75 Preguntas clave en

TRASPLANTE DE CÉLULAS HEMATOPOYÉTICAS

AUTORES:
MARTHA ALVARADO IBARRA
ROCÍO CÁRDENAS CARDÓS
DAVID GÓMEZ ALMAGUER
ALBERTO OLAYA VARGAS

PERMANYER MÉXICO
www.permanyer.com

AMGEN®

75 Preguntas clave en

TRASPLANTE DE CÉLULAS HEMATOPOYÉTICAS

AUTORES:

MARTHA ALVARADO IBARRA
ROCÍO CÁRDENAS CARDÓS
DAVID GÓMEZ ALMAGUER
ALBERTO OLAYA VARGAS

PERMANYER MÉXICO
www.permanyer.com

Autores

Martha Alvarado Ibarra
Servicio de Hematología
Centro Médico Nacional 20 de Noviembre - ISSSTE
Ciudad de México

Rocío Cárdenas Cardós
Servicio de Oncología
Instituto Nacional de Pediatría
Ciudad de México

David Gómez Almaguer
Servicio de Hematología
Universidad Autónoma de Nuevo León
Hospital Universitario Dr. José E. González
Monterrey, N.L.

Alberto Olaya Vargas
Servicio de Trasplante de Células Progenitoras Hematopoyéticas
Instituto Nacional de Pediatría
Ciudad de México

Abreviaturas

ADA	adenosina desaminasa
ANC	cuenta absoluta de neutrófilos
BMDW	*Bone Marrow Donors Worldwide*
BUCy	busulfán y ciclofosfamida
CMV	citomegalovirus
CPH	célula progenitora hematopoyética
DONORMO	Registro Mexicano de Donadores No Relacionados de Médula Ósea
EICH	enfermedad de injerto contra huésped
EICT	injerto contra tumor
ERM	enfermedad residual mínima
EVOH	enfermedad venooclusiva hepática
GM-CSF	factor estimulante de colonias de granulocitos y macrofágos
HLA	antígeno leucocitario humano
ICT	irradiación corporal total
IL	interleucina
iv.	intravenoso
LLA	leucemia linfoblástica aguda
LMA	leucemia mieloide aguda
LMC	leucemia mieloide crónica
NIH	*National Institutes of Health*
NK	*natural killer*
NMDP	*National Marrow Donors Program*
NYBC	Centro de Sangre de Nueva York
QH	quimerismo hematopoyético
RAG	gen de activación de recombinación
RC	remisión completa
RCT	radioterapia corporal total
RPMI	*Roswell Park Memorial Institute*
SC	superficie corporal
SNC	sistema nervioso central
TCPH	trasplante de células progenitoras hematopoyéticas
TCR	receptor de células T
THA	trasplante hematopoyético alogénico
TMO	trasplante de médula ósea
TPH	trasplante hematopoyético
UCB	sangre de cordón umbilical
ZAP 70	proteína 70 zeta-asociada

Índice

Capítulo 1
Trasplante de células hematopoyéticas: adultos (parte 1) 1
D. Gómez Almaguer

Capítulo 2
Trasplante de células hematopoyéticas: adultos (parte 2) 9
M. Alvarado Ibarra

Capítulo 3
Trasplante de células hematopoyéticas en pediatría 15
R. Cárdenas Cardós y A. Olaya Vargas

Capítulo 1

Trasplante de células hematopoyéticas: adultos (parte 1)

D. Gómez Almaguer

¿QUÉ ES EL TRASPLANTE DE CÉLULAS HEMATOPOYÉTICAS?

Es un procedimiento médico que consiste en la infusión de células progenitoras hematopoyéticas propias (autólogo) o de un donador (alogénico) para repoblar la médula ósea de un paciente afectado por algún proceso hematológico maligno (leucemia, linfoma, mieloma múltiple), benigno (enfermedad de células falciformes, talasemia) y/o de origen autoinmune. Antes de la infusión se prepara al paciente con quimioterapia y/o radioterapia con el fin de eliminar su tejido hematopoyético alojado en la médula ósea y abrir espacio para el nuevo tejido[1].

¿QUÉ ES UN PROGENITOR HEMATOPOYÉTICO (CÉLULAS MADRE)?

Es una célula indiferenciada y multipotencial que puede diferenciarse en cualquiera de las dos estirpes hematológicas (mieloide y linfoide) y sus posteriores diferenciaciones, como las plaquetas, glóbulos blancos y eritrocitos. Los progenitores hematopoyéticos expresan la proteína transmembrana CD34, marcador que permite su cuantificación mediante citometría de flujo. Estas células se encuentran en la médula ósea y circulan en pequeñas cantidades por el torrente sanguíneo, y mediante estimulación farmacológica (filgrastim o plerixafor) son movilizadas a la sangre periférica[2].

¿CUÁLES SON LOS TIPOS DE TRASPLANTE DE CÉLULAS HEMATOPOYÉTICAS?

Los trasplantes de células hematopoyéticas se pueden dividir por diferentes características, como por el tipo de donante (autólogo vs. alogénico), por la quimioterapia recibida previa al trasplante, también llamado acondicionamiento (mieloablativos, de intensidad reducida, no mieloablativos) y por el origen de las células a trasplantar (médula ósea, cordón umbilical y sangre periférica)[3,4].

¿CUÁL ES EL PROCESO PARA REALIZAR UN TRASPLANTE DE CÉLULAS HEMATOPOYÉTICAS?

El primer paso es la identificación de un paciente con una enfermedad que no puede curarse con otros métodos terapéuticos. Se realizan estudios para evaluar su tolerancia al trasplante y en búsqueda de contraindicaciones. Se elige el tipo de trasplante, ya sea autólogo o alogénico.

Se administra quimioterapia y/o radioterapia para eliminar la enfermedad y permitir la tolerancia a las células a trasplantar, y posteriormente se infunden las células hematopoyéticas obtenidas. A partir del día del trasplante se sigue un proceso de vigilancia y recuperación hasta obtener una cifra de leucocitos y plaquetas segura (recuperación hematológica), para evitar sangrados e infecciones graves que pongan en peligro la vida del paciente[5].

¿CÓMO SE OBTIENEN LOS PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS?

Las células hematopoyéticas se encuentran en la médula ósea y sólo circulan en muy pequeñas cantidades. La obtención de éstas se lleva a cabo en un proceso en el que el paciente es trasladado a un área estéril, idealmente un quirófano, en donde se le realizan múltiples punciones en ambas espinas ilíacas posterosuperiores. Se considera necesario obtener del donador 15-20 ml/kg de médula ósea tomando en cuenta el peso del receptor. Es posible mejorar la recolección de células CD34+ si se utiliza filgrastim previamente, lo cual se denomina «médula ósea estimulada». En el caso de las células que se obtienen de sangre periférica, tal como se comentó previamente, siempre es necesario estimular al donador con 10 mg/kg de filgrastim cada 24 h por 4 días consecutivos. Al quinto día el paciente es conectado a una máquina separadora de sangre (aféresis) y se procede a verificar la cuenta de células CD34+ previamente (precuenta), la cual idealmente debe ser superior a 10 cel/μl. En nuestra experiencia, lo ideal es procesar 4-5 volemias, con lo cual se obtiene un número adecuado de células hematopoyéticas. Se considera ideal para un trasplante autólogo una cifra mínima de 2 millones/kg de células CD34+, aunque para obtener unos mejores resultados es conveniente la cifra de 5 millones/kg de células CD34+. En cuanto al trasplante alogénico, la cifra ideal oscila entre 3 y 8 millones/kg de células CD34+, considerando el peso del receptor[5].

¿QUÉ ES UN TRASPLANTE DE CÉLULAS HEMATOPOYÉTICAS AUTÓLOGO?

El trasplante de células hematopoyéticas autólogo consiste en la infusión de las células previamente obtenidas del propio paciente para repoblar la médula ósea. Por su eficacia comprobada, pocos efectos adversos y al ser un proceso menos complejo que el trasplante alogénico, el trasplante autólogo es hoy en día el más realizado en el mundo[3,6].

¿QUÉ PACIENTES SON ELEGIBLES PARA UN TRASPLANTE AUTÓLOGO?

Los que no pueden curarse con el tratamiento convencional y en los cuales una dosis alta de quimioterapia y/o radiación puede eliminar totalmente o casi totalmente la enfermedad. El mieloma múltiple y los linfomas son las enfermedades neoplásicas ideales para este tipo de trasplante, mientras que las enfermedades autoinmunes como la esclerodermia y la esclerosis múltiple son también ideales para el trasplante autólogo[7].

¿CUÁL ES EL MECANISMO TERAPÉUTICO DEL TRASPLANTE DE CÉLULAS HEMATOPOYÉTICAS AUTÓLOGO?

El fin último del trasplante de células hematopoyéticas autólogo es el de repoblar con las células progenitoras propias del paciente la médula ósea previamente tratada y posiblemente destruida por la quimioterapia mieloablativa (acondicionamiento), administrada en un intento de erradicar las células anómalas causantes de la enfermedad en curso (mieloma, linfoma, etc.). El mecanismo se basa en la destrucción de la enfermedad por la intensidad subletal de la quimioterapia y/o radioterapia[5].

¿CUÁLES SON LAS ENFERMEDADES QUE PUEDEN TRATARSE CON UN TRASPLANTE AUTÓLOGO?

En la actualidad, las principales indicaciones del trasplante de células hematopoyéticas autólogo lo acaparan el mieloma múltiple, el linfoma no Hodgkin, el linfoma de Hodgkin, y con menos frecuencia las leucemias agudas y diversas enfermedades autoinmunes[6].

¿CUÁLES SON LAS COMPLICACIONES INMEDIATAS DEL TRASPLANTE AUTÓLOGO?

Fiebre y neutropenia

Dentro de las complicaciones más frecuentes encontramos la fiebre y la neutropenia, las cuales pueden tener un origen infeccioso o estar relacionadas con otra causa, como el síndrome de prendimiento, reacciones transfusionales o reacciones farmacológicas.

Infecciones

Tras el periodo postrasplante, los neutrófilos y el sistema inmune en general tardan en recuperarse en número y en función, lo cual hace susceptible al paciente de diversas infecciones bacterianas (bacteriemia por cocos grampositivos y bacilos gramnegativos), fúngicas (neumonía por *Pneumocystis jirovecii*, aspergilosis) y virales (infecciones por citomegalovirus y Epstein-Barr). El empleo de antibióticos profilácticos es una práctica común para la prevención de éstas durante el periodo previo al prendimiento de neutrófilos[8].

¿QUÉ ES UN TRASPLANTE ALOGÉNICO?

El trasplante de células hematopoyéticas alogénico consiste en la infusión de las células previamente obtenidas de un donante compatible o parcialmente compatible con el paciente (receptor) para repoblar la médula ósea. En contraste con el trasplante autólogo, las células hematopoyéticas se obtienen de un donador diferente al paciente[1,5].

¿CUÁL ES EL MECANISMO TERAPÉUTICO DEL TRASPLANTE ALOGÉNICO?

El trasplante alogénico basa su efectividad en diversos mecanismos, entre los que se incluye la destrucción de las células tumorales por la quimioterapia/radioterapia recibida previa a éste y la reacción denominada injerto contra tumor, que es una respuesta aloinmune mediada por los linfocitos T del donante contra las células tumorales malignas[9].

¿CUÁL ES LA IMPORTANCIA DEL SISTEMA ANTÍGENO LEUCOCITARIO HUMANO EN EL TRASPLANTE?

El sistema antígeno leucocitario humano (HLA) consiste en proteínas polimórficas que se encuentran en la superficie de las células y son capaces de presentar péptidos al receptor de células T (TCR) de los linfocitos CD4 y CD8. Existen dos clases de moléculas HLA: las de clase I (HLA-A, HLA-B y HLA-C) y las de clase II (HLA-DR, HLA-DQ y HLA-DP). La importancia de este sistema radica en que los HLA alogénicos generan una respuesta inmune de gran tamaño. Las moléculas HLA diferentes entre el donador y el receptor son objetivo de aloanticuerpos, lo que puede provocar un rechazo del injerto y la enfermedad de injerto contra huésped (EICH)[2]. Existen diferentes técnicas para evitar el rechazo y la EICH, por lo que en la actualidad es posible efectuar trasplantes haploidénticos (50% de compatibilidad).

¿CUÁL ES LA IMPORTANCIA DE LA HISTOCOMPATIBILIDAD EN EL TRASPLANTE?

En el caso del trasplante alogénico, idealmente se busca un donador relacionado con el

paciente (hermano) 100% compatible con el sistema HLA. Usualmente se estudian los sistemas HLA-A, B y DR. En algunos casos se buscan 10 antígenos (5 del padre y 5 de la madre) que incluyen HLA-A, B, C, DR, y DQ. Recientemente se ha observado que es posible hacer trasplantes 50% compatibles, denominados trasplantes haploidénticos, en los cuales el donador puede ser un hijo, el padre, la madre o un hermano del paciente[2]; sin embargo, estos trasplantes requieren una mayor capacidad técnica y tienen un mayor costo y potencialmente mayores complicaciones.

¿CÓMO SE CLASIFICAN LOS TRASPLANTES ALOGÉNICOS?

La falta de donantes idénticos es una barrera para realizar el trasplante de células hematopoyéticas; sin embargo, tras el advenimiento de la ciclofosfamida postrasplante para controlar la EICH, los trasplantes haploidénticos han incrementado las posibilidades de encontrar un donador, debido a que no es necesario la compatibilidad completa de los HLA para llevarlo a cabo. Tomando lo anterior como base, el trasplante alogénico se puede dividir en: trasplante idéntico relacionado o emparentado (el donador es un hermano/a), trasplante idéntico no relacionado (cuyo donador es un voluntario registrado como donante en un registro de donadores; es decir, el donante no es parte de la familia, pero comparte una similitud perfecta de los HLA con el paciente) y finalmente trasplante haploidéntico relacionado o emparentado (familiares que comparten al menos un 50% de los HLA con el paciente)[5,10].

¿DE DÓNDE SE OBTIENEN LAS CÉLULAS HEMATOPOYÉTICAS PARA UN TRASPLANTE ALOGÉNICO?

Las posibilidades son diversas:

- Del cordón umbilical, denominado trasplante de cordón o de células placentarias.
- De un hermano HLA idéntico, las células hematopoyéticas se pueden obtener de la sangre periférica o de la médula ósea.
- De un familiar HLA 50% compatible (trasplante haploidéntico) se obtienen de la médula ósea o de la sangre periférica.

Existen dos fuentes diferentes de las que se pueden obtener células hematopoyéticas, cada una de las cuales tiene sus ventajas y desventajas.

Médula ósea

La médula ósea fue la primera fuente en ser utilizada para la obtención de células, de ahí que por mucho tiempo se denominara a estos trasplantes como «trasplantes de médula ósea». La técnica previamente descrita consiste en la aspiración múltiple bajo anestesia regional de la médula ósea de la espina ilíaca posterosuperior hasta obtener 4×10^8 células nucleadas/kg. Debido a su grado de dificultad, uso de quirófano, «agresión» hacia el paciente y al desarrollo de técnicas para la obtención de las células CD34 por otras vías, esta fuente es cada vez menos empleada por los hematólogos[5,10]. Sin embargo, en algunas enfermedades, como la anemia aplásica, la médula ósea es la fuente más recomendada para la obtención de células hematopoyéticas.

