades hemato-oncológicas. Se estima que cada año se

efectúan alrededor de cinco mil procedimientos en el mundo con resultados satisfactorios que van de 60 a 85% de los casos. El fin que se persigue con el TPH es colocar nuevamente células madre o pluripotenciales dentro de la médula ósea, lo que se puede realizar obteniéndola de un familiar o hermano (trasplante alogénico) y del mismo paciente (autólogo).

### 3.1. Fuentes de Células Progenitoras Hematopoyéticas

El TPH es un proceso que implica la reconstitución del sistema hematopoyético del paciente después de la infusión de células hematopoyéticas recolectadas previamente. La fuente más común de células hematopoyéticas en adultos es la sangre periférica y corresponde al 80% de los trasplantes en esta población. La médula ósea como fuente de células hematopoyéticas corresponde a aproximadamente el 17% de los trasplantes, donde la células son recolectadas directamente de las crestas ilíacas bajo anestesia general.

La sangre de cordón umbilical como fuente de células hematopoyéticas representa aproximadamente un 3% de los trasplantes en adultos y los resultados son comparables a lo observado con donantes no relacionados histocompatibles, en relación a supervivencia global, riesgo de recaída y toxicidad.

### 3.2. Tipos de Trasplante

Dependiendo de quién sea el donante, existen principalmente tres tipos de trasplantes: (19)

- **Autólogo:** las células madre provienen del mismo paciente. Este proceso implica la recolección celular antes del envío y la infusión de células después de tratamientos con quimioterapias y radioterapias.
- **Alogénico:** Las células madre provienen de un donante que puede ser un familiar relacionado o no relacionado compatible o una persona no relacionada, pero compatible en cuanto a antígenos leucocitarios humanos (HLA). Este tipo de trasplante requiere una compatibilidad inmunológica significativa entre el receptor y el donante para evitar el rechazo y la enfermedad injerto contra huésped (EICH).
- **Singénico:** En este tipo de trasplante, las células madre provienen de un gemelo idéntico (univitelino), lo que asegura una compatibilidad total entre las células trasplantadas y el receptor.

### 3.3. Inmunología del Trasplante

El rol primario de las moléculas HLA es presentar péptidos antigénicos a los linfocitos T (LT), capacitándolo para reconocer antígenos ajenos al individuo o péptidos propios modificados y simultáneamente, prevenir el reconocimiento y activación frente a autoantígenos.

Las glico-proteínas HLA se encuentran organizadas en el complejo principal de histocompatibilidad (CPH), que tiene más de 220 genes con diferentes funciones. Desde el punto de vista citogenético comprende una región de 4.2 Mpb de DNA, ubicada en el brazo corto del cromosoma 6, región 21.3. (20)

El CPH se divide en 3 regiones: HLA clase I, clase II y clase III. (21)

**HLA clase I:** Esta región posee 3 locus, A, B y C; y cada uno con 8556, 10346 y 8657 alelos respectivamente; desde el punto de vista proteico representan polimorfismo de 5.004, 6172 y 4776 variantes proteicas respectivamente. Lo anterior, grafica el gran polimorfismo que presentan estas

moléculas. Cada individuo heterocigoto expresa de manera codominante 6 moléculas diferentes de HLA clase I en sus células. Tres alelos heredados del padre y tres alelos heredados de la madre. Las proteínas resultantes en contadas excepciones se expresan en todas las células nucleadas.

**HLA clase II:** Esta región posee 5 locus de interés en trasplante: DRB1, DQA1, DQB1, DPA1, DPB1, con 4812(3168), 872(448), 2813(1682), 765(373) y 2795(1611) alelos (proteínas) respectivamente. Por una característica relacionada a la combinación de las cadenas alfa y beta de estas proteínas en el plegamiento de la molécula HLA, un individuo heterocigoto puede presentar entre 10 a 20 variantes. Las proteínas resultantes se distribuyen principalmente en células presentadoras de antígenos profesionales: células dendríticas, macrófagos y Linfocitos B. Otras células nucleadas ante determinados estímulos, pueden también expresar moléculas HLA clase II.

**HLA clase III:** Es una zona intermedia entre la región clase I y la clase II, que codifica para un tipo diferente de proteínas, como ser: genes del sistema del complemento, factor de necrosis tumoral, proteínas de choque térmico, entre otros.

En la práctica clínica se determina el genotipo de las moléculas HLA-A, HLA-B y HLA-DRB, debiendo existir una compatibilidad en los 8 alelos para definir a una pareja donante-receptor como full match o compatibilidad 100 %. Se utilizan los términos 1 miss-match, 2 miss-match cuando 1 ó 2 alelos no son idénticos y haploidéntico cuando se comparte solamente la mitad de los alelos HLA.

El conjunto de genes HLA heredados del cromosoma de uno de los progenitores se considera un haplotipo y se heredan en conjunto. Esto significa que dicha región se puede considerar como un solo gen traspasado por herencia mendeliana debido a la baja incidencia de recombinaciones meióticas entre los locus a este nivel.

Para un paciente cualquiera, la probabilidad de tener un hermano 100% compatible, es del 25%.

En la actualidad el reemplazo de técnicas serológicas, por técnicas moleculares, ha permitido el estudio más preciso de los polimorfismos alélicos del sistema HLA, permitiendo una compatibilidad más precisa de la pareja donante-receptor, lo cual se traduce en mejor prendimiento del injerto, mejor supervivencia global y menor incidencia de EICH.

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

### 3.4. Tipificación HLA

Conocer si donante y receptor son compatibles según los antígenos HLA clase I (-A, -B y -C) y clase II (-DR y -DQ) es crítico para un trasplante exitoso. (22)

**Tipificación serológica:** La tipificación serológica detecta proteínas HLA utilizando kits basados en anticuerpos. Permite detectar a nivel de ANTÍGENO.

**Tipificación molecular:** El estudio molecular determina las secuencias de ADN de los genes HLA o ALELOS. Este es el que se utiliza en casi todos los centros de trasplante. Puede ser de alta resolución (ejemplo: HLA A\*02:101 donde se detecta el alelo con la secuencia completa de la proteína HLA

sintetizada, o de resolución intermedia (ejemplo: HLA-A\*02), donde se detecta el alelo sin toda la secuencia específica de la proteína HLA.

Las siguientes definiciones existen según el match HLA donante receptor:

- Un match HLA 8 de 8 ocurre cuando donante y receptor son iguales para HLA-A, HLA-B, HLA-C y HLA-DRB1 a nivel de alelo.
- Un match HLA 7 de 8 ocurre cuando donante y receptor tienen un único alelo o antígeno no coincidente en HLA-A, HLA-B, HLA-C, o HLA-DRB1.
- Un match HLA 6 de 6 corresponde a pares donante-receptor iguales para HLA-A, HLA-B, y HLA-DRB1 a nivel de alelo.

### 3.5. Criterios de selección de candidato a TPH

El proceso de toma de decisiones médicas para un procedimiento de trasplante de progenitores hematopoyéticos es complejo e incluye varios factores además de la indicación subyacente para el trasplante. Se deben considerar varios factores clínicos al escoger al candidato a TPH, debiendo incluirse entre otros el estado de salud general, las comorbilidades y la capacidad de respuesta al tratamiento, el estadio de la enfermedad y la urgencia con la que se necesita realizar el trasplante. (23)

Los pacientes mayores seleccionados con comorbilidades limitadas y buen estado funcional pueden recibir TPH de forma segura con un riesgo relativamente bajo y aceptable de mortalidad, sin recaída.

**Tabla Nº 3. Criterios para la selección de candidato a TPH**

CRITERIO	CARACTERÍSTICA
Enfermedad	Que tenga indicación de TPH Que se encuentre en remisión
Donador	Disponible y estudiado
Performance Karnofsky	Igual o mayor a 70, para pacientes que recibirán acondicionamiento mieloablatoivo Igual o mayor a 50, para pacientes que recibirán acondicionamiento no mieloablatoivo
Función Renal	Adecuada con creatinina igual o menor a 2 mg/dl
Fracción de eyección cardiaca	Igual o mayor a 35%
Función Hepática	Adecuada
Soporte Psicosocial	Adecuado
Edad	Para acondicionamiento mieloablatoivo menor a 55 años Para acondicionamiento de intensidad reducida menor a 75 años

Fuente: Adaptado, Sociedad Chilena de Hematología SOCHIHEM 2017

Los criterios para la selección de pacientes incluyen la evaluación de:

- **Enfermedad subyacente:** Enfermedades como leucemia, linfoma, mieloma múltiple, anemia aplásica, tumores sólidos inmunodeficiencias primarias, hemoglobinopatías, enfermedades de depósito y algunas enfermedades reumatológicas suelen ser candidatos para el TPH.

- **Estado de salud general:** La condición física del paciente es fundamental. Se evalúa si el paciente puede tolerar el procedimiento, ya que se someterá a regímenes intensos de quimioterapia y/o radioterapia.
- **Disponibilidad de un donante compatible:** Para los trasplantes alogénicos, la compatibilidad HLA es crucial para minimizar el riesgo de EICH y rechazo.

### 3.6. Selección del donador para paciente adulto

Para que un donante se considere apto han de cumplirse tres condiciones: el donante debe ser compatible, estar sano y estar dispuesto a donar.

#### 3.6.1. Criterios para escoger donante emparentado

- HLA: Donantes 10/10 o 9/10, evaluando los loci A, B, C, DRB1 y DQB1.
- Evaluar el estado de salud del donante. Se realiza anamnesis y examen físico.
- Género: Donante masculino o femenina nulípara.
- Evitar: Ac anti HLA A, B, DR
- Edad: Idealmente menor a 40 años, ello no excluye a los menores de 60 años.
- Idealmente sin diferencia del Factor RH y sistema ABO, aunque la compatibilidad ABO y Rh no son requeridas.
- Idealmente sin diferencias en Citomegalovirus, es decir donante CMV negativo, receptor CMV negativo; para donante CMV positivo, receptor CMV positivo
- Peso, idealmente donador igual o mayor peso que receptor, evaluar si la diferencia no es muy alta a favor de receptor

#### 3.6.2. Consideraciones en otros donantes

CRITERIO	DONANTE NO RELACIONADO	DONANTE HAPLOIDENTICO
HLA	Compatibilidad ABO 10/10	Un halelo idéntico
Antígenos maternos no heredados	Compatibilidad entre donador y receptor	Compatibilidad entre donador y receptor
KIR	No determinante	Incompatibilidad idealmente

Fuente: Adaptad, Sociedad Chilena de Hematología SOCHHEM 2017

### 3.7. Selección del donador para paciente pediátrico

Los criterios de selección de donantes pueden variar entre los receptores adultos y pediátricos. Según el “lema” del Grupo de Trabajo de Enfermedades Pediátricas, “los niños no son adultos pequeños”, además del tamaño, lo que hace que la TCH en los niños sea diferente está relacionado principalmente con las indicaciones y la biología de un individuo en crecimiento.

En términos de indicaciones, según el EBMT, hoy en día el 46% de los pacientes menores de 18 años que se someten a HSCT se ven afectados por enfermedades no malignas (Passweg et al. 2014), que son principalmente trastornos hereditarios, a saber, inmunodeficiencias, hemoglobinopatías, errores congénitos del metabolismo e insuficiencias congénitas de la médula ósea.

Como las enfermedades no malignas no se benefician de ninguna aloreactividad, se recomienda la coincidencia HLA más cercana (posiblemente “10 de 10” alelos HLA). Por el contrario, se tolera un pequeño grado de incompatibilidad de la HLA en las neoplasias malignas, ya que el efecto perjudicial de la disparidad de la HLA, que desencadena un mayor riesgo de EICH y los consiguientes mayores riesgos de toxicidad y mortalidad, podría contrarrestarse con el llamado efecto “injerto contra leucemia” o “injerto contra tumor”, que es la aloreactividad de células donantes inmunocompetentes que potencialmente erradican las células malignas residuales en el paciente y desempeñan un papel en la prevención de la recurrencia de la enfermedad maligna.

### 3.7.1. Tipo de donante en pediatría

Los hermanos idénticos a HLA están disponibles en menos del 25% de los niños que necesitan un trasplante, como lo demuestran los pocos estudios que realizan una “aleatorización por casualidad genética”, basados en la disponibilidad de un hermano HLA idéntico o no (Balduzzi et al. 2005). Como consecuencia, el 75% de los pacientes pueden necesitar buscar un donante no relacionado.

Algunos pacientes se consideran elegibles para el trasplante solo en caso de que haya disponible un hermano idéntico a HLA; a medida que el perfil de riesgo del paciente empeora, se considera aceptable un grado más amplio de desajuste de HLA.

Independientemente de su relación con su receptor, los donantes se describen como: (24)

- **HLA-donante compatible (MD):** si los pares donante-receptor están totalmente emparejados (10/10) HLA de clase I (HLA-A-B-C) y II (HLA-DRB1, -DQB1) de intermedia y alta resolución respectivamente o tienen una única disparidad alélica o antigénica (9/10), para patología malignas. En patologías no malignas debe existir compatibilidad definida en 10/10 antígenos de alta resolución.

- **MD SCU:** Sangre de Cordón Umbilical de donante no emparentado.

Patologías malignas: compatibilidad definida como 10/10 o 8/10 (HLA-A, -B, C, -DRB1) antígenos por alta resolución, la celularidad debe ser  $\geq 3 \times 10^7$  CNT/kg.

Patologías **NO** malignas: compatibilidad definida **SOLO** como 10/10 HLA de clase I (HLA-A, B, C) y II (HLA-DRB1, DQB1). (Walter,2010; Saber, 2012) antígenos por alta resolución, la celularidad debe ser  $\geq 3 \times 10^7$  CNT/kg.

- **Donante no emparentado ideal (MMD):** Es aquel que presenta los mismos alelos HLA-A, B, C, DRB1, DQB1 en alta resolución en pacientes (10/10).
- **Donante no emparentado aceptable (MMD):** Con la única diferencia en cualquiera de los locis (9/10) detectada por técnicas de alta resolución. Si los pares donante-receptor tienen (8/10), pueden aceptarse siempre que unas de ellas o ambas recaigan en DQB1 (Peters et al. 2015). En caso de disponer más de un donante, es recomendable el estudio del locus HLA-DPB1 para valorar si algún donante fuera idéntico o tuviera una incompatibilidad permisiva.
- **MSD:** Donante Hermano HLA idéntico (Matched Sibling Donor)

Médula Ósea y Sangre Periférica, Compatibilidad en 10/10 antígenos HLA (clase I por baja resolución y clase II por resolución intermedia), idealmente con estudio de 2 líneas generacionales (padres y hermanos). Para sangre de cordón umbilical de hermano compatible, se solicita además celularidad  $\geq 2,5 \times 10^7$  CNT/Kg.

- **SCU DnE:** Sangre de cordón umbilical de donante no emparentado

Compatibilidad definida como 4/6(HLA-A,-B, DRB1) antígenos por alta resolución, la celularidad debe ser  $\geq$  a  $5 \times 10^7$  CNT/kg.

Cualquier donante que no sea un hermano idéntico a HLA o un MD, como se definió anteriormente, se considera un MMD. Tanto el MD como el MMD podrían estar relacionados o no con su receptor.

### **3.7.2. Donantes haploidéntico en pediatría (MMD)**

Uno de los padres actúa principalmente como donante en donantes haploidénticos para receptores pediátricos. La elección entre la madre y el padre todavía está en debate, siendo importante valorar que madres con más de una gesta podrían condicionar mayor riesgo de EICH, en su defecto podría considerarse candidata en casos de que la institución cuente con fotoforesis extracorpórea o ruxolitinib. El donante se seleccionará en base a la disponibilidad y antecedentes mórbidos que representa el 50% de compatibilidad.

## **4. Objetivo**

Describir los procedimientos clínicos para el manejo pre trasplante y post trasplante de pacientes que requieren de un Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos en sus diferentes tipos y patologías hematológicas y oncológicas que requieren de este procedimiento.

## **5. Alcance**

Esta norma está dirigida a los hematólogos y oncólogos que participan del tratamiento de pacientes con neoplasias hematológicas, y otros profesionales de salud que participan en el manejo de este tipo de pacientes en Establecimientos de Salud de los subsectores públicos, privados y de la seguridad social a corto plazo del Estado Plurinacional de Bolivia.

## CAPÍTULO II

### MARCO LEGAL

#### 1. GENERALIDADES

El trasplante a lo largo del tiempo, se ha convertido en una forma de responder ante las necesidades de la población con algún tipo de enfermedad crónica terminal, disolviéndose la prerrogativa y transformado al mismo en un tratamiento alternativo con posibilidad para todos los habitantes de una nación.

En este sentido, con la finalidad de regular y reglamentar las prácticas de donación y trasplante, la Organización Mundial de la Salud (OMS), publicó un documento que describe los principios rectores sobre trasplantes de tejidos, células y órganos humanos, dentro de los cuales, se pueden destacar los principios: (25)

- Principio Rector 1 (Para extraer células, tejidos u órganos de una persona fallecida, se debe obtener el consentimiento legal y no haber razones para pensar que la persona se oponía a ello).
- Principio Rector 3 (Las donaciones de personas fallecidas deberán desarrollarse hasta alcanzar su máximo potencial terapéutico, pero los adultos vivos podrán donar órganos de conformidad con la reglamentación nacional. En general, los donantes vivos deberán estar relacionada genética, legal o emocionalmente con los receptores).
- Principio Rector 4 (No se pueden extraer células, tejidos u órganos de un menor vivo para trasplante, excepto en casos autorizados por la legislación nacional), Principio Rector 5 (Las células, tejidos u órganos deben donarse de forma gratuita, sin ningún pago monetario u otra recompensa).
- Principio Rector 11 (Las actividades de donación y trasplante, así como sus resultados clínicos, deben ser transparentes y abiertos a inspección. Sin embargo, se debe garantizar la protección del anonimato personal y la privacidad de los donantes y receptores).

Basados en los Principios Rectores mencionados, es que la normativa nacional como internacional ha ido desarrollando una serie de recomendaciones, declaraciones, leyes y decretos los cuales se desarrollarán a continuación.

#### 2. Normativa internacional

Tomando en consideración lo descrito anteriormente y contemplando además que Bolivia es un Estado Miembro del MERCOSUR, existen recomendaciones y normativa internacional que debe irse adoptado a fin de cumplir con los compromisos asumidos como nación. En este sentido, las recomendaciones internacionales, se muestran a continuación.

##### 2.1. **Convención Americana sobre Derechos Humanos (Pacto de San José) (Gaceta Oficial No. 9460 del 11 de febrero de 1978)**

La Convención Interamericana sobre Derechos Humanos (CIDH) (26), es un tratado internacional que protege los derechos fundamentales de las personas, por lo que los principios que coadyuvarán dentro el proceso de donación y trasplante:

## Artículo 4. Derecho a la Vida

Toda persona tiene derecho a que se respete su vida. Este derecho estará protegido por la ley y, en general, a partir del momento de la concepción. Nadie puede ser privado de la vida arbitrariamente.

## Artículo 5. Derecho a la Integridad Personal

1. Toda persona tiene derecho a que se respete su integridad física, psíquica y moral.
2. Nadie debe ser sometido a torturas ni a penas o tratos crueles, inhumanos o degradantes. Toda persona privada de libertad será tratada con el respeto debido a la dignidad inherente al ser humano.

### 2.2. Declaración de Estambul sobre Tráfico de Órganos y Turismo de Trasplante

La declaración de Estambul (27), hace referencia a la donación y el trasplante de órganos, y expresa la determinación de los profesionales de estos campos de maximizar los beneficios de los trasplantes y compartirlos de manera equitativa, pero además de tomar medidas adecuada para la regulación de la donación y el trasplante.

Principios:

1. El tráfico de órganos humanos y la trata de personas con fines de extracción de órganos deben ser prohibidos y criminalizados.
2. La donación de órganos debe ser un acto financieramente neutro.
3. Cada país o jurisdicción debe desarrollar e implementar legislación y regulaciones de acuerdo con estándares internacionales para controlar la extracción de órganos de donantes fallecidos y vivos y la práctica de trasplante.
4. Autoridades designadas en cada jurisdicción deben supervisar y ser responsables de las prácticas de donación, asignación y trasplante de órganos para garantizar la estandarización, trazabilidad, transparencia, calidad, seguridad, ecuanimidad y la confianza pública.
5. Los gobiernos y profesionales de la salud deben implementar estrategias para disuadir y evitar que los residentes de su país participen en el turismo de trasplante.
6. Los países deben hacer lo posible para alcanzar la autosuficiencia en donación y el trasplante.

### 2.3. Recomendación REC-RCIDT-2008 “Consideraciones Bioéticas sobre Donación y el Trasplante de Órganos, Tejidos y Células 6° Reunión, Habana 26-28 de mayo del 2008

La Recomendación REC- RCIDT – 2008 (28).Establece en el punto 4.1 (REQUISITOS), “Que el destino de lo donado sea a una persona determinada, relacionada familiar, genética o conyugalmente, o en convivencia estable, prolongada y debidamente documentada con el donante”.

### 2.4. Resolución CD49.R18, “Marco de Política para la Donación y el Trasplante de Órganos Humanos” del Consejo Directivo de la Organización Panamericana de La Salud (octubre 2009)

Según la Resolución CD49.R18 del Consejo Directivo de la Organización Panamericana de la Salud, se insta a los países a aplicar los Principios Rectores sobre Trasplante de Células, Tejidos

y Órganos Humanos en sus políticas y a luchar contra el tráfico de órganos y el turismo de trasplantes (29).

- a) A que apliquen los Principios Rectores sobre Trasplante de Células, Tejidos y Órganos Humanos en la formulación y ejecución de sus políticas, leyes y reglamentaciones relativas a la donación y el trasplante de células, tejidos y órganos humanos, según sea el caso;
- b) A que luchen contra la búsqueda de beneficio económico o de ventajas comparables en las transacciones con partes del cuerpo humano, el tráfico de órganos y el turismo de trasplantes, e incluso que alienten a los profesionales de la salud a notificar a las autoridades pertinentes cuando tengan conocimiento de esas prácticas, de conformidad con las capacidades nacionales y la legislación nacional.

#### **2.5. Recomendación REC-RCIDT-2017 sobre posicionamiento de la RCIDT frente al Proyecto “Global Kidney Exchange” 17° Reunión. Buenos Aires (Argentina) del 31 de agosto – 1 de septiembre del 2017**

“En América Latina, la fuente de donación inter- vivo tradicionalmente ha sido el Donante Vivo Relacionado, y en las legislaciones de varios países, la donación fuera de este círculo no está contemplada o está estrictamente regulada. El donante vivo emocionalmente relacionado, que incluye cónyuges, convivientes y amigos, ha sido tradicionalmente susceptible de generar situaciones irregulares de relaciones ficticias y de compensación por el órgano donado, sobre todo en la categoría de «amigos», y por tanto entraña el riesgo de comercialización” (30)

#### **2.6. Recomendación REC-RCIDT-2018 sobre los Principios para la Selección, Evaluación, Donación y Seguimiento de los Donantes Vivos de Órganos No Residentes 18° Reunión. Brasilia (Brasil) 13-14 de septiembre de 2018**

Según la Resolución CD49.R18 del Consejo Directivo de la Organización Panamericana de la Salud, se insta a los países a aplicar los Principios Rectores sobre Trasplante de Células, Tejidos y Órganos Humanos en sus políticas y a luchar contra el tráfico de órganos y el turismo de trasplantes (31).

Limitación de vínculo por consanguinidad:

“En caso de que el trasplante se pretenda realizar con órgano proveniente de donante vivo no residente, es preferible que se limite el vínculo hasta cuarto grado por consanguinidad o afinidad y, en el caso de cónyuge o concubino, se solicite antigüedad mínima y autorización judicial. En casos excepcionales, pueden aceptarse otros vínculos siempre que sean verificados de forma inequívoca y de acuerdo con las legislaciones nacionales, de los países involucrados”.

#### **2.7. Recomendación REC-RCIDT-2020 sobre Programas de Donación de Vivo en América Latina 20ª Reunión. Virtual. 17-19 noviembre 2020**

Recomendaciones sobre los programas:

La Red Consejo Iberoamericano de Donación y Trasplante (32), recomienda:

1. Promover la donación de órganos a partir de donantes fallecidos, tratando de desarrollarla hasta su máximo potencial terapéutico.
2. Establecer marcos jurídicos que regulen la donación de órganos en vida basados en principios éticos fundamentales que consagren la libertad del donante vivo, su autonomía,

la beneficencia y no maleficencia, la igualdad, la equidad, el altruismo, la no remuneración y la transparencia entre donantes y receptores.

3. Prohibir las donaciones de órganos en vida cuando no exista ninguna relación entre donante y receptor, considerando únicamente como relaciones aceptables para la donación de órganos en vida (prevalentemente):
  - La consanguinidad y la adopción, hasta el grado que defina cada legislación.
  - Los vínculos conyugales y de concubinato.
  - Restringir al máximo todo otro tipo de donación de órganos en vida no contemplada en el párrafo anterior.

### **2.8. Estrategia y Plan de Acción sobre Donación y Acceso Equitativo al Trasplante de Órganos, Tejidos y Células 2019-2030, 164.a Sesión del Comité Ejecutivo Washington, D.C., EUA, del 24 al 28 de junio del 2019**

Según la Estrategia y plan de acción sobre donación y acceso equitativo al trasplante de órganos, tejidos y células 2019-2030, se establecen cuatro líneas estratégicas fundamentales que buscan fortalecer la gobernanza, aumentar la disponibilidad de órganos, mejorar el acceso equitativo y optimizar la gestión de información en los sistemas de salud (33).

El plan contempla las siguientes líneas estratégicas de acción:

- a) Fortalecer la gobernanza y rectoría de las autoridades sanitarias para la donación y el trasplante de células, tejidos y órganos, en particular su capacidad de fiscalización.
- b) Aumentar la disponibilidad de órganos y tejidos y células con base en la donación voluntaria no remunerada.
- c) Mejorar el acceso equitativo a los trasplantes de órganos, tejidos y células en los sistemas de salud.
- d) Mejorar la gestión de la información y las actividades de monitoreo, vigilancia, evaluación y gestión del riesgo de la donación y el trasplante de órganos, tejidos y células.

### **3. Normativa Nacional**

La actividad de donación y trasplante de órganos, tejidos y células en Bolivia se encuentra reconocida en la Constitución Política del Estado, y respaldada por la Ley de Donación y Trasplante, ambas establecen las características del proceso de donación y trasplante, de acuerdo al siguiente detalle:

- 3.1. Constitución Política del Estado Plurinacional de Bolivia.
- 3.2. Ley N° 1716, de 5 de noviembre de 1996, de Donación y Trasplante de Órganos Células y Tejidos.
- 3.3. Ley N° 031, de 19 de julio de 2010, Marco de Autonomías y Descentralización “Andrés Ibáñez”.
- 3.4. Código de Salud aprobado por Decreto de Ley N° 15629, de 18 de julio de 1978.

- 3.5. Decreto Supremo N° 25233, de 27 de noviembre de 1988, de Organización, atribuciones y funcionamiento de los Servicios Departamentales de Salud.
- 3.6. Decreto Supremo N° 3561, de 16 de mayo de 2018, que crea a la Autoridad de Supervisión de la Seguridad Social de Corto Plazo – ASUSS.
- 3.7. Decreto Supremo N° 4857, de 6 de enero de 2023, modificado por el Decreto Supremo N° 5164, de 29 de mayo de 2024.
- 3.8. Decreto supremo N° 1115, de 21 de diciembre de 2011, que reglamenta a la Ley N° 1716, de 5 de noviembre de 1996, de Donación y Trasplante de Órganos, Células y Tejidos, modificado y complementado por el Decreto Supremo N° 1870, de 23 de enero de 2014.
- 3.9. Resolución Ministerial N°0265, de 06 de Julio 2021, que Declara el mes de julio como el Mes de la Donación y Trasplante de Órganos y Tejidos, y el 28 de julio como el Día Nacional del Donante de Órganos y Tejidos en Bolivia

#### 4. PLAN DE DESARROLLO ECONÓMICO Y SOCIAL, PDES 2021-2025

El D.S. N° 29601 SAFCI a través del cual implementa la política sanitaria, como es la Salud Familiar Comunitaria Intercultural, quien asume la promoción de la salud como estrategia de implementación de esta política sanitaria, definiéndola en su reglamento como un proceso político participativo y fortalecimiento, orientado al conocimiento y control de las determinantes sociales, que se realiza en corresponsabilidad entre la población organizada, autoridades y el equipo de salud para responder y solucionar las problemáticas de salud de acuerdo a los principios de la SAFCI (34), orientada a eliminar la exclusión social en salud, en el territorio boliviano.

La propuesta, se encuentra enmarcado en lo establecido en el Plan de Desarrollo Económico y Social 2021-2025, alineado el **Pilar 3** “Salud, Educación y Deportes”, **Eje Estratégico 6** “Salud y Deportes para proteger la vida con cuidado integral en tiempos de pandemia”, **Meta 6.3**. “Fortalecer el Sistema Único de Salud Universal y Gratuito a través de servicios de salud públicos, respetando su cosmovisión y prácticas tradicionales sin exclusión ni discriminación en el marco de la Política Nacional de Salud Familiar Comunitaria Intercultural vigente SAFCI”, en el **Resultado PDES 6.3.1**. “Se ha incrementado el acceso de la población a servicios de salud SUS”, **Acción PSDI 6.3.1.1** “Incrementar el porcentaje de población beneficiaria que accede a la atención del SUS”, **Acción Estratégica Institucional 6.3.1.1.1**. “Implementación y desarrollo de la Ley, reglamentos y protocolos del SUS en todos los establecimientos de salud”.

También, se encuentra alineada al **Eje Estratégico 7** “Reforma Judicial, Gestión Pública Digitalizada y Transparente; Seguridad y Defensa Integral con Soberanía Nacional”, **Meta 7.1**. “Impulsar el acceso a la justicia social y reparadora para todos sobre la base de la reforma del Sistema Judicial y de una Gestión Pública transparente que lucha frontalmente contra la corrupción”, en el **Resultado PDES 7.1.7**. “Se ha fortalecido la gestión pública para el ejercicio democrático e institucional del Estado conforme a las necesidades del pueblo boliviano, fortaleciendo el acceso a la información y comunicación”, **Acción PSDI 7.1.7.2** “Publicación y difusión de la normativa oficial para la democratización de la información al pueblo Boliviano”, **Acción Estratégica Institucional 7.1.7.2.1**. “Elaboración de políticas, normas, reglamentos y guías en salud vigilando su cumplimiento”.

## CAPÍTULO III

### INDICACIONES MÉDICAS PARA EL TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS

#### 1. INDICACIONES

Este capítulo está basado en el octavo informe de la Sociedad Europea de Trasplante de Sangre y Médula Ósea (EBMT). (35), sobre las indicaciones actuales del trasplante de células progenitoras hematopoyéticas en adultos y niños.

Si bien estas guías son indicaciones para el trasplante, no se debe olvidar considerar de forma individualizada los riesgos adicionales de la enfermedad, la probabilidad del éxito al trasplante, la evaluación de las comorbilidades y el riesgo de mortalidad asociada a trasplante.

Categorización del EBMT sobre el tipo de indicación para trasplante:

- (S) Estándar de atención: Las indicaciones están razonablemente bien definidas y los resultados son comparables de forma favorable (o son superiores) con los de los tratamientos sin trasplante. Los trasplantes de atención estándar pueden realizarse en un centro especializado con experiencia en trasplantes de células madre y una infraestructura adecuada.
- (OC) Opción clínica: Pequeños cohortes de pacientes muestran eficacia y toxicidad aceptable del procedimiento de trasplante, pero faltan estudios aleatorizados confirmatorios, a menudo como resultado del bajo número de pacientes. En este sentido el trasplante es una opción valiosa para pacientes individuales después de analizar cuidadosamente los riesgos y los beneficios con el paciente, pero que para grupos de pacientes el valor del trasplante de células madre necesita una evaluación más exhaustiva.
- (NR) No recomendado: Comprende una variedad de escenarios clínicos en los que no se puede recomendar el uso de un trasplante para proporcionar un beneficio clínico al paciente, incluidas las etapas tempranas de la enfermedad cuando los resultados del tratamiento convencional normalmente no justifican el riesgo adicional de un trasplante, formas muy avanzadas de una enfermedad en las que la probabilidad de éxito es tan pequeña que no justifica los riesgos para el paciente y el donante, e indicaciones en las que la modalidad de trasplante puede no ser adecuada para las características de la enfermedad.

#### 2. CONTRAINDICACIONES

- En general se toma como punto de corte en trasplante alogénico 60 años y autólogo 65 años, en casos excepcionales de 65 hasta 70 años, se deberá someter a una evaluación por el comité y el equipo de trasplante acorde a las escalas internacionales, el Índice de Katz (IK), el Índice de Barthel (IB) y Escala Funcional de la Cruz Roja (EFCR), Escala de Sorrow.
- Se excluirá a un paciente en particular, si el consentimiento para realizar el trasplante es revocado por cualquiera de los padres y/o tutores legales, en caso de trasplante pediátrico, en población adulta se excluye en caso de que el mismo revoque el consentimiento.
- El paciente se excluye del proceso de trasplante, en caso de alto riesgo de desarrollar enfermedad severa intercurrente que ponga en peligro su vida.

## 2.1. Contraindicación relativa

- Se excluirá a todo paciente adulto o niño con cáncer que tenga enfermedad activa o metástasis en la médula ósea, al momento de ingresar al protocolo, ésta se debe de documentar a través de biopsia, aspirado de la médula ósea, estudio de imagen (PET-CT, TAC o RMN), que se evaluará de acuerdo con patología de base.

## CAPÍTULO IV

### SELECCIÓN, EVALUACIÓN CLÍNICA Y PREPARACIÓN PARA TRASPLANTE

#### 1. SELECCIÓN, EVALUACIÓN CLÍNICA Y PREPARACIÓN DEL CANDIDATO A TRASPLANTE DE TPH ADULTO Y PEDIÁTRICO

La evaluación y selección del receptor, candidatos a trasplante autólogo o alogénico dependerá de varios factores, que impactan en el riesgo / beneficio final. Tomando en cuenta que existen varios índices dependiendo de las escuelas, considerando los siguientes puntos: (36)

- Criterios del estado de remisión de la patología de base
- Categorías de riesgo genético
- Comorbilidades
- Histocompatibilidad en caso de trasplante alogénico.

La clase I y II PCR de intermedia (100%) resolución. Alta resolución solo para trasplantes no emparentados o donador internacional (75%).

- Hemograma con reticulocitos
- Electrolitos séricos Na, K, C, Mg, Ca y Fósforo (Sodio, Potasio, Cl, Mg, Ca y Fósforo)
- Bioquímica clínica (glicemia, urea, creatinina, ácido úrico)
- Pruebas de funcionamiento hepático TGO, TGP, GGT. (Transaminasa Oxalacética, Transaminasa Glutámico Pirúvica, Gamma-Glutamil Transferasa), proteínas totales, albúmina, globulina, bilirrubinas totales, directa e indirecta, fosfatasa alcalina y Lactato Deshidrogenasa)
- Pruebas de coagulación (TP=Tiempo de Protrombina, TTP=Tiempo Parcial de Tromboplastina, TT= Tiempo de Trombina y fibrinógeno)
- Prueba de embarazo (fracción beta de la gonadotropina coriónica humana) (edad fértil)
- Perfil de lípidos (triglicéridos, colesterol. HDL= Lactato Deshidrogenasa, VLDL= Lipoproteína de muy Baja Densidad, LDL= Lipoproteína de Baja Densidad)
- Examen general de orina, (urocultivo si corresponde)
- Grupo sanguíneo y factor RH, en caso de incompatibilidad ABO solicitar isohemaglutininas.
- Hierro sérico, transferrina y ferritina sérica
- Estudios de serología: VIH (Virus de la Inmunodeficiencia Adquirida) tipo 1 y 2, toxoplasma IgG, sífilis, VZV1 (Virus de la Varicela Zóster) (solo pediátricos), CMV (Citomegalovirus) IgG e IgM, y Trypanosoma Cruzi, Serología de Epstein Barr, Serología Herpes, GeneXpert o quantiferon gamma IGRA, virus de la hepatitis A, B y C, VDRL (Venereal Disease Research Laboratory) y Brucela (no excluyente) evaluar de acuerdo a la región.
- PCR SARS COV2
- Radiografía de tórax (tele de tórax)

## CAPÍTULO V

### PROCEDIMIENTO DE MOVILIZACIÓN, RECOLECCIÓN Y CRIOPRESERVACIÓN

#### 1. PROCEDIMIENTO DE MOVILIZACIÓN, RECOLECCIÓN CRIOPRESERVACIÓN Y TPH AUTÓLOGO Y ALOGÉNICO RELACIONADO HISTOIDÉNTICO

##### 1.1. Procedimiento de movilización

Las técnicas de movilización se realizarán dentro de protocolos establecidos (actualmente se tiene factor estimulante de colonias de granulocitos, plerixafor y agentes quimioterápicos).

Protocolos de movilización:

a) Sin quimioterapia

- Factor estimulador de Colonias de Granulocitos (FEC-G) 10 mcg/Kg/ 5 días, subcutánea.
- Factor estimulador de Colonias de Granulocitos (FEC-G)10 mcg/Kg/ 5 días, subcutánea, más plerixafor 0.24 mg/kg/dosis IV, cada 24 horas, dos dosis.

b) Con quimioterapia

Factor estimulador de Colonias de Granulocitos (FEC-G)10 mcg/Kg/ 10 a 14días, subcutánea, más:

- Ciclofosfamida 4gr/m<sup>2</sup>, IV, DU más Mesna del 100 al 150% de la dosis o
- Ifosfamida 7gr/m<sup>2</sup>, IV, DU más Mesna del 100 al 150% de la dosis o
- Esquema de quimioterapia específico de la enfermedad.

##### 1.2. Recolección de células hematopoyéticas (depende de la fuente celular)

El trasplante de células progenitoras hematopoyéticas, consiste en la infusión de estas células obtenidas de la médula ósea, la sangre periférica, el cordón umbilical o el hígado fetal, a un paciente que ha sido previamente acondicionado para recibir el injerto. (37)

###### 1.2.1. Fuente medula ósea

**Aspiración:** A cada lado de la mesa de quirófano se colocará un médico. Mediante las agujas de punción, a través de 1-2 puntos cutáneos en la zona posterosuperior de ambas crestas ilíacas, efectuar 100-200 punciones variando la dirección y profundidad de la aguja. Una vez introducida la aguja, se extrae el guidor, se conecta la jeringa, se realiza la primera aspiración, se vuelve a colocar el guidor, y así se sigue sucesivamente. Se avanza unos milímetros, y se va repitiendo varias veces el mismo proceso en cada lugar nuevo de punción.

Cada vez, se aspiran de 4-5 mL de sangre medular, para evitar la contaminación hemática, y se vacía el contenido dentro de la bolsa de recogida.

Una vez vaciada la jeringa, se lava con la solución de suero fisiológico (SF) con heparina sódica, del primer recipiente preparado para tal fin. Al avanzar la aspiración, cuando empieza a haber dificultad para deslizar el émbolo, separar émbolo y jeringa dejándolos por separado en remojo en el segundo recipiente con SF y heparina sódica.

Agitar periódicamente y con suavidad la bolsa de recolección con el volumen que se va aspirando.

El volumen máximo a aspirar es de 15-20 mL/kg peso del donante.

- **Objetivo:** La finalidad de la aspiración es obtener entre 2-4 x10<sup>8</sup> CNT/kg de peso de receptor. A diferencia de sangre periférica, el recuento de células CD34+ no es un estándar con la fuente de médula ósea.
- **Filtrado:** Una vez alcanzada la celularidad deseada, la bolsa de recogida se conecta a dos filtros de 500 y 200 micras (incluidos en el “kit” de recolección) que, a su vez, se conectan a las bolsas de recolección finales. Por gravedad, el volumen recogido, pasa a través de los filtros, llegando a las bolsas finales. Es preferible distribuir la MO aspirada en 2-3 bolsas como precaución ante una posible rotura durante el transporte o manipulación.
- **Etiquetado:** Salvo en los casos en que el producto vaya a emplearse de forma inmediata dentro del mismo hospital extractor, todo producto, en especial si va a ser criopreservado, debe etiquetarse siguiendo uno de los dos sistemas de trazabilidad vigentes.

### 1.2.2. Fuente sangre periférica

Por lo general, la recolección de progenitores hematopoyéticos de sangre periférica da lugar a un producto más puro, menos contaminado y más uniforme, con una mayor dosis de células CD34+ que la obtenida de la médula ósea.

#### Crterios recomendados para iniciar aféresis

Hemograma:

- Donante autólogo: hemoglobina  $\geq 8$  g/dL y plaquetas  $\geq 20-50 \times 10^9/L$ .
- Donante alogénico: hemoglobina  $\geq 11$  g/dL y plaquetas  $\geq 100 \times 10^9/L$
- En caso de movilización con QT + G-CSF se aconseja no iniciar aféresis si  $< 1 \times 10^9/L$
- Leucocitos. Si se realiza más de una aféresis prestar especial atención a la cifra de plaquetas.
- Cada caso deberá ser estudiado en particular considerando los factores de riesgo
- personalizados y las recomendaciones de las guías de transfusión.
- Control CD34+ en SP: Realizar control en día +4 o +5 de movilización (el pico más alto de CD34+ se alcanza generalmente a día +5; un control extra a día +4 nos sirve para valorar la administración de plerixafor de manera preventiva).

Se recomienda el cálculo de la volemia con el peso ajustado para aquellos donantes (autólogos o alogénicos) con índice de masa corporal  $\geq 30$ , evitando así la infusión de ACD-A por encima de lo recomendado.

**Tabla N° 4. Vías de acceso y observaciones para aféresis en donantes de sangre periférica**

Vía acceso	Observaciones
Periférica	<ul style="list-style-type: none"> <li>• De elección en donantes sanos y a considerar como primera opción en pacientes.</li> <li>• Valorar accesos venosos de ambos antebrazos (región antecubital).</li> <li>• Las agujas más comúnmente empleadas en adultos son de 16- 18G.</li> <li>• Contemplar la posibilidad de catéter periférico ecoguiados en periféricas profundas; ≤18G), especialmente en donante alogénico con valoración subóptima de accesos venosos, evitando proceder con CVC.</li> </ul>
CVC	<ul style="list-style-type: none"> <li>• De 2 luces, mínimo 10F, normalmente semirrígidos no tunelizados de poliuretano o tunelizados de silicona.</li> <li>• Para el lugar de inserción (yugular, subclavia o femoral) valorar la experiencia del especialista y el riesgo de sangrado,</li> <li>• Instalado por cirujano vascular.</li> </ul>

Fuente: Enric Carreras, Montserrat Rovira y David Valcarcel. Manual de Trasplante Hematopoyético y Terapia celular 2022

En caso de paciente pediátrico se recomiendan catéteres de alto flujo tunelizados dependiendo del tipo de trasplante: Niagara, Hickman (allo), Mahurkar.

### 1.1.3. Celularidad a obtener

El mínimo deseado en general indica en la tabla adjunta, intentando orientar la aféresis hacia la obtención de 3- 4 x 10<sup>6</sup> CD34/Kg de peso ó 5-6x 10<sup>6</sup> CD34/kg, como la celularidad óptima deseable.

**Tabla N°5. Producto autólogo, alogénico y haploidéntico**

Producto Autólogo	Producto Alogénico	Producto Haploidéntico
≥ 2 x 10 <sup>6</sup> CD34+/Kg receptor	≥ 4 x 10 <sup>6</sup> CD34+/Kg receptor	≥ 6 x 10 <sup>6</sup> CD34+/Kg receptor

Fuente: Producto Autólogo, Alog y Haplo: Enric Carreras, Montserrat Rovira y David Valcarcel. Manual de Trasplante Hematopoyético y Terapia celular 2022

Sin embargo, debemos tener siempre en cuenta que la cantidad de CD34+ a obtener puede variar en relación a los protocolos utilizados por cada centro y de la estrategia de TPH.

En caso de procesos de selección positiva de CD34+ se ha de tener en cuenta la pérdida celular durante la selección. La recuperación celular varía en función de las características del producto y la unidad de procesamiento (aprox. 45-85%). La cantidad de células a obtener dependerá del protocolo a realizar (boost para injertos pobres, depleción alfa-beta).

Anticoagulantes utilizados en procedimientos de aféresis y trasplante:

- Citrato de Sodio (ACD-A o ACD-B)
- Heparina

- Heparinas de Bajo Peso Molecular (HBPM)
- Citrato de Dextrosa (Acid Citrate Dextrose - ACD)
- Fondaparinux
- Bivalirudina.

## 2. Aféresis en pediatría

El procedimiento de aféresis supone un importante estrés psicológico para el niño y la familia. Alrededor de ellos se tratará de crear un ambiente agradable y, a la vez, de seguridad y de introducir los menos cambios posibles en su actividad diaria. (38)

- Siempre que sea posible, en niños de muy bajo peso, la aféresis se hará en la UCI Pediátrica o en algún lugar similar donde se disponga de equipo para control hemodinámico y analítico (Hb, Ca, etc.). (Empringhama, 2018).
- Cuando el volumen extracorpóreo (VEC) excede el 15% de la volemia, se requiere cebado del circuito para minimizar el riesgo de inestabilidad hemodinámica (generalmente con hematíes ABO+Rh compatibles, respetando el fenotipo eritrocitario; especialmente en donantes para evitar aloinmunización) y ocasionalmente con albúmina. Esto se aplica a casi todos los niños que pesen <25 kg, según el VEC, el cual dependerá principalmente del separador celular empleado y las tubuladuras del equipo empleado. Algunos separadores celulares no calculan automáticamente la volemia para paciente/donante <25 kg, por lo que se debe calcular e introducir manualmente. En el cebado se puede usar albúmina humana al 5% en pacientes con peso comprendido entre 25 y 45 kg con Hb >12 g/dL y hemodinámicamente estable (Styczynski, 2012).

## 3. Criopreservación

La criopreservación es el proceso en el cual las células progenitoras hematopoyéticas son congeladas a muy bajas temperaturas, entre -80 °C y -196 °C (el punto de ebullición del nitrógeno líquido), con la finalidad de disminuir las funciones vitales de la célula en condiciones de vida suspendida por mucho tiempo. Lo que permite que las células puedan ser conservadas durante años. (39)

### 3.1. Protocolo de Criopreservación en alta concentración celular (reducción de volumen).

Las Células Progenitoras (CP) de sangre periférica con fines de trasplante son obtenidas de sangre periférica previa movilización por aféresis en el Banco de Sangre, o al pie de la cama del paciente, la suspensión celular es enviada al Banco de Sangre o a un servicio habilitado dentro del hospital para su criopreservación y almacenaje hasta su posterior descongelación e infusión.

### 3.2. Procedimiento

El procedimiento se realizará específicamente por profesionales competentes, recepción de muestra, preparación de material, importe, cabina de flujo laminar.

### 3.3. Viabilidad celular

Proceso previo a la congelación y posterior a ella, evaluar la viabilidad de las células:

(Al evaluar la viabilidad posterior a la congelación: Descongelar una alícuota obtenida de una porción de la tubuladura de la bolsa congelada en baño maría 37°C). (40)

- Se suspenderá en 5 ml de medio Hanks.
- Centrifugar inmediatamente 5' a 1000 rpm.
- Decantar el sobrenadante y resuspender el paquete celular en 1 ml de Hanks. En una placa Terasaki poner 1 ul de la suspensión + 1ul del colorante de Azul de Tripán y/o inmunofluorescencia y valorar la viabilidad en microscopio de inmunofluorescencia.
- Al finalizar se emite Informe de viabilidad y criopreservación al área correspondiente.

#### **4. Procedimiento de trasplante alogénico y autólogo en paciente pediátrico y adulto**

##### **4.1. Internación del paciente para trasplante**

El paciente será internado en un ambiente protegido, en el que se preservan ciertas condiciones necesarias para proceder a la inmunosupresión.

El servicio de trasplante es responsable por la preservación y control de las condiciones del ambiente protegido en el que se internan los pacientes.

Existe un procedimiento de control de ambiente protegido, en el que se describen las características de infraestructura y condiciones medioambientales requeridas para el ambiente de internación, así como los controles que se realizan en el sector y el plan de contingencia ante desvíos, mediante el que se garantiza la calidad del ambiente.

Las indicaciones generales para el cuidado de todos los pacientes son las siguientes:

- Cuidados de la vía central: se utilizarán catéteres centrales yugular o subclavios con parches con clorhexidina que se cambiarán 1 vez por semana o antes si se despegan (catéteres de alto flujo se recomienda curación cada 3 días)
- Cuidados de la boca/mucosas: se le realizarán colutorios con clorhexidina al 0,12%, 5ml. Puede diluirse con igual cantidad de agua estéril (no usar jabonoso)
- Alimentación: se suministrarán alimentos con baja población bacteriana y agua potable.
- Todos los alimentos deberán ser cocidos.
- Peso diario: se realizará el control diario del peso.

Hidratación: se administra:

- Adultos: Solución salina fisiológica 0.9% a 1500 – 2000 L/m<sup>2</sup>
- Pediatría: Solución salina fisiológica 0.9% a 100ml/hora durante el régimen acondicionamiento. Luego se disminuirá a 42-63ml/h.

Se les suministrará a todos los pacientes internados, la siguiente medicación:

- Furosemida según necesidad, para mantener un balance neutro evitando un aumento de peso de >1Kg.
- Ondansetrón 8 mg IV cada 8 horas o 24 mg IV de 24 horas IV hasta el día+3
- Metoclopramida 0.5 mg/Kg cada 4 horas (asociar Difenhidramina 25 mg cada 20mg metoclopramida para evitar los efectos extrapiramidales y potenciar el efecto antiemético)

- Dexametasona 8 a 16 mg/día del día -2 al +3 y 4 a 8 mg/d del día +4 a +6.

#### **4.2. Esquemas de acondicionamiento**

Clasificación de los acondicionamientos según intensidad:

- Mieloablatoivo: Produce citopenias intensas y no se espera reconstitución autólogo sin soporte de CPHs.
- No mieloablatoivo: Citopenias moderadas y se espera que se pueda recuperar incluso sin soporte de CPHs.
- Intensidad reducida: Un intermedio entre los dos anteriores. Se considera aquellos en los que se reduce al menos un 30% de la dosis de fármacos citotóxicos.

#### **4.3. Quimioterapia de acondicionamiento según patología**

Los esquemas de quimioterapia de acondicionamiento habitual o de preferencia varían según el tipo de paciente, tipo de trasplante, patología en tratamiento y preferencia institucional. Sin embargo, se puede dividir los citostáticos entre los siguientes grupos:

Drogas inmunosupresoras

- Globulina antitimocítica
- Fludarabina

Drogas con efecto antineoplásico

- Busulfán
- Citarabina
- Etoposido
- Melfalán
- Carmustina
- Thiotepa

Agentes usadas con ambos propósitos

- Irradiación corporal total
- Ciclofosfamida
- Anticuerpos monoclonales: Rituximab

#### **4.4. Infusión de células progenitoras hematopoyéticas**

El procedimiento de infusión de las CPP y MO se realizó a través de un catéter central en un tiempo de 30 minutos, previo descongelamiento de cada bolsa en un baño térmico a 40°C. A partir de junio de 1995 todos los productos fueron descongelados y posteriormente lavados con partes iguales de solución fisiológica con la finalidad de disminuir la cantidad de DMSO y hemoglobina libre y evitar efectos tóxicos indeseados

#### 4.5. Infusión de células hematopoyéticas criopreservadas

Requerimientos previos:

- Tener en la habitación el equipo de emergencias
- Colocar al paciente bajo monitorización multiparamétrica
- Control de signos vitales

Descongelación del producto:

La descongelación se hará de forma rápida por inmersión en un baño líquido a 37 °C - 37.8 °C. El baño debe estar libre de gérmenes y el líquido ser estéril. Se aconseja emplear una bolsa de plástico estéril, que separe físicamente la bolsa, conteniendo el material células, del agua.

Premedicación: 15 minutos previos a la infusión de médula ósea, premedicar con:

Paracetamol:

- Adultos: 1000 mg VO o IV
- Pediátricos: 10 mg/kg/dosis VO o IV

Difenhidramina:

- Adultos: 50 mg VO o IV
- Pediátricos: 1.25 mg/kg/dosis VO o IV

Hidrocortisona:

- Adultos: 200 mg IV
- Pediátricos: 5 mg/kg/dosis IV

Infusión del producto

- Administrar el producto células inmediatamente luego de su descongelación a una velocidad de 10 ml/minuto.
- Vigilar reacciones durante la infusión del trasplante o primeras 24 horas, Reacción transfusional inmediata, Micro embolia pulmonar, Fiebre, disnea, hipotensión, rash, bradicardia, reacción anafiláctica.

