

Trasplantes de progenitores hematopoyéticos

Jorge Alfaro L.⁽¹⁾, Néstor González G.⁽²⁾

⁽¹⁾Laboratorio de Terapia Celular, Banco de Sangre, Departamento de Medicina, HCUCh.

⁽²⁾Unidad Hematología Oncológica, Sección de Hematología, Departamento de Medicina, HCUCh.

NOTA DEL EDITOR: Por un problema de espacio, el presente manuscrito quedó fuera del N° 4 año 2007 (volumen 18) de nuestra Revista, dedicada a trasplantes. Lamentamos esta situación y pedimos las disculpas del caso a los autores.

SUMMARY The stem cell transplantation (SCT) has improved the disease free survival of a great number of diseases. It began as an experimental procedure, used as last resource in terminally ill patients. Nowadays it is a proved tool that allow the patient receive high dose of chemoradiotherapy, without the bone marrow toxicity being a conditioning step. The haematological recovery follows the same mechanisms that the organisms have designed for this purpose. First, cryopreservation of progenitors stem cells (PSCs) is required, then these cells are re-infused into the blood. The PSCs find their own homing in the bone marrow, proliferate, differentiate and re establish the haematopoietic balance. The present revision gives some information about the different phase or a SCT, physiology background, indications and principals adverse effects.

INTRODUCCIÓN

El trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) es un procedimiento terapéutico introducido en la práctica clínica en las décadas de 1950-1960. Inicialmente era un procedimiento realizado como último recurso en pacientes terminalmente enfermos. A partir de 1968, en relación al éxito de los trasplantes HLA idénticos en niños con inmunodeficiencia congénita, la técnica se ha establecido como un estándar para ciertas enfermedades hematológicas y luego en otras entidades no hematológicas^(1,2). Los avances médicos que han permitido consolidar el TPH están relacionados con:

1. El desarrollo de los medios de soporte.
2. El descubrimiento del sistema de histocompatibilidad HLA.
3. Las nuevas formas de obtención de progenitores hematopoyéticos (PH).

Cuando hablamos de TPH, es necesario especificar el tipo de donante (Tabla 1), las características del acondicionamiento (Tabla 2) y el origen de los PH (Tabla 3).

Tabla 1. Clasificación de trasplante según donante e intensidad de respuesta alo inmune.

TIPO DONANTE	DEFINICIÓN	mHAgs	HLA
Autogénico	Paciente es su propio donante	-	-
Singénico	Gemelos univitelinos idénticos	-	-
Alogénico	HLA genotipo idéntico*	+	-
	HLA fenotipo idéntico		
	Relacionado	+	-/+
	No relacionado	+++	-/+
	HLA no idéntico		
	Relacionado	+	++
No relacionado	+++	+++	

mHAgs: antígenos menores de histocompatibilidad.

HLA: antígenos mayores de histocompatibilidad.

*Genotipificación con método de alta resolución.

Tabla 2. Clasificación del trasplante según acondicionamiento.

Mieloablatoivo:	Quimioterapia de alta intensidad, ablativo con la linfo- hematopoyesis. Es letal de no mediar infusión de PH externos.
Intensidad reducida:	Quimioterapia con fines inmunomoduladores. Su objetivo es lograr el prendimiento del injerto. Permite recuperación autogénica de no mediar infusión de PH.

Tabla 3. Clasificación del trasplante según procedencia de los PH.

Médula ósea:	PH obtenidos en pabellón mediante la punción repetida de la cresta iliaca. Se emplea cuando no es posible recolectar PH de sangre periférica o debido a que posee menos LT que los PH de sangre periférica en anemia aplásica, donde no se busca la aparición de injerto contra tumor.
Sangre periférica:	Se aprovecha el aumento de concentración de PH post quimioterapia y/o uso factores estimuladores de colonias. Se realiza un equipo de aféresis.
Cordón:	Proveniente de un banco de células de cordón para uso público. Su empleo es fundamentalmente en niños de hasta 40 kg.

ETAPAS DE UN TPH

Un TPH consiste en la administración de altas dosis de quimio-radioterapia, con la intención de erradicar una neoplasia o un sistema hematopoyético defectuoso. En el caso de un trasplante alogénico, esta terapia previa también debe ser capaz de producir un estado de inmunosupresión suficiente para la instalación de un nuevo sistema linfohematopoyético. La recuperación de la actividad hematológica e inmunológica se debe a la administración de PH, previamente obtenidos, ya sea de un donante (alogénico) o del propio paciente (autólogo). Las etapas propias de un TPH se mencionan en la Tabla 4.

