



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO E INVESTIGACION

SECRETARIA DE SALUD

INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA

PRONOSTICO DE LA ENFERMEDAD DE INJERTO CONTRA
HUESPED AGUDA Y CRONICA EN PACIENTES PEDIATRICOS
SOMETIDOS A TRASPLANTE DE PRECURSORES DE
CELULAS HEMATOPOYETICAS. EXPERIENCIA DEL
PROGRAMA DE TRASPLANTE DE CELULAS PROGENITORAS
HEMATOPOYETICAS EN EL INSTITUTO NACIONAL DE
PEDIATRIA.

T E S I S

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE:

CURSO DE POSGRADO DE ALTA ESPECIALIDAD MÉDICA
EN TRASPLANTE DE CÉLULAS PROGENITORAS
HEMATOPOYÉTICAS EN PEDIATRIA

P R E S E N T A

GERARDO LOPEZ HERNANDEZ

DR. ALBERTO OLAYA VARGAS
TUTOR DE TESIS

DR. MARTÍN PÉREZ GARCÍA
CO-TUTOR DE TESIS

DR. IGNACIO MORA MAGAÑA
ASESOR METODOLOGICO

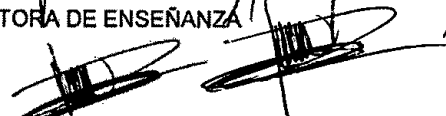


MEXICO, D.F.

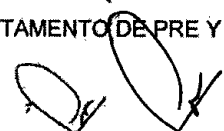
PRONOSTICO DE LA ENFERMEDAD DE INJERTO CONTRA HUESPED AGUDA Y CRONICA EN PACIENTES PEDIATRICOS SOMETIDOS A TRASPLANTE DE PRECURSORES DE CELULAS HEMATOPOYETICAS. EXPERIENCIA DEL PROGRAMA DE TRASPLANTE DE CELULAS PROGENITORAS HEMATOPOYETICAS EN EL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA.



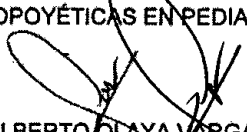
DRA. ROSAURA ROSAS VARGAS
SUBDIRECTORA DE ENSEÑANZA



DRA. MIRELLA VÁZQUEZ RIVERA
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO



DR. ALBERTO OLAYA VARGAS
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE POSGRADO DE ALTA ESPECIALIDAD
MÉDICA EN TRASPLANTE DE CÉLULAS PROGENITORAS
HEMATOPOYÉTICAS EN PEDIATRÍA



DR. ALBERTO OLAYA VARGAS
TUTOR DE TESIS



DR. MARTÍN PÉREZ GARCÍA
CO-TUTOR DE TESIS



DR. IGNACIO MORA MAGAÑA
ASESOR METODOLÓGICO

INDICE GENERAL

RESUMEN	1
INTRODUCCION	5
ANTECEDENTES HISTORICOS.....	6
LA ENFERMEDAD DE INJERTO CONTRA HUESPED	7
ENFERMEDAD DE INJERTO CONTRA HUESPED AGUDA.....	8
FISIOPATOLOGÍA.	8
EFECTOS DEL ACONDICIONAMIENTO PRE-TRASPLANTE.	11
ACTIVACIÓN DE LOS LINFOCITOS T DEL DONADOR Y PRODUCCIÓN DE CITOCINAS.	11
INFLAMACIÓN	12
<i>Citotoxicidad mediada por los CTL y NK.....</i>	<i>12</i>
<i>Los receptores tipo toll.....</i>	<i>14</i>
MANIFESTACIONES Y ESTADIOS.....	14
DIAGNOSTICO DIFERENCIAL	17
FACTORES DE RIESGO PARA EICH AGUDA	18
PRONOSTICO.....	24
TRATAMIENTO	25
ENFERMEDAD DE INJERTO CONTRA HUESPED CRONICA	28
INCIDENCIA DE LA EICHc EN PEDIATRIA.	29
PATOLOGIA.....	29
FACTORES DE RIESGO.....	30
ESTADIFICACION Y GRADOS	33
MANIFESTACIONES CLINICAS	34
PRONOSTICO.....	36
TRATAMIENTO	36
TERAPIA DE SALVAMENTO	38
DIAGNOSTICO DIFERENCIAL ENTRE LA EICH AGUDA Y CRÓNICA.....	38
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	39
PREGUNTA DE INVESTIGACION	39