#### 4.6. Infusión de células hematopoyéticas en fresco

Requerimientos previos:

- Tener en la habitación el equipo de emergencias
- Colocar al paciente bajo monitorización multiparamétrica
- Control de signos vitales.

Premedicación: 15 minutos previos a la infusión de médula ósea, premedicar con:

Paracetamol:

- Adultos: 1000 mg VO o IV
- Pediátricos: 10 mg/kg/dosis VO o IV

Difenhidramina:

- Adultos: 50 mg VO o IV
- Pediátricos: 1.25 mg/kg/dosis VO o IV

Hidrocortisona:

- Adultos: 200 mg IV
- Pediátricos: 5 mg/kg/dosis IV

#### **4.7. Infusión del producto**

Administrar el producto células inmediatamente luego de su descongelación a una velocidad de 10 ml/minuto.

Vigilar reacciones durante la infusión del trasplante o primeras 24 horas, Reacción transfusional inmediata, Micro embolia pulmonar, Fiebre, disnea, hipotensión, rash, bradicardia, reacción anafiláctica.

#### **3.8. Infusión de médula ósea.**

Requerimientos previos:

- Tener en la habitación el equipo de emergencias
- Colocar al paciente bajo monitorización multiparamétrica
- Control de signos vitales.

Premedicación: 15 minutos previos a la infusión de médula ósea, premedicar con:

Paracetamol:

- Adultos: 1000 mg VO o IV
- Pediátricos: 10 mg/kg/dosis VO o IV

Difenhidramina:

- Adultos: 50 mg VO o IV
- Pediátricos: 1.25 mg/kg/dosis VO o IV

Hidrocortisona:

- Adultos: 200 mg IV
- Pediátricos: 5 mg/kg/dosis IV

#### 4.9. Infusión del producto

- Administrar el producto células inmediatamente luego de su descongelación a una velocidad de 10 ml/minuto.
- Administrar el producto médula ósea por el Set de transfusión (200 micron filter).
- Vigilar reacciones durante la infusión del trasplante o primeras 24 horas, Reacción transfusional inmediata, Micro embolia pulmonar, Fiebre, disnea, hipotensión, rash, bradicardia, reacción anafiláctica.

#### 4.10. Control de calidad del producto infundido

- Se tomará una segunda muestra para viabilidad células por citometría de flujo en caso de infusión en fresco o criopreservación
- Se realizará un cultivo microbiológico al producto de células progenitores hematopoyéticos tras su obtención.

#### 4.11. Esquemas de acondicionamiento

- Mieloma múltiple
- Regímenes acondicionamiento alogénico
- Leucemia linfoblástica

##### 4.11.1. Esquemas de regímenes de acondicionamiento en pediatría

Los regímenes de acondicionamiento varían según patología, tipo de trasplante e intensidad requerida.

**Tabla N° 6. Esquemas de regímenes de acondicionamiento en pediatría**

REGÍMENES CLÁSICOS	DOSIS TOTAL (días)
Cy/TBI (allo/auto)	120 (-6,-5)
Ciclofosfamida (mg/kg)	12-14 (-3 a -1)
Radioterapia corporal total (Gy)	
Bu/Cy# (allo/auto)	16 (-7 a -4)
Busulfán (mg/kg)	120 (-3,-2)
Ciclofosfamida (mg/kg)	
BACT (allo)	200 (-6)
BCNU (mg/m <sup>2</sup> )	800 (-5 al -2)
ARA-C (mg/m <sup>2</sup> )	50 (-5 al -2)
Ciclofosfamida (mg/kg)	800 (-5 al -2)
6-tioguanina (mg/m <sup>2</sup> )	
BEAM (auto/allo)	300 (-6)
BCNU (mg/m <sup>2</sup> )	800 (-5 a -2)
Etoposido (mg/m <sup>2</sup> )	800 (-5 a -2)
ARA-C (mg/m <sup>2</sup> )	140 (-1)
Melfalán (mg/m <sup>2</sup> )	
MEL (auto)	200 (-3, -2)
Melfalán (mg/m <sup>2</sup> )	
<b>OTROS REGÍMENES ESTÁNDAR</b>	<b>DOSIS TOTAL (días)</b>

<b>REGÍMENES CLÁSICOS</b>	<b>DOSIS TOTAL (días)</b>
TBI/VP (allo) Radioterapia corporal total (Gy) Etopósido (mg/kg)	12-13-2 (-7 a -4) 60 (-3)
AC/TBI (allo) ARA-C (g/m2) Radioterapia corporal total (Gy)	36 (-9 a -4) 12 (-3 a -1)
MEL/TBI (allo/auto) Melfalán (mg/m2) Radioterapia corporal total (Gy)	110-140 10-14
Bu/Mel (auto) Busulfan (mg/Kg) Melfalán (mg/m2)	16 (-5 al -2) 140 (-1)
CBV (Auto) BCNU (mg/m2) Etoposido (mg/m2) Ciclofosfamida (g/m2)	300(-6) 800 (-5 al -2) 4.8-7.2 (-5 al -2)
<b>ALTA INTENSIDAD (ALLLO)</b>	<b>DOSIS TOTAL (días)</b>
Cy/VP/TBI Ciclofosfamida (mg/kg) Etoposido (mg/m2) Radioterapia corporal total (Gy)	120 (-6, -5) 30-60 (-4) 12-13.8 (-3 al -1)
TBI/TT/Cy Radioterapia corporal total (Gy) Thiotepa (mg/m2) Ciclofosfamida ( mg/kg)	13.8 (-9 al - 6) 10 (-5, -6) 120 (-3,-2)
Bu/Cy/MEL Busulfan (mg/kg) Ciclofosfamida (mg/kg) Melfalán (mg/m2)	16 (-7 a -4) 120 (-3,-2) 140 (-1)
<b>REGIMENES DE TOXICIDAD REDUCIDA*</b>	<b>DOSIS TOTAL (días)</b>
Flu/MEL Fludarabina (mg/m2) Melfalán (mg/kg)	150 (-7 a -3) 140 (-2, -1)
Flu/Bu Fludarabina (mg/m2) Busulfán (mg/kg)	150 (-9 a -5) 8-10 (-6 a -4)
Flu/Cy Fludarabina (mg/m2) Ciclofosfamida (g/m2)	150 (-7 al -3) 140 (-2,-1)
Flu/Bu/TT Fludarabina (mg/m2) Busulfán (mg/kg) Tiotepa (mg/m2)	150(-7 al -5) 8 (-6 al -4) 5 (-3)
<b>REGIMENES NO MIELOABLATIVOS</b>	<b>DOSIS TOTAL (días)</b>
Flu/TBI Fludarabina (mg/m2) Radioterapia corporal total	90 (-4 al -2) 2 (0)
TLI/ATG Radiacion total linfoide (Gy) ATG*	8 (-11 al -1) 7 (-11 a -7)
TBI Radioterapia corporal total	1-2 (0)

Actualmente la movilización con Cy/IV Bu en días -7, -6 y -5 al -2, respectivamente; \*En muchos casos estos regímenes incluyen ATG.

#### **4.12. Profilaxis para Trasplante Alogénico**

##### **Profilaxis antimicrobiana**

Ciprofloxacina desde el día de ingreso a la unidad, hasta la salida de la neutropenia o el inicio de antibióticos (500 mg/cada 12 horas).

##### **Profilaxis Herpes Simple - Zoster**

Todos los pacientes deben recibir profilaxis desde el día ingreso a la unidad, hasta la salida de la neutropenia y resolución de la mucositis. Aciclovir 800 mg/12 horas o Valaciclovir 500 mg/cada 12 horas o Aciclovir 5 mg/kg/8 horas.

Se seguirá la profilaxis hasta el año si:

- El receptor es varicela zoster IgG positivo
- Está cursando Enfermedad Injerto Contra Huésped
- Recibe esteroides a dosis > 1 mg/kg.

Solo en caso de ser varicela zoster negativo, la dosis de aciclovir será 400 mg / 12 horas o Valaciclovir 500 mg/día hasta la recuperación de la neutropenia.

##### **Profilaxis Citomegalovirus**

Con factores de riesgo: Receptor IgG positivo, independientemente del status del donante, tratamiento con análogos de purinas, timoglobulina o alemtuzumab. Ganciclovir 5 mg/kg/día endovenoso o Valganciclovir 900 mg/día vía oral.

Los pacientes que no reciban profilaxis, por no tener indicación o suspensión momentánea por retraso del injerto se realizarán carga viral CMV dos veces por semana.

##### **Profilaxis Pneumocystis Jiroveci y Toxoplasmosis**

Todos, desde el ingreso a la unidad hasta pasados 6 meses del trasplante. En caso de EICH o que continúe con inmunosupresores, continuar hasta que esta condición no esté presente. Timetoprima / Sulfametoxazol 800/ 160 mg lunes, miércoles y viernes o 80/400 mg diario. Alternativas como Dapsona 50 mg/12 horas o 100 mg/día, Pentamidina inhalada 300 mg cada 21 a 28 días.

##### **Profilaxis Antifúngica Primaria**

Todos los pacientes, desde el ingreso a la unidad hasta el día + 100 y en caso de EICH crónico. Si tuvieran antecedente de infección fúngica previa, se adecuará al tratamiento que hubiera o actualmente venía recibiendo: Posaconazol: Vía oral: suspensión 200 mg cada 8 horas, Cápsulas de liberación lenta 300 mg/día el primer día 300 mg/12 horas. Vía intravenosa: 300 mg/día; el primer día 300 mg/12 horas.

Otras drogas: Voriconazol, Anfotericina: En caso de usar Busulfán, se instaurará la profilaxis con azoles luego de finalizado este agente quimioterápico, en el caso de usar Vincristina se debe suspender 2 días antes y 7 después de la misma, pudiendo reemplazarse por Micafungina.

**Profilaxis Antifúngica Secundaria:**

Se continuará con el tratamiento hasta la suspensión de la inmunosupresión, la desaparición o reducción significativa de las lesiones en conjunto con Infectología para considerar otras variables.

En caso de uso de Busulfán o Vincristina, se reemplazará por Anfotericina Liposomal, durante la administración de Busulfán o 2 días antes y 7 después en el caso de recibir Vincristina.

## CAPÍTULO VI

### PROCEDIMIENTO DE TPH CON DONANTE NO RELACIONADO Y RELACIONADO HAPLOIDÉNTICO

#### 1. TPH con donante no relacionado

La estructura y planificación de la búsqueda y solicitud de donantes no emparentados (DnE) y/o unidades de cordón umbilical, para pacientes candidatos a este tipo de trasplante depende de manera fundamental de la reglamentación y normativa local de cada país. (41)

Inicio de búsqueda:

##### 1.1. Requisitos para el inicio de una búsqueda de Donante No Emparentado

- Verificación que el paciente tiene una de las indicaciones establecidas de TPH de DnE por la Subcomisión de TPH de la Comisión Interterritorial de Trasplantes para el inicio de búsqueda.
- Corroboración que no existe donante familiar compatible.
- Comprobación que la edad del paciente no supera el máximo autorizado para iniciar una búsqueda. En caso contrario deberá solicitarse autorización por el Comité de Expertos de la Subcomisión de TPH.
- Realización, en conjunto con el equipo de inmunología del Centro de Trasplante (CT), de un informe inmunológico del paciente que valore su tipaje HLA y la posibilidad de localización de DnE.
- Aquellos centros que inicien la búsqueda, pero no tengan autorización para realizar un TPH de DnE deberán solicitar la aceptación del caso por parte de un CT autorizado.
- Solicitud de autorización por parte de la Coordinación de Trasplantes o en quien esta delegue (p.ej. Gerencia del Hospital), siguiendo la reglamentación vigente.

##### 1.2. Documentación requerida por para iniciar una búsqueda

- Impreso de solicitud de inicio de búsqueda con todos los datos cumplimentados:
  - Datos del paciente, diagnóstico, fase de la enfermedad, datos del centro solicitante
  - Datos del CT, tipo de búsqueda (tipo de producto deseado), fecha deseada para la realización del TPH y grado de compatibilidad aceptable. Si compatibilidad solicitada 8/10 (mínima compatibilidad aceptada para el TPH de DnE, siempre y cuando una de las diferencias sea en DQB1), solicitar conformidad por el Comité de Expertos
- Autorización de inicio de búsqueda por parte del comité de trasplantes y/o Gerencia del Hospital (o en quien ésta delegue).
- Informe inmunológico del paciente que incluya: - Tipaje HLA del paciente: Debe contener como mínimo los loci A, B, C, DRB1 y DQB1 por técnicas de alta resolución, validado en un tiempo no superior a los dos años en un laboratorio acreditado EFI y verificado en una segunda determinación
- Informe inmunológico familiar:

- Tipaje HLA de los padres: Debe incluir, como mínimo, los loci A, B, C, DRB1 (baja resolución) para poder analizar los haplotipos del paciente, así como el análisis de los loci necesarios para evidenciar que existen dos o más diferencias HLA con el paciente, independientemente de que puedan ser donantes o no.
- Tipaje HLA de los hermanos: Debe incluir el análisis de los loci necesarios para evidenciar que existen dos o más diferencias HLA con el paciente.
- Segregación haplotípica: Si en el análisis de segregación haplotípica entre el paciente y los familiares se han identificado los 4 posibles cromosomas, deberá hacerse constar en el informe inmunológico de compatibilidad HLA que se remita a REDMO, en especial si no se dispone de tipaje de los padres.
- Anticuerpos anti-HLA: Determinación de Ac. anti-HLA clase I y II, si está disponible al inicio de la búsqueda, tanto en DnE como en SCU.
- Resumen de historia clínica del paciente informando la justificación de la búsqueda.
- Aceptación de los costes de la búsqueda por parte del centro solicitante.
- Los costes de la obtención y el traslado de los progenitores se imputan al CT y su aceptación es intrínseca a la aceptación para actuar como CT.
- Si el centro solicitante y CT pertenecen a distintas Comunidades Autónomas, todos los gastos se imputan al centro solicitante.

Una vez se recibe toda la documentación complementada correctamente, procede a la búsqueda y selección de donante. Una vez identificado el donante, quedando a la espera de instrucciones por parte del CT para proceder a la solicitud de la colecta. Sólo en los casos en el que el CT así lo requiera, se procederá a la solicitud de una donación efectiva para la coordinación, con el registro correspondiente, de la donación y transporte de los PH hasta el centro del paciente.

### 1.3. Solicitud de donación efectiva de un DnE

Condiciones generales:

- El CT deberá corroborar que, en el momento de solicitar la donación, el paciente cumple con alguna de las indicaciones reconocidas como práctica “estándar” u “opción clínica” recogidas en el documento de indicaciones del EBMT (Duarte, 2019).
- Siguiendo las normativas estipuladas por EFI, JACIE y de la WMDA, el CT deberá confirmar el tipaje del paciente antes del inicio del acondicionamiento y antes que el donante inicie la movilización o realice la donación de MO.
- En todos los casos que el paciente presente cualquier incidencia que pueda causar una demora o cancelación del trasplante, el CT deberá informar a la instancia correspondiente para proceder al aplazamiento o cancelación de la donación.

### 1.4. Documentación requerida

**Solicitud de colecta de DnE:**

El CT deberá complementar de manera correcta este formulario indicando:

- Identificación del paciente y GRID del donante (cuando corresponda)
- Tipo de colecta y celularidad deseada por orden de preferencia
- Fecha de colecta deseada (recomendable indicar 3 opciones)
- Dirección de envío de las muestras pre-colecta (recordar que se aceptan como máximo 50 mL)
- Datos de contacto del CT.

### **Aceptación programación**

- Una vez el registro del donante haya comprobado la disponibilidad del donante y haya propuesto fechas de clearance y colecta, el CT deberá informar sobre su conformidad con la programación.

### **Solicitud de Courier-transporte**

El CT deberá informar si se hará responsable del transporte de los PH o si desea contratar el servicio de algún operador.

En todos los casos la persona que realice el transporte deberá estar acreditada para ello y conocer las regulaciones acerca del transporte de PH.

### **Transporte y recepción de los PH**

En todas las colectas de SP se programarán dos fechas probables de recogida, coincidiendo con las fechas del primer y potencial segundo día de aféresis. Como muy tarde las células se recogerán el mediodía del segundo día de aféresis.

Temperatura de transporte:

- MO: 2-24°C en viajes 12 h, 2-8°C
- SP: 2-24°C en viajes 4 h, 2-8°C
- En los casos necesarios se deberán documentar los permisos pertinentes para presentar en las respectivas aduanas.
- No someter los PH a irradiación en los controles aeroportuarios

Al recibir el producto, realizar los controles pertinentes de recuentos celulares y pruebas cruzadas.

### **Criopreservación, destrucción y usos alternativos de PH**

Durante la pandemia por SARS-CoV2 el número de criopreservaciones y productos no infundidos ha aumentado de manera exponencial debido a los problemas en la logística del transporte de los PH y a la saturación asistencial de los centros. Por esta razón se deberá tener en cuenta que:

- En todos los casos en los que se proceda a la criopreservación del producto, será necesario informar y solicitar autorización del registro del donante a través del CT.
- En aquellos casos que la criopreservación se haga de manera programada, se deberá iniciar el acondicionamiento una vez el producto haya llegado a destino y se haya comprobado su idoneidad.

- En los casos de no infusión y que no se prevea una posterior realización del TPH y se desee destruir el producto, siempre se deberá informar al registro correspondiente para solicitud de autorización de destrucción por parte del donante. Una vez realizada la destrucción del producto, el CT deberá enviar copia de documentación del procedimiento.
- En los casos de no infusión y que el CT desee conservar el producto para utilización en ensayos clínicos o biobancos, se deberá solicitar autorización por parte del registro del donante y el donante, aportando información detallada sobre el ensayo y la aceptación del mismo por parte del comité de ética del centro.

## 2. Trasplante haploidéntico

El TPH haploidéntico con purgado linfocitario ex vivo. (42)

### Fundamento:

Hoy en día, el alo-TPH se considera una opción curativa para pacientes adultos y pediátricos con leucemia de alto riesgo. Sin embargo, varias razones limitan su uso más amplio como son: 1) La ausencia de un donante HLA idéntico; 2) El tiempo necesario para la disponibilidad del donante puede ser inaceptable. Los donantes familiares parcialmente idénticos, haploidénticos (haplo-TPH), están accesibles inmediatamente para todos los pacientes, además de estar comprometidos, motivados y disponibles para ulteriores terapias celulares pos-TPH. Con las nuevas plataformas de haplo-TPH se ha minimizado el riesgo de EICR manteniendo el efecto del injerto contra la leucemia.

### Biología:

A principios de este siglo Ruggeri y colaboradores mostraron el papel relevante de las Células Naturales de Killer en la disminución de la recaída de la LMA en el contexto del haplo-TPH cuando el par donante-receptor era KIR ligando mismatch. Sin embargo, datos más recientes ponen de manifiesto como este mecanismo de inmunovigilancia está mediado por las células NK licenciadas del donante, aquellas con capacidad de reconocer la ausencia del ligando HLA-I correspondiente para los diferentes receptores KIR, en la célula diana del paciente.

El haplo-TPH con purgado linfocitario surge como estrategia para disminuir la EICR mediada por los linfocitos T HLA mismatch, manteniendo el efecto del injerto contra la leucemia mediado por las células NK alorreactivas. La actividad citotóxica de las células NK y su capacidad de degranulación está regulada por un balance entre receptores activadores e inhibidores. Dado que los genes que codifican para las proteínas de membrana HLA y KIR (Receptor tipo Inmunoglobulina de Células Asesinas) están en diferentes cromosomas, su distinta segregación permitiría que las disparidades entre ligandos del HLA y sus receptores KIR (Receptor tipo Inmunoglobulina de Células Asesinas) fueran usados para la alorreactividad NK del donante hacia el receptor.

### 2.1. Aspectos clave del TPH haploidéntico con depleción linfoide

El HAPLO-TPH debe considerar los siguientes puntos:

- Un acondicionamiento que permita una óptima IS y prendimiento.
- Unas altas dosis de PH para garantizar el injerto hematopoyético, a pesar de existir disparidad HLA.
- Purgado linfocitario T total o parcial del inóculo para prevenir EICR sin necesidad de profilaxis farmacológica posterior.

- Alorreactividad NK donante-receptor para potenciar el efecto antileucémico
- Uso de donantes NK alorreactivos con fenotipo protector de las infecciones y de la recaída (haplotipo B)
- Estrategias pos-TPH de terapia celular para acelerar la reconstitución inmune que disminuyan las reactivaciones virales y el riesgo de recaída, manteniendo el quimerismo hematopoyético donante y restableciendo el equilibrio inmunológico mediante las infusiones de células NK y/o linfocitos memoria.

### Procedimiento:

#### Indicaciones:

- Pacientes con leucemia aguda de alto riesgo, especialmente mieloides.
- Su uso clínico debe enmarcarse en protocolos clínicos prospectivos en centros especializados.
- Al igual que la patología hematológica benigna que necesite un alo-TPH.

#### Fuente de PH:

- Se recomienda el uso de sangre periférica movilizada.

#### Manipulación del inóculo:

Hoy día se usan básicamente cuatro métodos de purgado linfocitario, dos purgados totales de linfocitos T y dos con purgados parciales:

- Purgado completo de linfocitos T
  - Selección CD34+.
  - Eliminación CD3/CD19+.
- Purgado parcial de linfocitos T
  - Eliminación TCR $\alpha\beta$ + /CD19+, manteniendo la población T TCR $\delta$ .
  - Eliminación CD45RA+ manteniendo la población T CD45RA- o CD45RO+.
  - Estos procedimientos tienen ventajas e inconvenientes. La principal ventaja de la selección CD34+ es la gran pureza del inóculo, junto con un menor coste del procedimiento. Por el contrario, al carecer de células “facilitadoras del injerto” es necesario infundir megadosis (>10 x10<sup>6</sup> /kg) de células CD34+).

Usando las plataformas de purgado linfocitario completo CD3+ /CD19+ o TCR $\alpha\beta$ + /CD19+ no es necesario infundir dichas megadosis, dado que junto a las células CD34+ se infunden PH “comprometidos”, monocitos y células NK. Esto se traduce en un injerto más rápido, especialmente el plaquetar.

La eliminación CD45RA+ tiene la ventaja de mantener la memoria antipatógena del donante, sin embargo, presenta el inconveniente de la pérdida de una gran parte de las NKs del inóculo, por lo que son susceptibles a la encefalitis por HHV6 tipo B, siendo necesario la administración posterior de células NK.

Acondicionamiento:

- Mieloablativo, toxicidad o intensidad reducida según protocolo.

Profilaxis EICR:

- Se basa en la purgada linfocitaria ex viva. No es necesario IS farmacológica adicional. Sin embargo, es frecuente el síndrome de injerto y fenómenos inflamatorios periinjerto en los purgados linfocitarios parciales tal y como se han descrito en los HAPLO-TPH sin purgado linfocitario ex vivo.

MRT y SLE:

- 6-35% y 30-77%, respectivamente.

### 2.1.1. TPH haploidéntico sin depleción linfoide

#### Principales estrategias:

El TPH Haploidéntico (HAPLO-TPH) permite disponer de donante a >95% de los pacientes con neoplasias hematológicas de alto riesgo en un corto espacio de tiempo. En pacientes adultos, las estrategias sin depleción ex vivo de linfocitos permiten superar la intensa disparidad HLA bidireccional a través de procedimientos relativamente sencillos y de bajo costo con el uso de CyPT o globulina antimicótica.

**Tabla N° 7. Protocolo y procedimiento de TPH haploidéntico sin depleción linfoide**

Protocolo	Prendimiento	EICRa II-IV	EICRa III-IV	EICRc	MRT	Recidiva	SLE
Protocolo Pekín basado en ATG	99-100%	40-55%	20%	50-70%	20-30%	20-30%	71-53%
Protocolo Baltimore basado en CyPT	98-100%	10-34%	6-10%	5-35%	10-15%	40-50%	26-67%

Fuente: protocolo y procedimiento de tph haplo: Enric Carreras, Montserrat Rovira y David Valcarcel. Manual de Trasplante Hematopoyético y Terapia celular 2022

#### Cy pos-TPH

La administración de Cy en dosis altas pos-TPH en los días +3 y +4, estrategia desarrollada por el grupo de Baltimore, se ha mostrado segura y eficaz en la prevención de EICR, permitiendo un injerto adecuado (neutrófilos 16 – 17d; plaquetas 25 – 27d), sin alto riesgo de EICR aguda II – IV (35 – 45%) o crónica (20 – 30%), con una reconstitución inmunológica precoz y baja MRT (10 – 20% a 1 – 2 años).

Los primeros resultados mostraron que la recaída era la principal limitación debido fundamentalmente a las características de alto riesgo de los pacientes incluidos inicialmente. A lo largo de los siguientes años, se han introducido una serie de variaciones en el protocolo original de Baltimore (basado en progenitores de MO y AIR con ICT), con el objetivo de mejorar las tasas de recidiva fundamentalmente y aún más las de EICR, utilizando PBSC, otras combinaciones y tiempos de los fármacos IS, aumento de la intensidad del régimen de acondicionamiento, entre otros, obteniéndose resultados comparables a las mostradas por otras estrategias y donantes.

## Globulina antitimocítica

El grupo de la Universidad de Pekín desarrolló la estrategia basada en ATG, progenitores de MO y de SP movilizados con G-CSF, AMA, junto con CsA, MMF y MTX (conocido como Protocolo Pekín o GIAC) obteniendo tasas excelentes de prendimiento del injerto (99%), tasas aceptables de EICR grado II-IV (50%) y resultados de SRV comparables a los mostrados con TPH de hermanos HLA- idénticos.

Con el objetivo de mejorar los resultados sobre todo de EICR aguda y crónica, más tarde otros grupos introdujeron distintas modificaciones que incluyen criterios de selección del donante haploidéntico, infusión anticipada de linfocitos del donante, adición de basiliximab al esquema de acondicionamiento y prevención de EICR con resultados más favorables de EICR aguda II-IV (11-24%) y crónica extensa (12-15%).

## Combinación CyPT + ATG

La combinación de CyPT y ATG está siendo utilizada por el grupo de Baltimore y otros en enfermedades hematológicas no neoplásicas como la aplasia medular severa y la anemia drepanocítica con la intención de eliminar el riesgo de EICR y favorecer las tasas de prendimiento, con resultados excelentes. Así mismo, en patología maligna, esta combinación podría tener un efecto favorable en las tasas de EICR obtenidas hasta el momento en población adulta sin incrementos en la recidiva.

### 2.1.2. Aspectos prácticos

#### 2.1.2.1. Selección de donante haploidéntico

La jerarquía de los criterios de selección del donante haploidéntico cambia según la estrategia de trasplante (SP vs MO, CyPT vs ATG, etc.). En todos ellos es fundamental descartar la presencia en el receptor de Ac. anti-HLA dirigidos contra el donante dada la asociación significativa con fracaso/rechazo del injerto. En casos con alta carga de Ac. específicos, se recomienda como primera opción buscar un donante alternativo hacia cuyos Ag. el paciente no esté sensibilizado incluyendo donantes familiares de segundo grado y DnE, y como siguiente opción emplear protocolos de desensibilización pre-TPH.

Dentro de los demás criterios para seleccionar el donante más adecuado se prefiere:

- Donante varón
- Más joven
- Evitar madres
- CMV positivo si receptor positivo, negativo si receptor negativo
- ABO compatible

En la experiencia del grupo de Baltimore, utilizar donantes de segundo grado es seguro y efectivo, mientras que los resultados de TPH realizados con donantes padres, y en el caso del protocolo de Pekín, en especial madres, son peores en términos de MRT.

A diferencia de lo demostrado en plataformas de TPH haplo con manipulación ex vivo del inóculo, el rol de la alorreactividad NK-KIR no está claramente definida en las estrategias sin manipulación. En el protocolo de Pekín sí parece tener un efecto beneficioso utilizar donantes con mismatch en antígenos maternos no heredados (NIMA).

### 2.1.2.2. Fuente de progenitores

La fuente de PH empleada por el grupo de Baltimore es principalmente MO, con un inóculo estándar de 2 a 4 x10<sup>9</sup> CNT/kg y soporte de G-CSF 5 mcg/kg/día desde +5 hasta el prendimiento. Sin embargo, el uso de progenitores de SP en dosis de 4 a 8 x10<sup>6</sup> CD34+/kg con CyPT se ha mostrado igualmente seguro en términos de incidencia y severidad de EICR aguda o crónica, y adicionalmente, en un estudio del registro internacional (CIBMTR) se sugiere menores tasas de recidiva utilizando SP.

Queda por determinar cuál es el impacto real del uso de progenitores de SP con respecto al riesgo de EICR tanto aguda como crónica. 2.3. Régimen de acondicionamiento La intensidad se selecciona habitualmente según comorbilidad, enfermedad de base y estado de remisión.

El esquema original de Baltimore emplea AIR basado en Fludarabina, Cy e ICT, pero se ha acumulado experiencia con otros esquemas AIR basados en Bu o MEL, así como diferentes esquemas mieloablativos (Flu + Bu, TT + Bu + Fluda [TBF], Cy + ICT).

La administración de CyPT 50 mg/kg los días +3 y +4 debe acompañarse de hiperhidratación IV (2 a 3 litros/m<sup>2</sup> /día), mesna (100 a 120% de la dosis de Cy repartido en 4 a 6 dosis en 24 horas) y diuréticos (furosemida IV) para prevención de cistitis hemorrágica, según los protocolos de cada centro. A partir del día +5, se iniciará la administración de ICN (Tacrólimus o CsA en dosis habituales) y MMF 10 mg/kg c/8 h. Se mantiene MMF hasta el día +35, suspendiéndose en ausencia de EICR.

Inicio de retirada progresiva de Tacrólimus/CsA desde +90 hasta +180 o con anterioridad en ausencia de EICR en pacientes con enfermedad activa o de muy alto riesgo.

#### Otras consideraciones del HAPLO-TPH sin depleción linfoide:

##### - Síndrome de liberación de citoquinas

El síndrome de liberación de citoquinas es una respuesta inflamatoria sistémica que se produce como resultado de la gran activación inmune que ocurre a partir de la infusión de progenitores haploidénticos en el trasplante con CyPT. La manifestación clínica principal es fiebre alta que suele remitir tras la administración de CyPT. Su incidencia está descrita entre 90 y 76%, la mayoría grados 1-2 manejables con tratamiento de soporte. En los casos graves, el tratamiento con tocilizumab se ha mostrado seguro y efectivo.

##### - Recidiva y escape inmune

El mecanismo de pérdida del haplotipo HLA no compartido está descrito en el 30% de las recidivas pos-TPH de donante haploidéntico (Vago, 2009). Su identificación es altamente recomendable para determinar el uso de ILD (Infusión de Linfocitos de Donante) o en la elección de un donante haploidéntico diferente en caso de considerar un segundo alo-TPH haploidéntico.

### 2.1.3. Recomendaciones para la desensibilización de receptores con Ac. anti-HLA dirigidos contra el donante

- En todos los trasplantes con disparidad HLA potencial (haplo o DnE) se debe descartar en el paciente la presencia de anticuerpos anti-HLA frente al donante (donor specific antibodies, DSA). En caso de presentarlos, se debe considerar en primer lugar el cambio de donante.
- De no ser disponer de donante alternativo, se debe indicar la desensibilización del paciente en aquellos casos en que la intensidad de alguno de los DSA sea >5000 MFI (Mean Fluorescence Intensity) o presenten capacidad de fijación de complemento (C1q o C3b). En los casos con

títulos de Ac. menor a 5000 MFI o sin fijación, se puede plantear una desensibilización parcial (solo Rituximab y/o MMF) o no desensibilizar.

- Si la intensidad es >5000 MFI y/o el Ac. fija complemento, se recomiendan protocolos de desensibilización más intensivos. A partir de los protocolos desarrollados por el grupo de Baltimore y el MD Anderson, se propone el siguiente esquema de desensibilización (Bailen, 2021):
  - Rituximab 375 mg/m<sup>2</sup> semanal por 4 semanas antes del inicio del acondicionamiento.
  - MMF 1 g cada 12 horas VO desde 2 semanas antes del inicio del acondicionamiento hasta el día -2 (-21 a -2).
  - IgIV 0,4 g/kg/día los días del acondicionamiento (-6 a -2).
  - Transfusión de aféresis de plaquetas incompatibles HLA-dirigidas los días -1 y 0 (si DSA clase I) y/o transfusión de buffy coat del donante en el día -1 (si DSA clase II; colecta previa a la aféresis de PH).
  - En pacientes con >10.000 MFI añadir plasmaféresis a días alternos (antes de la administración de la quimioterapia durante el acondicionamiento).

Es recomendable monitorizar los Ac. antes del inicio de la desensibilización, antes del inicio del acondicionamiento, inmediatamente antes de la infusión y semanalmente tras la infusión hasta alcanzar preindimiento leucocitario. Si se observa repunte post-infusión, valorar repetir IgIV y/o plasmaféresis.

## CAPÍTULO VII

### MANEJO CLÍNICO POST-TRASPLANTE INMEDIATO

#### 1. Manejo post infusión de las células madres

Una vez finalizada la infusión de células progenitoras se completa el registro de la infusión de células progenitoras en trasplante de médula ósea y el reporte de control de calidad de la infusión del producto, este último con el objetivo de dejar constancia de que se ha realizado cultivo del producto infundido, se ha realizado el recuento de células del producto y se realizó la viabilidad de las CD34+ del producto. Consideraciones generales para el personal de la salud estos pacientes de no encontrarse en habitaciones con instalación de presión positiva, deberán tener filtros portátiles, el personal que vaya a tocar al paciente deberá lavarse las manos previamente, no tener ningún tipo de alhajas incluyendo el reloj, uñas sin esmalte y cortas, pelo recogido y sin guardapolvo. Se usará el estetoscopio personal de la habitación, el camisolín se utilizará solamente para aquellos que vistan ambos. No deben ingresar más de 2 médicos por vez, en caso de síntomas respiratorios o conjuntivitis no se debe ingresar a las habitaciones. (43)

Medidas generales:

- Control de peso diario.
- Control Signos Vitales.
- Cuantificación de orina y heces
- No cepillado y solo uso de enjuague bucal

GCS-F comenzar en el día +2 Dosis: 10µg/ Kg/día IV diluido en dextrosa al 5%.

Nutrición:

- Mantener balance nitrogenado positivo
- El paciente deberá mantener una adecuada ingesta calórica, la cual se aportará según el estado clínico del paciente y la presencia o no de emesis grave. Las vías de elección serán Vía Oral, Sonda Nasogástrica, Alimentación Parenteral Total.
- Si el paciente recibe ATP tener en cuenta que la administración de ATB de amplio espectro puede disminuir la vitamina K y producir hipoprotrombinemia requiriendo suplemento de la misma, la cual se aportará una vez por semana en menores de 5 kg=2.5 mg y en mayores de 5 kg=5mg.

Líquidos:

El aporte total de líquidos debe ser mantenido en 80 a 90% de las necesidades Basales. Monitorear los líquidos cuidadosamente y el peso del paciente, debido a que estos pacientes son extremadamente susceptibles a la retención de líquidos y a la generación edema pulmonar. Diuréticos si es necesario o En caso de pérdidas concurrentes se adaptará el aporte hídrico a las necesidades del paciente, tratando de minimizar las mismas.

**Pancitopenia:**

Los neutrófilos deberán aparecer 2-3 semanas después del trasplante o Mantener hematocrito >20% (puede variar según la condición clínica) o Mantener el recuento de plaquetas > 20.000 (puede variar dependiendo de la condición clínica) o Todos los productos sanguíneos deben ser: \*Irradiados \*CMV AB negativo (si el paciente es CMV negativo).

**Aislamiento:**

El paciente estará en su post trasplante en un área con presión positiva, en una habitación individual, con flujo laminar, donde será controlado, en aislamiento de protección, con acceso absolutamente restringido o Se mantiene aislamiento estricto hasta que los neutrófilos sean mayores de 500 durante 3 días consecutivos o Modificar el aislamiento cuando el equipo de trasplante lo indique Cuidados.

- Es importante el adecuado manejo de las vías vasculares.
- Se retirarán precozmente todos los accesos vasculares innecesarios.
- La sonda vesical si fuese necesaria estará bajo circuito cerrado, lo mismo que cualquier drenaje que se requiera.
- Mantener la piel limpia y seca con baños diarios con clorhexidina
- Limpiar cuidadosamente las mucosas con lavados, y posteriormente realizar buches con S/F y bicarbonato de sodio.

**Alimentación:**

- Se indicarán alimentos con bajo contenido de bacteria y agua potable
- Todos los alimentos serán adecuadamente cocidos.

**Pedidos de laboratorio y otros estudios**

Los pacientes tendrán asignados un esquema de control mediante estudios de laboratorio y otros estudios según el tipo de trasplante

**Soporte transfusional**

Prácticamente todos los pacientes que son sometidos a TPH requieren soporte transfusional en algún momento de su evolución. Este requerimiento puede ser debido a la naturaleza de la enfermedad subyacente y/o al acondicionamiento realizado. Factores como la fuente de donde se obtienen los PH (MO o SCU), el tipo de TPH (autólogo o alogénico) y las manipulaciones a las que se sometan los PH antes de su infusión, condicionan aspectos del soporte hemoterápico en el TPH, como la selección del grupo sanguíneo de los productos a transfundir o la duración del requerimiento transfusional.

**Transfusión de componentes sanguíneos**

Todos deben administrarse a través de equipos especialmente diseñados para transfusión, que incluyan un filtro de 170 µm en la cámara de goteo. La velocidad de infusión debe ajustarse al peso y función cardíaca del paciente y se debe evaluar la necesidad de administrar diuréticos en función del volumen transfundido. Los sistemas de hemovigilancia han identificado la sobrecarga circulatoria asociada a la transfusión como una causa de morbi-mortalidad significativa de la transfusión. Como

máximo la transfusión durará 4 horas que es el tiempo máximo que se puede tener abierto el circuito de la unidad a temperatura ambiente. En caso de tener que alargar el tiempo de infusión de una unidad más allá de 4 horas, se puede dividir la unidad en dos alícuotas de forma estéril.

### Concentrados de hematíes

El concentrado de hematíes se detalla en la siguiente tabla:

**Tabla N° 8. Esquemas de regimenes de acondicionamiento en pediatría**

Concentrados de hematíes (CH) actuales
<ul style="list-style-type: none"> <li>Preparados a partir de donaciones de sangre total.</li> <li>Leucorreducidos (<math>&lt;1 \times 10^6</math> leucocitos) por filtración en el momento de la preparación. Resuspendidos en una solución aditiva que permite su almacenamiento hasta los 42 días.</li> <li>Volumen de unos 300 mL.</li> <li>Hematocrito del 50% (lo que facilita su administración).</li> <li>Contenido de hemoglobina alrededor de 50 g.</li> <li>La transfusión de un CH a un paciente de unos 70 kg elevará la hemoglobina en 10 g/L.</li> </ul>

Fuente: Enric Carreras, Montserrat Rovira y David Valcárcel. Manual de Trasplante Hematopoyético y Terapia celular 2022

### 1.2. Criterios para transfundir

En general se basan en la concentración de Hb en sangre periférica y en la situación clínica del paciente.

**Tabla N° 9. Criterios para transfundir**

Criterios para transfundir basados en la concentración de hemoglobina y la clínica del paciente	
Concentración de Hg (g/L)	Indicación
<70	Paciente asintomático (Tay, 2016)
<80	Pacientes con sintomatología anémica o patología cardíaca o respiratoria grave
<90	Pacientes en los cuales no se puedan superar recuentos de plaquetas $>20 \times 10^9/L$ bajo soporte transfusional de plaquetas
<100	Pacientes con hemorragia activa
Se administrará 1 CH y se valorará al día siguiente la respuesta (Solves, 2021).	

Fuente: Enric Carreras, Montserrat Rovira y David Valcárcel. Manual de Trasplante Hematopoyético y Terapia celular 2022

### Concentrados de plaquetas

Concentrados de plaquetas (CP) actuales:

- Una dosis terapéutica para un adulto se puede preparar a partir de donaciones de sangre total (4 a 6 donaciones) o bien mediante plaquetoaféresis de un único donante
- En ambos casos el producto se almacena como una sola bolsa de un volumen de entre 250 y 300 mL con un contenido de plaquetas de alrededor de  $3 \times 10^{11}$
- Los CP actualmente se resuspenden en un 65% de solución aditiva y un 35% de plasma.

La reducción de plasma en los CP se asocia a una reducción en la frecuencia de las reacciones transfusionales cuando se administran.

## Transfusiones de plaquetas

- Existen dos tipos de indicaciones para la transfusión de CP: profiláctica (el 90% de los casos) y terapéutica (el 10% restante) fundamentalmente en base al recuento plaquetario de sangre periférica y la sintomatología hemorrágica acompañante. La transfusión profiláctica busca mantener un recuento plaquetario en la circulación por encima de  $10 \times 10^9/L$  para asegurar el mantenimiento de la integridad del endotelio por la liberación por parte de las plaquetas de citocinas proangiogénicas y factores de crecimiento (Nachman, 2008), y evitar así la aparición de hemorragias.
- Recientemente se han publicado dos estudios clínicos aleatorizados (Wandt, 2012, Stanworth, 2013) comparativos en pacientes trombocitopénicos en los cuales se ha comparado una estrategia profiláctica (transfundir cuando las plaquetas caen por debajo de  $10 \times 10^9/L$ ) versus una terapéutica (transfundir cuando el paciente presenta hemorragia). Los estudios han mostrado que los pacientes en el grupo que no recibían transfusión profiláctica tenían más días con sangrado y un tiempo más corto hasta la aparición de la primera hemorragia. También 2 pacientes fallecieron por hemorragia cerebral en el grupo de transfusión terapéutica y ninguno en el grupo de transfusión profiláctica. El número de unidades transfundidas por paciente fue 24% menor en el grupo de transfusión terapéutica respecto al de transfusión profiláctica. No se encontraron diferencias en los días de hemorragias entre los dos grupos en los pacientes que se sometían a un trasplante de progenitores hematopoyéticos autólogos, probablemente debido a la escasa duración del periodo de aplasia (Stanworth 2013). La conclusión de ambos trabajos fue que es necesario continuar realizando transfusión profiláctica de plaquetas, excepto en los pacientes sometidos a un auto-TPH, en los cuales, debido a la corta aplasia, quizá una estrategia terapéutica sería igualmente segura y eficaz.

### 1.3. Indicación de Criterios para Trasfundir

Tabla N° 10. Criterios para transfundir

Recuento plaquetario ( $\times 10^9/L$ )	Indicación
<10	En todos los pacientes
<20	Si fiebre > 38°C, coagulopatía u otros factores de riesgo de sangrado
<50	Sangrado activo o cirugía o maniobra invasiva
<100	Cirugía ocular o en el sistema nervioso central

Fuente: Enric Carreras, Montserrat Rovira y David Valcárcel. Manual de Trasplante Hematopoyético y Terapia celular 2022

#### 1.3.1. Rendimiento de las transfusiones de plaquetas, se suele valorar mediante el cálculo del incremento corregido del recuento (ICR)

Incremento corregido del recuento (ICR)

- Forma de evaluar el rendimiento a una transfusión de plaquetas

Recuento postransfusional – Recuento pre ( $\times 10^9/L$ ) x Superficie corporal ( $m^2$ )

Plaquetas transfundidas ( $\times 10^{11}$ )

Ejemplo:  $(47 - 9) \times 1,8 / 3,0 = 22,8$

- El ICR es un número sin unidades
- Si de forma repetida, tras transfundir un CP de reciente extracción y de grupo ABO compatible con el plasma del paciente, el ICR medido entre 10 minutos y 1 hora tras la transfusión es inferior a 7,5 o a las 18 horas es inferior a 4,5 se dice que el paciente es refractario a las transfusiones de plaquetas

### **Refractariedad a las transfusiones de plaquetas**

En general cuando el ICR a las 18 horas es el que está reducido y el de 1 hora es correcto nos encontramos ante una refractariedad de tipo clínico.

Cuando el ICR a 1 hora es el que está reducido, estamos ante una refractariedad de tipo inmune, excepto en caso de que paciente presente una esplenomegalia masiva o una hemorragia activa.

### **Refractariedad clínica a las transfusiones de plaquetas**

La refractariedad clínica es la más frecuente y se puede soslayar aumentando la frecuencia de la transfusión de plaquetas. Por ejemplo, administrar un CP cada 8 ó 12 horas.

La idea es mantener el máximo número de horas del día un recuento plaquetario en la circulación por encima de las  $10 \times 10^9/L$  para asegurar que las plaquetas mantienen la integridad del endotelio.

En general, aumentar la dosis a transfundir de forma puntual, consigue incrementar el recuento postransfusional inmediato, pero no logra aumentar el número de horas en las que el recuento está por encima de  $10 \times 10^9/L$ .

### **Refractariedad inmune a las transfusiones de plaquetas**

La refractariedad inmune se debe a la presencia de anticuerpos anti-HLA clase I y/o anti HPA en el receptor que destruye las plaquetas transfundidas que posean los antígenos.

La forma de soslayar este tipo de refractariedad es buscar donantes negativos en los Ag contra los cuales el receptor tiene anticuerpos y realizar donaciones por aféresis para la transfusión.

Esta estrategia requiere un número significativo de donantes fenotipados en los Ag del HLA y HPA entre los cuales se pueda hacer la búsqueda.

A pesar de buscar donantes idénticos/compatibles con el receptor, hasta un 40% de las transfusiones no rinden de forma adecuada Existen otras estrategias para poder superar una refractariedad inmune actuando a diferentes niveles:

- Administrar Ig IV a altas dosis (2 g/kg, repartido en 2 ó 4 dosis) para bloquear la destrucción inmune de las plaquetas transfundidas
- Combinar una pauta de recambios plasmáticos, rituximab e IgIV para eliminar/reducir los niveles de Ac. y ampliar el número de donantes compatibles (Cid, 2015)
- Administrar una perfusión continua de plaquetas para garantizar que existen plaquetas en la circulación el máximo número de horas del día. Por ejemplo, 1 CP durante 8 horas. Cómo sólo se puede mantener un circuito abierto durante 4 horas, la estrategia sería dividir un CP en 2 mediante una conexión estéril e infundir una mitad en 4 horas (Cid, 2018).

Ácido Tranexámico en refractariedad a las transfusiones de plaquetas

En caso de refractariedad, es útil añadir ácido tranexámico (15 mg/kg c/8 horas, diluido en 100 ml de solución fisiológica a pasar en 15-30 minutos) pues existen diversos trabajos que muestran que reduce las manifestaciones hemorrágicas en los pacientes trombocitopénicos.

En caso de función renal alterada se debe ajustar la dosis:

- Creatinina entre 1,35 y 2,8 mg: 15 mg/kg cada 12 horas.
- Creatinina entre 2,8 y 5,6 mg: 15 mg/kg cada 24 horas.
- Creatinina mayor a 5,6 mg: 15 mg/kg cada 48 horas.

### **Plasma fresco congelado**

Se prepara a partir de donaciones de sangre total, tras separar el plasma del resto de componentes mediante centrifugación. También es posible obtener plasma mediante aféresis, pero en la mayoría de las ocasiones, en este caso el plasma es derivado a la industria fraccionadora para obtener, inmunoglobulinas, albúmina y factores de la coagulación.

En España, desde 1998, es obligatorio aplicar al plasma fresco algún procedimiento que disminuya el riesgo de transmitir enfermedades virales.

Entre las posibilidades que cita la ley se encuentran:

- Transfundir el plasma procedente de la misma donación que algún otro componente transfundido previamente al mismo receptor.
- Plasma mantenido en cuarentena (el plasma de una donación, generalmente por aféresis, se pone disponible tras una segunda donación del mismo donante con un resultado negativo para las pruebas de cribado tras entre 3 y 6 meses).
- Plasma tratado con algún procedimiento para reducir la carga viral que pudiera contener (inactivación fotodinámica con azul de metileno, método con solvente detergente, método fotoquímico).

En general los procedimientos de inactivación de patógenos son los más utilizados en España.

### **Indicaciones para la transfusión de plasma fresco congelado**

En general se indica cuando existe una alteración de las pruebas de coagulación (ratio del tiempo de protrombina superior a 1,5) y existe hemorragia o la paciente va ser sometida a un procedimiento invasivo (biopsia hepática o renal o colocación de un CVC). Otra indicación son los recambios plasmáticos cuando se realizan por una microangiopatía trombótica, el paciente presenta una hemorragia (síndrome de Goodspature) o cuando el paciente, tras el recambio, será sometido a una intervención (TPH) o a una maniobra invasiva (biopsia).

Dosis de plasma fresco congelado a transfundir:

- La dosis generalmente recomendada es de 15 mL/kg del paciente
- En caso de hepatopatía crónica la dosis recomendada es de 20-25 mL/kg

### **Fibrinógeno**

- Disponemos actualmente de fuentes de fibrinógeno: concentrados de fibrinógeno comercial y de crioprecipitados.

- Los concentrados comerciales se preparan a partir mezclas de donaciones de plasma (a partir de sangre total o plasmaféresis) y se somete a diversos procesos de inactivación viral.
- Los crioprecipitados se preparan a partir de plasma fresco congelado, y generalmente no se someten a ningún tipo de inactivación viral. En general un crioprecipitado contiene unos 250 de fibrinógeno.

### Indicaciones para la transfusión del fibrinógeno

Concentración plasmática de fibrinógeno es inferior a 1 g/L, en el contexto del TPH generalmente secundario a una coagulación intravascular diseminada.

### Dosificación del fibrinógeno

- Dosis: 50 mg /kg
- En el caso de concentrado de fibrinógeno representa entre 3 y 4 g
- En el caso de crioprecipitados supone entre 12 y 16 unidades

### Granulocitos

- Los concentrados de granulocitos se pueden preparar, a partir de donantes movilizados con GCS-F y DXM, mediante aféresis o, introducido en los últimos años en el Reino Unido, a partir de capas leucoplaquetarias separadas de donaciones de sangre total (Morton, 2017).
- Los concentrados de granulocitos obtenido por aféresis suelen contener entre 2 y 4 x10<sup>10</sup> y la dosis es de un concentrado de granulocitos cada día.
- El contenido de granulocitos de un concentrado de granulocitos preparados a partir de 10 capas leucoplaquetarias es de 1 x10<sup>10</sup> y la dosis a transfundir sería de 2 concentrados de granulocitos cada día.

## 2. Complicaciones de la transfusión de componentes sanguíneos: prevalencia por cada 100.000 unidades transfundidas (Delaney 2017)

**Tabla N° 11. Complicaciones de la transfusión de componentes sanguíneos: Prevalencia por cada 100.000 unidades transfundidas**

Reacción Transfusional	Prevalencia
Reacción febril no hemolítica	1.000 - 3.000
Reacción alérgica	112,2
Reacción serológica retardada	48,9 – 75,7
Reacción hemolítica retardada	40,0
Sobrecarga circulatoria asociada a la transfusión	10,9
Reacción anafiláctica	8,0
Reacción hemolítica aguda	2,5 – 7,9
Lesión pulmonar aguda asociada a la transfusión	0,4 – 1,0
Sepsis bacteriana	0,03 – 3,3
EICR asociada a la transfusión	Muy rara

Fuente: Eric Carreras, Montserrat Rovira y David Valcárcel. Manual de Trasplante Hematopoyético y Terapia celular 2022

## 2.1. Modificaciones de componentes sanguíneos

### Leucoreducción

- Mediante filtración se eliminan la mayoría de los leucocitos del componente sanguíneo. El contenido final es inferior a 1 millón de leucocitos.
- Los componentes leucoreducidos se consideran equivalentes a los componentes de donantes CMV negativos para prevenir la transmisión del CMV por transfusión.
- La introducción de la Leucoreducción universal de todos los componentes sanguíneos antes de transfundir ha mostrado en algunos países una reducción del 60% en la incidencia de la aloinmunización HLA y de la refractariedad a las transfusiones de plaquetas (Seftel, 2004).

### Irradiación de componentes sanguíneos

- La EICR asociada a la transfusión es una complicación potencialmente mortal de la transfusión en pacientes sometidos al TPH.
- Para prevenirla disponemos de la irradiación de los componentes antes de transfundir mediante la irradiación gamma o con rayos X, o bien transfundir componentes sometidos a técnicas de inactivación de patógenos.
- La irradiación en caso de TPH generalmente se mantiene hasta 1 año después del TPH.

### Transfusión en los ALO-TPH con discrepancia de grupo ABO/RhD

#### – ABO

El grupo sanguíneo ABO no es crítico a la hora de seleccionar donantes de PH, pero sí que es importante a la hora de definir el soporte transfusional durante el TPH (Worel, 2008).