Bases biológicas de un TPH

Una vez que el tejido hematopoyético ha sido destruido, es posible recuperar todo el sistema a partir de un pequeño número de células progenitoras hematopoyéticas, denominadas *stem cells*, células madres o células progenitoras. Estas células *stem* (SC) son indiferenciadas y poseen la capacidad de autorreplicación indefinida y se pueden diferenciar hacia células especializadas. El resultado final es un sistema hematopoyético equilibrado, con millones de células entrando y saliendo del organismo permanentemente⁽³⁾.

Tabla 4. Etapas de un TPH.

Acondicionamiento	Es la administración de quimioterapia y/o radioterapia en altas dosis con el objetivo de: a) Eliminar las células tumorales. b) Permitir el prendimiento, evitando el rechazo del injerto en los alo trasplantes. c) Facilitar el efecto injerto contra tumor (alo-trasplante)
Obtención de los PH	Procedimiento para obtener los PH, ya sea de médula ósea, sangre periférica o cordón. Se criopreservan previo al acondicionamiento y están disponibles para el receptor en una cantidad suficiente para el prendimiento.
Manipulación del Injerto	Procedimiento orientado a eliminar células tumorales ex vivo, eliminar linfocitos T, disminuir GR en caso de incompatibilidad de grupo sanguíneo clásico o disminuir los volúmenes que se van a criopreservar. Es optativo según cada caso particular.
Infusión de PH	Los PH son descongelados e infundidos a la sangre del paciente. Se realiza con un baño termorregulado a 37 °C y constituye el día 0 del TPH.
Aplasia post trasplante	Período post infusión en que el paciente se encuentra aplásico, sin producir elementos figurados. Como cursa con agranulocitosis prolongada, requiere de cuidados en unidades especializadas para su soporte.
Recuperación hematológica (Prendimiento)	A partir del día 10 a 14 post infusión de PH aparecen los primeros leucocitos, reticulocitos y plaquetas propias del paciente.
Recuperación inmune	Período aproximado de 6 meses post trasplante, en que demora en recuperarse las subpoblaciones de linfocitos T, B y la producción de inmunoglobulinas.

Tabla 5. Clasificación de las células stem.

Huevo fertilizado	Totipotencial. Posee el potencial de generar todos los tejidos necesarios para el desarrollo fetal y adulto.
Stem cells embrionarios	Corresponden a las células de la masa interna del trofoblasto. Su separación origina a un individuo completo, como se observa en los gemelos univitelinos. Este estado dura sólo unos días post fecundación.
Stem cells somático adulto	Son multipotentes, capaces de desarrollar un tejido completo. Se considera en este grupo a los SCH incluyendo a las células provenientes de cordón y, a los SC de otros tejidos en renovación constante (Ej. piel).
Stem cells clonados (transferencia nuclear de células somáticas)	Corresponden al procedimiento de extraer un núcleo somático e introducirlo en un ovocito para generar un proceso de embriogénesis. La clonación puede tener un objetivo reproductivo (ej. oveja Dolly) o terapéutico, cuando se pretende desarrollar solamente un tejido con esos fines.

Estas SC hematopoyéticas (SCH) son células somáticas de tejido adulto y sus propiedades se encuentran restringidas al tejido hematopoyético. Es más, el correcto funcionamiento del sistema requiere de un estrecho contacto con el estroma medular. Es en este nicho donde las células reciben la estimulación, proliferan y se diferencian o no dependiendo de las necesidades del organismo. Es importante también distinguir los SCH de otros tipos celulares, con propiedades *stem*, con los que se le suele confundir y que no constituyen el motivo de esta revisión (Tabla 5). En este sentido, los SCH de cordón, al igual que los provenientes de médula ósea y sangre periférica, corresponden a SC somáticos de tejido adulto.

INDICACIONES

Las principales indicaciones de un TPH se encuentran detalladas en la Tabla 6. En ella es

Tabla 6. Indicaciones de TPH.

Leucemias agudas:	Mieloides Linfoblásticas
Leucemias crónicas	Mieloide Linfática
Linfomas No Hodgkin	
Enfermedad de Hodgkin	
Mieloma múltiple	
Aplasia medular severa	
Tumores sólidos	
Enfermedades autoinmunes	
Enfermedades congénitas del sistema hematopoyético	
Amiloidosis	
Histiocitosis	

posible visualizar la utilidad del procedimiento en una amplia variedad de enfermedades. Cada una, sin embargo, posee criterios relativamente específicos que es necesario considerar al momento de decidir si el paciente debe entrar o no a un programa de trasplante. Por esta razón se realizará una discusión algo más detallada de las principales indicaciones.