JUSTIFICACIÓN	40
HIPÓTESIS.	40
OBJETIVO.	41
OBJETIVO GENERAL.	41
MATERIAL Y MÉTODOS	43
DISEÑO DEL ESTUDIO	43
<i>Variables (definición y clasificación):</i>	43
MATERIAL.	45
CRITERIOS DE SELECCIÓN.	45
MÉTODO.	46
ANÁLISIS ESTADÍSTICO.	46
DEFINICIONES OPERACIONALES.	47
CONSIDERACIONES ÉTICAS.	49
HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS	50
RESULTADOS	53
<i>ANÁLISIS UNIVARIADO PARA EL DESARROLLO DE EICHA</i>	58
<i>ANÁLISIS MULTIVARIADO PARA EL DESARROLLO DE EICHA</i>	58
<i>ANÁLISIS DE LOS FACTORES PRONÓSTICO DE LA EICHA</i>	58
<i>ANÁLISIS UNIVARIADO PARA EL DESARROLLO DE EICHc</i>	60
<i>ANÁLISIS MULTIVARIADO PARA EL DESARROLLO DE EICHc</i>	61
<i>ANÁLISIS DE LOS FACTORES PRONÓSTICO DE LA EICHc</i>	61
SUPERVIVENCIA LIBRE DE EVENTO	62
<i>ENFERMEDADES HEMATOLÓGICAS MALIGNAS</i>	62
<i>INMUNODEFICIENCIAS</i>	69
<i>ENFERMEDADES HEMATOLÓGICAS BENIGNAS</i>	72
<i>ENFERMEDADES METABÓLICAS HEREDITARIAS.</i>	75
DISCUSIÓN	77
CONCLUSION	80
BIBLIOGRAFIA	81

"If you're going through hell, keep going"

Sir Winston Leonard Spencer-Churchill

"¿Has cumplido con tu deber?, confía en el cielo que no te abandonará"

Félix María Serafín Sánchez de Samaniego Zabala

A mi hijo Sebastian

RESUMEN

Pronóstico de la enfermedad de injerto contra huésped aguda y crónica en pacientes pediátricos sometidos a trasplante de precursores de células hematopoyéticas. Experiencia del programa de trasplante de células progenitoras hematopoyéticas en el instituto nacional de pediatría.

Antecedentes y Marco Teórico: La enfermedad de injerto contra huésped, es un padecimiento debido a la reacción de células inmunocompetentes provenientes de un donador, en contra de los tejidos del huésped receptor. La fisiopatología de la EICH comprende de tres fases: (1) *Lesión tisular en el receptor*, inducida por los medicamentos utilizados durante la fase de acondicionamiento previa al TCPH; (2) *Activación de los Linfocitos T en el donador*, con estimulación de los Linfocitos T CD8+ por las Células Presentadoras de Antígenos (CPA) residuales del receptor y los Linfocitos T CD4+ siendo activados por las CPA del donador que les presentan antígenos derivados del receptor.; y (3) *Lesión tisular* inducida por Linfocitos T Citotóxicos y de manera indirecta por citocinas pro-inflamatorias. La EICH puede ser aguda (EICHa) y crónica (EICHc) y se estadifica de acuerdo al número y extensión de los órganos involucrados. Los factores pronóstico para la EICH a incluyen: bilirrubina total >5 mg/dL, Ingesta oral <40% de lo esperado, que en la escala de estado general de Karnofsky/Lansky, la restricción sea de leve a moderada -60-, o con restricción de moderada a severa -50- y la respuesta al tratamiento en los primeros 28 días, se asocian a una mayor mortalidad asociada a complicaciones de EICHa. La plaquetopenia (plaquetas <100 x10⁹/L) también se asocia con una mayor mortalidad no asociada a recaída lo mismo una puntuación en la escala de Karnofsky ≤70 durante la EICHc.

Justificación: La enfermedad de injerto contra huésped, aguda y crónica, es la causa de morbilidad y mortalidad más común que se presenta posterior a la realización del TCPH en aquellos pacientes en quienes sea demostrado que ha habido injerto mediante quimerismo. En nuestra Institución, así como en nuestro país, no se tienen identificados los factores pronóstico que pueden influir en el desenlace de los pacientes que han cursado con EICH, tampoco se tienen reportes de la frecuencia y evolución final de estas, por lo que resulta importante

el conocer estos datos y así, de ser necesario, el plantear nuevas estrategias que permitan el dar como resultado una disminución en la gravedad de presentación, disminuyendo la morbilidad y mortalidad e incluso, un menor consumo de recursos, ya que como ha sido comentado, estas complicaciones llegan a requerir de terapia de segunda línea más especializada.

Planteamiento del Problema: La enfermedad injerto contra huésped es la complicación más frecuente y grave que se presenta después de un trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos, siendo la principal causa de morbilidad y mortalidad a largo plazo en este grupo de pacientes. A pesar de que existe una gran cantidad de reportes en la literatura internacional en cuanto a su tratamiento, éxito y fracaso, la gran mayoría de estos reportes son en población adulta, siendo muy poco lo publicado en pacientes pediátricos, lo que ha dado como resultado, la traspolación de la experiencia adquirida en el primer grupo a la población infantil, además de que en nuestro país no hay reportes en la literatura de la experiencia de centros de trasplante de células progenitoras hematopoyética, en el diagnóstico, pronóstico y tratamiento de la enfermedad de injerto contra huésped. Solamente reportes esporádicos de tratamiento y de revisión. La poca información podría dar como resultado tasas desconocidas de morbimortalidad lo que hace deseable este estudio, ya que nos permitirá conocer estos datos para tomar estrategias pertinentes en lo que se refiere a su pronóstico y tratamiento.

