

23

TRATAMIENTO CON QUIMIOTERAPIA. TERAPÉUTICA DE SOPORTE

L. Vázquez López, C. Solano Vercet

Introducción. Principios generales del tratamiento de las hemopatías malignas. Agentes quimioterápicos. Toxicidad de los agentes antineoplásicos. Estrategia de la quimioterapia. Nuevos agentes antineoplásicos. Agentes biológicos. Terapéutica de soporte

INTRODUCCIÓN

La posibilidad de curación de los pacientes con hemopatías malignas, enfermedades consideradas irremediablemente fatales hace tan solo unas décadas, es en la actualidad un hecho comprobado. Este enorme avance ha sido posible gracias a:

- Un mayor conocimiento de los trastornos biológicos que dan lugar a la enfermedad neoplásica y del comportamiento de las células malignas.
- El descubrimiento de un tratamiento antitumoral eficaz.
- El desarrollo de un conjunto de medidas denominadas *terapéutica de soporte*, encaminadas a contrarrestar los efectos deletéreos del crecimiento neoplásico y de su tratamiento sobre los tejidos normales.
- El desarrollo de equipos coordinados de especialistas con experiencia en el tratamiento antitumoral y de la infraestructura adecuada para proporcionar las medidas de soporte.

PRINCIPIOS GENERALES DEL TRATAMIENTO DE LAS HEMOPATÍAS MALIGNAS

Los principios del tratamiento de las hemopatías malignas se basan en nuestro conocimiento de la biología del crecimiento tumoral. Entre los conceptos más importantes, se incluyen los siguientes:

- Las células neoplásicas pierden el control del crecimiento y de su diferenciación, que normalmente se hallan en un equilibrio dinámico.
- La cinética del crecimiento de las células neoplásicas es similar a la de las células hematopoyéticas normales, es decir, tienen una vida finita, y son reemplazadas continuamente a partir de un fondo común de células madre o células *stem* tumorales.
- El crecimiento tumoral, expresado mediante el tiempo de duplicación, o tiempo preciso para que un tumor doble su volumen, está influido por varios parámetros relacionados entre sí:

- *Tiempo de generación*: tiempo necesario para completar un ciclo celular.
- *Fracción de crecimiento*: porcentaje de células tumorales que están proliferando activamente (están en ciclo celular).
- *Número de células que mueren de forma programada* (apoptosis).
- *Número total de células neoplásicas*: es un parámetro muy importante, ya que se correlaciona con la disfunción de los órganos normales y con la respuesta al tratamiento.

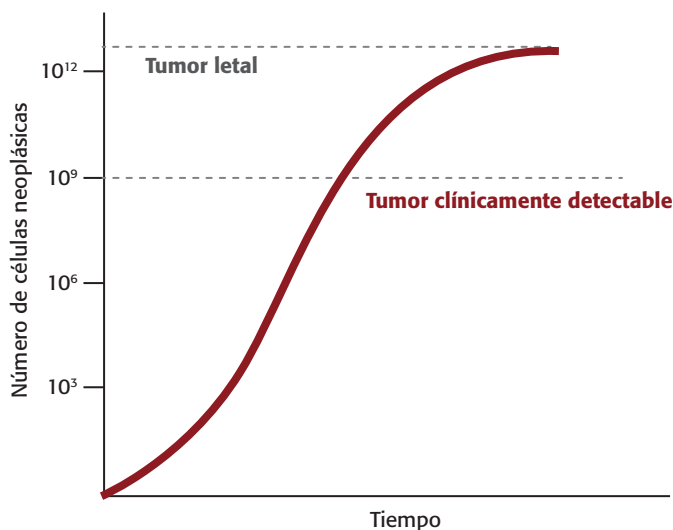
En función de estos parámetros, el crecimiento tumoral puede expresarse, teóricamente, según la curva de Gompertz (**fig. 1**). Durante las primeras fases, el tumor es pequeño y su crecimiento es prácticamente exponencial y logarítmico, con un tiempo de duplicación corto y una alta fracción de crecimiento. A medida que la masa tumoral aumenta, se produce el fenómeno contrario: el tiempo de duplicación se alarga y la fracción de crecimiento disminuye. Cuando un

tumor es clínicamente detectable, el número de células suele estar en torno a 1×10^{12} (equivalente a 1 kg), y cuando con el tratamiento se hace indetectable clínicamente, todavía suelen quedar al menos 1×10^9 células (es la denominada enfermedad mínima residual, EMR).

Para la comprensión de los conceptos anteriores es necesario conocer el ciclo celular, definido como el intervalo existente entre dos mitosis.

El ciclo celular se divide en cuatro fases (**fig. 2**):

- *Fase M*. Es el periodo de división celular propiamente dicho o mitosis (profase, metafase, anafase, telofase), en el que se forman dos células hijas.
- *Fase G1*. Periodo posmitótico durante el cual se sintetizan ácido ribonucleico (ARN) y proteínas, incluyendo las enzimas necesarias para la replicación del ácido desoxirribonucleico (ADN).
- *Fase G0*. Suele denominarse así a las células en reposo fuera del ciclo ac-



► **Figura 1.** Curva de Gompertz de crecimiento tumoral.

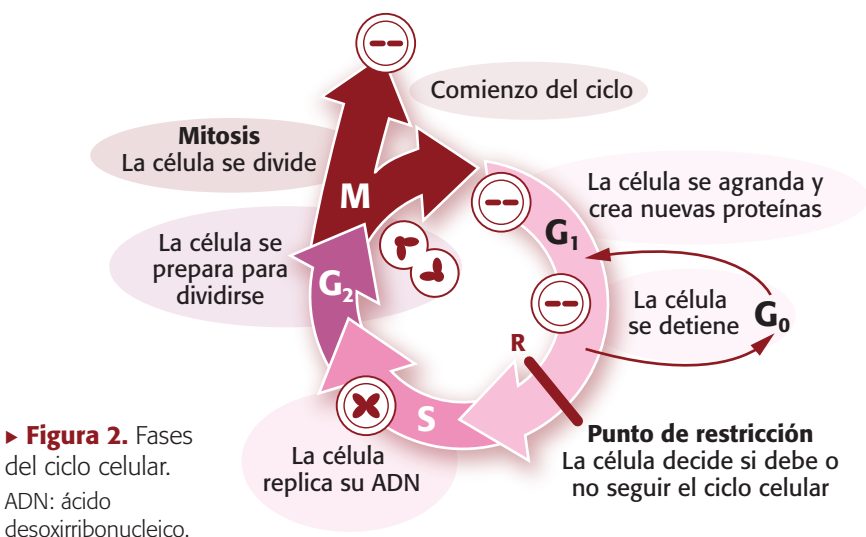
tivo o células que pasan en fase G1 largos periodos de tiempo o células en reposo fuera del ciclo activo. Son capaces de entrar de nuevo en el ciclo al ser estimuladas. En general, las células en fase G0 no son sensibles a la acción de la quimioterapia.

- **Fase S.** Fase de síntesis de ADN; es el periodo durante el cual se duplica el contenido de ADN celular.
- **Fase G2.** Periodo premitótico durante el cual cesa la síntesis de ADN pero continúa la de ARN y proteínas.

La duración del ciclo celular varía de un tejido a otro, e incluso de unas células a otras dentro de la misma población, con un amplio rango que oscila de 16 a 260 horas. En general, las fases S, G2 y M son bastante constantes, pero la duración de la fase G1 es muy variable, y es la más influyente en el tiempo de generación. Todos estos factores son determinantes de la cinética tumoral y de la respuesta al tratamiento. El tiempo de generación de las células normales de la médula ósea y del tubo digestivo es de 24-48 horas.

Los agentes antineoplásicos (véase *más adelante*) ejercen su acción principalmente interfiriendo en la división celular a diferentes niveles del ciclo celular. Desarrollan, por tanto, una mayor actividad sobre las células que proliferan rápidamente (sobre todo en la fase de crecimiento logarítmico) y menor o nula sobre las células en reposo. Existen muchos otros mecanismos de acción antitumoral, incluyendo la inducción de diferenciación en la célula tumoral o de la apoptosis (mecanismo de muerte programada).

El efecto antitumoral es, en la mayoría de los agentes antineoplásicos, dependiente de dosis para una fracción de tiempo determinada, de modo que, a mayor dosis, mayor destrucción celular. Esta relación también es aplicable para la toxicidad sobre los tejidos normales; aunque, por mecanismos no aclarados, las células normales son menos susceptibles a la acción de la mayoría de los citostáticos que las células neoplásicas. Debe, pues, emplearse la dosis máxima cuya toxicidad sea reversible y dejar intervalos de tiempo libres de tratamiento



para permitir la recuperación de los tejidos normales (quimioterapia cíclica).

La destrucción celular por los citostáticos sigue una cinética de primer orden. Es decir, cada fármaco destruye un porcentaje fijo de células, que nunca es el 100%.

Existe una relación inversa entre el número de células tumorales y la posibilidad de curación. Entre otros factores, ello puede explicarse por la posibilidad creciente de aparición de células neoplásicas con mutaciones que las hagan resistentes a los agentes citotóxicos a medida que el tumor crece, aunque puede haber células resistentes desde el principio. Además, los tumores grandes pueden tener una vascularización inapropiada, lo que dificulta el acceso de los fármacos al tumor y disminuye su efectividad.

Todos estos conceptos justifican el empleo de combinaciones de agentes citotóxicos (poliquimioterapia) que tengan:

- Diferente mecanismo de acción.
- Diferente toxicidad.
- Diferentes mecanismos de resistencia.
- Sinergismo.

Otros factores importantes en el uso de la quimioterapia son su utilización

precoz (cuanto menos tumor, la cinética antitumoral es más favorable, habrá menos posibilidades de subclones resistentes y quedarán menos células residuales) y su utilización en dosis máximas toleradas (concepto de intensidad de dosis).

La falta de respuesta a la quimioterapia es consecuencia del desarrollo de resistencias por parte de las células malignas, cuyos mecanismos más importantes se expresan en la **tabla I**.

AGENTES QUIMIOTERÁPICOS

La cirugía y la radioterapia desempeñan un papel muy importante en el diagnóstico y en el tratamiento de las hemopatías malignas (fundamentalmente en los linfomas), pero la mayoría de estas neoplasias están diseminadas, ya sea en el momento del diagnóstico o en el curso de su evolución, y por tanto, precisan tratamiento sistémico con agentes quimioterápicos o citotóxicos.

Clasificación según su mecanismo de acción y su origen

Según su mecanismo de acción y su origen, podemos clasificar los agentes quimioterápicos en seis grandes grupos (**tabla II**).

Tabla I. Mecanismos de resistencia a la quimioterapia

- Disminución intracelular del citostático:
 - Disminución del transporte a través de la membrana
 - Bombeo extracelular del citostático (aumento de glucoproteína MDR-1)*
- Incapacidad de convertir el fármaco en su forma activa
- Inactivación del citostático por la célula tumoral
- Alteración de la diana intracelular
- Disminución de la apoptosis
- Aumento de la reparación del ADN

*Codificada por el gen *MDR* (resistencia múltiple a fármacos), está sobreexpresada en células y tejidos normales que deban protegerse, como las células madre, el hígado, la placenta y en algunas células tumorales.

ADN: ácido desoxirribonucleico.

Agentes alquilantes

Son capaces de formar enlaces covalentes con moléculas ricas en electrones o de sustituir un átomo de hidrógeno por un grupo alquilo en las moléculas orgánicas, incluyendo las bases del ADN. Ello provoca la formación de enlaces cruzados en las bandas de ADN e interfiere en su replicación y en la transcripción de ARN, lo que provoca la muerte celular.

Los agentes alquilantes destruyen sobre todo las células en fase G1 y S, pero también las que están en reposo,

por lo que son especialmente útiles en las hemopatías malignas de crecimiento lento (por ejemplo, la leucemia linfática crónica).

Su principal efecto adverso es la mielosupresión, y con frecuencia se producen resistencias frente a estos agentes.

Antimetabolitos

Su estructura es similar a la de los compuestos que intervienen en la síntesis de los ácidos nucleicos y, por tanto, interfieren en la síntesis de las bases pu-

Tabla II. Clasificación de los agentes quimioterápicos

Agentes alquilantes

- Melfalán, mecloretamina
- Clorambucilo, busulfán
- Ciclofosfamida, ifosfamida
- Nitrosoureas (carmustina, lomustina, cisplatino, carboplatino)
- Dacarbacina, tiotepa

Antimetabolitos

- Antifolínicos: metotrexato
- Antipurinas: 6-mercaptopurina, 6-tioguanina, azatioprina, fludarabina, deoxicoformicina, 2-clorodeoxiadenosina, clofarabina
- Antipirimidinas: arabinósido de citosina (ara-C), 5-fluorouracilo, azacitidina
- Hidroxiurea

Derivados de las plantas

- Alcaloides de la vinca: vincristina, vinblastina, vindesina, vinorelbina
- Epipodofilotoxinas: etopósido, tenipósido
- Taxanos: paclitaxel, docetaxel

Antibióticos antitumorales

- Antraciclinas: daunorrubicina, doxorrubicina (adriamicina), idarrubicina
- Otros: bleomicina, actinomicina D, mitramicina, mitoxantrona

Hormonas y antagonistas hormonales

- Esteroides suprarrenales
- Antagonistas estrogénicos (tamoxifeno)

Miscelánea

- Procarbacina
- L-asparaginasa, metil-GAG, amsacrina (M-Amsa)

rínicas y pirimidínicas o en su incorporación al ADN. Sus efectos se producen durante la fase S del ciclo celular, por lo que son efectivos en las hemopatías con una alta fracción de crecimiento. Entre ellos se encuentran los que se detallan a continuación.

Antagonistas del ácido fólico

Inhiben la dihidrofolato reductasa por un mecanismo competitivo con el dihidrofolato. Determinan mielosupresión y toxicidad digestiva (mucositis). El metotrexato es el fármaco más utilizado, especialmente para la profilaxis y el tratamiento de la infiltración leucémica del sistema nervioso central (SNC). Cuando se emplea por vía intravenosa en dosis altas, alcanza niveles terapéuticos en el líquido cefalorraquídeo, pero es necesario monitorizar los niveles y en general se precisa un rescate con ácido fólico (leucovorina) 24 horas tras su infusión.

Análogos (o antagonistas) de las purinas

Inhiben la síntesis de las purinas. Su principal toxicidad es la mielosupresión y la hepatotoxicidad. La 6-mercaptopurina y la 6-tioguanina se usan habitualmente en el tratamiento de mantenimiento de la leucemia. La azatioprina se usa como inmunosupresor. La fludarabina, la deoxicoformicina y la 2-clorodeoxiadenosina son activas en un amplio rango de síndromes linfoproliferativos. En los últimos años se ha extendido el uso de la fludarabina en dosis altas en el acondicionamiento de los alotrasplantes de intensidad reducida (véase el capítulo 24).

Análogos (o antagonistas) de las pirimidinas

El más importante es el arabinósido de citosina, que inhibe la enzima ADN polimerasa y, por tanto, la síntesis de ADN.

Es un fármaco clave en el tratamiento de las leucemias agudas mieloblásticas.

Hidroxiurea

Inhibe la enzima ribonucleótido reductasa, impidiendo así la conversión de nucleótidos en desoxirribonucleótidos. Es el quimioterápico de elección en la leucemia mieloide crónica y otros síndromes mieloproliferativos.

Derivados de las plantas

Se consideran dos grupos: los alcaloides de la vinca y las epipodofilotoxinas. Los primeros se unen a la tubulina e inhiben el ensamblaje de los microtúbulos que forman el huso (*spindle*), a través del cual se separan los cromosomas durante la mitosis (acción en fase M). El paclitaxel es un agente que determina su acción antineoplásica alterando el equilibrio entre la tubulina y los microtúbulos. Las epipodofilotoxinas interactúan con la topoisomerasa II y producen roturas en la doble hélice del ADN; actúan sobre la fase S y G2.

Los derivados de las plantas se emplean mucho en las neoplasias linfoides. Los alcaloides de la vinca son particularmente neurotóxicos.

Antibióticos antitumorales

Su mecanismo de acción es múltiple y no está bien aclarado; algunos interfieren en la síntesis de ADN, intercalándose entre los nucleótidos; otros inhiben las enzimas que reparan el ADN (topoisomerasa II). También interfieren en las reacciones de oxidación-reducción. Tienen un amplio espectro de actividad antineoplásica y no presentan reactividad cruzada. Son fármacos muy importantes en el tratamiento de las leucemias mieloblásticas y los linfomas, siendo el mayor exponente las antraciclinas. Su principal toxicidad extramedular es la cardiotoxicidad.

Hormonas

Los esteroides, por un mecanismo poco aclarado, tienen un efecto citolítico sobre los linfocitos en virtud del cual se muestran efectivos en las neoplasias linfoides. También inhiben la producción de interleucina 2. Sus efectos antiinflamatorios e inmunosupresores hacen que los esteroides sean muy usados en los tratamientos combinados.

Miscelánea

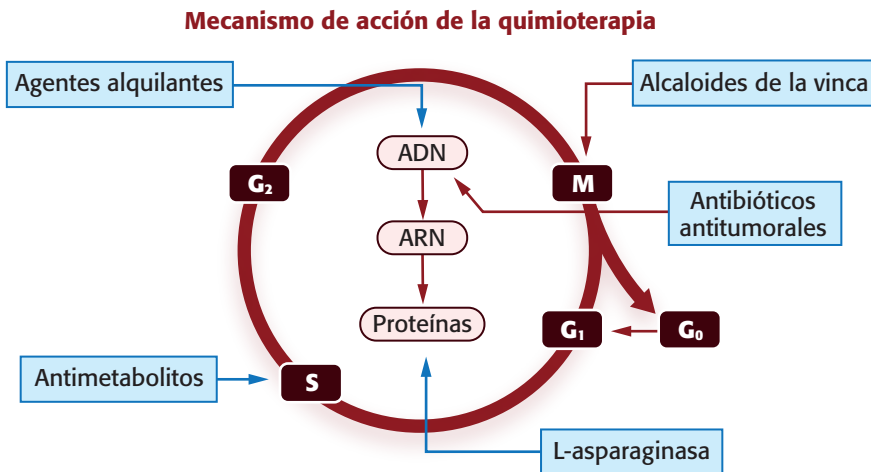
Se incluye aquí un grupo de sustancias difíciles de encajar en los demás grupos, con mecanismos de acción muy diversos. Entre ellas se encuentra la L-asparaginasa, que hidroliza la L-asparagina sérica, un aminoácido esencial para la síntesis proteica. No afecta a las células normales, que producen asparagina, mientras que las células tumorales no la producen y necesitan aporte externo. Se usa fundamentalmente en el tratamiento de la leucemia aguda linfoblástica.

Clasificación según su actividad en el ciclo celular

Otra manera de clasificar a los agentes citotóxicos se basa en su actividad relativa con respecto al ciclo celular (**fig. 3**). En este sentido podemos considerar los que se describen a continuación.

Agentes de fase específicos

Son particularmente efectivos contra las células que están en una fase determinada del ciclo celular. Algunos, como los alcaloides de la vinca, actúan sobre las células en fase M; otros, como los antimetabolitos, son tóxicos para las células en fase S. Para una máxima efectividad de estos agentes es importante un largo periodo de exposición de las células tumorales al fármaco, lo que permitiría que el máximo número de células sean expuestas al mismo en la fase apropiada. Es lógico comprender que estos agentes son muy activos frente a tumores de crecimiento rápido, como las leucemias



► **Figura 3.** Actividad de los agentes quimioterápicos con respecto al ciclo celular.

ADN: ácido desoxirribonucleico; ARN: ácido ribonucleico.

agudas y los linfomas de alto grado de malignidad.

Agentes de ciclo específicos

Son efectivos sobre las células en ciclo celular, pero no son específicos de fase. Este grupo engloba la mayoría de los agentes alquilantes y de los antibióticos antitumorales, así como algunos compuestos integrados en el grupo de miscelánea.

Agentes de ciclo inespecíficos

Estos agentes parecen ser efectivos tanto para las células en división como para las que se encuentran en reposo. En esta categoría están la mostaza nitrogenada (mecloretamina) y las nitrosoureas. Conviene destacar que el mecanismo de acción de los citostáticos es complejo y que muchos de ellos no pueden asignarse exclusivamente a uno de estos grupos.

TOXICIDAD DE LOS AGENTES ANTINEOPLÁSICOS

El mecanismo de acción de la mayoría de los agentes quimioterápicos se basa en su potencial capacidad para dañar la reproducción celular. Desafortunadamente, el efecto citotóxico de estos agentes no es selectivo para las células tumorales, sino que afecta también, aunque en menor medida, a las normales. Como es lógico, los tejidos normales más afectados son aquellos en constante renovación, es decir, los que presentan una alta fracción de crecimiento, entre los que se encuentran la médula ósea, la piel y las mucosas, y las células germinativas.

Mielosupresión

Los agentes quimioterápicos lesionan preferentemente el compartimento de

células progenitoras y precursoras hematopoyéticas, que proliferan activamente, y en teoría respetan las células maduras ya diferenciadas, que no se dividen, y las células madre pluripotenciales, que se encuentran en fase G0.

Como resultado de la acción tóxica de los quimioterápicos se producirá una parada súbita en la producción de células sanguíneas, con la consiguiente aparición de pancitopenia periférica. La intensidad, la rapidez de instauración y la duración de la insuficiencia medular, y por tanto de las citopenias, son variables para cada agente citotóxico, dependiendo de múltiples factores, entre los que destacan su mecanismo de acción y la reserva medular de progenitores normales (**tabla III**).

Una vez administrado el quimioterápico, existe una parada en la producción de plaquetas, pero la trombopenia se manifiesta a partir de los 7 días de la instauración del tratamiento, ya que esta es la vida media de las plaquetas previamente formadas. De igual modo, aunque la vida media de los granulocitos es de horas, existe una reserva medular suficiente para mantener sus niveles circulantes entre 9 y 10 días, por lo que la neutropenia aparecería a partir de ese momento. Por último, como la vida media de los hematíes es de 120 días, la anemia será el último signo en aparecer. Obviamente, la pancitopenia puede ser mucho más precoz, dependiendo del grado de alteración de la función medular ya establecido por la enfermedad de base.

Aunque algunos fármacos citotóxicos como la vincristina, la bleomicina, la L-asparaginasa y los esteroides producen escasa o nula mielosupresión, la toxicidad medular es el efecto secundario más importante de la gran mayoría de los agentes antineoplásicos. Además, es el que con más frecuencia limita el uso óptimo de estos fármacos, puesto que la

Tabla III. Mielosupresión según el agente quimioterápico

Metotrexato Etopósido	Máxima supresión a los 6-12 días con leucopenia y trombopenia marcada. Recuperación rápida
Ciclofosfamida Adriamicina	Máxima supresión a los 10-14 días. Escasa afectación plaquetaria. Recuperación rápida
Ara-C 5-fluorouracilo	Máxima supresión a los 10-14 días. Afectación de todos los elementos formes. Recuperación rápida
Busulfán Melfalán Mostaza nitrogenada	Máxima supresión a los 12-18 días. Afectación de todos los elementos. Recuperación lenta. Lesión acumulativa (sobre todo plaquetas)
Nitrosoureas	Supresión tardía máxima a los 28 días para plaquetas y a los 35 para los leucocitos. Recuperación variable con lesión acumulativa

mielosupresión es dependiente de dosis (proporción directa dosis-toxicidad). Para emplear dosis muy altas de citotóxicos sin provocar una aplasia medular irreversible, se precisaría, por tanto, un rescate con los progenitores hematopoyéticos de un donante (trasplante de progenitores hematopoyéticos; véase el capítulo 24). Con las dosis habitualmente empleadas en los ciclos de quimioterapia estándar, la función medular se recupera entre 4 y 6 semanas. Sin embargo, algunos fármacos, como los agentes alquilantes, tienen un efecto acumulativo y pueden dañar la médula irreversiblemente, y dar lugar a hipoplasias medulares de larga duración, a veces irrecuperables, y también al desarrollo de neoplasias secundarias.