Sangre periférica

A pesar de que los precursores hematopoyéticos circulan en pequeñas cantidades por el torrente sanguíneo, desde hace varios años, y gracias al empleo de factores estimulantes de colonias de granulocitos (filgrastim) y de otro medicamento denominado plerixafor, es posible movilizar estas células en gran cantidad a la circulación, lo que permite que puedan obtenerse con leucoaféresis. Esta situación ha colocado a este método como el estándar de obtención de células para el trasplante en la actualidad, desplazando parcialmente al de la médula ósea. A pesar de ello, en algunas situaciones se prefiere obtener las células de la médula ósea para

evitar complicaciones, como la EICH, en casos de trasplante alogénico emparentado y alogénico haploidéntico[5,10,11].

¿CUÁLES SON LAS ENFERMEDADES QUE PUEDEN TRATARSE CON UN TRASPLANTE ALOGÉNICO?

El trasplante alogénico tiene sus principales indicaciones en enfermedades benignas y malignas como las hemoglobinopatías, anemia aplásica, síndrome mielodisplásico, leucemia mieloide aguda, leucemia linfoblástica aguda o leucemia mieloide crónica, entre otras[6,12]. La leucemia aguda mieloblástica es la indicación más común.

¿CUÁLES SON LAS COMPLICACIONES DEL TRASPLANTE ALOGÉNICO?

Las complicaciones previamente descritas en el trasplante autólogo también tienen cabida en el trasplante alogénico; sin embargo, la EICH es una complicación que sólo se presenta en esta variedad de trasplante. Existen complicaciones infecciosas y no infecciosas.

Enfermedad de injerto contra huésped

La EICH es el resultado del daño tisular en el receptor, la activación de linfocitos T alorreactivos y el ambiente proinflamatorio, los cuales llevan a que diversos tejidos del huésped sean reconocidos como no propios, con el consiguiente ataque de los linfocitos T del donador. Existen formas agudas y crónicas. En la variante aguda los tejidos más afectados son la piel, el intestino y el hígado. En la crónica se afectan predominantemente la piel, las mucosas y el hígado. Se han utilizado múltiples esquemas farmacológicos para prevenir esta reacción aloinmune, aunque actualmente la combinación de metotrexato y tacrolimus es el esquema más empleado y con buenos resultados.

Rechazo y falla del injerto

El rechazo y falla del injerto es otra complicación temida, la cual se presenta cuando las células inmunes del receptor rechazan el injerto donado. Esta complicación se presenta más comúnmente en pacientes con un donador HLA no idéntico[5].

¿QUÉ ES LA RECUPERACIÓN HEMATOLÓGICA O PRENDIMIENTO DEL INJERTO?

En el periodo posterior al trasplante de células hematopoyéticas tras la destrucción de la médula ósea por el tratamiento de acondicionamiento, las citopenias son una consecuencia obligatoria por la ausencia de éstas y la recuperación hematológica de las estirpes celulares se lleva a cabo con el prendimiento de las células donadas. Este proceso se conoce como recuperación hematológica o prendimiento del injerto. Una cuenta de neutrófilos superior a 500 mm^3 por 3 días consecutivos es la definición estricta del prendimiento del injerto, la cual ocurre entre el día +14 y +17 del periodo postrasplante. La recuperación plaquetaria se lleva a cabo en un periodo similar a la de los neutrófilos, y es necesario una cuenta de 20,000 plaquetas por 2 días consecutivos, la cual ocurre entre el día +12 y +20 del periodo postrasplante[5,10].

¿CÓMO SE PRESENTA LA ENFERMEDAD DE INJERTO CONTRA HUÉSPED AGUDA?

La EICH es una complicación común en el trasplante alogénico y de alta mortalidad en su variedad grave y amenazante para la vida. Se considera EICH aguda a la que se presenta dentro de los primeros tres meses posteriores al trasplante de células hematopoyéticas; sin embargo, se puede presentar también después de este periodo, aunque en ese caso se denomina EICH aguda de inicio tardío. Los principales órganos afectados incluyen la piel, el tracto gastrointestinal y el hígado. El involucramiento de la piel se manifiesta

por sarpullido, descamación y/o formación de ámpulas. La diarrea, el dolor abdominal y las náuseas son síntomas comunes de la afectación gastrointestinal. La ictericia suele presentarse en aquellos pacientes con afectación hepática. Los criterios de Glucksberg dividen la EICH aguda en leve (grado I), moderada (grado II), grave (grado III) y amenazante para la vida (grado IV). El tratamiento de la enfermedad leve se lleva a cabo con esteroides tópicos, mientras que los estadios más avanzados requieren el uso de esteroides sistémicos (metilprednisolona 1-2 mg/kg al día) y otros medicamentos inmunosupresores diversos[13,14].

¿CÓMO SE PRESENTA LA ENFERMEDAD DE INJERTO CONTRA HUÉSPED CRÓNICA?

Hoy en día se sabe que la EICH crónica y aguda son entidades fisiopatológicas diferentes. La EICH crónica se caracteriza por una desregulación en la tolerancia inmunológica que afecta a la inmunidad innata y adaptativa. Los factores de riesgo para presentar EICH crónica incluyen: donador no relacionado o parcialmente compatible, sangre periférica como fuente de células hematopoyéticas y donador de edad avanzada. Las manifestaciones clínicas de la EICH crónica incluyen el involucramiento de la piel (esclerosis), mucosa oral (mucositis), hígado, pulmones, ojos y tracto gastrointestinal, principalmente. Actualmente la clasificación del *National Institutes of Health* (NIH) divide la EICH crónica en leve, moderada y grave. El tratamiento para el grado leve incluye esteroides tópicos, lágrimas artificiales y gotas oftálmicas de ciclosporina según el órgano afectado. Los grados más severos pueden tratarse con esteroides sistémicos, rituximab y fármacos de reciente aparición, como el ibrutinib o el ruxolitinib[15].

¿QUÉ PACIENTES SON ELEGIBLES PARA UN TRASPLANTE ALOGÉNICO?

Los pacientes candidatos a un trasplante de células hematopoyéticas alogénico deben cumplir ciertos criterios, entre los que se incluyen una remisión parcial o completa de la enfermedad (valorada por la enfermedad mínima residual en el caso de las leucemias agudas), características propias del paciente y sus factores de riesgo (anteriormente se creía que la edad límite para realizar un trasplante era los 60 años, pero hoy en día se sabe que es más importante el estado funcional) y la disponibilidad de donadores compatibles o parcialmente compatibles. Estos pacientes deben sufrir de una enfermedad en la cual es indispensable administrar células diferentes a las propias, como pacientes con anemia aplásica o leucemias[3,4].

¿EN QUÉ CONSISTE UN TRATAMIENTO DE ACONDICIONAMIENTO?

Antes del trasplante de células hematopoyéticas los pacientes reciben quimioterapia y/o radioterapia con el fin de eliminar las células tumorales malignas y suprimir la respuesta inflamatoria para evitar un rechazo del injerto. Estos tratamientos se conocen como de acondicionamiento[16].

¿CUÁLES SON LOS TIPOS DE TRATAMIENTOS DE ACONDICIONAMIENTO?

Existen tres diferentes tipos de tratamientos de acondicionamiento (mieloablativo, de intensidad reducida y no mieloablativo), los cuales difieren entre sí por la capacidad de suprimir la médula ósea, siendo el más intenso el mieloablativo. La elección de uno de ellos se basa en la enfermedad a tratar, el estado físico y la edad del paciente[16].

Por ejemplo, un paciente de edad avanzada (65 años), en regulares condiciones físicas, con leucemia aguda de alto riesgo y en el cual se obtuvo remisión es un candidato para un esquema de intensidad reducida (potencia o intensidad intermedia). Por el contrario, un paciente joven con la misma enfermedad puede beneficiarse de

un tratamiento de acondicionamiento más intenso o mieloablativo. En el caso de trasplantes autólogos usualmente se elige un tratamiento mieloablativo.

¿QUÉ SON LAS CÉLULAS *CHIMERIC ANTIGEN RECEPTOR*?

Un avance reciente en la terapia celular consiste en la utilización de linfocitos T expendidos *in vitro* y «educados» con la inserción de un gen mediante un vector viral para dirigirse contra antígenos determinados en células neoplásicas *(chimeric antigen receptor cells)*. Usualmente se obtienen del propio paciente y se cultivan *in vitro* en un proceso complejo que dura usualmente dos semanas. Su administración puede producir resultados favorables, incluyendo la curación de enfermedades malignas multirresistentes. Los estudios iniciales se enfocaron en el antígeno (contra el cual se dirigen estas células) CD19, que está presente en neoplasias agudas y crónicas de células B, como linfomas no Hodgkin y leucemias agudas linfoblásticas. Se están ya explorando otros blancos antigénicos y otras neoplasias. Esta terapia ya se encuentra disponible en varios países desarrollados, en especial en EE.UU.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bazinet A, Popradi G. A general practitioner's guide to hematopoietic stem-cell transplantation. Curr Oncol. 2019;26(3):187-91.
2. The EBMT Handbook. The EBMT Handbook. Springer International Publishing; 2019.
3. Sureda A, Bader P, Cesaro S, Dreger P, Duarte RF, Dufour C, et al. Indications for allo- and auto-SCT for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: Current practice in Europe, 2015. Bone Marrow Transplant. 2015;50(8):1037-56.
4. Majhail NS, Farnia SH, Carpenter PA, Champlin RE, Crawford S, Marks DI, et al. Indications for Autologous and Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation: Guidelines from the American Society for Blood and Marrow Transplantation. Biol Blood Marrow Transplant. 2015;21(11):1863-9.
5. Forman SJ, Negrin RS, Antin JH, Appelbaum FR. Thomas' Hematopoietic Cell Transplantation, 5.ª ed. Vols. 1-2. Wiley Blackwell; 2016. p. 1-1384.
6. D'Souza A FC. Current Uses and Outcomes of Hematopoietic Cell Transplantation (HCT): CIBMTR Summary Slides, 2018. Disponible en: https://www.cibmtr.org [Internet]. 2018 [citado el 21 de enero de 2020].
7. Ruiz-Argüelles GJ, Gomez-Almaguer D. Hematopoietic stem cell transplants for persons with multiple sclerosis: Is this the best therapeutic option? Med Univ. 2017;19(77):208-9.
8. Colunga-Pedraza PR, Colunga-Pedraza JE, Bugarin-Estrada E, Miguel Yáñez-Reyes J, Homero Gutiérrez-Aguirre C, Perla Rocío Colunga Pedraza C. Complicaciones infecciosas posteriores al trasplante de progenitores hematopoyéticos. Rev Hematol Mex. 2018;19(4):215-30.
9. Falkenburg JHF, Jedema I. Graft versus tumor effects and why people relapse. Hematology. 2017;2017(1):693-8.
10. Greer JP, Rodgers GM, Glader B, Arber DA, Means Jr RT, List AF. Wintrobe's Clinical Hematology. Philadelphia: Wolters Kruger, 2019.
11. Gómez-Almaguer D. The simplification of the SCT procedures in developing countries has resulted in cost-lowering and availability to more patients. Int J Hematol. 2002;76 Suppl 1:380-2.
12. Gómez-Almaguer D, Ruiz-Argüelles GJ, Tarín-Arzaga L del C, González-Llano O, Jaime-Pérez JC, López-Martínez B, et al. Reduced-intensity stem cell transplantation in children and adolescents: The Mexican experience. Biol Blood Marrow Transplant. 2003;9(3):157-61.
13. Harris AC, Young R, Devine S, Hogan WJ, Ayuk F, Bunworasate U, et al. International, Multicenter Standardization of Acute Graft-versus-Host Disease Clinical Data Collection: A Report from the Mount Sinai Acute GVHD International Consortium. Biol Blood Marrow Transplant. 2016;22(1):4-10.
14. Dignan FL, Clark A, Amrolia P, Cornish J, Jackson G, Mahendra P, et al. Diagnosis and management of acute graft-versus-host disease. Br J Haematol. 2012;158(1):30-45.
15. Jagasia MH, Greinix HT, Arora M, Williams KM, Wolff D, Cowen EW, et al. National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: I. The 2014 Diagnosis and Staging Working Group Report. Biol Blood Marrow Transplant. 2015;21(3):389-401.e1.
16. Gyurkocza B, Sandmaier BM. Conditioning regimens for hematopoietic cell transplantation: one size does not fit all. Blood. 2014;124(3):344-53.

Capítulo 2

Trasplante de células hematopoyéticas: adultos (parte 2)

M. Alvarado Ibarra

¿CUÁLES SON LAS PRINCIPALES VENTAJAS DE UN TRASPLANTE AUTÓLOGO?

En el trasplante autólogo no se requiere estudio de histocompatibilidad de un donador, ya que el paciente es el proveedor de sus propias células; otra ventaja es que no se espera enfermedad de injerto contra huésped (EICH) y no necesita supresión inmune[1,2].

¿CUÁLES SON LAS PRINCIPALES DESVENTAJAS DEL TRASPLANTE AUTÓLOGO?

Las principales desventajas son la posibilidad de dañar las células progenitoras hematopoyéticas con muerte celular y el falla del injerto medular. Otra desventaja es que no existe efecto injerto contra tumor, además de que se incrementa el riesgo de contaminación celular por el tumor y, como consecuencia, hay un mayor riesgo de recaída[1,2].

¿CUÁLES SON LAS PRINCIPALES VENTAJAS DEL TRASPLANTE ALOGÉNICO?

El trasplante alogénico tiene ventajas considerables, entre ellas que las células progenitoras extraídas no han sido expuestas a la quimioterapia, que estas células están libres de enfermedad tumoral y, por último, que favorecen la enfermedad de injerto contra tumor, lo que reduce el riesgo de recaída[1-3].

¿CUÁLES SON LAS PRINCIPALES DESVENTAJAS DEL TRASPLANTE ALOGÉNICO?

Esta modalidad de trasplante presenta EICH, que en grado III o IV puede resultar altamente mortal. Además, los pacientes dependen de la terapia inmunosupresora por más de un año, por lo que se incrementa el riesgo de complicaciones infecciosas[1-4].

¿CUÁL ES EL MECANISMO DE ACCIÓN DE LA GLOBULINA ANTITIMOCITO USADA COMO INMUNOSUPRESOR EN EL TRASPLANTE ALOGÉNICO?

Destruye células T humanas dependientes del timo, así como otras células inmunes como las *natural killer* y las células dendríticas, todas ellas responsables para la mediación de la inmunidad celular[4,5].

¿CUÁL ES LA DOSIS DEL BUSULFÁN COMO PARTE DE UN ACONDICIONAMIENTO MIELOABLATIVO?

La dosis estándar es de 0.8 mg/kg por vía intravenosa cada 6 h por 4 días (16 dosis en total)[1,6].

EN EL MIELOMA MÚLTIPLE, ¿CUÁL ES EL ESQUEMA DE ACONDICIONAMIENTO IDEAL PARA EL TRASPLANTE AUTÓLOGO?

El melfalán intravenoso se usa como esquema de elección a dosis de 200 mg/m^2 superficie corporal (SC). y en algunos protocolos se asocia a bortezomib; sin embargo, este último no está estandarizado[1,7].

¿CUÁLES SON LAS SUSTANCIAS UTILIZADAS HABITUALMENTE PARA LA CRIOPRESERVACIÓN DE LAS CÉLULAS PROGENITORAS AUTÓLOGAS?

El dimetilsulfóxido es la sustancia más comúnmente empleada en la criopreservación celular y puede ir acompañada, o no, de *Roswell Park Memorial Institute* (RPMI), albúmina y Hespan® (hixroxietilalmidon)[7,8].