Pregunta de Investigación: ¿Cuáles son los factores pronóstico de la enfermedad de injerto contra huésped aguda y crónica en pacientes a quienes se le realizó trasplante de células progenitoras hematopoyéticas en el Instituto Nacional de Pediatría?

Objetivos: General: Conocer los factores pronóstico que provocaron un desenlace fatal en aquellos pacientes a quienes se les realizó un trasplante de células progenitoras hematopoyéticas y desarrollaron enfermedad de injerto contra huésped aguda o crónica en el Instituto Nacional de Pediatría. Específicos: (1) Conocer el tiempo de presentación de la enfermedad de injerto contra huésped aguda y crónica; (2) Conocer los factores de riesgo que favorecen el desarrollo de enfermedad de injerto contra huésped aguda y crónica; (3) Conocer las principales indicaciones de trasplante de células progenitoras hematopoyéticas en el instituto nacional de pediatría; (4) Conocer la supervivencia

libre de evento en los pacientes a quienes se les realizó un trasplante de células progenitoras hematopoyéticas en el Instituto Nacional de Pediatría.

Hipótesis: Los factores pronóstico que resultaran significativos son: la presentación de la enfermedad de injerto contra huésped grado III-IV, respuesta tardía al tratamiento (más de 28 días después de haberlo iniciado), Karnofsky/Lansky <60 y plaquetopenia.

Material y Métodos:

a) Tipo de Estudio: Estudio retrospectivo, observacional, analítico, longitudinal y prolectivo: Estudio de Cohorte.

b) Universo de estudio: Población objetivo: Niños y niñas de 0 meses hasta 17 años de edad con enfermedad que amerite trasplante de células progenitoras hematopoyéticas en quienes se les realizó dicho procedimiento.

- Criterios de inclusión: Niños y niñas de de 0 meses a 15 años de edad, con enfermedad que amerite trasplante de células progenitoras hematopoyéticas y en quienes se realizó dicho procedimiento, en el periodo de Enero de 1998 a diciembre de 2011.

- Criterios de exclusión: Solo se excluirán a los pacientes que presenten falla primaria de injerto.

-Criterios de eliminación: Varones y niñas a quienes se les realizó trasplante de células progenitoras hematopoyéticas y abandonen seguimiento en cualquier momento posterior al trasplante de células progenitoras hematopoyéticas. (Sus datos serán considerados en el análisis de intención a tratar).

c) Explicación de la selección de los sujetos que participarán en la investigación: Se revisará el listado de pacientes a quienes se les realizó TCPH y que fueron informados y registrados por el Centro Nacional de Trasplantes así como el registro propio del servicio de trasplante de células progenitoras hematopoyéticas en el periodo comprendido de Enero 1 de 1998 al 31 de Diciembre del 2011, ya que es durante este periodo en que se ha venido realizando de manera ininterrumpida dicho procedimiento, utilizando los mismos criterios de selección de ingreso al programa así como tratamiento durante este periodo. Una vez que se han identificado los pacientes a quienes se les realizó TCPH, se solicitará al servicio de archivo del Instituto Nacional de Pediatría tales expedientes, en tiempo y forma de acuerdo a la normativa de esa área. Los datos consignados en la hoja de recolección de datos se obtendrán de las notas médicas así como de los

resultados de laboratorio, patología y gabinete, consignadas en el expediente médico de acuerdo a la norma oficial vigente para el manejo del expediente clínico. Una vez que se complete la recolección de la información, se procederá a la revisión, análisis y presentación de los datos obtenidos.

Análisis Estadístico: Se utilizará análisis univariado para conocer la frecuencia de presentación por edad, sexo y riesgo, frecuencia de enfermedad de injerto contra huésped y mortalidad. Se realizará análisis bivariado para conocer las asociaciones entre las variables pronósticas así como cálculo de riesgo relativo para la estimación de riesgo en las asociaciones estudiadas. Se utilizará chi cuadrada y test de Fisher para determinación de la significancia estadística, análisis de supervivencia con Kaplan-Meier y la comparación de supervivencia global con supervivencia libre de evento así como la falla terapéutica con log-rank. Las variables que en el análisis bivariado resulten significativas se ingresarán a un análisis multivariado (regresión logística) para determinar la contribución de los factores al pronóstico. Los pacientes que sean eliminados por los Criterios de Eliminación, serán considerados en el análisis estadístico en intención a tratar. Se considerará significativo con un valor de $p \leq 0.05$.