Leucemia mieloide aguda (LMA)

Las LMAs constituyen aproximadamente el 80% de las leucemias agudas del adulto y la edad promedio de presentación se encuentra entre los 60-65 años. Debido a esto, la mayor parte de los pacientes no están incluidos en los protocolos de terapia y quedan fuera de un programa de trasplantes. Por lo anterior, hay que tener presente el grupo etario de cada protocolo y los sesgos antes de extrapolar los resultados.

Otro aspecto importante es que a la clásica clasificación FAB, hay que añadir los criterios pronósticos de la OMS (Tabla 7) al momento de tomar decisiones terapéuticas⁽⁴⁾.

Tabla 7. Criterios pronósticos en LMAs según la OMS.

Buen pronóstico	t(8;21), inv16, t(15;17)
Riesgo intermedio	Citogenético normal, -Y
Riesgo alto	Toda otra alteración citogenética

Las indicaciones resumidas de TPH en LMA pueden ser observadas en la Tabla 8 (que se muestran en la siguiente página). La mejoría de estos pacientes va a depender de la urgencia con que sea necesario organizar el trasplante, las condiciones clínicas del paciente y el estado de remisión de la enfermedad.

Tabla 8. Indicaciones de TPH en LMA.

Leucemia promielocítica aguda (FAB M3)	No posee indicación de trasplante, excepto en pacientes con recaída.
LMA buen pronóstico	Considerar quimioterapia estándar. Escoger protocolos con sobrevida libre de enfermedad mayor a 60%.
LMA riesgo intermedio	La mejor opción es un Alo-TPH. Un Auto-TPH debe plantearse en caso de no tener donante.
LMA riesgo alto	Se recomienda Alo-TPH.

Auto-TPH en LMA

Un auto TPH posee varias ventajas respecto a un alo trasplante: no requiere de donante HLA compatible, carece de complicaciones de enfermedad de injerto contra huésped (EICH), los períodos de convalecencia son más cortos y la reconstitución inmunológica es más rápida. Su principal desventaja es que posee tasas de recaída más altas, debido a la ausencia de reacción injerto contra leucemia (ICL). Según información aportada por los registros de ALWP (*Acute Leukemia Working Party*) en 2.100 pacientes auto trasplantados, la sobrevida libre de enfermedad y la sobrevida global a los 5 años es de 43% y 51% respectivamente. Estos resultados son bastante mejores que los obtenidos en pacientes no trasplantados, pero hay sesgos que dificultan la interpretación precisa de los datos^(5,6).

Alo -TPH en LMA

El trasplante alogénico posee un enorme impacto en la sobrevida de los pacientes con LMA, siendo estos resultados mucho mejor en los pacientes de mayor riesgo, si se compara con quimioterapia estándar. Según los registros del EBMT (*European Bone Marrow Transplant*) los pacientes con donante HLA compatible obtienen sobrevidas globales del orden del 60-65% a los 5 años.

Leucemia linfoblástica aguda (LLA)

La mejor opción para el tratamiento post remisión de una LLA es aún debatible. Los protocolos actualmente en uso para el tratamiento de una LLA logran hacer entrar en remisión a una gran mayoría de los pacientes; sin embargo, a diferencia de los pacientes pediátricos, en pacientes adultos

la mantención de esta remisión es breve y los pacientes recaen logrando una tasa de curación de 30-40%⁽⁷⁾.

Las LLAs se clasifican morfológicamente según los criterios de la FAB en tres grupos: L1, L2, L3, dependiendo de la forma de los blastos⁽⁸⁾. Esta clasificación posee escaso valor pronóstico, debiendo ser complementada por la clasificación inmunológica (Tabla 9). Respecto a los factores pronósticos de una LLA, son de vital importancia al momento de decidir qué paciente se va a beneficiar de un TPH. En el grupo de las LLA-B son de pronóstico adverso: edad > 35 años, recuento de blastos > 30.000, alteraciones citogenéticas específicas t(9;22), t(4;11), -7, trisomía 8. En las LLA-T, se definen como factores pronósticos favorables la presencia de masa mediastínica, edad joven, expresión de CD10.

Tabla 9. Clasificación inmunológica de las LLA B.