¿CUÁLES SON LOS EFECTOS SECUNDARIOS MÁS COMUNES CON LA INFUSIÓN DE LAS CÉLULAS PROGENITORAS HEMATOPOYÉTICAS AUTÓLOGAS CRIOPRESERVADAS CON DIMETILSULFÓXIDO?

Los eventos que aparecen con más frecuencia son los gastrointestinales (náuseas, vomito, diarrea, halitosis y dolor abdominal). Otros eventos que también aparecen, pero con menos frecuencia, son los cardiovasculares y los respiratorios, como la hipotensión, hipertensión, taquicardia, disnea y dolor torácico[8].

EN EL TRASPLANTE ALOGÉNICO, ¿CUÁLES SON LOS DATOS DE UNA ENFERMEDAD INJERTO CONTRA HUÉSPED GRAVE DE GRADO IV?

Cuando existe eritrodermia generalizada, bilirrubinas superiores a 15 mg/dl y dolor abdominal severo con íleo o hemorragia gástrica con pérdidas digestivas de más de 2 l en 24 h[9].

ANTE LA PRESENCIA DE LA ENFERMEDAD DE INJERTO CONTRA HUÉSPED AGUDA DE GRADO II O SUPERIOR, ¿CUÁL ES LA TERAPIA DE ATAQUE INMEDIATA?

Metilprednisolona de 0.5 a 2 mg/kg al día.

Globulina antitimocito, preferentemente de caballo, a dosis de 15-20 mg/kg al día por 5-7 días.

Ante el componente mucocutáneo se debe usar un esteroide tópico, como flucinonida al 0.5%, clobetasol al 0.05%, triamcinolona al 0.1% o desonida al 0.05%[9,10].

EN EL TRASPLANTE HAPLOIDÉNTICO, ¿CUÁL ES LA FUNCIÓN DE LA CICLOFOSFAMIDA ADMINISTRADA POSTRASPLANTE?

La principal función de la ciclofosfamida postrasplante es reducir la incidencia de la enfermedad de injerto contra huésped aguda y crónica[10,11].

¿CUÁL ES LA DOSIS DE CICLOFOSFAMIDA EN EL ESQUEMA DE ACONDICIONAMIENTO MIELOABLATIVO DE UN TRASPLANTE ALOGÉNICO EN EL CLÁSICO ESQUEMA BUSULFÁN Y CICLOFOSAFAMIDA (BUCY)?

La dosis más comúnmente utilizada es de 60 mg/kg al día por 2 días o 1,500 mg/m^2 SC. por 2-4 días[11,12].

¿EN QUÉ CONSISTE EL SÍNDROME DE INJERTO QUE SE PRESENTA DESPUÉS DE LA INFUSIÓN DE LAS CÉLULAS PROGENITORAS HEMATOPOYÉTICAS?

Es un desorden inflamatorio que usualmente ocurre en las dos primeras semanas después de haber administrado las células progenitoras hematopoyéticas, y se caracteriza por fiebre intensa, *rash* generalizado, disnea, hipoxemia e infiltrado multilobular pulmonar secundario a la formación de tercer espacio; y en casos más graves por disfunción renal y hepática[13].

¿CUÁL ES LA ETIOLOGÍA DEL SÍNDROME DE INJERTO POSTERIOR AL TRASPLANTE DE CÉLULAS PROGENITORAS HEMATOPOYÉTICAS?

Se ha descrito que es el reflejo de la producción de citocinas debido a la disregulación inmune en el contexto de la recuperación de los neutrófilos. También se ha descrito la participación de los linfocitos y polimorfonucleares en la producción de mediadores inflamatorios[13].

¿CUÁLES HAN SIDO LOS FACTORES DE RIESGO IDENTIFICADOS PARA EL DESARROLLO DE LA ENFERMEDAD DE INJERTO CONTRA HUÉSPED CRÓNICA?

- Incompatibilidad de antígeno leucocitario humano o donante no emparentado.
- Pacientes de edad avanzada.
- Donantes de edad avanzada.
- Donante femenino para un receptor masculino y el número de hijos nacidos de la donante.
- Antecedente de enfermedad de injerto contra huésped aguda.

Y finalmente se ha discutido mucho sobre el origen de la obtención celular, y se ha considerado que las células obtenidas por sangre periférica ofrecen un mayor riesgo de EICH crónica por contener mayor cantidad de linfocitos T comparada con las obtenidas de médula ósea[14].

¿A QUÉ SE DENOMINA ENFERMEDAD DE INJERTO CONTRA HUÉSPED AGUDA DE TIPO PERSISTENTE, RECIDIVANTE O DE INICIO TARDÍO?

En estos casos, la enfermedad se presenta más allá de los 100 días posteriores al trasplante y sus características son de la forma aguda. Las condiciones diagnósticas y específicas de la forma crónica están ausentes[15].

¿CUÁLES SON LAS PRINCIPALES CITOCINAS INVOLUCRADAS EN LA ENFERMEDAD DE INJERTO CONTRA HUÉSPED AGUDA?

Las citocinas principalmente involucradas son el factor de necrosis tumoral α, interleucina 1, interleucina 6 y γ-interferón[15].

¿CUÁLES SON LOS PRINCIPALES INHIBIDORES DE LA CALCINEURINA UTILIZADOS EN LA PROFILAXIS DE LA ENFERMEDAD DE INJERTO CONTRA HUÉSPED?

Los más importantes son dos: tacrolimus y ciclosporina[15].

¿CUÁLES SON LOS MEDICAMENTOS QUE PUEDEN INTERACCIONAR CON EL TACROLIMUS INCREMENTANDO SUS NIVELES EN PACIENTES SOMETIDOS A TRASPLANTE ALOGÉNICO DE CÉLULAS PROGENITORAS HEMATOPOYÉTICAS?

Son muchos los medicamentos que interaccionan con el tacrolimus, aunque los más comunes son: voriconazol, ketoconazol, itraconazol, fluconazol,

posaconazol, metronidazol, eritromicina, claritromicina, metoclopramida, verapamilo, aprepitant, metilprednisolona, imatinib y las estatinas[15,16].

¿CUÁLES SON LOS NIVELES PLASMÁTICOS DE TACROLIMUS QUE SE DEBEN MANTENER CUANDO UN PACIENTE HA SIDO SOMETIDO A TRASPLANTE ALOGÉNICO DE CÉLULAS PROGENITORAS HEMATOPOYÉTICAS?

Se pretende mantener un nivel entre 5 y 10 ng/ml, aunque ello depende de la evolución del paciente y la presencia o no de eventos secundarios[16,17].

¿CUÁL ES LA UTILIDAD DE LA INFUSIÓN DE LINFOCITOS DE DONADOR POSTRASPLANTE ALOGÉNICO?

La infusión de linfocitos de donador se ha usado para el manejo de recaídas de las enfermedades hematológicas malignas después del trasplante de células progenitoras hematopoyéticas, así como rescate cuando se detecta enfermedad mínima residual positiva o ante la pérdida de injerto parcial o total[17,18].

¿CUÁL ES EL MÉTODO DIAGNÓSTICO QUE PERMITE CONOCER LOS RESULTADOS DE LA INFUSIÓN DE LOS LINFOCITOS DE DONADOR?

El seguimiento debe hacerse con la prueba de quimerismo por microsatélite y el estatus de la enfermedad mínima residual[18].

¿CUÁNDO SE CONSIDERA UN ÉXITO DERIVADO DE LA TERAPIA DE LINFOCITOS DE DONADOR?

Cuando se alcanza más del 95% en la prueba de quimerismo por microsatélites y la enfermedad mínima residual se negativiza[18].

¿CUÁLES SON LOS DATOS DEL SÍNDROME DE OBSTRUCCIÓN SINUSOIDAL HEPÁTICA QUE SE PRESENTA POSTRASPLANTE DE CÉLULAS PROGENITORAS HEMATOPOYÉTICAS?

Es una venulitis obliterante de las vénulas hepáticas terminales y en sus formas más severas se asocia a alta mortalidad. Ocurre como resultado de la terapia de acondicionamiento previa al trasplante. El evento patogénico central es la destrucción tóxica de los sinusoides hepáticos, contribuyendo además con la depleción de glutatión, óxido nítrico con incremento de las metaloproteínas y factor de crecimiento endotelial vascular[19].

BIBLIOGRAFÍA

1. Bacigalupo A, Ballen K, Rizzo D. Defining the intensity of conditioning regimens:working definitions. Biol Blood Marrow Transplant. 2009;15:1628-33.
2. Trounson A, McDonald C. Stem Cell Therapies in Clinical Trials: Progress and Challenges. Cell Stem Cell. 2015;17(1):11-22.
3. Konomi K, Tobita M, Kimura K, Sato D. New Japanese initiatives on stem cell therapies. Cell Stem Cell. 2015;16:350-2.
4. Yu J, Storer B, Kushekhar K. Biomarker panel for chronic graft-versus-host disease. J Clin Oncol. 2016;34:2583-90.
5. Czerw T, Labopin M, Giebel S. Anti-thymocyte globulin improves survival free from relapse and graft-versus-host disease after allogeneic peripheral bloo stem cell transplantation in patients with philadelphia negative acute lymphoblastic leukemia: an análisis by the Acute Leukemia Working Party of the EBMT. Cancer. 2018;124:2523-33.
6. Baron F, Mohty M, Blaise D, Socie G, Labopin M. Anti-thymocyte globulin as graft-versus-host disease prevention in the setting of allogenic peripheral blood stem cell transplantation: a review from the Acute Leukemia Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. Haematologica. 2017;102(2): 224-34.
7. Nishimura K, Barlogie B, van Rhee F, Zangari M, Walker B, Rosenthal A, et al. Long term outcomes after autologous stem cell transplantation for multiple myeloma. Blood Adv. 2020; 4(2):422-31.
8. Kollerup B, Hilscher M, Zetner D, Rosenberg J. Adverse reactions of dimethyl sulfoxide in humans: a systematic review. Versión 2. F1000Res.2018;7:1746. [Internet].
9. Harris AC, Young R, Devine S, Hogan WJ, Ayuk F, Bunworasate U, et al. International, Multicenter Standardization of Acute Graft-versus-Host Disease Clinical Data Collection: A Report from the Mount Sinai Acute GVHD International Consortium. Biol Blood Marrow Transplant. 2016;22(1):4-10.
10. Penack O, Marchetti M, Ruutu T, Aljurf M, Bacigalupo A, Bonifazi F, et al. Prophylaxis and management of graft versus host disease after stem cell transplantation for haematological malignancies: updated consensus recommendations of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. Lancet Haematol. 2020;7(2):e157-e67.

11. Sugita J. HLA-haploidentical stem cell transplantation using post-trasplant cyclophosphamide. Int J Hematol. 2019;110(1):30-8.
12. Bejanyan N, Kim S, Hebert K, Kekre N, Abdel Azim H, Ahmed I, et al. Choice of conditioning regimens for bone marrow transplantation in severe aplastic anemia. Blood Adv. 2019;3(20):3123-31.
13. Lawrence C, Frame D, Braun T, Gatza E, Hanauer D, Zhao S, et al. Engraftment Syndrome following allogeneic hematopoietic cell transplantation predicts poor outcomes. Biol Blood Marrow Transplant. 2014;20(9):1407-17.
14. McManigle W, Youssef A, Sarantopoulos S. B cells in chronic graft versus host disease. Hum Immunol. 2019;80(6):393-9.
15. Liren Q, Zhengcheng W, Jianliang S. Advances in the treatment of acute graft versus host disease. J Cell Mol Med. 2013;17(8): 966-75.
16. Villa N, Rahman M, McFadden G, Cogle C. Therapeutics for Graft-versus Host Disease: From Conventional Therapies to novel virotherapeutic strategies. Viruses. 2016;8(3):85.
17. Blazer B, Murphy W, Abedi M. Advances in graft versus host disease biology and therapy. Nat Rev Inmunol. 2012;12:443-58.
18. Bhagirathbhai D, Bipin N, Labopin M, Luznik L, Ruggeri A, Mielke S, et al. Clinical applications of donor lymphocyte infusion from an HLA haploidentical donor: consensus recommendations from the Acute Leukemia Working Party of the EBMT. Haematologica. 2020;105(1):47-58.
19. Fan K, Crawford J. Sinusoidal Obstruction Syndrome (Hepatic Veno Occlusive Disease). J Clin Exp Hepatol. 2014;4(4):332-46.

Capítulo 3

Trasplante de células hematopoyéticas en pediatría

R. Cárdenas Cardós y A. Olaya Vargas

¿QUÉ ES UNA CÉLULA MADRE HEMATOPOYÉTICA?

Célula madre o progenitora es el término usado para nombrar a aquella célula que es capaz de distinguirse de manera indefinida y diferenciarse en diferentes tipos de células especializadas, tanto morfológica como funcionalmente, y que además puede autorrenovarse. Dichas células se pueden clasificar según su capacidad de diferenciación en distintos tipos de tejidos o según su potencialidad. Se clasifican en cuatro tipos:

- Células totipotenciales: son aquéllas capaces de producir tanto tejido embrionario, es decir, un embrión completo, como tejidos extraembrionarios (placenta y anexos placentarios).
- Células pluripotenciales: tienen la capacidad de diferenciarse en las tres capas germinativas: endodermo, ectodermo y mesodermo; se incluyen las células germinales.
- Células multipotenciales: son capaces de diferenciarse en distintos tipos celulares, pero restringiendo su potencial a tejidos derivados de una única capa embrionaria, es decir, tejidos derivados del mesodermo, ectodermo o endodermo.
- Células madre o progenitoras: derivan del blastocisto o de la cresta gonadal, y tienen la capacidad de diferenciarse en células progenitoras neuronales, de médula ósea, etcétera[1-4].

El sistema hematopoyético humano está compuesto por el conjunto de líneas celulares (eritroide, granulocítica-monocítica, linfoide y megacariocítica) que derivan de la diferenciación y expresión de poblaciones celulares inmaduras. De una manera simple se puede describir a estas poblaciones como organizadas de una forma jerárquica y con la capacidad de autogeneración y diferenciación, la cual disminuye progresivamente conforme consideramos la evolución de dichas células. Así pues, el origen del sistema hematopoyético lo constituyen aquellas células capaces de autorrenovarse y de dar lugar a todas las líneas comentadas. Esta célula se conoce como progenitor hematopoyético o célula madre.

¿EN QUÉ CONSISTE UN TRASPLANTE DE CÉLULAS HEMATOPOYÉTICAS?

El trasplante de células hematopoyéticas hace referencia a la sustitución del sistema hematopoyético, el cual puede ser deficiente o insuficiente de manera total o parcial por alguna causa adquirida o genética.

Esta hematopoyesis defectuosa del paciente enfermo es abolida o abatida por medio de un esquema de acondicionamiento que tiene como objetivos: a) generar espacio en el nicho medular; b) inmunosuprimir el recipiente para evitar el rechazo de las células trasplantadas, y c) en algunos casos, como en el de los niños con leucemia, ser parte del control de la enfermedad.

Los esquemas de acondicionamiento están constituidos por la administración de agentes quimioterapéuticos, principalmente alquilantes como la ciclofosfamida, la tiotepa y el busulfán, y agentes inmunosupresores como la gammaglobulina antitimocitos, la fludarabina e incluso el uso de algunos anticuerpos monoclonales como el rituximab, entre otros. En el caso de los niños que reciben un esquema de acondicionamiento como parte de la preparación para recibir un trasplante como tratamiento para la leucemia aguda linfoblástica, el uso de la radioterapia corporal total (RCT) continúa siendo indispensable para lograr el control de la enfermedad y, por lo tanto, los mejores porcentajes de supervivencia a largo plazo, a pesar de la toxicidad relacionada con su uso.