Resultados. Se demostró un resultado estadísticamente significativo para los pacientes que presentaron un valor en la cifra de bilirrubinas ≥ 5 mg/dL y una puntuación ≤ 50 en la escala de estado general de Karnofsky/Lansky ($p=.037$, OR 2.231, IC 95%, .786-6.858 y $p=.16$, OR 3.75, IC 95% .680-20.49 respectivamente). Los factores pronóstico estudiados para un desenlace fatal en los pacientes que desarrollaron EICHc fueron: el desarrollo de EICHc progresivo y extenso, un valor ≤ 70 en la escala de estado general de Karnofsky/Lansky y una cifra de plaquetas ≤ 100.0 K/uL. Solamente la plaquetopenia mostró un valor estadísticamente significativo, con $p=.022$, OR 3.0, IC95%, .606-14.864.

Conclusión. Los factores que demostraron un pronóstico desfavorable para EICHa son: bilirrubinas ≥ 5 mg/dL y una puntuación ≤ 50 en la escala de estado general de Karnofsky/Lansky; para EICHc se demostró que los pacientes con plaquetopenia, presentaron una evolución fatal.

PRONOSTICO DE LA ENFERMEDAD DE INJERTO CONTRA HUESPED AGUDA Y CRONICA EN PACIENTES PEDIATRICOS SOMETIDOS A TRASPLANTE DE PRECURSORES DE CELULAS HEMATOPOYETICAS. EXPERIENCIA DEL PROGRAMA DE TRASPLANTE DE CELULAS PROGENITORAS HEMATOPOYETICAS EN EL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA.

INTRODUCCION

La enfermedad de injerto contra huésped, es un padecimiento debido a la reacción de células inmunocompetentes provenientes de un donador, en contra de los tejidos del huésped receptor. Inicialmente fue descrita como una *"enfermedad secundaria"* en modelos murinos de trasplante de células hematopoyéticas. En ratones a cuya médula ósea se le realizó ablación con radiación corporal total y después se les infundió células del bazo de donadores de diferente compatibilidad, desarrollaron diarrea, pérdida de peso, caída del pelaje y lesiones en piel. Se demostró que este síndrome era causado por células inmunocompetentes del donador. El primer reporte de enfermedad de injerto contra huésped fue publicado en 1960 y se presentó después del trasplante de células hematopoyéticas en pacientes quienes habían sufrido en un accidente, exposición a altas dosis de radiación en Belgrado.

ANTECEDENTES HISTORICOS

El trasplante de células progenitoras hematopoyéticas se ha convertido en un recurso terapéutico imprescindible en la práctica moderna de la medicina. Su historia inicia con el concepto propuesto por Arthur Pappenheim, en el siglo XIX, de la existencia de una célula precursora de la que se originan todas las líneas celulares hematopoyéticas. Los trabajos de Lorenz y colaboradores en 1951, mostraron que la muerte de ratones sometidos a dosis letales de radiación se evitaba con la administración de células de médula ósea de un ratón de la misma cepa, lo que en 1956 se demostró era debido a la colonización de la MO del receptor por las células progenitoras hematopoyéticas del donador. Los primeros trasplantes en humanos fueron realizados por E. Donnall Thomas en 1957, quien trasplantó a seis pacientes con diversas patologías, obteniendo las células progenitoras hematopoyéticas de costillas de cadáveres, de costillas de pacientes resecaadas durante cirugía y mediante la aspiración de crestas iliacas de pacientes y de donadores sanos, con pobres resultados, ya que sólo se logró un injerto transitorio en dos casos. Esta primera experiencia demostró que cantidades relativamente grandes de médula ósea podían ser administradas por vía intravenosa sin toxicidad. Mathé en 1959, logró llevar a cabo el primer trasplante alogénico duradero, aunque el paciente falleció por múltiples complicaciones provocadas por lo que hoy conocemos como enfermedad de injerto contra huésped crónica. En marzo de 1969, el grupo de Seattle llevó a cabo con éxito, el primer trasplante HLA compatible en un paciente con leucemia, con un esquema de acondicionamiento a base de radiación corporal total y ciclofosfamida. En 1986, Broxmeyer demostró que la sangre de cordón umbilical de humanos es rica en CPH, lo que permitió que Gluckman, en 1990, llevara a cabo el primer trasplante alogénico exitoso utilizando esta fuente de CPH, procedimiento que ha permitido, junto con el desarrollo de bancos de donadores altruistas no relacionados, incrementar el número de pacientes que se benefician con un trasplante de CPH¹.

En México, la historia de los TCPH puede dividirse en dos etapas. La primera etapa inicia en el año de 1980 cuando se llevó a cabo el primer trasplante en México, que hicieron el Dr. Ricardo Sosa y sus colaboradores, en el Instituto Nacional de la Nutrición. Después de este, se hicieron algunos otros aislados en

el Centro Médico Nacional, en el Hospital Universitario de Monterrey, en el propio Instituto Nacional de la Nutrición y en otros sitios, con resultados pobres. Esto dio como resultado que en varias instituciones médicas del país se suspendieran de manera transitoria los programas de trasplantes, siendo anecdótica hasta antes de 1995. A partir de este último año, con la llegada de algunos otros médicos entrenados en esta práctica, se reactivaron los programas de trasplantes².