Subtipo	CD10	CD19	TdT	μ cit. *	Ig sup.**
LLA-B de precursores tempranos	-	+	+	-	-
LLA común	+	+	+	-	-
LLA pre B	+	+	+	+	-
LLA B madura	-	+	+	-	-
	+				

* μ citoplasmática. ** Inmunoglobulina de superficie

Conociendo los factores pronósticos es posible determinar los pacientes de alto riesgo y ofrecer consolidación en primera remisión con alo trasplante a aquellos que posean un donante HLA compatible, especialmente si son portadores de una t(9;22) o una t(4;11). Los pacientes en recaída que logren

Tabla 10. Indicaciones de TPH en enfermedades de evolución crónica.

Leucemia mieloide crónica	Alo-trasplante en pacientes con resistencia a inhibidores de tirosina quinasa o con progresión citogenética.
Mieloma múltiple	Auto-trasplante. Terapia de consolidación en menores de 65 años.
Leucemia linfática crónica	No indicado. En ensayo clínico puede intentarse alo-trasplante con acondicionamiento de intensidad reducida.
Síndrome mielodisplásico	Alo-trasplante. En pacientes con mal pronóstico y donante HLA compatible.
Linfomas	Auto-trasplante. Como consolidación en pacientes de alto riesgo y en el tratamiento de las recaídas.

una segunda remisión, su mejor opción se da con un trasplante, idealmente alogénico⁽⁹⁾.

Indicaciones de TPH en neoplasias hematológicas de evolución crónica

En el ámbito hematológico, existen enfermedades de evolución crónica que han logrado mejorar en su pronóstico, al ser sometidas a un TPH. Las indicaciones para cada una de ellas se muestran en la Tabla 10.

Anemia aplástica

La anemia aplástica (AA) es una enfermedad grave de curso letal, donde han desaparecido los precursores del sistema linfo-hematopoyético. El tratamiento de

primera opción es la inmunosupresión con globulina anti-linfocito (Timoglobulina®), dependiendo de la edad del paciente, la gravedad de la enfermedad y de la disponibilidad de un donante HLA compatible. En general se acepta que son beneficiados con un trasplante aquellos pacientes menores de 20 años, con AA grave que cursen con menos de 300 neutrófilos/uL^(10,11).

SELECCIÓN DE DONANTE Y RECEPTOR

El TPH es una técnica no exenta de morbilidad, por tal razón, los programas de trasplante de un centro determinan los criterios de selección que deben cumplir donantes y receptores (Tablas 11 y 12).

Tabla 11. Criterios de inclusión receptor TPH.

1.	Enfermedad quimiosensible, con indicación de TPH. Preferentemente en remisión completa.
2.	Edad inferior o igual a 65 años.
3.	Cantidad adecuada de PH criopreservados.
4.	Tratamiento previo (una radioterapia localizada es autorizada),
5.	Consentimiento escrito firmado.
6.	Condición psiquiátrica adecuada.
7.	ECOG 0 – 2 (asintomático o con limitación para actividad laboral. Con actividad > 50 % del día).
8.	Ausencia de infección activa (no controlada).
9.	Función cardiovascular adecuada. Fracción de eyección > 45 %.
10.	Función hepática adecuada. Bilirrubina < 3.5 mg %, transaminasas y FA (fosfatasa alcalinas) menor a 4 veces el normal.
11.	Función renal adecuada. Creatinina < 2.5 mg %.
12.	Ausencia de otra neoplasia (excepto carcinoma basocelular o cáncer cérvico uterino)
13.	Embarazo.
14.	Ausencia de Aspergillosis invasiva no controlada.
15.	Ausencia de enfermedad asociada de compromiso vital
16.	En caso de alo-trasplante donante HLA compatible.

Tabla 12. Criterios de inclusión de donante de PH.

1.	Criterios clínicos y de laboratorio habituales de elección de donantes de Sangre. Hemograma normal. Tamizaje normal. VIH neg.
2.	Hermano(a) del paciente HLA idéntico en A, B, DR.
3.	Edad superior a 18 años e inferior a 70 años. (Menor de edad requiere consentimiento de padres y presentación de caso a comité de ética de la clínica).
4.	Estado clínico según la ECOG inferior o igual a 1.
5.	Evaluación médica para los mayores de 55 años. Estudio general + ECG.
6.	Donante mujer en edad fértil: Test de embarazo negativo, tratamiento anticonceptivo eficaz ausencia de lactancia.
7.	Ausencia de contraindicación legal de donar sangre, fuera de los criterios de limitación.
8.	Consentimiento del donante escrito firmado.
9.	Ausencia de contraindicación de factor estimulador de colonias.

Tabla 13. Complicaciones precoces de origen vascular.