**Tabla N° 12. Incompatibilidad**

INCOMPATIBILIDAD	DESCRIPCIÓN	EJEMPLO
Mayor	Existen anticuerpos en el receptor contra los antígenos ABO del donante	Receptor: O Donante: A
Menor	Existen anticuerpos en el donante contra los antígenos ABO del receptor	Receptor: A Donante: O
Mixta	Existen anticuerpos tanto en el receptor como en el donante contra los antígenos del donante y el receptor	Receptor: A Donante: B

Fuente: Enric Carreras, Montserrat Rovira y David Valcárcel. Manual de Trasplante Hematopoyético y Terapia celular 2022

#### – Complicaciones asociadas a la incompatibilidad ABO durante el alo-TPH

**Tabla N° 13. Complicaciones en el momento de la infusión**

<b>En el momento de la infusión</b>	
Incompatibilidad mayor	Hemólisis aguda Reducir la cantidad de hematíes en el producto a infundir en fresco a < 20 mL en caso de médula ósea. Cuando los progenitores son de sangre periférica o han sido congelados, no es necesario
Incompatibilidad menor	Hemólisis aguda Reducir el plasma del producto a infundir en caso de títulos elevados de isoaglutininas en el donante
<b>Próximo a la infusión</b>	
Síndrome del linfocito pasajero	En caso de incompatibilidad menor, a partir de los 7 días, hemólisis producida por las isoaglutininas sintetizadas por los linfocitos del donante
<b>Tardías</b>	
Aplasia de serie roja y retraso injerto de hematíes	<ul style="list-style-type: none"> <li>- En caso de incompatibilidad mayor, eliminación de la serie roja del donante por las isoaglutininas producidas por las células plasmáticas que persisten del receptor</li> <li>- Duración entre 9 y 12 meses</li> <li>- Se puede acortar la duración mediante la realización de recambios plasmáticos</li> </ul>

Fuente: Enric Carreras, Montserrat Rovira y David Valcárcel. Manual de Trasplante Hematopoyético y Terapia celular 2022

– **Selección del grupo ABO del componente a transfundir**

**Tabla N° 14. Selección del grupo ABO del componente a transfundir**

Grupo receptor	Grupo donante	Hematíes	Plasma/Plaquetas
<b>Incompatibilidad Mayor</b>			
O	A	O	A ó AB
O	B	O	B ó AB
O	AB	O	AB
A	AB	A	AB
B	AB	B	AB
<b>Incompatibilidad Menor</b>			
A	O	O	A ó AB
B	O	O	B ó AB
AB	O	O	AB
AB	A	A	AB
AB	B	B	AB
<b>Incompatibilidad Mixta</b>			
A	B	O	AB
B	A	O	AB

Fuente: Enric Carreras, Montserrat Rovira y David Valcárcel. Manual de Trasplante Hematopoyético y Terapia celular 2022

## – RhD

A diferencia de lo que acontece en el sistema ABO, los anticuerpos dirigidos contra el antígeno D del sistema Rh no ocurren de manera natural, sino que son consecuencia de un estímulo antigénico en un receptor inmunocompetente (Cid, 2006).

### – Receptor RhD negativo con donante RhD positivo

- En caso de necesidad, se pueden transfundir concentrados de hematíes RhD positivos.
- Inmediatamente después del TPH si no existe aloinmunización anti-D.

### – Receptor RhD positivo con donante RhD negativo

- Después del TPH los linfocitos del donante podrían generar la formación de anti-D debido a la persistencia de los hematíes del receptor en la circulación.
- Es recomendable transfundir concentrados de hematíes Rh(D)-negativos a partir de la infusión de los PH.

## 3. Terapia nutricional

La importancia de la evaluación y seguimiento del estado nutricional en el TPH radica en las repercusiones negativas que tiene la desnutrición en el sistema inmunológico del paciente y al posible desarrollo de complicaciones que prolonguen el período de recuperación post trasplante.

Los pacientes presentan un incremento de la actividad metabólica por la inflamación sistémica, QT, RT, fármacos IS y antimicrobianos, fiebre, infecciones y EICR, así como una menor ingesta alimentaria y mayores pérdidas gastrointestinales (GI) por mucositis, náuseas, vómitos, diarrea, etc., favoreciendo todo ello la desnutrición.

### 3.1. Cribado nutricional

El cribado nutricional tiene como objetivo identificar individuos que estén en riesgo nutricional.

La Sociedad Europea de Nutrición Clínica y Metabolismo (ESPEN) aconseja utilizar diversos métodos de cribado:

Si el cribado es negativo hay que repetirlo periódicamente. Si el cribado es positivo debe realizarse una valoración nutricional.

### 3.2. Valoración del estado nutricional

El principal objetivo de la valoración nutricional es la detección y prevención del riesgo de malnutrición (tanto por exceso: obesidad, como por defecto: desnutrición) para realizar un diagnóstico nutricional y planificar e instaurar una adecuada terapia nutricional o soporte nutricional.

Se utilizan diversos métodos para la estimación del estado nutricional. Los distintos métodos varían en su sensibilidad y especificidad para la detección de malnutrición.

### 3.3. Historia clínica y dietética

Incluye historia ponderal, patologías actuales, hábitos tóxicos, consumo de fármacos, situación psicosocial y económica, alteraciones en el tracto digestivo. Identificar signos o síntomas de anorexia, caquexia y sarcopenia. La historia dietética incluye la encuesta alimentaria: valoración o cambios en la ingesta, desequilibrios nutricionales, etc.

### 3.4. Parámetros antropométricos

Peso, altura, índice masa corporal (IMC = Peso (kg) / Talla 2 (m) y pérdida de peso, tienen implicaciones pronósticas:

**Tabla N° 15. Parámetros antropométricos**

<b>Evaluación Antropométrica de Estado Nutricional</b>	
IMC <18 kg/m <sup>2</sup> (riesgo malnutrición)	El IMC no ha mostrado ser un buen indicador de desnutrición ya que se ha visto que pacientes calificados como desnutridos por otros métodos de evaluación, son catalogados como normales por el IMC
Pérdida peso severa (riesgo malnutrición):	> 2% en 1 semana > 5% en 1 mes > 7,5% en 3 meses > 10% en 6 meses

Fuente: Enric Carreras, Montserrat Rovira y David Valcárcel. Manual de Trasplante Hematopoyético y Terapia celular 2022

### 3.5. Parámetros de composición corporal

Para medir la composición corporal se realizan:

- Medición pliegues cutáneos, circunferencia muscular del brazo, perímetro de la pantorrilla y del brazo.
- Mediante técnicas de imagen: Tomografía Computarizada, Densitometría Ósea (DEXA), Resonancia Magnética, Ecografía y bioimpedancia, podemos determinar la masa muscular y los distintos compartimentos corporales.

### 3.6. Test funcionales

- Dinamometría: mide la fuerza de agarre de la mano predominante. Valores inferiores a 27 kg en hombres y 16 kg en mujeres se considera indicativo de disminución de la fuerza muscular.

### 3.7. Parámetros analíticos

- Proteína C reactiva (PCR): biomarcador específico de inflamación sistémica. Cifras inferiores a 30 g/L sugieren elevado riesgo de complicaciones.
- Prealbúmina: buena correlación con cambios de composición corporal, pero se altera con estrés y fiebre. Mejor factor pronóstico que nutricional.
- Transferrina: generalmente falseada por transfusiones.
- Bioquímica: metabolismo glucosídico, lipídico, electrolitos; función hepática y renal.
- Recuentos linfocitos.

Los parámetros bioquímicos usados de rutina, si bien son buenos indicadores de condición nutricional en la población general, presentan en estos pacientes el inconveniente de ser modificados por factores propios de esta enfermedad, como el estado de inflamación sistémica que se produce en el cáncer.

### 3.8. Valoración global subjetiva (VGS)

Es un método sencillo y útil para identificar precozmente pacientes malnutridos o con riesgo de desnutrición. Validada para paciente oncológico.

En la VGS generada por el paciente (VGS-GP), éste cumplimenta la primera parte del cuestionario en la que se valoran: la evolución del peso, cambios en la ingesta dietética, síntomas digestivos y capacidad funcional. La segunda parte del cuestionario la cumplimenta personal sanitario entrenado y está relacionada con la patología, tratamiento oncológico, parámetros bioquímicos y exploración física. Este método clasifica al paciente en tres categorías:

- A - bien nutrido
- B - malnutrición moderada o riesgo de malnutrición
- C - malnutrición grave

La valoración del estado nutricional generada por el paciente que van a recibir un TPH, debe realizarse al ingreso hospitalario y repetirse semanalmente. *Obtenida de Gómez-Candela C et al. Intervención nutricional en el paciente oncohematológico. Nutr Hosp. 2012; 27: 669-80.*

#### - Criterios GLIM

La pérdida de masa muscular es el nuevo criterio para el diagnóstico de la desnutrición relacionada con la enfermedad.

La utilización de criterios GLIM (Iniciativa de Liderazgo Global de Desnutrición), consensuados por prestigiosas sociedades de nutrición (ASPEN, ESPEN, FELANPE, PENSA), permiten identificar población en riesgo y evaluar la gravedad de la desnutrición, en base a criterios fenotípicos y etiológicos.

### 3.9. Requerimientos nutricionales

#### - Calorías:

Las necesidades calóricas están incrementadas durante los 30 - 50 primeros días del TPH debido al estrés inducido por acondicionamiento, fiebre, sepsis, EICR aguda y otras complicaciones. Existen distintas fórmulas predictivas para el cálculo de requerimientos energéticos pero ninguna específica para TPH. Una de las más habitualmente utilizadas es la de Harris-Benedict.

En pacientes con desnutrición y/o aquellos en los que la dieta haya sido nula o muy escasa en los días previos al comienzo del soporte nutricional, el aporte inicial deberá ser inferior a sus requerimientos (ejemplo 20 kcal/kg/día) e ir progresando lentamente para evitar el síndrome de realimentación.

#### - Proteínas:

El aporte debe incrementarse en el acondicionamiento para reponer o mantener la masa magra y garantizar los sustratos para el estado hipermetabólico que sigue al TPH.

#### - Glúcidos:

La intolerancia a la glucosa es frecuente debido a la administración de corticoides y determinados fármacos (ejemplo: Tacrólimus), DM preexistente, sepsis. Es importante un adecuado control de las glucemias para evitar las complicaciones derivadas principalmente de las hiperglucemias.

- **Lípidos:**

Buena fuente de calorías en pacientes intolerantes a los glúcidos y sometidos a restricción de líquidos.

**Tabla N° 16. Requerimientos Nutricionales**

Nutrientes	Recomendaciones
Energía	<p><b>Fórmula de Harris-Benedict: calcula el Gasto Energético en Reposo (GER):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• GER (varones) = <math>66,47 + 13,75 \times \text{peso (kg)} + 5 \times \text{altura (cm)} - 6,76 \times \text{edad (a)}</math></li> <li>• GER (mujeres) = <math>655,1 + 9,56 \times \text{peso (kg)} + 1,85 \times \text{altura (cm)} - 4,68 \times \text{edad (a)}</math></li> </ul> <p>Gasto Energético Total (GET) Kcal = GER x factor estrés x factor actividad</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Factor de actividad → reposo relativo: 1,2; actividad ligera: 1,3</li> <li>• Factor de estrés → fiebre (por cada grado por encima de 37° C): 1,1; malnutrición: 1,2; sepsis: 1,3-1,5; trasplante: 1,5-1,7</li> </ul> <p>Peso a aplicar:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Si IMC &gt;30 kg/m<sup>2</sup> Peso ajustado (PA); (PA=Peso actual- [0,4 x (P actual-P ideal)] — Si IMC &lt;18 kg/m<sup>2</sup> → Peso ideal.</li> <li>• Si retención de líquidos → Peso seco.</li> <li>• Forma simplificada: 30-35 kcal/kg/día. En desnutrición hasta 50 kcal/kg/día.</li> </ul>
Proteínas	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 1,5 -2 g/kg/día. Mínimo: 1 g/kg/día.</li> <li>• En insuficiencia renal: 0,8-1,2 g/kg/día.</li> <li>• Glutamina: controversia respecto a suplementación.</li> </ul>
Glúcidos	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 50-60 % de GET.</li> <li>• Velocidad máxima perfusión IV = 5 mg/kg/min. Precaución con hiperglucemia.</li> </ul>
Lípidos	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 20-25% de GET.</li> <li>• Hasta 50% de GET si no puede recibir la cantidad suficiente de glúcidos. Mínimo: 48% de GET para evitar déficit de ácidos grasos esenciales.</li> <li>• Precaución si hipertrigliceridemia asociada a fármacos (ej., CsA).</li> <li>• En NP: limitar o eliminar aporte de lípidos en hipertrigliceridemia importante (&gt;500 mg/dL).</li> </ul>
Electrolitos	<ul style="list-style-type: none"> <li>• No recomendaciones específicas. Ajuste según monitorización analítica.</li> </ul>
Vitaminas y oligoelementos	<ul style="list-style-type: none"> <li>• No recomendaciones específicas si no existe déficit.</li> <li>• Suplementación con Calcio + vitamina D (pre-TPH y trimestral).</li> <li>• Zinc: Puede requerir suplementación en caso de diarreas severas. Monitorizar niveles.</li> <li>• Cobre y Manganeseo: Restringir o eliminar en caso de alteración hepática persistente (ej. SOS).</li> </ul>
Fluidos	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 30-40 mL/kg/día. Restricción en SOS.</li> </ul>

Fuente: Enric Carreras, Montserrat Rovira y David Valcárcel. Manual de Trasplante Hematopoyético y Terapia celular 2022

La calorimetría indirecta permite estimar el gasto energético en reposo y poder individualizar los requerimientos proteicos y energéticos.

Respecto a la utilización de nutrientes específicos con propiedades anticatabólicas y antiinflamatorias, como la leucina, beta-hidroxi-beta-metilbutirato (HMB), omega 3, arginina y nucleótidos, hay estudios con efectos positivos, pero no hay evidencia suficiente para recomendar el uso rutinario de inmunonutrientes.

Prebióticos y probióticos: no existe consenso en la literatura sobre qué dosis se debería usar y en qué momento durante el TPH se debería iniciar esta suplementación; se necesitan más estudios clínicos para establecer la seguridad y eficacia en pacientes sometidos a TPH.

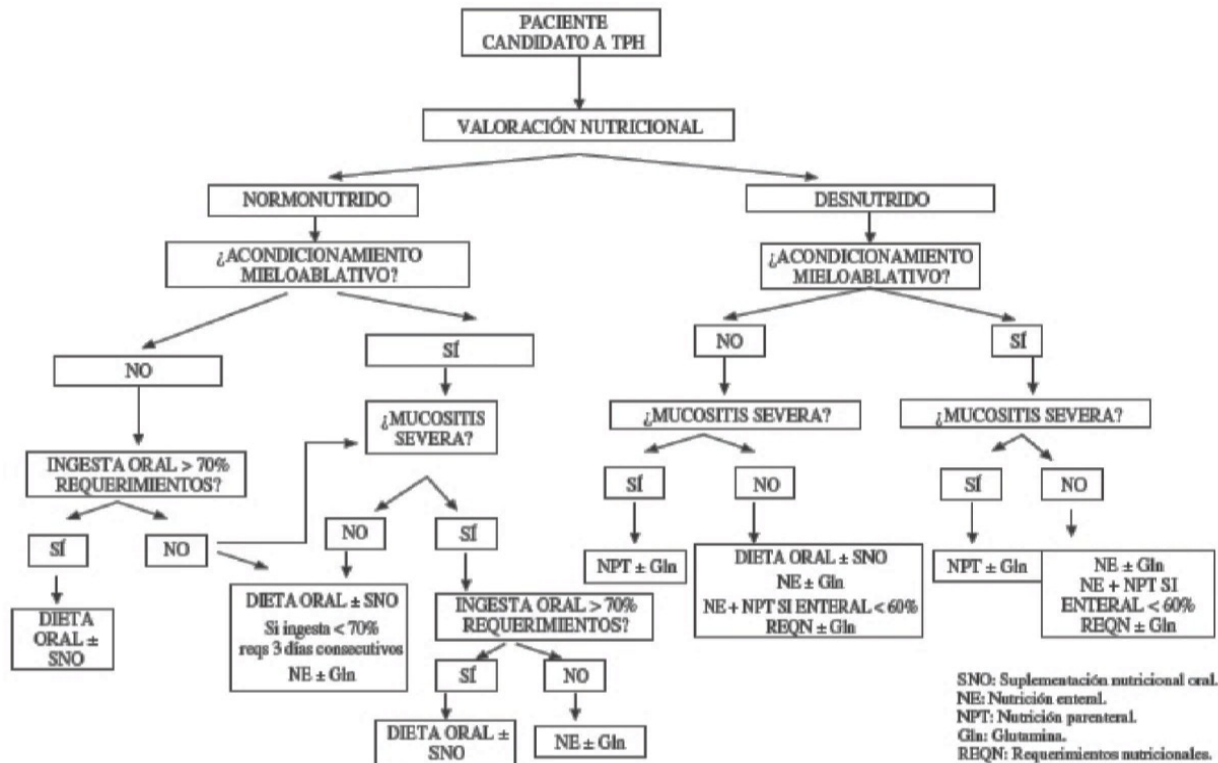
### 3.10. Objetivos nutricionales

- Aportar energía y nutrientes para mantener el estado nutricional.
- Mantener o recuperar la masa muscular.
- Control de síntomas.
- Mejorar la calidad de vida.

### 3.11. Soporte nutricional en el TPH

En función del estado nutricional, acondicionamiento mieloablativo o no mieloablativo, la sintomatología clínica, la funcionalidad gastrointestinal, la ingesta del paciente, se indicará el tipo de soporte nutricional adecuado: alimentación oral adaptada, suplementación nutricional oral, nutrición enteral (NE) o nutrición parenteral (NP).

**Figura N° 2. Soporte nutricional en el TPH**



Fuente: Enric Carreras, Montserrat Rovira y David Valcarcel. Manual de Trasplante Hematopoyético y Terapia celular 2022

### 3.12. Alimentación oral

Recomendada siempre que el tracto Gastrointestinal sea funcionante y la dieta sea bien tolerada.

Sin embargo, las complicaciones asociadas al tratamiento: anorexia, mucositis, esofagitis, odinofagia, náuseas, vómitos, disgeusia, xerostomía y diarrea suelen afectar de forma negativa a la ingesta, especialmente durante el primer mes post-trasplante.

### 3.13. Características de la dieta

Nutricionalmente suficiente, puede ser necesario el enriquecimiento proteico y energético con el fin de aportar alimentos y preparaciones culinarias de alta densidad nutricional en el mínimo volumen.

Debe ser una dieta con baja carga bacteriana, con la recomendación de menos restricciones dietéticas y a seguir PAUTAS DE SEGURIDAD ALIMENTARIA en cuanto a la protección de alimentos contra la contaminación, lo que incluye una adecuada higiene, almacenamiento, cocción, manipulación y conservación de los alimentos.

Recomendaciones de seguridad alimentaria:

- Lavado de manos.
- Higiene personal.
- Higiene de utensilios, cocina y espacios afines.
- Separar alimentos crudos y cocinados.
- Tomar las carnes, pescados y huevos cocidos.
- Mantener los alimentos a temperaturas seguras y evitar las de riesgo (5-65°C).
- Es aconsejable consumir los alimentos recién hechos.
- En caso de recalentar, hacerlo correctamente: graduando el horno entre 180 y 190oC.
- Mantener cadena de frío en alimentos perecederos y congelados.

Usar agua y materias primas seguras:

- Seleccionar alimentos sanos y frescos; alimentos procesados para su inocuidad (pasteurizados, UHT, irradiados, envasados en atmósfera protectora, etc.).
- Lavado de frutas y verduras con agua y bactericida alimentario.
- Evitar alimentos fermentados y artesanales.

En caso de Suplementación nutricional, mediante fórmulas nutricionales contribuye a complementar la ingesta insuficiente, en pacientes sometidos a TPH que presentan unas necesidades nutricionales incrementadas y que no se pueden alcanzar con la alimentación tradicional.

Para la elección de un suplemento deben valorarse: capacidad de digestión y absorción de nutrientes, requerimientos nutricionales generales y específicos y características nutricionales y organolépticas de la fórmula.

La Nutrición artificial: nutrición enteral (NE) o nutrición parenteral (NP), está indicada si un paciente no puede realizar una ingesta oral adecuada y suficiente. No todos los enfermos sometidos a TPH son

subsidiarios de soporte nutricional. El TPH alogénico es más agresivo y es prácticamente obligado el soporte nutricional. Siempre que sea posible se elegirá la vía oral.

- **Nutrición enteral:** Debe priorizarse la NE si el tracto GI funciona y no está gravemente comprometido. Estudios recientes apoyan la preferencia de NE sobre la NP en TPH alogénico. Los datos muestran una tendencia hacia menos complicaciones usando NE comparada con NP especialmente para las complicaciones infecciosas. Está descrito que, en comparación con la NP, podría contribuir a reducir el riesgo de desarrollar EICR y disminuir el potencial de gravedad.
- **Nutrición parenteral:** En función de la evolución del trasplante, según recomendaciones ESPEN, debería reservarse para pacientes que tras TPH presentan mucositis grado 3-4, vómitos incoercibles, íleo, malabsorción severa, diarrea prolongada o EICR gastrointestinal sintomática, se aconseja su inicio cuando la ingesta oral o la NE no cubre el 60-70% de los requerimientos nutricionales durante un periodo de 3 días. Generalmente se requiere una NP total dado que, en la mayoría de los casos, la NP periférica no es suficiente para cubrir los requerimientos nutricionales.

Inicio de la alimentación oral: En pacientes con NP y ayuno prolongado debe ser gradual y con progresión de nutrientes y textura, para favorecer la tolerancia digestiva. Se aconseja realizar una dieta fraccionada y de pequeños volúmenes. Inicialmente exenta de lactosa, con restricción de residuo y fibra insoluble, hipolipídica, exenta de estimulantes de la motilidad GI. La reintroducción de alimentos debe ser progresiva y según tolerancia.

Adaptación de la dieta según sintomatología clínica.

**Tabla N° 17. Características de la dieta según Sintomatología Clínica**

Síntoma	Tipo dieta	Características
Mucositis esofagitis	Protección de la mucosa oral y esofágica	<ul style="list-style-type: none"> <li>— Alimentos fríos, templados o a temperatura ambiente.</li> <li>— Fraccionada y de pequeños volúmenes.</li> <li>— Textura modificada: muy blanda, triturada, semilíquida.</li> <li>— Evitar alimentos ácidos, amargos, salados, secos, duros o muy condimentados.</li> </ul>
Náuseas y vómitos	Protección digestiva	<ul style="list-style-type: none"> <li>— Restricción de fibra, lactosa y lípidos.</li> <li>— Incorporación gradual según tolerancia.</li> <li>— Evitar ácidos y estimulantes de la motilidad GI.</li> <li>— Fraccionada y de pequeños volúmenes.</li> </ul>
Diarrea	Astringente	<ul style="list-style-type: none"> <li>— Exenta de lactosa, sin residuos, hipolipídica.</li> <li>— Sin gluten (en caso de malabsorción).</li> </ul>
Anorexia o síntomas simultáneos	Individualizada	<ul style="list-style-type: none"> <li>— Adaptada a los síntomas y preferencias del paciente.</li> </ul>

Fuente: Enric Carreras, Montserrat Rovira y David Valcarcel. Manual de Trasplante Hematopoyético y Terapia celular 2022

### 3.14. Carga bacteriana de la dieta

El objetivo de la dieta de baja carga bacteriana o neutropénica tradicionalmente ha tenido como objetivo reducir la introducción de bacterias en el tracto gastrointestinal del receptor para evitar la infección.

Las restricciones dietéticas varían en la literatura y entre las instituciones. Las recomendaciones se extienden desde ninguna restricción dietética a restricciones extensas.

Las últimas revisiones evidencian que las dietas neutropénicas no muestran beneficios sobre las tasas de infección y supervivencia de los pacientes, en comparación con dietas más amplias.

Actualmente, tal y como proponen diversos autores e importantes organizaciones de salud (ej. el Centro de Enfermedades de los Estados Unidos Control and Prevention [CDC] y la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos [FDA]), las recomendaciones van dirigidas a menos restricciones dietéticas y a seguir PAUTAS DE SEGURIDAD ALIMENTARIA en cuanto a la protección de alimentos contra la contaminación, lo que incluye una adecuada higiene, almacenamiento, cocción, manipulación y conservación de los alimentos.

### 3.15. Recomendaciones de seguridad alimentaria

- Lavado de manos.
- Higiene personal.
- Higiene de utensilios, cocina y espacios afines.
- Separar alimentos crudos y cocinados.
- Tomar las carnes, pescados y huevos cocidos.
- Mantener los alimentos a temperaturas seguras y evitar las de riesgo (5-65°C).
- Es aconsejable consumir los alimentos recién hechos.
- En caso de recalentar, hacerlo correctamente: el interior del alimento debe alcanzar los 65-70°C graduando el horno entre 180 y 190°C.
- Mantener cadena de frío en alimentos perecederos y congelados.

Usar agua y materias primas seguras:

- Seleccionar alimentos sanos y frescos; alimentos procesados para su inocuidad (pasteurizados, UHT, irradiados, envasados en atmósfera protectora, etc.).
- Lavado de frutas y verduras con agua y bactericida alimentario.
- Evitar alimentos fermentados y artesanales.

### 3.16. Suplementación nutricional

La suplementación nutricional mediante fórmulas nutricionales contribuye a complementar la ingesta insuficiente, en pacientes sometidos a TPH que presentan unas necesidades nutricionales incrementadas y, que no se pueden alcanzar con la alimentación tradicional.

Para la elección de un suplemento deben valorarse: capacidad de digestión y absorción de nutrientes, requerimientos nutricionales generales y específicos y características nutricionales y organolépticas de la fórmula.

Las fórmulas nutricionales de las que se dispone actualmente en el mercado tienen características específicas (fibra soluble, sacarosa, restricción de electrolitos, etc.) y nutrientes específicos (leucina, arginina, omega 3, nucleótidos, HMB) que puedan mejorar la síntesis proteica, y con efecto anticatabólico y antiinflamatorio.

Pueden ser saborizadas (dulces o saladas), en presentación líquida, pudding o polvo.

También se dispone de módulos nutricionales: proteicos, carbohidratos, lípidos, vitaminas, minerales y espesantes. (44)

### **3.17. Nutrición artificial**

La nutrición artificial, nutrición enteral (NE) o nutrición parenteral (NP), está indicada si un paciente no puede realizar una ingesta oral adecuada y suficiente. No todos los enfermos sometidos a TPH son subsidiarios de soporte nutricional. El régimen de acondicionamiento (mieloablatoivo o de intensidad reducida) previo al trasplante puede provocar toxicidad gastrointestinal.

El TPH alogénico es más agresivo y es prácticamente obligado el soporte nutricional. Los autotrasplantes permiten mantener una mayor capacidad de ingesta, pero en caso de complicaciones también es requerido el soporte nutricional especializado.

Siempre que sea posible se elegirá la vía oral o enteral ya que la NP aumenta el riesgo de efectos adversos (hiperglucemia, alteración hepática, sobrecarga de volumen) y complicaciones de tipo infeccioso.

#### **– Nutrición enteral**

Debe priorizarse la NE si el tracto GI funciona y no está gravemente comprometido. Estudios recientes apoyan la preferencia de NE sobre la NP en TPH alogénico. Los datos muestran una tendencia hacia menos complicaciones usando NE comparada con NP especialmente para las complicaciones infecciosas. Está descrito que, en comparación con la NP, podría contribuir a reducir el riesgo de desarrollar EICR y disminuir el potencial de gravedad.

La NE es más fisiológica, preserva la integridad de la mucosa intestinal, modula la flora bacteriana, menor incidencia de translocación bacteriana (puede reducir las infecciones y la respuesta inflamatoria en pacientes con predisposición a EICR), más fácil de administrar y tiene un menor coste que la NP.

Sin embargo, su utilización sigue siendo limitada debido a la disfunción gastrointestinal, y a la mala tolerancia de la sonda nasogástrica (SNG) en estos pacientes por presencia de síntomas clínicos simultáneamente.

#### **– Nutrición parenteral**

En función de la evolución del trasplante se plantea el uso de NP en pacientes con criterios de desnutrición, riesgo de desnutrición o en los pacientes que presentan una ingesta oral insuficiente debido a la toxicidad GI.

La NP, según recomendaciones ESPEN, debería reservarse para pacientes que tras TPH presentan mucositis grado 3-4, vómitos incoercibles, íleo, malabsorción severa, diarrea prolongada o EICR gastrointestinal sintomática.

No existe una recomendación clara de cuándo iniciar la NP en TPH. ESPEN aconseja el inicio de NP cuando la ingesta oral o la NE no cubren el 60-70% de los requerimientos nutricionales durante un periodo de 3 días.

Generalmente se requiere una NP total dado que, en la mayoría de los casos, la NP periférica no es suficiente para cubrir los requerimientos nutricionales.

La NP es una formulación compleja con alto riesgo de precipitación al administrar en “Y” junto con otro fármaco. Algunos factores que influyen sobre dicha compatibilidad son el pH de la NP, su composición, el tipo de lípido, la concentración de fármaco. Por todo ello, en caso de duda, se recomienda consultar al Servicio de Farmacia antes de administrar fármacos en “Y” con la NP.

### 3.18. Inicio de la alimentación oral

El inicio de la alimentación oral (AO) en pacientes con NP y ayuno prolongado debe ser gradual y con progresión de nutrientes y textura, para favorecer la tolerancia digestiva.

Se aconseja realizar una dieta fraccionada y de pequeños volúmenes. Inicialmente exenta de lactosa, con restricción de residuo y fibra insoluble, hipolípida, exenta de estimulantes de la motilidad GI. La reintroducción de alimentos debe ser progresiva y según tolerancia.

**Tabla N° 18. Dieta progresiva**

Dieta progresiva: inicio de la AO		
Dieta	Duración(1)	Alimentos
Líquida	24 h	Incluye bebidas isotónicas: agua, infusiones, caldos, zumo de manzana. Fraccionada.
Semilíquida	24 h	Incorpora sopas de sémola o tapioca, manzana o pera cocidas, gelatinas. Fraccionada.
Protección digestiva	48 h	1ª fase: Incorpora patata, pasta cocida, arroz, calabacín, zanahoria, pescado blanco, pollo, claras de huevo, tostadas, membrillo, aceite en crudo. Cocción: hervido y plancha.  (24h textura triturada y 24h textura muy blanda).
	24 – 48 h	2ª fase: Incorpora ternera tierna, huevos cocidos, jamón o pavo cocido, judías verdes, hojas de acelga, pulpa de berenjena, puntas de espárragos, tomate sin piel ni pepitas, fruta fresca madura (no ácida) o en almíbar, galletas tipo maría, mermelada melocotón, bebida de almendras, lácteos desnatados. Se incluyen guisos suaves.
General		Incorpora lentamente los alimentos restringidos para evaluar tolerancia.  Evitar legumbres, coles, alimentos integrales, picantes, café fuerte, bebidas alcohólicas.

Fuente: Enric Carreras, Montserrat Rovira y David Valcarcel. Manual de Trasplante Hematopoyético y Terapia celular 2022

En función de la evolución clínica, la duración de cada una de las dietas puede ser variable y se realizará la progresión o el retroceso de la dieta.

### 3.19. Nutrición mixta: NP + inicio de AO

En la nutrición mixta debe realizarse un aumento gradual de la AO y reducción simultánea de la NP. Se recomienda la retirada de NP cuando el paciente es capaz de tolerar aproximadamente el 50-60% de los requerimientos por vía oral.

**Tabla Nº 19. Nutrición mixta: NP + inicio de AO**

DÍA	N. ARTIFICIAL	DIETA
1º	NP	Líquida
2º	NP	Semilíquida
3º	Valorar reducir la NP	Protección Digestiva 1ª fase triturada
4º	Reducir o suspender NP	Protección Digestiva 1ª fase Protección
5º	Suspender NP	Digestiva 2ª fase
6º	-----	General

Fuente: Enric Carreras, Montserrat Rovira y David Valcarcel. *Manual de Trasplante Hematopoyético y Terapia celular 2022*

## 4. Complicaciones pos-TPH que afectan al estado nutricional

### Síndrome de obstrucción sinusoidal (SOS)

Es una complicación grave de elevada mortalidad, que cursa con hepatomegalia, ictericia, encefalopatía hepática, ascitis y edemas.

La NP es el soporte nutricional frecuentemente utilizado en estos pacientes.

En la fórmula empleada deberá considerarse la restricción de líquidos y sodio, adaptación del aporte lipídico, restricción de cobre y manganeso.

### EICR digestiva aguda

En la EICR aguda con afectación del tracto digestivo superior los pacientes presentan náuseas y vómitos, saciedad precoz y odinodisfagia.

En la EICR aguda con afectación intestinal los pacientes presentan diarrea, dolor abdominal y rectorragias.

Clásicamente se había recomendado dieta absoluta vía oral y NP para reducir las pérdidas digestivas y mejorar el dolor postprandial.

Sin embargo, debe tenerse en cuenta que la prolongación de la NP exclusiva provoca atrofia de las vellosidades intestinales y alteración de su función inmune, lo cual favorece la translocación bacteriana y absorción de endotoxinas, ambos procesos implicados en el desarrollo y mantenimiento del shock séptico y fracaso multiorgánico.

Por ello el abordaje nutricional más adecuado incluye mantener la vía digestiva con una dieta adaptada, aunque sea con una ingesta mínima para contribuir a la recuperación de la mucosa y el microbioma y valorar NP complementaria en los casos que precisen.

En EICR grave grado IV y un volumen de heces >1500 mL en 24horas, se recomienda reposo intestinal completo y NP.

Los alimentos incluidos en las dietas de progresión de la alimentación oral son los mismos que los indicados en la Dieta progresiva en EICR aguda:

**Tabla N° 20. Dieta progresiva en EICR aguda**

Fases	Síntomas clínicos	Dieta
<b>I.Reposo intestinal</b>	Dolor abdominal Diarrea acuosa >1000-1500 mL/día Náuseas, vómitos	— Dieta absoluta — NP (GER X 1,5) Suplementación Zn (1,5 -2 g prot./kg peso ajustado/día)
<b>II.Introducción dieta oral</b>	Menor dolor abdominal Diarrea 500-1000 ml/día Menos náuseas y vómitos Tránsito intestinal >1,5 h	— Líquidos (isotónicos, sin lactosa, sin residuo), zumos diluidos — 60-100 mL cada 2-3 h — NP igual que en fase I
<b>III. Introducción dieta oral: Inicio de sólidos</b>	Ausencia o mínimo dolor abdominal Heces formos	— Oral: fraccionada y pequeños volúmenes. Exenta de lactosa, sin residuos, baja en lípidos — Evitar ácidos y estimulantes motilidad GI — Textura semilíquida y después triturada — NP igual que en fase I
<b>IV. Progresión dieta oral</b>	Ausencia o mínimo dolor abdominal Heces formos	— Oral: fraccionada. — Restricción de fibra, lactosa y lípidos. Evitar ácidos y estimulantes motilidad GI. Textura triturada y después blanda — Incorporación gradual según tolerancia — ↑ lípidos según tolerancia, usando triglicéridos de cadena media en caso de malabsorción. Si esteatorrea, restricción de lípidos — NP: ajustar aporte en función dieta oral
<b>V. Dieta oral</b>	Ausencia de síntomas GI Heces normales Tránsito intestinal correcto Albúmina correcta	— Dieta general; introducir alimentos restringidos lentamente para evaluar tolerancia; eliminar la restricción de lípidos si no existe esteatorrea o malabsorción — NP: suspender cuando la dieta oral cubra como mínimo 50- 60% de los requerimientos diarios

Fuente: Enric Carreras, Montserrat Rovira y David Valcarcel. Manual de Trasplante Hematopoyético y Terapia celular 2022

En la Tabla 20. Se muestra la duración de cada dieta es muy variable. En función de la evolución clínica se alcanzará la dieta que mejor tolere el enfermo.

Por lo tanto se debe tomar en cuenta que:

- El paciente que recibe TPH presenta elevado riesgo nutricional.
- La desnutrición aumenta el riesgo de complicaciones.

- La evaluación y tratamiento nutricional precoz contribuyen a una evolución clínica y una calidad de vida más favorables.
- La intervención nutricional debe estar integrada en el plan terapéutico global.

### Profilaxis para EICH:

#### 4.1. Aspectos básicos

El tratamiento inmunosupresor (IS) en el alo-TPH tiene dos objetivos:

- Evitar la EICR, principal responsable de la morbi-mortalidad del alo-TPH y de comprometer la calidad de vida de los pacientes.
- Favorecer el injerto hematopoyético.

Por el momento no existe una estrategia de profilaxis para EICR aceptada globalmente, con pocas excepciones, las recomendaciones se basan en general en estudios retrospectivos, prospectivos de series pequeñas o que no comparan estrategias homogéneas.

Medidas generales:

**Tabla N° 21. Factores Asociados al Desarrollo de (EICR)**

FACTORES	CARACTERÍSTICAS
<b>Identidad HLA</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Es el factor más importante para el desarrollo de EICR. En forma global las diferencias de HLA incrementan el riesgo de EICR (ver capítulo 2.3), salvo en el contexto del HAPLO con CyPT (donde el grado de MM en HLA no afecta los resultados del TPH).</li> <li>– En el TSCU, clásicamente se valora HLA-A, -B y –DRB1, considerando En caso de alguna disparidad; igualmente el efecto del grado de disparidad es controvertido según se trate de pacientes pediátricos, la definición alélica o no de la disparidad y la celularidad del cordón.</li> </ul>
<b>Fuente de progenitores</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– La incidencia de EICR (en especial crónica) es mayor con SP que cuando se usa MO.</li> <li>– El uso de SCU también tiene menor incidencia de EICR que la SP.</li> </ul>
<b>Depleción linfocitaria ex-vivo</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– El uso de DLT ex vivo de LT del donante es el método más eficaz para evitar la EICR. Sin embargo, su efecto global se ve limitado por un mayor riesgo de fallo de injerto, infecciones, recidiva y retraso en la reconstitución inmune.</li> </ul>
<b>Intensidad Acondicionamiento</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Aunque con datos heterogéneos entre las series, ligera tendencia a mayor incidencia de EICR en los AMA.</li> </ul>
<b>Sexo donante</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Si el receptor es varón, el riesgo de EICR se incrementa si reciben PH de una mujer (especialmente si ha estado embarazada).</li> </ul>
<b>Edad donante</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– En algunas series se observa mayor incidencia de EICR con donantes de edad más avanzada.</li> </ul>
<b>Serología CMV</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– La infección por CMV es un factor de riesgo para EICR.</li> </ul>
<b>Descontaminación intestinal</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– El beneficio de la DI selectiva continúa estando en debate: en estudios retrospectivos se observa una mayor incidencia de EICR en pacientes que reciben DI vs. No</li> <li>– Descontaminación.</li> </ul>

Fuente: Enric Carreras, Montserrat Rovira y David Valcarcel. Manual de Trasplante Hematopoyético y Terapia celular 2022

## 4.2. Fundamento de la profilaxis farmacológica

Busca disminuir la alo-reactividad a diferentes niveles de la respuesta linfocitaria, desde la presentación antigénica, la activación linfocitaria y la proliferación celular. En la siguiente figura se explica en forma simplificada el lugar de acción de los fármacos involucrados en la profilaxis de EICR y en la tabla que se muestra a continuación se explican detalles del mecanismo de acción y aspectos de su utilización.

CPA: célula presentadora de antígenos, Ag: antígeno, TCR: receptor de linfocito T, LT: linfocito T, LTa: linfocito T activado, CsA/Tacrolimus: ciclosporina/tacrolimus, Rapa: rapamicina, MTX/MMF: metotrexato/micofenolato, Cy: ciclofosfamida, ATG: globulina anti-timocito, LB: linfocito B, NK: Natural Killer.

## 4.3. Fármacos empleados

### Corticoides

- Tienen efecto linfocítico y capacidad de reducir la producción de citoquinas proinflamatorias.
- Salvo en el contexto del TSCU, su utilización junto a otros esquemas de IS de profilaxis (CsA/MTX, Tacro/MTX o CsA, en contexto de alo-TPH, AMA, DE) no mejoran los resultados del esquema, ya que el beneficio se pierde por mayor EICRa tardío, aumento del riesgo de recaída y la morbilidad habitual de corticoides a altas dosis.
- En el contexto de la profilaxis de EICR agudo, se utilizan cuando deben suspenderse otros IS.

**Tabla N° 22. Uso de Corticoides en la Profilaxis y Manejo de la Enfermedad Injerto Contra Receptor (EICR)**

Manejo de la Enfermedad Injerto Contra Receptor	
<b>Posología</b>	Dosis de profilaxis 1 mg/kg/día o 30 - 40 mg/m <sup>2</sup> /día de PDN (o equivalente de metil-PDN).
<b>Toxicidad</b>	Hiperglicemia, HTA, retención hídrica, psicosis, ↑riesgo infecciones, necrosis ósea avascular.
<b>Interacciones</b>	No relevantes.
<b>Observaciones</b>	Se pueden usar como sustituto de otros IS cuando han de ser retirados por toxicidad, en este caso se suele recomendar 1 mg/kg/día. Es importante iniciar profilaxis antifúngica en esta situación y mantenerla mientras la dosis de PDN sea >20 mg/día.
<b>Modificación dosis</b>	No requiere

Fuente: Enric Carreras, Montserrat Rovira y David Valcarcel. Manual de Trasplante Hematopoyético y Terapia celular 2022

### Inhibidores de calcineurina

Son fármacos que unidos a una inmunofilina (CsA a ciclofilina y Tacro a FKBP) tienen la capacidad de inhibir la actividad fosfatasa de la calcineurina y de reducir la activación linfocitaria: reducen la producción de IL-2, la degranulación de LT y la inducción de apoptosis mediada por complemento.

Son los principales fármacos en la profilaxis de EICR, en general en combinación con algún fármaco anti-proliferativo.

## Ciclosporina A

### Posología:

- Es vía oral y se inicia según el protocolo institucional, se recomienda iniciar. Normalmente desde el día -1 o -2 (a veces desde el día -7, en este caso iniciar a 1 - 2 mg/kg/día y ajustar según niveles). Tomar 1 hora antes o 2 horas después de las comidas.
- IV: Equivalencia VO: IV, 1:1. Infundir en 2 horas, cada 12 horas o en perfusión continua.
- La duración depende del tipo de TPH y presencia o no de EICR. Habitualmente se mantiene durante 6 meses, iniciando el descenso de dosis a los 3 meses a razón de un 5-10% semanal. En la práctica habitual se puede reducir, por ejemplo, 25 mg cada semana.

### Interacciones

- Aumentan los niveles: antifúngicos azólicos (reducir la dosis un 50%), antagonistas cálcicos, quinolonas, imipenem, metoclopramida (en general, fármacos inhibidores de CYP3A4).
- Disminuyen los niveles: anticonvulsivantes y sulfadiazina/trimetoprima.

### Toxicidad

- Toxicidad renal: Precaución con la asociación de otros fármacos nefrotóxicos.
- Hipertensión: Mejor control con bloqueantes cálcicos (ej. amlodipino, iniciando a 5 mg/día).
- Temblor distal, cefalea, convulsiones (por hipomagnesemia), leucoencefalopatía posterior reversible, microangiopatía trombótica (MAT).

### Observaciones

- Metabolismo hepático; los metabolitos son nefrotóxicos.
- Es importante mantener niveles terapéuticos.
- La CsA se fija a la pared del catéter, por lo que es fundamental usar siempre la misma luz para infusión y otra vía para muestras, evitando contaminación y niveles falsamente elevados.

### Niveles

- Generalmente entre 200 - 300 ng/mL (control de niveles valle, monitorización 2-3 veces por semana, antes de la dosis).
- Algunos centros permiten niveles más altos si no hay nefrotoxicidad.
- El objetivo de la cuantificación es evitar niveles infraterapéuticos.

### Modificación de dosis

- Creatinina:
  - 1,5 – 2 mg/dL o basal x1,6 – 1,9: Reducir dosis un 25%.
  - 2 mg/dL o basal x2: Suspender hasta normalizar creatinina y reiniciar al 50%.

- Niveles en sangre total (ng/mL):
  - <200: Aumentar dosis un 25%.
  - 200-300: Mantener dosis.
  - 300-400: Si creatinina >1,3 mg/dL, disminuir dosis un 25%; si no, mantener.
  - 400: Si IV, parar perfusión 6 horas y reiniciar al 50%; si VO, omitir una dosis y reiniciar al 50%.
- Control de niveles al menos 48 horas después de añadir nuevos fármacos, hasta estabilizar niveles.
- Toxicidad neurológica: Reducir un 50% en complicaciones menores (ejemplo temblor); suspender en complicaciones graves (afasia, paresia, alteraciones visuales, convulsiones o coma).

## Tacrólimus

### Posología

- Vía oral (preferente): 0,05 mg/kg/día en dos dosis (2 h antes o 3 h después de comidas/antiácidos).
- Vía intravenosa: inicial 0,03 mg/kg en infusión de 24 h. Evitar administración prolongada por alto riesgo de toxicidad.

La duración depende del tipo de TPH y presencia o no de EICR. Habitualmente se mantiene durante 6 m, iniciando el descenso a los 3 m en un 5-10% semanal.

### Interacciones

- Aumentan los niveles: posaconazol, voriconazol, itraconazol (reducir dosis de tacrólimus al menos un 50%). No interacciona con el isavuconazol (se observan incrementos moderados). Fármacos inhibidores de CYP3A4, que aumentan sus niveles.

Disminuye los niveles: anticonvulsivantes.

### Toxicidad

Toxicidad renal, hipertensión, edemas periféricos, intolerancia digestiva, hiperglucemia, hipomagnesemia, hipofosfatemia, leucoencefalopatía, MAT.

### Observaciones

- Control de niveles 2-3/sem (pre-dosis) hasta estabilidad clínica/de niveles y ante la incorporación de nuevos fármacos. Vida media aproximada de 12 h. Importante mantener niveles en rango, especialmente evitar niveles elevados por riesgo de toxicidad.

El Tacrólimus es superior a la CsA en cuanto a la reducción de incidencia de EICRa grado II-IV (estudio en combinación con MTX). La reducción de los grados III-IV es menos acentuada y no alcanza la significación estadística. No mejora de SRV o SLE

### Observaciones

- Control de niveles 2-3/sem (pre-dosis) hasta estabilidad clínica/de niveles y ante la incorporación de nuevos fármacos. Vida media aproximada de 12 horas. Importante mantener niveles en rango, especialmente evitar niveles elevados por riesgo de toxicidad.

El Tacro es superior a la CsA en cuanto a la reducción de incidencia de EICRa grado II-IV (estudio en combinación con MTX). La reducción de los grados III-IV es menos acentuada y no alcanza la significación estadística. No mejora de SRV o SLE.

#### Niveles

Entre 5-10 ng/mL, pero depende de la combinación de IS que se utilice (hay esquemas con niveles hasta 15 ng/mL). En caso de combinarlo con rapamicina, tratar de mantener niveles más cerca de 5 ng/ml para evitar toxicidad.

#### Modificación de dosis

- Creatinina: 1,5-2 mg/dL ó basal x1,6-1,9 (reducir 25-50%, especialmente si deterioro rápido), > 2 mg/dL o basal x 2 (suspender administración hasta normalizar creatinina y reiniciar al 50%).
- Niveles (ng/mL): <5 (aumentar dosis 25%), 5-10 (mantener), 10-15 (y creatinina >1,3mg/dL disminuir 25%, si no mantener), >15 (reducir 25%, pero si creatinina alterada manejar como >20) y >20 (si EV parar perfusión 6hs y reiniciar al 50%; si oral, saltar una dosis y reiniciar al 50%).

Si hay datos de MAT, se deberán suspender los ICN en primer lugar, valorar nuevo esquema de IS hasta al menos resolución del cuadro.

#### Inhibidores de mTOR:

##### Sirolimus

##### Mecanismo de Acción:

- El sirolimus es un macrólido lipofílico similar al tacrólimus que se une a FKBP, pero actúa a través de un mecanismo distinto al inhibir mTOR (target de rapamicina de mamíferos).
- Inhibe la proliferación celular dependiente de citoquinas (como IL-2), suprimiendo linfocitos T y células dendríticas. Además, afecta células endoteliales, fibroblastos, músculo liso vascular y podría tener efectos antitumorales.
- Se ha sugerido que incrementa linfocitos T reguladores y mejora la respuesta a infecciones, especialmente virales como CMV

##### Posología:

- Dosis: 2-4 mg cada 24 horas, con o sin alimentos, pero siempre en las mismas condiciones.
- En algunos protocolos se recomienda una dosis de carga inicial.

##### Interacciones:

- Aumentan los niveles: Fármacos inhibidores del CYP450 como los azoles.
  - La combinación con voriconazol está formalmente contraindicada.
  - Si se utiliza con posaconazol, reducir la dosis del sirolimus en un 75% y realizar controles frecuentes de niveles.
  - Con isavuconazol, se observan incrementos moderados.

- Otros: Verapamilo (bloqueante cálcico).
- Riesgos adicionales:
  - Mayor riesgo de microangiopatía trombótica (MAT) si se combina con inhibidores de calcineurina (ICN).
  - Incremento del riesgo de angioedema al combinar con IECAs.

#### Toxicidad:

- Mayor incidencia de:
  - Enfermedad veno-oclusiva hepática (EVOH).
  - Microangiopatía trombótica (MAT), especialmente en combinación con tacrólimus y regímenes de acondicionamiento intensivo.
- Otros efectos adversos:
  - Intolerancia digestiva.
  - Hipertrigliceridemia.
  - Plaquetopenia, leucopenia, epistaxis.
  - Dolores articulares y musculares.

#### Observaciones:

- Vida media: 60 horas.
- Cicatrización de heridas: Dificulta el proceso de cicatrización (dosis dependiente).
  - Cirugías mayores: Suspender sirolimus 5-10 días antes y reemplazar por prednisona. Reiniciar el inmunosupresor 5 días después de la cirugía, una vez que haya cicatrización adecuada. Mantener suturas por 3-4 semanas.
  - Cirugías menores/laparoscópicas: Se puede mantener la dosis si no existen factores de riesgo adicionales (como diabetes o sobrepeso).

#### Niveles Terapéuticos

- Entre 6-12 ng/mL.

#### Modificación de Dosis:

- Creatinina:
  - 1,5-2 mg/dL o basal x1,6-1,9: Reducir dosis un 25%.
  - 2 mg/dL o basal x2: Suspender hasta normalizar creatinina y reiniciar al 50%.
- Niveles (ng/mL):
  - <5: Aumentar dosis un 25%.
  - 6-12: Mantener dosis.

- 12-14: Reducir dosis un 25% si creatinina >1,3 mg/dL o basal x2; si no, mantener.
  - 14: Reducir dosis un 25%. Si creatinina alterada, tratar como >16.
  - 16: Omitir una dosis y reiniciar al 50%.

### **Fármacos antiproliferativos:**

- Impiden el crecimiento y la división celular a lo que los linfocitos activados son especialmente sensibles a diferencia de los que están en estado de reposo.
- El MTX, bloquea el ciclo celular mediante inhibición de la síntesis de timinas y purinas. Además, tiene capacidad IS mediante inhibición de la activación T, reducción de la expresión de moléculas de adhesión e inhibición de la actividad metiltransferasa que condicionaría una reducción de la activación de diversas enzimas involucradas en la respuesta inmune.
- El MMF bloquea la síntesis de novo de nucleótidos que contienen guanósina para la síntesis de ácidos nucleicos, vía de la cual dependen los linfocitos B y T (que, a diferencia de otras células, no tienen vías alternativas), impidiendo su proliferación.
- La Cy, no afecta los PH infundidos: 1) En el pos-TPH inmediato, induce apoptosis de los LT alorreactivos, rápidamente proliferativos, 2) no afecta la proliferación de LT reguladores. 3) depleción clonal intra-tímica de T de linfocitos que reconocen Ag del receptor, que mejora la tolerancia a largo plazo.

### **Micofenolato**

#### Presentación:

El Micofenolato de Mofetilo (MMF) actúa tras su conversión en ácido micofenólico (MPA), que es su forma activa.

#### Posología:

- MMF: 10-15 mg/kg cada 8-12 horas, con un máximo de 1,000 mg por dosis.
- MPA: 720 mg cada 8-12 horas, administrado separado 2 horas de las comidas.
- Vía intravenosa: Misma dosis, administrada en infusión lenta durante 2 horas.
- Inicio y duración: Se inicia después de la infusión de progenitores hematopoyéticos (PH). Generalmente, se mantiene hasta 2 meses (variable según combinaciones) y se retira de forma gradual en un periodo de 3-4 semanas.

#### Interacciones:

- Disminuyen su concentración: Corticoides y ciclosporina (CsA). Por este motivo, se recomienda administrarlo cada 8 horas en combinación con estos fármacos.
- Disminuyen su absorción: Inhibidores de bomba de protones (ej. omeprazol).
- Incrementan su concentración mutua: Aciclovir y ganciclovir.