LA ENFERMEDAD DE INJERTO CONTRA HUESPED

Uno de los principales obstáculos para alcanzar el éxito del trasplante de células precursoras hematopoyéticas (TCPH), es la enfermedad de injerto contra huésped (EICH), la cual provoca un estado inflamatorio que da como resultado final la lesión y destrucción de los tejidos sanos en el receptor, además de que su evolución y tratamiento puede ser de por vida. Esta complicación asociada al TCPH puede llegar a presentarse hasta en el 60% de los casos de trasplante alogénico en que se utilice un régimen de acondicionamiento mieloablativo³.

La fisiopatología de la EICH comprende de tres fases, separadas solo para fines didácticos, ya que no existe una división real en su interacción: (1) *Lesión tisular en el receptor*, inducida por los medicamentos utilizados durante la fase de acondicionamiento previa al TCPH; (2) *Activación de los Linfocitos T del donador*, con estimulación de los Linfocitos T CD8+ por las Células Presentadoras de Antígenos (CPA) residuales del receptor y los Linfocitos T CD4+ siendo activados por las CPA del donador que les presentan antígenos derivados del receptor. Dentro de la CPA se incluyen a las células Dendríticas, monocitos/macrófagos y células B. Existe evidencia circunstancial que sugiere que las células dendríticas residuales del receptor, no son otras más que las CPA que inician la EICH. Se cuenta con subpoblaciones de CPA especializadas en los diversos tejidos, como las células de Langerhans, que son necesarias para inducir EICH específico de órgano; y (3) *Lesión tisular* inducida por Linfocitos T Citotóxicos y de manera indirecta por citocinas pro-inflamatorias⁴. Además de las células T $\alpha\beta$, otro tipo de células, las células Natural Killer y los Linfocitos T $\gamma\delta$ así como las células dendríticas, parecieran tener una función de modulación en la EICH, sin embargo, se requiera aún de una mayor investigación a este respecto. Mientras tanto, las células T del donador que reconocen alo-antígenos del receptor, son los

principales mediadores de la EICH y permanecen siendo el blanco principal de las terapias actuales de tratamiento.^{5, 6, 7, 8}

ENFERMEDAD DE INJERTO CONTRA HUESPED AGUDA

Fisiopatología.

La EICH es la principal causa de morbilidad y mortalidad después de un TCPH alogénico (alo-TCPH). Tradicionalmente, ha sido clasificada de acuerdo al tiempo después del TCPH en que se presentan las manifestaciones clínicas: EICH aguda (EICHa), es aquella que se presenta en los primeros 100 días después del TCPH; EICH crónica (EICHc), la que ocurre después de 100 días. Esta clasificación resulta poco práctica, particularmente por los trasplantes de intensidad reducida que cada vez tienen una mayor aceptación y en quienes el EICHc puede presentarse antes de los 100 días.

En 1966, Billingham formula los tres requerimientos necesarios para desarrollar EICH: primero, el injerto trasplantado debe de contener células inmunológicamente competentes; segundo, el receptor debe de ser incapaz de rechazar las células trasplantadas; y tercero, el receptor deberá de expresar antígenos tisulares que no están presentes en el donador y por lo tanto, pueden ser reconocidos como ajenos (**Tabla 1**).^{9,10}

Los Linfocitos T *vírgenes* del donador, no así los Linfocitos T maduros, son las células inmunocompetentes presentes en el injerto que cumplen con el primer requisito para la EICH¹. La razón por la cual los Linfocitos T maduros son incapaces de provocar la EICH no resulta del todo clara, pero puede ser debido a la señalización inefectiva hacia los órganos linfoides (causado por la ausencia de ciertas moléculas de adhesión, como CD62L), la poca variedad de receptor de célula T o una combinación de ambos. Después del alo-TCPH, la gravedad de la EICH se correlaciona con el número de Linfocitos T transfundidos.

Tabla1. Inmunobiología de la EICHa como proceso de 3 pasos.

Fase	Células	Citocinas y Quimiocinas
1 Efecto de acondicionamiento	CPA del receptor (células Dendríticas). Lesión del epitelio celular.	FNT-a, IL-1 Moléculas de adhesión, LPS.
2 Activación de los Linfocitos T	Linfocitos T del donador (CD4+). CPA del receptor.	IL-2 IFN-g
3 Fase de Inflamación	CTL Células NK	"Tormenta de citocinas" FNT-a, IL-1, ON

Mediante modelos experimentales, ha sido posible demostrar que la capacidad de los Linfocitos T presentes en la médula ósea para provocar EICH es menor en comparación con la de los Linfocitos T circulantes en sangre periférica, sin embargo, la contaminación de la médula ósea con sangre periférica al momento de la cosecha, puede significativamente contribuir al desarrollo de EICH.