Síndrome de obstrucción sinusoidal	Toxicidad hepática relacionada al acondicionamiento. Se caracteriza por ictericia, aumento de peso y hepatomegalia dolorosa ⁽¹²⁻¹⁴⁾ .
Síndrome de leak capilar	Edema generalizado (ascitis, derrame pleural, pericarditis) que no responde a furosemida, debido a una pérdida de fluidos al intersticio ⁽¹⁵⁾ .
Síndrome de prendimiento	Fiebre, rush e infiltrados pulmonares relacionados a la aparición de los neutrófilos y uso G-CSF ⁽¹⁶⁾ .
Hemorragia alveolar difusa	Hipoxemia, infiltrados pulmonares, lavado broncoalveolar hemorrágico, en ausencia de trombocitopenia, insuficiencia cardíaca o infección ⁽¹⁷⁻¹⁸⁾ .
Microangiopatía trombótica	Anemia hemolítica microangiopática, aumento de LDH, trombocitopenia, insuficiencia renal o alteraciones neurológicas ⁽¹⁹⁾ .
Síndrome neumonía idiopática	Injuria pulmonar por Qt-Rt asociado a infección sistémica y EICH.
Disfunción multi- orgánica	Síndrome de sobre posición con los anteriores, se asocia a compromiso de SNC, pulmonar, renal y hepático.

COMPLICACIONES PRECOCES DE ORIGEN VASCULAR

El TPH posee complicaciones que le son propias, debido a la intensidad de las terapias de acondicionamiento, que llevan a daño endotelial en múltiples órganos, con disfunción a veces catastrófica de alguno de ellos. Estos cuadros se superponen y aparecen en los primeros 30 - 60 días del trasplante (Tabla 13).

COMPLICACIONES INFECCIOSAS

Las infecciones en el paciente trasplantado constituyen una importante causa de morbi-mortalidad. Como el trasplante es un proceso, con un *timing* de reconstitución inmunológica, las infecciones están determinadas por esta temporalidad (Fig.1).

Fase aplásica (I). Es la fase que sigue a la terapia de acondicionamiento hasta la recuperación de los neutrófilos. Las infecciones son principalmente

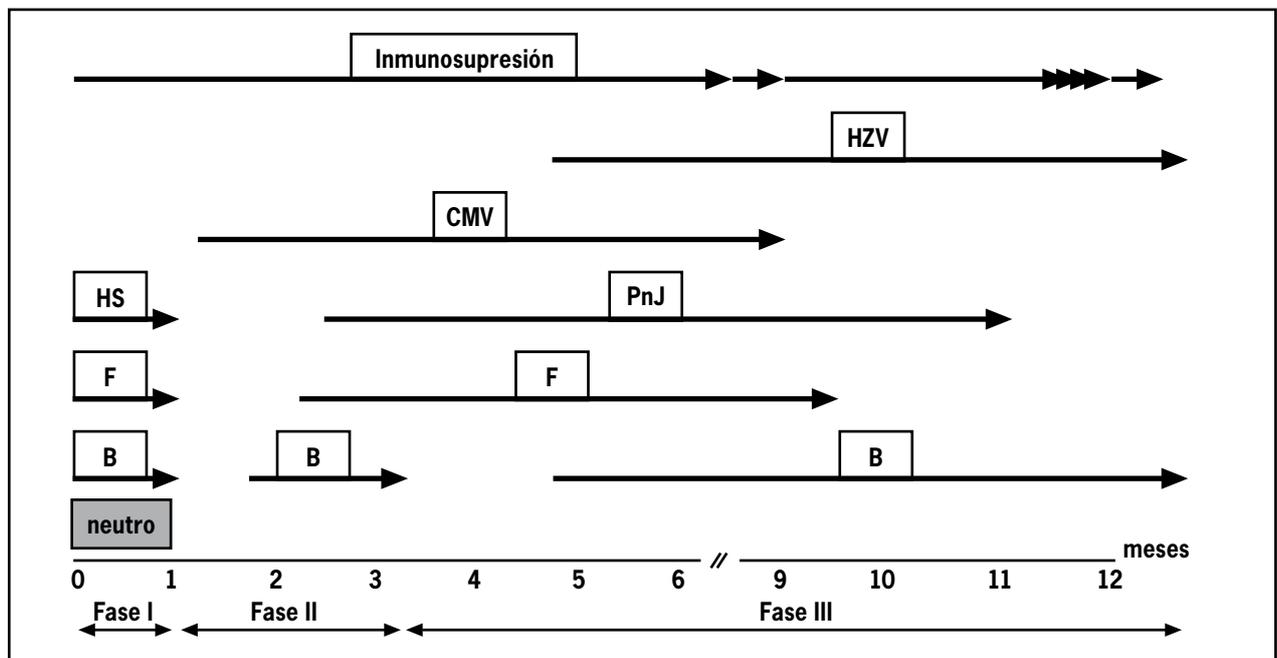


Figura 1. Infecciones oportunistas durante el TPH.

bacterianas, relacionadas con la disrupción de las barreras naturales como la piel (catéteres) y las mucosas (mucositis). También se observan infecciones fúngicas, principalmente hongos ramificados como el *aspergillus*, mucorales o *fusarium*. Infecciones virales, principalmente virus herpes simple. En esta fase la mortalidad asociada a infecciones se deben a sepsis bacterianas, neumonías e infecciones micóticas.