Piel y mucosas

Muchos fármacos antineoplásicos producen la pérdida total o parcial del pelo, al ser las células del folículo piloso muy proliferantes. La alopecia, aunque transitoria, es un efecto secundario de gran trascendencia psicológica que, en ocasiones, provoca el rechazo del paciente al tratamiento. Suele aparecer

entre las 3 y las 8 semanas, y se asocia con más frecuencia a las antraciclínicas, a la vincristina y a la ciclofosfamida (**fig. 4**).

Los derivados esteroideos pueden producir facies cushingoide (“cara de luna llena”) (**fig. 5**) e hipertriosis, además de estrías en la piel (**fig. 6**).

También pueden producirse otro tipo de manifestaciones dermatológicas, como hiperpigmentación (busulfán, 5-fluorouracilo, metotrexato, bleomicina), reacciones de hipersensibilidad cutánea (L-asparaginasa, bleomicina, antracíclicos, etc.) o necrosis cutánea local por extravasación del fármaco fuera de la vena (**fig. 7**).

Las células de las mucosas están continuamente recambiándose, por lo que son muy sensibles a los efectos de los quimioterápicos, especialmente la mucosa del tubo digestivo. Los síntomas varían según el fármaco y las dosis utilizadas. Generalmente el signo más precoz es la mucositis, que suele aparecer a la semana del inicio del tratamiento. Las lesiones ulcerosas pueden producirse en la cavidad oral (**fig. 8**), en el esófago, en el intestino delgado y en el colon, y dar lugar a disfagia, odinofagia, dolor abdo-



► **Figura 4.** Alopecia posquimioterapia.



► **Figura 7.** Necrosis cutánea por extravasación de quimioterapia.



► **Figura 5.** Facies cushingoide tras tratamiento esteroideo.



► **Figura 6.** Estrías esteroideas.



► **Figura 8.**
Mucositis por
quimioterapia.

minal, diarrea, estreñimiento, rectorragias y hematemesis. En este sentido, son particularmente tóxicos los antimetabolitos y los antibióticos antitumorales.

Efectos sobre la fertilidad

Al producirse continuamente espermatozoides en los tubos seminíferos de los testículos, la acción de algunos agentes antineoplásicos puede provocar esterilidad. En contraste, los ovocitos femeninos se producen en el nacimiento y, por ello, no son tan sensibles a la acción citotóxica como la población celular de rápido crecimiento del testículo. Los agentes alquilantes, como el clorambucilo, la ciclofosfamida y el melfalán, determinan oligospermia, azoospermia y atrofia testicular en los varones, así como menopausia prematura en las mujeres.

Otros efectos secundarios

Por un mecanismo complejo (véase *apartado de tratamiento de soporte*), tanto en el tubo digestivo como en el SNC, la mayoría de los quimioterápicos producen náuseas y vómitos durante horas después de su administración. Es un

efecto transitorio y reversible, pero muy frecuente y psicológicamente adverso, de modo que en ocasiones se producen incluso antes de administrar los fármacos (vómitos anticipatorios). Cabe destacar como agentes muy emetizantes el cisplatino, las nitrosoureas y la dacarbacina.

Existen muchos otros efectos tóxicos extramedulares tanto precoces como a largo plazo de los agentes quimioterápicos, que afectan al sistema cardiovascular, al pulmón, al hígado, al SNC, a los riñones, al metabolismo, etc., cuyo estudio se escapa del objetivo de este capítulo. Los más importantes se especifican en la **tabla IV**.

Cabe concluir que los agentes antineoplásicos provocan una multiplicidad de efectos tóxicos que pueden llegar a ocasionar la muerte del paciente, y cuyo conocimiento y manejo son requisitos indispensables para la utilización de estos fármacos. También conviene destacar las alteraciones psicológicas que este tipo de tratamientos tienen sobre el paciente y su familia, por lo que resulta de la máxima importancia un apoyo psicológico continuado y el tratamiento apropiado de la supresión u otros trastornos del comportamiento.

Tabla IV. Efectos tóxicos singulares de los agentes quimioterápicos

Fármacos	Efectos tóxicos
Ciclofosfamida	Cistitis hemorrágica. Secreción inadecuada de ADH
Busulfán	Pseudo-Addison, fibrosis pulmonar, cataratas
Antraciclinas	Cardiotoxicidad (dosis > 400 mg/m ²)
Bleomicina	Neumonitis, hiperpigmentación cutánea
Alcaloides de la vinca	Neuropatía (polineuropatía periférica con ausencia de reflejos, íleo paralítico), síndrome de secreción inadecuada de ADH
6-mercaptopurina 6-tioguanina	Ictericia colestásica
Metotrexato	Mucositis, neumonitis aguda, fibrosis hepática
L-asparaginasa	Pancreatitis, diabetes, disminución de los factores de la coagulación
Procarbacina	Intolerancia al alcohol (efecto antabús)
Ara-C	Conjuntivitis, toxicidad cerebelosa, perforación intestinal (dosis > 18 g/m ² por vía intravenosa)
Esteroides	Úlcera péptica, hipertensión, obesidad, Cushing, diabetes, osteoporosis, psicosis, hipopotasemia

ADH: hormona antidiurética.

ESTRATEGIA DE LA QUIMIOTERAPIA

Antes de iniciar el tratamiento de los pacientes con hemopatías malignas, debe decidirse si el objetivo terapéutico será curativo o paliativo. Son hemopatías potencialmente curables con quimioterapia el linfoma de Hodgkin, diferentes subtipos de linfomas invasivos y las leucemias agudas, entre otras. Paradójicamente, rara vez son curables los linfomas indolentes, las leucemias crónicas (excepto la leucemia mieloide crónica) y el mieloma múltiple, enfermedades cuya evolución natural es mucho más lenta que las anteriormente citadas.

El tratamiento curativo tiene por objeto la erradicación de todas las células

neoplásicas. Para ello se emplean combinaciones de fármacos, sin resistencia cruzada, que actúan a diferentes niveles del ciclo celular. Con ellos se intenta alcanzar el estado de remisión completa (desaparición de todos los estigmas visibles de la enfermedad y, en el caso de las leucemias, disminución del número de blastos medulares por debajo del 5%). Una vez obtenida la remisión completa, el tratamiento se dirige a eliminar las células tumorales residuales no visibles (EMR), para lo cual continúan administrándose combinaciones de citostáticos durante un tiempo variable, dejando entre cada ciclo el tiempo necesario para la recuperación de la toxicidad medular.

El tratamiento paliativo con quimioterapia tiene por objeto contrarrestar las

complicaciones cuando la enfermedad está muy avanzada (la pancitopenia por infiltración medular, el dolor por infiltración de órganos, etc.) o prevenirlas, disminuyendo la rapidez del crecimiento tumoral cuando la entidad está menos avanzada. No tiene como objetivo la curación.

Uno de los mayores obstáculos para el éxito de la quimioterapia es el desarrollo de resistencias por parte de las células neoplásicas (**tabla I**). Según la teoría establecida por Goldie y Coldman, la resistencia permanente a los citostáticos se desarrolla por mutación genética espontánea, y depende tanto del ritmo de mutación como del número de células neoplásicas. Esta teoría explica razonablemente la eficacia de la quimioterapia combinada, así como la relación inversa entre el número de células y la posibilidad de curación. También conlleva unas implicaciones prácticas de la máxima trascendencia en las neoplasias curables:

- El tratamiento con quimioterapia ha de instaurarse en fases tempranas de la evolución de la enfermedad.
- Los retrasos en el tratamiento pueden disminuir notablemente la posibilidad de curación.

Una manera de superar la resistencia de las células neoplásicas a los citostáticos es el incremento de dosis de estos fármacos, lo que puede realizarse mediante el uso paralelo de factores de crecimiento hematopoyético y/o del trasplante de progenitores hematopoyéticos de un donante.

NUEVOS FÁRMACOS ANTINEOPLÁSICOS: AGENTES BIOLÓGICOS

Los enormes avances en el conocimiento de la patogenia de las neoplasias hematológicas han permitido el desarro-

llo de fármacos dirigidos específicamente contra alteraciones patogénicas de la enfermedad o contra vías de señalización que son necesarias para la proliferación y supervivencia de las células neoplásicas. Estos agentes biológicos actúan sobre dianas específicas para el desarrollo de las células neoplásicas y son más eficaces y menos tóxicos que los clásicos fármacos quimioterápicos. Estos fármacos están suponiendo una verdadera revolución terapéutica y son la base de la medicina de precisión o medicina personalizada. Aunque se han diseñado numerosos agentes biológicos en estos últimos años, cabe destacar por su eficacia clínica los siguientes:

- Anticuerpos monoclonales (AcMo): rituximab, obinutuzumab, gemtuzumab, daratumumab y muchos otros.
- Inhibidores de tirosina-cinasas: imatinib, dasatinib, nilotinib, ponatinib, ibrutinib y otros.
- Inhibidores de proteasomas: bortezomib, carfilzomib.
- Moléculas pequeñas que bloquean las vías de señalización: ibrutinib, idelalisib, venetoclax.
- Moduladores epigenéticos: hipometilantes (5-azacitidina), inhibidores de histona-deacetilasas (vorinostat).
- Inmunomoduladores: talidomida, lenalidomida.
- Inhibidores del punto de control inmunitario o *check-point inhibitors*: anticuerpos contra el receptor de la muerte celular programada o su ligando; anti-PD-1 (nivolumab, pidilizumab, pembrolizumab), anti-PDL-1 o anti-CTLA-4 (ipilimumab).
- Linfocitos T con receptor modificado y linfocitos T con receptor de antígeno quimérico (CAR-T).

El estudio de estos fármacos se escapa de los objetivos de este capítulo, pero vamos a detenernos en algunas consi-

deraciones de los AcMo, cuyo uso se ha generalizado en la práctica clínica de la Hematología y la Oncología.

Los AcMo son anticuerpos sintetizados mediante tecnología recombinante que se dirigen específicamente contra antígenos existentes en la superficie de una célula diana, sea o no cancerígena. La unión a su ligando inicia una serie de mecanismos citotóxicos entre los que se encuentran la lisis mediada por anticuerpos y por complemento, y la inducción de la apoptosis (**tabla V**).

Se pueden utilizar solos, ligados a toxinas o isótopos radioactivos, o en combinación con agentes quimioterápicos.

Dependiendo de su origen, los AcMo se clasifican en:

- *Anticuerpo humanizado*: cuando el AcMo contiene un 90% de material humano.
- *Anticuerpo murino*: derivado únicamente de proteínas de ratón; puede provocar inmunogenicidad.
- *Anticuerpo quimérico*: está compuesto por una mezcla de material humano y murino, generalmente en una proporción 70/30%.

En la **tabla VI** puede verse la nomenclatura de los AcMo y en la **tabla VII** se exponen los de uso más común en Hematología y su mecanismo de acción. Entre todos ellos destaca el rituximab, un AcMo anti-CD20 cuya utilización ha supuesto un incremento significativo en la supervivencia de los pacientes con linfoma no Hodgkiniano y otras neoplasias linfoides B.

Estos nuevos fármacos de mecanismo inmunológico requieren criterios de respuesta especiales ya que pueden los pacientes presentar diferentes situaciones:

- Enfermedad estable muy prolongada seguida de respuesta.

- Respuesta inicial seguida de una muy lenta inducción de respuesta completa.
- Progresión inicial aparente por la aparición de nuevas lesiones seguida de una estabilización prolongada o respuesta.

Por otra parte, estos agentes también muestran un perfil de toxicidad muy diferente a la quimioterapia convencional. Globalmente presentan mucha menor toxicidad ya que no suelen provocar mucositis o mielosupresión. Sin embargo, hay otro tipo de toxicidades que requiere especial entrenamiento para su manejo, como las intensas reacciones inmunoalérgicas o las liberaciones de citocinas. Suele existir asociación entre toxicidad y respuesta antitumoral, aunque no es obligatoria. Las toxicidades más frecuentes son: *rash* cutáneo, fiebre, diarrea (colitis), endocrinopatías y hepatitis. La toxicidad es reversible y controlable con inmunosupresores, generalmente corticoides durante escasas semanas.

TERAPÉUTICA DE SOPORTE

La administración óptima de los agentes antineoplásicos no es posible si no se dispone de una terapéutica de soporte adecuada que permita contrarrestar los efectos tóxicos sobre los tejidos normales. Ello requiere el trabajo en equipo de diferentes especialistas expertos en el manejo de las hemopatías malignas y la existencia de una infraestructura adecuada en la que la hemoterapia adquiere una importancia capital.

Mielosupresión

La insuficiencia medular es la complicación potencialmente más grave del tratamiento citotóxico. Su terapéutica de

Tabla V. Mecanismos de acción de los anticuerpos monoclonales

- Neutralización de la actividad celular
- Citotoxicidad celular mediada por anticuerpos
- Citotoxicidad mediada por activación del complemento
- Inducción de apoptosis

Tabla VI. Nomenclatura de los anticuerpos monoclonales

Los nombres de los AcMo tienen cuatro componentes:

- Prefijo: define de forma individual el producto
- Definición de la patología para la que se utiliza:
 - Bacteriana: *ba(c)-*
 - Cardiovascular: *-ci(r)-*
 - Immunomoduladora: *-li(m)-*
 - Tumoral: *-tu(m, z)-*
 - Viral: *-vi(r)-*
- Origen:
 - *umab*: humano
 - *omab*: ratón
 - *amab*: rata
 - *emab*: hámster
 - *imab*: primate
 - *ximab*: quimérico
 - *zumab*: humanizado
- Letras para identificar que se trata de un AcMo: *-mab*

Ejemplos: Abciximab, AcMo cardiovascular quimérico
Alemtuzumab, AcMo antitumoral humanizado
Edobacomab, AcMo antibacteriano murino
Infliximab, AcMo immunomodulador quimérico
Palivizumab, AcMo antiviral humanizado

AcMo: anticuerpos monoclonales.

sopORTE es la que se expone en los siguientes apartados.

Anemia

Se procederá a la transfusión de concentrados de hematíes cuando aparezca síndrome anémico. En general, se recomienda mantener niveles de hemoglobina superiores a 7-8 g/dl, dependiendo

de las comorbilidades cardiocirculatorias del paciente.

Profilaxis y tratamiento de las hemorragias

Los episodios hemorrágicos secundarios a trombopenia se tratan con transfusiones de concentrados de plaquetas. Los recuentos plaquetarios inferiores a

Tabla VII. Anticuerpos monoclonales de uso terapéutico en Hematología

Nombre genérico/comercial	Origen	Diana	Indicaciones aprobadas
Rituximab/MabThera®	Quimérico	Linfocitos B CD20+	Tratamiento de pacientes con LNH, en combinación con quimioterapia CHOP
Obinutuzumab/Gazyvaro®	Humanizado	Linfocitos B CD20+	En combinación con clorambucilo en 1.ª línea en pacientes con LLC no adecuados para fludarabina. En combinación con bendamustina en LNH folicular refractario a rituximab solo o combinado
Ofatumumab/Arzerra®	Humanizado	Linfocitos B CD20+	En combinación con clorambucilo/bendamustina en 1.ª línea en pacientes no adecuados para fludarabina. En pacientes con LLC refractarios a fludarabina y alemtuzumab
Ibritumomab tiuxetan/Zevalin®	Murino	Linfocitos B CD20+	Tratamiento de pacientes adultos con LNH B CD20+ en recaída o refractario a rituximab
Alemtuzumab/MabCampath®	Humanizado	Linfocitos T y B CD52+	Tratamiento de pacientes con LLC refractarios o en recaída a tratamiento con alquilantes y fludarabina
Gemtuzumab ozogamicin/Mylotarg®	Humanizado	Células CD33+	Tratamiento de pacientes con LMA CD33+
Abciximab/ReoPro®	Quimérico	Glicoproteína IIb/IIIa	Angioplastia cardiaca
Daclizumab/Zenapax®	Humanizado	Linfocitos CD25+, receptor IL-2 de linfocitos T	Tratamiento de la EICH refractaria
Brentuximab vedotin/Adcetris®	Quimérico	Linfocitos CD30+	Tratamiento de pacientes con LH CD30+ y linfoma anaplásico sistémico en recaída o refractario
Daratumumab/Darzalex®	Humanizado	Células CD38+	Tratamiento de pacientes con MM recurrente y refractario que hayan sido previamente tratados con un inhibidor de proteasoma y un inmunomodulador y se haya demostrado progresión

CHOP: ciclofosfamida, adriamicina, vincristina y prednisona; EICH: enfermedad del injerto contra el huésped; IL-2: interleucina 2; LH: linfoma de Hodgkin; LLC: leucemia linfocítica crónica; LMA: leucemia mieloide aguda.

$20 \times 10^9/l$ ($< 20.000/\mu l$) se han relacionado con un elevado riesgo de hemorragias espontáneas graves, especialmente si existe infección o trastornos de la coagulación asociados, por lo que es una práctica habitual la transfusión profiláctica por debajo de esas cifras. En pacientes estables, sin clínica hemorrágica ni complicaciones asociadas, el dintel de la transfusión profiláctica se sitúa por debajo de $10 \times 10^9/l$ ($< 10.000/\mu l$). Por el contrario, en los sujetos con hemorragia activa es obligada la transfusión de plaquetas, independientemente del recuento plaquetario. Conviene recordar que las hemorragias en la mucosa oral pueden preceder al sangrado gastrointestinal o las del fondo de ojo a las del SNC. También son obligados niveles de plaquetas superiores a $50 \times 10^9/l$ ($> 50.000/\mu l$) en los pacientes que van a ser sometidos a procedimientos invasivos (punción lumbar, biopsias, endoscopias, etc.).

La disponibilidad de plaquetas puede resultar un relevante problema estratégico y debe analizarse antes de iniciar tratamientos intensivos, especialmente en los pacientes que han desarrollado refractariedad a las mismas, ya que en estos casos se precisan plaquetas con

antígenos leucocitarios humanos (HLA) compatibles (véase el capítulo 31).

Profilaxis y tratamiento de la infección

Las infecciones suponen una importante fuente de morbimortalidad en las hemopatías malignas. El desarrollo de la infección en estos pacientes es un proceso multifactorial en el que convergen dos hechos derivados de la enfermedad de base y de su tratamiento: la destrucción del sistema defensivo normal y la colonización por gérmenes potencialmente patógenos (**tablas VIII y IX**).

Los leucocitos neutrófilos son células clave en la defensa contra la infección bacteriana, de tal manera que se ha comprobado una relación inversa entre la cifra absoluta de neutrófilos y el número y la gravedad de las infecciones, especialmente cuando aquellos descienden por debajo de $0,5 \times 10^9/l$ ($< 500/\mu l$). La dinámica de la neutropenia es otro factor a tener en cuenta, ya que el riesgo infeccioso aumenta con la duración de la misma y su rapidez de instauración.

En los pacientes con leucemia aguda y en los sometidos a tratamientos con

Tabla VIII. Factores que predisponen a la infección en las hemopatías

Alteración de las defensas específicas

- Neutropenia
- Deficiencias de la inmunidad celular
- Deficiencias de la inmunidad humoral

Destrucción de las barreras físicas

- Úlceras en las mucosas (mucositis) y en la piel
- Catéteres intravenosos y/o vesicales

Desnutrición

Esplenectomía

Alteración de la flora microbiológica normal

Tabla IX. Gérmenes más frecuentes en las infecciones de los pacientes con hemopatías

Trastorno	Bacterias grampositivas	Bacterias gramnegativas	Hongos	Virus	Protozoos
Neutropenia (leucemias)	<i>S. epidermidis</i> <i>S. aureus</i> <i>Corynebacterium</i> <i>Bacillus</i> spp.	<i>E. coli</i> <i>Klebsiella</i> <i>Pseudomonas</i>	<i>Candida</i> <i>Aspergillus</i>		
Alteración de la inmunidad celular (linfoma)	<i>Listeria</i> <i>Nocardia</i> Micobacterias	<i>Salmonella</i> <i>Legionella</i>	<i>Criptococcus</i> <i>Histoplasma</i> <i>Coccidioides</i> <i>P. jiroveci</i>	Herpes simple Varicela zóster Citomegalovirus	<i>Toxoplasma</i>
Alteración de la inmunidad humoral (mieloma)	<i>S. pneumoniae</i> <i>Neisseria</i>	<i>Haemophilus</i>		Herpes simple Varicela zóster (en tratamiento con bortezomib)	

altas dosis de quimioterapia, la neutropenia suele ser intensa y prolongada, lo que unido a la lesión de las mucosas facilita el acceso directo de los gérmenes a la sangre, con el desarrollo subsiguiente de bacteriemias graves. Los gérmenes implicados en estas infecciones suelen ser bacterias gramnegativas que colonizan el tubo digestivo; sin embargo, el uso sistemático de catéteres intravenosos de larga duración propicia las infecciones oportunistas por bacterias grampositivas que colonizan la piel (**tabla IX**).

Los trastornos de la inmunidad celular son frecuentes en los pacientes con neoplasias linfoides y en los que reciben quimiorradioterapia o tratamiento esteroideo. Estos trastornos suelen asociarse a infecciones por reactivación de microorganismos intracelulares, como las micobacterias, *Pneumocystis jiroveci* o los virus (herpes simple, varicela zóster, citomegalovirus).

Los trastornos de la inmunidad humoral, comunes en el mieloma múltiple, y los síndromes linfoproliferativos cróni-

cos cursan con infecciones por gérmenes encapsulados como *Streptococcus pneumoniae*.

Conviene resaltar que en estos pacientes (huésped inmunocomprometido) también pueden ocasionar infecciones los gérmenes saprofitos, que normalmente colonizan al individuo (gérmenes oportunistas). Además, tanto la hospitalización como el tratamiento favorecen la alteración de la flora microbiana endógena y la colonización por gérmenes patógenos con elevado potencial infectivo.

Las medidas preventivas contra la infección se resumen en la **tabla X**. Su aplicación es variable, dependiendo del grado de riesgo de cada paciente, de sus infecciones previas y de los patógenos habituales en cada hospital. En general, en los sujetos neutropénicos graves es recomendable el aislamiento invertido, el lavado de manos, la dieta baja en bacterias y la descontaminación intestinal selectiva con antibióticos que respeten los anaerobios que impiden la colonización por gérmenes más virulentos,

Tabla X. Medidas preventivas contra la infección en el huésped inmunodeprimido

Disminuir fuentes exógenas de infección

- Aire: aislamiento en habitaciones individuales estériles (flujo laminar) o con aire filtrado
- Alimentos y bebidas: dieta estéril o de bajo contenido en bacterias
- Agua de grifos y duchas: filtros eficaces
- Contactos: lavado de manos, mascarillas

Disminuir fuentes endógenas de infección

- Asepsia de piel y orificios naturales
- Descontaminación selectiva (cotrimoxazol o ciprofloxacino)
- Antifúngicos (azoles, nistatina)
- Antivíricos (aciclovir)

Aumentar los mecanismos de defensa

- Vacunas
- Tratamiento con gammaglobulinas
- Nutrición adecuada
- Factores de crecimiento (factor estimulante de colonias de granulocitos y de granulocitos y macrófagos)
- Transfusión de granulocitos (excepcional)

Tabla XI. Efectos de la neutropenia en la clínica de la infección

Aumenta	Preservada	Disminuye
Fiebre Bacteriemia Mortalidad	Eritema Dolor	Inflamación Exudación, fluctuación Necrosis Disuria (infección urinaria) Consolidación (neumonía)

así como la utilización de antifúngicos y antivíricos.

El diagnóstico de la infección establecida en estos pacientes supone un desafío para el médico, ya que en muchas ocasiones no existen los signos y síntomas resultantes de la reacción inflamatoria (tabla XI). La fiebre es con mucha frecuencia el único hallazgo y debe ser considerada sinónimo de infección si no hay otra causa que la justifique (re-

acción transfusional, hipersensibilidad a fármacos). Tras una exploración clínica meticulosa en busca del foco infeccioso (orofaringe, catéter, senos paranasales, pulmón, región perianal), deben recogerse sistemáticamente hemocultivos seriados, así como cultivos de orina, esputo y de cualquier otro foco sospechoso, en un intento de documentación bacteriológica. Es obligado, asimismo, realizar una radiografía de tórax.