El segundo requisito para desarrollar EICH estipula que el receptor debe de estar inmunocomprometido; un sistema inmunológico normal, habitualmente será capaz de rechazar las células T de un donador ajeno. El inmunocompromiso que presenta el receptor es provocado por la mieloablación secundaria a la quimioterapia y/o radioterapia utilizada en el régimen de acondicionamiento pre-trasplante.

La tercera de las condiciones para desarrollar EICH, la expresión de antígenos en los tejidos del receptor y que no son reconocidas por las células del donador, se produce cuando las moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) del receptor no son reconocidas por los Linfocitos T maduros del donador, lo que da lugar a una respuesta inmunológica que culmina en la destrucción de los tejidos alogénicos. Las diferencias en el CMH entre donador y receptor es el factor de riesgo más importante para el desarrollo de EICH. De manera concomitante, existen antígenos de histocompatibilidad menores (mHag) ante los cuales también puede montarse una respuesta inmunológica, derivados de la expresión de polimorfismos.

Una vez que se cumplen las condiciones propicias para el desarrollo de EICH, su fisiopatología puede ser considerada como una secuencia de tres pasos: (1) lesión tisular derivado de la quimioterapia y/o radioterapia del régimen de acondicionamiento pre-trasplante; (2) la activación de las células T del donador y su expansión clonal; y (3) inflamación (Fig. 1)².

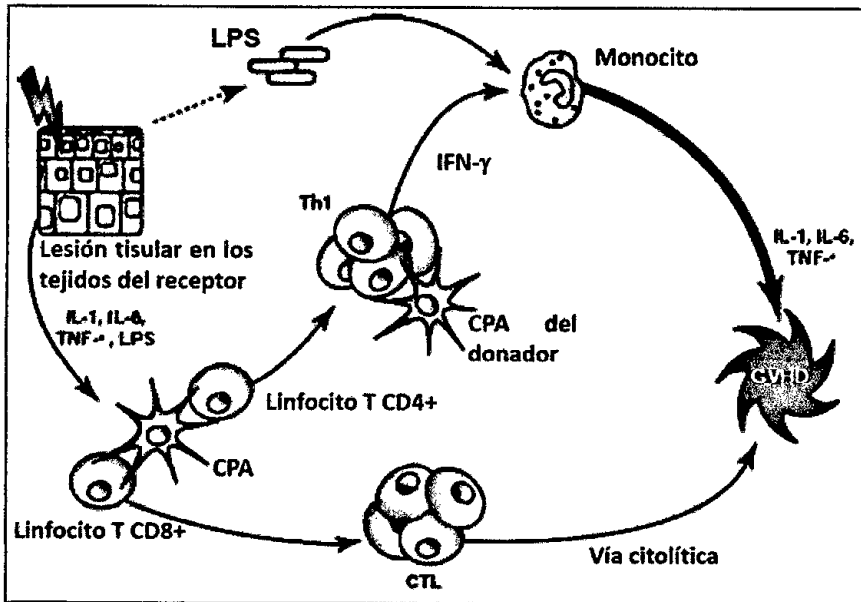


Figura 1. La fisiopatología de la enfermedad de injerto contra huésped (EICH). Etapa 1- Daño tisular, atribuible a la neoplasia de base, los efectos del tratamiento así como a los regímenes de acondicionamiento dan como resultado el daño a los tejidos del receptor y a la producción de una gran cantidad de citocinas proinflamatorias (incluyendo FNT, IL-1 e IL-6) lo que favorece la activación de las células presentadoras de antígenos (CPA). La traslocación de lipopolisacáridos (LPS) así como otros glicolípidos a través de la mucosa intestinal lesionada activa al sistema inmune innato e incrementa la cascada de citocinas. Etapa 2- las células CD8+ del donador son estimuladas por las CPA del receptor, lo que estimula a los Linfocitos T Citotóxicos (CTL). Los Linfocitos T CD4+ son estimulados tanto por las CPA del donador como del receptor, lo que da como resultado la activación de los Linfocitos T_H1 así como producción de más citocinas, proliferación de los Linfocitos T y monocitos. Etapa 3- La lesión tisular es provocada vía citolisis, mediada por los CTL e indirectamente por daño provocado por citocinas. Tomado de referencia 7 con modificaciones.

Efectos del acondicionamiento pre-trasplante.