#### Toxicidad:

- Gastrointestinal: Diarrea, vómitos.
- Hematológica: Citopenias.
- Neurológica: Vértigo, temblor.
- Metabólica: Alteraciones electrolíticas, hiperglucemia.
- Renal: Hematuria, necrosis tubular renal.

#### Modificación de Dosis

- En general, no se requieren modificaciones de dosis.
- En caso de citopenias sin causa identificable, se puede considerar reducir la dosis.
- Monitorización: Los niveles de MMF no se monitorizan habitualmente en la práctica diaria. Si se desea evaluar, se recomienda hacerlo mediante el cálculo del área bajo la curva (AUC).

#### **Metotrexato**

##### Posología:

- Pauta corta:
  - 15 mg/m<sup>2</sup> el día +1, seguido de 10 mg/m<sup>2</sup> los días +3, +5 y +11.
  - Alternativamente: 10 mg/m<sup>2</sup> los días +1, +3 y +6.
- Mini-MTX:
  - 5 mg/m<sup>2</sup> los días +1, +3, +6 y +11.

##### Interacciones:

- No hay interacciones significativas reportadas.
- Se debe evitar su uso combinado con AINEs y GM-CSF.

##### Toxicidad:

- Hematológica: Citopenias.
- Gastrointestinal (GI): Mucositis.
- Renal: Insuficiencia renal.
- Hepática: Insuficiencia hepática.

##### Observaciones:

- Administración: Para evitar interferencias con el injerto hematopoyético, se recomienda administrar la primera dosis de MTX 24 horas después de la infusión de progenitores hematopoyéticos (PH).
- Hidratación y rescate:
  - Es fundamental asegurar una adecuada hidratación del paciente.

- Utilizar ácido fólico para rescate, a una dosis de 10 mg/m<sup>2</sup> cada 6 horas.
- Rescates recomendados:
  - Día +2: 4 dosis.
  - Días +4, +7 y +12: 6 dosis por día.
- Los rescates deben suspenderse 6-12 horas antes de la siguiente dosis de MTX e iniciarse 12-24 horas después de cada dosis de MTX.
- Esta estrategia reduce la toxicidad medular, hepática y de mucosas sin afectar la eficacia del MTX como profilaxis de EICR.

**Modificación de Dosis:**

- Bilirrubina sérica (mg/dL) y porcentaje de dosis calculada:
  - 2-2,5 mg/dL: Administrar el 75% de la dosis.
  - 2,6-3 mg/dL: Administrar el 50% de la dosis.
  - 3-5 mg/dL: Administrar el 25% de la dosis.
  - >5 mg/dL: No administrar.

**Ciclofosfamida pos-TCOH CyPT**

**Posología:**

- 50 mg/kg/día por vía intravenosa (IV), administrado los días +3 y +4 (o +5) posterior a la infusión de progenitores hematopoyéticos (PH).

**Interacciones:**

- No se reportan interacciones relevantes (consultar detalles en el acápite correspondiente sobre acondicionamiento).

**Toxicidad**

- Hepática: Citólisis hepática (CH).
- Gastrointestinal: Náuseas persistentes, gusto metálico.
- Endocrina: Síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIHAD).

**Observaciones:**

- Inhibición de la activación linfocitaria: No deben iniciarse fármacos como inhibidores de calcineurina (ICN), antimetabolitos o corticoides antes de la administración de la Cy, ya que esto evitaría la expansión clonal de linfocitos alorreactivos, reduciendo el efecto deseado de la Cy.
- Profilaxis de cistitis hemorrágica: Consultar en el capítulo correspondiente.
- Síndrome de liberación de citoquinas (CRS):
  - Puede ocurrir durante los días previos a la administración de Cy.
  - Frecuencia: Leve en la mayoría de los casos, pero grave en hasta el 16%.

- Manifestaciones: Fiebre alta, elevación de enzimas hepáticas, entre otros.
- Tratamiento: Sintomático. Evitar el uso de corticoides.
- En casos graves, se puede considerar el uso de tocilizumab.

Modificación de Dosis:

- No se requiere ajuste en presencia de deterioro de la función renal

CRS= síndrome de liberación de citosinas.

### **Anticuerpos (DEPLECIÓN T)**

ATG (GLOBULINA ANTI-TIMOCITICA/ANTI-LINFOCITICA)

### **Alentuzumab**

Mecanismo de Acción:

- La ATG está constituida por un pool de inmunoglobulinas policlonales que reconocen antígenos presentes en linfocitos T (LT), linfocitos B (LB), células dendríticas, células NK, neutrófilos, plaquetas y células endoteliales.
- Actúa mediante citotoxicidad directa o mediada por complemento.
- Se produce mediante la inmunización con timocitos o linfocitos Jurkat en animales (ej. Timoglobulina de conejos y ATGAM de caballo).
- Su uso modula la respuesta inmune del receptor, favoreciendo el injerto y reduciendo la incidencia de EICR al depletar LT, interferir con la presentación de antígenos y modular la interacción leucocito-endotelio.

Posología:

- Dosis variables, calculadas en función del peso corporal, administradas por vía central, en infusión lenta y con premedicación.
- Ejemplos de pautas:
  - Timoglobulina (ATG conejo):
    - ATG 15: 3,75 mg/kg/días -5, -4, -3 y -2.
    - ATG 8: 2 mg/kg/días -5, -4, -3 y -2.
    - ATG 6: 2 mg/kg/días -4, -3 y -2.
    - ATG 4: 2 mg/kg/días -3 y -2.
  - ATG Jurkat (ATG-F):
    - 10 mg/kg/días -3, -2, -1 (HLA-id).
    - 20 mg/kg/días -3, -2, -1 (DnE).

Toxicidad:

- Reacciones infusionales severas: Requieren premedicación.

- Toxicidad hematológica: Soporte transfusional de plaquetas para mantener recuento  $>30 \times 10^9/L$ .
- Infecciones: Riesgo de reactivación de EBV/CMV, con necesidad de monitoreo y tratamiento.
- Enfermedad del suero: Puede aparecer 5-15 días después de la infusión; síntomas incluyen fiebre, rash, artralgias, mialgias y síntomas digestivos. Generalmente remite espontáneamente en 1-2 semanas o con corticoides.

#### Observaciones:

- Vida media variable: 2-60 días.
- Requiere infusión lenta (4-6 horas, hasta 12 horas) con premedicación:
  - Paracetamol 1 g (VO o IV).
  - Dexclorfeniramina 5 mg (IV).
  - Metilprednisolona (metilPDN) 1 mg/kg (IV) 30 minutos antes de iniciar la infusión.
  - En ausencia de fiebre durante el primer día de infusión, se puede omitir el paracetamol y reducir la dosis de metilPDN a 0,5 mg/kg.

#### Comentario General sobre el Uso de ATG

- Beneficios:
  - Reduce la incidencia de EICR aguda (EICRa) y crónica (EICRc), especialmente las formas graves.
  - Menores complicaciones relacionadas con EICRc y reducción de la necesidad de inmunosupresión a largo plazo.
- Riesgos:
  - Incrementa el riesgo de reactivación de EBV y CMV, aunque no hay evidencia suficiente para afirmar un aumento general de las infecciones.
- Limitaciones:
  - No mejora la supervivencia global (SG).
  - En contextos de acondicionamiento reducido (AIR o NMA), reduce EICR pero podría aumentar el riesgo de recaída.
  - No hay evidencia suficiente para recomendar su uso en Haplo con CyPT, independientemente de la intensidad del acondicionamiento.

GRFS= supervivencia libre de enfermedad y de EICR.

#### 4.4. Algoritmos de profilaxis más utilizados

- En general se deben utilizar al menos dos fármacos: un ICN y un fármaco anti-proliferativo.
- La adición de un AcMo anti LT (depleción T “in vivo”) reduce la EICR (sobre todo crónica) por lo que en algunos centros se utiliza de forma universal y en otros en pacientes de alto riesgo (DnE o DE con 1 diferencia HLA).

- En pacientes en los que se realizan técnicas de DLT ex vivo se utiliza solamente un ICN o ningún IS.
- En el TPH haploidéntico (sin manipulación del injerto) los esquemas de profilaxis se basan en el uso de CyPT en combinación con un ICN/mTOR y un fármaco anti-proliferativo.
- La duración del tratamiento IS es orientativa, se debe modificar teniendo en cuenta la presencia de EICR, la situación del quimerismo pos-TPH, la toxicidad farmacológica y la situación de la enfermedad de base.
- A continuación, se describen algunos esquemas ampliamente utilizados:

#### Mecanismo de Acción

- Alemtuzumab es un anticuerpo monoclonal humanizado (IgG1) dirigido contra CD52, un antígeno presente en linfocitos T, linfocitos B, células dendríticas, monocitos y células del tracto genital masculino.
- Induce citotoxicidad mediante la activación de complemento o citotoxicidad mediada por anticuerpos.
- Es una estrategia de depleción T in vivo para disminuir la incidencia de EICRa y crónica, aunque no está indicado específicamente para este uso en la ficha técnica.

#### Posología:

- Dosis habituales:
  - DE HLA-id: 30 mg el día -1.
  - DnE HLA-id: 60 mg divididos en dos dosis, días -2 y -1.
- Dosis totales reportadas: hasta 100 mg, aunque actualmente se prefieren dosis menores.
- Estrategia alternativa: “Alemtuzumab en la bolsa”, con 20 mg añadidos al producto infundido para lisar linfocitos del donante y mantener efecto inmunosupresor.

#### Toxicidad

- Reacciones durante la infusión: Requieren premedicación con corticoides, antihistamínicos y paracetamol.

#### Observaciones

- Vida media de 8 días, pero detectado en bajas concentraciones hasta 2 meses pos-TPH.
- Asociado principalmente a AIR, combinado con inhibidores de calcineurina como CsA o tacrólimus (Tacro).
- Su uso no está aprobado en España para esta indicación.
- En patologías como mieloma múltiple (MM) y leucemia linfática crónica (LLC), presenta mayor riesgo de recaídas e infecciones en comparación con leucemia mieloide aguda (LMA) o síndromes mielodisplásicos (SMD).

## Esquemas de Inmunosupresión Combinada

- CsA + MTX / Tacro + MTX
  - CsA/Tacro: Desde el día -1 o -2 (o -7) durante 3-6 meses con descenso progresivo.
  - MTX:
    - Pauta corta: Día +1 (15 mg/m<sup>2</sup>) y días +3, +5 y +11 (10 mg/m<sup>2</sup>).
    - Mini-MTX: Alternativa con menor toxicidad.
  - Eficaz tanto en AMA como AIR (en AIR solo se utilizan 3 días de MTX).
- CsA + MMF
  - CsA: Desde el día -1 o -2 (o -7) durante 3-6 meses con descenso progresivo.
  - MMF: 15 mg/kg cada 8-12 horas desde el día +1.
    - Duración: 1 mes (DE) o 3 meses (DnE o diferencia de HLA).
  - Muy utilizado en AIR y SCU; desaconsejado en AMA.
- Tacro + Rapamicina (Rapa)
  - Tacro: 0.05 mg/kg (dividido en dos dosis orales), desde el día -3 hasta el día +45, seguido de descenso progresivo.
  - Rapa: Desde el día -5 hasta el día +180.
  - Alta eficacia en AIR, pero mayor toxicidad (SOS, MAT). No se recomienda en AMA.
- CsA + PDN
  - CsA: Desde el día -7 hasta el día +180.
  - PDN:
    - 0.5 mg/kg/día IV desde el día +7 al +13.
    - 1 mg/kg/día IV desde el día +14 al +28.
  - o Uso limitado a SCU; no recomendado en TPH con MO o SP.
- Cy pos-TPH + Tacro (o CsA o Siro) +/- MMF
  - Cy: Días +3 y +4 (o +5).
  - Tacro/CsA/Siro: Desde el día +5 hasta el día +180.
  - MMF: Desde el día +5 hasta el día +35.
  - Principalmente utilizado en TPH-Haplo y en DE/DnE con MO o SP como fuente de progenitores.

### 4.5. Profilaxis para infecciones

#### Profilaxis antimicrobiana

- Ciprofloxacina desde el día de ingreso a la unidad, hasta la salida de la neutropenia o el inicio de antibióticos (500 mg/12 horas)

### **Profilaxis tuberculosis (TBC)**

En caso de exposición a TBC (pulmonar o laríngea), PPD > 5mm o hallazgos radiológicos de TBC curada en ausencia de tratamiento, y descartada la enfermedad activa. Se sugiere iniciar profilaxis con Isoniacida 300 mg/día + Vitamina B6 1 comprimido diario a completar 9 meses o hasta reducir la metilprednisona a menos de 20 mg/día, tiempo máximo 12 meses. Drogas alternativas: Rifampicina 600 mg/d por 4 meses.

### **Profilaxis hepatitis B (HBV)**

En pacientes con hepatitis B pasada (core positivo con o sin Ac HBS) o activa (HBsAg positivo) se recomienda profilaxis con Entecavir mientras dure la inmunosupresión y hasta 12 meses de haberla suspendido. En caso de haber recibido Rituximab se extenderá hasta 24 meses de su suspensión.

### **Profilaxis strongyloides stercoralis**

En caso de coproparasitológico positivo (deben obtenerse 3 muestras), residencia en área endémica (noroeste y noreste de la Argentina) o eosinofilia, se indicará tratamiento con Ivermectina 200 µg/kg una vez al día por 2 días, repitiendo el esquema a las 2 semanas. Verificar la negativización en más de 3 muestras consecutivas de materia fecal antes del trasplante y vigilarlo por 6 meses ACICLOVIR 800 mg cada 12 horas.

### **Infección bacteriana según períodos del TPH**

- El riesgo de infección bacteriana y también la epidemiología varían mucho en relación con los períodos del pos-TPH. La tabla adjunta muestra los factores predisponentes, infecciones y microbiología según el período del pos-TPH. En el período preinjerto (o pre-implante) la neutropenia y la mucositis secundaria a la QT de acondicionamiento son las características predominantes. (45)

Esto predispone al desarrollo de bacteriemia de foco endógeno facilitado por la pérdida de barrera mucosa, ya sea de foco oral o, más comúnmente, de foco intestinal. También en este período, dado que el paciente es portador de CVC frecuentemente manipulados, la bacteriemia de catéter es frecuente. En este período también pueden aparecer otras infecciones bacterianas como neumonía, sinusitis, proctitis o infecciones de piel y partes blandas. Los TPH con AIR, al asociarse a menor mielosupresión y toxicidad mucosa, pueden asociarse a menor riesgo de infección en este período. Por el contrario, los TSCU se asocian a un implante y reconstitución inmunes retardados, aumentando el riesgo de infecciones.

- La fase intermedia abarca desde el injerto hasta aproximadamente el día +100 post TPH.
- Durante esta fase intermedia, los principales factores de riesgo de infección son los CVC, la EICR y el TIS asociado, y la falta de reconstitución inmune. En la fase tardía (+100 días postTPH), la falta de reconstitución de la inmunidad celular y humoral predispone principalmente a infecciones por gérmenes encapsulados, especialmente *Streptococcus pneumoniae* y *Haemophilus influenzae*.
- Asimismo, el foco, la etiología y el pronóstico de los pacientes con bacteriemia varían según el período del trasplante (Puerta-alcalde, 2021). Este hecho es relevante porque las tasas de tratamiento. ATB empírico inadecuado, la presencia de shock y la mortalidad pueden ser mayores en los episodios que acontecen más tardíamente en relación con el TPH. Por tanto, en pacientes que en estas fases suelen manejarse de forma ambulatoria, es fundamental

promover la búsqueda inmediata de asistencia sanitaria ante la mínima sospecha de infección.

**Tabla N° 23. Epidemiología actual de la bacteriemia en el paciente receptor de TPH**

Fase	Factores de riesgo	Infecciones más frecuentes	Agentes más frecuentes
<b>Fase pre-implante (0-30 días)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Mucositis</li> <li>- Neutropenia</li> <li>- Aplasia células B y T</li> <li>- Asplenia funcional (si TBI) - Alteración de las barreras cutáneas (CVC)</li> <li>- Alteración del microbioma</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Bacteriemia relacionada con CVC</li> <li>- Bacteriemia de foco endógeno</li> <li>- Neutropenia febril sin foco</li> <li>- Enterocolitis neutropénica (tiflitis)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Tasas similares de CGP y BGN</li> <li>- Estafilococos coagulasa</li> <li>- Negativos, E. coli, P. aeruginosa, Enterococcus spp., Klebsiella spp.</li> </ul>
<b>Fase intermedia (30-100 días)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Alteración células B y T</li> <li>- Asplenia funcional</li> <li>- EICR y su tratamiento</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Bacteriemia</li> <li>- Neumonía</li> <li>- Sinusitis</li> <li>- Celulitis</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Mayor proporción de BGN y candidemia</li> <li>- E. coli, P. aeruginosa, otros</li> </ul>
<b>Fase tardía (&gt;100 días)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Alteración funcional LB y LT</li> <li>- EICR y su tratamiento</li> <li>- Hipogammaglobulinemia</li> <li>- Asplenia funcional</li> <li>- Reconstitución inmune</li> <li>- Alteración de la opsonización</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Neumonía</li> <li>- Bacteriemia</li> <li>- Sinusitis</li> <li>- Celulitis</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Alta frecuencia de gérmenes encapsulados: S. pneumoniae, H. influenzae, N. meningitidis. - Menos frecuentes: micobacterias, Listeria, Nocardia, Legionella</li> </ul>

**Fuente:** Adaptado de: Tomblin M, et al. Guidelines for preventing infectious complications among hematopoietic cell transplantation recipients: a global perspective. Biol Blood Marrow Transplant 2009 Oct;15(10):1143-238

La epidemiología de la bacteriemia en pacientes hematológicos ha estado en cambio constante en las últimas décadas. En los años 1960 y 1970, con el inicio de las terapias citotóxicas, los Bacilos Gramnegativos (BGN) eran los microorganismos más frecuentes, especialmente Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae y Pseudomonas aeruginosa. Durante los 1980, el uso de catéteres endovasculares de larga evolución, los cambios en los regímenes quimioterápicos y las terapias profilácticas antibióticas hicieron que hubiera un aumento significativo en la frecuencia de infecciones por Cocos Grampositivos (CGP).

No obstante, desde inicios del siglo XXI se ha observado una progresiva reemergencia de los BGN a nivel mundial, si bien la relación CGP/BGN varía mucho entre centros y según región geográfica. Pese a un descenso progresivo en su incidencia, los estafilococos coagulasa negativos siguen siendo los gérmenes más frecuentes, seguidos por E. coli, P. aeruginosa, Enterococcus spp. y K. pneumoniae. De forma reseñable, E. faecium ha desplazado a E. faecalis como agente etiológico más frecuente de la bacteriemia enterocócica. La bacteriemia por S. aureus es infrecuente en pacientes

hematológicos, causando <5% de los episodios en la mayoría de los estudios. La bacteriemia por estreptococos del grupo viridans se ha relacionado clásicamente con mucositis oral en el contexto de la quimioterapia, y típicamente se ha relacionado con un alto riesgo de desarrollar shock séptico y síndrome de distress respiratorio del adulto. No obstante, la incidencia de bacteriemia por estos estreptococos parece estar en claro descenso.

#### 4.6. Resistencia antimicrobiana

La resistencia antimicrobiana es una de las mayores amenazas de la salud global actual a nivel mundial. Los pacientes receptores de TPH están especialmente en riesgo de padecer infecciones por gérmenes multirresistentes debido a su alto consumo previo de antibióticos y a sus hospitalizaciones prolongadas y recurrentes. En los últimos años se ha reportado un creciente aumento en la resistencia antimicrobiana en esta población (Bow, 2013; Montassier, 2013). Esto es trascendente dado que los gérmenes multirresistentes se han asociado a una mayor tasa de tratamiento empírico inapropiado y a una mayor mortalidad (Rosa & Goldani, 2014; Martínez-Nadal, 2019). Los principales patógenos multirresistentes en esta población son los siguientes:

- Enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE): El mecanismo de resistencia más frecuente en enterobacterias es la producción de BLEE o la hiperproducción de Amp-C. En algunas series actuales sobre pacientes trasplantados, en torno al 20-30% de las enterobacterias son productoras de BLEE.
- Enterobacterias productoras de carbapenemasas: Entre las enterobacterias, la producción de carbapenemasas es más frecuente en *K. pneumoniae*. No obstante, al tratarse de enzimas que se transmiten por plásmidos, cualquier enterobacteria podría también, de forma secundaria, ser portadora de este mecanismo de resistencia. En un estudio prospectivo multicéntrico en Italia, la incidencia de infección por *K. pneumoniae* productora de carbapenemasas postTPH fue del 2%, y en otro estudio realizado en Nueva York, las enterobacterias productoras de carbapenemasas causaron el 5% de todas las bacteriemias en pacientes neutropénicos, con el 18% de las *K. pneumoniae* siendo resistentes al carbapenem (Satlin, 2016). No obstante, la tasa de enterobacterias productoras de carbapenemasas varía mucho según el centro, obligando a un detallado conocimiento de la epidemiología local. También es importante destacar que el tipo de carbapenemasa tiene una gran importancia en cuanto a los potenciales antibióticos activos. Básicamente, existen serin-carbapenemasas: *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC), (OXA), (GES) y metalocarbapenemasas: Veracruz Inhibitoria de Metallo (VIM), Nueva Delhi Metallo-betalactamasa (NDM), Imipenem-carbapenemasa (IMP).
- *Pseudomonas aeruginosa*: Es un germen típicamente asociado a infección en paciente neutropénico y hematológico, con una gran capacidad para adquirir mecanismos de resistencia a las diferentes familias de antibióticos. La *P. Aeruginosa* multirresistente (definida como aquella resistente a más de 3 familias de ATB) es un gran problema en muchos centros, llegando a representar el 50% de los aislamientos de *Pseudomonas* spp en algunos casos (Puerta-Alcalde, 2020). Además, la resistencia a los tratamientos empíricos recomendados en las guías de neutropenia febril (cefepime, piperacilina-tazobactam, meropenem) supera en muchos casos el 40%, suponiendo un gran reto clínico.
- Otros BGN no fermentadores: *Stenotrophomas maltophilia* es un germen poco frecuente pero que puede causar infección en pacientes trasplantados y que expresa una resistencia intrínseca a carbapenems y otros  $\beta$ -lactámicos. *Acinetobacter baumannii* puede causar algunos brotes de infección, ocasionalmente por cepas multirresistentes.

- *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina: el *S. aureus* es una causa infrecuente de bacteriemia en pacientes hematológicos. No obstante, en caso de producir infección hasta un 30-40% de los casos podrían ser cepas resistentes a la meticilina.
- *E. faecium* resistente a la vancomicina: la colonización por enterococos resistentes a la vancomicina es una gran amenaza en algunos centros especialmente en Estados Unidos. En pacientes hematológicos podría causar infecciones difíciles de tratar.

#### 4.7. Evaluación inicial del paciente receptor de TPH con fiebre

- En primer lugar, debe realizarse una historia clínica completa revisando los antecedentes de cultivos positivos previos, que permitirán identificar la colonización/infección por microorganismos multirresistentes, la toma de glucocorticoides, profilaxis antibiótica o la existencia de procedimientos quirúrgicos recientes.
- Se debe llevar a cabo un examen físico meticuloso y valorar cualquier mínimo signo y/o síntoma de infección. La exploración física focalizada debe repetirse diariamente si los síntomas persisten y siempre debe incluir el examen de la piel, los pliegues cutáneos, los genitales, la zona anal, los senos paranasales, la orofaringe y la zona de inserción de los catéteres vasculares.
- La falta de una respuesta inflamatoria adecuada hace que algunas pruebas de laboratorio no sean fiables o no estén plenamente validadas en los pacientes receptores de TPH. Aun así, se recomienda realizar una analítica completa con hemograma, ionograma, función renal y hepática, determinación de proteína C reactiva y valorar también añadir procalcitonina. La procalcitonina es más específica que la proteína C reactiva para infección bacteriana, si bien su valor en pacientes hematológicos es controvertido (Gudiol, 2020). Se deben realizar hemocultivos obtenidos de todas las luces de los CVC, así como de punción venosa periférica. Se debe realizar una radiografía de tórax aún en ausencia de síntomas. Según la clínica que presente el paciente se habrá de valorar también realizar un urocultivo, tinción de Gram y cultivo de muestras procedentes del potencial foco de infección (esputo, LCR, líquido pleural, exudado pericatóter, biopsia lesiones cutáneas), coprocultivo, determinación de toxina de *C. difficile* en heces, detección de antígeno de *Legionella* y *S. pneumoniae* en orina, etc. En caso de persistencia de la fiebre sin una explicación alternativa o en presencia de síntomas respiratorios, se recomienda realizar un TC tórax dada la baja sensibilidad de la radiografía simple en estos pacientes. Por último, según los síntomas del paciente podría realizarse también un TC senos paranasales, TC cerebral, TC abdominal, RM pélvica, FBS con LBA, o examen de fondo de ojo. También en los últimos años el PET/CT ha ganado importancia en el estudio del paciente febril sin foco, siendo una prueba con una alta sensibilidad.
- Tal y como se ha comentado previamente, aparte de la exploración física detallada y de las pruebas complementarias, es fundamental iniciar de forma precoz un tratamiento ATB empírico considerando la epidemiología local y los resultados microbiológicos previos.

#### 4.8. Tratamiento antibiótico empírico

Como se ha comentado previamente, el actual escenario de aumento global de las multirresistencias hace que la elección de un tratamiento con antibiótico empírico se haya convertido en un gran reto. Las tasas de tratamiento inadecuado, particularmente en la infección por *P. aeruginosa* o enterobacterias productoras de carbapenemasas, son mayores de lo deseable (MartinezNadal, 2019).

Esto es trascendente, dado que el tratamiento empírico inadecuado se ha relacionado con un aumento de la mortalidad, especialmente en las bacteriemias por BGN.

En la actualidad es imprescindible adecuar los tratamientos empíricos a la epidemiología local. Para ello es necesario establecer un programa que informe a los clínicos de las tasas de resistencia de los microorganismos aislados en los servicios de hematología y en especial en el programa de trasplante. De forma simplificada se podrían definir una serie de grupos de hospitales según esta información.

En aquellos centros donde la presencia de gérmenes multirresistentes sea muy escasa, las pautas convencionales reflejadas en la mayoría de las guías podrían seguir siendo óptimas.

En aquellos centros donde la prevalencia de enterobacterias productoras de BLEE sea elevada, considerar el tratamiento empírico con carbapenems. Las pautas empíricas con una cefalosporina antipseudomónica o piperacilina-tazobactam + un aminoglucósido podría ser válidas, aunque en el momento actual es controvertido si la amikacina o la piperacilina-tazobactam pueden ser igual de eficaces que los carbapenems en el tratamiento de los pacientes con enterobacterias productoras de BLEE, especialmente en aquellos neutropénicos.

Es importante, no obstante, destacar que aquellos centros de referencia nacionales que reciben pacientes de otros hospitales deben estar alerta con relación al hecho que la epidemiología de las infecciones del paciente visitado pueda estar en relación, no ya con la ecología del centro trasplantador, sino también como la del centro que deriva los pacientes.

En determinadas circunstancias, como un alto impacto ecológico o la presencia de algunas características determinadas, se podrían considerar otras pautas empíricas:

- En pacientes con una presentación clínica con mayor gravedad como son los pacientes con shock séptico o neumonía, y/o aislamientos previos de un BGN multirresistente, y/o la sospecha de una infección bacteriana en el transcurso de un tratamiento betalactámico se debe considerar el tratamiento empírico con ceftolozano-tazobactam o ceftazidima-avibactam, así como la adición de amikacina. En un futuro cercano, se deberá establecer el potencial papel sinérgico de una combinación de betalactámicos.
- En aquellos pacientes con aislamientos previos de gérmenes productores de metalcarbapenemasas las opciones terapéuticas son muy limitadas. La opción más probablemente activa sería la combinación de aztreonam con ceftazidima-avibactam. Otros antibióticos potencialmente activos en pacientes con carbapenemasas serían tigeciclina, amikacina, fosfomicina o colistina.
- El tratamiento empírico para CGP resistentes a los  $\beta$ -lactámicos convencionales (básicamente estafilococos coagulasa negativos, enterococos y *S. aureus* resistente a la meticilina) no ha demostrado mejorar el pronóstico de estos pacientes. Se recomienda considerar su uso en sospecha franca de infección de catéter.

En los últimos años, se ha generalizado la realización de frotis rectales para la detección de bacterias multirresistentes. Si bien aún no existe una gran evidencia científica al respecto, habría que considerar el tratamiento empírico del germen aislado en el frotis en pacientes con neutropenia febril. También la ausencia de gérmenes multirresistentes en el frotis rectal se puede utilizar para valorar la desescalada antibiótica. Un reciente ensayo demostró que es seguro desescalar e incluso retirar el tratamiento antibiótico empírico en pacientes que persisten neutropénicos cuando el paciente

está estable y afebril. Asimismo, también se ha demostrado que más del 90% de los hemocultivos son positivos en menos de 24 horas, y este porcentaje llega prácticamente al 100% cuando se consideran sólo los bacilos gramnegativos multirresistentes (BGN). En este escenario, el tratamiento antibiótico empírico inicial puede reevaluarse en apenas 24-48 horas, desescalando el antibiótico en ausencia de aislamientos o de focalidad clínica.

En los últimos años se ha generalizado la realización de frotis rectales para la detección de bacterias multirresistentes. Si bien aún no existe una gran evidencia científica al respecto, habría que considerar el tratamiento empírico del germen aislado en el frotis en pacientes con neutropenia febril. También la ausencia de gérmenes multirresistentes en el frotis rectal se puede utilizar para valorar la desescalada antibiótica.

Un reciente ensayo demostró que es seguro desescalar e incluso retirar el tratamiento antibiótico empírico en pacientes que persisten neutropénicos cuando el paciente está estable y afebril (Aguilar-Guisado, 2017). Asimismo, también se ha demostrado que >90% de los hemocultivos son positivos en menos de 24 horas, y este porcentaje llega prácticamente al 100% cuando se considera sólo los BGN multirresistente (Puerta-Alcalde, 2019). En este escenario, el tratamiento con antibioterapia empírico inicial puede reevaluarse en apenas 24-48 horas, desescalando el antibiótico en ausencia de aislamientos o de focalidad clínica.

#### **4.9. Infecciones específicas en el receptor de un TPH**

##### **Bacteriemia relacionada con el catéter**

La bacteriemia relacionada con el catéter es frecuente en los pacientes receptores de TPH. Se considera que el foco de la bacteriemia es un catéter cuando se cumplen las siguientes condiciones:

- Tras retirar el catéter, el cultivo de la punta muestra crecimiento del mismo germen que los hemocultivos.
- Existe un tiempo diferencial >2h para los hemocultivos extraídos del CVC respecto a los hemocultivos extraídos de una vena periférica. Por este motivo, es fundamental recoger hemocultivos de cada una de las luces del CVC y también de punción venosa periférica ante la sospecha de infección bacteriémica. Además del tratamiento con ATB, se recomienda la retirada inmediata del catéter cuando existe infección de la zona de inserción, trombosis séptica, endocarditis, inestabilidad hemodinámica, hemocultivos persistentemente positivos (>48-72h), y episodios causados por *S. aureus*, *P. aeruginosa* o *Cándida* spp.

En los últimos años se ha observado un aumento en las tasas de bacteriemias de catéter causadas por BGN, así como por BGN-multirresistentes, en pacientes neutropénicos oncohematológicos (Lendak, 2021). Esto podría asociarse además a un aumento del tratamiento con ATB empírico inapropiado y de la mortalidad. Por este motivo, la cobertura empírica para BGN ha de considerarse en la bacteriemia de catéter en esta población, especialmente en CVC de duración prolongada, pacientes de edad avanzada, y elevada presión antibiótica.

##### **Neumonía**

La neumonía es una complicación relativamente frecuente en pacientes receptores de TPH con incidencias que varían entre el 5-25% según las series. Además, la mortalidad global de los pacientes con neumonía es muy elevada.

La neumonía bacteriana en pacientes receptores de TPH, especialmente en aquellos neutropénicos, es un potente predictor de infección por *P. aeruginosa* sin olvidar los gérmenes habitualmente causantes de neumonía como *S. pneumoniae*. Otras entidades que considerar en este contexto son la neumonía por *Legionella*, la neumonía por *Stenotrophomas maltophilia* en paciente intubado, y la neumonía por *Nocardia* en pacientes con tratamiento corticoideo. Si bien la neumonía por *S. aureus* meticilín resistente es muy infrecuente, se recomienda descartar la colonización mediante un frotis nasal de cara a valorar la cobertura antibiótica (ATB).

En un estudio español llevado a cabo por la Red de Estudio de la Infección en el trasplante (RESITRA) se evaluaron 112 episodios de neumonía en pacientes receptores de TPH. De los 72 (64%) casos con diagnóstico etiológico, el 44% fueron infecciones bacterianas, el 29% fúngicas y el 19% virales. *E. coli* y *P. aeruginosa* fueron los agentes bacterianos más frecuentes, mientras que *S. pneumoniae* causó sólo el 5% de los episodios (Aguilar-Guisado, 2011).

En muchas ocasiones, la fiebre y/o la hipoxemia pueden ser los únicos hallazgos, por lo cual se recomienda la realización precoz de un TC tórax y considerar la realización de una FBS según los hallazgos.

### **Tiflitis o enterocolitis neutropénica**

La tiflitis o enterocolitis neutropénica es una entidad grave, con fisiopatogenia desconocida, que cursa con fiebre y dolor abdominal, típicamente en la fosa ilíaca derecha. Los síntomas típicamente aparecen en torno a la 2<sup>a</sup>-3<sup>a</sup> semana después de recibir tratamiento citotóxico, y el TC abdominal suele mostrar engrosamiento de la pared cólica, dilatación intestinal y realce de la mucosa. El tratamiento, se suele basar en el reposo digestivo y tratamiento con ATB para cubrir flora entérica. No obstante, la pauta idónea de tratamiento con ATB, así como la duración del mismo no están bien definidas.

### **Diarrea por *Clostridioides difficile***

Al igual que con los gérmenes multirresistentes, la alta presión antibiótica y los ingresos prolongados, hacen que los pacientes receptores de TPH tengan un elevado riesgo de colitis por *C. difficile*. Aunque la clínica puede ser leve, pueden ocurrir complicaciones graves como megacolon tóxico y perforación. Además, la recurrencia posterior es frecuente. Si bien cualquier ATB puede asociarse al desarrollo de colitis por *C. difficile* el mayor riesgo se ha observado con el uso de clindamicina, cefalosporinas de 3<sup>a</sup> generación, penicilinas de amplio espectro, y fluoroquinolonas. En la actualidad, el uso de metronidazol ya no está indicado en el tratamiento de esta entidad. El tratamiento de elección sería vancomicina oral, o fidaxomicina en aquellos casos más graves o con mayor riesgo de recurrencia (Kelly, 2021). El bezlotoxumab es un AcMo humanizado que neutraliza la actividad de la toxina de *Clostridioides*, y previene así las recaídas en las 12 semanas siguientes al tratamiento. Esto podría ser especialmente relevante en pacientes hematológicos, que previsiblemente recibirán nuevas tandas de ATB en el futuro, y presentan por este motivo un alto riesgo de recaída.

## **5. Prevención de las enfermedades bacterianas en el paciente receptor de TPH**

Las medidas generales de prevención de la infección incluyen la higiene personal, el lavado con clorhexidina, el uso de habitaciones individuales con filtros de alta eficiencia (HEPA), idealmente, los CVC han de colocarse por equipos especializados, evitando el acceso femoral, y realizando curas con clorhexidina. Además, las estrategias de control de infección y optimización del uso de ATB son fundamentales para reducir la presión de selección y el riesgo de infección por gérmenes multirresistentes.

La profilaxis con quinolonas en pacientes neutropénicos de alto riesgo es un tema muy controvertido. Los posibles perjuicios de la profilaxis serían el riesgo de efectos secundarios (incluyendo diarrea por *C. difficile*), y la colonización por gérmenes multirresistentes. No obstante, es complejo atribuir el riesgo únicamente a la profilaxis en pacientes que reciben otros múltiples tratamientos. Por otra parte, la profilaxis antibiótica se ha relacionado en diferentes estudios a una menor incidencia de bacteriemia, y de hecho, en un meta-análisis publicado en 2010 demostró una reducción significativa no sólo de los episodios de bacteriemia, sino también de los episodios de fiebre, y de la mortalidad global (Gafer-Gvili, 2012).

En los períodos tardíos postTPH (>100 días), las bacterias encapsuladas son los patógenos más frecuentes. En este período será importante la reposición de inmunoglobulinas en pacientes con hipogammaglobulinemia importante (niveles de IgG séricos <400 mg/dL), así como la vacunación sistemática:

**Tabla N° 24. Prevención de las enfermedades bacterianas en el paciente receptor de TPH**

MESES POST-TPH	VACUNACIÓN	DOSIS
3 meses	- Neumocócica conjugada (13v)	1ª dosis
4.5 meses	- Neumocócica conjugada (13v)	2ª dosis
6 meses	- Neumocócica conjugada (13v)	3ª dosis
8 meses	- Meningo B	1ª dosis
12 meses	- Neumocócica 23v	4ª dosis
	- Meningo ACW135Y	1ª dosis
18 meses	- Meningo B	2ª dosis
	- Meningo ACW135Y	2ª dosis
En el caso de pacientes con EICR crónica, la 4ª dosis de vacuna antineumocócica deberá ser conjugada (13v), ya que es menos probable que respondan a la vacuna de polisacáridos. Se recomienda seguimiento de anticuerpos antineumococo cada 2 años si EICR crónica o ICT. Valorar dosis de recuerdo de Neumocócica 23v a los 6 años.		

Fuente: Adaptado de: Tomblin M, et al. Guidelines for preventing infectious complications among hematopoietic cell transplantation recipients: a global perspective. Biol Blood Marrow Transplant 2009 Oct;15(10):1143-238

### 5.1. Predicción del riesgo de infección e importancia de la microbiota

Existen diversos scores para calcular el riesgo de bacteriemia o de infección por un determinado patógeno en diversos escenarios (Viasus, 2020). Sin embargo, su uso es complejo y su precisión escasa si consideramos el momento inicial en que el paciente presenta fiebre y se ha de tomar la decisión sobre el tratamiento antibiótico empírico. Durante los últimos años, las nuevas técnicas estadísticas de machine learning e inteligencia artificial han demostrado su valor predictivo en distintos ámbitos médicos. El uso de machine learning utilizando información directamente extraída de los registros médicos informatizados ha permitido predecir con un 80% de certeza qué pacientes

tendrían una infección por BGN multirresistentes en el momento de la neutropenia febril (García-Vidal, 2021). En los próximos años es probable que la potencia y precisión de estas técnicas sea incluso mayor, revolucionando así la aproximación al paciente con neutropenia febril.

La composición de la microbiota intestinal se ha relacionado con múltiples patologías médicas y su interés en relación a los pacientes hematológicos está aumentando exponencialmente. En los últimos años, estudios llevados a cabo en el MSKCC de Nueva York fueron capaces de correlacionar la diversidad y la composición específica de la microbiota intestinal en diferentes momentos del TPH con el riesgo de los pacientes de presentar bacteriemia (Taur, 2012), e incluso con las tasas de mortalidad global post-TPH (Taur, 2014). Esto abre todo un horizonte de posibilidades de investigación e intervención en los próximos años en esta área.

La infección bacteriana y especialmente la bacteriemia, son frecuentes en los pacientes receptores de TPH. Los riesgos varían según las características del paciente y del trasplante.

Existe un cambio epidemiológico con un descenso de CGP y aumento de BGN, así como un preocupante aumento de los BGN multirresistentes. Es necesaria una aproximación protocolizada en cuanto a la anamnesis, exploración física y pruebas complementarias, así como la consideración de patologías típicamente asociadas a estos pacientes. En el actual contexto de aumento las resistencias antibióticas, el tratamiento antibiótico empírico es un reto, y la inadecuación del mismo se asocia a mayor mortalidad. La elección del tratamiento empírico debe basarse en un minucioso conocimiento de la epidemiología local y de los aislamientos previos del paciente. La integración de los nuevos métodos estadísticos y de predicción, así como de la información aportada por los frotis rectales y por la composición de la microbiota, pueden ser importantes de cara a mejorar el pronóstico de estos pacientes. Por último, un abordaje multidisciplinar y consensuado de los pacientes (entre hematólogos, infectólogos, microbiólogos, radiólogos) mejora la calidad asistencial y el cuidado de estos pacientes tan complejos.

## 5.2. Quimerismo

Se define como quimerismo a la coexistencia en un mismo organismo de poblaciones celulares originarias de dos individuos genéticamente distintos. Para obtener quimerismo es preciso inducir en el receptor una situación de inmunodepresión que permita la supervivencia de las células del donante. Con el TPH alogénico se obtiene una situación de quimerismo, ya que el paciente trasplantado posee células de estirpe hematopoyética del donante. (46)

Según la existencia o ausencia de células hematopoyéticas del paciente tras el TPH se distinguen dos situaciones

- **Quimerismo completo**

Situación en la que todas las células hematopoyéticas proceden del Donante

- **Quimerismo mixto**

Coexistencia de células hematopoyéticas del Donante y del Receptor.

Quimerismo se realiza al inicio, o sea al mes, 3 meses y 6 meses, lo ideal realizarlo por STRs short tandem repeats (ADN microstélite) o por PCR.

## Indicaciones

Confirmación del implante de las células hematopoyéticas del D, preferentemente en LT y en CMN

- Diagnóstico diferencial entre fallo del implante secundario (quimerismo completo del D) y el rechazo inmunológico del injerto (quimerismo mixto LT), con implicaciones terapéuticas críticas (ejemplo “boost” de células CD34+ con DLT en el primer escenario o retrasplante en el segundo)
- Monitorización del implante hematopoyético, en especial en las modalidades de TPH con riesgo de recidiva o de fallo de implante (DLT, PSCU, disparidades HLA incluidos haploidénticos, aloTPH con AIR)
- Monitorización de la hematopoyesis tras el tratamiento de la recidiva mediante ILD
- Demostración del origen genotípico (donante/receptor) de las neoplasias tras TPH (ejemplo. linfomas asociados a VEB).

### 5.2.1. Métodos de estudio del Quimerismo

Aunque en las parejas donante/receptor con diferencia de sexo el análisis cuantitativo de los cromosomas X e Y en núcleos en interfase mediante hibridación in situ fluorescente (FISH) es una técnica válida, las técnicas basadas en la amplificación automatizada de polimorfismos de ADN mediante PCR se han consolidado como la principal herramienta para el estudio cuantitativo del quimerismo hematopoyético. Una muestra de sangre periférica de 5 – 10 mL suele ser suficiente para su estudio.

Los polimorfismos más empleados son los denominados secuencias polimórficas repetitivas STR (short tandem repeat ó microsatélites de ADN) (Thiede, 1999; Clark, 2015). Esta técnica (PCR/STR) permite distinguir ADN de dos individuos emparentados con una sensibilidad suficiente, siendo la del 5% constante (máximo 1%), por lo que se considera quimerismo mixto cuando el porcentaje de LT o de neutrófilos del R es superior al 5%. La PCR/STR es más informativa cuando se aplica en el estudio de subpoblaciones celulares (LT y neutrófilos), y de forma secuencial y frecuente (Miura, 2006). En estudios realizados con muestras celulares enriquecidas de subpoblaciones leucocitarias la sensibilidad de la técnica puede ser del 0,1 al 0,01% (Odriozala, 2013).

Más recientemente, varios estudios han comunicado el uso de la PCR cuantitativa a tiempo real (qPCR) con métodos basados en la detección de cortas inserciones/ deleciones (indel) o polimorfismos de nucleótidos (SNPs) para la cuantificación del quimerismo hematopoyético (Jiménez-Velasco, 2005; Bach, 2015). La sensibilidad de estos métodos es de forma constante inferior al 0,1%.

### Ventajas

La PCR/STR es la técnica validada y de referencia para el estudio del quimerismo hematopoyético en la práctica clínica.

- Precisa de pequeñas muestras de ADN, a diferencia de la qPCR que puede precisar muestras de ADN algo más generosas lo que puede limitar su utilidad cuando existen citopenias
- La qPCR es una técnica no validada hasta el momento en la práctica clínica de rutina. Más falsos positivos.

**Desventajas:**

- La baja sensibilidad de la PCR/STR respecto a la qPCR hace que para el uso de la técnica como predictiva de recidiva en pacientes con leucemias sin marcadores genéticos o moleculares sea más limitada que la qPCR.

**5.3. Complicaciones sistémicas del TPH****5.3.1. Fallo de injerto**

## Introducción y epidemiología

- El injerto hematopoyético se define como el primero de 3 días consecutivos con neutrófilos  $>0,5 \times 10^9/L$ , plaquetas  $>20 \times 10^9/L$  y Hb  $>80 \text{ g/L}$ , sin necesidad de transfusión.
- El fallo de injerto (FI) es una complicación grave que se manifiesta en forma de pancitopenia persistente tras el trasplante.
- La incidencia del FI es variable, dependiendo del tipo de trasplante. En TASP se estima del 1-3%. En alo-TPH familiar y de DnE se han reportado incidencias muy variables (2-20%), sin embargo, en estudios recientes se reporta 3-5%. En alo-TPH SCU 10% y en alo-TPH haploidéntico (HD) se estima en torno al 10%.

**5.3.2. Definición y clasificación**

Fallo de Injerto Primario: ausencia de recuperación de neutrófilos  $>0.5 \times 10^9/L$  en el día +28 (hasta el día +42 en TPH), plaquetas  $<20 \times 10^9/L$  y Hemoglobina  $<80 \text{ g/L}$ , y requerimiento de soporte transfusional. Ocurre en el auto- y alo-TPH. En el contexto del alo-TPH AIR, además es necesaria la documentación de la ausencia de injerto del donante.

Fallo de Injerto Secundario: pérdida de al menos dos líneas celulares en pacientes que habían presentado previamente injerto hematopoyético sin otras causas (EICR, infecciones, toxicidad farmacológica, recidiva de la enfermedad, etc.). Más frecuente en el talo-TPH. En el contexto del AIR, también la presencia de  $<5\%$  de células del donante tras haber alcanzado un nivel superior al 5%.

Función del injerto pobre: presencia de al menos dos citopenias importantes (Hb  $<10 \text{ g/L}$ , plaquetas  $<30 \times 10^9/L$ , neutrófilos  $<1 \times 10^9/L$ )  $>2$  semanas, en pacientes con quimerismo completo del donante (se acepta un pequeño porcentaje de quimerismo mixto [QM]) en ausencia de otras causas (infecciones, EICR, toxicidad farmacológica, etc.).

Rechazo del injerto: concepto fisiopatológico que se hace referencia al proceso que dificulta la proliferación, o elimina los PH del donante debido a una respuesta del sistema inmune residual del donante.

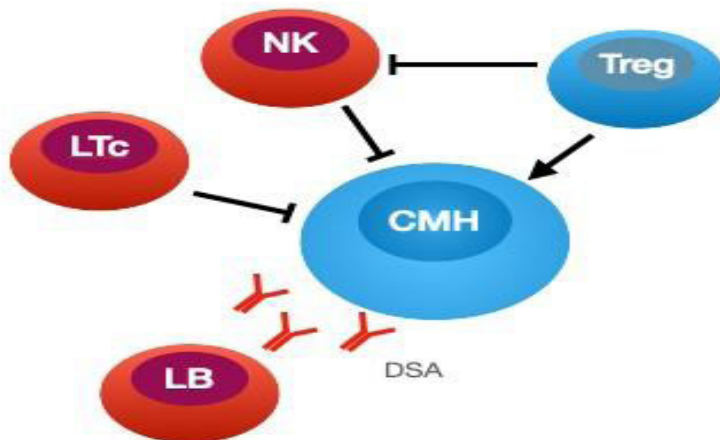
**5.3.3. Etiopatogenia y factores de riesgo de Fallo de Injerto (FI)**

La etiología del FI es compleja y multifactorial. Es frecuente identificar más de una única causa asociada, se considera que existe un componente inmune por el cual el sistema inmune del paciente es capaz de eliminar al del donante (Masouridi-Levrat, 2016).

- El FI esta mediado por una respuesta inmune producida por células NK, LT y LB (mediado por producción de Ac. específicos frente a antígenos HLA del paciente) residuales del donante frente a los PH del receptor.

- También ocurre una falta de inmunomodulación de LT reguladores (Figura N° 3). Sólo aplicable a Alo-TPH.
- En el injerto pobre se postula que se produce una inflamación crónica por INFg y TNFa, que impide proliferación de los PH y causa apoptosis. Implicada la vía de señalización Fas/FasL. Respuesta inmune no restringida a MHC.

**Figura N° 3 Célula madre hematopoyética; Treg: Linfocitos T reguladores**



Fuente: Enric Carreras, Montserrat Rovira y David Valcarcel. Manual de Trasplante Hematopoyético y Terapia celular 2022

Bases inmunológicas del FI., las flechas indican efecto facilitador y las líneas discontinuas efecto inhibitorio.

**Factores de riesgo**

En general la presencia un único factor puede no ser suficiente de forma aislada para producir FI, y es habitual que se presenten diversos factores de forma combinada. En la tabla adjunta se enumeran los factores más importantes relacionados con el fallo de injerto.

**Tabla N° 25. Factores Relacionados con los PH**

PROGENITORES HEMATOPOYETICOS	FACTORES
<b>Cantidad insuficiente de progenitores</b>	<p>No existe un claro límite inferior.</p> <p>A modo de recomendación se establecen las siguientes dosis de PH CD34<sup>+</sup>:</p> <p>TASP &gt;2 x10<sup>6</sup>/kg</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Alo-TPH familiar idéntico: &gt;3-4 x10<sup>6</sup>/kg</li> <li>- Alo-DNE: &gt;4-6 x10<sup>6</sup>/kg</li> <li>- Alo TSCU: &gt;1 x10<sup>5</sup>/kg (nunca inferior a 0,7 x10<sup>5</sup>/kg)</li> <li>- Alo TPH MO: &gt;4 x10<sup>8</sup> TNC/Kg (no óptimo ≤2 x10<sup>8</sup> TNC/kg)</li> </ul>
<b>Calidad no optima de los PH</b>	<p>Fármacos utilizados en el tratamiento previo pueden tener impacto negativo en la capacidad proliferativa de los PH (BCNU, melfalán, lenalidomida). La edad avanzada del donante se asocia a una menor cantidad de células recolectadas y una menor capacidad proliferativa de los PH.</p>

<b>Fuente de progenitores</b>	De mayor a menor el riesgo de fallo de injerto: SCU > MO > SP. Sobre todo, relacionado con retraso en el injerto. Sólo en el caso de alo-DnE, el uso de PH de MO se asocia a mayor tasa de FI.
<b>Esplenomegalia</b>	En casos de esplenomegalia masiva puede estar recomendada la esplenectomía. En pacientes con mielofibrosis también puede realizarse irradiación esplénica o tratamiento con ruxolitinib (hay que tener en cuenta el efecto rebote al retirar ruxolitinib).
<b>Manipulación del inóculo</b>	La DT ex vivo puede asociar mayor riesgo de FI. A menor cantidad de LT del inóculo, mayor riesgo de FI.

Fuente: Enric Carreras, Montserrat Rovira y David Valcarcel. Manual de Trasplante Hematopoyético y Terapia celular 2022

### Factores relacionados con el nicho:

**Tabla N° 26. Factores Relacionados con factores relacionados con el Nicho**

FACTORES	CARACTERÍSTICAS
<b>Fibrosis medular</b>	Dificulta el homing de los PH a la MO.
<b>Infiltración medular</b>	Hemopatías malignas con infiltración MO pueden ser causa de fallo medular.
<b>Daño del microambiente</b>	Tratamientos previos, (tanto QT como RT). Sobrecarga férrica.

Fuente: Enric Carreras, Montserrat Rovira y David Valcarcel. Manual de Trasplante Hematopoyético y Terapia celular 2022

### Factores relacionados con la enfermedad y tratamientos previos:

**Tabla N° 27 Factores Relacionados con la Enfermedad y Tratamientos Previos**

FACTORES	CARACTERÍSTICAS
<b>Tipo de enfermedad</b>	Las enfermedades congénitas (talasemia, drepanocitosis) y los SMD o SMP tienen un riesgo elevado en comparación con las LA.
<b>Enfermedad</b>	Enfermedad activa y/o refractaria puede impedir injerto óptimo
<b>Tratamientos previos</b>	Tienen impacto en la reconstitución inmune posTPH y por lo tanto pueden producir daño sobre PH, dificultar su obtención y reducir su capacidad proliferativa en el contexto del trasplante autólogo.  Pueden producir daño en microambiente (alo-TPH y TASP).
<b>Tiempo desde el diagnóstico</b>	Tiempo diagnóstico-trasplante >1-2 años. Posiblemente en relación a un mayor número de tratamientos previos que pueden producir daño medular o transfusiones que pueden generar Ac anti-HLA.