Tabla XII. Principios generales de la antibioterapia empírica en pacientes neutropénicos

- Tratamiento inmediato con antibióticos de amplio espectro, tras recoger cultivos
- Antibióticos bactericidas intravenosos en dosis máximas
- Combinaciones sinérgicas cuando sea necesario
- Considerar el tipo de trastorno en las defensas del paciente
- Considerar los gérmenes locales y las sensibilidades
- Considerar la farmacocinética, la toxicidad y el coste
- Modificaciones del tratamiento según:
 - Cultivos
 - Serología
 - Procedimientos diagnósticos invasivos
 - Respuesta clínica y evolución

El retraso del tratamiento puede suponer la rápida diseminación de la infección y un alto índice de mortalidad. Por tanto, debe instaurarse de inmediato una terapia antibiótica empírica de amplio espectro, que cubra la mayoría de los patógenos potenciales (**tabla XII**). Hasta hace unos años, la combinación de un betalactámico y un aminoglucósido se consideraba el tratamiento estándar en los pacientes neutropénicos febriles, ya que proporcionaba una magnífica cobertura sobre gramnegativos (especialmente *Pseudomonas*) y grampositivos. En el momento actual, dado el gran espectro antimicrobiano de los nuevos antibióticos, se recomienda iniciar el tratamiento empírico con un solo agente betalactámico (monoterapia) y posteriormente añadir un aminoglucósido y/o un glicopéptido en función de los cultivos, de la clínica del paciente y de la respuesta inicial (**tabla XIII**).

La posibilidad de infección por hongos debe considerarse especialmente en los pacientes que persisten febriles pese a recibir terapia antibiótica. El tratamiento antifúngico empírico suele realizarse con fármacos activos frente a levaduras y hongos filamentosos, particularmente *Aspergillus* (**fig. 9**). La candidiasis oral o

Tabla XIII. Antibióticos utilizados en la antibioterapia empírica

Betalactámicos

- Ureidopenicilinas: piperacilina/tazobactam
- Cefalosporinas: cefepima, ceftazidima
- Carbapenem: imipenem/cilastatina, meropenem
- Monobactámicos: aztreonam

Aminoglucósidos

- Amikacina, gentamicina, tobramicina, netilmicina

Quinolonas

- Ciprofloxacino, levofloxacino

Glicopéptidos

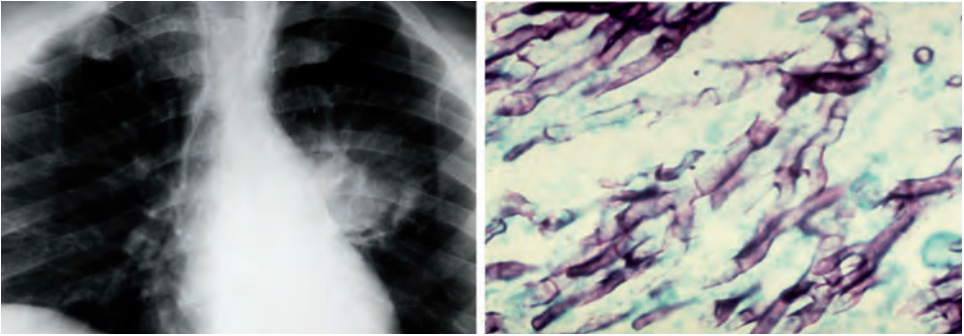
- Vancomicina, teicoplanina

Macrólidos

- Eritromicina, claritromicina, azitromicina

Otros antibióticos

- Linezolida, tigeciclina



► **Figura 9.** Neumonía por *Aspergillus* en un paciente neutropénico. En la radiografía (izquierda), se observa un micetoma. Imagen de lavado broncoalveolar del mismo paciente (derecha), donde se observan hongos filamentosos tabicados.

esofágica puede tratarse con nistatina o fluconazol, pero las infecciones fúngicas sistémicas se tratan con voriconazol, posaconazol, equinocandinas o anfotericina B liposomal.

Las infecciones por virus del herpes simple suelen manifestarse por úlceras orales y genitales o neumonitis. No es rara la diseminación del herpes zóster. El tratamiento precoz con aciclovir intravenoso es esencial en estos casos.

Los factores de crecimiento recombinantes, en particular el factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF), son actualmente una herramienta fundamental en el manejo de la neutropenia posquimioterapia. Con una utilización racional de los mismos, se ha demostrado que se produce un acortamiento del periodo de neutropenia, una disminución de los procesos febriles y una reducción de la estancia hospitalaria. Además, como previamente se ha expuesto, permiten incrementar las dosis de los citostáticos y no retrasar los ciclos programados. Por último, también se han mostrado útiles en la movilización de granulocitos de donantes sanos para la transfusión de granulocitos en situaciones de extrema gravedad, sobre todo en niños. Existen nuevas formulaciones

de G-CSF con una vida media más larga, que permiten la inyección de una sola dosis subcutánea tras cada ciclo de quimioterapia, en lugar de la inyección diaria de los preparados habituales.

Cabe concluir que del manejo adecuado de los procesos infecciosos en las hemopatías malignas depende el éxito del tratamiento citostático y, en muchas ocasiones, la supervivencia de estos pacientes.

Mucosas

Su afectación puede ser secundaria a los fármacos citotóxicos y/o a problemas infecciosos asociados (herpes simple, *Candida*). Es importante realizar una cuidadosa higiene oral y usar antisépticos (clorhexidina), antifúngicos y antivíricos si procede. La lidocaína local puede disminuir el dolor, aunque suele ser preciso el uso de cloruro mórfico en perfusión intravenosa. Cuando la trombopenia impida el cepillado dental, serán eficaces los enjuagues con suero salino y bicarbonato. También son efectivos los enjuagues con ácido hialurónico, pues disminuyen el dolor y favorecen la cicatrización. Si el estado nutricional del paciente se deteriora, ha de indicarse nutrición paren-

teral. Una estrategia aconsejable es la revisión y el cuidado de la boca por el estomatólogo antes y durante el tratamiento con quimioterapia.

Alopecia

No existe tratamiento eficaz para la misma. La información al paciente y el uso de pelucas pueden paliar el efecto psicológico negativo.

Náuseas y vómitos

Se diferencian tres tipos de emesis:

- *Emesis aguda*: la que ocurre en las primeras 24 horas de la administración de la quimioterapia.
- *Emesis retardada*: la que ocurre a partir de las 24 horas de la administración del tratamiento. En esta, se distinguen dos patrones:
 - *Emesis retardada (cisplatino)*: suele ser menos intensa que la aguda, pero se puede prolongar hasta 3-5 días. El mecanismo parece ser distinto al que media la emesis aguda, por lo que los fármacos antiserotoninérgicos (anti-5-HT₃) no son en general muy útiles para su control y debe tratarse con esteroides (u hormona adrenocorticotropa) y metoclopramida. El principal factor que determina su aparición es el mal control de la emesis aguda. Su profilaxis es obligada en todos los pacientes que reciban cisplatino en dosis altas (50 mg/m²). El aprepitant, un antagonista selectivo de la neurocinina humana, se ha empleado con éxito, en monoterapia o en combinación con otros antieméticos.
 - *Emesis prolongada*: es producida sobre todo por la ciclofosfamida,

el carboplatino y las antraciclinas. Aunque mal conocida, parece deberse a la instauración de emesis aguda con una latencia mayor (en torno a 18-20 horas). Habitualmente no se alarga más allá de 3 días y suele responder mejor a antiserotoninérgicos.

- *Emesis anticipatoria*: es la que ocurre antes de la administración de la quimioterapia. Se produce por el establecimiento de reflejos condicionados a ciertos estímulos (generalmente visuales u olfativos). El principal factor que predice su aparición es el control de la emesis en ciclos previos. Se trata habitualmente con técnicas de psicoterapia, aunque también puede mejorar con benzodiacepinas.

El tratamiento se realiza con antieméticos antes de la instauración de la quimioterapia y tras la misma. Son muy útiles los inhibidores de los receptores del ácido 5-hidroxitriptófano, como el ondansetrón y el tropisetron, y el aprepitant, un inhibidor de la neurocinina, que poseen un amplio rango antiemético y una magnífica farmacocinética. Se pueden emplear solos o asociados a esteroides. Otros fármacos útiles son la metoclopramida, la tietilperacina y la clorpromacina, y las benzodiacepinas.

Síndrome de lisis tumoral

Las alteraciones metabólicas ocasionadas por la destrucción celular son muy frecuentes en el tratamiento de las hemopatías malignas. Su máxima expresión es el síndrome de lisis tumoral (SLT), que acontece en el tratamiento de los tumores voluminosos o de rápido crecimiento (por ejemplo, de Burkitt). Se caracteriza por la aparición de hiperuricemia, hiperfosfatemia, hipocalcemia,

hiperpotasemia y elevación de la lactatodeshidrogenasa (LDH), y la clínica derivada de dichas alteraciones (insuficiencia renal, trastornos cardíacos, etc.), que puede desembocar en fallo multiorgánico. El SLT está ocasionado por la rápida liberación de metabolitos intracelulares a la circulación, y es clave su prevención, que se basa en tres aspectos: una hidratación adecuada, la alcalinización de la orina y el tratamiento con alopurinol.

La hidratación debe comenzarse 24-48 horas antes del inicio de la quimioterapia con perfusiones de 2-3 l/m² de fluidos intravenosos, con el fin de lograr un alto flujo urinario (al menos 3 l/día) y de facilitar la excreción de ácido úrico.

El depósito de ácido úrico en los túbulos renales es favorecido por el pH ácido, mientras que un pH alcalino favorece el depósito de fosfato cálcico; por tanto, se debe administrar bicarbonato oral o intravenoso para mantener un pH urinario de 7, con estrecha monitorización, y retirarlo cuando la cifra de ácido úrico sea estable.

El alopurinol es un inhibidor de la xantina oxidasa que bloquea la producción de ácido úrico a partir de la xantina y la hipoxantina. Se administra en dosis de 600 mg 2 días antes del inicio de los citostáticos, seguidos de 300 mg/día durante el tratamiento con quimioterapia.

El empleo de diuréticos (manitol, furosemida), el hidróxido de aluminio para tratar la hiperfosfatemia o los aportes de electrolitos, minerales o vitaminas han de efectuarse en concordancia con las alteraciones existentes en cada paciente y requieren una monitorización clínico-biológica frecuente.

En los pacientes de muy alto riesgo de SLT (leucocitosis extremas, gran masa tumoral, cifras de ácido úrico o LDH muy elevadas antes del inicio del tratamiento), está indicado el empleo de la rasburicasa, una urato oxidasa re-

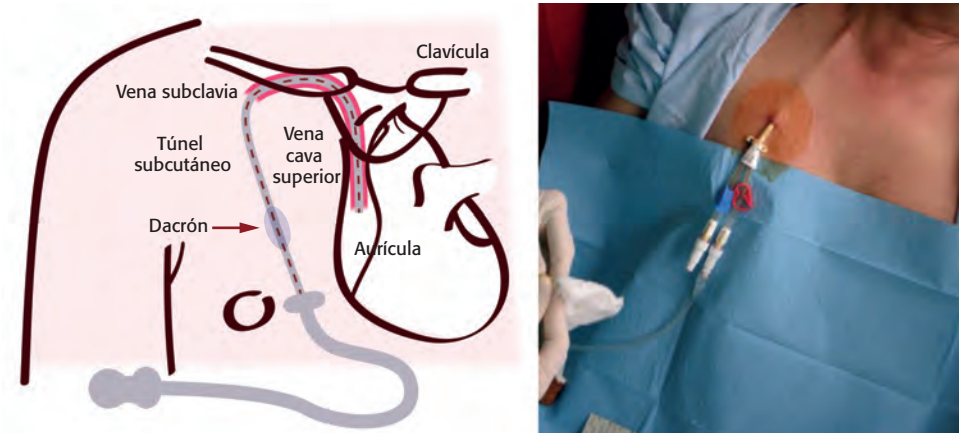
combinante que cataliza directamente el ácido úrico y favorece su eliminación. La dosis recomendada de este fármaco es de 0,20 mg/kg/día. La rasburicasa se administra una vez al día en una perfusión intravenosa en 50 ml de solución de cloruro sódico al 9% (9 mg/ml) durante 30 minutos.

Apoyo nutricional

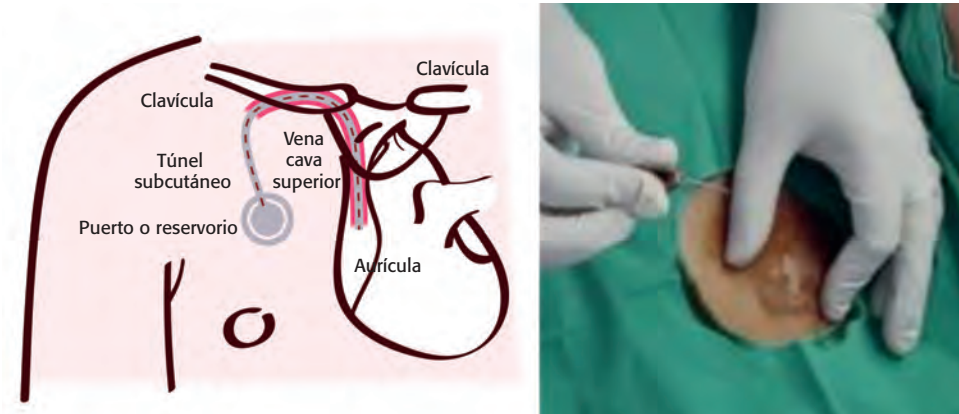
Los pacientes con enfermedades malignas hematológicas pueden presentar desnutrición a causa de la toxicidad digestiva del tratamiento quimioterápico y de un aumento de necesidades por los efectos metabólicos del tumor sobre el huésped. El apoyo nutricional se puede realizar con suplementos orales, si el paciente mantiene la ingesta, o por vía parenteral (nutrición parenteral) en caso de imposibilidad para la deglución (mucositis) o alteración importante de la motilidad intestinal.

Vías venosas: catéteres centrales

Los catéteres centrales son esenciales en la terapia de soporte. Su uso mejora mucho la calidad de los cuidados en los pacientes que requieren la administración frecuente y continuada de fármacos, transfusiones y extracciones repetidas de muestras sanguíneas o infusión de nutrición parenteral total. Existen diversos tipos de catéteres, como los Drum[®] o PICC, insertados por vía periférica pero con un extremo en la cava superior, para pacientes que requieren el acceso durante cortos periodos de tiempo. Para los pacientes que precisan un catéter central a largo plazo (trasplantes, quimioterapias largas), suelen utilizarse catéteres tunelizados con entrada por la vía subclavia o yugular, como el catéter de Hickman (**fig. 10**), o con reservorio, como el Port-a-Cath (**fig. 11**).



► **Figura 10.** Catéter de Hickman de doble luz tunelizado.



► **Figura 11.** Reservorio Port-a-Cath.

Apoyo psicológico

Previamente se ha comentado la trascendencia del apoyo psicológico continuado a estos pacientes y, si es posible, a sus familiares. Con frecuencia, los sujetos con hemopatías malignas en tratamiento su-

fren episodios de depresión o crisis de ansiedad que deben tratarse adecuadamente. La comunicación honesta, delicada e individualizada del proceso evolutivo de la enfermedad y de su tratamiento es, entre otras muchas medidas, un aspecto que el equipo asistencial no debe descuidar.

24

TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS

E. Conde García, J. A. Pérez Simón

Introducción. Fundamentos del trasplante de progenitores hematopoyéticos. Aspectos técnicos del trasplante de progenitores hematopoyéticos. Indicaciones. Complicaciones del trasplante de progenitores hematopoyéticos. Resultados globales del trasplante de progenitores hematopoyéticos. Trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos

INTRODUCCIÓN

El trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) es una opción terapéutica consolidada en muchos pacientes con neoplasias hematológicas, insuficiencias medulares y algunas enfermedades congénitas. Consiste en la infusión de células progenitoras hematopoyéticas (CPH), con el objetivo de restablecer la función medular tras la administración de un tratamiento de preparación, también llamado de acondicionamiento, del trasplante. El término TPH ha sustituido al de *trasplante de médula ósea* porque las CPH pueden obtenerse de diversas fuentes, como la médula ósea (MO), la sangre periférica (SP) y la sangre del cordón umbilical (SCU). Las CPH dan lugar a todos los elementos de la sangre, mieloides, linfoides y células mononucleares, y pueden ser manipuladas *ex vivo* con distintos fines tales como hacer una selección positiva (solo células CD34+) o negativa (eliminación de alguna población celular como linfocitos T, células neoplásicas, etc.), aumentar su número

(expansión celular) y modificarlas para su utilización con fines reparadores en el campo de la medicina regenerativa. El TPH es un ejemplo claro de terapia celular, una nueva forma de tratamiento que en la actualidad se utiliza, de forma creciente, en diversos campos de la medicina.

Los objetivos del TPH son varios. Por una parte se pretende sustituir la hematopoyesis del paciente por ser defectuosa o insuficiente. Además, en las neoplasias el objetivo es facilitar la utilización de altas dosis de quimioterapia para erradicar la enfermedad residual, y en los alotrasplantes, hacer inmunoterapia celular.

La idea de trasplantar CPH de una persona a otra surgió a raíz de los bombardeos nucleares de Hiroshima y Nagasaki del 6 de agosto de 1945, donde muchos pacientes fallecieron por la grave mielosupresión ocasionada por la radiación. En la década de los cincuenta se realizaron experimentos en animales que demostraron que, protegiendo el bazo o infundiendo CPH de otro animal, se evitaba la muerte ocasionada por do-

sis letales de irradiación corporal total (ICT). En 1957 E. Donnall Thomas y su grupo publicaron el primer trabajo en humanos, en el que se comprobó que el TPH también funcionaba en pacientes.

Los primeros TPH con éxito se realizaron entre finales de 1960 y principios de 1970 en pacientes con síndrome de inmunodeficiencia combinada grave (SCID), aplasia medular grave y leucemias agudas avanzadas, pero el desarrollo clínico y la aplicación del TPH tuvo lugar a finales de 1970, siendo fundamentales para ello los trabajos de Donnall Thomas y su equipo de Seattle, que demostraron que hasta un 13% de los pacientes con leucemia aguda en fase terminal se podían curar con un TPH. En la actualidad, el TPH está muy desarrollado y se ha conseguido una alta especialización que ha sido posible gracias al progreso en diferentes campos tales como:

- El conocimiento de la biología de las CPH y los nuevos métodos para recolectarlas, expandirlas y manipularlas.
- El descubrimiento del sistema de antígenos leucocitarios humanos (HLA), fundamental para entender las bases genéticas de la histocompatibilidad, que es clave en el reconocimiento de lo propio y lo extraño y desempeña un papel fundamental en los problemas inmunológicos del TPH, principalmente en el fallo de injerto de las CPH y en el desarrollo de la enfermedad injerto contra receptor (EICR) o enfermedad contra huésped (EICH) (se emplean ambos términos indistintamente). La incorporación de los estudios moleculares para conocer el HLA de las personas nos ha permitido encontrar donantes con una mejor compatibilidad con el receptor.
- Los progresos en la criobiología, que nos permiten la conservación de la

CPH manteniendo su viabilidad y sus características funcionales.

- La incorporación de nuevos fármacos para mejorar el acondicionamiento y para controlar la inmunosupresión o para mejorar la profilaxis y el tratamiento de la EICR.
- El avance en los tratamientos de soporte de los pacientes, especialmente en la prevención de las infecciones con nuevos antimicrobianos y en las muy eficaces unidades de aislamiento, en la terapia transfusional y, también, en la alta cualificación del personal sanitario.
- La terapia celular y el efecto antileucémico de los linfocitos T del donante.

Además de todo lo anterior, también ha contribuido a esta gran difusión de los trasplantes los registros nacionales e internacionales de donantes y los bancos de cordón umbilical. En 1977 se realizaron 169 trasplantes en todo el mundo y en 2015 se publicó el primer millón de TPH realizados en Europa, donde se realizan en torno a 40.000 TPH al año, y en España en torno a 3.000 al año.

En la **tabla I** se enumeran los principales hitos en la historia del TPH.

FUNDAMENTOS DEL TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS

Las CPH son células indiferenciadas que residen en la MO, que es su “nicho natural”, donde anidan gracias a receptores como CXCR4 que se unen a ligandos específicos, tales como SDF1 (factor derivado del estroma, también llamado CXCL12) y otras moléculas de adhesión que existen en el estroma medular (véase *capítulo 1*). Las CPH son el prototipo de las células madre pluripotentes que, en cultivo semisólido, dan lugar a

Tabla I. Hechos relevantes en la historia del trasplante de progenitores hematopoyéticos

- 1957. Donnall Thomas: primer alotrasplante en humanos
- 1958. Dausset: identificación del sistema antigénico HLA
- 1959. Kurnick: primer autotrasplante en humanos
- 1963. Mathé: larga supervivencia y quimera estable
- 1965. Barnes-56 y Mathé-65: injerto contra tumor (inmunoterapia adoptiva)
- 1968. Van Rood/Terasaki: tipificación serológica del HLA y descripción del síndrome de la enfermedad secundaria (EICH)
- 1968. Good (Minneapolis)/De Vries (Leiden): primer trasplante de hermano HLA idéntico por SCID
- 1971. Santos: ciclofosfamida como acondicionamiento del alo-TPH
- 1972. O'Reilly: primer trasplante de donante no emparentado
- 1974. Glucksberg: clínica de la EICH humana
- 1972. Bortin (1972-1991)/Horowitz (1991-): creación del registro IBMTR-CIBMTR (2004)
- 1974. Creación de la EBMT
- 1976. Primer alo-TPH en España
- 1977. Donnall Thomas: primera serie de alo-TPH en pacientes con leucemia aguda terminal con curación del 13%
- 1980. Powles: ciclosporina A para la profilaxis de la EICH aguda
- 1981. Reisner: primer trasplante con depleción de linfocitos T *in vitro*
- 1986. Storb: metotrexato + ciclosporina para profilaxis de la EICH
- 1988. Gluckman/Broxmeyer: trasplante de cordón umbilical
- 1988. Kessinger: TPH de sangre periférica
- 1988. Creación de la WMDA
- 1990. Donnall Thomas: Premio Nobel de Medicina
- 1990. Kolb: la infusión de linfocitos del donante cura la recidiva post-alo-TPH de la leucemia mieloide crónica
- 1994. Primer trasplante con CPH obtenidas de sangre periférica de DNE
- 1994. Creación del Grupo Español de TPH
- 1997. Giral/Slavin: alotrasplantes con acondicionamiento de intensidad reducida-minialotrasplantes
- 1998. Aversa: trasplante haploidéntico con depleción de células T
- 2001. Luznik: primer TPH haploidéntico con ciclofosfamida postrasplante
- 2006. Se funda la WBMT
- 2012. Diciembre: se realiza el TPH número 1.000.000.

Alo-TPH: trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos; HLA: antígeno leucocitario humano; CIBMTR: Center for International Blood and Marrow Transplant Research; CPH: células progenitoras hematopoyéticas; DNE: donante no emparentado; EBMT: European Society for Blood and Marrow Transplantation; EICH: enfermedad de injerto contra huésped; SCID: síndrome de inmunodeficiencia combinada grave; TPH: trasplante de progenitores hematopoyéticos; WBMT: Worldwide Network for Blood and Marrow Transplantation; WMAD: World Marrow Donor Association.

la formación de colonias de precursores eritroides, mieloides, megacariocíticos y linfoides. Además, las células madre o *stem* tienen la capacidad de autorrenovarse y de responder a factores de crecimiento y citocinas, liberados por el micromedioambiente, que estimulan su proliferación y maduración. Este proceso de diferenciación y maduración se desarrolla en diferentes etapas que dan lugar, en una primera fase, a los progenitores mieloides y linfoides, y posteriormente, a las células sanguíneas maduras. Habitualmente estas células se encuentran en reposo, o fase G0, y solo una pequeña proporción se divide y entra en el ciclo celular para sustituir a las células periféricas que mueren. Este equilibrio se mantiene a lo largo de toda la vida del individuo, sin que se agote la fuente de CPH (véase capítulo 1). Las CPH pueden salir a la SP en las fases de recuperación de la aplasia medular inducida por quimioterápicos o por movilización con factores de crecimiento o fármacos como el plerixafor, que rompen la unión entre el receptor CXCR4 y el ligando SDF1. Además, las CPH pueden ser criopreservadas después de recogerlas de la SP o la MO para su posterior infusión a los pacientes trasplantados.