Una vez que el paciente ha recibido su esquema de acondicionamiento, el nicho de la médula ya está listo para recibir nuevas células madre hematopoyéticas obtenidas de un donador sano (trasplante alogénico) o sus propias células madre (trasplante autólogo), las cuales son infundidas a través de una línea central para ingresar en el torrente sanguíneo del paciente. Cuando estas células ingresan en la microcirculación que irriga el nicho medular, se da el fenómeno de regreso a casa o implante de la célula hematopoyética. Los progenitores hematopoyéticos están equipados con multitud de receptores de adhesión[5], los cuales sirven para anclar las células hematopoyéticas trasplantadas en el microambiente medular del receptor. Además de su función anatómica, es probable que la acción concertada de los diferentes eventos adhesivos pueda resultar en señales intracelulares responsables de respuestas específicas (estimulación o inhibición tanto de la proliferación como de la diferenciación), que culmina en una progresión ordenada del desarrollo hematopoyético.

La adhesión de los progenitores hematopoyéticos primitivos y comprometidos al microambiente medular depende en parte de las integrinas. Este hecho es fundamental en el trasplante de progenitores hematopoyéticos, ya que la interacción entre el microambiente y la capacidad de éste para anclar a los progenitores permite a las células trasplantadas el regreso a casa después de haber sido infundidas, y esta misma interacción con el microambiente medular permite a estas células no sólo su anclaje, sino también su diferenciación y proliferación[6].

¿CUÁL ES LA IMPORTANCIA DEL COMPLEJO MAYOR DE HISTOCOMPATIBILIDAD EN EL TRASPLANTE HEMATOPOYÉTICO EN PEDIATRÍA?

El trasplante hematopoyético alogénico (THA) va acompañado de una reacción inmunológica recíproca del injerto hacia el nuevo recipiente y del recipiente hacia el injerto. El sistema de los antígenos leucocitarios humanos (HLA), el cual es parte del complejo de histocompatibilidad mayor, es crucial en el desarrollo de esta reacción[7]. Localizado en el cromosoma 6, está constituido por 4 megabases e incluye más de 200 genes. En el caso del trasplante de progenitores hematopoyéticos, los genes que tienen una mayor participación son *HLA-A*, *HLA-B* y *HLA-C*, conocidos tradicionalmente como genes de clase I, y *DRB1*, *DQ1* y *DPB1*, conocidos como los genes de clase II. Los genes de clase I están expresados en prácticamente todas las células nucleadas, mientras que la expresión de los genes de clase II se encuentra restringida únicamente a las células del sistema inmune. Estos genes se caracterizan por ser sumamente polimórficos[8].

Las moléculas del sistema HLA funcionan fundamentalmente en la activación de los linfocitos T y de ellas depende, como las moléculas unidas a este sistema son presentadas a los mismos

linfocitos T. Las moléculas HLA de clase I presentan péptidos preferentemente a los linfocitos CD8, mientras que los linfocitos CD4 fundamentalmente reconocen péptidos presentados por los HLA de clase II[9,10]. Las mismas moléculas de HLA se encargan de presentar ante los linfocitos T aquellas moléculas de HLA cuando son reconocidas como ajenas, sobre todo cuando la histocompatibilidad entre donador y recipiente no es idéntica. En este caso, la incompatibilidad entre ambos sistemas de HLA establece una respuesta vigorosa similar a la que pudiera despertar cualquier agresor externo (p. ej., virus) aplicado a proteínas endógenas. Durante la maduración normal del sistema inmune, se desarrolla tolerancia a las propias proteínas; sin embargo, en el contexto del trasplante de órganos o tejidos, como en el trasplante hematopoyético (TPH), el polimorfismo de estas proteínas endógenas sirve de base para los antígenos menores de histocompatibilidad y establece las bases inmunológicas de los trasplantes de donadores no idénticos o parcialmente histocompatibles[11].

La inmunidad no idéntica entre el donador y el receptor tiene tres aplicaciones en el uso del THA como inmunoterapia:

- Después del trasplante, el injerto puede establecer un ataque inmunológico contra el receptor, y posteriormente el injerto establece una reacción contra las células tumorales, para lo cual se necesita que el injerto se mantenga por un tiempo prolongado.
- En segundo lugar, el injerto puede establecer una respuesta en contra de los tejidos normales del receptor, lo que puede resultar en el desarrollo de un grado fatal de enfermedad de injerto contra huésped (EICH), por lo cual las aplicaciones del THA deben tener un amplio rango de seguridad, por lo que esta reacción debe ser controlada.
- Y por último, la enfermedad de injerto contra tumor (EICT) está bien correlacionada con el desarrollo de la EICH; sin embargo, esta última debe controlarse y la EICT ser bien aprovechada, por lo que se deben establecer estrategias para separar y entender ambos fenómenos.

¿CUÁNTOS TIPOS DE TRASPLANTE DE CÉLULAS HEMATOPOYÉTICAS HAY?

Los TPH pueden dividirse para su estudio de acuerdo a la relación del donador con el receptor. Desde este punto de vista, los trasplantes en los que los progenitores se obtienen de un hermano gemelo univitelino (homocigoto) HLA idéntico se denominan trasplantes singénicos.

En el caso de que el donador sea un hermano consanguíneo que ha heredado ambos haplotipos del HLA idénticos a los del receptor, el trasplante se denomina alogénico HLA idéntico de donador relacionado. Este modelo es el ideal; sin embargo, la posibilidad de encontrar un hermano HLA idéntico no supera el 20%, ya que el sistema HLA tiene un patrón de herencia mendeliano.

En algunos casos el donador puede ser un familiar que sólo comparte uno de los dos haplotipos del HLA; a este tipo se los conoce como alogénicos haploidénticos. En este modelo, los padres, hermanos o familiares que compartan al menos un haplotipo con el paciente pueden ser potencialmente donadores. En este tipo de trasplantes, se ha tratado de disminuir la incompatibilidad realizando una depleción selectiva de linfocitos T del donador, ya sea *in vivo* utilizando ciclofosfamida o de manera *ex vivo* con la depleción de los linfocitos T activos por medio de inmunomagneto-separación.

Un número muy importante de pacientes con indicación de un TPH no cuentan con un donador familiar histocompatible, por lo que se han organizado centros nacionales e internacionales. Estos centros se han constituido en verdaderas redes internacionales que tienen como objetivo localizar donadores sin ninguna relación familiar que por situación étnica y azarosa pudieran ser total o parcialmente histocompatibles con algún paciente sin donador en cualquier lugar del mundo. El primer grupo de estas instituciones son los bancos de donadores de médula ósea, y más recientemente los bancos de sangre de cordón umbilical (UCB). Ésta nos permite realizar trasplantes total o parcialmente idénticos de donadores no relacionados.

Por último, cuando el mismo receptor de los progenitores hematopoyéticos es el donador, se conocen como trasplantes autólogos[12].

¿DE DÓNDE SE PUEDEN OBTENER LAS CÉLULAS HEMATOPOYÉTICAS PARA REALIZAR TRASPLANTES EN PEDIATRÍA?

Desde el punto de vista de los diferentes compartimentos de los cuales se pueden obtener los progenitores hematopoyéticos, éstos se pueden dividir en tres principales fuentes:

- Médula ósea. El compartimiento más rico en progenitores hematopoyéticos es la médula ósea, en donde se calcula que aproximadamente el 0.03% de su celularidad corresponde a progenitores. Su principal ventaja es que esta cantidad habitualmente permite obtener en un solo procedimiento la dosis necesaria para realizar el trasplante. Sus principales desventajas son que los progenitores hematopoyéticos localizados aquí habitualmente son muy primitivos y poco diferenciados, y que el tiempo de reconstitución hematopoyética posterior a un trasplante de médula ósea es prolongado.
- Sangre periférica. Sabemos que su concentración es por lo menos 100 veces menor que en la médula ósea; sin embargo, también sabemos que es posible movilizar los progenitores localizados de la médula ósea a la sangre periférica, y que esto se logra sobre todo cuando los pacientes han recibido alquilantes en un periodo previo a la recuperación de la aplasia por la exposición a la quimioterapia. De esta manera la cantidad de progenitores se incrementa de forma importante. Este hecho se basa en el principio de que los progenitores introyectan hacia el citoplasma una serie de receptores de membrana que los mantiene anclados y en íntima relación con el estroma medular. Esto enriquece la concentración de progenitores en la sangre periférica, los cuales pueden ser colectados por medio de aparatos de aféresis. Su principal ventaja es que los progenitores obtenidos son menos primitivos, lo cual favorece una recuperación hematopoyética en menor tiempo. Además, el procedimiento se realiza por medio de un sistema cerrado y automatizado, lo que disminuye los riesgos de contaminación por agentes infecciosos. Su principal limitante es que en muchas ocasiones se requieren dos o más procedimientos para obtener la dosis de progenitores hematopoyéticos necesaria. Además, hay que movilizar a los donadores, lo que incrementa el riesgo de efectos secundarios, sobre todo por el uso de factores estimulantes, quimioterapia o plerixafor. Hasta el momento no existen estudios clínicos en los que se evalúen de forma adecuada los riesgos de los donadores sanos que reciben factores estimulantes para la movilización, y tampoco en niños. Por último, la obtención por medio de aféresis de los progenitores incrementa la contaminación por linfocitos inmunocompetentes del donador, lo que se ha visto que incrementa el riesgo de EICH, sobre todo crónica.
- Sangre de cordón umbilical. En un intento por incrementar la disponibilidad de donadores, múltiples grupos de investigadores clínicos alrededor del mundo han evaluado las características de la UCB como una alternativa en la obtención de progenitores hematopoyéticos para trasplante de células progenitoras. Estos grupos han confirmado la alta concentración de células hematopoyéticas progenitoras en la UCB, las cuales tienen características específicas que las hacen inmunológicamente más tolerantes. Su gran disponibilidad produjo que la década pasada hubiera un gran incremento en su uso como fuente para trasplantes de donador no relacionado[12].

¿CÓMO SELECCIONAR A UN DONADOR FAMILIAR PARA UN TRASPLANTE DE CÉLULAS HEMATOPOYÉTICAS?

En los casos en los que está indicado la realización de un trasplante de células hematopoyéticos,

deberá localizarse un donante que presente la misma identidad para el sistema HLA, que generalmente suele ser un hermano. En el caso de que no se disponga de éste, pueden contemplarse otras posibilidades, como la búsqueda de un donador no emparentado o de un donante familiar haploidéntico.

La elección del donante estará, en primer lugar, relacionada con su disponibilidad, pero también deben considerarse aspectos como la enfermedad de base y las condiciones del propio paciente, y valorar la relación riesgo-beneficio.

Los niños pueden "utilizarse" como donadores familiares, pero siempre con el consentimiento de los padres[13,14]. A todos los potenciales donantes se les realiza una historia clínica completa y en los donadores es obligatoria la determinación serológica de infecciones de transmisión sanguínea, como citomegalovirus (CMV), los diferentes virus de la hepatitis, el virus herpes y el VIH, todo ello de acuerdo a la normativa vigente para el uso y disposición de productos sanguíneos. En el caso de donadores pediátricos es muy importante el respeto a su autonomía, por lo que en el caso de donadores menores de tres años se recomienda buscar una alternativa de un donador no relacionado, ya sea de médula ósea o de UCB, o en su defecto un donador haploidéntico. Ante todo, los equipos de salud tienen la responsabilidad de garantizar los derechos del donador al libre ejercicio de su voluntad para donar, respetar el principio de no maleficencia y evitar los actos de presión o represión por parte de familiares y/o allegados[15].

¿QUÉ SUCEDE SI EL PACIENTE NO TIENE UN DONADOR DENTRO DE SU FAMILIA?

Los registros surgieron por la necesidad imperiosa de encontrar un donador no familiar para muchos pacientes (65-70%) que no cuentan con un donador intrafamiliar HLA compatible. El primero fue el *Anthony Nolan Marrow Trust*, fundado en 1974 en el Reino Unido por iniciativa de Shirley Nolan, madre de un niño con síndrome de Wiskott-Aldrich que requería un donador no relacionado. En 1985 se creó el *National Marrow Donors Program* (NMDP) en EE.UU., actualmente conocido como *BeTheMach*. Es el más grande del mundo y contiene más de la mitad de los donadores registrados. Fue fundado por Robert Graves, padre de una niña con leucemia linfoblástica aguda (LLA) con trasplante (Seattle) con la médula ósea del primer donador no relacionado fenotípicamente idéntico. La niña recayó y murió 23 meses después. La meta central es incluir donadores de diferentes grupos étnicos para ofrecer un donador compatible a las minorías étnicas en el mundo. En la actualidad hay 13,444,459 donadores registrados en los 63 registros de 43 países en el mundo, incluyendo el Registro Mexicano de Donadores No Relacionados de Médula Ósea (DONORMO), creado por Gorodezky y su grupo en 1998, y que hoy cuenta con 12,500 voluntarios registrados. En 2017, *BeTheMach* abrió su primera oficina fuera de EE.UU., en México, y en apenas 3 años se han registrado más de 40,000 donadores no relacionados altruistas mexicanos, lo que ha incrementado la disponibilidad de donadores para los pacientes mexicanos.

Los registros de EE.UU., Alemania y Reino Unido tienen más de 300,000 donadores inscritos. Le siguen los de Francia, Japón, Israel, Italia y Canadá, con 100,000-300,000 donadores; México, India y Chipre tienen menos de 25,000 donadores (www.bmdw.org). La probabilidad de hallar un donador del mismo grupo étnico con una compatibilidad HLA perfecta en el NMDP es del 90% para pacientes caucásicos, del 82% para hispanos, del 58 y 77% para afroestadounidenses y asiáticos, respectivamente, y del 85% para indígenas americanos.

En 1988, Jon J. Van Rood inició el *European Bone Marrow Transplant* reuniendo las frecuencias de HLA-A, B y DR de los potenciales donadores existentes en el mundo. La primera lista de *Bone Marrow Donors Worldwide* (BMDW) se distribuyó en 1989, con datos de 156,000 donadores, y la 22.ª edición (1994) contenía ya más de 2.6 millones. El número de fenotipos en BMDW asciende a 12,845 HLA-A y B, y 145,805 A, B y DR diferentes. La ventaja del BMDW es

que puede comparar frecuencias entre las poblaciones de los registros mundiales.

Los programas clínicos de trasplante pueden acceder a estas bases de datos de los diferentes registros y localizar un donador que sea HLA compatible con su paciente. Una vez localizado al potencial donador, el centro de trasplantes establece, junto con el registro, la logística para la obtención y el envío, a través de mensajeros internacionales certificados, de las células hematopoyéticas del donador no relacionado para que arriben al centro de trasplante en la fecha que se haya prestablecido para el trasplante[16].

¿EXISTEN BANCOS DE SANGRE DE CORDÓN UMBILICAL?

En 1993 se estableció el primer banco de sangre de cordón y placenta no relacionados en el Centro de Sangre de Nueva York (NYBC). En 1998, Rubinstein, et al. reportaron una colecta de 7,705 CBU durante un periodo de 5 años y la realización de 6,497 registros de receptores potenciales de 290 centros de trasplante. Este reporte describe los resultados de los primeros 562 trasplantes de UCB consecutivos del NYBC realizados en 98 centros de trasplante en EE.UU. y sus alrededores. Los trasplantes se realizaron como parte del tratamiento de enfermedades malignas (n = 378) y desórdenes no malignos (n = 184). La mayoría de los pacientes reportados en este estudio eran niños y adolescentes.