Segunda fase (II). Comprende el período que va desde la recuperación neutrófilos hasta el 3º ó 4º mes, período donde se produce una inmunodeficiencia mediada por células, con disminución en número y función. Predomina en esta fase las infecciones virales tipo citomegalovirus (CMV).

Tercera fase (III). Es el post-trasplante tardío. Esta fase está influenciada por la presencia o no de enfermedad injerto contra huésped (EICH). Se produce una insuficiencia de inmunoglobulinas, principalmente IgG2, lo que los hace especialmente susceptibles a infecciones por microorganismos capsulados.

Cada una de estas fases no son absolutas, dependen del tipo de acondicionamiento, del estado de la enfermedad de base, de la existencia de EICH e intensidad de la terapia inmunosupresora requerida⁽²⁰⁻²⁵⁾.

ENFERMEDAD DE INJERTO CONTRA HUÉSPED (EICH)

El trasplante de un tejido vivo es una condición que no se da en la naturaleza y el organismo que

la recibe queda en una condición de quimera, con células provenientes de individuos diferentes. La enfermedad de injerto contra huésped (EICH) es una reacción inmune, de células inmunocompetentes presentes en el injerto, contra células del huésped. Esta reacción es la respuesta lógica del sistema frente a neoantígenos y puede alcanzar una severidad no compatible con la vida. Intervienen en esta respuesta inmune linfocitos T (LT), células dendríticas (DCs) y otras subpoblaciones del donante. Es la principal complicación que ocurre en los alo-trasplantes y ocurre a pesar de existir una compatibilidad HLA asociada a una intensa terapia inmunosupresora.

Esquemáticamente, la fisiopatología de la EICH requiere que ocurran tres procesos (Tabla 14): acondicionamiento, activación de LT y fase efectora⁽²⁶⁾.

Desde el punto de vista clínico y manifestaciones del paciente, es posible separar un EICH agudo de uno crónico:

Eich agudo (EICHa)

Por convención, se denomina EICHa al que ocurre en los primeros 100 días del TPH, afectando principalmente piel, hígado e intestino. A nivel cutáneo se produce un *rush* papulo-eritematoso de plantas y palmas, que puede generalizarse hasta la eritrodermia. Los casos más graves pueden desarrollar bulas con extensas zonas de descamación. A nivel hepático se produce una colestasia con elevación principalmente de las fosfatasas alcalinas y la gamma-glutamil-transpeptidasa. Los niveles de transaminasas

Tabla 14. Fases de una respuesta EICH.

Efecto acondicionamiento	La quimio-radioterapia en altas dosis produce una intensa destrucción tisular, con elevación en los niveles de citoquinas, principalmente TNF-α e IL-1, generando el ambiente propicio para una respuesta inflamatoria.
Activación de LT	Los LT del donante interactúan con las DCs (alogénicas) de los tejidos, produciendo una proliferación y activación del sistema, liberando a su vez IL-2 e IFN-γ.
Fase efectora	Existe un reclutamiento de linfocitos T citotóxicos, células NK, en un ambiente pro-inflamatorio que lleva a la destrucción tisular vía apoptosis de los órganos blanco.

se encuentran menos afectados. El diagnóstico diferencial con un síndrome de oclusión sinusoidal (SOS) o daño tóxico del hígado suele ser muy difícil. El tracto gastro intestinal se ve afectado por náuseas y deposiciones líquidas acuosas, que pueden llegar a ser hemorrágicas con pérdidas masivas de fluidos.

De manera concomitante puede existir fiebre, baja de peso, compromiso del estado general y ser afectadas las mucosas, conjuntivas, glándulas exocrinas y bronquios⁽²⁷⁻²⁸⁾.

Eich crónico (EICHc)

Es el que se desarrolla después de los 100 días del TPH. Puede ser precedido de un EICH agudo o iniciarse de novo. La EICHc posee semejanzas con varias enfermedades del mesénquima, pudiendo afectar varios parénquimas como es mostrado en la Tabla 15.