Fuente: Enric Carreras, Montserrat Rovira y David Valcarcel. Manual de Trasplante Hematopoyético y Terapia celular 2022

## Factores Inmunológicos:

**Tabla Nº 28. Factores Inmunológicos**

FACTORES	CARACTERÍSTICAS
<b>Diferencias HLA</b>	A mayor grado de incompatibilidad mayor riesgo teórico de FI, sin embargo los estudios más recientes utilizando estudios de HLA AR no encuentran diferencias en FI entre 7/8 y 8/8, tanto en AMA o AIR
<b>Tipo de Donante</b>	Alo-TPH de DnE asocia mayor FI comparado a DE HLA idéntico.
<b>Anticuerpos anti-HLA</b>	Ac anti-HLA 10-30% de los pacientes. Existen varios métodos de detección. La presencia de Ac anti-HLA (-A, -B, -C, -DR, -DQ, -DP) específicos del donante se asocia a un mayor riesgo de FI (ver desesibilización apartado 4). La intensidad de los Ac Anti-HLA tiene importancia, y aunque no existe un acuerdo general se puede establecer: Positivo: MFI >1000 Alto riesgo: MFI > 5000 Muy alto riesgo MFI >15000. En estos casos se debe intentar usar otro donante ya que se considera difícil eliminar el Ac con las técnicas disponibles. Individualizar cada caso.
<b>Incompatibilidad ABO</b>	La incompatibilidad mayor de grupo se asocia a mayor riesgo de aplasia de serie roja, pero no parece asociar mayor tasa de FI.

Fuente: Enric Carreras, Montserrat Rovira y David Valcarcel. Manual de Trasplante Hematopoyético y Terapia celular 2022

## Factores relacionados con la técnica del TPH y sus complicaciones:

**Tabla Nº 29. Factores relacionados con la técnica del TPH**

FACTORES	CARACTERÍSTICAS
<b>Acondicionamiento</b>	El alo-TPH AIR se asocia a un mayor riesgo de FI. Es necesario controlar el quimerismo de LT y en caso de QM (<25-50%) se recomienda intervenir por el alto riesgo de FI secundario asociado a esa situación.
<b>Inmunosupresión postTPH</b>	Una inmunosupresión insuficiente aumenta el riesgo de FI. En general las combinaciones más frecuentemente utilizadas basadas en un ICN (CsA, Tacro) y agente anti-proliferativo (MTX, MMF, Siro) o la CyPT, son suficientes para garantizar el injerto.
<b>Técnica de criopreservación, calidad PH</b>	Problemas relacionados con el proceso obtención o de criopreservación y/o transporte del producto. Se pueden usar unos criterios de calidad para evaluar la viabilidad celular (1). • <b>Viabilidad</b> (Ej. 7-Aminoactinomicina D (7-AAD) de la población CD45/CD34 o azul tripano): – Producto en fresco: Sangre periférica: >95% MO: >90% – Crioviales del producto congelado: SP/MO: >50%. El valor habitual es >70% • <b>Unidades formadores de colonias (CFUs)</b> : No es un criterio de liberación universal por todos los laboratorios de procesamiento, su uso puede estar indicado en validaciones, en productos criopreservados con más de 2-5 años, o en productos con una dosis de CD34 baja (Ej. MO con <2 x10 <sup>6</sup> CD34/kg). – El valor esperado (GM/kg) es 1-1.5 log menos que la dosis de CD34/kg.
<b>Fármacos mielotóxicos</b>	Ganciclovir, MTX, cotrimoxazol.
<b>Desarrollo de EICR</b>	De causa inmune mediada por citocinas inflamatorias.
<b>Infecciones víricas</b>	CMV, HHV-6, HHV-8, parvovirus.

Fuente: Enric Carreras, Montserrat Rovira y David Valcarcel. Manual de Trasplante Hematopoyético y Terapia celular 2022

## 5.4. Estrategias para evitar el FI

### 5.4.1. Pre-trasplante

- Evitar aloinmunización: Trasfusión de componentes sanguíneos desleucotizados e irradiados en los meses previos al TPH (desde que se establece la indicación de TPH).
- QT de rescate pre-TPH: Evitar QT basadas en BCNU y/o Mel previas a movilización que pueden dificultar la recogida de PH o deteriorar su calidad. En caso de uso lenalidomida, dejar 4 sem hasta movilización.
- Garantizar calidad de PH pre-TPH: Asegurar recuento óptimo de PH CD34+ previo al TASP y en caso de duda valorar. Valorar CFUs y/o viabilidad celular. En productos criopreservados, comprobar viabilidad en informe criopreservación antes de iniciar acondicionamiento.
- Estudio de AcAnti-HLA: En todos los trasplantes con alguna diferencia HLA estudiar presencia de Ac. anti-HLA y evitar donantes con Ag frente a los que el receptor esté sensibilizado.
- Estrategias de desensibilización de Ac. Anti-HLA: Existen distintas pautas de eliminación de Ac anti-HLA, que varían según si Ac anti-HLA clase I ó II. Usualmente los protocolos de desensibilización combinan varias de las siguientes estrategias:
- Inhibición de la producción de Ac.: Rituximab, una dosis de 375 mg/m<sup>2</sup> administrado unos días antes del TPH.
- Adsorción de Ac. mediante la infusión de plaquetas con el mismo HLA frente al que el paciente tiene los Ac. Por ejemplo, puede realizarse el día previo a la infusión.
- Plasmaféresis: Pre-TPH, varias pautas (por ejemplo -17 a -10 o el día previo a la infusión), puede usarse post-TPH
- Administración de IgIV a altas dosis: 100 mg/kg.
- Back-up autólogo: No hay recomendaciones claras al respecto. Se puede valorar en casos de manipulación del injerto. Las series reportadas sugieren que su uso es muy escaso.
- Pre-selección de una segunda unidad SCU: En pacientes que reciban un TPH de SCU/ DH puede ser recomendable tener pre-identificado un donante/unidad de SCU que pueda usarse de forma inmediata en caso de FI. También es recomendable tener identificado y estudiado (incluyendo estudio de Ac. anti-HLA) un donante haploidéntico.
- Donante: En la medida de lo posible, evitar diferencias HLA y seleccionar donantes más jóvenes.

### 5.4.2. Durante y posterior al trasplante

- Acondicionamiento: El uso de AMA reduce el fallo de injerto.
- Uso de ATG/ICT: En pacientes de alto riesgo de FI valorar la adición al acondicionamiento de ATG (4-6 mg/kg) o dosis bajas de ICT (2-4 Gy) o irradiación linfoide total.
- Factores de crecimiento: G-CSF mejora recuento neutrófilos (puede empeorar recuperación plaquetar y se ha asociado a un aumento de EICR en algunas series). Análogos TPO: Ausencia de datos prospectivos, algunas experiencias favorables y poca toxicidad descrita.

- Evaluación de Quimerismo: En alo-TPH AMA se alcanza QM donante rápidamente. Alo-TPH con DT asocian QM LT durante varios meses-años. En alo-TPH AIR, estudio seriado de quimerismo LT y gránulos hasta alcanzar QC donante de LT. En alo-TSCU quimerismo de médula ósea día +15 <65% es predictivo de fallo de injerto.
- Evitar fármacos mielotóxicos: Uso de rescate folínico cuando se use profilaxis de EICR con MTX. Evitar uso de cotrimoxazol tras infusión hasta recuperación hematopoyética (alternativa: pentamidina inhalada (pero no protege de toxoplasma), dapsona o azitromicina). Evitar el uso de ganciclovir hasta recuperación hematopoyética (alternativa: foscarnet o letermovir).

### 5.4.3. Opciones terapéuticas en caso de FI

#### FI en TASP:

- Back-up autólogo: En caso de disponer es la opción de elección. A considerar también en pacientes con pacientes con pancitopenia prolongada tras terapia CAR.
- Factores de crecimiento: G-CSF mejora recuento neutrófilos (puede empeorar recuperación plaquetar) Análogos TPO: Ausencia de datos prospectivos, algunas experiencias favorables.
- TPH Alogénico: Si se requiere con urgencia plantear alo-TPH DH (o alo-TSCU).

#### FI en alo-TPH

- Factores de crecimiento (G-CSF o análogos TPO) ante la sospecha FI, aunque no revierten un FI instaurado.
- Modificar IS: En caso de QM se puede aumentar la IS (alo-TPH por aplasia medular) o reducir/suspender (QM tras Alo-TPH con AIR) para revertir el QM.
- ILD: En casos de QM total o de LT progresivo si la suspensión de la inmunosupresión no tiene efecto. La dosis inicial ILD es variable según el tipo de donante (ver capítulo 3.7).
- Segundo Alo-TPH (TPH2): Aunque no hay gran evidencia al respecto, en nuestra opinión, es preferible, si no comporta retraso en el TPH, elegir distinto donante si FI primario. El empleo de DH en esta situación puede ofrecer la ventaja del rápido acceso, y las experiencias reportadas son favorables en cuanto a injerto hematopoyético (descartar presencia de anticuerpos anti-HLA es imprescindible en este caso). El TPH2 siempre ha de ir acondicionado, aunque se recomienda que este ha debería ser de intensidad reducida. Valorar añadir ICT para mejorar injerto. Edad avanzada, mal status del paciente y afectación importante de algún órgano asocian peor SG.

#### Injerto pobre:

- Factores de crecimiento: G-CSF mejora recuento neutrófilos (puede empeorar recuperación plaquetar) Análogos TPO: Ausencia de datos prospectivos, algunas experiencias favorables.
- Infusión / Boost de PH CD34+: Infusión de PH movilizados y tras selección positiva de CD34 +/- DLT in vivo. No requiere acondicionamiento. Es recomendable esperar 1-2 meses para descartar que no se trate de una situación transitoria o reversible. Pacientes con citopenias en las tres series asocian menos SG a los 5 años comparado a  $\leq 2$  citopenias.

## Alteraciones gastrointestinales

### Náusea y vómitos

Secundarios al acondicionamiento, desde el inicio del acondicionamiento hasta varios días tras finalizar el mismo.

- La capacidad emetogénica es distinta según los esquemas de acondicionamiento Cy/ICT > Bu/Cy > Fluda/Bu > BEAM/CBV > MEL. Con Cy/ICT es cercana al 100%.

Se distinguen dos periodos:

- Agudo: Primeras 24 horas tras el inicio de la QT; son mediados por serotonina; fármacos útiles (setrones –anti-5HT3-) y antagonistas sustancia P como el (aprepitant).
- Demorado: Hasta 2 – 3 días tras finalizar acondicionamiento; mediados por sustancia P; fármacos útiles (esteroides, aprepitant, setrones y olanzapina fundamentalmente). Peor control que las náuseas y vómitos del “periodo agudo”

Mejor prevenir que tratar. La profilaxis debería extenderse 2 – 3 días tras el fin del acondicionamiento.

Las náuseas tienen un peor control que los vómitos.

Antagonistas sustancia P (aprepitant, fosaprepitant). Existen otros, pero con muy poca experiencia en TPH. Preferible vía IV, aunque algunos estudios han mostrado buenos resultados con administración oral. Los setrones pueden prolongar el intervalo QT, especialmente con otros fármacos utilizados en el TPH o en presencia de hipokaliemia o hipomagnesemia. Palonosetrón pudiera tener una mayor eficacia que los otros setrones. [3] Bien establecida la seguridad del uso de aprepitant durante 5 – 7 días. Algunos estudios sugieren un incremento en la tasa de infecciones. Fosaprepitant puede producir flebitis si se administra por vía periférica. Olanzapina puede ser especialmente útil en el control de las náuseas en el periodo demorado. Usar con precaución en pacientes con Diabetes tipo II.

### Otras situaciones:

Suelen ocurrir más allá de las dos semanas postTPH:

- EICR aguda intestinal de localización proximal. Se ve a partir del injerto y responde a esteroides/ tratamiento de la EICR
- Mucositis/esofagitis por Cándida y/o virus del grupo herpes: tratamiento específico — Fármacos: Imipenem, cotrimoxazol, AnB, inmunosupresores, DMSO, etc.

MUCOSITIS: Puede ser asociada a la neutropenia y a EICHR. Incidencia muy variable en función factores riesgo (Chaudhry, 2015), con etiología: Acondicionamiento, Infecciones (bacterias, hongos, virus)

### EICR aguda y crónica.

Grados de mucositis

- Grado I (Asintomática)
- Grado II (Dolor y eritema)

- Grado III (Eritema y úlceras, pero puede tomar dieta sólida)
- Grado IV (Eritema extenso y úlceras, sólo tolera dieta líquida)
- Grado V (Imposibilidad para dieta oral, precisa nutrición parenteral)

#### Prevención

Revisión oral por odontólogo previo al trasplante, buena higiene oral:

- Protección de labios con cremas protectoras (vaselina, lanolina)
- Cepillado de dientes suave, adaptado al grado de mucositis, con dentífrico
- Enjuagues con suero salino/solución bicarbonatada (2 cucharadas soperas en 250 mL de agua)
- Evitar, en enjuagues, preparados comerciales con alcohol.
- Sin eficacia demostrada: Profilaxis antibiótica, clorhexidina (0,12 – 0,2%; eficaz en disminuir caries e infecciones orales), GM-CSF, pilocarpina, geles de histamina, pentoxifilina, claritromicina, etc.

#### 5.4.4. Profilaxis de las infecciones

##### Factores de riesgo

Los factores de riesgo de infección en los receptores de un TPH se pueden dividir en aquellos relacionados con el paciente como pueden ser la edad avanzada, comorbilidades, enfermedad hematológica (AMG, enfermedad activa al trasplante) y la presencia de infecciones previas; y los relacionados con el trasplante como la neutropenia, alteración de las barreras mucosas (mucositis y accesos venosos centrales) y la alteración de la inmunidad celular y humoral.

La alteración de la inmunidad celular y humoral tiene una duración variable, de meses a años, en función del tipo de TPH (autólogo vs alogénico), fuente de PH (SCU > MO > SP), grado de compatibilidad (DnE > haplo > hermano HLA id), profilaxis de EICR y empleo de DLT; y presencia y tratamiento de la EICR. La alteración de la inmunidad celular predispone a infecciones víricas mientras que la humoral a infecciones por bacterias encapsuladas. Métodos rápidos y sencillos para valorar la reconstitución inmune son la determinación de CD4, la determinación de inmunoglobulinas y la demostración de un incremento en los anticuerpos antígeno específicos después de vacunación o infección.

##### Cronología de las infecciones en el TPH

Según el factor de riesgo predominante, se puede dividir el posTPH en tres periodos, cada uno de ellos lleva asociado una predisposición a infecciones por determinados patógenos (ver Figura 1).

En el TPH autólogo el riesgo de infección casi desaparece tras la resolución de la neutropenia, salvo en aquellos casos que hayan recibido o estén recibiendo TIS (ATG, alemtuzumab, análogos de purinas, trasplante de órgano sólido previo) en los que el riesgo de desarrollar infecciones se asemeja al del alo-TPH.

## Profilaxis de infecciones

Según el origen del patógeno se pueden dividir las infecciones como aquellas de origen endógeno, donde el patógeno proviene del mismo organismo, y las infecciones de origen exógeno donde el microorganismo proviene del ambiente que rodea al paciente.

Ejemplos de infecciones endógenas incluyen aquellas causadas por patógenos del tracto digestivo, piel, mucosas, árbol respiratorio o reactivaciones de agentes en estado latente. En estos casos se realizarán medidas de descontaminación o quimioprofilaxis, en cambio, para evitar infecciones exógenas se optimizará la prevención de la exposición o el aislamiento ambiental.

A continuación, se detallarán medidas profilácticas según el tipo de agente infeccioso.

### 5.4.5. Profilaxis de infecciones bacterianas

Endógenas:

**Tabla N° 30. Profilaxis de infecciones bacterianas**

Localización	Profilaxis
Cutánea	El lavado de manos es la principal medida preventiva. El paciente debe ducharse o bañarse diariamente, no es necesario el empleo de jabones antisépticos.
Oral	Se recomienda efectuar un examen odontológico, con reparación de endodoncias o extracciones dentarias si fuera necesario, al menos 2 sem antes de iniciar el acond. Determinar el estado serológico de VHS. Enjuagues orales con suero fisiológico alternando con bicarbonato sódico. Lavado de dientes con cepillo blando o esponja y dentífrico no irritante.
Intestinal	Fluoroquinolonas (levofloxacino 500 mg c/24h o ciprofloxacino 500 mg c/12h) en pacientes con neutropenia $\geq 7$ días; iniciadas tras el acondicionamiento (o en días -1 a +1) hasta $>0,5 \times 10^9/L$ neutrófilos. No existe acuerdo sobre su empleo en todas las modalidades de TPH, algunos autores lo limitan a pacientes de alto riesgo (alo-TPH). Dado el número creciente de BGN resistentes a quinolonas y la ausencia de impacto de esta profilaxis en la mortalidad reportado en un metaanálisis de estudios recientes, a diferencia de aquellos publicados anteriormente, hacen que esta medida esté en revisión continua (Averbuch, 2017). Actualmente su uso se sigue recomendando, aunque debe valorarse en cada centro teniendo en cuenta sus riesgos-beneficios, la tasa de BGN resistentes a quinolonas junto con otra información epidemiológica local.

Fuente: Enric Carreras, Montserrat Rovira y David Valcarcel. Manual de Trasplante Hematopoyético y Terapia celular 2022

**Exógenas:**

Para evitar este tipo de infecciones se recomienda tomar precauciones de contacto y usar filtros HEPA.

Dentro de las precauciones de contacto la única medida preventiva claramente eficaz es el lavado de manos, con agua y jabón o soluciones alcohólicas, antes y después de entrar en contacto con

el paciente. El resto de las medidas (gorra, bata, polainas, etc.) son de dudosa eficacia. El empleo de mascarilla por parte de las personas que rodean al paciente es de interés si alguna de ellas se halla afecta de una infección respiratoria de vías altas, en estos casos es preferible evitar el contacto con el paciente. Deberá evitarse el contacto con personas infectadas o colonizadas por microorganismos patógenos o con peculiaridades que haga deseable su contención como *C. difficile*, enteropatógenos, *S pyogenes*, *S aureus* resistentes a cloxacilina, enterococos resistentes a vancomicina, BGN multirresistentes.

Aunque los filtros HEPA son capaces de retener bacterias son pocas las infecciones bacterianas transmitidas por vía aérea (*Chlamydia spp*, *Mycoplasma*, *Mycobacterium tuberculosis*).

Respecto a las dietas con bajo contenido bacteriano o neutropénicas, no hay una definición uniforme ni protocolos estandarizados y las recomendaciones varían entre centros. Estudios recientes no han demostrado una mayor eficacia en la prevención de infecciones ni en la supervivencia. La mayoría de los autores recomiendan un manejo adecuado en el procesamiento de los alimentos y una higiene de manos estricta durante su manipulación siguiendo las indicaciones de la FDA o Comisión Europea, más que una dieta neutropénica.

**Tabla N° 31. Manejo de alimentos y bebidas**

Manejo de alimentos	<p>Lavado de manos antes y después de la manipulación de alimentos.</p> <p>Limpieza de los utensilios de cocina.</p> <p>Manipulación de carne y pescado crudos por separado.</p> <p>Alimentos cocinados.</p> <p>Frutas y verduras crudas siempre peladas o lavadas con agua.</p> <p>Evitar carne, pescado, pollo, marisco o huevos crudo o poco hecho.</p> <p>Evitar quesos frescos y aquellos provenientes de leche no pasteurizada.</p> <p>Recalentar a &gt;80°C los alimentos precocinados.</p>
Manejo de bebidas	<p>Evitar agua de fuentes o manantiales.</p> <p>Evitar leche o zumos no pasteurizados.</p> <p>Emplear aguas municipales o agua embotellada.</p> <p>Permitir bebidas enlatadas o pasteurizadas.</p>

**Fuente:** Enric Carreras, Montserrat Rovira y David Valcarcel. Manual de Trasplante Hematopoyético y Terapia celular 2022

Hay que tener en cuenta que dietas demasiado restrictivas, más allá de las recomendaciones previas, pueden tener un impacto negativo en el estado nutricional y calidad de vida de los pacientes.

Otras medidas para la prevención de infecciones bacterianas son la administración de inmunoglobulinas IV en pacientes con hipogammaglobulinemia severa (IgG <400 mg/dL) e infecciones de repetición, la administración de profilaxis con penicilina (u otros agentes, según la resistencia local de ATB) en pacientes con EICR crónica o hipogammaglobulinemia para evitar las infecciones por gérmenes encapsulados y finalmente la vacunación.

#### 5.4.6. Profilaxis de las infecciones fúngicas

##### Endógenas

- En el auto-TPH: no se recomienda la profilaxis antifúngica en estos pacientes, aunque fluconazol 400 mg c/24h se puede considerar para prevenir infecciones orales por *Cándida*

durante el periodo de neutropenia (nivel de recomendación B-III). De administrarse fluconazol este debe suspenderse tras la recuperación de la neutropenia.

- En el alo-TPH: la profilaxis antifúngica es específica según el periodo postTPH:

### **Pre-implante o durante la neutropenia**

- Fluconazol 400 mg/d recomendado en centros con una baja incidencia de infección por hongos filamentosos (<5%) si se combina con una estrategia de diagnóstico precoz de infecciones por hongos filamentosos (biomarcadores y/o TC) o tratamiento antifúngico empírico que cubra hongos filamentosos (A-I). Centros con alta incidencia de infección por hongo filamentosos deben adoptar otras profilaxis.
- Posaconazol 300 mg/d (previa dosis de carga), no hay estudios del uso de posaconazol en el periodo pre-implante, se le asignó un nivel de recomendación B-II basado en estudios de pacientes neutropénicos con LMA/SMD.
- Voriconazol 200 mg c/12h (previa dosis de carga), nivel de recomendación B-I. Comparado con fluconazol no hubo diferencias en la incidencia de infección fúngica invasora (IFI), SG, aspergilosis invasiva, uso empírico de antifúngicos ni toxicidad entre las dos ramas. Un segundo estudio comparando voriconazol con itraconazol oral no mostró diferencias en la incidencia de infección fúngica ni en la SG. Voriconazol fue
- mejor tolerando y se pudo administrar durante un periodo de tiempo más prolongado con menos necesidad de administrar otros antifúngicos sistémicos.
- Itraconazol 200 mg c/24h IV, seguido de 200 mg c/12h vía oral, proporcionó mayor protección hacia infecciones por hongos filamentosos que fluconazol. Sin embargo, su uso se vio limitado por su tolerabilidad e interacciones farmacológicas. Nivel de recomendación B-I. Actualmente, debido a las alternativas actuales, está prácticamente en desuso.

### **Otros:**

- Micafungina 50 mg IV, hay poca evidencia en su uso como profilaxis, el nivel de recomendación es de B-I en centros con baja incidencia de infecciones por hongos filamentosas y de C-I en centros con alta incidencia.
- Combinación de AnB liposomal inhalada y fluconazol, no se recomienda en centros con baja incidencia (C-III), únicamente se podría recomendar en aquellos centros con alta incidencia, B-II.
- AnB liposomal IV, nivel de recomendación C-II.

### **Post-implante**

Principales factores de riesgo: EICR aguda y crónica y su tratamiento.

- Posaconazol 300 mg/d (previa dosis de carga), es el tratamiento de elección, nivel de recomendación A-I, basado en un gran estudio doble-ciego comparando fluconazol con posaconazol.
- Otros: voriconazol e itraconazol, nivel de recomendación B-I, micafungina nivel de recomendación C-II igual que anfotericina B liposomal inhalada.

- Dado las interacciones farmacológicas se recomienda monitorizar niveles séricos de posaconazol (niveles óptimos >0.7 mg/L en profilaxis, > 1 mg/L en tratamiento) y voriconazol (niveles óptimos 1-6 mg/L tanto en profilaxis como en tratamiento).
- Isavuconazol se ha aprobado para el tratamiento de la aspergilosis y mucormicosis, sin embargo, en ausencia de estudios comparativos no se puede dar ninguna recomendación en cuanto a su uso en profilaxis. Ventajas de isavuconazol son que presenta menores interacciones farmacológicas y menor toxicidad.
- En pacientes con antecedentes de infección por aspergillus presentan un elevado riesgo (30-50%) de reactivación durante el TPH, en estos casos es necesario realizar profilaxis secundaria hasta la recuperación de la neutropenia y la IS. La profilaxis secundaria se debe individualizar en cada caso dependiendo de la IFI previa.
- En pacientes que reciban profilaxis de EICR con sirolimus si se administra una profilaxis antifúngica con azoles se debe monitorizar de manera estricta los niveles de sirolimus para evitar su sobredosificación y toxicidad. Si se combina con voriconazol, por ejemplo, hay que reducir un 90% de la dosis de sirolimus. Otra opción podría ser realizar la profilaxis antifúngica con una equinocándina.

#### Exógenas:

- Dieta
- Evitar fumar marihuana.
- Los filtros HEPA son el método más efectivo para prevenir la adquisición hospitalaria de
- Aspergillus sp y otros hongos filamentosos al retener el 99.97% de las partículas de >0,3 micras
- Las mascarillas FFP3 retienen >97% de partículas >0.6 micras y pueden ser de utilidad para estar en ambientes sin aire filtrado, como por ejemplo salida de habitaciones, tránsito por el hospital, etc.
- Las conducciones del agua son reservorios de Aspergillus y otros hongos filamentosos que pueden ser inhalados, se recomienda máximo control microbiológico de estas zonas. La causa más frecuente de brotes de infección fúngica en los hospitales son las obras/trabajos de mantenimiento y las demoliciones. Es importante la toma de cultivos de vigilancia ambientales de manera periódica, y en caso de obras hospitalarias tomar todas las medidas de precaución necesaria y a ser posible cerrar las habitaciones si hay que hacer estas obras.

#### Profilaxis de la infección por Pneumocystis Jirovecii.

Indicado en todos los pacientes con auto- y alo-TPH. Se debe administrar una vez la cifra de neutrófilos sea  $>1 \times 10^9/L$  hasta  $\geq 6$  meses o mientras dure la IS.

- Trimetoprim-sulfametoxazol (TMP/SMX) 160/800 mg 2-3 días a la semana es el tratamiento de elección.
- Otros fármacos de segunda línea, en caso de intolerancia al TMP/SMX o contraindicación son: o Pentamidina inhalada a dosis de 300 mg c/28 días, se administrará la mitad de la dosis en decúbito y la otra mitad semisentado, para que llegue a los vértices pulmonares, debe administrarse broncodilatadores antes de la inhalación. El empleo de pentamidina inhalada en lugar de TMP/SMX comporta una mayor incidencia de pneumocistosis extrapulmonares y pulmonar en lóbulos superiores.

- Pentamidina IV dosis 4 mg/kg c/28 días (máximo 300 mg). o Dapsona 100 mg/día. Puede producir anemia, metahemoglobinemia y alteraciones neurológicas.
- Atovaquona 750mg c/12h.

### Profilaxis de las infecciones virales

#### Endógenas:

**Tabla N° 32. Profilaxis de las infecciones virales**

Agente	Medida Preventiva
Virus herpes simple (VHS)	<p>En todos los pacientes seropositivos:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Aciclovir: 800 mg c/12h (VO), 250 mg/m<sup>2</sup> c/12h (IV), 5 mg/kg c/12h (IV)</li> <li>• Valaciclovir 500 mg c/12h</li> <li>• Famciclovir 500 mg c/12h</li> </ul> <p>Desde el acondicionamiento hasta 1 mes postTPH.</p>
Virus varicela zoster (VVZ)	<p>En todos los pacientes seropositivos:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Aciclovir: 800 mg c/12h (VO)</li> <li>• Valaciclovir 500 mg c/12h (VO)</li> </ul> <p>Desde el acondicionamiento hasta mínimo 12 meses postTPH o hasta la retirada de la IS en caso de que al año aún los reciba.</p> <p>En pacientes seronegativos expuestos a VVZ se recomienda profilaxis con Ig específicas VZIg 0,2-1 mL/kg (&gt;40kg) en las primeras 96 h tras exposición. Si no está disponible la Ig (situación muy común) se recomienda profilaxis con aciclovir o valaciclovir, a iniciar lo antes posible y continuar durante 21 días.</p>
Citomegalovirus (CMV)	<p>En pacientes seropositivos:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Letermovir 480 mg c/24h (240 mg c/24h en pacientes que reciben CsA) (VO/IV)</li> <li>• Iniciado durante los primeros +28 días hasta el día +100.</li> <li>• En un estudio aleatorizado, doble ciego, letermovir vs placebo, letermovir demostró reducir significativamente la incidencia de infección citomegálica clínicamente significativa (definida como aquella que requiere iniciar tratamiento).</li> <li>• anticipado y/o enfermedad citomegálica), y un descenso de todas causas de mortalidad en pacientes CMV.</li> <li>• Dosis altas de aciclovir o valaciclovir junto con monitorización virológica y tratamiento anticipado.</li> <li>• Ganciclovir o foscarnet: únicamente en grupos de alto riesgo de enfermedad citomegálica, TSCU, haploidéntico con DLT.</li> </ul> <p>Se recomienda demorar el TPH en pacientes con enfermedad CMV hasta que esté adecuadamente tratada y utilizar profilaxis secundaria durante el TPH.</p> <p>En los pacientes que reciben un auto-TPH no debe aplicarse ninguna estrategia profiláctica. Sin embargo, se recomienda monitorización en pacientes con EAI, en los que reciben ATG en el acond. o en aquellos casos que han recibido Fluda, alemtuzumab o cladribina en los 6 meses previos.</p>

Virus Epstein Barr (VEB)	En pacientes con aplasia medular, seropositivos y que hayan recibido TIS previo: • <b>Rituximab</b> 200 mg en el día +5.
Virus hepatitis B (VHB)	Pacientes con anticuerpos anti-VHB core positivo y aquellos que van a recibir los PH de un donante infectado por VHB: • <b>Tenofovir o entecavir</b> Desde el inicio del acond hasta 1 año tras la suspensión de la IS, mayor tiempo en casos con EICR crónica.
Virus respiratorios	En pacientes con síntomas de infección respiratoria de vías altas demorar el TPH hasta su resolución.

Fuente: Enric Carreras, Montserrat Rovira y David Valcarcel. Manual de Trasplante Hematopoyético y Terapia celular 2022

### Exógenas:

**Tabla N° 33. Agente y medida preventiva de Exógenas**

Agente	Medidas Preventivas
Virus respiratorios	Virus influenza – vacunación anual (pacientes, familiares y personal sanitario). Empleo de mascarillas por parte de las personas afectas que entren en contacto con el paciente, evitar el contacto en la medida de lo posible.
Adenovirus	Aislamiento y correcta higiene.
Norovirus	Aislamiento y correcta higiene.

Fuente: Enric Carreras, Montserrat Rovira y David Valcarcel. Manual de Trasplante Hematopoyético y Terapia celular 2022

Los filtros HEPA también son efectivos frente a virus ya que suelen adherirse a partículas de polvo.

### Otras infecciones:

Agente	Medidas Preventivas
Tuberculosis	Ver capítulo 4.15
Toxoplasma	TMP/SMX 160/800 mg tres días a la semana.
Nocardia	TMP/SMX, puede precisar dosis más elevadas
Listeria	Evitar alimentos poco cocidos, vegetales crudos, quesos tiernos y cualquier preparado a partir de leche no pasteurizada.

Fuente: Enric Carreras, Montserrat Rovira y David Valcarcel. Manual de Trasplante Hematopoyético y Terapia celular 2022

#### 5.4.7. Cultivos de vigilancia

No existe acuerdo respecto a la utilidad de practicar periódicamente coprocultivos, cultivos de la orofaringe, fosas nasales o urincultivos. El valor predictivo positivo de estas pruebas es bajo con relación al coste. Sin embargo, el hallazgo de alguno de los microorganismos mencionados en la tabla adjunta puede orientar la elección de la pauta de profilaxis y el tratamiento antimicrobiano empírico en caso de fiebre.

**Tabla N° 34. Procedencia de muestras y microorganismos valorable**

Procedencia de la muestra	Microorganismos valorables
Fosas nasales	Staphylococcus aureus, Aspergillus
Faringe	Cándida tropicalis, BGN multirresistente
Recto	Pseudomona aeruginosa, Salmonella, BGN multirresistente Enterococcus resistente a vancomicina Cándida tropicalis, Cándida krusei, Cándida glabrata

Fuente: Enric Carreras, Montserrat Rovira y David Valcarcel. Manual de Trasplante Hematopoyético y Terapia celular 2022

Algunos autores recomiendan realizar hemocultivos de control 2-3 veces por semana en pacientes que estén recibiendo altas dosis de esteroides que pueden enmascarar la fiebre.

#### 5.4.8. Inmunoglobulinas

Pacientes con hipogammaglobulinemia (IgG <400 mg/dL) en el contexto de EICR crónica e infecciones de repetición, son candidatos a recibir IgIV (0,4 g/kg/mes) para mantener valores >400 mg/dL.

#### 5.4.9. Recomendaciones

**Tabla N° 35. Recomendaciones para fases de auto-TPH**

Auto-TPH	
Fase I (acondicionamiento y durante la neutropenia)	+/- Fluoroquinolona +/- Fluconazol Aciclovir (si sero+) Aislamiento inverso Higiene de manos Prácticas estándar de seguridad alimentaria
Fase II (+30 al +100)	Cotrimoxazol
Fase III (> +100)	Vacunación
Alo-TPH	
Fase I	+/- Fluoroquinolona Fluconazol / posaconazol / voriconazol / micafungina Aciclovir (si sero+) Letermovir (si sero+) Filtros HEPA Asilamiento inverso Higiene de manos Prácticas estándar de seguridad alimentaria
Fase II	Cotrimoxazol Aciclovir Posaconazol – si EICR y TIS con esteroides
Fase III	Cotrimoxazol Aciclovir Posaconazol – si EICR y TIS con esteroides Vacunación Penicilina oral (u otro antibiótico)

Fuente: Enric Carreras, Montserrat Rovira y David Valcarcel. Manual de Trasplante Hematopoyético y Terapia celular 2022

## Cistitis hemorrágica

Presencia de hematuria macro o microscópica en contexto del TPH, sintomática o no, que aparece desde el inicio del acondicionamiento hasta 6 meses postTPH, en ausencia de otras causas que produzcan cistitis hemorrágica (CH).

Incidencia:

La CH por BK virus es definida por las guías ECIL con la triada:

- Presencia de clínica de cistitis
- Con grado 2 o más de hematuria
- Viruria de BK  $>7 \log_{10}/\text{mL}$  (Cesaro, 2018)

Variable, en torno al 15 % (7-54% en adultos, 8-25% en pediátricos).

Prácticamente exclusiva del alo-TPH (viruria por BK también en TASPE, pero generalmente asintomática).

Gradación:

- Grado I: hematuria microscópica
- Grado II: hematuria macroscópica sin coágulos
- Grado III: hematuria macroscópica con coágulos
- Grado IV: hematuria macroscópica con coágulos hemáticos que causan fallo renal por uropatía obstructiva o precisan manipulación para su extracción.

Patogenia (Jandial,2021) Se Consideran 3 fases:

- Daño directo de la mucosa vesical secundario a la QT de acondicionamiento.
- Reactivación del BK virus latente presente en las células uroteliales favorecido por la IS.
- La reconstitución inmune alogénica tras el injerto promueve un daño urotelial inmunomediado que da lugar a la CH.

### Causas:

CH temprana: por toxicidad directa del acondicionamiento (desde su inicio hasta 72 h de finalizado).

- Cy a dosis altas (más de 20-40 mg/kg), por su metabolito acroleína.
- Otros: agentes alquilantes (ifosfamida, Bu), ICT.

CH tardía: por infección vírica (una semana tras finalizar el acondicionamiento hasta 6 m postTPH aproximadamente).

- Papilomavirus humano BK: en la mayoría de los receptores de TPH se produce su reactivación (80% de los casos) tanto en sangre como en orina, pero no siempre asociado a cistitis hemorrágica por lo que no está indicada su monitorización sistemática (DII). Sólo un 10-15% se asocian a cistitis hemorrágica severa.

- Otros virus: poliomavirus humano JC, adenovirus, CMV, VHH6.

#### Factores de riesgo

- TPH de Haplo > SCU > DnE (especialmente si presenta mismatch).
- Uso de CyPT.
- Fuente progenitores SCU > SP > MO.
- Intensidad del acondicionamiento (AMA > AIR).
- Mayor grado de IS (DLT, Selección positiva de células CD34+, ATG).
- EICR aguda grado >II o más o crónica activa.
- Trombopenia, linfopenia.
- Viruria por BK elevada, especialmente si asociada a viremia.
- Viruria por adenovirus serotipo 11 en orina (población pediátrica).

#### Clínica

- Síntomas irritativos: hematuria, disuria, quemazón, dolor hipogastrio.
- Síntomas obstructivos: retención aguda de orina, puede progresar a daño renal secundaria a nefritis túbulo-intersticial.

#### Diagnóstico

- PCR virales en orina y en plasma: los umbrales descritos que mejor diferencian una viruria y viremia clínicamente significativa son >107 Eq/mL (sensibilidad 86% y especificidad 60%) y >103 Eq/mL (sensibilidad 100% y especificidad 86%), respectivamente (Cesaro, 2015)
- Urocultivo convencional (para descartar infecciones bacterianas)
- ECO-DOPPLER UROLÓGICO
- Otras técnicas (descartar otras causas de hematuria o diagnosticar complicaciones): Cistoscopia,
- TC urológico, citología (tinción Papanicolau) e inmunohistoquímica en orina (Ac. anti-BK/JC).

#### 5.4.10. Profilaxis

##### En CH TÓXICA

- Profilaxis bien establecida que ha reducido drásticamente la incidencia (Jaiswal, 2020):
- Hiperhidratación (1,5-3 L/m<sup>2</sup>/día) y diuresis forzadas durante el acondicionamiento
- Mesna (2-mercaptoetanol sulfato de sodio) cuando se administren dosis altas de Cy (más de 2040 mg/kg), con una dosis total que corresponda al 100-150% de la dosis de Cy. Se proponen tres pautas posibles, sin consenso al respecto:
- Dosis total dividida en bolus: la primera dosis debe contener al menos el 20% de la dosis total y debe administrarse 30-60 min antes de la Cy, posteriormente cada 4 h hasta 24 horas post trasplante.

- En perfusión continua: iniciándose 15 min antes de la 1ª dosis de Cy.
- Dosis total combinada: perfusión + bolus c/4-6 horas.

#### CH VÍRICA

- No existe evidencia suficiente para realizar profilaxis de CH viral. Ciprofloxacino vía oral se ha utilizado, pero no se ha demostrado eficaz para la reducción de la CH sintomática y se ha evidenciado aumento de resistencias bacterianas, por lo que actualmente no está recomendado (DII) (Cesaro, 2018).

### 5.4.11. Tratamiento

#### Tratamiento inicial

- Tratamiento de soporte (AIII) (Cesaro, 2018): Hiperhidratación y diuresis forzada.
- Sintomático: agentes antiespasmódicos (oxibutinina 5 mg c/8 horas), analgesia (opioides); Soporte transfusional de plaquetas (para mantener plaquetas >50 x10<sup>9</sup>/L).
- Irrigación vesical continúa con suero fisiológico por sonda vesical de tres luces (indicado cuando existen coágulos).
- Reducción de la inmunosupresión si fuera posible.

#### Tratamiento antiviral específico

Indicado en caso de presentar CH grado II o superior, o grado I muy sintomáticas.

- Cidofovir IV (CII) (Cesaro, 2018): en caso de viremia positiva y paciente sintomático.
- Se han descrito diferentes pautas de administración: 1) 3-5 mg/kg por semana acompañado de probenecid (25-40 mg/kg 3 horas antes y 10-20 mg/kg tras 2 y 8 horas de completar la perfusión). 2) 0,5-1,5 mg/kg 3 veces por semana sin probenecid). Toxicidad renal limitante, especialmente a dosis altas.
- Puede monitorizarse la carga viral (plasma y orina) durante el tratamiento, pero la negativización no es el objetivo del mismo. La duración dependerá de la clínica (Philippe, 2016).
- La formulación oral (brincidofovir), aunque no nefrotóxica, no ha resultado tan efectiva como la IV y es de difícil obtención (Corbacioglu, 2015).
- Cidofovir intravesical (Coomes, 2018; Tooker, 2020): en pacientes con viruria, pero viremia negativa baja (<103 copias/mL).
- Dosis de 5 mg/kg/sem, diluido en 60 mL de SF, instilación lenta a través de una sonda vesical (Foley).
- Mantener clampada durante 60 min (analgesia previa para facilitar la tolerancia).
- Toxicidad renal también descrita por esta vía de administración (Tooker, 2020).
- Leflunomida: antimetabolito con actividad inmunomoduladora y antiviral. Dosis 100 mg/día x3 días (carga), después 20 mg/día hasta resolución de clínica (Chen, 2013). Menos recomendado que opciones previas.

### Tratamientos adyuvantes para reparación del urotelio

- Oxígeno hiperbárico (CIII): promueve vasoconstricción, angiogénesis y reparación del urotelio. Efectivo, pero poco accesible (Savva-Bordalo, 2011)-
- Fibrin glue (CIII): 12 mL intravesical por cistoscopia. Buenas respuestas, requiere colaboración de urología para su administración (Tirindelli, 2009).
- Ácido hialurónico: 40 mg (1 ampolla de 50 mL, sin diluir) por sonda Foley, retención de 30 min/semanal (previa eliminación de orina residual). Menor evidencia que opciones previas, más accesible.
- Plasma rico en plaquetas (Masieri, 2019) infusión por cistoscopia de 50 mL durante 15 min. Escasa experiencia

### Tratamiento de rescate (pacientes refractarios)

#### Terapia celular adaptativa:

- Linfocitos T de donante específicos contra BK virus: alta eficacia con escasa toxicidad (EICR bajo) pero precisan disponibilidad de un donante seropositivo. Descrita resolución de la hematuria en 2-6 sem, persistencia en sangre hasta 12 sem (Tzannou, 2017; Papadopoulou, 2014).
- Infusión de linfocitos de donante (DLI): descrita efectividad (Orti, 2019), riesgo de EICR por lo que se reserva para casos excepcionales.
- Células mesenquimales: por su efecto antiinflamatorio y reparador del daño de la mucosa vesical como tratamiento único o coadyuvante (Tong, 2019).

### Tratamiento quirúrgico (urología)

- Embolización selectiva de las arterias vesicales para frenar el sangrado activo. Efectivo (Giné, 2003)
- Sondaje a través de cistotomía suprapúbica para favorecer la hemostasia y la reparación epitelial.
- Cistectomía (como última opción, pronóstico desfavorable).

### 5.4.12. Complicaciones más relevantes- Uropatía obstructiva.

- Estenosis uretral.
- Hidronefrosis.
- Nefritis túbulo-intersticial necrotizante.
- Fallo renal agudo.

### 5.4.13. Pronóstico

- Condicionado por el desarrollo de complicaciones, especialmente IR obstructiva.
- La viremia persistente asintomática por BK virus ( $>10^4$  copias/mL) en los 3 primeros meses se ha relacionado con mayor mortalidad por cualquier causa y de IR a los 2 años postTPH (Abudayyeh, 2016).

## 5.5. Microangiopatía trombótica asociada al TPH

La Microangiopatía Trombótica Asociada al Trasplante (MAT-AT) es un síndrome de daño endotelial difuso que puede observarse tras el alo- y el auto-TPH y que, de no ser identificado y tratado precozmente, comporta una elevada morbi-mortalidad. En un estudio unicéntrico, el 36% de los niños receptores de un TPH desarrollaron una MAT, de las cuales un 11% del total (36% de las MAT) eran de alto riesgo. De no ser tratados adecuadamente su SRV al año será <20% (Jodele, 2020). Con seguridad, estas cifras no son aplicables a los adultos donde esta complicación es mucho menos frecuente (ver apartado 3) (Scordo, 2020).

Dentro de su patogenia, en la MAT-AT, además del daño a las células endoteliales (CE), se produce una activación de las tres vías del complemento, la clásica, la alternativa y la de la lectina, sin una reducción valorable de ADAMTS13 (Elhadad, 2021; Young, 2021). Hoy en día se acepta que la MAT es consecuencia del impacto consecutivo de tres factores claves:

### 5.5.1. Factores inherentes (no modificables) de la célula endotelial (CE)

- Sexo femenino.
- Raza afroamericana.
- TPH por aplasia medular grave (AMG).
- Serología positiva para CMV.
- Variantes genéticas específicas (Jodele, 2016).

### 5.5.2. Factores dependientes del TPH que dañan la célula endotelial

- Régimen de acondicionamiento.
- Irradiación corporal total (ICT).
- TPH con donante no emparentado (DnE).
- Incompatibilidades HLA.
- Otros factores menos conocidos (como DAMPS).

### 5.5.3. Factores postTPH que activan el sistema del complemento

- Inmunosupresores calcineurínicos (ICN).
- Inhibidores de m-TOR.
- Enfermedad injerta contra huésped (EICR) aguda.
- Infecciones.

La relación entre daño endotelial y activación del complemento parece explicarse a través de la activación de los neutrófilos por la IL-8 (presente en los cuerpos de Weibel Palade de las CE). Esta activación de los neutrófilos genera la producción de NETS (Neutrophil Extracellular Traps) que, además de su acción bactericida, intervienen en muchas otras patologías, como en la activación del C' en la MAT-AT (Ravindran, 2019; Young, 2021). La producción de diversos auto- o alo-anticuerpos (como los Ac. anti-Factor H) tras el daño endotelial, pueden también activar al C' (Parente, 2017).

### 5.5.4. Frecuencia

Muy variable según las series analizadas debido a los diversos criterios diagnósticos empleados

#### 5.5.4.1. Factores de riesgo (47), (48)

Tabla N° 36. Factores de Riesgo

Datos Históricos (Adultos>Niños)	Datos Contemporáneos (Niños>Adultos)
Enfermedades neoplásicas	Razas (negra > asiática > caucásica)
Alo-TPH > auto-TPH	Variantes C' (polimorfismos en CFHR)
Incompatibilidades HLA	Enfermedades autoinmunes (niños)
Progenitores de SP	Alo-TPH > Auto-TPH
Acondicionamiento mieloablativo	Determinados diagnósticos en auto
Irradiación corporal total	TPH haploidéntico
Empleo de ICN (CsA, Tacro)	Acondicionamiento de intensidad reducida
Asociación Tacro + sirolimus	Endotelitis pre-TPH (EASIX) (ver cap.4.6)
EICR aguda	Uso de ITKs pre-TPH
Infección fúngica	EICH aguda grados 3-4
	Infección por BK virus

Fuente: Enric Carreras, Montserrat Rovira y David Valcarcel. Manual de Trasplante Hematopoyético y Terapia celular 2022

Biomarcadores pronósticos: De entre los muchos analizados, destacan por su capacidad predictiva los valores basales y en día + 7 de sC5b-9 y ST2.

Tabla N° 37. Biomarcadores pronósticos

	MAT de alto riesgo	No MAT de alto riesgo	Valor p
ST2 (ng/mL) basal	198 (± 349)	80 (± 148)	0,003
sC5b-9 (ng/mL) basal	201 (± 249)	118 (±66)	0,001
ST2 (ng/mL) día + 7	261 (±328)	111 (± 186)	<0,001
sC5b-9 (ng/mL) día +7	247 (± 201)	161 (± 142)	0,002

Fuente: Enric Carreras, Montserrat Rovira y David Valcarcel. Manual de Trasplante Hematopoyético y Terapia celular 2022

### 5.6. Manifestaciones clínicas

La mayoría de MAT-AT se diagnostican en los 100 primeros días postTPH y se manifiestan por:

#### Manifestaciones de Anemia Hemolítica Microangiopática (AHMA)

- Anemia de novo.
- Trombocitopenia de novo.
- Incremento en los requerimientos transfusionales.
- Elevación de la LDH (lactato deshidrogenasa).

- Presencia de esquistocitos en sangre periférica (SP).
- Disminución de la haptoglobina.

### **Manifestaciones de Daño Orgánico:**

#### **Riñón**

- Disminución del filtrado glomerular.
- Proteinuria.
- Hipertensión resistente a  $\geq 2$  agentes hipotensores.

#### **Tracto Gastrointestinal (GI)**

- Dolor abdominal (colitis isquémica).
- Sangrado gastrointestinal (GI).
- Íleo.

El daño gastrointestinal asociado a la microangiopatía trombótica (MAT) tiene un impacto clínico significativo, a tal punto que hoy se reconoce como MAT, este daño se asocia con mal pronóstico (Dandoy, 2020) y presenta una complejidad diagnóstica, especialmente por la dificultad de diferenciarlo de la enfermedad injerto contra huésped (EICR) intestinal a nivel histológico.

#### **Cardiopulmonar**

- Hipoxemia.
- Distrés respiratorio.
- Fallo cardíaco.

#### **Sistema Nervioso Central (SNC)**

- Cefalea.
- Confusión.
- Sangrado en el SNC.
- Alucinaciones.
- Convulsiones.
- Síndrome de encefalopatía posterior reversible (PRES).

#### **Cutáneo**

- Vasculitis.
- Púrpura.
- Trombosis vasculares.

#### **Poliserositis**

- Derrame pleuro-pericárdico refractario.
- Ascitis, sin edemas generalizados.

## Fallo Multiorgánico

- Representa la manifestación final en pacientes con MAT de alto riesgo que no logran controlarse.

Adaptado de Jodele, 2014 eventos precoces que, de ser observados, permiten sospechar el diagnóstico antes de observar los datos clínicos clásicos de la anemia hemolítica.

### 5.7. Sistemática de estudio en el postTPH

#### 5.7.1. Screening sistemático para MAT

- Realizar hemograma diario.
- Cuantificación de LDH (2-3 veces por semana).
- Evaluación de proteinuria cualitativa (1-2 veces por semana).
- Control de la tensión arterial (TA) de forma diaria.

#### 5.7.2. Criterios de sospecha de MAT

- Presencia de proteinuria.
- Elevación de los niveles de LDH.
- Hipertensión resistente a  $\geq 2$  agentes antihipertensivos.

#### 5.7.3. Diagnóstico de MAT:

- Cuantificación de ADAMTS13 (siempre  $>10\%$ ).
- Identificación de trombocitopenia de novo y anemia de novo.
- Presencia de esquistocitos en sangre periférica (SP).
- Cuantificación de proteinuria y haptoglobina.
- Evaluación de biología hepática y renal.
- Determinación de dímero-D.
- Realización de test de Coombs.
- Cuantificación de niveles séricos de C5b-9.

#### 5.7.4. Criterios diagnósticos

Además de los mencionados a continuación, existen otros dos criterios diagnósticos, uno del City of Hope (Young, 2021) y otro del Joint Study Group (Uderzo, 2014) con pocas diferencias con los descritos por el IWG o el grupo de Cincinnati, respectivamente. Sin duda, los mejores criterios para la detección precoz de las MAT de alto riesgo son los descritos por Jodele ya que tienen carácter diagnóstico y pronóstico. Con todo, los criterios descritos por Cho, si bien no son tan específicos como los anteriores al no considerar obligada la presencia de afectación orgánica, permiten sospechar la existencia de MAT de bajo riesgo que, de lo contrario, pueden ser infradiagnosticadas.

Tabla N° 38. Criterios Diagnósticos

Criterios Hallazgos / Autor	BMT-CTN (Ho, 2002)	IWG-EBMT (Ruutu, 2007)	Globales (Cho, 2010)	Cincinnati (Jodele, 2014)
Coagulación	N	N	N	NR
Esquistocitos (1)	>2	>8	>2	SI
↑ LDH	SI	SI	SI	SI
Trombopenia (2)	NR	SI	SI	SI
Anemia	NR	SI	SI	SI
↓ Haptoglobina	NR	SI	SI	NR
Coombs negativo	SI	NR	SI	NR
I. Renal o SNC	SI	NR	NR	NR
Proteinuria	NR	NR	NR	>30 mg/dL (3)
Hipertensión	NR	NR	NR	SI (3)
sC5b-9 en plasma	NR	NR	NR	Elevado

Fuente: Enric Carreras, Montserrat Rovira y David Valcarcel. Manual de Trasplante Hematopoyético y Terapia celular 2022

### 5.7.5. Resumen criterios diagnósticos recomendables

Según el Pediatric Transplant and Cellular Therapy Consortium Investigators Network (Dandoy, 2021), los criterios más valorables son:

- Marcadores clínicos y de laboratorio para diagnosticar la MAT-AT (se requieren  $\geq 4/7$  para aceptar el diagnóstico).
- LDH por encima del valor normal para la edad.
- Esquistocitos en el frotis de sangre periférica.
- Trombocitopenia de novo o necesidad de transfusiones de plaquetas.
- Anemia de novo o necesidad de transfusiones de hematíes.
- Hipertensión  $>99\%$  para la edad (menores de 18 años) o  $>140/90$  mm Hg (mayores de 18 años) que requiera  $\geq 2$  agentes antihipertensivos.
- Proteinuria  $\geq 30$  mg/dL en el análisis de orina aleatorio observado en dos ocasiones o relación proteína/creatinina aleatoria  $>1$  mg/mg.
- Activación terminal del complemento: sC5b-9 plasmático  $\geq 244$  ng/mL

Estos criterios de laboratorio deben ocurrir simultáneamente y en  $\geq 2$  pruebas consecutivas para ser considerados como valorables. A pesar de haber sido validados en su mayoría en pacientes pediátricos pueden aplicarse perfectamente a adultos.