La identificación de las CPH ha sido posible gracias a los cultivos celulares *in vitro* y, sobre todo, al empleo de los anticuerpos monoclonales, que nos ayu-

dan a caracterizar las moléculas de su superficie tales como el antígeno CD34 y el receptor para el factor de crecimiento de células *stem* (c-kit, CD117) (**tabla II**). La identificación fenotípica de las células CD34+ nos permite recolectar el número apropiado para el trasplante.

Histocompatibilidad

En los alotrasplantes de CPH es necesario buscar un donante con un HLA similar al del receptor. El donante ideal es un hermano HLA idéntico que comparte con el paciente los mismos locus A, B, C y DR del sistema HLA determinados con técnicas moleculares. Alternativamente se debe buscar un donante en los registros de donantes altruistas no familiares que hay en todo el mundo. Recientemente se han empezado a realizar trasplantes haploidénticos de un familiar, que suele ser uno de los padres o un hermano, si comparten, al menos, un haplotipo con el paciente. Esto ha sido posible gracias a la eliminación de la alorreactividad ligada a los linfocitos T del donante con ciclofosfamida post-TPH o manipulando el injerto previamente para eliminar los linfocitos T. El número de TPH haploidénticos está creciendo tanto en Europa como en España en estos últimos años.

Los antígenos del sistema HLA son glicoproteínas presentes en la membrana de las células nucleadas de todos los

Tabla II. Características de las células progenitoras hematopoyéticas

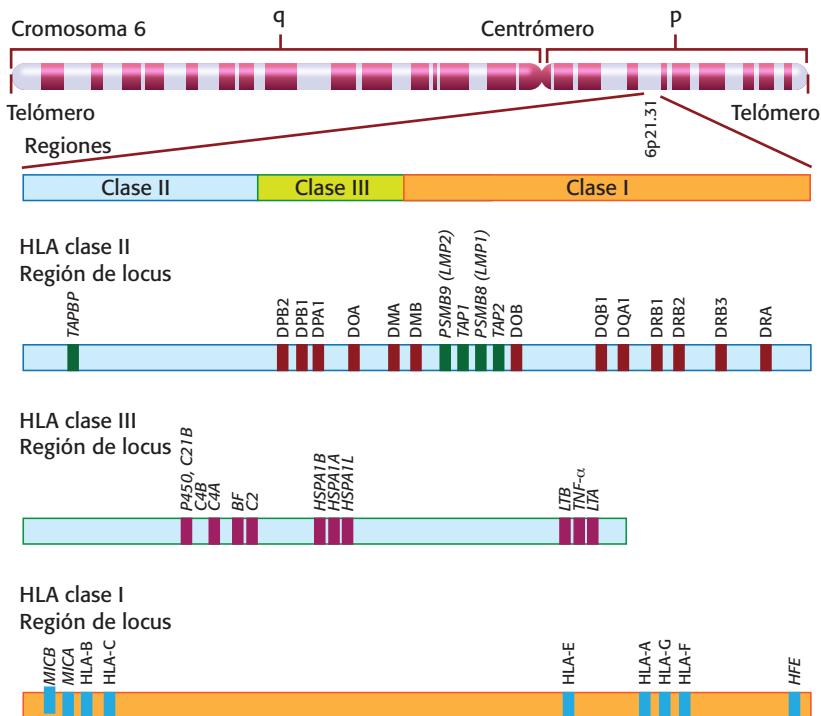
- Autorrenovación
- Diferenciación hacia todas las líneas hematopoyéticas
- Capacidad para reconstituir la hematopoyesis e inmunidad a largo plazo
- Habitualmente están en reposo, fase G0 (solo un 10% entran en ciclo activo)
- Expresión del gen *MDR*¹
- Fenotipo CD34+, c-kit+ (CD117+), DR-, Lin-²

1. MDR: gen de resistencia a múltiples fármacos. 2. Lin-: negativo para antígenos específicos de línea.

mamíferos, cuyos genes se hallan en el brazo corto del cromosoma 6 y que son determinantes en el reconocimiento de lo propio y lo extraño por parte de los linfocitos T. En la región 6p21.31 del cromosoma se localizan varias subregiones denominadas de *clase I*, *II* y *III* (**fig. 1**).

Los genes de clase I codifican las cadenas alfa de los antígenos A, B y C, que se unen a la beta₂-microglobulina para formar la molécula completa y se expresan en la superficie de todas las células nucleadas. Los genes de clase II codifican las cadenas alfa y beta de los antígenos HLA-DR, HLA-DQ y HLA-DP, que constitutivamente solo se expresan en un número limitado de células que se especializan en la presentación de antígenos, como las células dendríticas y los linfocitos B, pero pueden ser indu-

cidas en otros tipos celulares. La región de clase III contiene genes relacionados con la respuesta inmune. Las reacciones más intensas del trasplante se producen cuando existe incompatibilidad entre el donante y el receptor en los *antígenos mayores de histocompatibilidad*. Dada la gran cantidad de variantes polimórficas de estas moléculas, resulta de gran importancia tipificarlas con precisión mediante técnicas de biología molecular de alta resolución, ya que las disparidades donante/receptor aumentan la posibilidad de rechazo, de EICR y de mortalidad. Por el contrario, los antígenos menores de histocompatibilidad son péptidos únicos derivados de proteínas polimórficas distintas del complejo mayor de histocompatibilidad, que si difieren entre el donante y el receptor, generan respues-



► **Figura 1.** Localización y organización del complejo HLA en el cromosoma 6.

HLA: antígeno leucocitario humano.

tas inmunes más débiles y pueden ser responsables de la EICR aguda, cuando el donante es un hermano HLA-idéntico. Los genes de clase III localizados entre las regiones I y II codifican moléculas diversas y constituyen locus menores de histocompatibilidad. Los locus A, B, C y DR están estrechamente ligados entre sí y se heredan en bloque, en un haplotipo de cada progenitor, de forma mendeliana codominante; de ahí que la posibilidad entre dos hermanos de compartir el mismo HLA sea del 25 %. La fórmula para calcular la probabilidad de que una determinada persona tenga un hermano HLA-idéntico es: $1 - (0,75)^n$, donde n es el número de hermanos, aunque, como es lógico, puede haber pacientes con un único hermano que sea compatible y otros con muchos hermanos sin que ninguno sea compatible.

En los pacientes con indicación de trasplante alogénico sin hermano HLA idéntico existen las siguientes alternativas: utilizar un donante no familiar o no emparentado (DNE) de MO o SP, recurrir al empleo de CPH de SCU, o bien hacer un trasplante haploidéntico. La búsqueda de un DNE se realiza en los registros nacionales e internacionales de donantes voluntarios y de bancos de SCU, respectivamente. En nuestro país, la búsqueda se canaliza a través de la Fundación Josep Carreras contra la Leucemia y el Registro de Donantes de Médula Ósea (REDMO) de manera muy eficaz. Como es lógico, la posibilidad de conflictos inmunológicos (rechazo, EICR) y, en consecuencia, la morbimortalidad del procedimiento son superiores en el trasplante de DNE con respecto al del hermano HLA compatible o idéntico. Sin embargo, estas diferencias prácticamente desaparecen si el donante tiene identidad alélica en los locus A, B, C y DRB1 o solo hay una disparidad. Como existen dos alelos para cada uno

de los cuatro locus mencionados, se entiende como “identidad 8/8” cuando no existen diferencias entre el donante y el receptor, o “identidad 7/8” cuando existe una sola disparidad. Gracias al desarrollo de registros en el mundo, a finales de 2016 se dispone de casi 30 millones de donantes voluntarios y más de 700.000 unidades de SCU. Según los datos del REDMO, el tiempo medio para encontrar un DNE es de 33 días y el de la SCU es de solo unos pocos días. Esto es debido a que en el caso de la SCU no se exige una compatibilidad HLA tan estricta, dado que las células del cordón umbilical son más inmaduras y provocan menos inmunorreactividad. De hecho, en el TPH de SCU se estudian solo tres locus (A y B y DRB1) y se acepta el trasplante con cuatro a seis identidades alélicas. En la actualidad, y teniendo en cuenta todas estas posibilidades, prácticamente todos los pacientes que necesitan un trasplante pueden disponer de un donante cuando lo necesiten.

Tipos de trasplante de progenitores hematopoyéticos

El TPH es la denominación general que se utiliza para una gran variedad de procedimientos en los que el paciente es tratado con el régimen de preparación (acondicionamiento) basado en quimioterapia y/o radioterapia, seguido de la infusión de las CPH. El tipo de TPH depende de quién sea el donante, de dónde se obtengan las CPH y del tratamiento de acondicionamiento administrado (**tabla III**). Cada uno de estos factores influye en la eficacia y en la toxicidad a corto y a largo plazo.

De acuerdo con el *tipo de donante*, el TPH puede ser:

- **Autólogo.** El donante es el propio paciente y las CPH se recolectan antes

Tabla III. Tipos de trasplantes de progenitores hematopoyéticos

Según las características del donante

- TPH alogénico: el donante es otra persona:
 - Hermano HLA idéntico
 - Haploidéntico, madre, padre o hermano que comparten un haplotipo
 - DNE HLA idéntico o con una disparidad HLA
 - SCU
- TPH autólogo: el donante es el propio paciente
- TPH singénico: el donante es un hermano gemelo univitelino

Según la fuente de los progenitores hematopoyéticos

- TPH de MO
- TPH de SP
- TPH de SCU

Según la intensidad del acondicionamiento

- TPH con acondicionamiento mieloablativo
- TPH con acondicionamiento no mieloablativo
- TPH con acondicionamiento de intensidad reducida

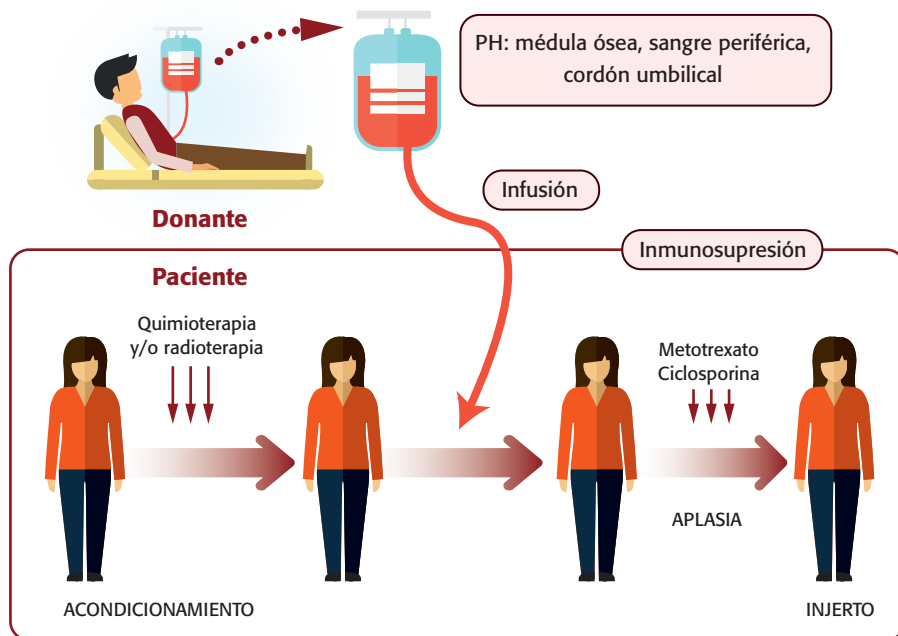
DNE: donante no emparentado; HLA: antígeno leucocitario humano; MO: médula ósea; SCU: sangre de cordón umbilical; SP: sangre periférica; TPH: trasplante de progenitores hematopoyéticos.

de administrar el tratamiento de acondicionamiento (una vez que el paciente se encuentra en remisión), y se infunden tras el mismo para rescatar al paciente de la insuficiencia medular, habitualmente irreversible, ocasionada con el tratamiento de acondicionamiento.

- *Alogénico*. El donante de las CPH es otra persona que puede ser familiar (donante emparentado HLA idéntico, haploidéntico o incompatible) o no familiar (DNE ya sea voluntario o SCU). La principal ventaja es que el injerto está libre de células neoplásicas, pero, al ser donante y receptor genéticamente diferentes, las células del donante pueden ser reconocidas y rechazadas por el receptor. Además, las células inmunocompetentes del donante, especialmente los linfocitos T, pueden ocasionar una complicación grave, que es la EICR.

Para prevenir ambas se requiere la utilización de tratamiento inmunosupresor. Todo esto hace que las complicaciones de los trasplantes alogénicos sean mayores que las observadas en los autotrasplantes o en los trasplantes singénicos. No obstante, también existe un efecto beneficioso específico del alotrasplante denominado *efecto injerto contra tumor* (EICT), mediante el cual los linfocitos T del donante son capaces de reconocer como extrañas las células tumorales del receptor y eliminarlas (**fig. 2**).

- *Singénico*. El donante es un hermano gemelo univitelino, por lo que al tener la misma dotación genética no existe riesgo de desarrollar una EICR o es muy bajo, y, por otro lado, el injerto está libre de células neoplásicas. Tener un hermano gemelo univitelino es poco frecuente.



► **Figura 2.** Esquema del trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos. Se indican las diferentes fases del trasplante (véase explicación en el texto).
 PH: progenitores hematopoyéticos.

La indicación de uno u otro tipo de TPH (alogénico vs. singénico vs. autólogo) se basa en la enfermedad del paciente, en el estado de la enfermedad (tratamiento inicial vs. tratamiento de la enfermedad en recaída/refractaria), la urgencia del TPH y la disponibilidad de donante.

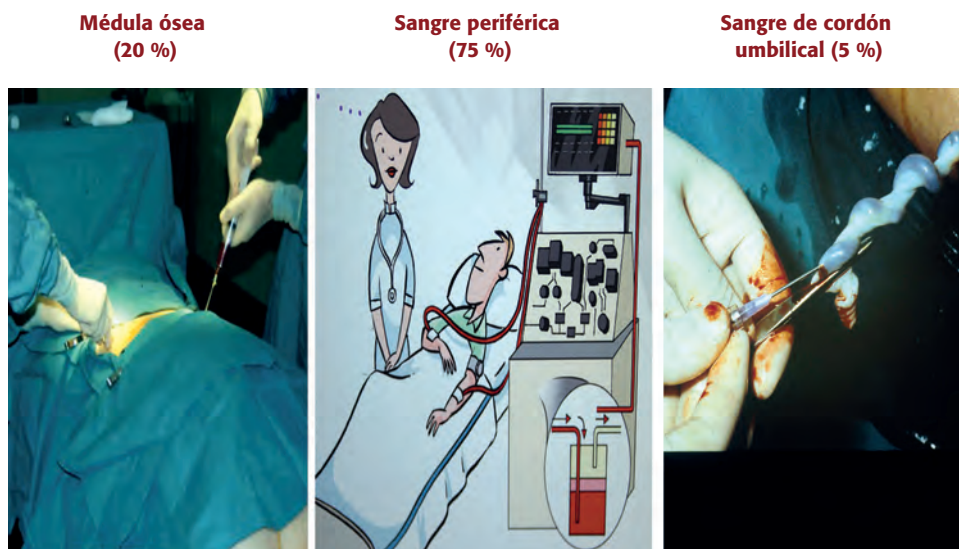
Dependiendo de la *fuentes de CPH*, el TPH puede ser (**fig. 3**):

- **TPH de MO.** Las CPH se recogen directamente de la MO con múltiples punciones sucesivas de la sangre medular a nivel de la cresta ilíaca posterosuperior. Se requiere anestesia general o raquídea.
- **TPH de SP.** Las CPH se recogen mediante leucoaféresis tras movilizarlas con factores de crecimiento hematopoyético para que se liberen

de la MO a la SP. Se requiere una vía central para la recolección. El TPH de SP tiene más linfocitos que el de MO y, por esto, el riesgo de desarrollar una EICR crónica es mayor.

- **TPH de SCU.** Las CPH se obtienen de la sangre del cordón umbilical tras un parto. El volumen total suele ser pequeño, por lo que, en función de la masa corporal del receptor, se requiere una o dos unidades para asegurarse el implante. La incidencia de EICR es baja pero el riesgo de fallo o retraso de injerto es mayor.

Las CPH de la MO se utilizan tanto en el TPH autólogo como en el alogénico, pero en la actualidad la SP es la principal fuente de CPH. El mayor uso de las CPH de SP se relaciona con su relativa fa-



► **Figura 3.** Fuentes de células progenitoras hematopoyéticas.

cilidad de recolección, una recuperación hematopoyética más rápida tras su infusión y menos días de hospitalización en comparación con las CPH obtenidas de la MO, aunque los resultados de los dos tipos de trasplante son similares. Las CPH pueden infundirse en fresco o ser criopreservadas y almacenadas para su infusión posterior. Para su criopreservación, las CPH se procesan en un medio de cultivo que contiene un conservante, el dimetil sulfoxido, que permite su almacenamiento en nitrógeno líquido a -196°C hasta su utilización. En el TPH alogénico, las CPH suelen infundirse el mismo día de la recogida, pero en los TPH autólogos y en los de SCU las CPH se criopreservan y se descongelan el día de la infusión.

En función del *acondicionamiento empleado*, el TPH puede ser:

- **Mieloablativo (MAB).** El régimen de preparación utilizado produce una lesión irreversible de las células hematopoyéticas de la MO seguida de una pancitopenia muy intensa de la

que solo se recuperan con la infusión de las CPH del donante.

- **No mieloablativo (N-MAB).** El tratamiento de acondicionamiento utilizado es menos intenso, menos mielosupresor pero muy inmunosupresor, no se destruyen todas las células hematopoyéticas, la pancitopenia es de menor duración (aunque hay una linfopenia importante), pero los linfocitos T del donante, infundidos con el injerto, son capaces de desplazar la hematopoyesis del paciente consiguiendo finalmente que la hematopoyesis del donante predomine. Este proceso se escalona en dos tiempos; en una primera fase existe una quimera mixta (conviven CPH del receptor y del donante) y posteriormente los linfocitos T del donante son capaces de eliminar todas las células hematopoyéticas del paciente facilitando la hemopoyesis o quimera completa del donante.
- **De intensidad reducida.** Son los regímenes de preparación interme-

dios entre los mieloablativos y los no mieloablativos. Van seguidos de una pancitopenia prolongada y habitualmente requieren CPH de rescate del donante.

ASPECTOS TÉCNICOS DEL TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS

Fuentes de células progenitoras hematopoyéticas

Como se ha mencionado anteriormente, las fuentes de CPH para realizar un TPH son la MO, la SP y la SCU (**fig. 3**). Además de las CPH, en el producto infundido también se incluyen otras células como linfocitos T, células *natural killer* (NK), monocitos y células dendríticas. Las características de las células que componen el injerto constituyen el principal factor que determina la velocidad y la robustez de la reconstitución hematopoyética postrasplante. Este hecho es de especial relevancia porque las reacciones más importantes que presentan los pacientes, después de los trasplantes alogénicos, están fuertemente influenciadas por el número y la composición de las células del injerto, de tal manera que las reacciones aloinmunes más frecuentes observadas en los alotrasplantes, tales como la EICR, el EICT, la consecución de un quimerismo completo del donante y la recuperación inmunológica postrasplante, son diferentes en función de que la fuente de las células trasplantadas sea la MO, la SP o la SCU. Por esta razón, la elección del tipo de injerto para realizar un trasplante alogénico tiene una importante influencia en los resultados clínicos del TPH (**tabla IV**).

En los autotrasplantes el donante es el propio paciente y no se observa ninguna de las reacciones descritas en los alotrasplantes, siendo la SP la fuente utilizada en la mayoría de los casos.

La colecta de las CPH de la MO se realiza en el quirófano, con anestesia general, por punciones y aspiración del contenido medular a nivel de las crestas ilíacas posteriores. La colecta de las CPH de SP se realiza tras su movilización con factores de crecimiento, que permiten que las células rompan sus anclajes en la MO y se desplacen en gran número a la SP, circunstancia que se aprovecha para su recolección mediante leucoaféresis por una vía central. Habitualmente la movilización se realiza con factor de crecimiento granulocítico (*granulocyte-colony stimulating factor*, G-CSF) y otros agentes movilizadores como el plerixaflor, un antagonista del ligando CXCR4 que actúa sinérgicamente con el G-CSF y que se emplea en los pacientes que no movilizan bien con G-CSF. También en esos casos puede emplearse el G-CSF asociado a quimioterapia.

En los autotrasplantes, la recogida de CPH de SP presenta las ventajas de no precisar anestesia general, se realiza de forma ambulatoria, es más cómoda para el donante y, además, puede utilizarse en pacientes con fibrosis medular y en los que presentan contraindicación para la anestesia. La SCU se recoge en el momento del parto, se criopreserva y se almacena en los bancos de cordón, por lo que está disponible y es la que con mayor rapidez podemos utilizar; tiene el inconveniente de que el volumen recogido y el número de CPH es pequeño, por lo que puede representar algún problema en los adultos con una superficie corporal grande.

Como puede verse en la **tabla IV**, hay muchas características biológicas distintas entre las tres fuentes de células progenitoras. La más importante y la que más influye en los resultados clínicos del TPH es el número absoluto de células progenitoras y de células accesorias presentes en el inóculo. Aunque el porcentaje de células CD34+ es similar en las tres fuentes, el volumen de recolección

Tabla IV. Fuentes de células progenitoras hematopoyéticas, características diferenciales y selección en los alotrasplantes

Diferencias entre las fuentes de CPH

Fuente	Células CD34+	Células CD3+	EICRA/EICRC	Reconstitución inmune	Quimerismo
MO	2,4 (0,8-10,4) × 10 ⁶ /kg	23,8 (5,4-347) × 10 ⁶ /kg	+/+	+	+
SP/ G-CSF	7,6 (2,1-28) × 10 ⁶ /kg	279 (143-788) × 10 ⁶ /kg	+ / ++	++	++
SCU	> 7 × 10 ⁶	16 (4-35) × 10 ⁶	±/+	±	±

Selección de fuente de CPH para un alotrasplante

Fuente	Enfermedad neoplásica		Enfermedad no neoplásica	RIC	
	Fase precoz	Fase avanzada	Enfermedad		
MO	++	+	++	+	
SP	+	++	+	++	
SCU	±	+	±	±	

Relación entre el número células accesorias (T/NK/monocitos) en SP/MO: 10/1.

CPH: células progenitoras hematopoyéticas; EICRA: enfermedad injerto contra receptor aguda; EICRC: enfermedad injerto contra receptor crónica; G-CSF: factor de crecimiento granulocítico; MO: médula ósea; RIC: acondicionamiento de intensidad reducida; SCU: sangre de cordón umbilical; SP/G-CSF: sangre periférica movilizada con G-CSF.

en cada una de ellas es muy diferente, siendo de 100 ml en la SCU, 1 litro en la MO y 5-10 litros en la SP, y por tanto, el número total de CPH y de células accesorias también es muy diferente. En los autotrasplantes, el número absoluto de CPH influye en la rapidez y calidad del prendimiento.

El TPH de SP proporciona un implante más precoz que el de MO porque contiene un número mayor de progenitores CD34+ y de células accesorias, lo que en la práctica se traduce en un acortamiento

del periodo de aplasia, un menor número de días expuesto a las infecciones, un acortamiento de los días de hospitalización y un menor coste del trasplante, pero en el TPH de SP alogénico, al tener un mayor número de linfocitos, se incrementa el riesgo de EICR.