Tabla 15. Manifestaciones de una EICH crónica.

Piel	Eritema, sequedad, prurito, vitiligo, esclerodermia, morfea.
Mucosa oral	Mucositis, sequedad, atrofia gingival, liquen plano, úlceras, caries dentales.
Uñas	Onicodistrofia, onicolisis.
Pelo	Alopecia.
Ocular	Xeroftalmia, fotofobia.
Genital	Liquen plano, sequedad, estenosis vaginal, atrofia genital.
Higado	Alteración de los test de función hepática.
Pulmonar	Tos, disnea, bronquiolitis obliterante, sinusitis.
Intestinal	Anorexia, náuseas, baja de peso, diarrea, síndrome de mala absorción.
Fasceitis	Anquilosis y contractura articular.
Muscular	Paresia, calambres, amiotrofia.
Esqueleto	Artralgia.
Serosas	Pleuritis, pericarditis.

La intensidad de los síntomas es variable y se suelen producir exacerbaciones relacionadas a sobreinfecciones bacterianas o virales⁽²⁹⁾.

PROYECCIONES

El TPH debe ser considerado un conjunto de procedimientos que difieren entre sí dependiendo del origen de los PH, el tipo de acondicionamiento y las características del paciente en quien se indica. Se ha avanzado mucho en el conocimiento fisiopatológico de los eventos que siguen a un trasplante, en las técnicas de soporte, llámese nuevos antibióticos, antivirales, inmunosupresores, técnicas no invasivas de ventilación mecánica, entre otros avances que han permitido una mejor sobrevivencia de los pacientes. El conocimiento de los factores pronósticos citogenéticos y moleculares también nos permite identificar aquellas enfermedades en que el trasplante muestra su mayor beneficio. Las grandes limitantes del procedimiento, relacionadas a la toxicidad del acondicionamiento, las recaídas y la dificultad de encontrar precursores HLA compatibles, están de cierta manera siendo abordadas de manera innovadora, a través de los esquemas de acondicionamiento no mieloablativos con infusión de linfocitos del donante, que permite disminuir la toxicidad del acondicionamiento, el uso de vacunas antitumorales con células dendríticas para favorecer la reacción de injerto contra tumor y la posibilidad de encontrar uno o más donantes en los bancos de células de cordón, permite considerar al TPH como un proceso en constante renovación y proyectarse como una promesa de curación en enfermedades otrora letales.

REFERENCIAS

1. Hematopoietic cell transplantation. 2o ed. Ed. E. Donnall Thomas 1998.
2. Haemopoietic stem cell transplantation. Ed. Appeley J, Carreras E, Gluckman A et al. 2004. Revisor edition.
3. Nilsson S, Simmons P, Bertoncello I. Hemopoietic stem cell engraftment. *Experimental Hematology* 2006;34:123-9.
4. Harris NL, Jaffe ES, Diebold J, Flandrin G, Muller-Hermelink HK, Vardiman J et al. World Health Organization classification of neoplastic disease of the hematopoietic and lymphoid tissues: Report of the Clinical Advisory Committee meeting, Airlie House, Virginia, November 1997. *J Clin Oncol* 1999;17:3835-49.
5. Suciú S, Mandelli F, de Witte T, Zittoun R, Gallo E, Labar B et al. Allogeneic compared with autologous stem cell transplantation in the treatment of patients younger than 46 years with acute myeloid leukaemia (AML) in first complete remission (CR1): an intention to treat analysis of the EORTC/GIMEMA AML-10 trial. *Blood* 2003;102:1232-40.
6. Burnett AK, Wheatley K, Goldstone AH, Stevens RF, Hann IM, Rees JHK et al. Medical Research Council Adult and Paediatric Working Parties. The value of allogeneic bone marrow transplant in patient with acute myeloid leukaemia at differing risk of relapse: Results of de UK MRC AML 10 trial. *Br J Haematol* 2002;118:385-400.
7. Pui C, Relling M, Downing Jr. Acute lymphoblastic leukaemia. *N Engl J Med* 2004;350:1535-48.
8. Bennett JM, Catovsky D, Daniel, MT, Flandrin G, Galton DAG, Gralnick CS. The morphological classification of acute lymphoblastic leukaemia: Concordance among observers and clinical correlation- *Br J Haematol* 1981;47:553-61.
9. Thiebaut A, Vernant JP, Degos L, Huguét FR, Reiffers J, Sebban C et al. Adult acute lymphocytic leukemia study testing chemotherapy and autologous and allogeneic transplantation. A follow-up report of the French protocol LALA 87. *Haematol Oncol Clin North Am* 2000;99:863-71.
10. Bacigalupo A, Brand R, Oneto R, Bruno B, Socié G, Passweg J et al. Treatment of acquired severe aplastic anemia: bone marrow transplantation compared with immunosuppressive therapy- The European Group for Blood and Marrow Transplantation experience. *Semin Hematol* 2000;37:69-80.
11. Young NS, Calado RT, Scheinberg P. Current concepts in the pathophysiology and treatment of aplastic anemia. *Blood* 2006;108:2509-19.
12. Mc Donald GB, Hind MS, Fisher LD, Schoch HG, Wolford JL, Banaji M et al. Veno occlusive disease of the liver and multiorgan failure after bone marrow transplantation: A cohort study of 355 patients. *Ann Intern Med* 1993;118:255-67.
13. Carreras E, Bertz H, Arcese W, Vernant JP, Tomás JF, Hagglund H et al. Incidence and outcome of hepatic veno-occlusive disease (VOD) after blood or marrow transplantation (BMT): A prospective cohort study of the European group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Blood* 1998;92:3599-604.
14. DeLeve LD, Shulman HM, McDonald GB. Toxic injury to hepatic sinusoids: Sinusoidal obstruction syndrome (VOD). *Semin Liver Dis* 2002;22:27-42.
15. Nürnberger W, Willers R, Burdach S, Göbel U. Risk factors for capillary leakage syndrome after bone marrow transplantation. *Ann Haematol* 1997;74:221-4.
16. Spitzer TR. Engraftment syndrome following haematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2001;27:893-8.