### 5.7.6. Estratificación de riesgo de la MAT

**Bajo riesgo:** Si tan solo aumento LDH, esquistocitos SP, trombocitopenia o anemia de novo, hipertensión.

**Alto riesgo:** Si presencia de si proteinuria  $\geq 30$  mg/dL en dos determinaciones o ratio proteína/creatinina  $\geq 2$  mg/mg, aumento de los niveles plasmáticos de C5b-9 ( $>244$  ng/mL), o MAT diagnosticada por biopsia de un órgano, o MAT asociada a FMO.

**Muy alto riesgo:** Si además de factores de alto riesgo, sangrado gastrointestinal

La presencia o ausencia de proteinuria y aumento o no de sC5b-9 tienen un claro impacto en la SRV de las MAT-AT; ésta se sitúa en el 100% si se ambos factores están ausentes, en valores intermedios si sólo uno de los dos está presente, y de tan solo el 17% al año del TPH si ambos factores están presentes (Jodele, 2014). Además, existe un notable el impacto en la SRV en función de la presencia o no de sangrado GI (44% vs. 78% a 1 años del TPH) (Jodele, 2020). Por tanto, los pacientes de alto y muy alto riesgo requieren de medidas terapéuticas específicas lo antes posible.

### 5.7.7. Tratamiento de la MAT-AT.

#### Tratamiento intensivo de posibles causas favorecedoras

Incluye el tratamiento, de las infecciones intercurrentes, de la EICR y de la HTA.

#### Suspender la administración de ICN

Actitud clásica, substituyéndolos por corticosteroides (CS). Esta suspensión puede ser efectiva en casos de MAT de bajo riesgo en los que, tras la retirada del ICN, se observa una rápida mejoría de los síntomas y las manifestaciones biológicas. Para favorecer esta acción, algunos centros administran un inductor enzimático del citocromo P450 (como Rifampicina) con la intención de reducir de forma rápida los niveles de ICN, pero no está nada claro que los mismos se correlacionen con el desarrollo de MAT. Lo que sí parece evidente es que en los casos de alto riesgo, el substituir el ICN por CS, tiene un impacto negativo en la SRV. Lo mismo ocurre cuando se cambia el ICN por otro IS. Estos resultados sugieren que el mantenimiento/reducción del ICN es la mejor estrategia terapéutica.

#### Daclizumab/Basiliximab:

Algunos autores han intentado sustituir el ICN por un inhibidor de Il-2 (Daclizumab) en pacientes con MAT + EICR, observando mejoría en 9 de 13 pacientes tratados. En la actualidad de intentarse esta opción debería emplearse basiliximab ya que daclizumab ya no está disponible.

#### Recambios plasmáticos terapéuticos (TPE en inglés):

Si bien persisten las dudas sobre su eficacia, existen diversos estudios recientes que evidencian respuestas de hasta un 64% con una mejor SRV entre los respondedores, aunque para algunos autores no evita el desarrollo de IR crónica. Por ello, en las guías de la Sociedad Americana de Aféresis tienen un grado de recomendación de 2C. Con todo, tiene sentido plantearse su empleo en:

- Pacientes con Ac. anti-Factor H documentados, asociando TPE con Rituximab.
- Pacientes muy catabólicos, en los que sea difícil alcanzar niveles adecuados de eculizumab, en aquellos en los que no se disponga de otras opciones terapéuticas.

De realizarlos los TPE deben iniciarse precozmente, realizando un procedimiento diario, con el recambio de un solo volumen y continuarlos hasta la resolución de la MAT para, a continuación, pasar a días alternos durante unas dos semanas, y luego suspenderlos con un seguimiento muy estrecho de los marcadores de MAT ya que son posibles los rebotes.

Tanto Rituximab como Eculizumab deben administrarse después de la sesión de TPE.

Rituximab. Este AcMo anti-CD20 se ha utilizado con éxito en pacientes con Ac anti-ADAMTS13 en la PTT y para prevenir la recurrencia del SHU en pacientes con auto-Ac anti-Factor H después del tratamiento renal. Varios informes de casos aislados muestran beneficios con el uso de Rituximab como monoterapia o en combinación con TPE o Defibrótido. No se conoce de forma precisa su mecanismo de acción en la MAT-AT. El beneficio observado en pacientes con depósitos de C4d o con auto-Ac anti-Factor H después del TPH, sugieren un posible efecto en la regulación inmune, la producción de Ac., o la activación del complemento. En una revisión de 2011 se habían comunicado 15 pacientes tratados y 12 presentaron una respuesta favorable.

Defibrótido (DF). Debido a su acción profibrinolítica, antitrombótica y anti-inflamatoria, tiene sentido aplicarlo en las MAT-AT. En la serie más larga publicada, DF se asoció a TPE en la mayoría de los casos, y se obtuvieron hasta un 77% de RC tanto en niños como en adultos. En una serie española las RC se observaron en el 65% con una SRV del 59%.

Eculizumab (EZ). Este AcMo se ha mostrado como el mejor agente terapéutico en las MAT-AT graves o muy graves por su capacidad de bloquear el sistema del C', uniéndose a C5, inhibiendo su activación y evitando el depósito de C5b-9. Empleado como tratamiento de primera línea, en la serie más larga publicada con 64 niños con MAT de alto riesgo que se compararon con un grupo control no tratado, la SRV al año fue del 66% en los tratados vs. un 16% en los no tratados. Se requirieron una mediana de 11 dosis y de 66 días para su resolución. En el 70% de los SRV se observó una persistencia de la proteinuria a largo termino. El principal problema del empleo de EZ en esta patología es la necesidad de ajustar dosificación en función de su efecto. En la serie mencionada las dosis de EZ se ajustaron en base a los niveles de EZ pre-dosis y los niveles de sC5b-9 y CH50.

#### 5.7.7.1. Dosificación en niños.

El grupo de Cincinnati recomienda:

Inicio: La precocidad en el inicio del tratamiento parece fundamental para mejorar los resultados. En todos los casos debe realizarse vacunación y profilaxis primaria frente a *Neisseria meningitidis*.

- Durante toda la terapia antes de cada dosis analizar: CH50; concentración EZ y controlar 2 x sem: sC5b-9, LDH; 1 x sem.: relación proteínas/creatinina, haptoglobina, Hb plasmática libre, necesidad de transfusiones, cistatina C, filtrado glomerular, datos de FMO.
- Primera dosis: en función del peso (<10 kg – 300 mg IV; de 10 a 39 kg – 600 mg IV; ≥40kg – 900 mg, administrados en 60 min.
- Dosis de carga: En los pacientes con C5b-9 >244 ng/mL antes de iniciar EZ, se administrar la misma dosis c/72 h hasta normalizar sC5b-9 (≥5 dosis).
- Dosis de inducción: Misma dosis de EZ semanal intentando mantener niveles terapéuticos ≥100 mg/mL y con CH50 (<10%)
- Dosis de mantenimiento (2): si <10 kg – 300 mg c/14 d x 2 dosis; si >10 kg reducir dosis a 300 mg c/7 d x 4 dosis
- Reducción gradual de la terapia (2): 10-20 kg -- 300 mg; >20 kg -- 600 mg c/7 d x 2 dosis Considerar parar EZ cuando: el nivel mínimo de EZ es >100 mcg/mL y/o aumenta continuamente, sCb5-9 permanece normal, no datos de actividad de la MTA ni de FMO. Estos criterios se mantienen durante al menos 2 ciclos con la dosis más baja de la fase de reducción de la terapia.

Ajustes de la dosis: Los periodos entre dosis debe reducirse si no se logra alcanzar y mantener un buen nivel terapéutico y suprimir completamente el CH50. Si nivel terapéutico de EZ no se alcanza al reducir los periodos a c/48 horas, se aumenta la dosis en 300 mg/dosis.

En los pacientes con un valor normal de sC5b-9 antes de la terapia se inicia tratamiento con la fase de inducción con EZ a intervalos de 7 días durante al menos 4 dosis o hasta que se controló la MAT. (2) El mantenimiento y la reducción gradual sólo se consideran después de mantener el nivel terapéutico de EZ y CH50 <10% durante al menos 2 dosis consecutivas tras la normalización de sC5b-9. (3) Dada la escasa correlación entre sC5b-9 y C5b-9 depositado en las CE nuestro grupo ha desarrollado una técnica relativamente simple que permite valorar dicho depósito y ajustar adecuadamente las dosis de EZ en función de su efecto. Se trata de la incubación de CE con plasma activado del paciente, Esta técnica ha mostrado su eficacia en los SHU atípicos, HELLP, preeclampsia y también parece útil en la MAT-AT (Palomo, 2019; Blasco, 2020).

### 5.7.7.2. Dosificación en adultos

No se conoce la dosis ideal en estos casos por lo que se emplean las establecidas por la FDA para el SHU atípico (recordar que el uso de EZ no está aprobado para la MAT-AT): 900 mg IV c/7 días x 4 semanas, y luego 1.200 mg IV c/15 días, de las semanas 5 a 8, si bien el tratamiento se puede prolongar si no se produce mejora de la función renal. Dados los conocimientos adquiridos en niños, parece razonable iniciar el tratamiento de forma precoz y realizar en adultos los mismos controles de niveles y eficacia realizados para ajustar las dosis. Con este esquema se han descrito tasas de respuesta de entre el 50-90% y SRV del 33 al 60% (Young, 2021). En todos los casos debe realizarse vacunación y profilaxis primaria frente a Neisseria meningitidis.

### Narsoplimab

AcMo en fase experimental que actúa inhibiendo de forma selectiva a MASP-2 con lo que bloquea la activación del C' a través de la vía de la lectina y la vía alternativa, sin afectar a la vía clásica. En la serie más extensa hasta el momento reportada se logró una RC en 15 de 28 (54%) pacientes tratados (65% entre aquellos que recibieron 4 semanas de tratamiento.) con una SRV a día +100 del 68% y 83%, respectivamente.

### 5.8. Enfermedad Injerto contra el Receptor Crónico

La Enfermedad Injerto contra Receptor Crónico (EICRc) es una de las complicaciones tardías más frecuentes del alo-TPH. Si bien su incidencia es menor en niños (10–30%), ésta aumenta al 30-70% a medida que aumenta la edad. Su frecuencia varía, en función de la particular combinación de factores presentes en las distintas series, pero parece haber bajado en los últimos años con el uso más extendido de la profilaxis de la EICR con CyPT. El factor de riesgo más relevante es el haber desarrollado previamente EICR aguda (EICRa) grado III-IV.

#### Diagnóstico y gradación: Aspectos clínicos más relevantes

Formas de presentación:

- ¼ De novo: sin EICRa previa (30-35%).
- ¼ Quiescente: tras EICRa resuelta (50-60%).
- ¼ Progresiva: evolución de EICR aguda sin resolución (5-10%).

Momento de inicio: El 90% de los casos se inician durante el 1º año del alo-TPH.

## Incidencia

El 35% (muy variable, en función de los factores riesgo). Incidencia en aumento por: aumento de alo-TPSP, de TPH de DnE, TPH en pacientes mayor edad (alo-ANM) y de empleo de ILD. Posible reducción por uso de CyPT.

### 5.9. Órganos afectados con mayor frecuencia

- Piel (60-70%): Mucosa oral (50-60%); Mucosa ocular (50%); Hígado (50%); Articulaciones / fascias (40-50%); GI (20-30%); Pulmones (10-15%); Genital (10-15%).
- Valores para hermano HLA idéntico; en TPH de DnE 19% progresiva, 69% quiescente, 12% de novo. En especial si embarazos previos. Por TIS, linfopenia, alteración funcional de linfocitos T y B y asplenia funcional (posible presencia de cuerpos de Howell-Jolly en sangre).

Clínica:

- ¾ Manifestaciones clínicas clásicas.
- ¾ Inmunodeficiencia (infecciones de repetición).
- ¾ Manifestaciones autoinmunes: algunos aspectos de la EICRc son similares a diversas EAI como el lupus eritematoso, liquen plano, síndrome seco, cirrosis biliar primaria, miastenia gravis, tiroiditis, púrpura trombocitopénica, artritis reumatoide, anemia hemolítica, etc. No son infrecuentes los auto-Ac (anti-nucleares, anti-ADN, anti-músculo liso, etc.).

**Factores de riesgo:**

**Tabla N° 39. Factores de Riesgo**

Confirmados	Posibles
<p><b>Pre-TPH</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Edad avanzada.</li> <li>• Don. Mujer (2), recep. Hombre - PSP &gt; MO &gt; SCU.</li> <li>• DnE, sobre todo si diferencias HLA - LMC o AMG.</li> <li>• AMA &gt; AIR &gt; ANM</li> <li>• No ATG en acondicionamiento</li> <li>• ICT en acondicionamiento</li> </ul> <p><b>Evolutivos</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• EICR aguda III-IV previa / - ILD</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Diferencias étnicas donante/receptor</li> <li>• Esplenectomía</li> <li>• Profilaxis con PDN</li> <li>• Altas dosis CD34+ (en TPSP)</li> <li>• Infección virus herpes (CMV)</li> </ul> <p><b>Factores de riesgo de MRT</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Forma progresiva &gt; De novo o Quiescente</li> <li>• Plaquetas &lt;100 x 10<sup>9</sup>/L</li> <li>• Afectación pulmonar, hepática o GI</li> </ul>

Fuente: Enric Carreras, Montserrat Rovira y David Valcarcel. Manual de Trasplante Hematopoyético y Terapia celular 2022

**El diagnóstico de EICR crónica requiere de:**

- El diagnóstico diferencial con la EICRa, que se debe basar en las características clínicas y no exclusivamente en criterios cronológicos.
- La presencia de al menos 1 manifestación diagnóstica o al menos 1 manifestación característica confirmada por la correspondiente biopsia o prueba relevante, siempre que

se confirme mediante biopsia o un estudio diagnóstico complementario (biopsia, test de laboratorio, estudio radiológico) en el mismo u otro órgano.

- La exclusión de otros diagnósticos posibles (infecciones, segundas neoplasias).

### Diagnóstico diferencial entre EICR aguda y crónica

**Tabla N° 40. Diagnóstico diferencial entre EICR aguda y crónica**

Tipo EICR	TIEMPO APARICIÓN DÍAS (1)	Signos o síntomas de:	
		EICRa (2)	EICRc (3)
<b>EICR aguda</b>			
Clásica	<+100	Sí	No
Persistente, recurrente o de inicio tardío	>+100	Sí	No
<b>EICR crónica</b>			
- Clásica	Sin límite de tiempo	No	Sí
- Síndrome solapamiento (4)		Sí	Sí

Fuente: Enric Carreras, Montserrat Rovira y David Valcarcel. Manual de Trasplante Hematopoyético y Terapia celular 2022

- Tras TPH o ILD.
- Rash maculopapular, náuseas, vómitos, anorexia, diarrea intensa, íleo o hepatitis colestásica.
- El síndrome de solapamiento (overlap) se refiere a la presencia de 1 o más manifestaciones de EICRa en un paciente con diagnóstico de EICRc. Las manifestaciones de EICRa pueden ser transitorias y pueden resolverse de forma independiente de las de EICRc.

### Signos y síntomas diagnósticos y característicos de EICRc por órganos y tejidos:

**Tabla N° 41. Signos y Síntomas Diagnósticos y Característicos de EICRc por Órganos y Tejidos**

Localización	Síntomas o Signos Diagnósticos (1)	Síntomas o Signos Característicos (1) (2)
<b>Piel</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Poiquilodermia</li> <li>- Liquen plano-like</li> <li>- Cambios escleróticos tipo morfea</li> <li>- Liquen escleroso-like</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Despigmentación</li> <li>- Lesiones papuloescamosas</li> </ul>
<b>Uñas</b>		<ul style="list-style-type: none"> <li>- Distrofia</li> <li>- Uñas quebradizas</li> <li>- Estrías</li> <li>- Onicolisis</li> <li>- Pterygium ungueal</li> <li>- Pérdida ungueal</li> </ul>

Localización	Síntomas o Signos Diagnósticos (1)	Síntomas o Signos Característicos (1) (2)
<b>Boca</b>	- Liquen plano-like	- Xerostomía - Mucocelos - Atrofia mucosa - Pseudomembranas - Úlceras
<b>Cuero cabelludo y vello corporal</b>		- Alopecia con o sin erosiones - Lesiones hiperqueratóticas - Pérdida de vello corporal
<b>Ojos</b>		- Sequedad, dolor o sensación de cuerpo extraño - Conjuntivitis cicatricial - KCS (3) - Queratopatía punctata.
<b>Genitales</b>	- Liquen plano-like. - Liquen escleroso-like - Varón: fimosis o estenosis uretral / meato. - Mujer: Estenosis vaginal o aglutinación clítoris o labios.	- Erosiones. - Fisuras. - Úlceras.
<b>Tracto GI</b>	- Membrana esofágica - Estenosis alta o tercio medio esófago	
<b>Pulmones</b>	- BO por biopsia. - BOS que cumple nuevos criterios clínicos más uno característico (4)	- Atrapamiento aéreo y bronquiectasias en TC.
<b>Aparato locomotor</b>	- Fascitis - Rigidez o contractura articular por esclerosis	- Miositis o polimiositis (5).

Fuente: Enric Carreras, Montserrat Rovira y David Valcarcel. Manual de Trasplante Hematopoyético y Terapia celular 2022

BO= bronquiolitis obliterante. KCS: Queratoconjuntivitis seca.

- Diagnósticos: signos o síntomas clínicos que establecen el diagnóstico de EICRc sin necesidad de pruebas complementarias o evidencia de lesión en otro órgano. Característicos: no se observan habitualmente en EICRa, pero no son suficientes para establecer el
- Diagnóstico de EICRc de forma inequívoca sin la ayuda de otras pruebas o demostración de lesión en otros órganos. El grupo de consenso ha descrito otras manifestaciones EICRc que son infrecuentes, no específicas o comunes a EICRa en éstos y otros órganos (Jagasia, 2015).
- Siempre se ha de descartar infección, toxicidad farmacológica o neoplasia.
- Requiere: valor medio test Schirmer  $\leq 5$  mm a los 5 min. o diagnóstico con lámpara de hendidura; o valor medio test Schirmer de 6 a 10 mm no debido a otras causas, más 1

síntoma o signo característico adicional. Se recomienda estudio oftalmológico basal en día +100.

- El diagnóstico de BO requiere confirmación patológica. Cuando el diagnóstico se establece mediante estudios clínicos (tests de función pulmonar y radiológicos), requiere la presencia de una manifestación característica en al menos otro órgano.
- Requiere biopsia.

Existen otros síntomas o signos denominados comunes (se pueden observar en EICR agudo y en EICR crónico) y entidades no clasificadas, que se pueden considerar parte de las manifestaciones de EICRc si el diagnóstico está confirmado.

### **Diagnóstico histopatológico**

Aunque el diagnóstico de EICRc es un diagnóstico clínico, la confirmación histológica es importante en la valoración final. Se recomienda la realización de biopsia para confirmar la presencia de EICRc activo en las siguientes situaciones:

- Existen únicamente manifestaciones clínicas características, pero no diagnósticas de EICRc
- Existen diagnósticos alternativos
- Los signos clínicos están limitados a órganos internos
- La valoración clínica es difícil por la presencia de comorbilidad

En ocasiones el estudio histopatológico no aporta información debido a múltiples causas entre las que se incluyen la realización de una biopsia inmediatamente después del inicio de las manifestaciones o tras el inicio de tratamiento, una toma de muestra insuficiente, la biopsia de la propia úlcera oral o intestinal en lugar de la mucosa adyacente intacta, biopsia hepática muy fina, grosor insuficiente en casos de fibrosis de la grasa dérmica profunda o fascitis y procesamiento subóptimo de la muestra.

Valoración clínica de la gravedad de la EICRc por órganos:

- Una vez que se hace el diagnóstico clínico de la EICRc, la extensión y gravedad de cada órgano afectado debe ser determinada utilizando los métodos recomendados por el grupo consenso de NIH 2014 (ver a continuación). Se evalúan 8 órganos o áreas (piel, boca, ojos, gastrointestinal, hígado, pulmón, fascia/articulaciones y tracto genital). El estado general no se tiene en cuenta para la valoración de gravedad.
- Se debe realizar al inicio del diagnóstico de la EICRc, pero es conveniente realizar una valoración global clínica de la gravedad de EICRc (GSS) en el curso de la enfermedad ya que puede variar la gravedad, aunque no necesariamente el cambio en el nivel de gravedad es sinónimo de grado respuesta.

Tabla N° 42. Escala de valoración de la gravedad de la EICRc por órganos

	0	1	2	3
ESTADO GENERAL	Asintomático y totalmente activo (ECOG 0, KPS 100%)	Sintomático, ambulatorio, limitación actividad física extenuante (ECOG 1, KPS 80-90%)	Sintomático, ambulatorio, se vale por sí mismo, > 50% de las horas de vigilia fuera de la cama (ECOG 2, KPS 60-70%)	Sintomático, dificultad para su propio cuidado, >50% en sillón-cama (ECOG 3-4, KPS < 60%)
PIEL (marcar todo lo que aplique) Rash maculopapular/Eritema Liquen plano-like Esclerosis Lesiones papuloescamosas o ictiosis Queratosis pilaris-like % SC afecta.....	No afectación	1-18% SC	19-50% SC	> 50% SC
Puntuación por manifestaciones cutáneas EICR	No lesiones escleróticas		Esclerosis superficial (se puede pellizcar)	Marcar todo lo que aplique Esclerosis profunda Esclerosis con fijación ósea Esclerosis Movilidad limitada Ulceración
Otras manifestaciones cutáneas (no puntuables por SC) Marcar todo lo que aplique Hiperpigmentación Hipopigmentación Poikiloderma Prurito severo o generalizado Afectación Afectación ungueal				
Anormalidad presente pero explicable por causa documentada no EICR				
BOCA Liquen plano-like Sí No	No síntomas	Síntomas leves que no dificultan ingesta	Síntomas moderados que <u>sí</u> limitan parcialmente la ingesta	Síntomas graves <u>con</u> limitación grave de la ingesta
Anormalidad presente pero explicable por una causa documentada no-EICR: .....				

	0	1	2	3
OJOS KCS confirmada por Oftalmólogo Sí No No realizado	No síntomas	Sequedad ocular leve que no afecta actividad cotidiana (colirio lubricante $\leq 3$ veces al día)	Sequedad ocular moderada que afecta algo a la actividad cotidiana (colirio lubricante $> 3$ veces al día o tapones lacrimales) <u>sin</u> pérdida agudeza visual por KCS	Sequedad ocular grave que afecta significativamente la actividad cotidiana (dolor) <u>o</u> incapacidad laboral por síntomas oculares <u>o</u> pérdida de visión por KCS
Anormalidad presente pero explicable por una causa documentada no-EICR:				
TRACTO GI Marcar todo lo que aplique Membrana esofágica/ Estenosis alta o tercio medio esófago Disfagia Anorexia Náuseas Vómitos Diarrea Pérdida de peso $>5\%$ Imposibilidad alimentación	No síntomas	Síntomas sin pérdida de peso ( $<5\%$ )	Síntomas que ocasionan pérdida 5-15% peso o diarrea moderada sin interferencia significativa con actividades vida diaria	Síntomas con pérdida $> 15\%$ peso, que requiera aportes calóricos adicionales <u>o</u> dilatación esofágica <u>o</u> diarrea grave que interfiere de forma significativa en la vida diaria
Anormalidad presente, pero explicable por una causa documentada no-EICR: .....				
HÍGADO	Bilirrubina total normal y ALT o FA $<3 \times \text{VN}$	Bilirrubina total normal con ALT <sup>3-5</sup> $\geq 3 \times \text{VN}$ o FA $5 \times \text{VN}$	Bilirrubina total elevada pero $\leq 3 \text{ mg/dL}$ o ALT $>5 \times \text{VN}$	Bilirrubina total $> 3 \text{ mg/dL}$
Anormalidad presente, pero explicable por una causa documentada no-EICR				
PULMÓN Puntuación síntomas Puntuación pulmón FEV1% No realizado	No síntomas FEV1 $\geq 80\%$	Disnea al subir un tramo escalera FEV1 60-79%	Disnea al caminar sobre llano FEV1 40-59%	Disnea de reposo, requerimiento O2 FEV1 $< 39\%$
Anormalidad presente pero explicable por una causa documentada no-EICR: .....				
LOCOMOTOR Puntuación P-ROM (Ver figura 1) Hombro (1-7) ____ Codo (1-7) ____ Muñeca/Dedos (1-7) ____ Tobillo (1-4) ____	No síntomas	Rigidez leve en brazos o piernas. Rango de movimiento normal o reducción leve y no afectación de actividades de vida diaria	Rigidez en brazos o piernas o contracturas en articulaciones, fascitis, reducción moderada del rango de movimiento y leve afectación de actividades de vida diaria.	Contracturas con significativa limitación del rango de movimiento y de la actividad diaria (incapaz de atarse zapatos, abotonarse, vestirse, etc)
Anormalidad presente, pero explicable por una causa documentada no-EICR:				

	0	1	2	3
GENITAL No explorado Sexualmente activo Sí No Ver figura suplementaria	No signos	Signos leves y mujeres con o sin molestias en la exploración ginecológica	Signos moderados y pueden tener síntomas con molestias en la exploración ginecológica	Signos severos con o sin síntomas
Anormalidad presente pero explicable por una causa documentada no-EICR:.....				
<b>Otros indicadores, manifestaciones clínicas o complicaciones relacionadas con EICRc. Señale todas las que correspondan y asigne una puntuación de gravedad (0-3) en base al impacto funcional (Nada: 0, leve: 1, moderado: 2, grave: 3)</b>				
Ascitis (serositis): _____ Derrame pericárdico: _____ Derrame pleural: _____ Síndrome nefrótico: _____		Miastenia gravis: _____ Neuropatía periférica: _____ Polimiositis: _____ Pérdida de peso >5% sin síntomas GI: _____		Eosinofilia >500/ mCL: _____ Plaquetas <100.000/ mCL: _____ Otros (especificar): _____
<b>GRAVEDAD GLOBAL</b>	No EICR	EICR leve	EICR moderado	EICR grave
<b>RANGO MOVILIDAD ARTICULACIONES</b>				

**Fuente:** Se reproducen las hojas de trabajo diseñadas por el Grupo de Consenso Internacional del NIH 2015. ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group. KPS: Karnofsky Performance Status. SC: Superficie corporal. KCS: Queratoconjuntivitis seca. ALT: alanine aminotransferasa. FA: Fosfatasa alcalina. N: valores normales.

**Evaluación del tracto genital afecto por EICR crónico:**

**Tabla Nº 43. Evaluación del tracto genital afecto por EICR crónico**

	0	1	2	3
Marcar: Hombre Mujer	No signos	Signos leves y mujeres con o sin molestias en la exploración ginecológica	Signos moderados y pueden tener síntomas con molestias en la exploración ginecológica	Signos con o sin síntomas
Sexualmente Activo: Sí No	Liquen plano Liquen esclerosis-like Cicatrices vagina Reabsorción/fusión labial/clítoris		Erosiones Fisuras Úlceras Fimosis (hombre) Cicatriz/estenosis uretral en meato (hombre)	
Anormalidad presente pero explicable por causa no documentada EICR				

**Valoración global clínica de la gravedad de la EICRc:**

**Gradación clásica:** Actualmente está en desuso y no se recomienda su utilización

**Tabla N° 44. Valoración global clínica de la gravedad de la EICRc**

Limitada	Afección cutánea localizada, y/o Disfunción hepática debida a EICR
Extensa	$\frac{3}{4}$ Afección cutánea extensa, o $\frac{3}{4}$ Afección limitada de piel y/o hígado + alguno de los siguientes: afección ocular (test Schirmer <5mm) afección de glándulas salivares o mucosa oral demostrada por biopsia labial histología hepática con hepatitis crónica agresiva, puentes de necrosis o cirrosis afección de otros órganos

Fuente: Enric Carreras, Montserrat Rovira y David Valcarcel. Manual de Trasplante Hematopoyético y Terapia celular 2022

### Valoración global clínica de la gravedad (1)

Se tiene en cuenta el número de órganos afectados y la puntuación de los mismos. Cuando hay afectación pulmonar, se considera una forma moderada o grave.

**Tabla N° 45. Valoración global clínica de la gravedad (49)**

<b>Leve</b>	1 ó 2 órganos (excepto pulmón) sin repercusión funcional significativa (puntuación máxima de 1 en todos los órganos afectados).
<b>Moderada</b>	Al menos 1 órgano afecto con repercusión clínica funcional, pero no grave (puntuación máxima 2), ó  $\geq 3$ órganos sin repercusión funcional significativa (puntuación máxima 1 en todos los órganos afectados).
<b>Grave</b>	Indica limitación funcional grave (puntuación 3 en cualquier órgano). Una puntuación $\geq 2$ pulmonar se considera grave.
<b>Las formas moderada y grave requieren tratamiento sistémico, mientras que las formas leves pueden recibir tratamiento local/tópico.</b>	

Fuente: Propuesta por el Grupo de Consenso Internacional en EICRc de NIH. Adaptado de Filipovich, 2005 y Jagasia, 2015.

### Factores pronósticos al diagnóstico

- Se han reportado ciertos factores pronósticos con valor predictivo de la respuesta al tratamiento y la MRT, entre los que se incluyen la trombocitopenia (plaquetas  $<100 \times 10^9/L$ ), la forma progresiva, edad elevada del paciente, bilirrubina elevada, afectación intestinal, incompatibilidad HLA y afectación cutánea extensa. Sin embargo, los estudios se han llevado a cabo con esquemas de acondicionamiento de diferente intensidad y fuente de progenitores y criterios de gravedad no actualizados.
- Más recientemente, varios estudios han demostrado que la valoración global clínica de la gravedad de EICRc (GSS) utilizando los criterios del grupo consenso NIH 2015, predicen la supervivencia global, la supervivencia libre de fallo a tratamiento y la mortalidad no relacionada con recaída (Palmer, 2014; Arai, 2011; Cho, 2009; Grube, 2016; Csanadi, 2019)

## Tratamiento de primera línea de la EICRc, EICRc leve, EICRc moderada y grave

### Tratamiento tópico + sintomático (ver apartado 7) Tratamiento tópico + sintomático + sistémico:

- $\frac{3}{4}$  En moderada: PDN (1 mg/kg/día).
- $\frac{3}{4}$  En grave o si el paciente está en tratamiento con PDN al diagnóstico de EICRc: valorar asociación de PDN + CsA (según la pauta adjunta) o PDN + fotoaféresis extracorpórea (FEC), aunque el nivel de evidencia es bajo.
- El tratamiento sistémico está indicado, aunque no cumpla criterios de gravedad, pero asocie trombopenia, hiperbilirrubinemia o aparezca bajo tratamiento con PDN.
- Se debe iniciar un descenso progresivo de la dosis inicial de PDN una vez alcanzada la RC o una muy buena respuesta parcial (Flowers, 2015). El esquema prototipo de retirada de la PDN tras haber conseguido controlar la EICRc sería reducir la dosis un 20-30% cada 2 sem. hasta retirada de la misma, teniendo en cuenta que en las últimas semanas el descenso del tratamiento debe ser más lento.
- En pacientes que reciben otros IS, se recomienda que se retire la PDN primero o bien se reduzca la dosis a la mínima imprescindible. Los otros IS, normalmente ICN, pueden ser retirados de forma progresiva (3-9 meses) con reducciones cada 2-4 sem. La mediana de duración de la IS puede llegar a ser de 2-3 años.
- Si el paciente está en tratamiento con PDN al diagnóstico de EICRc, por haber presentado EICRa (EICRc progresiva), se puede incrementar la dosis de PDN hasta alcanzar 1 mg/kg o asociarse un ICN o FEC (nivel evidencia bajo). Por el contrario, si el paciente ya estaba recibiendo dosis plenas de PDN y CsA en el momento de la aparición de EICRc no hay una recomendación óptima, pero suele cambiarse a otra TIS o tratamiento. dentro de ensayo clínico.

### EICRc cortico-refractaria:

- Progresión de EICRc tras 1-2 semanas de tratamiento con PDN  $\geq 1$  mg/kg/día
- EICRc estable tras tratamiento con PDN  $\geq 0,5$  mg/kg/día (ó 1 mg/kg/48h) durante 2 meses. Este periodo se puede extender a 3-6 meses en las formas esclerodermiformes de EICRc.
- Imposibilidad de reducir la dosis de PDN a menos de 0,5 mg/kg/día. La reactivación de síntomas o signos de EICRc a una dosis mayor que la señalada en el criterio de corticodependencia, aconseja su clasificación como cortico-refractaria y la necesidad de cambio a terapia de segunda línea. Se ha sugerido que el pronóstico de un paciente con EICRc refractaria a corticoides es peor que el de pacientes cortico-dependientes o cortico-intolerantes.

### EICRc cortico-dependiente:

- Imposibilidad de controlar los síntomas de EICRc al disminuir la dosis de prednisona por debajo de 0,25 mg/kg/día (ó 0,5 mg/kg/48h) en al menos 2 intentos, separados por al menos 8 semanas.

### EICRc cortico-intolerante

- El paciente presenta toxicidad inaceptable (infección grave no controlada, necrosis avascular ósea, hipertensión arterial, diabetes mellitus, miopatía, osteoporosis, otros) secundaria al tratamiento.

(PDN u otros IS), en opinión del médico responsable.

## Momento y frecuencia de evaluación

La frecuencia de las evaluaciones depende de la gravedad. En general, la primera evaluación se debe realizar entre las 2 y las 4 semanas del inicio de la terapia. Posteriormente, controles cada tres meses, y siempre que se realicen cambios importantes en el tratamiento. Los pacientes con formas graves de EICRc, especialmente si están bajo tratamiento de rescate, pueden precisar un seguimiento más estrecho (cada 2-4 semanas).

## Evaluación y criterios de respuesta al tratamiento de la EICR crónica

- Para valorar si existe respuesta a un tto., se han de comparar las manifestaciones de la EICRc en dos momentos, determinar la magnitud del cambio, si éste es clínicamente significativo y si supone una mejoría o un empeoramiento de la EICRc.
- En la práctica clínica habitual, es frecuente utilizar la puntuación de gravedad global (GSS) de forma repetida y comparar la gravedad. Es una forma sencilla, pero tiene limitaciones como el efecto “techo”, ya que los pacientes con la puntuación más alta no tienen margen para empeorar. Por el contrario, ligeros cambios pueden condicionar su clasificación en una categoría diferente.
- La valoración de respuesta del Grupo de Consenso del NIH evalúa 9 órganos/zonas: piel (puntuación 0-3), ojos (puntuación 0-3), boca (puntuación 0-12), hígado (bilirrubina, ALT, fosfatasa alcalina), pulmón (FEV-1), esófago, GI alto, GI bajo, articulaciones y fascias con la puntuación articular del NIH (puntuación 0-3) y movilidad articular con P-ROM (puntuación 4-25), a lo que se suma la evaluación global por el médico y la autoevaluación global por el paciente (Lee, 2015).

**Tabla N° 46. Criterios de respuesta en basados en la evaluación médica**

Criterios de respuesta en basados en la evaluación médica de órganos y global por médico y por paciente del Grupo de consenso del NIH (Lee, 2015)				
1) Valoración por médico				
Órgano	Escala	RC	RP	Progresión
Piel (1) Escala cutánea NIH (0-3)		0	↓ ≥1 punto	↑ ≥1 punto #
	Ojos (1)	0	↓ ≥1 punto	↑ ≥1 punto #
Articular (1)	Escala articular NIH (0-3)	0	↓ ≥1 punto	↑ ≥1 punto
	Rango movilidad fotográfica (4-25)	25	↑ ≥1 punto	↓ ≥1 punto
Pulmón (1) (2)	FEV1 (litros, % predicho)	Normal	↑ ≥10%	↓ ≥ 10%
	Escala síntomas pulmón NIH (0-3)	0	↓ ≥1 punto	↑ ≥1 punto
Boca (2)	OMRS modificado (0-12)	0	↓ ≥2 puntos	↑ ≥2 puntos
Esófago (2)	Escala respuesta en esófago (0-3)	0	↓ ≥1 punto	↑ ≥ 1 punto #

Criterios de respuesta en basados en la evaluación médica de órganos y global por médico y por paciente del Grupo de consenso del NIH (Lee, 2015)				
GI bajo (2)	Escala respuesta tracto GI bajo (0-3)	0	↓ ≥1 punto	↑ ≥ 1 punto #
Hígado (2)	Bilirrubina (mg/dL), ALT (U/l)	Normal	↓ 50%	↑ 2 x LAN
	Fosfatasa alcalina (U/l)	Normal	↓ 50%	↑ 2 x LAN
Valoración global del médico (2) (3)	Nada-leve-moderado-grave (0-3) (4)		↓ ≥1 punto	↑ ≥1 punto
	Escala de gravedad (0-10) (5)	0 0	↓ ≥2 puntos	↑ ≥2 puntos
	Escala cambio de 7 puntos (-3 a +3) (6)	+3	↓ ≥2 puntos	↑ ≥2 puntos
2) Autovaloración de paciente				
Valoración Global Paciente(2)(3)	Nada-leve-moderado-grave (0-3) (4)	0	↓ ≥ 1 punto	↑ ≥1 punto
	Escala de gravedad (0-10) (5)	0	↓ ≥ 2 puntos	↑ ≥2 puntos
	Escala cambio de 7 puntos (-3 a +3) (6)	+3	↓ ≥ 2 puntos	↑ ≥2 puntos

#### Definiciones y criterios de respuesta (Lee, 2015):

- Respuesta completa: resolución de todas las manifestaciones en todos los órganos.
- Respuesta parcial: mejoría en al menos un órgano, sin progresión en ningún otro. Requiere una mejora en la puntuación de 1 o más puntos en una escala de 4 a 7 puntos o una mejora de 2 o más puntos en una escala de 10 a 12 de puntos. La respuesta parcial en el hígado requiere por lo menos una mejora del 50% en el nivel de ALT, FA o BT. Para los pacientes con BOS, una mejora absoluta de FEV1 del 10% o más del valor teórico, se considera una PR si el FEV1 inicial es <70%. Normalización (>80%) se considera una RC. Una mejora sustancial de lesiones escleróticas no será considerada respuesta a menos que la puntuación de la piel mejore.
- No respuesta o Progresión: respuesta que no cumple los criterios anteriores e incluye enfermedad estable, respuesta mixta y progresión. Para la piel, los ojos, el esófago y tracto GI superior e inferior, un empeoramiento de 1 punto o más en la escala de 0 a 3 se considera la progresión, a excepción de un cambio 0-1, que se considera la progresión trivial. En los pacientes con afectación pulmonar, un empeoramiento de FEV1 de un 10% o más (por ejemplo, 50% a 40%) se considera la progresión, cuando el FEV1 final es <65%. Si PFP no están disponibles, entonces se considera empeoramiento de la clínica de pulmón puntuación basada en síntomas, en 1 o más puntos, a excepción de puntuación de 0 a 1, lo que es considerado progresión trivial debido a su falta de especificidad para EICRc pulmonar. Respuesta mixta: Es una nueva categoría definida como RC o RP en al menos 1 órgano, acompañada de progresión en otro órgano. Esta categoría debe considerarse progresión

para los fines de análisis, pero pueden ayudar en la identificación de patrones de respuesta específicos de órgano.

- Sin cambios: denominación usada en cuando no se cumplen los criterios para RC, RP, PE o respuesta mixta.

### **Recomendaciones:**

- No se deben incluir en la valoración de respuesta las manifestaciones que no se deben exclusivamente a EICRc
- No se debe incluir en la valoración síntomas o signos de lesiones o manifestaciones irreversibles/inactivas.
- Si la IS se ha interrumpido durante menos de 24 semanas en la EICRc, la actividad de la EICR puede considerarse “controlada”, independientemente de que presente secuelas.
- Si la IS se ha interrumpido durante un tiempo superior, sin recurrencia de los signos inflamatorios, la EICR se denomina “resuelta”, si no hay déficits o alteraciones establecidas, e “inactiva” si persisten dichos déficits.
- Manifestaciones atípicas, potencialmente secundarias a aloreactividad no incluidas en los criterios o escalas diagnósticas o de respuesta. Si se atribuyen a EICRc, se deben hacer constar como “otras manifestaciones no definidas”, especialmente cuando son consideradas motivo para cambio de tratamiento, para una futura consideración de su impacto pronóstico: Ascitis; Serositis; Síndrome nefrótico; Glomerulonefritis membranosa; Miastenia gravis; Neuropatía periférica; Polimiositis; Pérdida de peso en ausencia de afectación GI; Fenómeno de Raynaud; Afectación cardíaca; Eosinofilia; Trombopenia; Trastornos tiroideos; Otros.

### **Resultados del tratamiento de primera línea**

Desafortunadamente, la probabilidad de que un paciente que inicia tratamiento de primera línea para EICRc nunca reciba tratamiento adicional es sólo del 21%. Los pacientes que inician tratamiento para EICRc recibirán una media de 3 líneas de tratamiento. La supervivencia libre de EICRc y sin IS a los 5 años es del 30% (Lee, 2018).

### **Tratamiento de segunda línea**

Si el paciente presenta criterios de fracaso del tratamiento de primera línea, ya sea por refractariedad, dependencia o intolerancia a corticoides, se debe valorar tratamiento de 2ª línea, con las siguientes recomendaciones:

- Introducir cada vez una única droga.
- Esperar al menos 4 semanas antes de considerar fracaso de tratamiento, salvo para las formas esclerodermiformes en las que el tiempo de respuesta es más prolongado (3-4 meses).
- En caso de reactivación de la EICRc una vez que el paciente está en pauta de descenso, volver a dosis de uno o dos escalones previos. En esta situación, valorar cambio de línea de tratamiento tras dos intentos infructuosos de disminución de la dosis de corticoides.
- El tratamiento tópico puede ser eficaz incluso en formas esclerodermiformes y puede contribuir a facilitar la disminución del tratamiento sistémico.

- Es importante estar alerta ante la presencia de signos o síntomas de mal pronóstico (trombopenia o desarrollo de hipoxia tras 2 min caminando), así como distinguir síntomas atribuibles a EICRc vs toxicidad o efectos secundarios de la medicación (por ejemplo, insuficiencia suprarrenal en pacientes que han estado expuestos a esteroides durante largos períodos de tiempo).

Actualmente, ninguno de los medicamentos que se mencionan a continuación, se ha establecido como el tratamiento estándar de segunda línea. Ninguno de ellos tiene aprobación de la Agencia Europea del Medicamento para su uso en esta indicación, por tanto, son recomendaciones fuera de indicación, si bien es una situación que posiblemente cambie en el corto plazo para alguno de ellos:

### Agentes a añadir al tratamiento de primera línea

**Ruxolitinib:** 10 mg/12 horas el ensayo REACH 3 (Zeiser, 2020) comparó ruxolitinib frente al mejor tratamiento disponible (MTD) durante un total de 39 semanas (con evaluación de la respuesta a la semana 24 y extensión hasta 156 semanas). Las respuestas globales y las RC fueron del 49,7% vs. 25,6% y del 6,7% vs. 3% en el grupo de ruxolitinib y MTD, respectivamente. En la semana 24, las respuestas globales fueron del 76% vs. 60%, respectivamente. Los efectos adversos más frecuentes fueron neutropenia y anemia. En caso de citopenia previa, iniciar con 5 mg/12 horas y, si hay tolerancia, aumentar a 10 mg/12 horas con base en estos resultados, ruxolitinib ha recibido la autorización por la FDA y la EMA para el tratamiento de la EICR crónica refractaria a corticoides.

**Fotoaféresis extracorpórea (FEC):** Varios metaanálisis han analizado estudios retrospectivos que muestran un bajo perfil de toxicidad y una eficacia variable con respuestas globales del 33% al 100% y RC del 11% al 50%. Tiene especial eficacia en caso de afectación cutánea (respuestas globales del 70%), incluidas las formas esclerodermiformes, siendo menor cuando existe afectación de órganos (20-50%). Un estudio prospectivo, multicéntrico, aleatorizado y controlado de fase II en 95 pacientes mostró que el grupo de FEC logró una mayor tasa de RC o RP en manifestaciones cutáneas ( $p < 0.001$ ), una reducción del 50% en la dosis de esteroides y al menos una disminución del 25% en la puntuación total de piel ( $p = 0.04$ ) en la semana 12 (Greinix, 1998). Otro ensayo aleatorizado en esta indicación no alcanzó diferencias significativas en el objetivo primario de mejorar la “total skin score”, pero sí en los objetivos secundarios, permitiendo una reducción clínicamente significativa de la dosis basal de esteroides (Flowers, 2008). Más recientemente, un estudio multicéntrico aleatorizado controlado en EICR crónica moderada/grave comparó FEC frente a MTD (Jagasia, 2017), obteniendo una respuesta global del 74% y una toxicidad escasa.

**Ibrutinib:** 420 mg/día vía oral. Un estudio prospectivo de fase II en 42 pacientes (Miklos, 2017) mostró respuestas globales del 67%, de los cuales un tercio alcanzó RC. Hubo respuestas en todos los órganos, especialmente en piel, boca y tubo digestivo. Con base en este estudio, obtuvo autorización de la FDA, aunque está pendiente de resultados en estudios de fase III. En algunos casos, la experiencia con este fármaco es inferior a la de ruxolitinib o FEC. Los efectos adversos más frecuentes fueron leves: fatiga, náuseas, diarrea y espasmos musculares.

**Rituximab:** 375 mg/m<sup>2</sup> x 4 dosis semanales. Los estudios de metaanálisis (Khafan-Dabaja, 2009) muestran eficacia en afectación cutánea (respuestas globales del 65%) y menor eficacia en afectaciones orgánicas (30% en hígado, digestivo o pulmonar). Buena tolerancia, aunque se reportaron reacciones infusionales o procesos infecciosos en el 10-33% de los casos.

**MMF:** 15 mg/kg (2-4 g/día) repartidos cada 8-12 horas por vía oral. Respuestas globales del 40-75% (30% RC). No existen estudios prospectivos aleatorizados, y los datos provienen de pequeñas

series de pacientes, observándose la mayoría de las respuestas en formas no graves. La toxicidad digestiva es difícil de distinguir de la EICR incluso desde el punto de vista histológico, aunque facilita la reducción de la dosis de corticoides (Furlong, 2009).

**Sirolimus:** 2-4 mg/día (niveles séricos de 3-12 ng/mL). Respuestas globales del 40% al 80% según estudios pequeños de fase II (Jurado, 2007). Efectos adversos: hiperlipidemia, insuficiencia renal, citopenias y microangiopatía. Contrariamente a su uso en profilaxis, en el tratamiento no debe utilizarse una dosis de carga; se recomienda iniciar con dosis más bajas y realizar una monitorización estrecha de niveles. En caso de combinar con posaconazol, reducir la dosis un 90%.

**Bortezomib:** 1.3 mg/m<sup>2</sup> los días 1, 8, 15 y 22 en ciclos de 35 días x 3 ciclos en una serie de 22 pacientes (Herrera, 2014). Respuestas globales del 80% (RC 10%, RP 70%). Por localización: 73% en piel, 53% en hígado, 75% en tubo digestivo y 33% en articulaciones. Bien tolerado, con neuropatía poco frecuente.

**Belumosudil:** 200 mg/12 horas o 200 mg/24 horas Un estudio prospectivo en 132 pacientes con EICR crónica multitratados (ROCKstar) mostró respuestas globales del 73-77% (Cutler, 2020). Los efectos adversos reportados en el 30% de los casos fueron fatiga, diarrea y náuseas.

**Imatinib:** Comenzar con 100-200 mg/día e incrementar hasta 400 mg/día según tolerancia. Los estudios retrospectivos y prospectivos en series pequeñas reportan respuestas globales del 50-80% en pacientes con afectación cutánea, ocular o intestinal (Magro, 2009). Un estudio multicéntrico retrospectivo del GETH incluyó 69 pacientes, con una tasa de respuesta global del 38%, principalmente parciales, sobre todo en piel y mucosas, siendo anecdótica en bronquiolitis obliterante (Parra, 2021). Los efectos secundarios más frecuentes fueron toxicidad hematológica, retención hídrica y disnea.

**Terapia celular:** Diversos estudios prospectivos están evaluando la eficacia de la terapia celular basada en infusión de linfocitos T reguladores (NCT03683498 en España, NCT02385019 en Portugal, NCT02749084 en Italia o NCT01911039 en EE.UU.) o de células madre mesenquimales, con un excelente perfil de toxicidad.

Una vez iniciado tratamiento de rescate, menos del 20% de los pacientes estarán libres de TIS a los 48 meses del inicio. Sin embargo, los pacientes que alcanzan la Remisión Completa (RC) o Remisión Parcial (RP) tienen menos carga sintomática al año del tratamiento, menos requerimientos de inmunosupresión y menor riesgo de mortalidad por lo que se precisan estrategias terapéuticas eficaces que permitan incrementar la tasa de respuestas.

### Medidas específicas para determinadas formas de EICRc

#### EICR oral

- Triamcinolona 0.1% + orabase 20 g, aplicación c/12 – 24 horas
- Tacrólimus 1 mg + 1 litro de H<sub>2</sub>O destilada, mantener 5 min en la boca c/6 horas tras las comidas + polaramine enjuagues antes de las comidas — Budesonida tópica 3 mg/5 mL SF, enjuagues 2 – 3 veces día — PUVA intraoral

#### EICR pulmonar (Bronquiolitis obliterante)

- PDN 1 mg/Kg/día +
- Tratamiento inhalador con B2 adrenérgico de larga duración asociado a glucocorticoide +

- Azitromicina (250 mg, 3 veces/semana) +
- Montelukast (10 mg/día)
- Esta recomendación se basa en estudios retrospectivos no aleatorizados. El tiempo mínimo necesario para determinar eficacia es un mes (opinión de experto). Si respuesta, debe iniciarse el descenso de los corticoides para disminuir los efectos secundarios y el riesgo infeccioso

### **EICR hepática**

- Ácido ursodeoxicólico (300 – 600 mg/día) (3)

### **EICR ocular**

- CsA tópica (Restasis, emulsión oftálmica 0,05%) 4 – 5 veces al día
- Suero autólogo (20% en SF) aplicación tópica 10 veces día
- Doxiciclina: 50 mg/día si existe meibonitis o afectación de córnea EICR cutánea Piel intacta.
- Corticoides tópicos de distinta potencia (menor: acetato de hidrocortisona hasta mayor: betametasona 0.05% y clobetasol 0.05%)
- ICN tópicos: Tacrólimus 0,03% y 0,1% (Protopic) o Pimecrolimus 1% (Elidel o Rizán).
- Piel con erosiones: antimicrobianos tópicos/orales ± desbridamiento Liquenoide:
- PUVA (psoralen + rayos UVA) → >75% respuestas (4).
- Tacro tópico (ungüento 0.03 – 0.1%) (poca experiencia).
- Esclerosa: – Acitretin (antes etretinato) → 74% de respuestas.
- Clofazimine → 55% respuestas parciales.

### **EICR vaginal**

- Tratamiento. IS tópico: corticoides de alta y muy alta potencia (betametasona gel, vaginal o pomada, vulvar; clobetasol gel 0.05% vaginal).
- Tratamiento sintomático: Higiene, emolientes, crema humectante, estrógenos tópicos, tratamiento dilatador o quirúrgico en caso de obliteración o sinequias.
- La experiencia con todos ellos es muy limitada, tanto con triamcinolona como con tacrólimus debe intentarse no comer o beber en las dos horas siguientes a su aplicación. Probablemente ineficaz como tratamiento aislado, asociado a otros agentes reduce los niveles de bilirrubina. En algunos estudios su empleo profiláctico ha reducido la incidencia de EICR hepática aguda, pero no crónica (Ruutu, 2002), hay autores que plantean su empleo como tratamiento inicial en las EICR cutáneas post-ILD.