El reporte sugiere que el tiempo de injerto mieloide se asocia con la dosis de células nucleares de UCB. De 562 pacientes, el injerto mieloide se definió como alcanzar una cuenta absoluta de neutrófilos (ANC) ≥ 5 × 108/l del donador, que no ocurrió en 160 casos: 102 murieron antes del injerto, 13 tuvieron reconstitución autóloga, 29 recibieron un segundo trasplante y 16 recayeron. La mediana de tiempo de recuperación de los neutrófilos fue de 28 días para todos los pacientes y de 25 días para los que fueron injertados. La mediana de tiempo para la recuperación plaquetaria (recuento de plaquetas ≥ 5 × 108/l sin transfusión por 7 días) fue de 90 días para todos los pacientes y de 71 días para los que alcanzaron este fin[17].

La EICH aguda severa (grados III y IV) ocurrió en el 23% de los pacientes y la EICH crónica en el 25%. Notablemente, la incidencia de grados III y IV de EICH aguda fue más baja en los receptores de 6 de 6 antígenos iguales injertados, pero esto no se correlaciona con el número de desigualdad. Los eventos relacionados con el trasplante (muerte, recuperación autóloga y un segundo trasplante) se asociaron con los pacientes de enfermedad grave, edad, dosis celular de CBU, desigualdad en el HLA y localización del centro de trasplante (EE.UU. frente a foráneos).

Aunque los reportes de Rubinstein, et al. demostraron la factibilidad de los trasplantes de sangre de cordón, aún hay muchas preguntas sin responder. Específicamente, ¿cuál es la dosis más baja de células que da resultados reales en el injerto?, ¿cuál es el máximo grado de desigualdad de HLA que puede ser tolerado sin que se produzca EICH o sin compromiso en la función inmune?, ¿los resultados difieren entre los receptores adultos y los pacientes pediátricos?, ¿existe un injerto específico, parámetro demográfico o tratamiento que prediga los buenos o los malos resultados?, ¿cuál es la composición del injerto óptimo? y ¿existen grupos específicos de pacientes que no deben ser tratados con trasplante de UCB por el incremento de riesgo o falla del injerto, o recaída de la enfermedad (p. ej., anemia de Fanconi y LMC)?

En México existen múltiples bancos de sangre de cordón de donador relacionados, tanto públicos como privados. Entre los más importantes están el del Centro Médico Nacional La Raza, de los Institutos Mexicanos del Seguro Social, y el del Hospital Universitario de Monterrey, el DONORMO.

A pesar de que hay una gran oferta para resguardar la UCB autóloga en bancos privados, hasta el momento no existe evidencia de algún beneficio de resguardar el cordón autólogo en bancos privados[16].

¿CÓMO SE SABE SI LAS CÉLULAS HEMATOPOYÉTICAS TRASPLANTADAS HAN IMPLANTADO EN EL RECEPTOR?

El quimerismo hematopoyético (QH) se refiere a la presencia de células de estirpe mieloide y/o linfoide provenientes de un donador en un receptor, posterior al trasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas (CPH)[17]. Se han definido varios estados de QH según la proporción de células autólogas y alogénicas existentes después del trasplante de CPH.

La relevancia clínica de los diferentes estados de QH varía según la enfermedad subyacente (neoplásica frente a no neoplásica, leucemias agudas o crónicas, etc.), la cinética o evolución que tenga el trasplante, el esquema de acondicionamiento pretrasplante (mieloablativo contra no mieloablativo o de intensidad reducida), la estirpe celular participante en la enfermedad (células estaminales, granulocitos, linfocitos T o B, etc.) y la composición del injerto (CPH con o sin reducción de linfocitos T), entre otros factores[18,19]. Por ejemplo, en la anemia aplásica, la presencia de un QH mixto confiere cierto riesgo de rechazo del injerto, pero disminuye el riesgo de presentar EICH aguda[18]. Por el contrario, en los pacientes pediátricos con leucemias agudas, el QH mixto, con tendencia en el tiempo hacia el incremento de células autólogas en sangre periférica o médula ósea (quimerismo no estable), predice el rechazo del injerto o la recaída[5-8]. A pesar de esto, en otras series de pacientes con leucemia mieloide crónica (LMC) se ha descrito un estado de QH mixto estable (sin decremento o incremento de células autólogas) libre de enfermedad, aunque se desconoce su importancia clínica definitiva[18,20,21]. Algunos autores definen el quimerismo persistente o estable como el estado de quimera mixta en el que no hay evidencia citogenética o hemática de recaída del paciente después del trasplante por más de dos años. Este comportamiento puede reflejar un estado de enfermedad residual controlada de manera activa por el sistema inmunitario[22]. Por otro lado, el estado de QH completo en individuos pediátricos con LLA se ha relacionado con la ausencia de blastos en médula ósea y un riesgo bajo de recaída[23].

¿CUÁNDO ESTÁ INDICADO REALIZAR UN TRASPLANTE DE CÉLULAS HEMATOPOYÉTICAS EN NIÑOS CON LEUCEMIAS Y LINFOMAS?

Leucemia aguda linfoblástica

La utilización de los actuales esquemas terapéuticos permite curar a más del 80% de los pacientes. No obstante, existe un grupo de pacientes de muy alto riesgo que no son candidatos a curación mediante la quimioterapia convencional. Los criterios de muy alto riesgo no son uniformes para todos los autores, pero los más contrastados son los siguientes:

- Pacientes que no alcanzan la remisión completa (RC) medida por enfermedad residual mínima (ERM) al final de la inducción.
- Pacientes con presencia de blastos en sangre periférica > 1,000 blastos/mm^3 después de los 7 primeros días de terapia a base de esteroides y que además tienen inmunofenotipo T.
- Niños portadores de las traslocaciones t(4,11) o t(9;22), con más de 100,000 leucocitos/ml en el momento del diagnóstico o con mala respuesta a la terapia de inducción evaluada por ERM o por biología molecular.
- Leucemia T *cluster designtion* (CD 10) (negativa) o leucemia T con alteraciones citogenéticas de mal pronóstico.

La otra indicación completamente contrastada es la del trasplante alogénico en niños que han logrado una segunda RC después de una recaída medular precoz de alto riesgo (la que presentan los pacientes durante el tratamiento o hasta seis meses después de que éste se haya suspendido).

Por otro lado, se consideran indicaciones opcionales los casos de recaída precoz en el sistema nervioso central (SNC) o múltiples recaídas de éste. Aunque los primeros trasplantes en esta enfermedad se realizaron en pacientes con enfermedad refractaria y en algunos se logró demostrar la

efectividad de esta modalidad terapéutica, en el momento actual, y salvo que se trate de protocolos de investigación, el trasplante no está indicado en caso de enfermedad refractaria[24].

Leucemia aguda mieloblástica

El pronóstico de la leucemia mieloide aguda (LMA) se ha modificado de manera significativa en los últimos dos decenios. Con quimioterapia intensiva se logra una remisión de entre el 80 y 90%, y una curación del 30 y 70%. El TPH con ERM en la primera RC logra una supervivencia entre el 45 y 65%, y representa una opción terapéutica atractiva sólo en los pacientes con LMA de alto riesgo[25]. La LMA de riesgo alto se define como aquélla que tiene las siguientes características citogenéticas: monosomía 7 y 5, del(5q), anomalías 11q23 a parte de t(9;11), 3q anormal, t(y;9) o cariotipos complejos[25]; sin embargo, en niños con LMA que han presentado una recaída y logran una segunda RC, el TPH es la única arma terapéutica que ha logrado curaciones prolongadas[26].

Leucemia mielocítica crónica

El único tratamiento curativo que existe para estos pacientes es el trasplante de células progenitores hematopoyéticos. Con el advenimiento del tratamiento específico con antitirosinas cinasas específicas se ha logrado la remisión clínica y citogenética de la enfermedad. Sin embargo, hasta el momento no existe evidencia clínica con estudios de fase III que demuestren que la remisión sea perdurable, por lo que actualmente la tendencia de los diferentes grupos de estudio es la de trasplantar cuanto antes a aquellos pacientes con LMC con donador HLA idéntico disponible o pacientes que han desarrollado resistencia al uso de las antitirosinas cinasas[27].

Síndromes mielodisplásicos

Está indicado realizar un trasplante a los niños afectos de síndromes mielodisplásicos secundarios o *de novo*, ya que todos ellos se relacionan con monosomías y, por lo tanto, son de alto riesgo, siempre que dispongan de un donante familiar o no emparentado histocompatible. Cuando no exista un donante histocompatible, podrá realizarse un trasplante familiar haploidéntico[28].

Linfoma de Hodgkin

En niños existe escasa experiencia y las indicaciones se reducen a aquellos pacientes resistentes al tratamiento inicial o tras recaídas precoces (remisión inferior a un año de duración). En el caso de los niños el trasplante de células hematopoyéticas no está indicado durante la primera recaída si ésta no es precoz, ya que existen esquemas de segunda línea que ofrecen una adecuada supervivencia[29].

Linfomas no Hodgkin

Estaría indicado el trasplante autólogo en primera RC como tratamiento de consolidación en los pacientes de mal pronóstico (infiltración inicial de la médula ósea, SNC y mala respuesta inicial al tratamiento de inducción). Existe también indicación en segunda RC y en recaídas quimiosensibles. Los linfomas anaplásicos se pueden beneficiar de ser consolidados con trasplante alogénico después de la recaída postrasplante o falla terapéutica con terapia con anticuerpos monoclonales[30].

¿ES ÚTIL EL TRASPLANTE DE CÉLULAS HEMATOPOYÉTICAS EN NIÑOS CON TUMORES SÓLIDOS?

El tratamiento de los tumores sólidos con altas dosis de quimioterapia se basa en el llamado efecto dosis-intensidad de algunos agentes antineoplásicos. Para algunos tumores la efectividad de la quimioterapia es dependiente de la dosis aplicada, de modo que a mayor dosis, mayor efecto antitumoral. Sin embargo, la administración de los agentes quimioterápicos a dosis tumoricidas está limitada por la toxicidad que producen a nivel orgánico y fundamentalmente por su toxicidad sobre la hematopoyesis.

El trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos tiene en estas enfermedades la función de soporte celular para asegurar y acelerar la recuperación de la hematopoyesis tras las altas dosis de quimioterapia aplicadas con la intención de erradicar el tumor. El tumor, a su vez, debe ser sensible a la quimioterapia y el trasplante debe realizarse cuando existe control sistémico de la enfermedad, esto es, cuando existe repuesta clínica completa o con muy buena respuesta parcial[12].

Actualmente el procedimiento más utilizado es el trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos obtenidos a partir de sangre periférica movilizada.

¿EN QUÉ TUMORES SÓLIDOS ES ÚTIL EL TRASPLANTE DE CÉLULAS HEMATOPOYÉTICAS?

Neuroblastoma

En este caso, pese a los avances de la quimioterapia, apenas un 10% de los pacientes mayores de un año con estadio IV logran tener una sobrevida a largo plazo. La indicación para realizar un trasplante autólogo como terapia de consolidación está limitada a niños mayores de un año con estadio IV y factores de mal pronóstico, que se encuentran en RC o muy buena remisión parcial. Según nuestra experiencia, el neuroblastoma es uno de los tumores más susceptibles de ser consolidados con esta terapéutica. En nuestra institución, la supervivencia de los pacientes con estadio IV no superaba el 12%; sin embargo, en un estudio que se está desarrollando en este momento, el 83% de los pacientes trasplantados han alcanzado una respuesta completa, aunque es muy temprano para evaluar la sobrevida a largo plazo[32].

Sarcoma de Ewing

La indicación es utilizar altas dosis de quimioterapia y rescate con progenitores hematopoyéticos en pacientes con enfermedad metastásica en el momento del diagnóstico, principalmente a pulmón. La experiencia en este tumor no ha sido la esperada. El uso de los esquemas preparativos iniciales que incluían RCT arrojaron malos resultados debido a la alta morbimortalidad que estos pacientes tuvieron. Actualmente, los nuevos esquemas de tratamiento preparativo incluyen la combinación de tres fármacos altamente sensibles en el tratamiento del sarcoma de Ewing; el tiotepa, el busulfán y el melfalán parecen estar ofreciendo mejores resultados sin la necesidad de utilizar RCT[33].

Tumor de Wilms

La mayoría de los niños con tumor de Wilms se curan gracias a la cirugía y la quimioterapia convencional. El procedimiento de trasplante sólo estaría indicado en pacientes con enfermedad metastásica inicial y progresión a pesar de un tratamiento adecuado, o en niños de alto riesgo (estadios avanzados e histología desfavorable) en primera o segunda remisión.

Tumores cerebrales

La experiencia es aún preliminar, pero los resultados obtenidos en meduloblastoma de alto riesgo y gliomas malignos podría justificar el uso de altas dosis de quimioterapia en estos pacientes. Según nuestra experiencia, el trasplante de progenitores hematopoyéticos es una adecuada modalidad terapéutica, sobre todo en aquellos pacientes en los cuales, debido a su edad, la radioterapia no puede utilizarse o debe posponerse. En estos casos el trasplante puede ser una terapia de consolidación eficiente[34].

Otros tumores

En los tumores germinales recidivados existe indicación de altas dosis de quimioterapia siempre que se trate de tumores quimiosensibles. La experiencia en otros tumores como osteosarcoma y rabdomiosarcoma es aún muy limitada[35].

¿EN QUÉ ENFERMEDADES HEMATOLÓGICAS NO MALIGNAS ESTÁ INDICADO EL TRASPLANTE DE CÉLULAS HEMATOLÓGICAS EN PEDIATRÍA?

Anemia aplásica grave

El trasplante alogénico está indicado siempre y cuando se trate de una anemia aplásica grave. Esto quiere decir que la celularidad de la médula ósea sea < 25% o tenga alguna de las tres siguientes características: a) neutrófilos absolutos < 500/ µl; b) recuento de plaquetas < 20,000/µl, y c) recuento total de reticulocitos de 40,000/µl. Idealmente, cuando exista un donador familiar HLA idéntico y no exista una adecuada respuesta a la terapia de primera línea, es importante mencionar que el éxito del trasplante en este caso dependerá en gran medida del número de transfusiones de donadores no relacionados que se hallan realizado al receptor previamente. La realización de trasplantes de donadores no relacionados o con familiares haploidénticos sólo se contemplará en los casos en que, además de no disponer de un hermano HLA idéntico, no exista respuesta a la terapia inmunosupresora[36].

Anemia de Fanconi

Con las modificaciones realizadas en la terapia de acondicionamiento por Gluckman, el trasplante alogénico de un donador familiar HLA idéntico es la opción más favorable para los pacientes con anemia de Fanconi; sin embargo, ante el riesgo de neoplasias asociadas a la fragilidad cromosómica está justificado el uso de donadores no relacionados o haploidénticos. Actualmente el uso de esquemas de acondicionamiento de intensidad reducida ha mejorado los resultados, por lo que los pacientes deben ser trasplantados aunque no hayan desarrollado aplasias secundarias, con el fin de disminuir el riesgo de cánceres secundarios[37].

Anemia de Blackfan-Diamond

El 20-30% de este tipo de anemia es resistente al tratamiento con esteroides o inmunosupresores, y es en estos pacientes en los que está indicado la realización de un trasplante alogénico de un donante familiar HLA idéntico o de un no relacionado HLA idéntico.