La SCU tiene una alta proporción de CPH CD34+ y, además, las poblaciones linfocitarias presentes son inmunológicamente inmaduras, lo que conlleva una menor inmunorreactividad y en la práctica se traduce en que la incidencia

de EICR es menor. Como contrapartida, el volumen de sangre total y el número total de células CD34+ es escaso, por lo que aumenta el riesgo de fallo de implante y la recuperación inmune es más lenta, lo que conlleva un incremento de las infecciones, particularmente víricas. La SCU tiene otras ventajas, como su disponibilidad inmediata, la ausencia de riesgo para el donante y que no vehicula enfermedades infecciosas. En los últimos años los bancos de SCU han aumentado el número y la calidad de las unidades almacenadas, lo que se ha traducido en un notable incremento de los trasplantes realizados con esta fuente de PH, particularmente en niños y en pacientes de minorías raciales o con HLA poco frecuentes.

En conjunto, la fuente de CPH es determinante en los resultados del TPH y por ello debemos elegir cuidadosamente la más adecuada para cada paciente dependiendo de sus características clínicas, el estado de la enfermedad y la disponibilidad de donante (**tabla IV**).

Extracción y conservación de las células progenitoras hematopoyéticas

Los métodos de extracción de CPH varían en función de la fuente:

- *Colecta de CPH de la MO.* Se realiza en el quirófano en condiciones estériles bajo anestesia general o raquídea, y consiste en realizar punciones aspirativas de sangre medular, a nivel de las crestas ilíacas posterosuperiores, hasta conseguir un volumen total de 800-1200 ml que contienen más de 3×10^8 células nucleadas/kg y más de 3×10^6 CD34+/kg. La sangre obtenida se deposita en bolsas heparinizadas y se filtra para eliminar los grumos

medulares y las esquirlas óseas. Las células obtenidas se pueden infundir directamente al paciente por una vía venosa central, o criopreservarlas para su infusión posterior. Los riesgos para el donante son mínimos.

- *Colecta de CPH de SP.* Las células progenitoras hematopoyéticas se recogen de la SP del donante. Como se ha comentado previamente, para conseguir una adecuada movilización de los PH desde la MO a la SP hay que administrar al donante G-CSF. En el caso de un paciente con una neoplasia al que se va a efectuar un autotrasplante, la movilización se puede realizar con G-CSF solo o en combinación con quimioterapia, ya que la MO en fase de regeneración tras quimioterapia libera una gran cantidad de células CD34+ a la SP. El G-CSF tiene pocos efectos secundarios, que se limitan a molestias musculoesqueléticas y cefalea. Si con el G-CSF no consigue movilizar un número suficiente de PH, se puede administrar el plerixafor, una molécula que rompe la unión del CXCR4 (un receptor de citocinas presente en la superficie de las CPH) a su ligando SDF-1 (factor derivado del estroma) presente en el estroma medular. Tras 4-5 días de movilización con G-CSF se recolectan las células por leucoaféresis utilizando las venas periféricas en un circuito cerrado (**fig. 3**). La sangre del donante, anticoagulada, circula por un separador celular que la centrifuga y separa los diferentes componentes celulares por gradiente de densidad. El separador celular deposita en una bolsa las células mononucleadas, que incluyen las células CD34+, y devuelve al donante el plasma, los eritrocitos y los leucocitos polimorfonucleares. En total, en un proce-

dimiento de aféresis circulan entre 10 y 20 l de sangre. La cantidad de células CD34+ que se obtiene mediante una o varias citaféresis de SP suele ser el doble de la obtenida con la aspiración de la MO.

- *Colecta de CPH de SCU.* En la SCU y de la placenta se encuentran CPH que tienen un gran potencial hematopoyético. Las ventajas de usar unidades de SCU para el trasplante alogénico, con respecto al empleo de las de MO o de SP, son la facilidad de obtención de CPH sin riesgo para el donante, la menor restricción en la compatibilidad en el sistema HLA, un menor riesgo de transmitir infecciones y la disponibilidad inmediata para su uso en trasplantes no emparentados. Las desventajas más importantes son el escaso número de CPH en una unidad de cordón umbilical, que limita el número de adultos que se puede beneficiar de este tipo de trasplante, y la imposibilidad de obtener de nuevo PH en los casos de fallo de implante. Menos del 10% de los trasplantes alogénicos de donante no emparentado se realizan con SCU.

La cantidad de células CD34+ que se infunde en el TPH alogénico de MO es de aproximadamente $3 \times 10^6/\text{kg}$ y los resultados clínicos del trasplante son mejores si se infunde una cantidad superior. En cambio, la cantidad de células CD34+ que se infunde en el TPH alogénico de progenitores obtenidos de SP es de aproximadamente $6 \times 10^6/\text{kg}$ y los resultados clínicos del trasplante no son mejores si se infunde una cantidad superior. Por tanto, en el contexto del trasplante alogénico la cantidad idónea de CD34+ se situaría entre los 3 y $6 \times 10^6/\text{kg}$. En el caso de SCU se requiere un mínimo de $2,5 \times 10^5/\text{kg}$ de CPH CD34+. En el TPH

autólogo, la cantidad de células CD34+ recogida puede ser muy escasa, sobre todo si el paciente ha recibido previamente una gran cantidad de fármacos mielotóxicos. Aunque no se conoce con precisión cuál es la cantidad mínima de células CD34+ para efectuar con éxito un TPH autólogo, se recomienda la infusión de más de $2 \times 10^6/\text{kg}$ de células CD34+ para asegurar un implante hematopoyético adecuado.

Tratamiento *in vitro* de las células stem

Tras la extracción de las CPH, el producto celular obtenido se puede procesar en el laboratorio con tres objetivos fundamentales:

- La eliminación de los linfocitos T responsables de la EICR.
- Hacer una selección positiva o negativa para seleccionar las células CD34 o eliminar las células tumorales.
- Eliminar los hematíes en caso de incompatibilidad de grupo ABO.

La eliminación o “depleción” de linfocitos T se utiliza en el TPH alogénico y disminuye significativamente la incidencia de EICR, pero aumenta paralelamente la probabilidad de recaída y de fallo del injerto. Otro método frecuentemente empleado es la selección de células CD34+. En este caso, se incuban las células progenitoras con un anticuerpo monoclonal anti-CD34 ligado a una vitamina (biotina) o a microesferas magnéticas. Después se pasa la mezcla por una columna con avidina (que se une fuertemente a la biotina) o una columna con un imán, con lo que las células CD34+ se quedan adheridas, y se separan del resto (selección positiva). En los casos en los que las células tumorales

tienen un marcador conocido se puede hacer algo parecido para eliminarlas (selección negativa).

Cuando existe incompatibilidad de grupo ABO entre donante y receptor, es necesario eliminar los hematíes incompatibles del producto celular antes de ser infundido, para evitar reacciones inmunohemolíticas.

Tratamiento de acondicionamiento (preparación del receptor)

El tratamiento de preparación o de acondicionamiento es fundamental para poder realizar un TPH. Tiene un doble objetivo: por un lado, conseguir una inmunosupresión adecuada para evitar el rechazo del injerto, y por otro, erradicar la enfermedad del paciente.

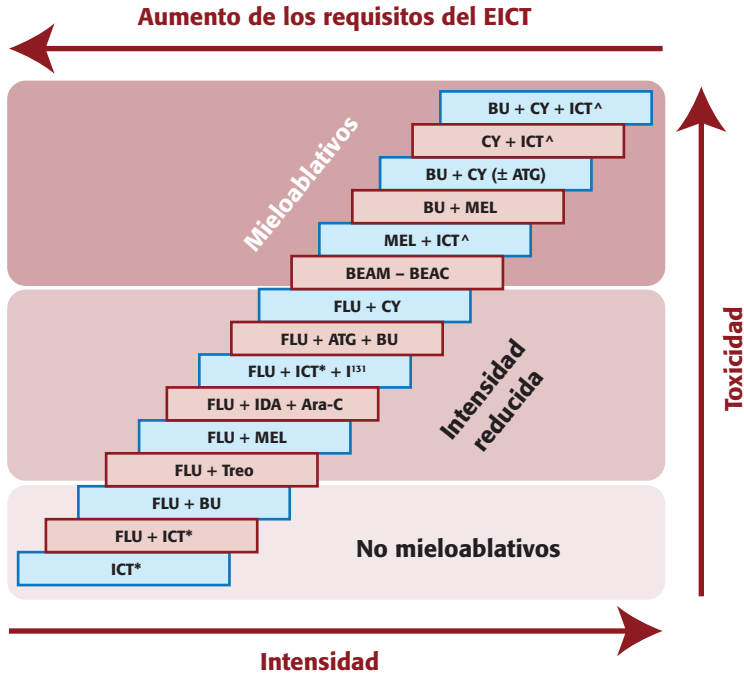
Son muchos los esquemas utilizados como preparación para un TPH, pero no hay un régimen estándar y la elección del acondicionamiento para un paciente concreto se basa en criterios clínicos considerando la enfermedad del paciente y el estado de la misma, la fuente de CPH, las comorbilidades del receptor y, en los alotrasplantes, las características del donante. En general, se utiliza uno o más quimioterápicos, combinados o no con ICT. En ocasiones se pueden usar anticuerpos monoclonales radiomarcados, por ejemplo, en el acondicionamiento de los síndromes linfoproliferativos B.

De acuerdo con el esquema de acondicionamiento utilizado, se identifican tres tipos diferentes de TPH: mieloablato, no mieloablato y de intensidad reducida. En general, la diferencia que hay entre unos y otros está relacionada con la toxicidad, que es proporcional a la intensidad de las dosis utilizadas (**fig. 4**). Los *regímenes mieloablativos* son los preferidos para los pacientes jóvenes sin comorbilidades y con enfermedad agresiva que precisan un TPH, tanto autólogo

como alogénico. Ejemplos clásicos son la ciclofosfamida a dosis altas con ICT, o la combinación de busulfán y ciclofosfamida. Producen una mielosupresión irreversible y una intensa pancitopenia de larga duración de la que solo se recuperan con la infusión de las CPH. Los *regímenes no mieloablativos* se utilizan en los pacientes que no son candidatos a los regímenes más intensos por la edad, la comorbilidad o la enfermedad que motiva el TPH. La mielosupresión no suele ser completa, pero los linfocitos T del donante son capaces de desplazar la hematopoyesis del paciente consiguiendo finalmente una quimera completa. Los *regímenes de intensidad reducida* son una categoría intermedia entre los mieloablativos y los no mieloablativos.

Quimerismo

Se define como la convivencia en la misma persona de dos poblaciones celulares que proceden de dos individuos genéticamente diferentes; en el caso de los trasplantes alogénicos son las células del donante y del receptor (quimera biológica). En la práctica se puede evaluar la eficacia del trasplante a través del prendimiento del injerto estudiando el quimerismo celular, que puede ser completo del donante, o mixto (donante/receptor). Como se expone más adelante, para demostrar el injerto de las CPH del donante o quimerismo, se estudian las variaciones genéticas entre donante y receptor antes y después del TPH. Normalmente, en los TPH mieloablativos, la recuperación de la hematopoyesis se hace con un quimerismo 100% del donante. Por el contrario, en los TPH no mieloablativos o de intensidad reducida, la recuperación de la hematopoyesis acontece en dos fases: en la primera existe un quimerismo mixto donante/receptor y en una segunda



► **Figura 4.** Regímenes de acondicionamiento utilizados en los trasplantes de progenitores hematopoyéticos.

Ara-C: arabinósido de citosina; ATG: globulina antitimocítica; BEAC: carmustina, etopósido, citarabina y ciclofosfamida; BEAM: carmustina, etopósido, citarabina y melfalán; BU: busulfán; CY: ciclofosfamida; EICT: efecto injerto contra tumor; FLU: fludarabina; I¹³¹: yodo 131; IDA: idarrubicina; ICT[^]: irradiación corporal total a dosis altas (8 a 12,3 Gy); ICT*: irradiación corporal total a dosis bajas (2 a 4 Gy); MEL: melfalán; Treo: treosulfán.

fase se consigue un quimerismo completo del donante (100%), para lo que en ocasiones es necesario recurrir a la infusión de linfocitos del donante (ILD). El control evolutivo de la enfermedad se realiza también estudiando el quimerismo, de tal manera que, cuando en un paciente se reduce o se pierde el quimerismo del donante, puede ser indicativo de recidiva de la neoplasia, y en estos casos puede estar justificada una nueva ILD. En los alotrasplantes, la ILD tiene un importante papel en el control y la eliminación de la enfermedad residual de los pacientes a través del EICT. Es importante destacar que no todas las enfer-

medades son igualmente susceptibles al EICT, y que este es más eficaz cuando existe poca enfermedad residual, o la recaída es incipiente y de crecimiento lento para permitir la activación y función citocida de las células T citotóxicas. En las neoplasias indolentes y con una baja enfermedad residual, el EICT es muy eficaz, pero en las neoplasias muy proliferativas o con mucha enfermedad, lo es menos. En los alotrasplantes realizados por enfermedades congénitas no neoplásicas no es necesario obtener un quimerismo completo del donante y la enfermedad se puede controlar con un quimerismo mixto.

Infusión de las células progenitoras hematopoyéticas

A las 24-48 horas de finalizar el régimen de acondicionamiento, se infunden las CPH, ya sea inmediatamente tras su recolección o tras descongelarlas si estaban criopreservadas. La infusión se realiza a través de un catéter venoso central de doble luz (catéter de Hickman), que resulta imprescindible para administrar todos los tratamientos quimioterápicos y antimicrobianos, el soporte transfusional, la alimentación parenteral y obtener todas las muestras para el adecuado control de los pacientes (**fig. 5**).

Demstración del injerto

Si el implante es eficaz, a las 2 semanas del TPH se identifican en la médula del receptor algunas células hematopoyéticas. A las 3-5 semanas del procedimiento, la reconstitución medular suele ser más o menos completa. En la SP, tras una intensa pancitopenia que sigue al acondicionamiento, se observa una progresiva recuperación, habitualmente a partir de la segunda semana en el caso del TPH de SP y de la tercera en el caso

del TPH de MO, hasta normalizarse al cabo de 1 o 2 meses.

Para demostrar que la reconstitución hematológica del TPH alogénico se debe realmente al implante medular del donante y no a la recuperación de la propia hematopoyesis del paciente se recurre al estudio de marcadores específicos del injerto. Estos ponen de relieve las diferencias genéticas, los polimorfismos del ácido desoxirribonucleico (ADN), entre el donante y el receptor. Tras el TPH alogénico las CPH tienen un origen genético del donante, distinto del resto de las células del organismo del receptor, situación que se denomina *quimera hematopoyética* y es indicativa del éxito del TPH. La quimera hematopoyética se pierde de forma completa o parcial cuando existe un rechazo del injerto o una recaída del proceso neoplásico por el que se efectuó el TPH.

INDICACIONES

Las principales indicaciones del TPH tanto autólogo como alogénico se exponen en la **tabla V**. Las indicaciones más frecuentes del TPH alogénico (alotrasplante) son en el tratamiento de las leucemias agudas, los síndromes mielo-



► **Figura 5.** Infusión de progenitores hematopoyéticos a través de una vía central (catéter de Hickman).

Tabla V. Indicaciones del alotrasplante y del autotrasplante de progenitores hematopoyéticos

Alotrasplante	Autotrasplante
Enfermedades adquiridas	
<ul style="list-style-type: none"> • Leucemias agudas (leucemia aguda mieloblástica y leucemia aguda linfoblástica) • Síndromes mielodisplásicos • Síndromes mieloproliferativos • Leucemia linfocítica crónica • Linfomas (Hodgkin y no Hodgkin) • Mieloma múltiple • Hemoglobinuria paroxística nocturna • Aplasia medular grave 	<ul style="list-style-type: none"> • Mieloma múltiple • Linfomas (Hodgkin y no Hodgkin) • Leucemias agudas • Amiloidosis • Enfermedades autoinmunes • Tumores sólidos: <ul style="list-style-type: none"> – Neuroblastoma – Tumores germinales – Sarcoma de Ewing – Sarcoma de partes blandas
Enfermedades congénitas	
<ul style="list-style-type: none"> • Inmunodeficiencia combinada grave • Talasemia mayor • Anemia de Fanconi • Anemia de Blackfan-Diamond • Neutropenia de Kostmann • Síndrome de Wiskott-Aldrich • Enfermedad granulomatosa crónica • Osteopetrosis • Otras inmunodeficiencias congénitas 	

displásicos y la aplasia medular grave. Las indicaciones más frecuentes del trasplante autólogo son el mieloma múltiple, los linfomas y algunos tumores sólidos.

La indicación del TPH en un paciente concreto es el paso más importante de todo el procedimiento. Debe ser personalizada para cada paciente y siempre hay que considerar los riesgos y beneficios potenciales del trasplante comparándolos con otras alternativas terapéuticas. La evaluación pretrasplante es un estudio sistematizado de las características de la enfermedad y su estado en el momento del TPH, del estado general y comorbilidades del paciente, y de otros factores como los dependientes del tipo de donante, la fuente de CPH, el acondi-

cionamiento o el estado psicosocial del paciente, que condicionan la indicación apropiada. Con objeto de que el balance riesgo/beneficio sea óptimo, los pacientes elegibles para un TPH deben tener una buena situación clínica con una adecuada capacidad funcional cardiopulmonar, hepática, renal y pocas o ninguna comorbilidad (**tabla VI**).

Índice de comorbilidad

Con el fin de predecir el riesgo de mortalidad relacionada con el trasplante se ha desarrollado el índice de comorbilidad específica (HCT-CI, del inglés *Hematopoietic Cell Transplantation-Specific Comorbidity Index*), que evalúa el impacto de las dife-

Tabla VI. Criterios de elegibilidad para un trasplante de progenitores hematopoyéticos

Variable	TPH autólogo	TPH alogénico mieloablativo		TPH alogénico no mieloablativo	
		Donante familiar	DNE	Donante familiar	DNE
Edad (años)	≤ 75	≤ 65	≤ 60	≤ 75	≤ 70
ECOG	≤ 2	≤ 2	≤ 2	≤ 3	≤ 3
Creatinina	≤ 2 mg/dl	≤ 2 mg/dl	≤ 2 mg/dl	≤ 2 mg/dl	≤ 2 mg/dl
Ecocardiograma	FE ≥ 50 %	FE ≥ 50 %	FE ≥ 50 %	FE ≥ 40 %	FE ≥ 40 %
PFH	≤ 5 veces VN	≤ 5 veces VN	≤ 5 veces VN	≤ 10 veces VN	≤ 10 veces VN
PFR	DLCO ≥ 50 % FEV ₁ ≥ 65 %	DLCO ≥ 35 % FEV ₁ ≥ 65 %	DLCO ≥ 35 % FEV ₁ ≥ 65 %	DLCO ≥ 35 % FEV ₁ ≥ 50 %	DLCO ≥ 35 % FEV ₁ ≥ 50 %
Enfermedad psiquiátrica	Valoración individual				

DLCO: capacidad de difusión pulmonar para el monóxido de carbono; DNE: donante no emparentado; ECOG: escala del Eastern Cooperative Oncology Group; FE: fracción de eyección; FEV₁: volumen espiratorio forzado en 1 segundo; PFH: pruebas de función hepática; PFR: pruebas de función respiratoria; VN: valor normal.

rentes comorbilidades del paciente en la mortalidad del procedimiento. Este índice de comorbilidad (IC) evalúa 17 comorbilidades y establece una puntuación final en función de la cual se distinguen tres grupos de riesgo, con diferentes porcentajes de mortalidad no debida a recaída (MNR) o relacionada con el TPH (MRT):

- Bajo riesgo (0 puntos): MNR del 14 % a los 2 años.
- Riesgo intermedio (1-2 puntos): MNR del 21 % a los 2 años.
- Alto riesgo (≥ 3 puntos): MNR del 41 % a los 2 años.

La puntuación global del IC del HCT-CI se puede identificar utilizando una calculadora que está disponible en la web en línea en www.hctci.org.

Otros factores adicionales a considerar son la edad y el estado de la enfermedad en el momento del trasplante. Recientemente se ha publicado un índice de comorbilidad compuesto HCT-CI/edad, que consiste en añadir un punto adicional al HCT-IC cuando el paciente tiene 40 años o más (**tabla VII**). Otros factores de riesgo pretrasplante, no incluidos en el IC, que influyen de forma aditiva sobre los anteriores son: el estado serológico frente a citomegalovirus (CMV), el *performance status*, la sobrecarga férrica y el grado de compatibilidad en los alotrasplantes con DNE.

Las indicaciones del TPH han ido cambiando a lo largo del tiempo, debido a las mejoras técnicas y a la incorporación de diferentes tipos de TPH. Por tal motivo, la Sociedad Europea de TPH

Tabla VII. Índice de comorbilidad HCT-CI incluyendo la edad

Comorbilidad	Definición	Puntuación
Arritmia	Fibrilación auricular o <i>flutter</i> . Síndrome del seno. Arritmia ventricular	1
Cardiopatía	Isquemia coronaria, ICC, IAM, FE \leq 50 %	1
Enfermedad inflamatoria intestinal	Enfermedad de Crohn: colitis ulcerosa	1
Diabetes	Antidiabéticos orales o insulín dependiente	1
Enfermedad cerebrovascular	AIT o ictus	1
Enfermedad psiquiátrica	Depresión o ansiedad que requiere tratamiento	1
Hepatopatía leve	Hepatitis crónica con bilirrubina entre N y 1,5 veces el VN o AST/ALT entre N y 2,5 veces el VN	1
Obesidad	IMC $>$ 35 kg/m ²	1
Infección	Que requiera tratamiento antimicrobiano más allá del día 0	1
Enfermedad reumatológica	LES, AR, polimiositis, enfermedad mixta del tejido conectivo, polimialgia reumática	2
Úlcera péptica	Que requiera tratamiento	2
Enfermedad renal (moderada/grave)	Creatinina $>$ 2 mg/dl. Diálisis o trasplante renal previo	2
Enfermedad pulmonar moderada	DLCO y/o FEV ₁ del 66-80 % o disnea de mínimos esfuerzos	2
Tumor sólido previo	Si ha requerido tratamiento, excluyendo el cáncer de piel distinto al melanoma	3
Valvulopatía cardíaca	Excepto el prolapso de la válvula mitral	3
Enfermedad pulmonar grave	DLCO y/o FEV ₁ $<$ 65 % o disnea de reposo o necesidad de oxigenoterapia	3
Hepatopatía (moderada/grave)	Cirrosis hepática con bilirrubina $>$ 1,5 el VN o AST/ALT $>$ 2,5	3
Edad	En pacientes con \geq 40 años, se añade un punto	1

Con la puntuación se establecen tres grupos de riesgo: bajo, intermedio y alto (véase texto).

AIT: ataque isquémico transitorio; AR: artritis reumatoide; ALT: alanina-transaminasa; AST: aspartato-aminotransferasa; DLCO: capacidad de difusión pulmonar para el monóxido de carbono; FE: fracción de eyección; FEV₁: volumen espiratorio forzado en 1 segundo; HCT-CI/age: *Hematopoietic Cell Transplantation-Specific Comorbidity Index*; puntuación incluyendo la edad; IAM: infarto agudo de miocardio; ICC: insuficiencia cardíaca congestiva; IMC: índice de masa corporal; LES: lupus eritematoso sistémico; VN: valor normal.

(EBMT, European Society for Blood and Marrow Transplantation) ha establecido una serie de recomendaciones basadas en datos científicos y opiniones de expertos, que revisa regularmente y cuya última actualización del año 2015 se expone en las **tablas VIII y IX**. En ellas la EBMT ha determinado las siguientes categorías de trasplante:

1. *Tratamiento estándar (S)*. Los resultados del TPH están bien establecidos y son favorables o superiores a las alternativas de tratamiento que no incluyen un TPH. En estos casos, los TPH se hacen de forma rutinaria en la mayoría de los centros. Sin embargo, el que un TPH puede estar aceptado de forma rutinaria no significa que necesariamente sea el tratamiento óptimo para un paciente concreto en todas las circunstancias clínicas.
2. *Opción clínica (OC)*. El valor del TPH no está claramente establecido en estos casos y, por lo tanto, se deben definir los criterios diagnósticos y de inclusión de pacientes de forma precisa, pero el TPH es una de las opciones reales para el tratamiento de estos pacientes. Lo adecuado sería redactar un protocolo de investigación clínica, aprobado por los comités éticos de los centros en los que se realice el estudio.
3. *En investigación (Inv.)*. Se incluyen en esta categoría aquellas situaciones clínicas en las que hay poca o ninguna experiencia internacional con el TPH. Los TPH se realizan en casos aislados o en series de pocos pacientes en unidades de trasplante con reconocimiento especial para el tratamiento de estas enfermedades. Esta categoría también incluye nuevas indicaciones en el tratamiento de una enfermedad en la que, en

una fase o estado diferente, puede ya estar indicado el TPH o la realización de protocolos de investigación clínica. Deben realizarse en las mismas condiciones que en (2).