17. Afessa B, Tefferi A, Litzow MR, Peters SG. Diffuse alveolar haemorrhage in haematopoietic stem cell transplant recipient. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;166:641-5.
18. Metcalf J, Rennard S, Reed E, Haire WD, Sisson JH, Walter T et al. Corticosteroids as therapy for diffuse alveolar haemorrhage associated with bone marrow transplantation. Univ of Nebraska Med Center BMT group. *Am J Med* 1994;96:327-34.
19. Daly AS, Xenocostas A, Lipton JH. Transplantation – associated thrombotic microangiopathy: Twenty-two years later. *Bone Marrow Transplant* 2002;30:709-15.
20. Junghanss C, Marr KA, Carter RA, Sandmaier BM, Maris MB, Maloney DG et al. Incidence and outcome of bacterial and fungal infection following non-myeloablative and myeloablative allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: A matched control study. *Biol Blood Marrow Transplant* 2002;8:512-20.
21. Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, Bow EJ, Brown AE, Calandra T et al. 2002 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. *Clin Infect Dis* 2002;34:730-51.
22. Engelhard D, Cordonnier C, Shaw PJ, Parkalli T, Guenther C, Martino R et al. Early and late invasive pneumococcal infection following bone marrow and stem cell transplantation. *Br J Haematol* 2002;117:444-50.
23. Hahn T, Cummings KM, Michalek AM, Lipman BJ, Segal BH, McCarthy PL Jr. et al. Efficacy of high-efficiency particulate air filtration in preventing aspergillosis in immunocompromised patients with hematologic malignancies. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2002;23:525-31.
24. Santolaya ME, Rabagliati R, Bidart T, Payá E, Guzmán AM, Morales R et al. Consenso Nacional Manejo racional del paciente con cáncer, neutropenia y fiebre. *Rev Chil Infect* 2005;22:S80.
25. Donowitz GR, Maki DG, Crnich CJ, Pappas PG, Rolston KV. Infections in the neutropenic patient--new views of an old problem. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2001:113-39.
26. Reddy P, Ferrara JLM. Immunobiology of acute graft-versus-host disease. *Blood* 2003;17:187-94.
27. Alpek G, Lee SJ, Flowers ME, Pavletic SZ, Arora M, Lee S et al. Performance of a new clinical grading system for chronic graft-versus-host disease: A multicenter study. *Blood* 2003;102:802-9.
28. Deeg HJ. How I treat refractory acute GVHD. *Blood* 2007;109:4119-26.
29. Vogelsang GB. How I treat chronic graft-versus-host disease. *Blood* 2001;97: 1196-1201.

CORRESPONDENCIA

Dr. Jorge Alfaro Lucero
 Laboratorio de Terapia Celular, Banco de Sangre
 Departamento de Medicina
 Hospital Clínico Universidad de Chile
 Santos Dumont 999, Independencia, Santiago.
 Fono: 978 8067
 Email: jalfaro@redclinicauchile.cl