Talasemia mayor

En este grupo de pacientes existe indicación de efectuar un trasplante familiar HLA idéntico. El problema se plantea en elegir el mejor momento para realizarlo. En esta enfermedad es preciso valorar minuciosamente el riesgo del trasplante y monitorizar la función hepática del paciente (se ha evidenciado que existe una correlación entre mortalidad y lesiones hepáticas previas).

Anemia de células falciformes

Sólo tendrían indicación de trasplante alogénico de un familiar HLA idéntico aquellos pacientes con sintomatología grave y que precisan un soporte transfusional intensivo.

Enfermedades de las células fagocitarias

En las enfermedades en las cuales la alteración principal radica en la célula fagocítica, la evolución del trasplante está determinada en muchos casos por la situación previa del paciente, dada la elevada incidencia de infecciones y malnutrición que presentan estos niños. Se han descrito curaciones con trasplante alogénico HLA idéntico en el déficit de adhesión de leucocitos, así como en el síndrome de Kostmann y en la enfermedad de Chédiak-Higashi[36].

¿EN QUÉ INMUNODEFICIENCIAS PRIMARIAS ESTÁ INDICADO EL TRASPLANTE DE CÉLULAS HEMATOPOYÉTICAS EN PEDIATRÍA?

Inmunodeficiencias

Las inmunodeficiencias primarias son un grupo de enfermedades genéticamente heterogéneas que afectan a distintos componentes de la inmunidad innata y adquirida, incluyendo la función de proteínas del complemento, fagocitos, células dendríticas, *natural killer* y linfocitos T y B. Se han descrito más de 120 genes defectuosos[38,39]. Todos los niños con defectos genéticos en la función inmune que tienen riesgo de morir en edades tempranas son candidatos para trasplante alogénico de células hematopoyéticas, siendo en algunos casos el único tratamiento efectivo (Tabla 1).

A pesar de los avances en el conocimiento y metodología para la realización de trasplante de células hematopoyéticas, éste debe considerarse aún como un procedimiento de riesgo[40].

El trasplante alogénico de células hematopoyéticas es curativo básicamente para todas las formas de inmunodeficiencia severa combinada. En estos casos el trasplante tiene características específicas debido a la falta de función de las células T del receptor y el tratamiento de acondicionamiento, y la profilaxis para la EICH no es necesaria. Las células de donador haploidéntico pueden usarse después de una depleción rigurosa de células T[40].

Tabla 1. *Desórdenes inmunológicos en pediatría susceptibles de ser corregidos con trasplante de progenitores hematopoyéticos*

Inmunodeficiencias combinadas severas
– Ligado al cromosoma X o deficiencia JaK 3
– Deficiencia de IL-7
– Deficiencia *RAG 1* y *RAG 2*
– Síndrome de Omenn's
– Deficiencia de ADA
– Deficiencia de ZAP 70
– Deficiencia de purina-nucleósido-fosforilasa
– Disgenesia reticular
– Deficiencia de CD8
– Síndrome de linfocito desnudo de tipo II
Otras inmunodeficiencias
– Síndrome de Chédiak-Higashi
– Síndrome de Wiskott-Aldrich
– Deficiencia de la adhesión leucocitaria
– Deficiencia de IL-2
– Deficiencia de CD45
– Deficiencias en la fagocitosis
– Neutropenia congénita severa
– Síndrome de hiper-IgM
– Síndrome de hiper-IgE
– Enfermedad granulomatosa crónica
– Síndrome proliferativo ligado al cromosoma X
– Síndrome de Grisseli
– Síndrome de Di George

RAG: gen de activación de recombinación; ADA: adenosina desaminasa; ZAP 70: proteína 70 zeta-asociada.

¿QUÉ OTRO TIPO DE ENFERMEDADES SE PUEDEN BENEFICIAR DEL TRASPLANTE DE CÉLULAS HEMATOPOYÉTICAS EN PEDIATRÍA?

- Osteopetrosis maligna: el trasplante alogénico corrige las anomalías óseas e inmunológicas al proporcionar células madre hematopoyéticas capaces de dar origen a osteoclastos inmaduros normofuncionantes. Dado que sin tratamiento la enfermedad es letal, se indicará el trasplante HLA idéntico con donante familiar o no emparentado. Cuando no se disponga de donante apropiado, se indicará el trasplante con un donante familiar haploidéntico. La indicación del trasplante está limitada por la afectación neurológica y sensorial.
- Errores congénitos del metabolismo: el trasplante en estas enfermedades es una terapia de sustitución enzimática, de modo que los metabolitos tóxicos acumulados son eliminados y los macrófagos tisulares dañados son sustituidos por otros con funcionalismo normal. Las indicaciones actuales se restringen a las formas lentamente progresivas, sin afectación neurológica (coeficiente intelectual > 75). El donante de elección es un hermano HLA idéntico. Dentro de este grupo de enfermedades destacan la leucodistrofia, la adrenoleucodistrofia y la mucopolisacaridosis tipo I[41].

¿CUÁLES SON LOS RESULTADOS DEL TRASPLANTE DE CÉLULAS HEMATOPOYÉTICAS EN PEDIATRÍA?

Como hemos visto en este mismo capítulo, son múltiples las indicaciones del trasplante de células hematopoyéticas en pediatría; sin embargo, dado los riesgos y complicaciones relacionados con este tipo de terapia celular, todas las indicaciones tienen en común una pobre expectativa de supervivencia con las terapias convencionales.

Por ejemplo, en el caso de las leucemias agudas linfoblásticas de alto riesgo en primera remisión o en recaída de alto riesgo, la supervivencia a 2 años es menor del 25%. Lo mismo pasa para las leucemia mieloide aguda (LMA) de alto riesgo en primera remisión o en recaída. En el caso de las enfermedades hematológicas no malignas, la supervivencia de los pacientes con cuadros de anemia aplásica grave, por ejemplo, es inferior al 25%, sin contar que en enfermedades como las inmunodeficiencias primarias la única terapia curativa para muchas de ellas es el trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH).

En todos los casos el principal factor de éxito es realizar el trasplante en etapas tempranas de la enfermedad y no considerar que el trasplante es una terapia de última línea o de rescate. Por ejemplo, en el caso de las inmunodeficiencias primarias, el principal factor pronóstico es la edad en la que se realiza el trasplante. En algunas series de pacientes con inmunodeficiencia combinada grave (SCID), la supervivencia puede llegar a ser hasta del 90% si los niños se trasplantan antes del primer año. Esto tiene que ver con el hecho de que estos niños no presentan o presentan un número menor de infecciones graves, como neumonías, comparados con los niños trasplantados en edades más avanzadas. Otro factor que influye de manera considerable en los resultados a largo plazo es el número de transfusiones previas al trasplante, como en el caso de los síndromes de falla medular congénitos o adquiridos, de tal manera que el trasplantar en etapas tempranas al diagnóstico de este grupo de enfermedades mejora el pronóstico, ya que se evitan transfusiones innecesarias que ensombrecen el pronóstico de estos pacientes.

Son múltiples los estudios que se han realizado en los TCPH pediátricos, pero en general se espera que en todos los casos la supervivencia de los niños trasplantados supere la esperada con los tratamientos convencionales.

Es importante mencionar que el trasplante es un procedimiento complejo asociado a mortalidad relacionada con el procedimiento; sin embargo, los estándares internacionales establecen que la mortalidad relacionada con el trasplante de un centro de trasplantes con adecuados estándares no debe rebasar el 10% para los trasplantes alogénicos y actualmente debe ser del 0% para los trasplantes autólogos[42].

A continuación se presentan los resultados de sobrevida a los 5 años de los principales grupos de padecimientos en más de 350 trasplantes realizados en el Instituto Nacional de Pediatría (México) (Tabla 2).

¿CÓMO SE REALIZA LA RECONSTITUCIÓN INMUNOLÓGICA DESPUÉS DE UN TRASPLANTE DE CÉLULAS HEMATOPOYÉTICAS EN PEDIATRÍA?

Una situación esperada y todavía inevitable posterior al trasplante de CPH es la inmunodepresión, que predispone al paciente a sufrir procesos infecciosos. Esta inmunodeficiencia se debe a los medicamentos utilizados en la preparación del trasplante, a la propia EICH y a los fármacos usados postrasplante. Además, la inmunodeficiencia es la causa de la recaída de los procesos neoplásicos, por lo que el concepto actual de injerto contra tumor también cobra relevancia. En principio, después de un trasplante de CPH se afectan todos los componentes del sistema inmunitario, tanto de la respuesta inmunitaria innata (incluyendo barreras epiteliales y neutrófilos) como de la respuesta inmunitaria adquirida (linfocitos T y B).

Tabla 2. *Supervivencia a 5 años en tres grupos de enfermedades pediátricas después de recibir TCPH*

Diagnóstico	Supervivencia a 5 años
Enfermedades hematooncológicas	65%
Enfermedades hematológicas benignas	60%
Inmunodeficiencias primarias	55%

Dentro del primer mes postrasplante, la deficiencia de neutrófilos es la principal causa de las infecciones, en tanto que después la deficiencia de linfocitos T CD4+ y B es la causa principal. Esta última deficiencia probablemente también sea el origen de recaídas de la neoplasia primaria o del desarrollo de neoplasias secundarias. La reconstitución inmunitaria varía de paciente a paciente, ya que hay varios factores que influyen en el grado y tiempo de la inmunodeficiencia, como son la histocompatibilidad donador/receptor, la fuente de células del trasplante, la EICH y su tratamiento.

En la etapa temprana del trasplante, la radiación, la quimioterapia y la EICH dañan de modo importante las barreras fisiológicas constituidas por la piel y mucosas respiratoria y digestiva, aumentando la penetración de gérmenes por estas vías. En el periodo tardío postrasplante es la EICH crónica la que produce disminución en la protección epitelial, aunque de una manera no tan ostensible.

En relación con las células, los neutrófilos se encuentran disminuidos en el primer mes postrasplante y su número se normaliza de manera temprana; sin embargo, su función continúa siendo anormal (hablando de quimiotaxis, fagocitosis y producción de superóxido)[5]. De aparecer EICH crónica, esta función continúa siendo anormal. El recuento de células *natural killer* (NK) se normaliza después del primer mes postrasplante[6]. Esta normalización es más rápida en los pacientes CMV positivos y su función se mantiene normal[7]. Aunque el trasplante contiene células NK maduras y células dendríticas, su capacidad de proliferación es baja. Al parecer, la fuente a largo plazo de células NK son las células CD34+.

Por otro lado, los componentes de los complemento C3 y C4 después del trasplante no se alteran.

El recuento de linfocitos B es muy bajo e incluso indetectable en los primeros dos meses después del injerto medular[9]. Luego se incrementa hasta en números supranormales en uno a dos años después del injerto[9]. Este aumento está constituido básicamente por linfocitos B vírgenes. Después, lentamente se aprecia aumento de linfocitos B de memoria[10]. En relación con el fenotipo, hay una cantidad supranormal de linfocitos B CD5+ en los primeros seis meses postrasplante, tal y como sucede en los lactantes de manera fisiológica[10]. Hay un repertorio restringido de linfocitos B postrasplante, lo cual se refleja también en la restricción en el repertorio de anticuerpos.

La función de los linfocitos B también puede reflejarse indirectamente por la cantidad de anticuerpos. De manera temprana postrasplante, hay una disminución en las inmunoglobulinas[1]. Después de esta etapa, los niveles y sus isotipos se recuperan en una secuencia similar a la observada en niños pequeños: IgM, IgG1 e IgG3, y por último IgG2, IgG4 e IgA[1]. La importancia de la cantidad de anticuerpos ha sido cuestionada por diversas autoridades, ya que estas inmunoglobulinas podrían estar constituidas básicamente por autoanticuerpos o anticuerpos irrelevantes (no dirigidos contra antígenos de agentes infecciosos). En este sentido, la presencia de anticuerpos dirigidos contra antígenos de agentes infecciosos dependerá de si el hospedador se enfrenta o no a dichos antígenos. En primer lugar, hay una normalización contra antígenos proteínicos en uno a dos años, en tanto que contra antígenos polisacáridos se da de 2 a 20 años postrasplante. Así, la respuesta a inmunizaciones se da de la misma manera. La respuesta se afecta en aquellos pacientes con EICH, pacientes con agotamiento de linfocitos T pretrasplante o postrasplante, o sujetos de mayor edad.

En relación con el origen de las inmunoglobulinas, en la etapa temprana son del hospedador, siendo reemplazadas lentamente por las del donador. En una etapa temprana hay linfocitos B derivados del injerto y de modo tardío en el trasplante de linfocitos B procedentes de las células progenitoras. La inmunidad humoral puede transferirse con el trasplante (excepto en el caso del trasplante de cordón). De hecho, se han transferido enfermedades autoinmunitarias, como la miastenia grave o la tiroiditis de Hashimoto.

El recuento de linfocitos T CD4+ es muy bajo durante los primeros 3 meses del injerto. Al año hay alrededor de 300 linfocitos/ml, y a los 5 años, 450 linfocitos/ml. De nuevo, en caso de una EICH se ve un efecto nocivo en la recuperación de dichas células. A diferencia de la reconstitución de linfocitos B, la de los linfocitos T CD4 está compuesta sobre todo por linfocitos de memoria[15]. Se cree que esto es por el daño al timo originado por los medicamentos, EICH o, en el caso del paciente con inmunodeficiencia primaria, su ausencia (en la ontogenia del recién nacido normal por lo general se ve una gran expansión de linfocitos vírgenes y no de memoria). La función de los linfocitos T CD4+ es anormal en la fase temprana postrasplante y normal en la fase tardía; sin embargo, en caso de presentar EICH, la función de los linfocitos T CD4+ es anormal. El origen de los linfocitos T CD4+ parece ser mixto, tanto derivados de linfocitos T CD4+ del injerto como de las células pluripotenciales. Esta última fuente, principalmente en edad pediátrica, conserva cierta capacidad tímica.

Después del trasplante de células madre periféricas alogénico, en comparación con el trasplante de médula ósea, hay mayor cantidad de linfocitos T CD4+ y CD8+, tanto vírgenes como de memoria, tal vez relacionado con la mayor cantidad de linfocitos T CD4 en el injerto de sangre periférica[16]. Por otro lado, la respuesta proliferativa a mitógenos de los linfocitos también es mayor en el caso de trasplante de células madre periféricas comparado con el de médula ósea[43].

¿CUÁLES SON LAS COMPLICACIONES INFECCIOSAS MÁS FRECUENTES RELACIONADAS CON EL TRASPLANTE DE CÉLULAS HEMATOPOYÉTICAS EN PEDIATRÍA?

La mayor susceptibilidad de desarrollar infecciones es consecuencia de la profunda y prolongada inmunosupresión derivada del esquema de acondicionamiento utilizado en estos pacientes. Además, el desarrollo de EICH, así como los fármacos empleados en su prevención, añaden un mayor grado de inmunosupresión, lo que hace que virtualmente todos los pacientes sometidos a TPH padezcan infecciones en algún momento de su evolución[44].

Entre los factores predisponentes cabe destacar:

- Pérdida de la integridad de la barrera cutáneo-mucosa como consecuencia de la mucositis y del uso sistematizado de catéteres venosos centrales, lo que favorece la penetración de la flora saprofita y patógena.
- La granulocitopenia es un factor bien conocido, presentando una relación entre duración e intensidad de la neutropenia e infección.
- La disminución del número y de la respuesta celular de los linfocitos lleva consigo un aumento en la reactivación de parásitos intracelulares (*Pneumocystis carinii, Toxoplasma gondii,* virus herpes, CMV, adenovirus, virus BK, norovirus).