4. *Generalmente no recomendado (GNR)*. En esta categoría están incluidas aquellas enfermedades, o alguna fase o estadio de las mismas, en las que convencionalmente los pacientes no son tratados con un TPH. También se incluyen estadios precoces de alguna enfermedad donde los resultados del tratamiento convencional son aceptablemente buenos y difíciles de superar con un trasplante, por lo que no se justifica el riesgo adicional de mortalidad relacionada con el mismo. Tampoco está recomendado un alo-TPH cuando la enfermedad está muy avanzada y las posibilidades de éxito son mínimas.

Aunque estas recomendaciones son muy útiles, no implican que un TPH deba siempre ser realizado según estas indicaciones o que no pueda realizarse para una recomendación no indicada.

En los pacientes adultos con tumores sólidos no está indicado el alotrasplante y en muy pocos casos podría considerarse como un procedimiento en investigación (Inv.). En estos mismos pacientes el autotrasplante se considera como una opción estándar (S) solo en los casos de tumores de células germinales refractarios al tratamiento de primera o segunda línea y en las recaídas. En el resto de los tumores sólidos el autotrasplante no suele estar indicado, pero puede representar una opción clínica (OC) o ser un procedimiento en investigación (Inv.) en tumores quimiosensibles si fallan los tratamientos iniciales. Las indicaciones del trasplante en niños con tumores sólidos se recogen en la **tabla IX**.

Tabla VIII. Indicaciones del trasplante de progenitores hematopoyéticos en adultos con enfermedades hematológicas y autoinmunes (recomendaciones de la European Society for Blood and Marrow Transplantation 2015)

Enfermedad	Estadio de la enfermedad	Tipo de trasplante			
		Alogénico			Autólogo
		Hermano HLA idéntico	DNE idéntico	Donante incompatible	
Leucemia mieloide aguda	• RC1 (bajo riesgo)	OC	Inv.	GNR	OC
	• RC1 (riesgo intermedio)	S	OC	Inv.	S
	• RC1 (alto riesgo)	S	S	OC	OC
	• RC2	S	S	OC	OC
	• RC3, recaída precoz	S	OC	Inv.	GNR
	• LMA-M3, persistencia molecular	S	OC	GNR	GNR
	• LMA-M3, RC2 molecular	S	OC	GNR	S
	• Enfermedad refractaria o recaída	OC	OC	Inv.	GNR
Leucemia aguda linfoblástica	• Ph (-) RC1 (riesgo estándar)	Inv.	GNR	GNR	OC
	• Ph (-) RC1 (alto riesgo)	S	S	OC	GNR
	• Ph (+) RC1	S	S	OC	OC
	• RC2, recaída precoz	S	S	OC	GNR
	• Enfermedad refractaria o recaída	OC	Inv.	Inv.	GNR
Leucemia mieloide crónica	• Fallo de inhibidores TK en 1ª FC	S	S	OC	GNR
	• FA o > 1ª FC	S	S	OC	Inv.
	• CB	S	S	OC	GNR
Mielofibrosis	• 1ª o 2ª (intermedio o alto riesgo)	S	S	S	GNR
Síndromes mielodisplásicos	• AR, CRDM, AREB (tipos 1 y 2)	S	S	S	GNR
	• LMA-2ª, RC1 o RC2	S	S	S	OC
	• Estadios más avanzados	S	S	S	GNR
Leucemia linfocítica crónica	• Mal pronóstico	S	S	Inv.	GNR
Linfomas no Hodgkin					
Linfoma B difuso de células grandes	• RC1 (IPI intermedio/alto riesgo)	GNR	GNR	GNR	OC
	• Recaída quimiosensible, ≥ RC2	OC	OC	Inv.	S
	• Recaída quimiosensible tras fallo de auto	S	S	OC	GNR
	• Enfermedad refractaria	OC	OC	Inv.	OC
Linfoma de células del manto	• RC1	Inv.	Inv.	GNR	S
	• RC/RP > 1, sin auto previo	OC	OC	Inv.	S
	• RC/RP > 1, con auto previo	S	S	OC	GNR
	• Enfermedad refractaria	OC	OC	Inv.	GNR
Linfoma folicular	• RC1 (intermedio/mal pronóstico)	GNR	GNR	GNR	Inv.
	• Enfermedad quimiosensible, ≥ RC2	OC	OC	GNR	S
	• ≥ RC2, después del fallo de auto	S	S	Inv.	GNR
	• Enfermedad refractaria	OC	OC	OC	GNR

(continúa en página siguiente)

Tabla VIII. Indicaciones del trasplante de progenitores hematopoyéticos en adultos con enfermedades hematológicas y autoinmunes (recomendaciones de la European Society for Blood and Marrow Transplantation 2015)

Enfermedad	Estadio de la enfermedad	Tipo de trasplante			
		Alogénico			Autólogo
		Hermano HLA idéntico	DNE idéntico	Donante incompatible	
Macroglobulinemia Waldenström	<ul style="list-style-type: none">• RC1• Recaída quimiosensible, ≥ RC2• Mal pronóstico	GNR GNR OC	GNR GNR OC	GNR GNR Inv.	Inv. OC GNR
Linfoma de células T	<ul style="list-style-type: none">• RC1• Enfermedad quimiosensible, ≥ RC2• Enfermedad refractaria	OC S OC	OC S OC	GNR OC OC	OC OC GNR
Linfoma T cutáneo primario	<ul style="list-style-type: none">• Estadios I-IIA (EORTC/ISCL)• Estadios IIB-IV (EORTC/ISCL), avanzados	GNR OC	GNR OC	GNR Inv.	GNR GNR
Linfoma de Hodgkin					
	<ul style="list-style-type: none">• RC1• Enfermedad quimiosensible, sin auto previo• Enfermedad quimiosensible, con auto previo• Enfermedad refractaria	GNR Inv. S Inv.	GNR Inv. S Inv.	GNR GNR OC Inv.	GNR S OC OC
Mieloma múltiple		OC	OC	GNR	S
Amiloidosis primaria		OC	OC	GNR	OC
Aplasia medular grave adquirida	<ul style="list-style-type: none">• Al diagnóstico• Recaída, refractaria	S S	OC (adultos) S	GNR OC	NA NA
Hemoglobinuria paroxística nocturna	<ul style="list-style-type: none">• Al diagnóstico• Recaída, refractaria	S S	OC S	GNR OC	NA NA
Aplasia medular grave constitucional	<ul style="list-style-type: none">• Anemia de Fanconi• Disqueratosis congénita	S S	S S	OC OC	NA NA
Enfermedades autoinmunes					
Citopenias inmunes		OC	OC	-	OC
EM, ES, LES		Inv.	GNR	-	OC
AR, enfermedad de Crohn		GNR	GNR	-	OC

Indicaciones: S: tratamiento estándar; OC: opción clínica; Inv.: en investigación; GNR: generalmente no recomendado; NA: no aplicable.

AR: anemia refractaria; AREB: anemia refractaria con exceso de blastos; CB: crisis blástica; CRDM: citopenia refractaria con displasia multilinea; DNE: donante no emparentado; EM: esclerosis múltiple; ES: esclerosis sistémica (esclerodermia sistémica); FA: fase de aceleración; FC: fase crónica; HLA: antígeno leucocitario humano; LES: lupus eritematoso sistémico; LMA: leucemia mieloide aguda; RC: remisión completa; TK: tirosinasa.

Tabla IX. Indicaciones del trasplante de progenitores hematopoyéticos en niños con enfermedades hematológicas, autoinmunes y tumores sólidos (recomendaciones de la European Society for Blood and Marrow Transplantation 2015)

Enfermedad	Estadio de la enfermedad	Tipo de trasplante			
		Alogénico			Autólogo
		Hermano HLA idéntico	DNE idéntico	Donante incompatible	
Leucemia mieloide aguda	<ul style="list-style-type: none"> • RC1 (bajo riesgo) • RC1 (alto riesgo) • RC1 (muy alto riesgo) • RC2 • > RC2 	GNR S S S S	GNR OC S S OC	GNR OC OC S OC	GNR OC OC OC GNR
Leucemia aguda linfoblástica	<ul style="list-style-type: none"> • RC1 (bajo riesgo) • RC1 (alto riesgo) • RC2 • > RC2 	GNR S S S	GNR S S S	GNR OC OC OC	GNR GNR GNR GNR
Leucemia mieloide crónica	<ul style="list-style-type: none"> • FC • FA 	OC OC	OC OC	OC OC	GNR GNR
Linfomas no Hodgkin	<ul style="list-style-type: none"> • RC1 (bajo riesgo) • RC1 (alto riesgo) • RC2 	GNR OC S	GNR OC S	GNR OC OC	GNR OC OC
Enfermedad de Hodgkin	<ul style="list-style-type: none"> • RC1 • 1ª recaída, RC2 	GNR OC	GNR OC	GNR OC	GNR S
Síndromes mielodisplásicos		S	S	OC	GNR
Enfermedades congénitas					
Inmuno-deficiencias primarias		S	S	S	NA
Talasemia		S	OC	OC	NA
Drepanocitosis (alto riesgo)		S	OC	OC	NA
Aplasia medular/ Anemia de Fanconi		S	S	OC	NA
Anemia de Blackfan-Diamond		S	S	OC	NA
Enfermedad granulomatosa crónica		S	S	OC	NA
Síndrome de Kostmann		S	S	OC	NA

(continúa en página siguiente)

Tabla IX. Indicaciones del trasplante de progenitores hematopoyéticos en niños con enfermedades hematológicas, autoinmunes y tumores sólidos (recomendaciones de la European Society for Blood and Marrow Transplantation 2015)

Enfermedad	Estadio de la enfermedad	Tipo de trasplante			
		Alogénico			Autólogo
		Hermano HLA idéntico	DNE idéntico	Donante incompatible	
Síndrome de Hurler (MPS-1H)		S	S	OC	NA
Síndrome de Hurler grave		GNR	GNR	GNR	NA
Síndrome de Maroteaux-Lamy (MPS1-VI)		OC	OC	OC	NA
Osteopetrosis		S	S	S	NA
Otras enfermedades de depósito		GNR	GNR	GNR	NA
Enfermedades autoinmunes		OC	OC	GNR	OC
Tumores sólidos					
De células germinales		OC	OC	OC	OC
Sarcoma de Ewing, alto riesgo > RC1		Inv.	Inv.	Inv.	S
Sarcoma de tejidos blandos, alto riesgo > RC1		Inv.	Inv.	Inv.	OC
Neuroblastoma, alto riesgo		OC	Inv.	Inv.	S
Neuroblastomas > RC1		OC	Inv.	Inv.	S
Tumor de Wilms		GNR	GNR	GNR	OC
Sarcoma osteogénico		GNR	GNR	GNR	Inv.
Tumores cerebrales		GNR	GNR	GNR	OC

Indicaciones: S: tratamiento estándar; OC: opción clínica; Inv.: en investigación; GNR: generalmente no recomendado; NA: no aplicable.

DNE: donante no emparentado; FA: fase de aceleración; FC: fase crónica; HLA: antígeno leucocitario humano; RC: remisión completa.

Tabla X. Complicaciones del trasplante de progenitores hematopoyéticos

Complicaciones precoces

- Insuficiencia medular
- Mucositis
- Fallo de injerto
- Síndrome de obstrucción sinusoidal (enfermedad venooclusiva hepática)
- Neumonitis intersticial
- Enfermedad del injerto contra el receptor aguda
- Neurotoxicidad
- Cardiotoxicidad

Complicaciones tardías

- Enfermedad del injerto contra el receptor crónica
- Inmunodeficiencia: infecciones
- Trastornos endocrinos: hipotiroidismo, esterilidad, trastornos del crecimiento
- Trastornos oculares: cataratas, síndrome seco
- Enfermedad pulmonar: obstructiva (bronquiolitis obliterante) y restrictiva
- Autoinmunidad exacerbada: anemia hemolítica autoinmune, púrpura trombocitopénica idiopática, etc.
- Enfermedad ósea: osteoporosis, necrosis aséptica
- Recaída de la enfermedad de base
- Segundas neoplasias

COMPLICACIONES DEL TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS

Son consecuencia de la toxicidad del acondicionamiento sobre los órganos y tejidos, y de los problemas inmunológicos derivados del aloinjerto en el caso del trasplante alogénico. Aunque hay que considerarlas como un todo, las complicaciones derivadas del TPH se clasifican en precoces y tardías según su relación temporal con el trasplante (**tabla X**).

Complicaciones precoces

Aplasia medular y mucositis

La administración de altas dosis de quimioterapia y radioterapia provoca una insuficiencia medular de duración variable en función del tipo de acondicionamiento. El implante del injerto, conside-

rando como tal la aparición en la SP de cifras de leucocitos neutrófilos superiores a $0,5 \times 10^9/l$ y de plaquetas superiores a $20 \times 10^9/l$, suele evidenciarse entre la segunda y la cuarta semanas postrasplante, dependiendo, entre otros factores, del número de CPH, de la fuente utilizada y/o del uso de factores de crecimiento hematopoyético (G-CSF) postrasplante. Durante el periodo de neutropenia intensa y hasta que se alcance el prendimiento del injerto, debe protegerse al paciente de las infecciones con diferentes medidas que incluyen su aislamiento en habitaciones con filtros HEPA (*high efficiency particulate air*) con aire limpio a presión positiva, la utilización de mascarillas por parte del personal que esté en contacto con el paciente y una terapia antiinfecciosa adecuada. Además se requieren transfusiones de hematíes y/o plaquetas, y otras terapias de soporte, que se han detallado en el capítulo 23. En los tras-

plantes con acondicionamiento de intensidad reducida (AIR), la aplasia es menos intensa y de menos duración y, por tanto, la necesidad de soporte transfusional, mucho menor.

La mucositis orofaríngea se caracteriza por la aparición de úlceras bucales que pueden ser muy dolorosas y requerir el uso de narcóticos. La mucositis ocasiona dolor abdominal y diarrea, impidiendo la alimentación por vía oral, lo que en ocasiones hace necesario el uso de nutrición parenteral. Además, la rotura de la barrera mucosa favorece la entrada al torrente circulatorio de gérmenes endógenos de la orofaringe (grampositivos) y el colon (gramnegativos) o moléculas derivadas de dicha flora como lipopolisacáridos, siendo la causa más común de fiebre y pudiendo ocasionar bacteriemia. Para su tratamiento, son importantes la monitorización de los balances, la reposición hidroelectrolítica, una dieta adecuada baja en bacterias, la profilaxis antibiótica y los analgésicos. También pueden verse afectadas la mucosa genitourinaria, particularmente si se emplea ciclofosfamida en dosis altas, que puede producir cistitis hemorrágica, la cual se previene con hiperhidratación y el em-

pleo de mesna, y la mucosa pulmonar (véase capítulo 23).

Ya se ha comentado que durante este periodo las medidas de soporte proporcionadas por un equipo con experiencia en unidades especializadas de trasplante resultan cruciales para la supervivencia del paciente.

Problemas infecciosos

El paciente sometido a TPH padece una profunda inmunosupresión a la que contribuyen diversos factores: el tratamiento de acondicionamiento, la enfermedad de base y la EICR y su tratamiento, entre otros. Todo ello, además de la rotura de las barreras mucosas, favorece en gran medida el desarrollo de infecciones graves por gérmenes oportunistas que pueden ser mortales hasta en el 5-10% de los pacientes. La frecuencia temporal de las infecciones postrasplante puede verse en la **tabla XI**.

- **Días 0 a +30.** En los días siguientes al trasplante y hasta que se produce el prendimiento del injerto, las infecciones están facilitadas por la intensa neutropenia (granulocitos

Tabla XI. Características de las infecciones asociadas al trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos

Tipo de infección	Bacterias Gram+ y Gram-VHS <i>Candida/Aspergillus</i>	CMV <i>Aspergillus</i> <i>P. jirovecii/Toxoplasma</i>	Bacterias encapsuladas VVZ/CMV <i>P. jirovecii/Toxoplasma</i>
Día post-alo-TPH	Días 0 a +30	Días +30 a +100	> 100 días
Problema clínico subyacente	Neutropenia Mucositis	Enfermedad del injerto contra el receptor aguda	Enfermedad del injerto contra el receptor crónica Inmunodeficiencia

Alo-TPH: trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos; CMV: citomegalovirus; VHS: virus del herpes simple; VVZ: virus de la varicela-zóster.

$< 0,5 \times 10^9/l$) y por la mucositis orofaríngea y gastrointestinal, y son fundamentalmente bacterianas y micóticas, aunque también puede existir reactivación del virus herpes simple, especialmente en la mucosa bucal, lo que hace necesario el uso de aciclovir profiláctico. Antes del uso generalizado de catéteres intravenosos y de profilaxis antimicrobianas, las infecciones se debían fundamentalmente a gérmenes gramnegativos, pero actualmente los gérmenes grampositivos, especialmente estafilococos coagulasa negativos, son los más comunes. Durante esta fase, las infecciones fúngicas suelen ser por *Candida* y en menor frecuencia por *Aspergillus*. La forma clínica más habitual es la candidiasis oral y esofágica. Menos común, aunque mucho más graves, son las candidiasis sistémicas o la aspergilosis pulmonar.

- **Días +30 a +100.** Durante este periodo, la función medular se ha recuperado, alcanzando cifras normales de granulocitos y plaquetas; sin embargo, persiste una profunda depresión de la inmunidad adquirida, tanto humoral como celular, debido a que la recuperación de cifras y sobre todo de la funcionalidad normal de los linfocitos es más lenta, y, en el caso del trasplante alogénico, al uso de fármacos inmunosupresores. Además, es el momento en el que suele aparecer la EICR aguda, que precisa un tratamiento con esteroides, lo que aumenta la situación de inmunosupresión. Durante este periodo hay que tener especial precaución con las infecciones por CMV y por hongos como *Aspergillus* y *Pneumocystis jirovecii*, o por microorganismos oportunistas como *Toxoplasma*.
- **Pasados más de 100 días.** El riesgo de infección en este momento es

inferior a los periodos anteriores y varía de un paciente a otro, dependiendo de cómo se esté normalizando su respuesta inmunitaria y de la presencia o no de EICR crónica y su tratamiento. En el contexto de la EICR crónica, las infecciones bacterianas por otros gérmenes encapsulados son frecuentes. También persiste un mayor riesgo de infecciones víricas, especialmente del grupo herpes zóster y otros microorganismos oportunistas como *P. jirovecii*.

En cada periodo del trasplante, particularmente el alogénico, se establecen unas medidas profilácticas encaminadas a disminuir la tasa de infecciones. Es habitual (aunque discutida) la profilaxis antibacteriana con antibióticos de amplio espectro como las quinolonas durante la neutropenia. La profilaxis antivírica se realiza con aciclovir, y la antifúngica, con derivados azólicos. La monitorización de la infección citomegálica mediante técnicas de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y de la infección por *Aspergillus* con el galactomanano junto con las técnicas de imagen sirve de guía para implementar tratamientos precoces con ganciclovir y voriconazol o anfotericina B, respectivamente. Finalmente, se administra profilaxis con trimetoprim-sulfametoxazol mientras el paciente reciba tratamiento inmunosupresor.

Estas medidas han contribuido a disminuir la alta morbilidad de este tipo de infecciones y deben mantenerse mientras perdure la inmunosupresión debida a la EICR y su tratamiento.

Fallo de injerto o rechazo

Entendemos por *fallo de injerto*, *fallo de implante* o *rechazo*, la incapacidad de las CPH trasplantadas para reconstituir la hematopoyesis y la inmunidad en el recep-

tor, y se distinguen el fallo de injerto primario, cuando nunca se recuperan los neutrófilos y las plaquetas, y el secundario, si aparecen inicialmente y luego se pierden.

Además de efectuar hemogramas diarios para confirmar el aumento de granulocitos, hematíes y plaquetas, en el caso de los trasplantes alogénicos se realizan estudios de quimerismo para comprobar si la reconstitución hematopoyética procede del donante (quimera completa), del receptor o de ambos (quimera mixta). Para ello, antes del trasplante se identifican polimorfismos en el ADN de las células, que son diferentes entre el donante y el receptor. Tras el trasplante, y una vez alcanzado el injerto, se vuelven a estudiar los citados polimorfismos mediante técnicas de PCR. La quimera mixta puede ser indicativa de fallo de injerto y/o de recaída de la enfermedad de base.

El fallo de injerto puede ser consecuencia de la infusión de un número insuficiente de CPH, o de alguna subpoblación linfocitaria necesaria para el implante. También puede estar ocasionado por un microambiente medular inadecuado en el receptor (por ejemplo, fibrosis medular). El fallo de injerto es indistinguible del rechazo, pero este último se debe a las células inmunocompetentes del receptor, que reconocen como extrañas las CPH infundidas y las eliminan. El rechazo es la otra imagen del espejo de la EICR, que veremos a continuación, y la incidencia de ambos está en relación inversa con el grado de compatibilidad HLA.

La incidencia de fallo del injerto es mayor en los pacientes con aplasia medular y en los pacientes que reciben acondicionamientos no mieloablativos o un injerto deplecionado de linfocitos T. También es más frecuente en los trasplantes con incompatibilidad HLA (DNE, haploidenticos) y en los que se infunden pocas células CD34+ (SCU). Su prevención incluye el incremento de la inmunosupresión, añadiendo glo-

bulina antitimocítica (ATG) al régimen de acondicionamiento. El tratamiento se basa en la administración de factores de crecimiento y, si no hay respuesta, en la realización de un segundo trasplante.

Síndrome de obstrucción sinusoidal o enfermedad venooclusiva hepática

El síndrome de obstrucción sinusoidal (SOS) o enfermedad venooclusiva hepática (EVOH) se trata de una hepatopatía tóxica potencialmente fatal provocada por la lesión del endotelio sinusoidal, que se descama y obstruye la circulación hepática, dañando las vénulas centrolobulares de los hepatocitos. Se caracteriza por la tríada de hepatomegalia dolorosa, ictericia y retención de líquidos con aumento de peso. Su incidencia es variable y oscila desde el 30% en sujetos con hemopatías malignas sometidos a alo-TPH al 5% en los trasplantes autólogos. Es más frecuente en los pacientes con hepatopatía previa y en los que reciben acondicionamientos muy intensivos, así como en los individuos con variantes polimórficas del gen de la glutatión S-transferasa, que altera el metabolismo del busulfán y de la ciclofosfamida. La lesión histológica típica se produce en la zona 3 del acino hepático, un área pobre en glutatión que habitualmente protege a las células endoteliales y a los hepatocitos de los radicales libres producidos por la acción de los citostáticos. En la patogenia se ha implicado la liberación por parte del endotelio dañado de factores V y VIII y otras sustancias procoagulantes, así como la depleción del glutatión. Los síntomas y signos de la EVOH suelen desarrollarse dentro de las primeras 3 semanas postrasplante. Cursa con: 1) hepatomegalia dolorosa debida a la obstrucción del flujo sanguíneo intrahepático; 2) retención hídrica que ocasiona incremento de peso y ascitis en las formas más graves, y 3) ictericia (bili-

rrubina > 2 mg/dl). No es infrecuente la trombopenia. El diagnóstico es clínico en base a la presencia de los signos previamente indicados, si bien la ecografía con doppler puede ser útil mostrando alteraciones del flujo suprahepático. La biopsia hepática transyugular que permitiría un diagnóstico definitivo no suele llevarse a cabo por los riesgos inherentes a la técnica en este grupo de pacientes.