El primer paso en la fisiopatología de la EICH inicia antes de la infusión de las células progenitoras hematopoyéticas (CPH). Previo a su infusión, las células del receptor han sufrido daño, secundario a varios factores, incluyendo la propia enfermedad de base así como su tratamiento, infecciones, medicamentos o radioterapia utilizada como régimen de acondicionamiento. La quimioterapia mieloablativa utilizada en varios regímenes de acondicionamiento pre-TCPH, activa a las CPA del receptor, lo que llevará a la estimulación de las células T del donador infundidas en el inoculo presente en las CPH. La radioterapia corporal total es de particular importancia ya que activa a los tejidos del receptor para secretar citocinas pro-inflamatorias, como el factor de necrosis tisular alfa (FNT- α) y la interleucina-1 (IL-1), e induce apoptosis endotelial lo que da como resultado daño epitelial, en particular del endotelio del tracto gastrointestinal (GI). La lesión GI incrementa la EICH al permitir traslocación bacteriana así como de sus productos, como lipopolisacáridos (LPS) hacia la circulación, lo que da lugar a una mayor activación de las CPA y de los Linfocitos T.

Activación de los Linfocitos T del donador y producción de citocinas.

Las CPA del receptor resultan suficientes para la estimulación y proliferación de los Linfocitos T del donador, tan pronto como al tercer día posterior a la infusión, como 12 horas antes del injerto de las CPH. Las citocinas pro-inflamatorias y los productos bacterianos, como LPS, son mediadores que activan a las células T y pueden hacer la diferencia entre una respuesta inmune y tolerancia. Cuando las células T se exponen a antígenos presentados por las CPA, en presencia de un adyuvante como resultan ser los LPS, su migración y supervivencia aumenta considerablemente *in vivo*.

Las proteínas CD4 y CD8 de los Linfocitos T, son co-receptores para las porciones constantes del CMH clase II y I, respectivamente. Las diferentes respuestas inducidas por cada una, da como resultado para el CMH clase I (HLA-A, -B y -C), la estimulación de los Linfocitos T Citotóxicos CD8+ (CTL) y para el CMH clase II (HLA-DR, -DP y -DQ), a los Linfocitos T cooperadores CD4+. La

estimulación de la EICH dependiente de células CD4 requiere de la expresión de alo-antígenos en las CPA, pero no en el epitelio del tejido blanco, mientras que la EICH dependiente de CD8 requiere de la expresión de ambos, tanto en las CPA como en el epitelio de los tejidos blanco¹.

Después de una TCPH HLA-idéntico, la EICH es producida por mHag, que son péptidos derivados de proteínas celulares polimórficas presentadas en la superficie celular por moléculas del CMH. Dado que los genes que codifican para estas proteínas están localizados por fuera del CMH, dos hermanos con frecuencia tendrán varios péptidos diferentes en el CMH, que serán reconocidos por los Linfocitos T del donador y provocarán EICH. Varios de los mHag son codificados en el cromosoma Y, por lo que hay un mayor riesgo de EICH cuando el receptor es hombre y el donador es mujer.

Los linfocitos T CD4+ se pueden diferenciar en subpoblaciones de Linfocitos efectores que sintetizan diferentes tipos de citocinas y, por lo tanto, realizan diferentes funciones efectoras. Las subpoblaciones de Linfocitos T efectores del linaje cooperador CD4+ son los Linfocitos T_{H1} y T_{H2}; el IFN- γ es la citocina característica de los Linfocitos T_{H1}, y la IL-4 y 5 son las citocinas definitorias de los Linfocitos T_{H2}.

Inflamación

La fisiopatología de la EICHa culmina con la generación de múltiples efectores Citotóxicos que provocan daño tisular, entre los que se incluyen varias citocinas inflamatorias, CTL, células Natural Killer (NK) y óxido nítrico (NO). Los mediadores inflamatorios solubles actúan junto con la lisis celular producida por las CTL y NK, lo que da como resultado final los efectos deletéreos observados en la EICHa.

Citotoxicidad mediada por los CTL y NK

La destrucción celular de los CTL es específica de antígeno y del contacto. Los CTL destruyen a las células blanco que expresan el mismo antígeno asociado a la clase I del CMH que desencadenó su proliferación y diferenciación de los Linfocitos T CD8+ de los que derivan, y no destruyen a células adyacentes que no

expresan este antígeno. Los CTL se unen a las células blanco y reaccionan con ellas, utilizando su receptor del antígeno, su correceptor (CD8) y las moléculas de adhesión, como la integrina-antígeno asociada a la función leucocitaria-1 (LFA-1). A los pocos minutos de que el receptor del antígeno de los CTL reconozca a su antígeno-péptido sobre una célula diana, la célula diana experimenta cambios que inducen la muerte mediante apoptosis. El principal mecanismo de destrucción de la célula diana mediado por los CTL es la liberación de proteínas citotóxicas almacenadas dentro de gránulos citoplasmáticos hacia la célula diana, desencadenando la apoptosis. Los gránulos de los CTL y los Linfocitos NK, contienen moléculas que contribuyen a la apoptosis de las células diana. Estas moléculas incluyen las granzimas A, B y C, que son proteasas de serina que escinden proteínas después de los aspartatos; la perforina, una molécula homóloga a la proteína del complemento C9 y un proteoglucano sulfatado, serglycina, que tiene como función ensamblar un complejo que contiene granzimas y perforina. Los CTL utilizan otro mecanismo de destrucción, que es mediado por interacciones de las moléculas de membrana de los CTL y de las células diana. Después de su activación, los CTL expresan una proteína de membrana denominada ligando de Fas (FasL), que se une al receptor Fas. Esta interacción también da lugar a la activación de las caspasas y de la apoptosis de las células diana. El mecanismo de la citotoxicidad a través de los Linfocitos NK coincide básicamente con el de los CTL. Los Linfocitos NK, al igual que los CTL, poseen gránulos que contienen granzimas y perforinas, encargadas de destruir a las células diana. Al activarse, estos gránulos liberan dichas proteínas en las inmediaciones de sus objetivos.