Una deficiente inmunidad humoral condiciona una disminución en la producción de anticuerpos, lo que favorece repetidas infecciones por organismos encapsulados grampositivos, especialmente *Streptococcus pneumoniae*.

La incidencia de infecciones se ha dividido en tres etapas:

- Fase inmediata (desde el día 0 hasta el día +30): en esta fase la neutropenia es la característica fundamental, favoreciendo una mayor incidencia de infecciones bacterianas y fúngicas. Durante esta fase, además de la neutropenia, la mucositis y el uso de catéteres venosos centrales son los otros factores

predisponentes. Históricamente fueron las bacterias gramnegativas las que representaron la mayor morbilidad y mortalidad durante este periodo, pero en el momento actual hay una mayor incidencia de infecciones por bacterias grampositivas relacionadas con el uso de catéteres venosos centrales.

– Fase intermedia (desde el día +30 hasta el día +100): en esta fase las infecciones están relacionadas con el estado de inmunodeficiencia y condicionadas por la aparición de EICH y su consiguiente tratamiento inmunosupresor. Las infecciones características de esta fase son las producidas por CMV y *Pneumocistis carinii.* La infección por CMV se desarrolla en aproximadamente el 70-80% de los pacientes y su manifestación más grave es la neumonía intersticial, que representa el 15-20% de la mortalidad del TPH. Los factores de riesgo para desarrollarla son la edad del paciente, la seropositividad del receptor previa al trasplante y el desarrollo de EICH. En estudios controlados se ha demostrado que la mejor prevención en los pacientes seronegativos es el uso de productos sanguíneos CMV negativos. Algunos autores han comenzado a utilizar ganciclovir como profilaxis, con una reducción significativa de las manifestaciones clínicas[44]. No obstante, y como consecuencia de sus efectos secundarios (mielosupresión severa), parece recomendable utilizarlo exclusivamente en los pacientes de alto riesgo de desarrollar infección por CMV[45].

El tratamiento de elección de la neumonía intersticial por CMV es la administración de altas dosis de inmunoglobulinas con una alta titulación anti-CMV y 5 mg/kg de ganciclovir cada 12 h/intravenoso.

– Fase tardía (desde el día +100 en adelante): las infecciones en este periodo se reducen de forma considerable y están relacionadas con la ausencia de recuperación de la inmunidad celular y humoral, así como por el eventual desarrollo de EICH crónica y su tratamiento posterior. Las infecciones más frecuentes en este periodo son las producidas por bacterias encapsuladas, así como por la reactivación del virus varicela-zóster[44,45].

¿CUÁL ES LA COMPLICACIÓN INMUNOLÓGICA MÁS FRECUENTE EN LOS PACIENTES QUE RECIBEN UN TRASPLANTE ALOGÉNICO?

Todos los pacientes sometidos a trasplante alogénico están en riesgo de desarrollar EICH mediada por células inmunocompetentes del donador.

En la patogenia de la EICH cabe diferenciar dos fases. En la fase aferente se produce una activación de los linfocitos T del donador inducida por la disparidad de los antígenos del complejo mayor de histocompatibilidad o de los antígenos menores de histocompatibilidad, la presentación de antígenos por parte de las células encargadas (macrófagos, células de Langerhans y células dendríticas), que mediante la interleucina (IL) 1 producen una activación de los linfocitos T. Estas células producen IL-2 y activan los receptores para estas citocinas, estimulándose así la proliferación y expresión clonal de linfocitos T. A su vez, y de forma simultánea, se produce una liberación intracelular de IL-3 y factor estimulante de colonias de granulocitos y macrofágos (GM-CSF), que estimulan la diferenciación hematopoyética.

La fase eferente tiene lugar a través de la acción de células efectoras (linfocitos T citotóxicos, células NK, macrófagos) y de las diferentes citocinas que actúan sobre los órganos y tejidos blanco, lo que da lugar a las manifestaciones histopatológicas y clínicas de la EICH[46].

¿EN QUÉ CONSISTE LA ENFERMEDAD DE INJERTO CONTRA HUÉSPED EN SU FASE AGUDA?

La EICH aguda es un síndrome clinicopatológico en el que los órganos blanco son la piel, el hígado y el tracto gastrointestinal.

El grado de severidad de la enfermedad se evalúa mediante una clasificación que evalúa la afectación de cada órgano y, por otro lado, gradúa la afectación de los diferentes órganos[45].

La afección cutánea suele ser la primera manifestación y puede variar desde una erupción maculopapulosa pruriginosa con una fuerte sensación de quemazón que afecta a palmas, plantas y orejas, hasta una epidermólisis ampollosa masiva.

La afección hepática es la segunda en orden de frecuencia. La forma más habitual de presentación es una ictericia colostática. Inicialmente se observa una elevación de la bilirrubina directa y de la fosfatasa alcalina, y posteriormente se pueden alterar las transaminasas. La evolución a insuficiencia hepática grave con encefalopatía es posible, aunque poco probable. Las lesiones histológicas más características son las alteraciones en los conductillos biliares con infiltración linfocitaria en los espacios porta[46,47].

El diagnóstico diferencial debe realizarse con otras entidades que producen disfunción hepática, como la enfermedad venooclusiva hepática (EVOH) o hepatopatías tóxicas, pero en algunos casos es necesario recurrir a la biopsia hepática a pesar de los riesgos que ésta conlleva para el paciente. En algunos casos la biopsia hepática puede realizarse por vía transyugular, que tiene una menor morbilidad.[48]

La afectación del tracto gastrointestinal puede ser en forma de náuseas y vómitos en relación con la afección gástrica, pero la forma más frecuente de presentación es en forma de diarrea por afectación del intestino delgado y el grueso. La diarrea es generalmente acuosa o sanguinolenta, y su volumen puede alcanzar incluso varios litros al día. En los casos más severos puede producirse dolor e incluso íleo paralítico. La diarrea produce la pérdida de una gran cantidad de proteínas, produciéndose una enteropatía, perdedora de proteínas, la cual produce un descenso en los niveles plasmáticos de albúmina y proteínas.[48]

Algunos pacientes presentan además otras manifestaciones, como afectación del estado general, fiebre, pérdida de peso, eosinofilia, retraso en la reconstitución inmunológica, anemia o trombocitopenia, así como afectación ocular en forma de fotofobia y conjuntivitis hemorrágica.

El tratamiento incluye inicialmente el ajuste de la inmunosupresión profiláctica en el grado I-II; en las formas graves II-IV el tratamiento incluye el inicio con metilprednisolona a dosis de 2 mg/kg/día. En caso de obtener respuesta, deberá procederse a una retirada progresiva en el curso de 2 semanas. Cuando no se produce respuesta en 72 h después de su inicio, debe considerarse al paciente refractario al uso de esteroides y considerar el inicio de terapias de segunda y tercer línea, como el uso de gammaglobulina antitimocito o fotoféresis extracorpórea, sólo por mencionar algunas opciones[46,47].

¿CÓMO ES LA ENFERMEDAD DE INJERTO CONTRA HUÉSPED EN SU FASE CRÓNICA EN LOS NIÑOS QUE RECIBEN UN TRASPLANTE DE CÉLULAS HEMATOPOYÉTICAS?

La forma crónica de la EICH es un síndrome clínico patológico que afecta fundamentalmente a la piel, boca, hígado, ojos, tracto respiratorio, sistema neuromuscular y tracto gastrointestinal[49]. Cuando se trata de trasplantes de hermanos HLA idénticos, la incidencia es del 13% en los niños menores de 10 años y del 28% cuando los pacientes tienen una edad comprendida entre 10 y 19 años. En los trasplantes HLA idénticos pero con donantes no emparentados o con donadores familiares parcialmente idénticos, la incidencia se eleva hasta el 42-56%, no existiendo diferencias con respecto a la edad del paciente. Los factores pronósticos más significativos son la disparidad HLA donante/receptor y el incremento de la edad del paciente. Suele desarrollarse a partir del día +100, pero se han descrito alteraciones clínicas y lesiones histológicas en algunos pacientes mucho más precozmente. La afectación cutánea aparece en el 80% de los niños con EICH crónica y las manifestaciones iniciales pueden recordar al liquen plano. En algunos niños estas lesiones evolucionan a una progresiva fibrosis dérmica y

subcutánea que conduce a un cuadro de esclerodermia generalizada. La alopecia y afectación de las uñas, así como una disminución de la sudoración, son también manifestaciones frecuentes[50].

En la biopsia de la piel pueden verse depósitos de colágeno, atrofia de la epidermis y pérdida de los apéndices dérmicos.

La afectación del hígado es rara y se manifiesta en forma de ictericia colestática, con elevación de la bilirrubina y la fosfatasa alcalina. Para llegar a este diagnóstico en muchos casos es necesario realizar una biopsia hepática que muestre las lesiones en los conductillos biliares. La fibrosis portal, disfagia y dolor retroesternal son los síntomas más frecuentes de la participación esofágica, y el dolor abdominal y la diarrea son los síntomas de localización abdominal.

La presencia de alteraciones en la boca, en forma de estrías blancas con apariencia de liquen plano, así como sequedad de la boca, son frecuentes y pueden presentarse de forma aislada.

Los síntomas oculares son los de una queratoconjuntivitis seca e incluyen quemazón, irritación y fotofobia. El arado de afección puede medirse mediante la prueba de Schirmer. Debe tratarse mediante la utilización de lágrimas artificiales. También se ha descrito la afección pulmonar en forma de bronquiolitis obliterante, así como la neumonía intersticio linfoide y la fibrosis pulmonar.

La alteración de la mucosa y la submucosa de la vagina pueden producir vaginitis y estenosis vaginal.

A los pacientes de riesgo elevado deberá realizarse una serie de pruebas de tamizaje a partir del día +100. Entre los estudios recomendados se encuentran:

- Examen y biopsia de la piel.
- Examen de la boca y biopsia del labio.
- Examen ocular y prueba de Schirmer.
- Estudios de la función hepática.

El tratamiento debe realizarse precozmente y consiste en la administración de corticoides solos o en asociación con un segundo inmunosupresor, habitualmente ciclosporina A. Algunos autores utilizan azatioprina o ciclofosfamida en lugar de ciclosporina. Recientemente, el uso de la fotoféresis extracorpórea ha demostrado una mejoría significativa en la calidad de vida de estos niños[51].

La supervivencia actual de los pacientes con EICH crónica es alrededor del 50%. Entre los factores de curso desfavorable se incluyen la presentación progresiva después de una EICH aguda, las lesiones de tipo liquenoide, la ictericia colestática, la trombocitopenia persistente y, sobre todo, la escasa o nula respuesta a los nueve meses de tratamiento.

La supervivencia en los pacientes que presentan dos o más factores desfavorables es inferior al 20%; por el contrario, en los pacientes sin ningún factor de riesgo la supervivencia puede ser del 75%[51].

¿CUÁLES SON LAS CARACTERÍSTICAS DE LA ENFERMEDAD DE INJERTO CONTRA HUÉSPED CRÓNICA PULMONAR EN LOS NIÑOS SOMETIDOS A UN TRASPLANTE DE CÉLULAS HEMATOPOYÉTICAS?

La forma más habitual de presentación de los trastornos obstructivos es en forma de bronquiolitis obliterante, que aparece en un 10-15% de los pacientes con EICH crónica. La mayoría de los pacientes que desarrollan esta complicación lo hacen en los dos primeros años posteriores al trasplante, y se caracteriza por la aparición inicial de tos y posteriormente de disnea. La radiografía de tórax muestra un atrapamiento aéreo y las pruebas de función pulmonar evidencian un patrón obstructivo. La mayoría de estos pacientes tienen una disminución de la IgA sérica y secretora. No existe un tratamiento específico, limitándose éste al tratamiento de la EICH, así como de las infecciones intercurrentes.

Los trastornos pulmonares restrictivos se presentan en un 20-25% de los supervivientes de trasplante de médula ósea (TMO), y en la gran

mayoría los síntomas que se producen son leves y con tendencia progresiva a la mejoría[52].

¿EN QUÉ CONSISTE LA ENFERMEDAD VENOOCLUSIVA HEPÁTICA O SÍNDROME DE OBSTRUCCIÓN SINOSOIDAL HEPÁTICA EN LOS NIÑOS QUE RECIBEN UN TRASPLANTE DE CÉLULAS HEMATOPOYÉTICAS?

Es un cuadro que se caracteriza por la presencia de ictericia (98%), hepatomegalia dolorosa (100%), ascitis y aumento del peso por retención hídrica (9.3%). Su incidencia varía según las distintas series, pero en el caso del trasplante alogénico puede llegar a presentarse en el 25-50% de los casos y es mortal en un 30% de los pacientes. En la patogenia está implicado el daño endotelial producido por el tratamiento de acondicionamiento y la liberación de factor de necrosis tumoral α, que determina una coagulación intravascular localizada que produce microtrombos con obstrucción de las vénulas y sinusoides hepáticos. Los factores de riesgo más asociados son la existencia de una hepatopatía previa y la intensidad de la terapia de acondicionamiento. Algunos autores incluyen también el tipo de trasplante (TMO no relacionado o haploidéntico), así como la administración de algunos fármacos como aciclovir, amfotericina B y vancomicina.

La lesión histológica consiste en una obstrucción de las venas centrolobulillares del espacio porta consecuencia del engrosamiento subendotelial (que contiene detritus y material fibrilar), con dilatación sinusoidal y necrosis hepática.

Aunque el diagnóstico de la EVOH es histológico, la dificultad de realizar una biopsia a estos pacientes ha llevado a establecer una serie de criterios clínicos que tienen una adecuada correlación con el diagnóstico histológico. Se considera criterio de EVOH cuando un paciente presenta al menos dos de los siguientes criterios: ictericia, hepatomegalia dolorosa y aumento de peso por retención hídrica superior al 5%. Estos criterios deberán aparecer antes del día +30.

El tratamiento incluye un cuidadoso balance de líquidos y electrolitos, consiguiendo un balance negativo, manteniendo una buena perfusión hepática y renal mediante la administración de albúmina y dopamina a dosis bajas. Actualmente el uso de defibrotide de manera profiláctica o como tratamiento es la terapéutica ideal para esta complicación del trasplante[53].

¿CÓMO SE VEN AFECTADOS EL DESARROLLO Y EL CRECIMIENTO DE LOS NIÑOS SOMETIDOS A UN TRASPLANTE DE CÉLULAS HEMATOPOYÉTICAS DURANTE LA EDAD PEDIÁTRICA?

La afección de la glándula tiroides, generalmente en forma de hipotiroidismo bioquímico y en algunos casos clínicos, puede observarse en un 12-56% de los niños sometidos a RCT. Cuando el tratamiento de acondicionamiento incluye exclusivamente quimioterapia, no se han descrito estas alteraciones.

La deficiencia en la hormona de crecimiento y la alteración en el patrón de crecimiento se han podido demostrar en alrededor del 50-60% de los niños que recibieron RCT como parte del acondicionamiento. La talla final de los niños sometidos a TPH con menos de 11 años y sin ser tratados posteriormente con hormona de crecimiento está siempre por debajo del percentil 10, según un estudio del grupo de Seattle.

La disfunción gonadal puede aparecer en todos los pacientes, pero es más frecuente en aquéllos en los que el trasplante se realizó cuando eran prepúberes. La aplicación de RCT en niñas prepuberales produce una alteración en los caracteres sexuales secundarios de manera prácticamente constante, que requiere de terapia sustitutiva con hormonas sexuales. Los niños, por el contrario, pueden recuperar la función de las células de Leydig y producir testosterona, no precisando de terapia hormonal de sustitución en muchos casos.