Mientras que las formas leves y moderadas de la EVOH se controlan adecuadamente con restricción hídrica, las formas graves tienen una elevada mortalidad y precisan tratamiento con defibrótido, un fármaco con propiedades antiinflamatorias y trombolíticas.

Neumonía intersticial idiopática

Se define como una neumonitis con afectación histológica del intersticio pulmonar, donde se aprecia un infiltrado variable de células mononucleadas, edema, fibrosis y exudado alveolar. Suele ocurrir en los primeros 3-4 meses del TPH y produce una tasa de mortalidad superior al 60%.

Desde el punto de vista clínico, se caracteriza por fiebre, tos no productiva, disnea e hipoxia, junto a un patrón radiológico intersticial bilateral en la radiografía de tórax. La auscultación pulmonar en los primeros momentos puede ser normal o mostrar solo algunos estertores crepitantes aislados. Funcionalmente, la capacidad de difusión gaseosa se altera precozmente.

El diagnóstico de neumonitis intersticial idiopática es clínico-radiológico y se debe recurrir a las técnicas complementarias invasivas necesarias para descartar una etiología infecciosa, particularmente la neumonitis por CMV. Es importante realizar un diagnóstico etiológico precoz, mediante lavado broncoalveolar y/o biopsia pulmonar.

Entre los factores de riesgo se encuentran el empleo de radioterapia en el acondicionamiento, el trasplante alogénico y la EICR aguda, lo que sugiere que el pulmón puede ser un órgano diana del ataque de los linfocitos del donante. El tratamiento se basa en las medidas de soporte generales para controlar la insuficiencia respiratoria, los esteroides y el etanercept, un inhibidor del factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α).

La neumonitis intersticial suele darse en el alo-TPH y es poco frecuente en el autólogo. Sin embargo, en este último se ha descrito un cuadro clínico similar ocasionado por una hemorragia difusa alveolar.

Enfermedad del injerto contra el receptor aguda

Se trata de la complicación más característica del alo-TPH, aunque no es exclusiva de este (**tabla XII**), y es consecuencia del reconocimiento y la destrucción por parte de los linfocitos T del donante de antígenos extraños en el receptor. Afecta fundamentalmente a tres órganos diana: la piel, el tubo digestivo y el hígado. En estos órganos, especialmente en el tubo digestivo, el daño tisular producido por el régimen de acondicionamiento y por las bacterias que invaden la mucosa intestinal produce la liberación de citocinas proinflamatorias (TNF- α , interleucina [IL] 1, IL-6, IL-12), que activan las células dendríticas del receptor y atraen a neutrófilos, monocitos y eosinófilos, que incrementan el daño tisular. En este contexto, las células dendríticas activadas del receptor exponen los péptidos antígenicos capturados en la mucosa intestinal a los linfocitos T del donante, que los reconoce como extraños, y se inicia así su activación y proliferación. Los linfocitos T *helper* reaccionan frente a las moléculas HLA alogénicas liberando nuevas

Tabla XII. Situaciones en las que puede desarrollarse una enfermedad del injerto contra el receptor

- Trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos
- Transfusión de productos sanguíneos que contengan linfocitos viables en situaciones de inmunodeficiencia:
 - Inmunodeficiencias congénitas
 - Prematuros
 - Linfomas
 - Leucemias
 - Trasplante autólogo
 - Tumores sólidos
 - Sida
 - Tratamiento con fludarabina

citocinas (IL-2, interferón gamma [IFN- γ]) que estimulan aún más su expansión y activan otras células como los linfocitos T citotóxicos y NK, que son las células efectoras del daño tisular en la EICR aguda (**fig. 6**). Aunque existen mecanismos de control como las células reguladoras CD4+CD25+, estas se encuentran inhibidas y ello permite que las células T activadas entren en la circulación y emigren a la piel, el hígado y el tubo digestivo. La EICR aguda es una complicación grave y puede llegar a ser fatal en el 10-15 % de los pacientes.

Manifestaciones clínicas

La EICR aguda afecta en torno al 50 % de los pacientes sometidos a alo-TPH y se caracteriza por exantema cutáneo, alteración de la función hepática y diarrea. Además, provoca una profunda inmunosupresión y la reactivación de virus latentes, y afecta de forma adversa a otras complicaciones del TPH.

La EICR aguda suele aparecer entre la segunda y la décima semanas tras el trasplante, aunque puede ser más precoz. Su incidencia aumenta en proporción directa con la disparidad en el sistema HLA entre el donante y el receptor, así como con la edad, y también es mayor en los

pacientes que no reciben una adecuada profilaxis de la EICR aguda, en los CMV seropositivos y en los receptores varones cuyo donante es una mujer, en particular si esta se ha inmunizado previamente, ya sea por transfusiones o por embarazos.

Cabe distinguir varios grados de EICR aguda, dependiendo de la afectación de los diferentes órganos y de su gravedad (**tabla XIII**):

- *Piel.* Las manifestaciones dérmicas son con frecuencia las primeras en aparecer, en forma de un exantema maculopapuloso y pruriginoso que afecta a las palmas de las manos, a las plantas de los pies, a la cara, a la zona retroauricular y a la parte superior del tronco, extendiéndose posteriormente a toda la superficie corporal (**fig. 7**). En los casos graves las lesiones confluyen y se forman ampollas, y puede producirse exfoliación y descamación (necrólisis epidérmica). Los cambios histológicos iniciales son la vacuolización y la necrosis de queratinocitos aislados (células apoptóticas) en la capa basal de la epidermis, con escasa infiltración linfocitaria. A medida que la enfermedad progresa, aumenta el

- **Hígado.** Es típica la aparición de ictericia, con una marcada elevación de la bilirrubina, menos intensa de la fosfatasa alcalina y una alteración leve de las transaminasas. Es un patrón de colestasis intrahepático característico. Es necesario establecer el diagnóstico diferencial con otras causas de hepatitis que, de hecho, pueden aparecer simultáneamente,

como la hepatitis viral (particularmente por CMV) o tóxica por fármacos; no obstante, es rara la insuficiencia hepática grave. En contraste con la hepatopatía de la EVOH, la afectación hepática de la EICR suele aparecer a partir de la tercera semana del trasplante y no cursa con aumento de peso. El cuadro histológico en el hígado se caracteriza por la necrosis de las células de los conductillos biliares y por infiltración linfocitaria.



**Tabla XIII. Gradación clínica de la enfermedad del injerto
contra el receptor aguda**

Estadio	Piel (exantema)	Hígado (bilirrubina)	Intestino (diarrea, volumen)
1	Exantema maculopapular < 25 % de la SC	2-3 mg/dl	> 500-1.000 ml/día
2	Afectación del 25-50% de la SC	> 3-6 mg/dl	1.000-1.500 ml/día
3	Generalizado	> 6-15 mg/dl	> 1.500 ml/día
4	Generalizado con vesículas y descamación	> 15 mg/dl	Dolor abdominal grave con o sin íleo
Grado I	Estadios 1-2	Estadio 0	Estadio 0
Grado II*	Estadios 1-3	Estadios 1	Estadios 1
Grado III	Estadios 2-3	Estadios 2-3	Estadios 2-3
Grado IV*	Estadios 2-4	Estadios 2-4	Estadios 2-4

*Un grado II o superior requiere afectación de más de un órgano; por ejemplo, piel más hígado y/o intestino. Un grado IV requiere un deterioro grave del estado general.
SC: superficie corporal.



► **Figura 7.** Exantema palmoplantar típico de la enfermedad del injerto contra el receptor aguda

• *Tubo digestivo.* La principal consecuencia de la EICR intestinal es una intensa diarrea exudativa que puede superar los 10 l/día. En los casos graves existe un acusado dolor abdominal tipo retortijón. Cuando se afecta el tubo digestivo superior, predominan la anorexia, las náuseas

y vómitos persistentes. La biopsia de la mucosa antral o rectal muestra necrosis aislada de las células de las vellosidades intestinales, con formación de microabscesos y una infiltración linfocitaria variable en la lámina propia. La afectación puede producirse en todas las zonas del

tubo digestivo y progresar hasta una descamación generalizada de la mucosa gastrointestinal con hemorragias incoercibles o íleo paralítico.

Diagnóstico y tratamiento

El diagnóstico se basa en el hallazgo de las manifestaciones clínicas, aunque es muy recomendable confirmarlo mediante la biopsia de algún órgano diana, generalmente la piel.

Habida cuenta de la elevada incidencia y morbimortalidad de la EICR aguda, es obligada la administración de profilaxis, que se realiza habitualmente con la combinación de metotrexato (cuatro dosis por vía intravenosa) y ciclosporina A o tacrolimus (diaria, durante 6-9 meses). También puede emplearse la depleción de linfocitos T, *in vitro* o *in vivo*, mediante la infusión de ATG o anticuerpos monoclonales. La depleción de linfocitos T es muy eficaz en la prevención de la EICR aguda, pero incrementa el riesgo de fallo de injerto, la tasa de recaídas y de infecciones, por lo que se suele reservar para los TPH con mayor disparidad HLA, como el trasplante de DNE o el haploidentico. Otras estrategias profilácticas se basan en el uso de sirolimus o ciclofosfamida postrasplante, entre otros.

El tratamiento de la EICR aguda también se basa en la administración de agentes inmunosupresores. Los fármacos de elección son los esteroides, que se emplean de forma tópica cuando hay afectación exclusiva y poco extensa de la piel, o intravenosos en dosis altas (metilprednisolona, 2 mg/kg/día durante al menos 14 días, con reducción paulatina) si la afectación de la piel es más extensa o hay más órganos implicados (EICR de grado II o superior). Además, se mantiene la profilaxis con ciclosporina. La respuesta es poco satisfactoria en más de la mitad de los pacientes, por lo que suele ser necesario el empleo de otros

inmunosupresores, como la fotoaféresis extracorpórea, los anticuerpos monoclonales (anti-CD3, anti-IL-2, anti-TNF), el micofenolato mofetilo, el ruxolitinib o la pentostatina, entre otros. Estos tratamientos incrementan la inmunosupresión y predisponen al paciente a infecciones fatales.

Complicaciones tardías del trasplante de progenitores hematopoyéticos

Pueden verse en la **tabla X**. Algunas de estas complicaciones, como las alteraciones endocrinas y las cataratas, están ligadas al empleo de la ICT. En los niños, particularmente los menores de 5 años, pueden producirse trastornos del crecimiento y del aprendizaje, por lo que en ellos se aconsejan esquemas de acondicionamiento con quimioterapia sola. A continuación expondremos la complicación tardía más característica del aloTPH, que es la EICR crónica.

Enfermedad del injerto contra el receptor crónica

La EICR crónica difiere de la forma aguda tanto en la distribución de sus órganos diana como en el curso y en la presentación clínica. Los mecanismos patogénicos implicados en ambos procesos son distintos, ya que en la EICR crónica subyace la pérdida de la tolerancia a lo propio, de ahí su similitud con los procesos autoinmunes. La incidencia de esta entidad es muy variable, pero globalmente afecta a más de la mitad de los pacientes sometidos a alo-TPH. Además, aumenta con la edad y es mayor en los TPH de SP y de DNE, así como en los pacientes que han padecido previamente una EICR aguda. Hasta hace poco tiempo, la EICR se clasificaba arbitrariamente como aguda o crónica siguiendo

**Tabla XIV. Clasificación de la enfermedad del injerto
contra el receptor en aguda o crónica**

Categoría	Momento de aparición	Síntomas característicos de EICR aguda	Síntomas característicos de EICR crónica
EICR aguda <ul style="list-style-type: none">• Clásica• Persistente, recurrente o tardía	< 100 días postrasplante > 100 días postrasplante	Sí Sí	No No
EICR crónica <ul style="list-style-type: none">• Clásica• Mixta o compuesta	Sin límite temporal Sin límite temporal	No Sí	Sí Sí

EICR: enfermedad del injerto contra el receptor.

do un criterio temporal: EICR aguda si se presentaba antes de los 100 días del trasplante y EICR crónica si aparecía a partir del día 100. Actualmente la diferenciación se realiza según los signos y síntomas clínicos específicos de cada una, independientemente del día de inicio, e incluso se admite una forma de EICR crónica mixta que engloba los casos con características clínicas de aguda y crónica (**tabla XIV**).

Manifestaciones clínicas

El espectro de manifestaciones clínicas de la EICR crónica recuerda a las de una conectivopatía, pudiendo simular cualquier enfermedad autoinmune (síndrome de Sjögren, lupus eritematoso, cirrosis biliar primaria, bronquiolitis obliterante, miastenia grave, esclerodermia, etc.). La EICR crónica puede afectar a uno o varios órganos simultáneamente. Los más comúnmente afectados son:

- **Piel y mucosas.** El 85 % de los pacientes presentan manifestaciones cutáneas, de las cuales son características las lesiones eritematosas en pápulas o en placas que recuerdan al liquen plano, el poiquiloder-

ma (atrofia y despigmentación), la morfea o las lesiones esclerodermiformes. Todas las mucosas pueden verse implicadas, siendo muy frecuentes las lesiones liquenoides en la mucosa oral, sequedad bucal, ocular y de la mucosa vaginal (síndrome seco por destrucción glandular) y menos habituales las lesiones esclerodermiformes de la mucosa esofágica. No es rara la afectación de las faneras en forma de alopecia parcheada y uñas quebradizas.

- **Hepatopatía crónica.** Hasta el 80 % de los pacientes con EICR crónica desarrollan algún grado de lesión hepática, que tiene un carácter colestásico.
- **Afectación pulmonar.** Es frecuente la neumopatía obstructiva en forma de bronquiolitis obliterante, pero también pueden desarrollarse neumopatías restrictivas. La afectación pulmonar confiere un particular mal pronóstico.
- **Sistema musculoesquelético.** En forma de miositis, fascitis, artritis y rigidez articular.
- **Inmunodeficiencia humoral y celular.** El desarrollo de una EICR cróni-

ca se acompaña de un retraso en la recuperación inmunológica del paciente, lo que provoca un incremento de complicaciones infecciosas, fundamentalmente por neumococos y otros gérmenes encapsulados. También son frecuentes las reactivaciones de virus herpes zóster, CMV y de otros microorganismos oportunistas.

Diagnóstico, pronóstico y tratamiento

Las formas leves que implican a un solo órgano no precisan tratamiento o se resuelven con esteroides tópicos, pero cuando la afectación es más grave o de más de un órgano, se requiere tratamiento sistémico con prednisona asociada a ciclosporina u otros inmunosupresores como el tacrolimus o el mofetil micofenolato. La clasificación de la EICR crónica propuesta en el *National Institute of Health Consensus Development Project* establece tres grupos de pacientes en función del número de órganos afectados por la enfermedad y el grado de afectación de cada órgano. Si bien se recomienda tener una confirmación histológica, esta no es obligatoria si el paciente presenta al menos un criterio "diagnóstico" (**tabla XV**). A cada órgano se le asigna una puntuación de 0 a 3 según el grado de intensidad de la afectación (**tabla XVI**), de manera que la EICR crónica se divide en: 1) leve: afectación de uno o dos órganos (excepto el pulmón) con una puntuación máxima de 1; 2) moderada: tres o más órganos afectados con una puntuación máxima de 1 o siempre que un órgano tenga una puntuación de 2 (salvo el pulmón en el que es suficiente una puntuación de 1); 3) grave: cuando al menos un órgano alcanza una puntuación de 3 (o bien el pulmón alcanza una puntuación de 2).

Las formas leves no precisan tratamiento o se resuelven con esteroides

tópicos, las formas moderadas o graves requieren tratamiento sistémico con prednisona asociada a ciclosporina u otros inmunosupresores como el tacrolimus o el mofetil micofenolato.

Recaída de la enfermedad de base y segundas neoplasias

La recaída de la enfermedad de base es la causa principal del fracaso del TPH en los pacientes con hemopatías malignas. La frecuencia de las recidivas varía entre el 20% y el 80% según el diagnóstico y el estado de la enfermedad en el momento del trasplante. Como cabría esperar, este problema es más relevante en las fases avanzadas de la enfermedad.

La observación de que la práctica totalidad de las recaídas en los trasplantes alogénicos se producen en células del receptor induce a pensar que son el resultado de un nuevo crecimiento del tumor original del paciente y, por tanto, que este no habría sido totalmente erradicado. En el caso del trasplante autólogo, a la enfermedad no erradicada habría que añadir, como fuente de recaídas, la infusión de un injerto potencialmente contaminado con células malignas, si bien el porcentaje de recidivas debido solo a estas últimas sería escaso. En cualquier caso, puede llegarse a la conclusión de que los regímenes de acondicionamiento previos al trasplante deben ser mejorados. En este sentido, actualmente numerosos equipos investigan modificaciones de la combinación tradicional con ciclofosfamida e ICT. En general, los intentos de disminuir las recidivas incrementando la intensidad del acondicionamiento se han visto limitadas por la toxicidad extramedular irreversible, especialmente en los pulmones, en el hígado y en el corazón.

Otra alternativa de creciente interés es la inmunoterapia y otras estrategias

Tabla XV. Criterios diagnósticos de la enfermedad del injerto contra el receptor crónica				
Criterios	Diagnóstico	Característico	Otros	Común con EICR aguda
Piel	Poiquilodermia, liquen plano, cambios escleróticos, morfea, liquen escleroso	Despigmentación	Alteraciones en sudación, ictiosis, queratosis <i>pilaris</i> , hipo/hiperpigmentación	Eritema, <i>rash</i> maculopapular, prurito
Uñas		Distrofia, estrías longitudinales, uñas quebradizas, onicolísis, <i>pterygium</i> ungueal, pérdida ungueal		
Cuero cabelludo		Alopecia cicatricial, lesiones descamativas, lesiones papuloesquamosas	Fragilidad capilar, encanecimiento prematuro	
Boca	Lesiones liquenoides	Xerostomía, mucocèle, atrofia mucosa, pseudomembranas, úlceras		Gingivitis, mucositis, eritema, dolor
Ojos		Sequedad, dolor, conjuntivitis cicatricial, queratoconjuntivitis seca (requiere test de Schirmer)	Fotofobia, hiperpigmentación periorbital, blefaritis	
Genitales		Erosión, fisuras, úlceras		
Femeninos	Liquen plano-like, liquen escleroso-like, cicatrices o estenosis vaginal, sinequias en clitoris/labios menores			
Masculinos	Fimosis o estenosis, cicatrices de uretra o meato			

Digestivo	Membrana esofágica, estenosis hasta 1/3 medio (documentados por endoscopia o contraste)		Insuficiencia pancreática exocrina	Anorexia, náuseas, vómitos, diarrea, pérdida de peso, retraso de crecimiento (niños)
Hígado				Bilirrubina total, fosfatasa > 2 veces el límite superior VN, AST o ALT > 2 veces VN
Pulmonar	Bronquiolitis obliterante diagnosticada por biopsia	Bronquiolitis obliterante diagnosticada por espirometría y radiología		Bronquiolitis obliterante con neumonía organizada
Muscular, fascia	Fascitis, rigidez o contracturas articulares secundarias a esclerosis	Miositis o polimiositis (requiere biopsia)	Edema, calambres, artralgia, artritis	
Hematológico e inmunológico			Trombocitopenia, eosinofilia, linfopenia, hipo/hipergammaglobulinemia, autoanticuerpos	
Otros			Ascitis, derrame pleural o pericárdico, neuropatía, síndrome nefrótico, miastenia grave, alteraciones de conducción a nivel cardíaco, miocardiopatía	

ALT: alanina-transaminasa; AST: aspartato-aminotransferasa; EICR: enfermedad del injerto contra el receptor; VN: valor normal.

Tabla XVI. Puntuación asignada a cada órgano para evaluar la gravedad de la enfermedad del injerto contra el receptor crónica

	Puntuación: 0	Puntuación: 1	Puntuación: 2	Puntuación: 3
Estado general	Asintomático ECOG 0 Karnofsky 0	Sintomático, paciente ambulatorio, limitado únicamente con actividad intensa ECOG 1 Karnofsky 1	Sintomático, paciente ambulatorio, capaz de llevar a cabo medidas elementales de higiene personal ECOG 2 Karnofsky 2	Sintomático, capacidad limitada para llevar a cabo medidas de higiene personal ECOG 3 Karnofsky 3
Piel <i>Puntuación según SCA:</i> <ul style="list-style-type: none">• Rash maculopapuloso• Similares a líquen plano• Cambios escleróticos• Ictiosis o lesiones papuloescamosas• Queratosis <i>pilaris-like</i>• Hiperpigmentación• Hipopigmentación <i>Puntuación según tipo de afectación:</i> Otros signos de EICR: <ul style="list-style-type: none">• Eritema, eritrodermia• Poiquilodermia• Cambios escleróticos• Prurito• Afectación capilar• Afectación ungueal	Sin hallazgos en la exploración	< 18 % SCA	19-50 % SCA	> 50 % SCA
		Sin signos de esclerosis	Lesiones superficiales escleróticas (la rigidez permite “pellizcar” la piel)	Cambios escleróticos profundos (no se puede “pellizcar” la piel) o alteración de la movilidad Ulceraciones o prurito intenso
Boca Presencia de hallazgos compatibles con líquen plano: sí/no	Asintomático	Sintomatología leve con signos de enfermedad en mucosa pero que no limita la ingesta	Sintomatología moderada con signos de enfermedad en mucosa y limitación parcial de la ingesta oral	Sintomatología intensa con signos de enfermedad que limitan la ingesta

Ojos Queratoconjuntivitis confirmada por un oftalmólogo: sí/no	Asintomático	Síntomas leves de ojo seco que no afectan la vida diaria (requiere gotas oculares lubricantes $\leq 3/\text{día}$)	Síntomas moderados que afectan parcialmente la vida diaria (gotas $> 3/\text{día}$) sin afectación de agudeza visual	Síntomas intensos que afectan la vida diaria o incapacidad para trabajar debido a la sintomatología ocular o pérdida de visión causada por queratoconjuntivitis seca
Tubo digestivo	Asintomático	Disfagia, anorexia, náuseas, vómitos, dolor abdominal o diarrea sin pérdida significativa de peso ($\leq 5\%$)	Síntomas asociados a pérdida moderada de peso (5-15%) o diarrea moderada que no interfiere con la vida diaria	Síntomas asociados a pérdida de peso $> 15\%$, requiere aporte nutricional o dilatación esofágica o diarrea intensa que interfiere con la vida diaria
Hígado	Bilirrubina normal o ALT/FA < 3 VN	BT normal, ALT 3-5 VN o FA > 3 VN	BT elevada pero < 3 mg/dl o ALT > 5 VN	BT > 3 mg/dl
Pulmones Puntuación basada en síntomas Puntuación basada en FEV ₁	Asintomático FEV ₁ $> 80\%$	Síntomas leves (disnea tras subir un piso de escaleras) FEV ₁ 60-79%	Síntomas moderados (disnea tras caminar en llano) FEV ₁ 40-59%	Síntomas graves (disnea de reposo) FEV ₁ $< 39\%$
Articulaciones y músculos Rango de movilidad articular objetivado mediante fotografías para hombro, codo, muñeca y tobillo (de 1 a 7)	Asintomático	Tirantez en brazos o piernas, movilidad articular normal o levemente disminuida que no afecta la vida diaria	Tirantez en brazos o piernas o contracturas articulares, eritema debido a fascitis, movilidad articular afectada moderadamente que limita la vida diaria de manera leve o moderada	Contracturas con afectación elevada de la movilidad articular que afecta en gran manera la vida diaria (incapaz de atarse los zapatos, vestirse, etc.)
Tracto genitourinario	Asintomático	Sintomático con signos de afectación leve que no afectan el coito; mínimas molestias a la exploración ginecológica	Sintomático con signos moderados de afectación a la exploración con dispareunia leve o molestias a la exploración	Sintomático con signos importantes de afectación (estenosis, ulceración) con dispareunia intensa o imposibilidad de introducir un espéculo ginecológico

ALT: alanina-transaminasa; BT: bilirrubina total; ECOG: escala del Eastern Cooperative Oncology Group; FA: fosfatasa alcalina; FEV₁: volumen espiratorio forzado en 1 segundo; SCA: superficie corporal afectada; VN: valor normal.

para eliminar la enfermedad residual postrasplante. Ya se ha comentado la infusión de linfocitos T para explotar el efecto inmune antileucémico; también se investiga activamente la infusión de subpoblaciones linfocitarias inmunorreguladoras y el tratamiento con diferentes moléculas dirigidas a dianas específicas del tumor como mantenimiento postrasplante.