## Medidas de soporte

Tabla N° 47. Medidas de Soporte

Profilaxis de las infecciones (1)
1) Penicilina VO (400 mg c/8h) <b>(2)</b> 2) Cotrimoxazol (trimetoprim 160 mg c/12 h, 2 días semana) <b>(3)</b> 3) Posaconazol SO (200 mg/8 h) o comprimidos (300 mg c/24h) 4) Tto anticipado con Valganciclovir al detectarse PCR-CMV(+) o profilaxis con Letermovir
Síndrome seco
1) Oral: estimulantes secreción salivar: pilocarpina (5 mg/8 h), saliva artificial. 2) Ocular: - Lágrimas artificiales c/4 h y humectantes (gotas, o similares, para el tratamiento diurno; crema, o similares, para el tratamiento nocturno; Lacrisert insertos). - Taponamiento de conductos lacrimales; trasplante de membrana amniótica o células límbicas en caso de ulceración persistente e insuficiencia límbica bilateral; tarsorrafia en casos extremos, como medida temporal.
Otras
- Protectores solares (factor protección >50). - Gafas protectoras en síndrome seco ocular. - Lentes de contacto oclusivas - Inmunoglobulinas IV para mantener IgG >400 mg/dL, en caso de infecciones grave de repetición. - Vacunas: valorar al reducir IS y/o dosis de corticoides <30 mg/día, evitando siempre el uso de vacunas con virus atenuados. - Si calambres musculares: quinina - Si afección glándulas sudoríparas: evitar temperaturas elevadas - Ejercicio físico y terapias ocupacionales: recomendadas

## Reacción del injerto contra la leucemia

- Diversos estudios han evidenciado que los pacientes que desarrollan una EICR aguda y/o crónica tienen una menor incidencia de recidivas leucémica. En el estudio realizado hace 3 décadas por el CIBMTR (Horowitz, 1990) analizando 2254 alo-TPH de hermano HLA idéntico, se observó que el efecto antileucemia se producía independientemente de la existencia de EICR clínica, y que la depleción linfocida T favorecía las recidivas. Este efecto parecía mayor en la LMC que en la LMA o la LLA; si bien se ha descrito también en pacientes con MM, LNH, LLC y tumores sólidos.
- Sin embargo, y dado que es difícil separar el efecto antileucémico de la EICR aguda del de la crónica, un estudio reciente del CIBMTR ha evaluado efecto de la EICRc en 7.489 pacientes que se encontraban vivos y libres de enfermedad a 1 año después de alo-HCT. Este estudio demuestra el efecto protector de la EICRc en las recaídas tardías sólo se observa en pacientes con LMC. Este efecto no se observó en la LAM, LAL o SMD. Globalmente la presencia de la EICR crónica se asoció con una significativamente mayor de MRT y peor SG en todas las enfermedades estudiadas. Estos datos parecen confirmar que, al menos en el contexto del alo-TPH con AMA mieloablativo, y en la mayoría de las indicaciones, la mejoría en la prevención y tto. de la EICRc mejorará los resultados a largo plazo del alo-TPH (Boyiadzis, 2015).

## Aplicaciones electrónicas para el diagnóstico y clasificación de gravedad de la EICRc

- El diagnóstico, la evaluación de la gravedad y el seguimiento de un paciente con EICRc son complejos y requieren un tiempo no siempre disponible en las consultas habituales de Hematología. La experiencia del médico que atiende al paciente es clave en el manejo de estos pacientes. La Universidad de Lovaina (UZ Leuven, Bélgica) en colaboración con el Grupo de Trabajo de Complicaciones Post-trasplante (CWP) de la Sociedad Europea de Trasplante de Médula Ósea y Sangre Periférica (EBMT) y el Instituto Nacional de Salud de Bethesda han desarrollado una aplicación electrónica denominada eGVHD
- También se encuentra disponible en internet y como aplicación electrónica la herramienta Allogeneic and Autologous Transplant Guidelines for Referral Timing and Post-Transplant Care del National Marrow Donor Program, para pacientes y médicos donde se incluyen principios generales ante la sospecha de EICR, la descripción de los síntomas y signos referidos por el paciente, los datos de la exploración física, test diagnósticos, las manifestaciones de EICRc por cada uno de los órganos con ejemplos fotográficos y bibliografía al respecto.
- La American Society for Transplantation and Cellular Therapy tiene también disponible una aplicación (ASTCT) con las guías de práctica clínica para trasplante donde se incluyen un apartado dedicado a EICRc en el que se pueden consultar las manifestaciones de la misma y la gradación según los documentos del NIH, pero no ofrece una calculadora para EICRc (sí para EICR aguda).
- Finalmente, la National Comprehensive Cancer Network dispone desde 2020 de un apartado dedicado al trasplante de progenitores hematopoyéticos donde se incluye un amplio apartado dedicado a EICR aguda y crónica y que está disponible tanto en la web como en la aplicación electrónica NCCN. En esta última el contenido es el mismo de la web y se presenta en forma de documentos pdf, no hay calculadores ni soporte fotográfico.

## Síndrome de obstrucción sinusoidal (SOS)

- Se emplea esta denominación para designar al conjunto de síntomas y signos que aparecen tras el TPH como consecuencia de la toxicidad hepática por el tto. de acondicionamiento y el propio TPH. Este síndrome, coloquialmente denominado enfermedad veno-oclusiva del hígado, se caracteriza por el desarrollo tras el TPH de:
  - Ictericia cutáneo-mucosa
  - Retención hídrica, no atribuible a excesivo aporte
  - Hepatomegalia, por lo general dolorosa

### Patogenia

Aunque no totalmente elucidada, se considera que el SOS es el resultado final de la siguiente secuencia de eventos:

### Manifestaciones clínicas:

Los síntomas y signos del SOS suelen aparecer durante los primeros 21 días post TPH, si bien se han descrito casos tardíos (hasta el día +120). Estos casos tardíos son más frecuentes en niños, con el empleo de esquemas de acondicionamiento que combinan diversos alquilantes (Bu + MEL ± TT), y en los AIR.

**Cronológicamente:**

Acúmulo de metabolitos tóxicos:

Durante el TPH, ciertos agentes de quimioterapia (QT), como la ciclofosfamida (Cy), son metabolizados por el sistema enzimático P-450, generando metabolitos tóxicos.

En condiciones normales, estos metabolitos son detoxificados por el sistema enzimático del glutatión (GSH) y posteriormente excretados.

En presencia de hepatopatías previas o por el uso de agentes como Busulfán (Bu), BCNU o irradiación corporal total (ICT), el GSH es insuficiente, favoreciendo el acúmulo de estos metabolitos tóxicos.

**Zona de mayor afectación:**

El daño se concentra en la zona 3 del acino hepático, que rodea las venas centrolobulillares. Esta área es rica en P-450 pero pobre en GSH, lo que incrementa la vulnerabilidad al daño.

Los metabolitos tóxicos dañan tanto las células endoteliales (CE) sinusoidales como los hepatocitos de esta zona.

**5.9.1. Factores adicionales que agravan el daño en CE:**

- Liberación de citocinas inducida por el acondicionamiento, la alo-reactividad y el implante de neutrófilos.
- Uso de inhibidores de calcineurina (ICN) y G-CSF.
- Pasaje de lipopolisacáridos (LPS) desde la barrera intestinal dañada.
- Acción de mediadores como las endotelinas, VEGF (vascular endotelial growth factor), angiotensina-2 (Ang-2) y DAMPS (damage-associated molecular pattern molecules).

**Alteraciones en las células endoteliales:**

- Las células endoteliales afectadas se balonizan (hinchán), formando gaps (aberturas) que permiten el paso de componentes sanguíneos al espacio de Disse.
- Activación de factores como vWF, ICAM1, TNF- $\alpha$  y heparanasas, que favorecen la destrucción del citoesqueleto sinusoidal.

**Progresión del daño:**

- Desprendimiento progresivo de la pared sinusoidal, que genera una oclusión concéntrica y progresiva de la luz sinusoidal, afectando la microcirculación hepática.
- Este proceso conduce a hipertensión portal post-sinusoidal.

**Alteraciones sistémicas:**

- Reducción de la excreción renal de sodio, conocida como síndrome hepatorenal, lo que provoca retención hídrica y edemas.
- En fases tardías, activación de células estrelladas y liberación de TGF- $\beta$  (transforming growth factor-beta) y propéptidos de colágeno tipo III, que conducen a fibrosis sinusoidal.

**Cambios en los factores de coagulación:**

- Se observa un aumento de vWF, trombomodulina (TM), fragmentos proteicos 1+2, complejos trombina-antitrombina, factor VIII y fibrinógeno.
- Disminución de proteína C y ATIII, entre otros.

Estos cambios, aunque secundarios al daño endotelial, contribuyen a la oclusión sinusoidal (Carreras, 2000).

- La primera manifestación suele ser un aumento de peso, no atribuible a la sobrecarga hídrica, entre los días -1 y +10. En los días siguientes pueden aparecer edemas (60%) y/o ascitis (20-25%). La mayor parte de los enfermos desarrollan una hepatomegalia que suele ser dolorosa (espontáneamente o la palpación), si bien en ocasiones es un hallazgo ecográfico.
- Varios días después, se detecta ictericia, si bien cada vez es más evidente la existencia de SOS anictéricas, tanto en niños como adultos.
- La biología hepática evidencia un aumento moderado de transaminasas y fosfatasa alcalina.
- Muchos pacientes con un SOS grave muestran un hiperconsumo de plaquetas.
- Es excepcional que un paciente con SOS fallezca por insuficiencia hepática, pero las formas graves pueden evolucionar a un FMO progresivo con afectación de riñones, pulmones, corazón y SNC (mortalidad >80%). Clínicamente se traduce por ascitis, derrame pleural, infiltrados pulmonares, insuficiencia cardiaca y respiratoria, obnubilación y coma que pueden requerir hemodiálisis/hemofiltración, tóraco y/o paracentesis, oxigenoterapia e incluso IT+VM.

**Diagnóstico:**

**CLÍNICO:** Al tratarse de un síndrome, durante años se emplearon los criterios clínicos descritos por los grupos de (Seattle y Baltimore).

**Tabla N° 48. Baltimore (Jones, 1983) - Seattle modificado (McDonald, 1993)**

Baltimore (Jones, 1983)	Seattle modificado (McDonald, 1993)
> Bilirrubina $\geq 2$ mg/dL antes del día + 21 posTPH y <u>al menos dos</u> de los siguientes:	Presencia, antes del día +20 del TPH, de <u>al menos dos</u> de los siguientes:
> Aumento de peso >5% del basal	> Bilirrubina $\geq 2$ mg/dL
> Hepatomegalia normalmente dolorosa	> Hepatomegalia, normalmente dolorosa
> Ascitis	> Ascitis y/o >2% peso basal, no justificado

Sin embargo, a lo largo de la última década se hizo evidente que estos criterios debían ser actualizados debido a que:

- La sintomatología del SOS es variable y dinámica a lo largo de su evolución.
- La sintomatología del SOS es distinta entre niños y adultos.
- Los SOS anictéricos (ver Tabla N° 50) y los de inicio tardío (> día +21) son frecuentes.

- Existen diversos factores de riesgo que permiten predecir esta complicación.
- La precocidad en el tratamiento es fundamental para mejorar la SRV en los casos graves.

Por todo ello, en 2016, se diseñaron los criterios diagnósticos del EBMT para adultos (Mohty, 2016) y para niños (Corbacioglu, 2017) que pretendían paliar en lo posible los déficits de los criterios clásicos. En dichas publicaciones se propuso además una gradación pronóstica de los SOS. Lo más destacable de estos criterios es la inclusión de los SOS tardíos, el no ser obligada la presencia de hiperbilirrubinemia, y el considerar el consumo plaquetario en niños.

**Tabla Nº 49. Criterios clínicos EBMT en adultos**

<b>Criterios clínicos EBMT en ADULTOS</b> (Mohty, 2016)	
<p><b>SOS clásico</b> (Criterios de Baltimore) En los primeros 21 días del TPH: Bilirrubina &gt;2 mg/dL (o 34 µmol/L) + 2 de los siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hepatomegalia dolorosa</li> <li>• Aumento de peso &gt;5%</li> <li>• Ascitis (clínica o ecográfica)</li> </ul>	<p><b>SOS tardío</b> (1)</p> <p>Más allá de los 21 primeros días del TPH:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• SOS clásico, <b>O</b> SOS demostrado por histología, <b>O</b> 2 de los siguientes criterios:</li> <li>• Bilirrubina ≥2 mg/dL (ó 34 µmol/L) (1)</li> <li>• Hepatomegalia dolorosa</li> <li>• Aumento de peso &gt;5%</li> <li>• Ascitis y evidencia de SOS por hemodinámica o US</li> </ul>
<b>Criterios clínicos en NIÑOS</b> (Corbacioglu, 2017)	
<p>En cualquier momento después del TPH (2), <b>presencia ≥2 de los siguientes:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>— Sin causa justificada, consumo/refractoriedad a las transfusiones de plaquetas (3)</li> <li>— Aumento de peso no justificado en 3 días consecutivos (a pesar del uso de diuréticos) o aumento de peso &gt;5%</li> <li>— Hepatomegalia (mejor si confirmada por ecografía) (4)</li> <li>— Ascitis (mejor si confirmada por ecografía) (4)</li> <li>— Aumento de la bilirrubina durante tres días seguidos o ≥2 mg/dL en 72 h</li> </ul>	

Recientemente, un grupo de autores norteamericanos (Cairo, 2020) ha propuesto unos nuevos criterios diagnósticos que destacan por su simplicidad y por no distinguir entre niños y adultos. Dada la baja incidencia de esta complicación será difícil poder valorar qué criterios son los más efectivos para un diagnóstico precoz. Los autores también proponen una nueva gradación de severidad en función de los órganos afectos que poco aporta a las del EBMT que pretenden tener un carácter pronóstico y de indicación terapéutica.

**Cualquiera de los dos criterios siguientes tras el TPH:**

- Bilirrubina elevada (≥2 mg/dL) (≥34,2 µmol/L) o superior a los límites institucionales
- Aumento de peso inesperado (≥5% en comparación con el peso basal previo al TPH)
- Aumento requerimiento de plaquetas sugestivo trombocitopenia refractaria postTPH
- Hepatomegalia para la edad o aumento de tamaño respecto al pre-TPH
- Dolor en el cuadrante superior derecho

- Ascitis confirmada por examen físico y/o estudios de imagen
- Inversión del flujo venoso portal (flujo hepatofugal) mediante ecografía doppler.
- Cualquiera de los siguientes criterios tras el TPH Biopsia hepática compatible con SOS/VOD.
- Gradiente de presión venosa hepática elevado.

### SOS anictéricas

Un reciente estudio en el que se valoraron los primeros 1000 pacientes tratados con defibrótido (DF) en los EE. UU., evidenció que los casos con niveles de bilirrubina  $\leq 2$  mg/dL eran más frecuentes de lo esperado (23%), tanto en la población pediátrica (29%) como adulta (15%) (Corbacioglu, 2020). En estos pacientes el diagnóstico se estableció con los criterios de Seattle modificados (n=165) o mediante estudio histológico (n= 16). El análisis pormenorizado de los pacientes con SOS y bilirrubina  $< 2$  mg/dL al diagnóstico, evidenció que, a pesar de una mayor SRV que en los pacientes clásicos, podían evolucionar a FMO y no estaban exentos de morbimortalidad.

Tabla Nº 50. Incidencia SOS

Incidencia SOS anictérica	Niños $\leq 16$ años (n= 132/460)		Adultos (n= 49/334)	
	Bilirrubina $< 2$ mg/dL al diagnóstico de SOS: 181/803 (23%) (1)	$\leq$ día +21	106 (80%)	$\leq$ día +21
	$>$ día+21 con FMO	26 (20%)	$>$ día+21 con FMO	24 (49%)
		34 (26%)		20 (41%)
Evolución según bilirrubina	$\geq 2$ mg/dL	$< 2$ mg/dL	$\geq 2$ mg/dL	$< 2$ mg/dL
Evolución a FMO - SI	160 (83)	<b>34 (18)</b>	135 (87)	<b>20 (13)</b>
pacientes (%) - NO	168 (63)	<b>98 (37)</b>	150 (84)	<b>29 (16)</b>
SRV día +100 (2)(3) - global	328 (64)	<b>132 (91)</b>	285 (44)	<b>49 (76)</b>
pacientes (%) - con FMO	160 (55)	<b>34 (88)</b>	135 (39)	<b>20 (60)</b>
- sin FMO	168 (72)	<b>98 (92)</b>	20 (48)	<b>29 (86)</b>

Fuente: Enric Carreras, Montserrat Rovira y David Valcarcel. Manual de Trasplante Hematopoyético y Terapia celular 2022

Estos resultados evidencian que los SOS anictéricos son más frecuentes en niños que en adultos, que en los niños predominan en la fase precoz, mientras en fases avanzadas son más frecuentes en adultos. La evolución a FMO es menos frecuente entre los anictéricos, pero similar entre niños y adultos. De igual modo, la SRV a los +100 días es claramente mayor entre los anictéricos, tanto en niños como adultos.

### SOS que debutan como un FMO y son infradiagnosticados

Cuando el EBMT analizó 202 pacientes adultos receptores de un TPH por una LA, que fallecieron por FMO, se observó que 70 (35%) cumplían criterios de SOS, pero que 48 no habían sido diagnosticados de SOS (24% del total; 69% de los FMO). Entre las posibles causas de este hecho destacaban que en 41 casos (59%) se trataba de SOS tardías y que tenían mayor incidencia de EICR grado IV, hecho que podía contribuir a no establecer el diagnóstico. La mediana de SRV de los FMO atribuibles a SOS fue claramente inferior al resto (61 días vs 128 días  $p=0,0005$ ) (Bazarbachi, 2020).

**Histológico:** A pesar de una histología hepática característica de SOS (oclusiones venulares, engrosamiento de la zona subendotelial, fleboesclerosis, fibrosis sinusoidal o hepatocitos necróticos), la naturaleza parcheada del SOS hace que la biopsia pueda aportar una falsa negatividad. Además, no se requiere de una demostración histológica para el diagnóstico, ya que, al tratarse de un síndrome, es suficiente con la presencia de determinados síntomas y signos sin otras causas que los justifiquen.

**Hemodinámico:** El abordaje de las venas suprahepáticas por vía yugular permite cuantificar el gradiente de presión venoso hepático (GPVH), y con ello valorar el grado de hipertensión portal, así como obtener biopsias hepáticas por vía transvenosa, si bien éstas deben evitarse ya que no están exentas de riesgos (hemoperitoneo, hemobilia). En pacientes sin hepatopatía previa, un GPVH superior a 10 mmHg es sumamente específico (>90%) y moderadamente sensible (60%) de SOS (Carreras, 1993). Además, existe una buena correlación entre GPVH y severidad del SOS, de forma que a mayor gradiente mayor MRT. A pesar de su utilidad, los estudios transyugulares sólo están indicados cuando de su resultado depende la adopción de medidas terapéuticas potencialmente tóxicas para el paciente. Es posible que esta técnica invasiva pueda ser substituida en el futuro por la elastografía.

**Pruebas de imagen:** A pesar de la amplia variedad de técnicas de imagen disponibles (Chan, 2020), ninguna permite un diagnóstico de certeza de SOS. Los clásicos ultrasonidos (escala de grises, color y doppler espectral), aportaban datos sobre la presencia de ascitis, hepatomegalia, engrosamiento de la pared de la vesícula biliar, dirección y velocidad del flujo portal, índice de resistencia de la arteria hepática, dilatación paraumbilical, y diámetro del lóbulo hepático derecho. Estas pruebas adquieren su mayor relevancia en el paciente pediátrico, pero para una correcta valoración es preciso disponer de un estudio control pre-TPH (revisado en Dignan, 2013 y Mohty, 2016). Las distintas formas de medir la rigidez hepática mediante elastografía (transitoria, ondas de corte y ondas de corte bidimensionales) son de utilidad ya que permiten valorar el grado de hipertensión portal y se correlacionan con el HVGP. Así, un valor >21 kPa es claramente indicativo de hipertensión portal. Las imágenes por resonancia magnética y tomografía computarizada se han mostrado de escasa utilidad.

**Biomarcadores:** El más útil siempre ha sido el nivel de PAI-1 (plasminogen activator inhibitor1), pero al tratarse de una técnica no habitual, se demora la disponibilidad del resultado y pierde su interés en la práctica clínica diaria. Se han descrito una serie de biomarcadores compuestos que podrían tener valor pronóstico en el día 0 (L-Ficolina, ácido hialurónico, VCAM-1 [vascular cell adhesion protein-1]) y diagnóstico (ST2, angiopoyetina-2, L-Ficolina, ácido hialurónico, VCAM1) (Akil, 2015) pero no se dispone de estudios que los hayan refrendado. También pueden ser de utilidad pronóstica determinados polimorfismos génicos y diversos marcadores de daño endotelial (Palomo, 2009, 2010) y de respuesta inflamatoria (revisado en Corbacioglu, 2019).

### **Factores de riesgo:**

En 2016, Dalle & Giralt publicaron una de las mejores revisiones sobre factores de riesgo que incluía el riesgo relativo de SOS de cada uno de ellos.

Tabla N° 51. Incidencia SOS

FACTORES DE RIESGO (1)	
<b>Riesgo relativo (valor RR) de SOS ≤3</b>	
Hepatitis C positiva (2,2) Positividad para el CMV (3,0) Leucemia (2,2) SMD (1,5) Enf. en fase avanzada (1,5-1,7) Errores congénitos metabolismo (1,8) Karnofsky <90% (2,7) / ECOG 2-4 (1,9) Alteración PFR (2,4)	Intervalo Diag-TPH > 12 meses (2,3) TPH previo (1,9) Alo-TPH vs. Auto-TPH (2,8) TPH DnE o dif. HLA (1,4) TPH haploidéntico (1,9) Acond. con TBI (1,7) Acond. con Bu (2,4) ICT (>12 Gy) + Cy (2,8)
Radiación abdominal previa (2,9) Vancomicina durante acond. (2,4) Implante neutrófilos precoz (1,4)	BCNU + Cy + VP (2,8) TPH sin DLT (2,2) SP vs. MO (1,3)
<b>Riesgo relativo de SOS entre &gt;3 y 5</b>	
Hepatopatía previa (3,4) Transaminasas elevadas (2,4 – 4,6) Talasemia (4,0) Inmunodeficiencia (3,3) Ferritina >1.000 ng/mL (3,1) [2] Genotipo GSTM1-null (4,1) Acond. con Bu (vs. otros) (2,6 – 7,9) Aciclovir pre-TPH (4,8)	Bu + Cy (3,9 – 5,1) Fludarabina (4,0) Sirolimus + MTX + Tacro (3,0) MTX + Cy (3,3) Ciclosporina (4,2) Sepsis en TPH (4,1) Empleo de ATG de caballo (3,5)
<b>Riesgo relativo de SOS &gt;5</b>	
Edad avanzada (5,2 – 9,5) Tto. previo con noretisterona (10,1) Bilirrubina >26 µmol/L pre TPH (23,5) AMA (2,3 – 7,9)	Bu + TT (8,8) Tto. previo con gemtuzumab ozogamicin (19,8) Tto. Previo con inotuzumab (22,0) [3]
<b>Riesgo relativo no cuantificado</b>	
Neuroblastoma Linfocitosis hemofagocítica Adrenoleucodistrofia Osteopetrosis Inmunodeficiencias	Refractariedad plaquetaria Niveles de Tacro (>5-10 ng/mL) Insuficiencia renal INR elevado

Fuente: Enric Carreras, Montserrat Rovira y David Valcarcel. Manual de Trasplante Hematopoyético y Terapia celular 2022

### Incidenia:

Datos muy variables a lo largo de los años dependiendo de los criterios diagnósticos empleados y del tipo de pacientes incluidos. Oscila entre un 52% en los trabajos clásicos de Seattle y el 5% del único estudio prospectivos realizado por el EBMT (Carreras, 1998). Un metaanálisis con casi 25.000 TPH la situaba en un 14% (Copell, 2010) y un amplio estudio unicéntrico focalizado en alo-TPH en adultos (Carreras, 2011), la situaba en:

**Tabla N° 52. Incidencia SOS en adultos**

Incidencia SOS en adultos	AIR	AMA
Hermano HLA idénticos	0%	7%
Donante no emparentado	8%	11%

En base a estos datos y a la actividad de TPH en Europa, considerando que  $\approx 40\%$  de los TPH son de intensidad reducida y  $>60\%$  TPH DnE, la probabilidad de desarrollar un SOS después del alo-TPH en adultos se sitúa alrededor del 8%. Es complejo hacer este cálculo en niños, pero de un estudio prospectivo controlado que incluye todo tipo de pacientes sin profilaxis, puede deducirse que la incidencia en ellos se sitúa alrededor del 20% (Corbacioglu, 2012). Sin embargo, estos valores estimados son muy variables entre centros y dentro de un mismo centro con el decurso de los años. Así, los niños con osteopetrosis tenían históricamente una incidencia de SOS de hasta el 60%, pero el cambio de busulfán por treosulfán en el acondicionamiento ha reducido esta incidencia al 0% (Shadur, 2018).

### Gravedad del SOS

Inicialmente, la gravedad de un SOS se valoraba de forma retrospectiva mediante la clasificación de Seattle (SOS mínima, moderada o grave), de nula utilidad para la práctica clínica diaria (McDonald, 1993). Posteriormente se aceptó el concepto de SOS grave, cuando se asociaba a FMO (Richardson, 2002). Más recientemente, el EBMT (Mohty, 2016, Corbacioglu, 2017) ha elaborado una propuesta de clasificación de gravedad para adultos y niños que pretende paliar estos problemas. La gravedad del SOS empleando los criterios del EBMT debe establecerse en el momento del diagnóstico del SOS y no a lo largo de su evolución.

**Tabla N° 53. SOS gravedad en Adultos**

SOS: gravedad en adultos (1)	Leve	Moderado	Grave	Muy grave
Tiempo desde inicio de los síntomas (2)	> 7 días	5 – 7 días	$\leq 4$ días	Cualquiera
Bilirrubina mg/dL	$\geq 2 - < 3$	$\geq 3 - < 5$	$\geq 5 - < 8$	$\geq 8$
Bilirrubina (cinética)			Duplicada en 48 h	
Transaminasas	$\leq 2 \times \text{VN}$	$> 2 - \leq 5 \times \text{VN}$	$> 5 - \leq 8 \times \text{VN}$	$> 8 \times \text{VN}$
Aumento de peso (%)	< 5	$\geq 5 - < 10$ (1)	$\geq 5 - < 10$ (3)	$\geq 10$
Función renal (x valor basal al TPH)	< 1,2	$\geq 1,2 - < 1,5$	$\geq 1,5 - < 2$	$\geq 2$ u otro dato de FMO
Ajuste por FR		Leve + 2 FR	Moderado + 2 FR	

Fuente: Enric Carreras, Montserrat Rovira y David Valcarcel. Manual de Trasplante Hematopoyético y Terapia celular 2022

**Tabla N° 54. SOS: gravedad en niños**

<b>SOS: gravedad en niños</b>	<b>Leve</b>	<b>Moderado</b>	<b>Grave</b>	<b>Muy grave/FMO</b>
Clasificación CTCAE	1	2	3	4
Biología hepática (b, c) (1)	≤2 x VN	>2 - ≤5 xVN	>5 xVN	
TR persistente (b)	<3 días	3 – 7 días	7 días	
Bilirrubina mg/dL (b, c) (2)	<2		≥2	
Ascitis (b)	Mínima	Moderada	Necesidad paracentesis	
Cinética bilirrubina				Duplicada en 48h
Coagulación	Normal	Normal	Alterada	Alterada con necesidad aporte factores
Filtrado glomerular mL/min	89 - 60	59 - 30	29 – 15	<15 (IR)
Requerimiento O <sub>2</sub>	<2 L/min	>2 L/min	Ventilación asistida (incluye CPAP)	
SNC	Normal	Normal	Normal	Deterioro cognitivo
(a) Si el paciente cumple los criterios de en diferentes categorías debe ser clasificado en la categoría más grave. Además, la cinética de la evolución de los síntomas acumulados síntomas acumulados en 48 h predice la gravedad de la enfermedad. (b) La presencia de ≥2 de estos criterios califica para un ascenso al nivel 4 de CTCAE (SOS muy grave). (c) Excluyendo la hiperbilirrubinemia preexistente debida a la enfermedad primaria.				

Fuente: Enric Carreras, Montserrat Rovira y David Valcarcel. Manual de Trasplante Hematopoyético y Terapia celular 2022

### **Evolución:**

El SOS suele resolverse en el 50-80% de casos entre los 17 y 25 días de su inicio con una adecuada reducción del aporte hidro-salino y ocasionalmente con un diurético suave. La mortalidad atribuible al SOS es muy variable según las series, alcanzando el 47% en un estudio del grupo de Seattle y tan sólo el 1% en el estudio prospectivo del EBMT. Las formas anictéricas, tanto en niños como adultos, precoces como tardías, con o sin FMO, parecen mucho menos graves (Corbacioglu, 2020).

En los SOS graves (con FMO) la mortalidad es cercana al 80%; 75% en ensayo fase III (Richardson, 2016); 69% in estudio del CIBMT (Strouse, 2016); 85% in estudio japonés (Yakushijin, 2016). Con todo, la menor SRV observada en los pacientes con SOS muchas veces no está directamente relacionada con el SOS y es atribuible a causas intercurrentes favorecidas por el SOS.

### **Medidas preventivas:**

Debido a los malos resultados obtenidos con la mayoría de las medidas terapéuticas, la prevención del SOS debe tener carácter prioritario. Por ello, la valoración de los factores de riesgo antes del TPH (ver apartado 5 y revisión en Carreras, 2015) se hace fundamental. Para reducir al máximo el riesgo de desarrollar un SOS deben valorarse diversas medidas como:

### **Medidas no farmacológicas:**

- Hacer una adecuada quelación férrica antes del TPH, siempre que sea posible
- Si hepatitis activa, tratamiento antiviral o demorar el TPH, si es posible
- Evitar Bu VO; administrarlo IV, o sustituirlo por treosulfán (1)
- Si Bu, administrarlo después de la Cy y no antes, como es habitual (2)

- Reducir las dosis totales, tasa de dosis, o bien fraccionar ICT (o proteger el hígado)
- Intentar evitar las asociaciones de  $\geq 2$  agentes alquilantes
- Aumentar el intervalo de tiempo entre los agentes citotóxicos y la ICT
- Si segundo TPH, comorbilidades o factores riesgo, plantear AIR
- Evitar en lo posible todos los fármacos hepatotóxicos (progestágenos, azoles, etc.) — En la profilaxis de la EICR: es preferible el empleo de Tacro que de CsA, e intentar evitar la combinación ICN + sirolimus — Recordar que:
- Determinadas enfermedades como la talasemia (clase  $\geq 2$  de Pesaro), neuroblastoma, linfocitosis hemofagocítica, osteopetrosis acondicionada con Bu, o pacientes tratados con GO o INO inmediatamente antes del TPH, tienen un riesgo muy elevado, siendo recomendada la profilaxis farmacológica.
- Los pacientes con fibrosis hepática establecida tienen un alto riesgo de descompensación hepática fatal tras el TPH. Las hepatopatías crónicas no bien compensadas deben considerarse una contraindicación incluso para los AIR (Hogan, 2004).

### Medidas farmacológicas:

No recomendadas [nivel evidencia y grado recomendación]

- Heparina sódica [2B]; HBPM (1) [2B]; ATIII [2B]; PGE1 [1B]; PTX [2A]

Recomendadas [nivel evidencia y grado recomendación]

- UDCA (2) [2C]
- Defibrótido (DF): Niños (3) [1A], Adultos [2B] (desde inicio acondicionamiento a +21 o alta).

### Tratamiento: Medidas de soporte

La primera medida terapéutica a adoptar ante la sospecha de un SOS es lograr un adecuado balance hidro-electrolítico y una restricción al aporte de Na (Carreras, 2015). El empleo de diuréticos permite reducir la retención hidrosalina, pero produce una disminución del volumen intravascular que puede favorecer el desarrollo de IR. Por ello, de ser posible por su demora en producir efecto, es preferible usar espironolactona a furosemida.

Este aspecto es de especial interés ya que en el TPH se emplean otros agentes nefrotóxicos como los ATB, ICN, o AnB. Dado que el objetivo debe ser mantener la perfusión renal, evitando el acúmulo de líquido extravascular, la administración de hematíes (Hct  $>30\%$ ), coloides, y albúmina son muy útiles para mantener el volumen intravascular. Cuando el acúmulo hídrico y la insuficiencia renal no puedan ser controladas, deberá recurrirse a la hemodiálisis o hemofiltración. Si existe ascitis a tensión, o derrame pleural importante, deberá realizarse una paracentesis o tóracocentesis evacuadora. La encefalopatía debe ser tratada con restricción proteica y lactulosa. No deben olvidarse el adecuado tratamiento del dolor y el soporte nutricional, preferiblemente a base de nutrición enteral (Mohty, 2020).

### Medidas específicas

El Activador del Plasminógeno Tisular Recombinante (r-TPA), normalmente asociado a heparina se resuelven hasta el 30% de los SOS, pero con una alta incidencia de complicaciones hemorrágicas graves por lo que su uso está contraindicado en pacientes con trombopenia severa, diátesis

hemorrágica o FMO. Algunos casos de SOS se han resuelto mediante la colocación de un shunt portosistémico intrahepático (TIPS). Esta técnica, normalmente asociada a DF, parece ser muy eficaz si se emplea de forma precoz (Gómez-Centurion, 2020).

De ser empleada en fases avanzadas, tras una ligera mejoría inicial, suele evolucionar a distrés respiratorio (experiencia personal). Se han descrito algunas resoluciones mediante un trasplante hepático (revisado en Carreras, 2015).

El empleo de metilprednisolona (0,5 mg/kg c/12h x 7 días) en 48 pacientes (31% con FMO) logró un 63% de RC con un 58% de SRV en +100 (Al Beihany, 2008). Combinado con DF, en una pequeña serie, se han descrito un 67% de RC y 73% de SRV en +100. A pesar de estos resultados, no se recomienda su empleo en monoterapia por demorar el inicio del tratamiento con DF y un riesgo aumentado de complicaciones infecciosas (BSBMT 2C (Dignan 2015); EBMT no recomendado (Mohty, 2020).

Defibrótido (DF) es el único agente con cierto grado de efectividad disponible para el tratamiento del SOS. Su administración es muy bien tolerada, no favorece las hemorragias, y se han descrito efectos adversos tan sólo en el 1-9% de los pacientes (flushing, hipotensión transitoria, náuseas y disconfort abdominal) (Richardson, 2018). La gran crítica a este fármaco siempre ha sido la ausencia de estudios aleatorizados que evidencien su efectividad (revisado en Mohty, 2020). Con todo, los resultados definitivos del estudio T-IND (expanded-access treatment protocol) para nuevos fármacos de la FDA, realizado con 1000 pacientes, confirma que con su empleo se pueden obtener resultados muy superiores a los esperados, si bien variables en función de tratarse de niños o adultos y de la presencia o no de FMO. El grado de evidencia y nivel de recomendación en niños y adultos para la BSBMT es 1B (Dignan, 2015) y “altamente recomendable” para el EBMT (Mohty, 2020) y GITMO (Bonifazi, 2021).

Debe administrarse IV a la dosis de 6,25 mg/kg c/6 h en perfusión de 2 horas. La duración del tratamiento deberá adaptarse a la respuesta, recomendándose que como mínimo sea de 21 días, aunque en pacientes que hayan resuelto las manifestaciones clínicas antes de esta hecha, puede pararse antes bajo un estrecho seguimiento, dada la posibilidad de recurrencias (infrecuente). El empleo concomitante hemofiltración-DF no parece afectar su efectividad. Durante su administración deben evitarse otros agentes con riesgo de sangrado. De ser necesario realizar procedimientos invasivos, es suficiente con administrar plaquetas (según recuentos) y dejar de administrar DF al menos 2 horas antes y hasta 2 horas después (vida media muy corta).

La probabilidad de respuesta al DF es claramente superior si se emplea de forma muy precoz (1-2 días) tras diagnóstico (Kernan, 2018). El diagnóstico de, SOS grave o muy grave en a la gradación del EBMT es una clara indicación de tratamiento inmediato. En los casos de SOS moderada, y dada la evidencia de SOS anictéricas precoces en adultos, lo recomendable, a pesar de su elevado coste, sería realizar un tratamiento preventivo tras la sospecha, realizando una retirada rápida en caso de no confirmarse el diagnóstico o la gravedad en los días siguientes (Corbacioglu, 2020; Mohty, 2020).

## **5.10. Conducta a seguir ante un paciente neutropénico con fiebre**

### **Infecciones bacterianas y fúngicas invasivas:**

Evento febril en el paciente neutropénico:

- Toma de hemocultivo, retrocultivo, urocultivo y radiografía de tórax portátil (en casos de fiebre diaria realizar la radiografía diariamente). Administrar 1 gramo de paracetamol. No administrar AINEs salvo indicación de médico de planta.

- Antibioticoterapia en el paciente neutropénico de alto riesgo (neutropenia esperada menor a 500 por 7 días o más)

En caso de no estar séptico y no tener rales pulmonares avanzar desde el Nivel 1 al 3 según el siguiente esquema:

- Nivel 1: Inicio de Imipenem 500mg cada 6 horas (en caso de alergia piperacilina/tazobactam 4gr cada 6 horas). Suspender Ciprofloxacina. Si persiste febril a las 48 horas de iniciado el tratamiento o presenta fiebre con escalofríos a pesar de haber recibido una primera dosis
- Nivel 2: Inicio de Vancomicina 1gr cada 12 horas y solicitar vancocinemia a las 48 horas de la primera dosis tomando la muestra 20 minutos antes de la siguiente dosis. Si persiste febril a las 48 horas de iniciado el tratamiento o presenta fiebre con escalofríos a pesar de haber recibido una primera dosis
- Nivel 3: Inicio de amikacina 1g cada 24 horas y anfotericina B liposomal a dosis inicial de 10mg el primer día luego 30mg el segundo día hasta un máximo de 1,5mg/kg cada 24 horas. Suspender fluconazol. La dosis de profilaxis secundaria con anfotericina B es de 30mg.

Si el paciente presenta en cualquier momento signos de sepsis o neumonía iniciar de forma inmediata los 3 Niveles de terapia antibiótica y en caso de haber tenido infección fúngica previa iniciar anfotericina B.

Si persiste febril a pesar de los tres niveles anteriores y anfotericina B a dosis de 1,5mg/kg cada 24 horas valorar asociar Voriconazol o en caso de insuficiencia renal suspensión de anfotericina B e inicio de Voriconazol.

Duración de la terapia antibiótica: Una vez que el paciente tenga más de 1000 neutrófilos absolutos y este afebril 48 horas o se encuentre sin fiebre 7 días aún sin reconstitución hematológica se iniciará el descenso de niveles en el orden inverso al que fueron iniciados (siempre que no haya foco que tratar) anfotericina B (y reinicio de fluconazol 400mg) >Amikacina> Vancomicina> Imipenem (y reinicio de ciprofloxacina 500mg c/ 12 horas) esperando 48 horas entre una suspensión y la siguiente con el paciente afebril. Si al suspender cualquiera de las drogas el paciente vuelve a presentar fiebre reiniciar la misma

Descontaminación Intestinal:

En caso de que el paciente tenga o haya tenido infección de foco abdominal en alguna internación anterior y se encuentre febril:

- Vancomicina 125mg c/ 6 horas VO
- Metronidazol 500mg c/ 8 horas VO
- Gentamicina 80mg c/ 6 horas VO

Observación: No administrar Vancomicina oral en caso de pacientes colonizados por EVR salvo indicación precisa como tratamiento de infección por *C. difficile*.

### **Prevención de Tromboembolismo pulmonar relacionado a catéteres centrales**

- Heparina sódica 20000UI en 200cc de solución fisiológica al 0,9% goteo para 24 horas.
- Con plaquetas inferiores a 100000 disminuir dosis a 10000UI

- Con plaquetas inferiores a 50000 disminuir a 5000UI
- Con plaquetas inferiores a 15000 suspender si no es posible la transfusión plaquetaria
- Control de TTPA al día siguiente de inicio del goteo, no debe tener TTPA prolongada, el objetivo no es la anticoagulación.

### **Dolor en el Paciente Aplásico**

Evitar AINEs. Escalar según dolor

- Paracetamol codeína 1 comprimido cada 6 horas.
- Tramadol dosis inicial 50mg cada 8 horas IV o 20 gotas cada 6 horas VO aumentando según dolor hasta un máximo de 400mg/día IV.
- Morfina: Diluir 2 ampollas (20mg) en 200cc de solución fisiológica goteo para 24 horas, control de signos vitales a los 30 minutos de iniciado el goteo. Se puede aumentar el goteo según dolor siempre controlando los signos vitales a los 30 minutos de aumentado el goteo con especial énfasis en frecuencia respiratoria y Sat O2 hasta un máximo de 30mg/día salvo indicaciones precisas.

### **5.11. Recomendaciones durante la aplasia**

El periodo post quimioterapia cuando las cifras de glóbulos blancos y plaquetas descienden, es el periodo más crítico del tratamiento de cualquier régimen de quimioterapia o radioterapia.

Las siguientes medidas se aplican independientemente de la enfermedad de base:

#### **A. Con glóbulos blancos menores a 1500 (o neutrófilos menores a 500)**

- Consumir sólo agua embotellada o filtrada (no directamente de la canilla), jugos y bebidas compradas selladas, no consumir jugos naturales ni lácteos que no hayan sido pasteurizados.
- Evitar consumir cualquier fruta cruda excepto las de cascara gruesa como naranja o banana siempre que la cascara no esté dañada o golpeada.
- Evitar consumir ensaladas y verduras crudas en general.
- Evitar quesos que contengan hongos como roquefort o queso azul. Demás quesos pueden ser consumidos siempre que hayan sido pasteurizados.
- No consumir granos no cocinados (ejemplo granola, lino).
- Consumir carne, pollo, pescado bien cocidos.
- Consumir huevos bien cocidos con la yema dura.
- No consumir miel no pasteurizada
- Evitar infusiones que no sean con agua hervida. Puede consumir café y cocido ya que la hierba del cocido es hervida junto con el agua.
- Evitar terere y mate.
- Mantener las uñas cortas con lima de uñas para evitar lesionarse la piel al rascarse. No cortar con cortaúñas por el riesgo de lesionar la piel alrededor de la uña.
- No afeitarse ni depilarse. Esto provoca pequeñas lesiones en la piel que pueden ser foco de infecciones.

- No debe pasar muchos días sin evacuar, pero tampoco tener diarrea. En caso de no tener deposiciones dos días seguidos tomar algún laxante en pequeña cantidad. Suspender si le produce diarrea. La materia fecal acumulada de varios días se endurece y puede lesionar el canal anal al producirse la deposición. Esto es sumamente peligroso. Limpie la zona anal luego de cada deposición con toallitas húmedas, algodón húmedo o papel higiénico suave. Es la zona con la cual debe tener más cuidado durante la caída de glóbulos blancos.
- Avisar ante cualquier lesión en la piel en cualquier parte del cuerpo por más pequeña o insignificante que le parezca, molestia para orinar o dolor al defecar.
- Puede cepillarse los dientes con cepillos de cerdas blandas lentamente y con mucho cuidado de no lesionar las encías. La boca es un lugar donde normalmente viven bacterias de diverso tipo y una lesión a ese nivel permite la entrada de estas a la sangre.
- Realizar enjuague bucal 3 veces al día con algún enjuague bucal con clorhexidina (verificar que diga en el envase que no contiene alcohol).
- Cualquier persona que se acerque a 2 metros o menos de usted debe llevar puesto un tapabocas, aunque usted lleve puesto uno. Así mismo debe lavarse las manos o utilizar alcohol en gel antes de tocarlo. Si usted le pasa la mano a alguien inmediatamente después utilice alcohol en gel en sus manos o lávese las manos.
- Avisar a familiares, amigos, parientes que usted NO recibe visitas por su propio bien, ya podrán visitarlo más adelante cuando se haya recuperado.
- En caso de realizar su aplanamiento en el hogar evitar estar en contacto directo con mascotas y que no entren a su habitación.

#### **B. Con plaquetas inferiores a 15.000 $\mu$ L.**

Si tiene plaquetas inferiores a 15.000 por microlitro de sangre, en general se le indicará una transfusión de plaquetas (a veces con cifras mayores si hay sangrado de algún tipo). Sin embargo, a veces estas plaquetas no tienen el rendimiento adecuado y no suben a pesar de la transfusión. En estos casos se recomienda no movilizarse de la cama utilizando una chata o el trono para sus necesidades y realizando el baño en cama con ayuda de la enfermera.

Al igual que con los blancos bajos con las plaquetas bajas se recomienda cepillado con cepillo de cerdas blandas con mucho cuidado ya que cualquier lesión en las encías puede sangrar de forma importante.

#### **C. Transfusión de Hemocomponentes**

Se transfundirán tanto glóbulos rojos y plaquetas leucorreducidos e irradiados manteniendo niveles de hemoglobina iguales o mayores a 7 y plaquetas iguales o mayores a 15000 salvo indicaciones precisas, solicitar transfusiones isofenotipo, previa prueba cruzada.

##### **A. Protocolo de administración de Anfotericina B**

- Diluir 1 ampolla de Anfotericina B Liposomal de la siguiente manera: Diluir 1 ampolla en 10cc de S.G. al 5%, agitar la ampolla hasta obtener una solución homogénea. Luego diluir la cantidad indicada por el médico hasta una mezcla final de 250cc siempre en S.G. al 5% goteo para 12 horas en horas de la noche.
- La dosis inicial de 10mg el primer día luego 30mg el segundo día hasta un máximo de 1,5mg/kg cada 24 horas.

En caso de fiebre durante el goteo, rash o algún malestar deben comunicar al médico de guardia para dar aviso al médico de planta. Si es de tipo febril agregar premedicación con paracetamol 1 gramo, si persiste la reacción y es imperativo el uso de la anfotericina agregar prednisona o prednisolona 20mg/24 horas (se prefiere no premedicar con corticoides en lo posible). En todos los casos comunicar al médico de guardia para dar aviso al médico de planta antes de indicar una premedicación.

## CAPÍTULO VIII

### INMUNOLOGÍA, INMUNOBIOLOGÍA E INMUNOSUPRESIÓN EN EL TRASPLANTE

El acondicionamiento (quimioterapia y/o radioterapia) administrado con la finalidad de proveer una adecuada inmunosupresión que evite el rechazo del injerto ocasiona una eliminación de todas las células hematopoyéticas del sistema inmune, especialmente de los linfocitos. Los PH presentes en el inóculo infundido al paciente dan lugar a un nuevo sistema hematopoyético e inmune. (50)

#### 1. Tipos de inmunidad

- a) Inmunidad innata, es aquella presente desde el nacimiento.

#### 2. Compartimento no-hematopoyético

Lo forman las barreras físicas de protección frente a las infecciones (piel y mucosas), afectadas transitoriamente por el acondicionamiento y también por la EICR.

#### 3. Compartimento hematopoyético

- Neutrófilos: se recuperan en número en 2 – 4 semanas postTPH, funcionalmente pueden tardar hasta 4 meses.
- Macrófagos: prácticamente no afectados por el acondicionamiento. Son reemplazados gradualmente por los monocitos-macrófagos del donante durante los primeros meses. Retraso funcional hasta de un año.
- Células NK: se recuperan numérica y funcionalmente en las primeras semanas postTPH
- Inmunidad adaptativa. Es la generada por los linfocitos B y T que se renuevan y adaptan continuamente a lo largo de la vida del individuo. Su recuperación completa puede necesitar años en alcanzarse, sobre todo en pacientes con EICR crónica.

#### 4. Dinámica de la reconstitución inmune

##### Linfocitos T totales y subpoblaciones T

- El recuento normal de linfocitos T CD3+ se alcanza entre las 6 – 8 semanas (auto-TPH) y las 12 semanas (alo-TPH)
- Pueden observarse fenotipos anómalos [1]: CD3débil CD4-CD8-, CD3débil CD4+CD8+ y células T CD1+
- Los linfocitos T CD8+ alcanzan valores normales a los 4 meses postTPH (fundamentalmente por expansión clonal extratímica)
- Los linfocitos T CD4+ se recuperan muy lentamente, entre 6 y 12 meses (más dependiente de un timo funcionante que la población LT CD8+)
- Característica inversión cociente CD4/CD8

##### Efecto de la función tímica en la reconstitución linfoide T

- La regeneración de los linfocitos T postTPH tiene lugar a partir de dos compartimentos: el de los PH linfoides y el de los linfocitos maduros del donante infundidos con el inóculo. Los primeros se diferencian en el timo en linfocitos T naive CD45RA+ (vía timo-dependiente

de regeneración linfoide), mientras que los linfocitos maduros se expanden dando lugar a linfocitos memoria CD45RO+ (vía timo-independiente)

- Tras el TPH casi la totalidad de los linfocitos T CD4+ son CD45RO+; los niveles normales de CD4+CD45RA+ no se alcanzan hasta más de un año postTPH, reflejo de la insuficiencia tímica postTPH [1]
- Factores que afectan la timopoyesis: edad del paciente [2], EICR crónica y efecto tóxico directo de la quimiorradioterapia
- Los linfocitos T reguladores CD4+CD25+Foxp3+ (Treg) pueden generarse por ambas vías, timodependiente e independiente, aunque fundamentalmente a través de esta última. Existe una relación inversa entre los recuentos de Treg y el riesgo de EICR aguda [3]

### **Linfocitos B**

- El número total de linfocitos CD19+ está disminuido durante los primeros 3 – 6 meses tras lo cual alcanza un “plateau” a los 6 – 9 meses
- Son frecuentes en el primer año postTPH los fenotipos anómalos [1]: CD19+CD5+, CD23+CD38+, alto porcentaje de células B IgM+ e IgD+
- El repertorio de inmunoglobulinas (VH) está muy restringido los primeros meses [1] [2]
- Puede existir también una regeneración linfoide B a partir de linfocitos B maduros infundidos con el inóculo [3]

### **Recuperación de la función celular T**

- La respuesta linfoide a estímulos no específicos [1] independiente de IL-2 exógena no se alcanza hasta los 4 – 6 meses postTPH (es mucho más lenta si EICR crónica o DLT)
- La respuesta a estímulos antigénicos específicos [2] es deficitaria durante largo tiempo postTPH, sobre todo si existe EICR crónica. No existe correlación entre las respuestas in vitro y la protección real in vivo frente a infecciones oportunistas [3]
- Por lo tanto, las vacunaciones antes de los 100 días postTPH o ante una EICR crónica son de eficacia limitada.

### **Recuperación de la función celular B**

- Normalización de los niveles séricos de las Ig [1]: IgM 2 – 6 meses, IgG 3 – 18 meses, IgA puede tardar años (sobre todo si EICR crónica)
- Puede observarse un componente monoclonal u oligoclonal de carácter benigno y de resolución espontánea.
- La EICR crónica es el factor más importante que retrasa la reconstitución funcional B.

### **Factores que influyen en la dinámica de la reconstitución inmune**

En modelos animales:

- Aumenta la celularidad tímica.
- Protege el epitelio tímico frente al daño inducido por EICR.

- Induce la proliferación de células epiteliales tímicas

Datos en humanos: No disponibles.

### **Keratinocyte Growth Factor (KGF)**

#### **Interleucina-7 (IL-7)**

Función:

- Citocina clave en la timopoyesis fisiológica.
- Favorece la expansión periférica de linfocitos naive cuando se utiliza como fármaco.

Experiencia en humanos: Muy limitada.

#### **Flt3 Ligando (Flt3L)**

En ratones:

- Mejora la reconstitución tímica dependiente e independiente del timo.
- Reduce la generación de linfocitos B.

Datos en humanos: No disponibles.

#### **Hormona de Crecimiento:**

Efectos:

- Regenera la estructura tímica.
- Mejora la función hematopoyética de la médula ósea.

Estudios clínicos: Limitados a pacientes con VIH+.

#### **Interleucina-22 (IL-22)**

Función:

- Mediador de la regeneración endógena del timo tras daño agudo.
- La administración exógena tras irradiación corporal total mejora la timopoyesis.

Estado actual: En desarrollo un ensayo de fase I.