Cuando el acondicionamiento incluye sólo quimioterapia, los caracteres sexuales secundarios

son normales para la edad tanto en los niños como en las niñas prepúberes.

La función reproductora puede conservarse en los niños prepúberes que fueron acondicionados con ciclofosfamida. El 65% de los pacientes pospuberales pueden llegar a recobrar una función gonadal normal.

Aunque cuando el acondicionamiento incluye irradiación corporal total (ICT), la mayoría de los varones quedan estériles y en las mujeres es frecuente la disfunción ovárica, aunque se han reportado algunos embarazos después de un acondicionamiento con ICT[54].

¿EXISTE LA POSIBILIDAD DE DESARROLLAR SEGUNDAS NEOPLASIAS EN NIÑOS QUE RECIBIERON TRASPLANTE DE CÉLULAS HEMATOPOYÉTICAS?

La posibilidad de desarrollar segundas neoplasias malignas es un hecho contrastado según diferentes autores.

El Registro Internacional de Trasplantes de Médula Ósea ha evaluado 9,732 pacientes y ha encontrado que 116 pacientes han desarrollado un segundo tumor, lo que representa una incidencia de 0.6 por 100 personas/año. En otros estudios como el de Witherspoon, et al., se ha encontrado que la probabilidad calculada a los 10 años de desarrollar cualquier segunda neoplasia es del 4.3%. Una experiencia similar es la encontrada por el grupo de Seattle, que de 4,294 pacientes trasplantados, 82 desarrollaron una segunda neoplasia. La estimación de la probabilidad de aparición de la segunda neoplasia a los 15 años es del 6% para los pacientes que fueron acondicionados con quimioterapia exclusivamente y del 20% para los pacientes que recibieron RCT[55].

BIBLIOGRAFÍA

1. Wu AM, Till JE, Siminovitch l, McCulloch EA. Cytological evidence for a relationship between normal hematopoietic colony-forming cells and cells of the lymphoid system. JEM. 1968;127:455-64.
2. Jordan CT. Cellular and developmental properties of fetal hematopoietic Stem cells. Cell. 1990;61:953-63.
3. Wagers AJ, Christensen JL, Weissman IL. Cell fate determination from stem cells. Gene Therapy. 2002;9:606-12.
4. Bianchi de Di Risio CC, Argibay P. Características de las células primordiales germinales murinas y su relación con la hemopoyesis. Medicina. 2001;61:491-4.
5. Verfaille C, Hurley R, Blatia R. Role of the Bone Marrow Matrix in normal and abnormal hematopoiesis. Crit Rev Oncol Hematol. 1994;16:201-24.
6. Lyman SD, Williams DE. Biology and potential clinical applications of flt3 ligand. Curr Op Hematol. 1995;2:177-81.
7. Klein J, Sato A. The HLA system. N Eng J Med. 2000;343:702-9, 782-6.
8. Bodmer JG. Nomeclature for factor of the HLA system, 1998. Tissue Antigens. 1996;53:407-46.
9. Doyle C, Strominger JL. International between CD4 and class II MHC molecules mediates cell adhesion. Nature. 1987;330:256-9.
10. Noremett AM, Salter RD, Parham P, Engelhard VH, Litman DR. Cell-cell adhesion mediated by CD8 and MCH class I molecules. Nature. 1988;336:79-81.
11. Parham P. Deconstructing the MHC. Nature. 1992;360:300-1.
12. Olaya Vargas A. Trasplante de progenitores hematopoyéticos en Hemato-Oncología Pediátrica. En: Rivera Luna R (editor). México: Editores de Textos Mexicanos; 2005. p. 487-521.
13. Masini B, Guids S, Maurri M. Minor donor of bone marrow graft; medico-legal aspects. Recent Prog Med. 1991;82:500-6.
14. Mareau C. Conceiving a fetus for bone marrow donation: an ethical problem in prenatal diagnosis. Prenat Diagn. 1989;9:329-32.
15. González Ramella O. Valoración inmunogenética del donador relacionado en trasplante de médula ósea en pediatría. Principios básicos. En: Olaya Vargas A. México: Editores de Textos Mexicanos; 2012. p. 117-23.
16. Gorodesky Lauferman C, Alaez C. Valoración inmunogenética del donador no relacionado en trasplante de médula ósea en pediatría. Principios básicos. En: Olaya Vargas A. México: Editores de Textos Mexicanos; 2012. p. 127-60.
17. Rubinstein P, Carrier C, Scaradavou A, Kurtzberg J, Adamson J, Migliaccio AR, et al. Outcomes among 562 recipients of placental-blood (PCB) transplants from unrelated donors. New Engl J Med. 1998;339:1565-77.
18. Baron F, Sandmaier BM. Chimerism and outcomes after allogeneic hematopoietic cell transplantation following nonmyeloablative conditioning. Leukemia. 2006;20:1690-700.
19. Huisman C, de Weger RA, de Vries L, Tilanus MGJ, Verdonck LF. Chimerism analysis within 6 months of allogeneic stem cell transplantation predicts relapse in acute myeloid leukemia. Bone Marrow Transplant. 2007;39:285-91.
20. Grubic Z, Stingl K, Cecuk JE, Zunec R, Kastelan A, Serventi SR, et al. Repetitive DNA polymorphisms in following chimerisms after allogeneic bone marrow transplantation. Clin Transplant. 2005;19:586-90.
21. Ruiz AG, Gómez AD, Ruiz DGJ, Tarín AL. Transient mixed chimerism after stem cell transplantation can induce durable molecular complete remissions in chronic myelogenous leukemia. Leuk Lymphoma. 2006;47:2590-2.
22. Schaap N, Schattenberg A, Mensink E, Preijers F, Hillegers M, Knops R, et al. Long-term follow-up of persisting mixed chimerism after partially T cell-depleted allogeneic stem cell transplantation. Leukemia. 2002;16:13-21.
23. Wang LJ, Chou P, González RL, Huang W, Haut PR, Kletzel M. Evaluation of mixed hematopoietic chimerism in pediatric patients with leukemia after allogeneic stem cell transplantation by quantitative PCR analysis of variable number of tandem repeat and testis determination gene. Bone Marrow Transplant. 2002;29:51-6.
24. Olaya-Vargas A, Pérez-García M, Ramírez-Uribe N, Del Campo-Martínez A, López-Hernández G. Low dose total body irradiation (600 cGy) as a conditioning regimen in allogenic hematopoietic stem cell transplant in children with acute lymphoblastic leukemia. J Cancer Ther. 2016;7:586-92.

25. Michel G, Rocha V, Chevret S, Arcese W, Chan KW, Filipovich A, et al. Unrelated cord blood transplantation for childhood acute myeloid leukemia: a Eurocord Group analysis. Blood. 2003; 102(13):4290-7.
26. Creutzing U, Reinharrdt D. Current controversies: which patients with acute myeloid leukemia should receive a bone marrow transplantation? An european view. Br J Haematol. 2002; 118(2):365-77.
27. Giona F, Santopietro M, Menna G, Putti MC, Micalizzi C, Santoro N, et al. Real-Life Management of Children and Adolescents with Chronic Myeloid Leukemia: The Italian Experience. Acta Haematol. 2018;140(2):105-11.
28. León RE. Trasplante de células progenitoras hematopoyéticas en síndromes mielodisplásicos. Rev Inv Clin. 2005;57(2):283-90.
29. Marr K, Ronsley R, Nadel H, Douglas K, Gershony S, Strahlendorf C, et al. Ifosfamide, gemcitabine, and vinorelbine is an effective salvage regimen with excellent stem cell mobilization in relapsed or refractory pediatric Hodgkin lymphoma. Pediatr Blood Cancer. 2020:e28167.
30. Bureo E, Ortega JJ, Muñoz A, Cubells J, Madero L, Verdaguer A, et al. Bone marrow transplantation in 46 pediatric patients with non Hodgkin's lymphoma. Bone Marrow Transplant. 1995;15:353-9.
31. Pick TE. Autologous bone marrow transplant in children. Crit Rev Oncol Hematol. 1988;8:311-37.
32. London WB, Bagatell R, Weigel BJ, Fox E, Guo D, Van Ryn C, et al. Historical time to disease progression and progression-free survival in patients with recurrent/refractory neuroblastoma treated in the modern era on Children's Oncology Group early-phase trials. Cancer. 2017;123(24):4914-23.
33. Whelan J, Le Deley MC, Dirksen U, Le Teuff G, Brennan B, Gaspar N, et al. High-Dose Chemotherapy and Blood Autologous Stem-Cell Rescue Compared With Standard Chemotherapy in Localized High-Risk Ewing Sarcoma: Results of the European Ewing Tumour Working Initiative of National Groups, 99 Trial and EWING 2008. J Clin Oncol. 2019;37(34):3192-202.
34. Koo J, Silverman S, Nuechterlein B, Keating AK, Verneris MR, Foreman NK, et al. Safety and feasibility of outpatient autologous stem cell transplantation in pediatric patients with primary central nervous system tumors. Bone Marrow Transplant. 2019;54(10):1605-13.
35. De Giorgi U, Richard S, Badoglio M, Kanfer E, Bourrhis JH, Nicolas-Virelizier E, et al. Solid Tumours Working Party (STWP) of the EBMT. Salvage high-dose chemotherapy in female patients with relapsed/refractory germ-cell tumors: a retrospective analysis of the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). Ann Oncol. 2017;28(8):1910-6.
36. Young N. Current concepts in the pathophysiology and treatment of aplastic anemia. Blood. 2006;108(8):2509-19.
37. Sagaseta de Ilurdoz M, Molina J, Lezaún I, Valiente A, Durán G. Anemia de Fanconi. Consideraciones actuales. ANALES Sis San Navarra. 2003;26(1):63-78.
38. Andrew R, Andrew J. Advances in Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Primary Immunodeficiency. Immunol Allergy Clin N Am. 2008;28:439-56.
39. Geha RS, Notarangelo LD, Casanova JL, Chapel H, Conley ME, Fischer A, et al. International Union of Immunological Societies Primary Immunodeficiency Diseases Classification Committee. Primary immunodeficiency diseases: an update from the International Union of Immunological Societies Primary Immunodeficiency Diseases Classification Committee. J Allergy Clin Immunol. 2007;120(4):776- 94.
40. Olaya V, Coronel M, Rivera L. Trasplante de células progenitoras hematopoyéticas en Pediatría: una alternativa de tratamiento en inmunodeficiencias primarias. Rev Invest Clin. 2005;57(2):324-32.
41. Peters C, Steward CG. Hematopoietic cell transplantation for inherited metabolic diseases: an overview of outcomes and practice guidelines. Bone Marrow Transplantation. 2003;31:229-39.
42. Rodríguez-Romo L, Gónzalez-Llano O, Mancias-Guerra C, Jaime-Pérez JC, Gómez-Peña A, Ruíz-Arguelles G, et al. Pediatric hematopoietic SCT in Mexico. Recent activity and main problems. Bone Marrow Transplant. 2011;46:607-9.
43. Yamazaki Nakashimada MA. Reconstitución inmunológica en trasplante de médula ósea en pediatría. Principios básicos. En: Olaya Vargas A. México: Editores de Textos Mexicanos; 2012. p. 209-14.
44. Recommendations of Centers for Disease Control, the Infectious Disease Society of America, and the American Society of Blood and Marrow Transplantation. Guidelines for preventing opportunistic infections among hematopoietic stem cell transplantrecipients. Recommendations. Biol Bone Marrow Transpl. 2000; 6:7-83.
45. Frere P, Baron F, Bonnet C, Hafraoui K, Pereira M, Willems E, Fillet G, et al. Infections after allogenic hematopoietic stem cell transplantation with nonmyeloablative conditioning regimen. Bone Marrow Transpl. 2006;37:411-8.
46. Morris ES, Hill GR. Advances in understanding of acute graft-versus-host disease. Br J Haematol. 2007;137:3-19.
47. Ferrara JLM, Cooke KR, Pan L, Krenger W. The immunopathophysiology of acute graft-versus-host disease. Stem Cells. 1996;14:473-89.
48. Donnelly LF, Morris CL. Acute graft-versus-host disease in children: abdominal CT findings. Radiology. 1996;199:265-8.
49. Filipovich AH, Weisdorf D, Pavletic S, Socie G, Wingard JR, Lee SJ, et al. National Institutes of Health consensus devel- opment project on criteria for clinical trials in chronic graft- versus-host disease: I. Diagnosis and staging working group report. Biol Blood Marrow Transplant. 2005;11:945-56.
50. Arora M, Nagaraj S, Witte J, DeFor T, MacMillan M, Burns LJ, et al. New classification of chronic GVHD: added clarity from the consensus diagnoses. Bone Marrow Transplant. 2009;43:149-53.
51. Carpenter P. Late effects of chronic graft-versus-host disease. Best Pract Res Clin Haematol. 2008;21(2):309-31.
52. Zecca M, Prete A, Rondelli R, Lanino E, Balduzzi A, Messina C, et al. Chronic graft-versus-host disease in children: incidence, risk factors, and impact on outcome. Blood. 2002;100:1192-200.
53. Cheuk DK, Wang P, Lee TL, Chiang AK, Ha SY, Lau YL, et al. Risk factors and mortality predictors of hepatic veno-occlusive disease after pediatric hematopoietic stem cell transplantation. Bone Marrow Transplant. 2007;40(10):935-44.
54. Giri N, Davis EA, Vowels MR. Long-term complications fol- lowing bone marrow transplantation in children. J Paediatr Child Health. 1993;29:201-5.
55. Kolb HJ, der Gotze C. Late complications after allogeneic bone marrow transplantation for leukaemia. Bone Marrow Transplant. 1990;6:61-72.

Esta obra se presenta como un servicio a la profesión médica. El contenido de la misma refleja las opiniones, criterios y/o hallazgos propios y conclusiones de los autores, quienes son responsables de las afirmaciones. En esta publicación podrían citarse pautas posológicas distintas a las aprobadas en la Información Para Prescribir (IPP) correspondiente. Algunas de las referencias que, en su caso, se realicen sobre el uso y/o dispensación de los productos farmacéuticos pueden no ser acordes en su totalidad con las aprobadas por las Autoridades Sanitarias competentes, por lo que aconsejamos su consulta. El editor, el patrocinador y el distribuidor de la obra, recomiendan siempre la utilización de los productos de acuerdo con la IPP aprobada por las Autoridades Sanitarias.

PERMANYER
www.permanyer.com

© 2020 Permanyer
Mallorca, 310 – Barcelona (Cataluña), España
permanyer@permanyer.com

© 2020 Permanyer México
Temístocles, 315
Col. Polanco, Del. Miguel Hidalgo
11560 Ciudad de México
Tel.: (044) 55 2728 5183
mexico@permanyer.com

www.permanyer.com

TCF Impreso en papel totalmente libre de cloro

Este papel cumple los requisitos de ANSI/NISO Z39.48-1992 (R 1997) (Papel Permanente)

Edición impresa en México

ISBN: 978-84-17670-96-2
Ref.: 5798AX191

Reservados todos los derechos
Sin contar con el consentimiento previo por escrito del editor, no podrá reproducirse ninguna parte de esta publicación, ni almacenarse en un soporte recuperable ni transmitirse, de ninguna manera o procedimiento, sea de forma electrónica, mecánica, fotocopiando, grabando o cualquier otro modo.
La información que se facilita y las opiniones manifestadas no han implicado que los editores llevasen a cabo ningún tipo de verificación de los resultados, conclusiones y opiniones.