La incidencia de segundas neoplasias se incrementa tras el trasplante, y está influenciada por los tratamientos previos y el régimen de acondicionamiento. En el caso del alo-TPH, son más frecuentes los cánceres de piel, mucosa oral, tiroides, sistema nervioso central y hueso. En los TPH autólogos aumentan las leucemias agudas y las mielodisplasias secundarias. En este sentido, son importantes un seguimiento estrecho a largo plazo para detectar lesiones precozmente y la prohibición de hábitos tóxicos, como el tabaco y el consumo de alcohol.

RESULTADOS GLOBALES DEL TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS

Efecto injerto contra leucemia

Los estudios comparativos del alo-TPH con respecto al autólogo o al singénico demuestran una menor tasa de recidivas en los pacientes sometidos a trasplante alogénico y en los que presentan una EICR aguda y/o crónica. Por otro lado, sabemos que la recaída aumenta al deplecionar el inóculo de linfocitos T y, más recientemente, que la infusión de linfocitos T del donante en los pacientes que recaen después de un trasplante alogénico consigue obtener una nueva remisión de la enfermedad en algunos casos. Todos estos datos ilustran el denominado *efecto injerto contra leucemia* (EICT) o, en general,

efecto injerto contra tumor (EICT), que traduce la acción citotóxica de los linfocitos del donante contra las células neoplásicas del paciente (de manera similar a como lo hacen contra las células sanas de los órganos diana en la EICR). El efecto inmune antitumoral es un componente básico de la capacidad curativa del trasplante alogénico que no tienen ni el trasplante autólogo ni el singénico, y ha servido de fundamento para el desarrollo de los trasplantes alogénicos con AIR. El EICT puede ser inducido por antígenos menores de histocompatibilidad o por proteínas aberrantes presentes en las células leucémicas. De hecho, en pacientes con leucemia mieloide crónica (LMC) en recaída tras un trasplante alogénico se han conseguido remisiones citogenéticas con una ILD. También se han alcanzado respuestas a las ILD en pacientes con leucemia linfocítica crónica, linfoma, mieloma, leucemia aguda mieloide (LAM) y, en menor grado, leucemia aguda linfóide. El EICT es más eficaz en situaciones de enfermedad residual y en aquellas de crecimiento lento.

Resultados por patologías

En la **tabla XVII** se expone un resumen de los resultados del TPH en las indicaciones más frecuentes. La eficacia del trasplante está significativamente influenciada por una serie de factores, entre los que cabe destacar:

- *La edad y el estado general del paciente:* se obtienen mejores resultados cuanto más joven sea el paciente y mejor su estado general.
- *La enfermedad de base y su estado evolutivo en el momento del trasplante:* se logran mejores resultados en enfermedades quimiosensibles y poco evolucionadas, y la tasa de

Tabla XVII. Resultados del trasplante de progenitores hematopoyéticos en las indicaciones más frecuentes

Enfermedad y fase	Tipo de TPH	Supervivencia libre de enfermedad (% a 5 años)
Aplasia medular grave	Alogénico	60-90
Talasemia mayor		
• Complicada	Alogénico	60-75
• No complicada	Alogénico	85-95
Leucemia mieloide crónica		
• Fase crónica	Alogénico	50-80
• Fase acelerada	Alogénico	20-40
• Crisis blástica	Alogénico	5-15
Leucemia mieloblástica aguda		
• En primera RC	Alogénico	45-70
	Autólogo	35-60
• Más avanzada	Alogénico	20-40
• Síndrome mielodisplásico	Alogénico	20-60
Leucemia linfoblástica aguda		
• En primera o segunda RC	Alogénico	30-60
	Autólogo	10-20
• Más avanzada	Alogénico	10-20
Mieloma múltiple	Alogénico	20-40
	Autólogo	10-30
Linfomas invasivos	Alogénico	40-50
	Autólogo	30-45
Linfomas de bajo grado	Autólogo	20-40

RC: remisión completa; TPH: trasplante de progenitores hematopoyéticos.

recaídas postrasplante es menor en los pacientes que en el momento del trasplante se encuentran en remisión completa con respecto a los que están en respuesta parcial o en progresión.

- En el trasplante alogénico, *la disparidad HLA, el sexo del donante y el estado serológico frente a CMV*: se obtienen peores resultados cuanto mayor sea la disparidad HLA, si el donante es mujer y el receptor va-

rón, y si el paciente es CMV seropositivo con donante CMV seronegativo.

Es conocido que el trasplante alogénico tiene más poder antineoplásico que la quimioterapia sola y que la quimioterapia en dosis altas seguida de trasplante autólogo, debido al EICT, pero también tiene una mayor mortalidad relacionada con el procedimiento. Los factores que influyen en la mortalidad relacionada con el

procedimiento han sido recogidos por el grupo europeo de trasplante (EBMT) en un sistema de puntuación pronóstica que se expone en la tabla IX del capítulo 12.

Enfermedades no neoplásicas

Aplasia medular

La supervivencia global de los pacientes con aplasia medular sometidos a alo-TPH se sitúa alrededor del 80 %. Los factores que más influyen en el resultado del trasplante son la edad del paciente y las transfusiones previas al TPH que lo sensibilizan y provocan un mayor riesgo de rechazo del injerto, lo que aumenta la mortalidad del TPH. Teniendo en cuenta que el tratamiento con agentes inmunomoduladores (ATG, ciclosporina A, esteroides) logra una supervivencia del 60 %, en la actualidad la más clara indicación del TPH es en los pacientes jóvenes (menores de 40 años) con aplasia medular grave, particularmente si la cifra de granulocitos es inferior a $0,2 \times 10^9/l$, que disponen de hermano HLA idéntico. Por el contrario, en aquellos de mayor edad o con aplasias menos graves, suele indicarse primero el tratamiento inmunomodulador (véase capítulo 9).

El trasplante alogénico es efectivo en todas las formas de aplasia medular, incluida la hemoglobinuria paroxística nocturna. En la aplasia medular congénita o anemia de Fanconi, el alo-TPH es el tratamiento de elección si existe un hermano HLA compatible, teniendo en cuenta que el acondicionamiento debe ser menos intensivo por la especial citotoxicidad de la quimioterapia en estos pacientes (**tabla V**).

Talasemia y drepanocitosis

El alo-TPH es el único tratamiento curativo en estas dos enfermedades, y

debe considerarse en todos los pacientes jóvenes, con afectación homocigota, que posean un hermano sano HLA idéntico. Con objeto de evitar los problemas a largo plazo de la radioterapia en esta población de pacientes, predominantemente infantil, se suele emplear la asociación busulfán-ciclofosfamida en el acondicionamiento.

El porcentaje de curaciones en la talasemia homocigota oscila entre el 70 % y el 90 %, dependiendo de si el paciente ha sufrido o no complicaciones relacionadas con la enfermedad o con las transfusiones de repetición previas al trasplante (hemosiderosis). En este sentido, se han identificado como factores pronósticos adversos la presencia de hepatomegalia y de fibrosis portal. Aunque la experiencia del alo-TPH en los pacientes con drepanocitosis es menos amplia que en la talasemia, se recomienda su indicación en los jóvenes menores de 17 años afectados de enfermedad drepanocítica SC homocigota y que hayan padecido crisis vasooclusivas recurrentes (episodios de dolor, problemas pulmonares, osteonecrosis o déficits neurológicos transitorios).

Inmunodeficiencia y otras enfermedades genéticas

El primer alo-TPH con éxito fue realizado por Good en 1968 en un niño con una inmunodeficiencia letal. Desde entonces este procedimiento se ha empleado con gran eficacia en una amplia variedad de inmunodeficiencias graves y otras enfermedades congénitas. Al reemplazar una célula *stem* defectuosa por otra normal, el trasplante alogénico parece la opción terapéutica más lógica en enfermedades genéticas que afecten al sistema hematopoyético o inmune, aunque debe realizarse precozmente, antes de que se produzcan lesiones irreversi-

bles en órganos extramedulares. Una alternativa de gran futuro para este tipo de trastornos es la terapia génica.

Enfermedades neoplásicas

Leucemia mieloide crónica

El alo-TPH es capaz de erradicar el clon Filadelfia positivo y por tanto de curar la LMC. Hasta hace pocos años era el tratamiento de elección en los pacientes con esta enfermedad que disponían de donante compatible. Sin embargo, los excelentes resultados obtenidos con los inhibidores de tirosinasa como el imatinib han postergado el TPH a una segunda línea, quedando reservado para aquellos pacientes que no responden a estos fármacos (véase capítulo 12). Los resultados del alo-TPH se muestran en la **tabla XVII**. Como puede verse, mientras que la supervivencia a largo plazo (> 5 años) es del 15-30% en las fases avanzadas de la enfermedad, se sitúa en torno al 60% si el trasplante se realiza en la fase crónica. Esto es consecuencia, en gran medida, de las recaídas, que tienen una relación directa con el estadio de la enfermedad.

Leucemia aguda mieloblástica

El alo-TPH constituye el tratamiento de elección en pacientes con LMA en segunda o sucesivas remisiones, es decir, en pacientes que han recaído tras una primera línea de tratamiento. La supervivencia libre de enfermedad a largo plazo de estos pacientes se sitúa en torno al 35%, mientras que las recaídas suponen el 30-50%. Si no se dispone de hermano HLA idéntico, se puede recurrir a donantes alternativos, incluyendo donantes no familiares con alguna disparidad HLA, donantes haploidénticos o trasplante de progenitores hematopoyéticos de cordón umbilical.

En primera remisión completa varios estudios prospectivos, incluyendo metaanálisis, indican que el trasplante debe emplearse como tratamiento de intensificación dentro de la primera línea de tratamiento, es decir, en pacientes en primera remisión completa o en pacientes con LMA de riesgo intermedio o de alto riesgo, mientras que los pacientes con LMA de bajo riesgo serían candidatos a trasplante autólogo o quimioterapia como tratamiento de intensificación. Esto se debe a que en este último grupo el riesgo de recaída es menor, situándose la supervivencia libre de enfermedad en torno al 65% sin trasplante alogénico, mientras que en el caso de los pacientes de riesgo intermedio y alto riesgo estas cifras serían del 35% y 15% a 4 años sin trasplante alogénico, que se incrementan al 50-60% con trasplante. Dado que el riesgo de recaída es muy elevado en los pacientes con LMA de alto riesgo, en caso de no disponer de donante familiar HLA idéntico se puede proceder al alo-TPH empleando algún donante alternativo, mientras que en el caso de los pacientes de riesgo intermedio, cuyo riesgo de recaída se situaría entre los de bajo y alto riesgo, la opción preferida sería el donante familiar HLA idéntico, procediendo a trasplante autólogo en caso de no disponer del mismo, de manera que se reserva el trasplante con donantes alternativos en estos pacientes solo si se produce la recaída tras una primera línea de tratamiento.

En definitiva, la indicación de alo-TPH viene determinada por el riesgo de recaída tras el tratamiento quimioterápico o el trasplante autólogo. La otra variable a tener en cuenta es el riesgo de mortalidad relacionada con el trasplante, que puede calcularse mediante índices pronósticos como el del EBMT o el Sorror, y viene determinado por la presencia o no de antecedente de enfermedad hepática, pulmonar, renal, cardíaca, cerebrovascu-

lar, obesidad o diabetes, ente otras (**tabla VI**). De este modo, en un paciente con LMA de muy alto riesgo en el que la probabilidad de recaída puede llegar al 90%, el trasplante estaría indicado incluso en pacientes con alto riesgo de mortalidad, mientras que en pacientes con bajo riesgo de recaída el alo-TPH únicamente estaría indicado si el riesgo predecible de mortalidad es bajo.

Leucemia aguda linfoblástica

Los resultados del TPH alogénico en la leucemia aguda linfoblástica (LAL) son similares a los obtenidos en la LAM y guardan una estrecha relación con la fase de la enfermedad en la que se realiza el trasplante. Así, en los pacientes con LAL avanzada resistente a la quimioterapia, el trasplante permite obtener alrededor de 15% de largas supervivencias, siendo la recaída (superior al 60%) el mayor problema. Esta descende notablemente (45%) y la supervivencia se eleva a cerca del 40% cuando el trasplante se realiza en segunda remisión completa, mientras que en primera remisión la supervivencia se sitúa en torno al 50%, y las recaídas, en torno al 30%. Estos resultados globales se ven muy influenciados por la edad, y en general son significativamente mejores en los niños.

Con los recientes esquemas de poli-quimioterapia es posible la curación en la mayoría (> 80%) de los niños con riesgo estándar y en más de la mitad de aquellos que tienen algunos factores de riesgo adverso. También los adultos, aunque en menor grado (aproximadamente el 40% de largas supervivencias), se benefician de la quimioterapia intensiva.

Teniendo en cuenta los resultados comparativos entre el trasplante y la quimioterapia en la LAL, actualmente cabe indicar el alo-TPH en las siguientes situaciones:

- Adultos en segunda remisión completa o posteriores estadios de la enfermedad.
- Adultos en primera remisión completa con factores de riesgo desfavorables, como cifra de leucocitos elevada, alteraciones cromosómicas de mal pronóstico como la t(9;22) o la t(11;14), o pacientes que tardan en responder a la quimioterapia de inducción (enfermedad residual alta medida por citometría de flujo).
- Niños en primera remisión completa con factores de riesgo muy elevados: t(9;22), hipodiploidía, t(4;11), reordenamientos del gen *MLL*, niños menores de 1 año o con resistencia al tratamiento de inducción (enfermedad residual positiva por técnicas citométricas o moleculares).
- Niños en los que la primera remisión tiene una duración inferior a 6 meses.
- Niños en tercera remisión o enfermedad más avanzada.

En la LAL, la incorporación de la ICT en el acondicionamiento disminuye la tasa de recaídas, aunque debe evitarse en pacientes menores de 5 años por sus efectos adversos sobre el crecimiento y la función endocrina y cognitiva.

El trasplante autólogo consigue unos resultados similares a la quimioterapia intensiva. Teniendo en cuenta esta circunstancia y que es raro no encontrar un donante apropiado, el TPH autólogo ha caído en desuso en esta enfermedad.

Síndromes mielodisplásicos

El alo-TPH se considera el tratamiento de elección en los pacientes jóvenes (< 65 años) con síndrome mielodisplásico de alto riesgo y que tengan un hermano HLA idéntico. Actualmente es la única opción terapéutica capaz de proporcionar

la curación hasta en el 30-50% de los enfermos. Se suele proceder al TPH directamente, esto es, sin quimioterapia previa, en estadios precoces de la enfermedad; si el paciente está en estadios más avanzados, debe intentar reducirse la carga tumoral con quimioterapia o agentes demetilantes antes de proceder al trasplante. Debido al pronóstico fatal a corto plazo de los pacientes con un alto porcentaje de blastos en la MO o anomalías citogenéticas complejas, el trasplante está particularmente indicado en estos casos.

Mieloma múltiple

Dado que la quimioterapia convencional no cura la enfermedad, el trasplante alogénico y el autólogo son opciones justificables. El 45% de los pacientes sometidos a alo-TPH alcanzan remisión completa y cerca del 30% están curados, pero la mortalidad relacionada con el procedimiento es muy alta (40%). Por este motivo, esta opción se reserva únicamente para pacientes de alto riesgo y/o en fases más avanzadas de la enfermedad, no constituyendo una opción terapéutica dentro de la primera línea de tratamiento de manera habitual. En concreto, los pacientes con alteraciones en *p53* podrían considerarse candidatos a trasplante en primera línea; aquellos con otras alteraciones citogenéticas de mal pronóstico como la *t(4,11)* con *delRb* y un ISS avanzado podrían considerarse candidatos a trasplante alogénico en segunda línea de tratamiento.

En contraste, el trasplante autólogo forma parte de la primera línea de tratamiento, junto con los nuevos fármacos descritos en el capítulo 19 (IMiDs, inhibidores de proteosomas), en los pacientes con mieloma menores de 65 años. Con esta estrategia combinada se alcanza una tasa de remisiones completas tras el trasplante autólogo de alrededor del

50%, y un porcentaje de estos pacientes que alcanza remisión completa estricta se mantienen libres de enfermedad más allá de los 10 años, por lo que podrían considerarse potencialmente curados.

Leucemia linfocítica crónica

El alo-TPH está indicado en los pacientes jóvenes con donante compatible que no responden o recaen precozmente tras primera línea de tratamiento con fludarabina, ciclofosfamida y rituximab. Los pacientes con alteraciones citogenéticas de mal pronóstico como alteraciones de *p53* deben considerarse también candidatos a trasplante alogénico. La disponibilidad de nuevos fármacos, como los inhibidores de la tirosinasa de Bruton (véase capítulo 16), hace más compleja la indicación de trasplante alogénico en estos pacientes, ya que se ha mostrado eficaz también en aquellos con perfil citogenético de alto riesgo, por lo que podría sustituir al trasplante alogénico en algunos pacientes, mientras que en otros (más jóvenes o con mejor estado general) estos fármacos podrían utilizarse como terapia puente antes del trasplante para disminuir la carga tumoral previa al mismo, optimizando sus resultados a largo plazo.

Linfoma no Hodgkin

Los tres tipos de trasplante (alogénico, singénico y autólogo) pueden ser curativos en los linfomas no Hodgkin (LNH) de grado intermedio y alto de malignidad. La estrategia global de tratamiento y el papel del TPH se ha expuesto previamente (véase capítulo 18). Como principio general para orientar la indicación del trasplante en los linfomas, cabe afirmar que los resultados del mismo estarán en relación directa con la sensibilidad del tumor a la quimioterapia convencional. También se admite que los resultados del alo-TPH

son similares a los del autólogo, ya que el efecto beneficioso del EICT del trasplante alogénico se equilibra con su mayor toxicidad. Por ello, este es considerado una opción experimental y se reserva para los pacientes que recaen tras un trasplante autólogo y empleando AIR.

El trasplante autólogo es la terapia de elección en los pacientes con LNH de cualquier grado de malignidad que recaen y son sensibles a la quimioterapia de rescate. En un estudio aleatorizado, realizado en pacientes con LNH de grado intermedio-alto de malignidad, la supervivencia libre de enfermedad a los 5 años fue del 46% en los pacientes sometidos a trasplante autólogo, frente al 12% de los que continuaron con quimioterapia. Por el contrario, cuando la enfermedad es resistente a la quimioterapia, la supervivencia libre de enfermedad es de alrededor del 10%, las recaídas, del 60%, y las muertes tóxicas, del 30%. Algunos expertos aconsejan el autotrasplante como consolidación de la primera remisión en pacientes con factores de mal pronóstico (*International Prognostic Index* alto), pero los estudios aleatorizados realizados han proporcionado resultados contradictorios. El papel del trasplante autólogo en primera línea está más claro en el linfoma del manto. También se utiliza el trasplante autólogo con acondicionamientos que incorporan anticuerpos monoclonales marcados con isótopos radioactivos como el itrio 90 o el itrio 131. Aunque se obtienen supervivencias libres de enfermedad del 40-60% con 3 años de seguimiento, pueden existir recaídas tardías.

Linfoma de Hodgkin

Casi tres cuartas partes de los pacientes con linfoma de Hodgkin se curan con los actuales esquemas de quimioterapia. El trasplante autólogo se recomienda en los pacientes que recaen cuando han sido

tratados inicialmente con quimioterapia, sobre todo si la recaída se produce durante el primer año y es quimiosensible. El trasplante alogénico está indicado en los casos refractarios al tratamiento inicial o en recaídas precoces tras un trasplante autólogo. Los resultados son mejores si el trasplante se realiza precozmente tras la recaída, cuando la enfermedad aún es sensible a la quimioterapia y tiene poco volumen (supervivencias del 50-70%), que más adelante, cuando la enfermedad se ha hecho resistente y existe gran masa tumoral (supervivencia del 10%). También en esta enfermedad se ha empleado el trasplante en tándem, autólogo seguido de trasplante alogénico, con AIR como rescate experimental en los pacientes primariamente resistentes o en recaída poco sensibles a quimioterapia. Los nuevos anticuerpos monoclonales como el brentuximab están mejorando las respuestas tras la recaída y sirven de puente al trasplante, o incluso se emplean como parte del acondicionamiento o en el mantenimiento (véase capítulo 17).

Tumores sólidos y enfermedades autoinmunes

Diversos tumores sólidos, como el neuroblastoma, el sarcoma de Ewing, los tumores germinales, los del sistema nervioso central o los sarcomas de partes blandas, muestran una elevada quimiosensibilidad, pero la administración de dosis erradicativas se ve limitada por su toxicidad hematológica. El TPH autólogo se utiliza como una terapia de rescate que permite la administración de altas dosis de quimioterapia con intención curativa sobre la neoplasia sólida.

En el caso de las enfermedades autoinmunes, las dosis altas de quimioterapia permiten eliminar el clon inmunopatológico y una recapitulación de los progenitores inmunes infundidos.

Los resultados obtenidos en ambos grupos de enfermedades son esperanzadores, pero estas aproximaciones son experimentales y los pacientes deben ser tratados en el contexto de ensayos clínicos.

TRASPLANTE AUTÓLOGO DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS

Si no se puede encontrar un donante sano apropiado, la MO o los progenitores hematopoyéticos de SP del propio paciente pueden recolectarse cuando este se encuentre en remisión completa, almacenarse y reinfundirse tras la administración de quimioterapia en altas dosis. Los detalles técnicos se han visto en apartados previos. El trasplante autólogo de CPH (auto-TPH) es actualmente la técnica más frecuentemente utilizada en el tratamiento de las enfermedades linfoproliferativas (linfoma, mieloma). A diferencia del alo-TPH, el auto-TPH tiene las ventajas de no precisar la búsqueda de un donante, de que se puede realizar con seguridad en pacientes de mayor edad y de que su mortalidad es menor, al no existir problemas inmunológicos, fundamentalmente la EICR. Su mayor desventaja es la alta tasa de recaídas, relacionada en parte con la ausencia del efecto inmunológico del injerto contra el tumor y con la potencial contaminación tumoral del injerto. Ya se han revisado las técnicas de depuración *in vitro* disponibles para intentar solventar este último problema.

El trasplante autólogo puede plantearse en aquellas neoplasias sensibles a quimioterapia que presentan una curva dosis-respuesta elevada (a más dosis,

más respuesta) y cuya toxicidad limitante para el empleo de altas dosis de quimioterapia sea la insuficiencia medular. Los agentes alquilantes parecen los fármacos óptimos para el régimen de acondicionamiento en el autotrasplante, ya que cumplen los requisitos previos, son inespecíficos de ciclo y no tienen resistencia cruzada entre ellos (puede usarse en combinación) ni con la radioterapia. El trasplante autólogo permite triplicar o cuadruplicar las dosis de estos fármacos.

Como es obvio, el trasplante autólogo no se puede utilizar en la aplasia medular y sus indicaciones se limitan a las enfermedades neoplásicas (**tabla V**). Aunque todavía se halla en periodo de experimentación, la corrección de genes alterados mediante inserción de genes funcionales en las células *stem* (por ejemplo, el gen de la adenina desaminasa) y su infusión por autotrasplante es una opción de futuro en las enfermedades genéticas (terapia génica). El autotrasplante también se ha propuesto como tratamiento de las enfermedades autoinmunes graves, como medio de incrementar la terapia inmunosupresora y por su posible efecto inmunomodulador.

La morbilidad del procedimiento es escasa y está en relación directa con la duración de las citopenias, que oscila entre 2 y 4 semanas. El empleo de CPH de SP y/o de factores de crecimiento postrasplante (G-CSF) induce una recuperación hematológica rápida y completa a las 2 semanas del trasplante. En el mieloma y en la LAM la recuperación puede ser más tardía. Los resultados del autotrasplante se han ido exponiendo en los apartados previos.