#### **Ablación de esteroides sexuales**

Efectos:

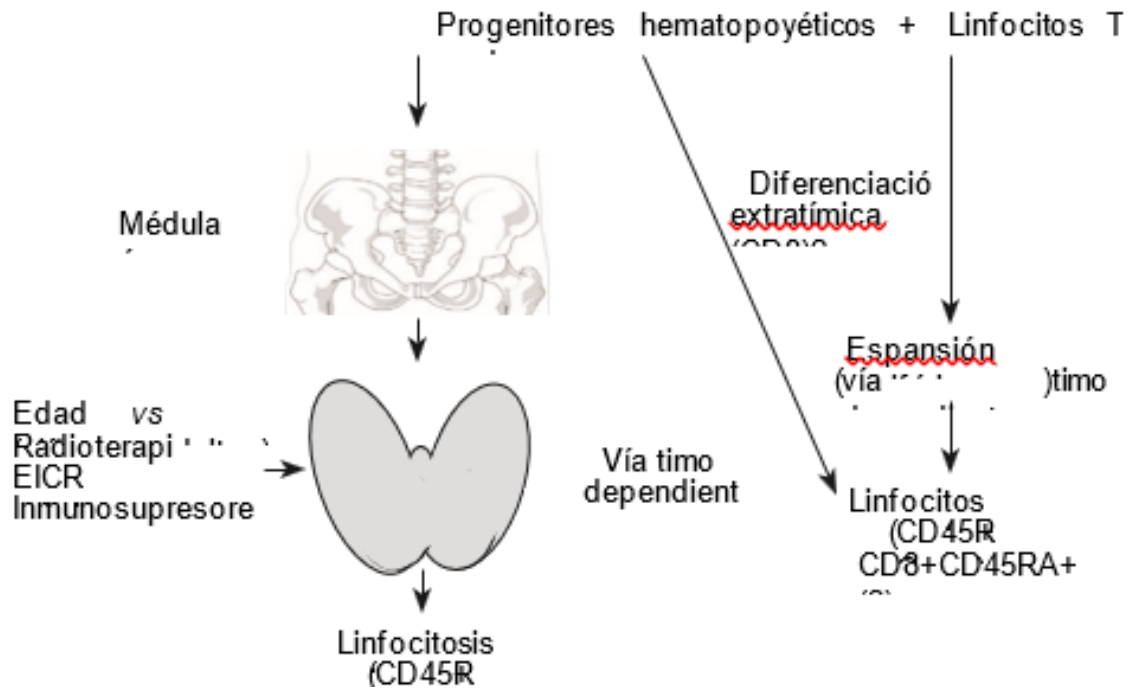
- Mejora la función tímica reorganizando su estructura.
- Favorece el transporte de progenitores circulantes hacia el timo.

Datos clínicos en receptores de trasplante: No disponibles.

#### **Estrategias para mejorar la reconstitución inmune**

Se trata de estrategias de carácter experimental, sólo algunas de ellas ensayadas en humanos

**Figura N° 4. Diferenciación y expansión de Progenitores Hematopoyéticos y Linfocitos T dependientes del Timo**



Fuente: Enric Carreras, Montserrat Rovira y David Valcarcel. Manual de Trasplante Hematopoyético y Terapia celular 2022

## CAPÍTULO IX

### RECHAZO DE TRASPLANTE TPH

#### 1. Rechazo del injerto alogénico

Un rechazo del trasplante se define, como un porcentaje de quimerismo de células T del donante <10% en sangre periférica o médula ósea, que fue confirmada en una muestra independiente en dos ocasiones a menos que existan signos de una recaída.

Es considerado fallo primario del injerto si el quimerismo de células T del donante nunca alcanzó >10%. (51)

##### a) Incidencia y diagnóstico

Tanto el rechazo al injerto primario y secundario después de un acondicionamiento mieloablativo son una rareza.

La tasa de rechazo de injerto primario y secundario después de acondicionamiento no mieloablativo es del 7,5%. Factores de riesgo incluyen el diagnóstico de una leucemia mieloide crónica (RR 4.5), un desorden hematológico con bajo riesgo de recurrencia (RR 4.5), uso de donantes sin relación (RR 4.1) y un contenido del CD3 del trasplante < 3x10<sup>8</sup> CD3 Células por kg/m<sup>2</sup>. La incidencia de rechazo del injerto tras trasplante de médula ósea es 36%. Por esta razón, debe evitarse la médula ósea como principal fuente de progenitores en esta forma de acondicionamiento.

El diagnóstico se hace por el porcentaje de quimerismo de células T el día 14 para donantes no emparentados, la confirmación en el día de 28 de médula ósea y sangre periférica. Donantes relacionados, el diagnóstico se realiza por el porcentaje de quimerismo de células T de sangre periférica y médula ósea el día 28 y la confirmación eventual el día 35.

##### Terapia:

- El rechazo del injerto es siempre una emergencia absoluta después de un acondicionamiento mieloablativo porque la recuperación hematológica del paciente es casi imposible en un período aceptable de tiempo.
- El rechazo de injerto después de acondicionamiento no mieloablativo puede ser diferente: Nunca se observa una citopenia significativa, o se trata de regeneración espontánea de hematopoyesis del paciente. En este caso, la indicación se convierte en el nuevo Trasplante una vez más sobre la base de la toxicidad. Si se realiza un trasplante de células madre renovadas, esto debe hacerse con un donante alternativo y un acondicionado con TBI 3 Gy en lugar de 2 Gy.

Los síndromes linfoproliferativos pos-TPH (SLPT) abarcan un gran espectro de proliferaciones linfoides y plasmocíticas que aparecen habitualmente en los 6 primeros meses del TPH.

En su mayoría son proliferaciones B originadas en los linfocitos del donante y asociadas al VEB.

Su incidencia varía en función del tipo de TPH, oscilando entre el 0,5 – 1% en receptores de donante emparentado hasta >20% en TSCU y/o uso de DLT.

Su aparición impacta de forma negativa en los resultados del TPH, pudiendo convertirse en una complicación fatal del mismo.

### **b) Fisiopatología**

El VEB primoinfecta aproximadamente al 90% de los humanos y persiste en estado latente en los LB de los individuos sanos.

La profunda inmunodepresión celular asociada al TPH comporta una pérdida de LT específicos frente al virus.

La pérdida de inmunovigilancia produce una expansión incontrolada de los LB infectados con posibilidad de transformación maligna.

Factores de riesgo:

- DLT (ex-vivo o mediante AcMo, ej. ATG)
- Incompatibilidad HLA donante-receptor
- Incompatibilidad serológica VEB donante-receptor
- Progenitores de cordón umbilical
- Primoinfección por VEB
- TPH previo
- Esplenectomía
- Edad avanzada del receptor
- Inmunodeficiencia como enfermedad de base
- Acondicionamiento no mieloablativo
- ICT en el acondicionamiento
- EICR aguda y/o crónica

### **c) Medidas preventivas**

- Solicitud de serologías VEB pre-TPH a donante y receptor.
- Si posible, seleccionar donantes seronegativos.
- Recomendaciones epidemiológicas para disminuir la exposición a VEB.
- Monitorización prospectiva semanal de la PCR VEB cuantitativa en pacientes de alto riesgo.
- Vigilancia clínica estrecha de la aparición de síntomas/signos asociados con el VEB en pacientes
- No se recomienda el uso rutinario de antivirales ni Ig IV.

### **d) Tratamiento – conceptos básicos / algoritmo de manejo**

- El mejor tratamiento es el anticipado, que se iniciará en pacientes de alto riesgo con reactivación del VEB (ver esquema adjunto).
- El tratamiento se basa en el empleo precoz de Rituximab, máxima reducción posible de la inmunodepresión, el empleo de ILD o LT específicos frente al VEB. En casos refractarios

puede plantearse QT de rescate. En las formas localizadas puede plantearse RT local o cirugía. — No se recomienda el uso rutinario de antivirales ni Ig IV.

### Infecciones bacterianas:

- Los pacientes hematológicos y en particular aquellos que reciben un trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) son pacientes muy vulnerables a las infecciones debido a la IS secundaria a su enfermedad de base, al tto. Recibido y al propio TPH, pero también debido a su contacto prolongado con el ámbito sanitario.
- Las infecciones bacterianas, y en particular la bacteriemia, son la complicación infecciosa más común, ocurriendo en torno al 5-10% de los pacientes receptores de un auto-TPH y el 20-40% de los receptores de un alo-TPH, causando una morbilidad muy importante y tasas de mortalidad que pueden llegar al 25-45%.
- El riesgo específico de padecer una infección bacteriana en el postTPH varía según diversos factores del huésped (comorbilidad previa, edad, situación funcional), de la enfermedad hematológica (tipo de enfermedad de base, respuesta de la enfermedad en el momento del TPH), del momento específico del TPH (tiempo desde el trasplante, situación del injerto, y recuperación humoral), y de las prácticas específicas de cada centro (manejo de catéteres, realización de profilaxis antibacteriana). La tabla adjunta muestra el riesgo de infección bacteriana según las características del TPH.

**Tabla N° 55. Gradación de riesgo (de mayor a menor)**

	<b>Gradación de riesgo (de mayor a menor)</b>
<b>Tipo de donante</b>	DnE y con mismatch > DnE (match) > DE (match)
<b>Fuente de PH</b>	Cordón umbilical > médula ósea > sangre periférica
<b>Diagnóstico pre-TPH</b>	Alto riesgo > bajo riesgo
<b>Acondicionamiento</b>	Mieloablatoivo > intensidad reducida
<b>Tiempo postTPH</b>	Pre-implante > post-implante

Fuente: Enric Carreras, Montserrat Rovira y David Valcarcel. Manual de Trasplante Hematopoyético y Terapia celular 2022

- Las manifestaciones clínicas de la infección en los pacientes receptores de TPH pueden ser muy inespecíficas, en especial en las fases más precoces, debido a una respuesta inflamatoria disminuida y alterada. La fiebre puede ser la única manifestación de una infección potencialmente mortal. En este contexto, el tratamiento ATB empírico es obligatorio. No obstante, los cambios epidemiológicos progresivos y la creciente relevancia de las bacterias multirresistentes hacen que la adecuación del tratamiento ATB empírico se haya convertido en un gran reto en los pacientes trasplantados.

La tabla adjunta muestra algunas causas habituales de fiebre no infecciosa en el paciente receptor de un TPH. En estos casos, reducir el uso de antibióticos es lo más aconsejable

**Tabla N° 56. Manifestaciones clínicas, causas y comentarios**

<b>Causas</b>	<b>Comentarios</b>
<b>Transfusión</b>	La fiebre suele producirse durante la transfusión o en las 6 h posteriores
<b>Fármacos</b>	Por hipersensibilidad o efecto directo del fármaco (ATG, AnB, Ara-C,...)
<b>SOS</b>	Puede presentar febrícula, si bien la fiebre elevada es infrecuente
<b>EICR</b>	Raro, puede aparecer febrícula
<b>Síndrome implante</b>	Tampoco suele producir fiebre muy elevada, pero puede producir febrícula o fiebre en los días precedentes o durante los días del implante
<b>Síndrome de lisis tumoral</b>	Raro en el TPH, dado que se asocia a gran carga tumoral
<b>Hematoma</b>	De cualquier localización, pero en particular en hematomas esplénicos, hepáticos o del SNC
<b>Por enfermedad de base</b>	Principalmente en los linfomas y en la LLA
<b>TEP</b>	Infrecuente en el paciente trasplantado precoz por la trombocitopenia
<b>Infarto esplénico</b>	La fiebre persistente es frecuente. Relacionado con la esplenomegalia especialmente en casos de LMC y LNH
<b>Insuficiencia suprarrenal</b>	En el contexto de reducción de glucocorticoides tras un tto. prolongado

Fuente: Enric Carreras, Montserrat Rovira y David Valcarcel. Manual de Trasplante Hematopoyético y Terapia celular 2022

## CAPÍTULO X

### MANEJO CLÍNICO A LARGO PLAZO Y SEGUIMIENTO

Los pacientes que sobreviven más de dos años tras un trasplante de células madre hematopoyéticas (TCMH) presentan un mayor riesgo de complicaciones a largo plazo, lo que afecta su supervivencia y calidad de vida y se deben considerar aspectos importantes. (52)

#### 1. Vacunaciones

La vacunación pre trasplante no es efectiva para mantener una inmunidad prolongada, se considera a los pacientes post TCHP como “nunca vacunados”. Las vacunas a gérmenes vivos atenuadas están contraindicadas al menos durante los dos primeros años post trasplante y/o mientras se mantenga tratamiento inmunosupresor.

El resto de las vacunas (inactivadas, conjugadas, polisacáridas, recombinantes, etc) no constituyen un riesgo en este grupo de pacientes. (53)

#### 2. EICH crónico

Se reinstaura profilaxis antifúngica y para *Pneumocystis jirovecii* controles de CMV carga viral semanal.

En caso de hipogamaglobulinemia (IgG < 400 mg%) e infecciones recurrentes se sugiere uso de Gammaglobulina endovenosa cada tres a cuatro semanas. Se inicia profilaxis para gérmenes capsulados con Penicilina oral 250 o 500 mg/d (según el peso sea o no mayor de 60 kg) o Amoxicilina 20 o 500 mg/d.

**En caso de alergia a los betalactámicos:** Macrólidos o Quinolonas Adenovirus, monitoreo con PCR para evaluar la progresión de infección a enfermedad y para controlar la respuesta al tratamiento. Se sugiere monitoreo semanal durante los primeros 6 meses post TCH o mientras dure la severa inmunosupresión o linfopenia (< 300 linfocitos/mm<sup>3</sup>). En los pacientes de alto riesgo, se sugiere observar a los pacientes asintomáticos, sin inmunosupresión y > 300/mm<sup>3</sup> linfocitos y comenzar el antiviral en caso de < 300/mm<sup>3</sup> linfocitos, PCR positiva en sangre o imposibilidad de suspender la inmunosupresión.

El tratamiento de elección para reactivación es Cidofovir (aún no disponible en nuestro país) y disminuir la inmunosupresión. No existe un punto de corte, se busca ascenso en la carga viral.

Los trabajos que correlacionan con carga, consideran que altos niveles de  $6.3 \times 10^6$  l/mL y sostenidos correlacionan con enfermedad.

- Síndromes linfoproliferativos pos TCHP
- Monitoreo de la enfermedad residual medible y manejo de la recaída pos TCHP
- Complicaciones tardías
- Segundas neoplasias no linfoproliferativas

## CAPÍTULO XI

### PROCEDIMIENTO FRENTE A VIRUS COVID 19 EN EL TPH

Actualmente se conocen siete coronavirus humanos (HCoV) que causan principalmente enfermedades respiratorias en el hombre, cuatro de ellos (HCoV-229E, HCoV-NL63, HCoVOC43 y HCoV-HKU1) tienen carácter estacional durante los meses más fríos y son responsables de un tercio de los resfriados comunes a nivel mundial.

En 2019 el coronavirus del síndrome respiratorio severo 2 (SARS-CoV-2) responsable de la pandemia declarada el 11 de marzo 2020 produciendo una enfermedad sistémica de predominio respiratorio (COVID-19). (54)

#### 1. Clasificación filogenética de los HCoV y estructura común

Los coronavirus son un grupo de virus ARN encapsulados con genomas no segmentados, monocatenarios y de sentido positivo con un tamaño asombrosamente grande que varía de 27 a 32 kilobases. La replicación del coronavirus se inicia mediante la unión de la proteína S al receptor o receptores de la superficie celular del huésped. La proteína S está compuesta por dos subunidades funcionales, S1 (bulbo) para la unión al receptor y S2 (tallo) para la fusión de membranas. La capacidad de unión al receptor es el principal determinante de la infectividad en el huésped y del tropismo tisular de un coronavirus. La gran parte de sus receptores tienen afinidad para la proteína S de los diferentes coronavirus que se distribuyen por numerosos órganos del cuerpo humano (pulmón, tubo digestivo, SNC, corazón, riñones, etc.) lo que en parte podría explicar los síntomas extra respiratorios observados en el SARS-CoV-2.

#### 2. Mecanismos de transmisión e infectividad

Los datos actuales sugieren que el SARS-CoV-2 se propaga principalmente por medio de gotículas respiratorias entre personas que estén en contacto cercano. La transmisión por aerosoles puede producirse en entornos específicos, sobre todo en espacios interiores, abarrotados y mal ventilados en los que personas infectadas pasan mucho tiempo con otras, por ejemplo, restaurantes, prácticas de coro, clases de gimnasia, clubes nocturnos, oficinas y/o lugares de culto. El virus también se puede propagar cuando personas infectadas estornudan o tosen sobre superficies u objetos tales como mesas, picaportes o pasamanos, o tocan esas superficies. Otras personas se pueden infectar al tocar esas superficies contaminadas y luego tocarse los ojos, la nariz o la boca sin antes haberse lavado las manos. Cabe destacar que, en pacientes IS, la excreción de virus vivos viables (incluyendo HCoV y el SARS-CoV-2) suele ser más prolongada que en la población general y por lo tanto esta población de pacientes tiene una mayor capacidad de transmisión del virus y durante más tiempo.

#### 3. Métodos y criterios diagnósticos

Se considera diagnóstico de infección por coronavirus la presencia de síntomas respiratorios (congestión nasal, rinorrea, sinusitis, otitis, faringoamigdalitis, tos, traqueo-bronquitis, bronquiolitis, neumonía y/o fiebre sin foco) junto con la detección de coronavirus en muestras de vía aérea superior y/o inferior mediante técnicas de PCR multiplex. El diagnóstico por técnicas moleculares ha permitido la identificación de un mayor número de infecciones por VRC en pacientes TPH. Estas

técnicas incluyen, en una sola PCR, la detección de múltiples VRC a la vez y progresivamente han ido incorporando todos los tipos de HCoV incluyendo el SARSCoV-2. Se considera la PCR la técnica “Gold standard” para el diagnóstico de los coronavirus en pacientes TPH habida cuenta de su mayor sensibilidad y especificidad.

Para el diagnóstico de neumonía por coronavirus se requiere la presencia de imagen radiológica compatible y la detección de HCoV en muestras de BAL por técnicas de PCR. Idealmente el diagnóstico de neumonía probada requeriría la demostración del virus en muestras de tejido pulmonar si bien es cierto que la realización de biopsias pulmonares no está exenta de riesgo. Sin embargo, para el diagnóstico de neumonía por SARS-CoV-2 es suficiente la detección del virus en muestras respiratorias altas con imagen radiológica compatible.

Las pruebas de detección Ag. han sido desarrolladas para el SARS-CoV-2 y están disponibles en la mayoría de los centros. Sin embargo, estas técnicas son menos sensibles y específicas que la PCR y su papel en el diagnóstico de SARS-CoV-2 en paciente TPH puede ser discutible.

La determinación de Ac. IgG e IgM frente a SARS-CoV-2 por técnicas de ELISA o quimioluminiscencia, tiene un valor limitado para el diagnóstico en los pacientes IS con inmunoparesia como suele ser el caso de pacientes TPH.

#### **4. Coronavirus estacionales en TPH**

Las infecciones por HCoV en receptores TPH requieren de hospitalización en un 18%, requerimientos de oxígeno en el 13% y requerimientos de UCI en el 3% sin bien es cierto que no se ha observado diferencias en la severidad de los diferentes subtipos de HCoV. Sin embargo, la mortalidad relacionada con los HCoV a los 30 días de su detección parece ser baja (3%) en comparación con los virus de la gripe o el VRS. Aunque, cuando los HCoV se detectan en LBA, la mortalidad directa e indirecta no parece diferir en comparación con otros VRC.

#### **5. SARS-COV-2 en TPH**

El impacto del SARS-CoV-2 en el TPH ha sido enorme. Ha afectado a todos los aspectos, desde la donación de PH (obtención, transporte, criopreservación), realización de los TPH (frecuentemente demorado), atención a los pacientes en el hospital y de forma ambulatoria, medidas de prevención de la infección y manejo de los pacientes con COVID-19, y organización de su atención en muchos casos seriamente limitada por la infección del personal sanitario. La pandemia ha inducido cambios históricos, como el empleo masivo de criopreservación en aloTPH.

Aspectos más destacables del SARS-CoV-2:

- El conocimiento de todo lo relacionado con SARS-CoV-2 aparece y cambia muy rápidamente. Por esto, de forma inevitable parte, o mucho, de lo que aquí se comenta ahora quedará desfasado en un futuro no muy lejano, por lo que es imprescindible una actualización continua.
- La continua aparición de variantes y su diseminación hace que el curso de la pandemia sea impredecible, incluso pese a los programas de vacunación masiva.
- El impacto de la pandemia en la actividad de TPH ha sido muy diferente a lo largo del tiempo. Muchos centros han visto limitada su actividad o incluso suspendida durante semanas mientras que otros han conseguido mantener su actividad sin interrupciones.

- La experiencia en un centro de TPH en concreto es probablemente única ya que el impacto del SARS-CoV-2 depende de muchas variables (presión asistencial, situación de la pandemia a nivel comunitario, instalaciones, herramientas técnicas (telemedicina), regulaciones estatales o del centro, acceso a vacunas, etc.)

### 5.1. Manejo de los pacientes con COVID-19 y TPH

Respecto al tratamiento no hay estudios específicos realizados en estos pacientes por lo que se aplica la experiencia obtenida en población general. No se conoce si esta extrapolación es correcta o no. Probablemente, algunos tratamientos han fracasado en población general, el plasma convaleciente, por ejemplo, pudieran tener un impacto diferente en los pacientes con TPH. Pero esto, en el momento actual se desconoce, de forma muy resumida se destaca lo más relevante:

- Son numerosos los fármacos estudiados que han fracasado en el tto del COVID-19. Entre ellos están: Lopinavir-ritonavir, darunavir-cobicistat, cloroquina, azitromicina.
- Solo el empleo de fármacos con distinta actividad antiinflamatoria ha mostrado aumentar la SRV de manera consistente: corticoides (RECOVERY Collaborative Group. NEJM, 2021), el tocilizumab (Abani, 2021), la colchicina (Tardif, 2021) y anakinra (Kyriazopoulou, 2021).

Antivirales y otros tratamientos:

- El único antiviral aprobado es el remdesivir. No obstante, no ha mostrado un impacto positivo en la SRV. Por sus modestos efectos, la OMS no lo recomienda para ningún paciente sea cual sea la gravedad del COVID-19.
- Hay otros en estudio, entre los que destaca el molnupiravir. Este es una agente antiviral VO, actualmente en fase 3 en pacientes con COVID-19 ambulatorios.
- El uso de plasma convaleciente no ha mostrado aumentar la SRV en población general. Es posible que en receptores de TPH u otros pacientes IS el plasma convaleciente pueda tener otro efecto, pero no se ha estudiado de forma adecuada hasta ahora.

### 5.2. Medidas de prevención de la infección

Lo básico para esta infección es la prevención, evitando el contacto con personas infectadas, hay que recordar que el 40% de los infectados son asintomáticos, por lo que los pacientes con TPH deben mantener al mínimo el contacto con otras personas. Por ello, las medidas de prevención como el uso de mascarilla FFP2, lavado de manos y distanciamiento social son básicas. El EBMT publica periódicamente actualizaciones de recomendaciones de manejo para estos pacientes.

Aparte del uso de mascarillas, lavados de manos y distanciamiento social hay otras muchas medidas a considerar:

- El escrutinio de trabajadores asintomáticos para el SARS-CoV-2, no está recomendado en las guías del EBMT, aunque se practica en diversos centros, y está encaminado a una mayor protección de los pacientes.
- Se deben restringir las visitas a los pacientes ingresados.
- El uso de telemedicina puede disminuir las visitas a consultas externas.
- Se deben testar a todos los pacientes, incluyendo los asintomáticos, por PCR previo al ingreso para el trasplante.

- Los pacientes vacunados para SARS-CoV-2 deben continuar con todas las medidas de precaución para evitar la infección.
- Los pacientes infectados pre-TPH deben demorar el trasplante. El tiempo de demora no se conoce con exactitud, aunque se recomiendan determinados periodos de acuerdo a la gravedad del COVID-19 sufrido, los resultados de la PCR en exudado nasofaríngeo y la urgencia del trasplante (ver guías EBMT).

### 5.3. Inmunidad y vacunación

No se conoce para la población general cual es la respuesta protectora ni se ha establecido un punto de corte de ningún parámetro de respuesta inmunológica que prediga protección. Lo más estudiado ha sido la respuesta serológica, en particular la actividad neutralizante. Hay cierta controversia sobre la duración de la respuesta inmune a la vacuna lo que tiene implicaciones de cara a la necesidad de revacunación, que actualmente es un tema no aclarado. Lógicamente, si esto ocurre en la población general, la información disponible en receptores de TPH sobre estos aspectos es escasa o inexistente de momento.

No se deben excluir a los pacientes con EICH de la vacunación. Hay razones que aconsejan demorar la vacunación como son:

- EICR agudo no controlado grado III-IV.
- Haber recibido anti-CD20 u otro AcMo anti-célula B en los 6 m previos.
- Los pacientes receptores de CAR T-cell en los 6 m siguientes a su realización.
- Uso reciente de alemtuzumab o ATG.

En el TPH la experiencia comunicada de vacunación es limitada, aunque estudios iniciales sitúan la tasa de respuestas serológicas >80% en receptores TPH con vacuna mRNA BNT162b2. De forma un tanto sorprendente, la respuesta serológica a la vacuna fue buena, >80%, sin diferencia a la obtenida en los pacientes auto-TPH o alo-TPH. Se requiere más experiencia que colabore este hallazgo preliminar. Por la experiencia con otras vacunas cabría esperar una menor respuesta, entorno al 40-50%.

## REFERENCIA

1. Crespo Fernández , López López LM. TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYETICOS. 2026. Trabajo de Grado, Universidad de Cantabria.
2. Jaime Facundo C, Dorticos Balea E, Pavon Moran V, Cortina Rosales L. Trasplante de células progenitoras hematopoyéticas: Tipos, fuentes e indicaciones. Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia. 2004 Mayo -Agosto; 20(2).
3. Servicio de Hematología y Área de Terapia Celular. Clínica Universitaria de Navarra. Pamplona. Trasplante de progenitores hemopoyéticos. ANALES DEL SISTEMA SANITARIO DE NAVARRA. 2006 Mayo Agosto; 29(2).
4. Crespo Fernandez S. TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYETICOS. 2016. TRABAJO DE GRADO.
5. Jaime Fagundo C, Dorticos Balea E, Moran Pavon V, Cortina Rosales L. rasplante de células progenitoras hematopoyéticas: tipos, fuentes e indicaciones. Revista Cubana Hematología, Inmunología y Hemoterapia. 2024 Mayo-Agosto; 20(2).
6. American Cancer Society. Trasplante de células madre o médula. 2020. cancer.org | 1.800.227.2345.
7. Dorticos Valea E, Diaz Duran CV, Estrada de Cueto M, Carnot Uria J, Gonzalez Otero A, Pavon Moran V. Recuperación hematopoyética en el trasplante, Alogénico y Medula Osea. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter. 1999 Septiembre-Diciembre; 15(3).
8. Bruno Nervi N. PRV,CCH,PBM,FBC. Trasplante de Precursores Hematopoyeticos del Adulto. Guías Clínicas Chile. ; CAPITULO XIII.
9. Bruno Nervi N. PRV,CCH,PBM,FBC. Trasplante de Precursores Hematopoyeticos del Adulto. Revista Chilena. ; CAPITULO XIII.
10. Jaime Fagundo C, Dorticos Balea E, Pavon Moran , Cortina Rosales L. Revista Cubana de Hematología Inmunología y Hemoterapia y Hemoterapia. Trasplante de células progenitoras hematopoyéticas: tipos, fuentes e indicaciones. 2004 Mayo-Agosto; 20(2).
11. Oliveros Alvear JWW, Sandoval Carrasco , Cires Drouet S, Blum Maridueña A, Tafur Chang AJ. Trasplante de Células Hematopoyéticas. "Medicina". 2003; Vol. 9(Nº2).
12. Oliveros Alvear W, Sandoval Carrasco C, Cires Drouet RS, Blum Maridueña MA, Tafur Chang AJ. Trasplante de Células Hematopoyéticas. "Medicina". 2003; 9(2).
13. Jaime Fagundo JC DBEPMVCRL. Trasplante de células progenitoras hematopoyéticas: tipos, fuentes e indicaciones. Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia. 2004; Volumen 20, número 2.
14. World Marrow Donor Association (WMDA) y Be The Match. Trasplantes de progenitores hematopoyéticos y el impacto de registros globales de donantes. [Online]. [cited 2024 noviembre 25. Available from: <https://www.wmda.info>.
15. (EBMT) ESfBaMT. Annual Report 2023: Activity Survey on Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Europe. European Society for Blood and Marrow Transplantation.; 2023.

16. Center for International Blood and Marrow Transplant Research (CIBMTR). Center for International Blood and Marrow Transplant Research (CIBMTR). Center for International Blood and Marrow Transplant Research.; 2023.
17. Ministerio de Salud de Brasil. Programa Nacional de Trasplantes. [Online].; 2022. Available from: <https://www.saude.gov.br>.
18. Organización Nacional de Trasplantes (ONT). Informe de actividad 2019: Trasplantes de progenitores hematopoyéticos. Madrid, España.: Organización Nacional de Trasplantes.; 2019.
19. Oliveros Alvear W, Sandoval Carrasco C, Cires Drouet RS, Blum Maridueña MA, Tafur Chang AJ. Trasplante de Células Hematopoyéticas. "Medicina". 2003; 9(2).
20. Sarmiento M, Sánchez del Villar. TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYETICOS. 2017. Guías Practicas Clinicas.
21. Sarmiento M, Sánchez del Villar M. TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYETICOS. 2017. Guías Practicas Clinicas, Sociedad Chilena de Hematología.
22. Sarmiento M, Sánchez del Villar M. TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYETICOS. 2017. Guías Practicas Clinicas, Sociedad Chilena de Hematología.
23. Sarmiento , Sánchez del Villar. TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYETICAS. 2017. Guia Practica Clinicas, Sociedad Chilena de Hematología.
24. Palma B. J, Sotomayor F. C, Carrion A. F, Catalan M. P, Morales V. J, Pris D. C, et al. TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYETICOS EN PEDIATRIA. GUIAS CLINICAS SOCIEDAD CHILENA DE TRASPLANTE. 2010 Enero;; p. 566-CAPITULO XIV.
25. 62a Asamblea Mundial de la Salud. Trasplante de Organos y Tejidos Humanos-Informe de Secretaria. A62/15. Organizacion Mundial de la Salud; 2009.
26. Organización de los Estados Americanos (OEA). Convención Americana sobre Derechos Humanos (Pacto de San José). San José, Costa Rica.: Organización de los Estados Americanos (OEA).; 1978. Report No.: Gaceta Oficial No. 9460.
27. Declaración de Estambul. Declaración de Estambul sobre tráfico de órganos y turismo de trasplante. [Online].; 2008 [cited 2024 noviembre 25. Available from: <https://www.declarationofistanbul.org>.
28. Red Iberoamericana de Bioética. Recomendación REC-RCIDT-2008 sobre consideraciones bioéticas en la donación y el trasplante de órganos, tejidos y células. La Habana.: Red Iberoamericana de Bioética; 2008.
29. Organización Panamericana de la Salud (OPS). Resolución CD49.R18: marco de política para la donación y el trasplante de órganos humanos. Organización Panamericana de la Salud.; 2009.
30. Red Consejo Iberoamericano de Donación y Trasplante (RCIDT). ecomendación REC-RCIDT-2017 (24): Posicionamiento de la RCIDT frente al proyecto "Global Kidney Exchange". Buenos Aires (Argentina).; 2017.
31. Organización Panamericana de la Salud (OPS). Resolución CD49.R18: marco de política para la donación y el trasplante de órganos humanos. Washington, DC: Organización Panamericana de la Salud.; 2009.

32. Red Consejo Iberoamericano de Donación y Trasplante (RCIDT). Recomendación REC-RCIDT-2020 (29): sobre programas de donación de vivo en América Latina. Informe de reunión. Virtual.; 2020. Report No.: 29.
33. Organización Panamericana de la Salud (OPS). Estrategia y plan de acción sobre donación y acceso equitativo al trasplante de órganos, tejidos y células 2019-2030. Informe de reunión. Washington, DC, EUA, Organización Panamericana de la Salud.; 2019. Report No.: 164ª sesión del comité ejecutivo.
34. Bolivia. Ministerio de Salud y Deportes. Decreto Supremo N° 29601 SAFCI. Decreto Supremo. La Paz, Bolivia.: Ministerio de Salud y Deportes.; 2008.
35. European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT); Center for International Blood and Marrow Transplant Research (CIBMTR). Estadísticas y programas internacionales de trasplantes de progenitores hematopoyéticos. [Online].; 2019 [cited 2024 noviembre 25. Available from: <https://www.ebmt.org/> - <https://www.cibmtr.org>.
36. Fundacion Josep Carreras. GUIA DE TRASPLANTE DE MEDULA OSEA: Las celulas madre de lka sangre y el trasplante de medula osea, sangre periferica o sangre de cordon umbilical..
37. EBMT. Manual Europeo de Trasplante Hematopoyetico para Enfermeras. Segunda Edicion ed. Kenyon M, Bbic A, editors. Suiza: EBMT; 2023.
38. Sevilla J, Guillen M. AFERESIS EN PEDIATRIA. AVANCES EN TERAPEUTICA. 2014; 12(5).
39. Ministerio de Salud Peru. CRIOPRESERVACION DE CELULAS PROGENITORAS HEMATOPOYETICAS: Unidad de Soporte al Diagnostico y Tratamiento, Subunidad de Soporte al Diagnostico. 2019. GUIA DE PROCEDIMIENTO-INSN-SAN BORJA.
40. Cruz Rico G, Cruz Rico J. CRIOPRESERVACION DE CELULAS PROGENITORAS HEMATOPOYETICAS. GAC. MED MEX. 2000; 136(2).
41. Organizacion Nacional de Trasplante. <https://www.ont.es/wp-content/uploads/2023/06/Documento-Indicaciones-de-Busqueda-de-DNE-Julio-2019.pdf>. [Online].; 2020 [cited 2019 mayo 28.
42. Jaime Fagundo C, Bencomo Hernández , Sarduy Saez S, Llerena Moreno D. Trasplante haploidéntico de progenitores hematopoyéticos: una necesidad. Revista Cubana de Hematol, Inmunol y Hemoterapia 27-36. 2017; 33(3).
43. Godoy Villalva A, Rojas Realpe , Hernandez Almeida. Trasplante de células madres hematopoyéticas: tratamiento de neoplasias malignas. Revista Científica Mundo de la Investigacion y el Conocimiento. 2020 Diciembre; 4(1).
44. Révoli R, Rodriguez Burgueiro J, Merkel M, Villagra , Gerez , Battistella. Experiencia en la atención nutricional en los primeros 100 pacientes con trasplante de células progenitoras hematopoyéticas. RHEV. 2019; 24.
45. Puerta Alcalde , Garcia-Vidal C. INFECCIONES BACTERIANAS. <https://www.go-space.es/libroamarillov3/4-10-Infeciones.pdf>.
46. Navarro Bailón. Dinámica del quimerismo en sangre periférica, médula ósea y linajes leucocitarios en el trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos. 2019. TESIS DOCTORAL-MADRID.

47. S. J. Presentación en el EBMT meeting 2021. In ; 2021.
48. AB Y. Advances in stem cell transplantation techniques and outcomes (reemplaza con el título real si está disponible).; 2021.
49. Filipovich AH WDPSea. 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*. 2005.
50. Carrasco Yalán , Castillo Aguirre. Inmunología en el trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos. *ACTA MEDICA PERUANA*. 2014; 31(1 pag. 37-43).
51. Mattsson J, Ringden O, Storb R. Fallo del injerto después del trasplante alogénico de células hematopoyéticas. *National Library of Medicine*. 2008; 14(Pag. 165-170).
52. Torrent , Ferrá C, Battle , Hidalgo , José Jiménez M, Ribera M. Estudio prospectivo del seguimiento de pacientes largos supervivientes a un trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos. *Medicina Clínica Edición Inglesa*. 2021 Septiembre; 157(6).
53. Almirall P , Masip M. ER-7947. Vacunación postrasplante de progenitores hematopoyéticos desde la atención primaria. *ScienceDirect* . 2022 Octubre; 23.
54. Tapia L, Torres P, Ibáñez C, Rabello , Coria , Barraza , et al. RECOMENDACIONES FRENTE A LA INFECCIÓN POR SARS-CoV-2 (COVID19) EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON ENFERMEDADES ONCOLÓGICAS Y RECEPTORES DE TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS. Abril 2020. Programa PINDA, Chile, Unidad de Infectología, Unidad de Farmacia clínica, Hospital Dr. Luis Calvo Mackenna.
55. Bolivia., Asamblea Legislativa Plurinacional de. Ley N° 1716 de Donación y Trasplante de Órganos, Células y Tejidos. Bolivia.; 1996.
56. Bolivia, Ministerio de Salud y Deportes y marca la casilla de Autor corporativo. Decreto Supremo Reglamentario N°1115 de 21 de diciembre de 2011. Bolivia.; 2011.
57. Organización Panamericana de la Salud (OPS). Estrategia y plan de acción sobre donación y acceso equitativo al trasplante de órganos, tejidos y células 2019-2030. [Online]. Washington, D.C.; 2019 [cited 2025 noviembre 25. Available from: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/59702>.
58. Organización Nacional de Trasplantes (ONT). Informe de actividad 2019: Trasplantes de progenitores hematopoyéticos. [Online].; 2019 [cited 2024 noviembre 25. Available from: <https://www.ont.es>.
59. Ministerio de Salud y Deportes (Bolivia). Registro Nacional de Cáncer del Programa Nacional de Lucha Contra el Cáncer. Casos nuevos diagnosticados 2016-2023. La Paz, Bolivia.: Ministerio de Salud y Deportes.; 2023.
60. Bolivia. Ministerio de Planificación del Desarrollo. Plan de Desarrollo Económico y Social 2021 - 2025: Reconstruyendo la Economía para Vivir Bien, Hacia la Industrialización con Sustitución de Importaciones. Plan de Desarrollo Económico y Social. La Paz, Bolivia.: Ministerio de Planificación del Desarrollo.; 2021. Report No.: Ley N° 1407.
61. Asamblea Legislativa Plurinacional de Bolivia. Constitución Política del Estado Plurinacional de Bolivia. Documento oficial. Sucre, Bolivia.: Asamblea Legislativa Plurinacional de Bolivia.; 2009.

62. Asamblea Legislativa Plurinacional de Bolivia. Ley N° 1716 de Donación y Trasplante de Órganos, Células y Tejidos. Ley. La Paz, Bolivia.: Asamblea Legislativa Plurinacional de Bolivia.; 1996.
63. Ministerio de Salud y Deportes (Bolivia). Decreto Supremo N° 1115 de 21 de diciembre de 2011. Decreto Supremo. La Paz, Bolivia.: Ministerio de Salud y Deportes.; 2011.
64. Ministerio de Salud y Deportes (Bolivia). Decreto Supremo N° 1870 complementario y modificatorio al Decreto Supremo N° 1115. Decreto Supremo. La Paz, Bolivia.: Ministerio de Salud y Deportes.; 2014.
65. Ministerio de Salud y Deportes (Bolivia). Resolución Ministerial N°0265 del 6 de julio de 2021: Declaración del Mes de la Donación y Día Nacional del Donante de Órganos y Tejidos. Resolución Ministerial. La Paz, Bolivia: Ministerio de Salud y Deportes.; 2021.
66. Dalle JH GS. Hepatic veno-occlusive disease after hematopoietic stem cell transplantation: risk factors and stratification, prophylaxis, and treatment. 2016; Volumen 22, Número 3. Biology of Blood and Marrow Transplantation.

## **ANEXO EDITORIAL**

### **CO AUTORES**

Dra. Rosio Baena Terán

**PRESIDENTE DE LA SOCIEDAD BOLIVIANA DE HEMATOLOGÍA Y HEMOTERAPIA -  
HEMATÓLOGA TRASPLANTÓLOGA**

Dra. Verónica Ángela Valencia Carlo

**PRESIDENTE DE LA SOCIEDAD BOLIVIANA DE HEMATOLOGÍA FILIAL LA PAZ -  
HEMATÓLOGA TRASPLANTÓLOGA**

Dr. Luis Alfonso Uría Soruco

**PRESIDENTE DE LA SOCIEDAD BOLIVIANA DE TRASPLANTE DE ORGANOS Y TEJIDOS  
FILIAL LA PAZ**

Dr. Luis Fernando Sosa Tordoya

**DOCENTE RESPONSABLE DE LABORATORIO DE HISTOCOMPATIBILIDAD E  
INMUNOGENETICA SELADIS - LA PAZ**

Dra. Pamela Dennis Montenegro Chahar

**ONCOPEDIATRA - CNS MATERNO INFANTIL - LA PAZ**

Dra. Anghela Milenka Mendoza Sánchez

**HEMATÓLOGA SUBESPECIALISTA EN TRASPLANTE DE MÉDULA ÓSEA - CNS MATERNO  
INFANTIL - LA PAZ**

Dra. Sandra Astrid Riveros Moron

**PEDIATRA TRASPLANTÓLOGA - HOSPITAL DEL NIÑO OVIDIO ALIAGA URIA - LA PAZ**

Dr. Elias Israel Asbun

**HEMATÓLOGO PEDIATRA TRASPLANTE – CSBP – COCHABAMBA**

Dra. Ivanova Saavedra Tapia

**HEMATÓLOGA - CAJA NACIONAL DE SALUD - COCHABAMBA**

Dr. Yamil Arias Delgadillo

**ONCOHEMATÓLOGO PEDIATRA SUBESPECIALISTA EN TRASPLANTE DE MEDULA OSEA -  
H. DE NIÑOS MANUEL ASCENCIO VILLARROEL - COCHABAMBA**

Dra. Mónica Fernández Fernández

**HEMATÓLOGA - CAJA NACIONAL DE SALUD - COCHABAMBA**

Dr. José Macías Abasto

**HEMATÓLOGO - CAJA PETROLERA DE SALUD - COCHABAMBA**

Dra. Cecilia Ovando Sotomayor

**HEMATÓLOGA - CAJA NACIONAL DE SALUD – COCHABAMBA**

Dra. Fabiola Altamirano Lazarte

**ONCOHEMATÓLOGA PEDIATRA SUBESPECIALISTA EN TRASPLANTE DE MEDULA OSEA -  
HOSP. DEL NIÑO MANUEL ASCENCIO VILLARROEL - COCHABAMBA**

Lic. Vivian Salazar Aguilar

**LICENCIA EN ENFERMERÍA - MAGISTER EN ONCOLOGIA Y TRASPLANTE DE MEDULA  
OSEA - COCHABAMBA**

Dra. Lucía Reynolds Ocampo

**HEMATOLOGA - CAJA DE SALUD DE LA BANCA PRIVADA - SANTA CRUZ**

Dra. Diana Ivette Vargas Gamarra

**HEMATÓLOGA - INSTITUTO ONCOLÓGICO DEL ORIENTE BOLIVIANO - SANTA CRUZ**

Dra. Rosse Mary Ruiz Robles

**HEMATÓLOGA - UNIVERSIDAD PRIVADA DOMINGO SAVIO (UPDS) - SANTA CRUZ**

Dra. Estefy Gutiérrez Colque

**HEMATÓLOGA - HOSPITAL SAN JUAN DE DIOS - SANTA CRUZ**

Dra. Wendy Ibáñez Hinojosa

**HEMATÓLOGA - INSTITUTO ONCOLÓGICO DEL ORIENTE BOLIVIANO - SANTA CRUZ**

Dr. Rodrigo Tomihiko Osaki Escalante

**PROFESIONAL RESPONSABLE DE CONTROL Y FISCALIZACIÓN DE SERVICIOS DE SALUD  
- ASUSS**

Dr. Camilo Ernesto Gonzales Rodríguez

**JEFE DE UNIDAD DE REGULACIÓN DE GESTIÓN HOSPITALARIA - MSyD**

Dra. Reyna Mabel Copana Baldiviezo

**RESPONSABLE DEL PROGRAMA NACIONAL DE LUCHA CONTRA EL CÁNCER - MSyD**

Dra. Lissete Bautista Machicado

**RESPONSABLE PROGRAMA NACIONAL DE SANGRE - MSyD**

Dra. Fabiola Ximena Montesinos Rodríguez

**COORDINADORA NACIONAL DE LABORATORIOS – MSyD**

Dra. Fabiola Jiménez Ayllón

**RESPONSABLE DEL ÁREA DE CALIDAD Y AUDITORÍA EN SALUD - MSyD**

Dra. Rocío Troche Choque

**PROFESIONAL TÉCNICO DEL ÁREA DE REDES - MSyD**

Dra. Gabriela Condori Gutiérrez

**PROFESIONAL TÉCNICO EN AUDITORÍA EN SALUD - MSyD**

COORDINACIÓN DE TRASPLANTE DE ÓRGANOS, CÉLULAS Y TEJIDOS  
MINISTERIO DE SALUD Y DEPORTES

Formulario de Autorización de Ablación de Órganos, Células y Tejidos  
Formulario de Autorización de Donación de Células Progenitores Hematopoyéticos

Nombre del donante:.....

Edad:..... Nacionalidad:..... Estado Civil:.....

Fecha de Nacimiento: ...../...../.....

Documento de identificación: ..... Profesión:.....

Declaro que he sido informado por mi médico acerca del procedimiento de donación de células progenitores hematopoyéticos, sus posibles riesgos, complicaciones y las posibles alternativas de tratamiento. He comprendido la información brindada, formulando todas las preguntas que he considerado oportuna, aclarando todas mis dudas, en consecuencia y en razón de mi consentimiento, libre y voluntario, registrado en la Notaría de Fe Pública..... autorizo plena y conscientemente la donación para ser trasplantado a ..... cuyo parentesco conmigo es..... y también declaro no recibir ni pedir compensación alguna, mucho menos económica, siendo este acto solo de solidaridad por parte mía.

Lugar y fecha: .....

.....  
Firma DONANTE

.....  
Jefe de Equipo de Trasplante

.....

.....

.....  
Coordinadora Departamental de Trasplante y Comisión Departamental  
de Trasplante (4 miembros)

Formulario debidamente firmados y sellados  
Adjuntar copia documento de identidad y del registro notarial

ORIGINAL: COORDINACIÓN NACIONAL • COPIA 1: COORDINACIÓN DEPARTAMENTAL • COPIA 2: CENTRO DE TRASPLANTE

COORDINACIÓN DE TRASPLANTE DE ÓRGANOS, CÉLULAS Y TEJIDOS  
MINISTERIO DE SALUD Y DEPORTES

Formulario de Autorización para el Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos

Nombre del receptor:.....

Edad:..... Nacionalidad:..... Estado Civil:.....

Fecha de Nacimiento: ...../...../.....

Documento de identificación: ..... Profesión:.....

Declaro que he sido informado por mi médico acerca del procedimiento de trasplante de progenitores hematopoyéticos, sus posibles riesgos, complicaciones y las posibles alternativas de tratamiento. He comprendido la información brindada, formulando todas las preguntas que he considerado oportuna, aclarando todas mis dudas, en consecuencia **autorizo plena y conscientemente, se trasplante las células progenitoras hematopoyéticas** donado por ..... cuyo parentesco conmigo es.....y también declaro recibir esta donación sin ninguna obligación de mi parte, mucho menos económica, salvo mi agradecimiento por esta actitud en mi beneficio.

Lugar y fecha:.....

.....  
Firma RECEPTOR

.....  
Jefe de Equipo de Trasplante

.....

.....

.....

Coordinadora Departamental de Trasplante y Comisión Departamental  
de Trasplante (4 miembros)

Formulario debidamente firmados y sellados  
Adjuntar copia documento de identidad y del registro notarial

ORIGINAL: COORDINACIÓN NACIONAL • COPIA 1: COORDINACIÓN DEPARTAMENTAL • COPIA 2: CENTRO DE TRASPLANTE

COORDINACIÓN DE TRASPLANTE DE ÓRGANOS, CÉLULAS Y TEJIDOS  
MINISTERIO DE SALUD Y DEPORTES

Consentimiento Informado para Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos

Estimado/a paciente:

El consentimiento informado es potestad de usted para aceptar libre y voluntariamente la realización del procedimiento de Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos, luego de haber recibido una explicación clara, completa y comprensible por parte del equipo médico que realizará dicho procedimiento.

Con este propósito y para el caso en particular del procedimiento que le será practicada le solicitamos leer cuidadosamente este formulario. Al final del documento encontrará la sección para manifestar su decisión de aceptar o rechazar la realización del procedimiento.

**DATOS DEL PACIENTE**

Nombre completo del paciente: \_\_\_\_\_

Nombre del Establecimiento de Salud: \_\_\_\_\_

El paciente está internado?  Sí  No

El paciente es ambulatorio?  Sí  No

Servicio de internación: \_\_\_\_\_

Número de cama: \_\_\_\_\_ N° de expediente clínico: \_\_\_\_\_

**DATOS DEL EQUIPO MÉDICO**

Médico responsable del procedimiento (Hematólogo): \_\_\_\_\_ M.P.: \_\_\_\_\_

1er Ayudante (si corresponde): \_\_\_\_\_ M.P.: \_\_\_\_\_

Nombre del procedimiento: **Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos** \_\_\_\_\_

**EXPLICACIÓN LITERAL Y GRAFICA DEL PROCEDIMIENTO**

El procedimiento consiste en la infusión de células madre hematopoyéticas (provenientes de un donante vivo compatible o de otra fuente autorizada), con el fin de reemplazar o regenerar la médula ósea enferma. Estas células han sido recolectadas mediante aféresis o aspirado de médula ósea. Antes del trasplante, el paciente será sometido a un régimen de acondicionamiento con quimioterapia o radioterapia.

COORDINACIÓN DE TRASPLANTE DE ÓRGANOS, CÉLULAS Y TEJIDOS  
MINISTERIO DE SALUD Y DEPORTES

Consentimiento Informado para Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos

Duración estimada del procedimiento: \_\_\_\_\_

Medicamentos y materiales especiales utilizados: \_\_\_\_\_

Utilidad médica: \_\_\_\_\_

Beneficios esperados: \_\_\_\_\_

Contraindicaciones (si existen): \_\_\_\_\_

Eventuales riesgos y complicaciones: \_\_\_\_\_

**DECLARACIÓN DEL PACIENTE**

¿La lectura de esta ficha fue acompañada de una explicación clara por parte del médico tratante?

Sí  No

Habiendo leído y comprendido la información anterior, declaro:

- Sí, doy mi consentimiento para que se me realice el Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos.
- No consiento la realización del procedimiento.

Nombre completo del paciente: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
Firma o huella de paciente:

Lugar: \_\_\_\_\_ Fecha: \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
Firma y Sello Jefe de Equipo de Trasplante

\_\_\_\_\_  
Firma o huella del Paciente o Familiar Responsable

**Formulario debidamente firmados y sellados**  
**Adjuntar copia documento de identidad**

ORIGINAL: COORDINACIÓN NACIONAL • COPIA 1: COORDINACIÓN DEPARTAMENTAL • COPIA 2: CENTRO DE TRASPLANTE

**COORDINACIÓN DE TRASPLANTE DE ÓRGANOS, CÉLULAS Y TEJIDOS**  
**MINISTERIO DE SALUD Y DEPORTES**  
**Formulario de Reporte de Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos (TPH)**

Nombre del establecimiento: \_\_\_\_\_ Departamento: \_\_\_\_\_  
Unidad de TPH: \_\_\_\_\_ Fecha del Trasplante(Día 0): \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_\_ Hora \_\_\_:\_\_\_\_\_

**2. DATOS DEL PACIENTE RECEPTOR**

Nombre completo: \_\_\_\_\_ C.I.: \_\_\_\_\_

Fecha de Nacimiento \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_\_ Sexo:  Femenino  Masculino

Diagnóstico principal (previo al TPH): \_\_\_\_\_

Condición del paciente al momento del TPH:  Internado  Ambulatorio

Tipo de Trasplante:  Autólogo  Alogénico

**3. DATOS DEL DONANTE**

Tipo de Donante:

Relacionado (MSD)  No relacionado (MUD)  Haploidéntico  Cordón umbilical  
 Otro: \_\_\_\_\_

Fuente de Células Progenitoras Hematopoyéticas (CPH)::

Médula ósea  Sangre periférica (aféresis)  Sangre de cordón umbilical

Centro de Obtención: \_\_\_\_\_

**4. DETALLES DEL PROCEDIMIENTO DE TRASPLANTE**

Tipo de acondicionamiento realizado:

Mieloablatoivo  No mieloablatoivo  Otro: \_\_\_\_\_

Número total de células infundidas: \_\_\_\_\_

Conteo CD34+ por kg (si se dispone): \_\_\_\_\_ x10<sup>6</sup> / kg Número de bolsas infundidas: \_\_\_\_\_

**5. OBSERVACIONES (si corresponde)**

**6. RESPONSABLE DEL REPORTE**

Nombre del médico responsable del trasplante: \_\_\_\_\_ M.P.: \_\_\_\_\_

Firma: \_\_\_\_\_

Fecha del reporte: \_\_\_ / \_\_\_ / \_\_\_\_

Adjuntar:  
Copia del consentimiento informado del paciente.  
Informe técnico del producto celular (si se dispone)

ORIGINAL: COORDINACIÓN NACIONAL • COPIA 1: COORDINACIÓN DEPARTAMENTAL • COPIA 2: CENTRO DE TRASPLANTE