Las células CD4+ utilizan preferentemente la vía de Fas/FasL durante la EICHa, mientras que las células CD8+ utilizan principalmente la vía de las granzimas/perforina para dar lugar a la citólisis. La vía de Fas/FasL es particularmente de importancia en la EICH hepática, consistente con la marcada sensibilidad de los hepatocitos a la citotoxicidad mediada por Fas.

En la fase efectora de la EICHa, las citocinas pro-inflamatorias sinergizan con los Linfocitos T, dando lugar a una amplificación de la lesión tisular local y el desarrollo de disfunción orgánica. El FNT-a tiene un papel central en el desarrollo de EICHa gastrointestinal.

Los receptores tipo toll

Los receptores tipo toll (RTT) forman una familia de receptores para el reconocimiento de patrones conservados a lo largo de la evolución y son expresados en numerosos tipos celulares, que ocupan un lugar esencial dentro de las respuestas inmunitarias innatas. Los principales tipos celulares donde se expresan los RTT abarcan los macrófagos, las células dendríticas, las células epiteliales de la mucosa y las células endoteliales. Los RTT están presentes en la superficie celular y sobre de las membranas intracelulares; por consiguiente, van a ser capaces de reconocer microorganismos en diversos puntos de la célula. Entre los productos microbianos que estimulan sus señales, pueden mencionarse los LPS de las bacterias gram negativas, los peptidoglucanos de las gram positivas y las lipoproteínas bacterianas.

Una vez que se unen los LPS u otros productos bacterianos que fugaron a través de la mucosa intestinal lesionada a los RTT de los macrófagos, comienza la producción de citocinas. El daño a la mucosa intestinal del tubo digestivo da lugar a una retroalimentación positiva, al haber un aumento en la traslocación de LPS da lugar a una mayor producción de citocinas y a un mayor daño intestinal. Por lo tanto, el tracto GI puede ser crítico en la propagación de esta "tormenta de citocinas" característica de la EICHa. Los LPS pueden estimular la expresión de citocinas pro-inflamatorias en los tejidos lesionados, esto con el fin de reclutar células efectoras como los Linfocitos T, neutrófilos y monocitos. Los receptores de citocinas expresados en los Linfocitos T activados pueden adquirir nuevas capacidades migratorias, lo que les permite a los Linfocitos T CD8+ migrar al hígado, pulmón y bazo durante la EICH. La expresión de estas citocinas, quimiocinas y sus receptores pueden explicar los órganos blancos en la EICH.

Manifestaciones y Estadíos

La EICHa se estadifica de acuerdo al número y extensión de los órganos involucrados. El sistema actual de estadificación fue concebido por Glucksberg en 1974 y posteriormente modificado en la conferencia de Keystone en 1994 (Tabla 2)¹¹.

Tabla 2. Extensión de los órganos involucrados

<i>Estadio</i>	<i>Piel</i>	<i>Hígado (bilirrubinas)</i>	<i>Intestino (gasto fecal por día)</i>
0	No hay Rash	<2 mg/dL	<500 mL/día o náusea persistente (niños <10 mL/Kg/día)
1	Rash maculopapular en <25% del ASC ^a	2-3 mg/dL	500-999 mL/día (niños 10-19.9 mL/Kg/día) o náusea o vómito persistente con anorexia y biopsia por endoscopia de tubo digestivo alto positiva.
2	Rash maculopapular 25-50% del ASC	3.1-6 mg/dL	1000-1500 mL/día (niños 20-30 mL/Kg/día).
3	Rash maculopapular >50% ASC	6.1-15 mg/dL	Adultos >1500 mL/día (niños >30 mL/Kg/día).
4	Eritrodermia generalizada mas formaciones bulosas	>15 mg/dL	Dolor abdominal severo con o sin íleo.
<i>Grado</i>			
I	Estadio 1-2	Ninguno	Ninguno
II	Estadio 3 ó	Estadio I	Estadio 1
III	-----	Estadio 2-3 ó	Estadio 2-3 ó
IV	Estadio 4	Estadio 4	Estadio 4

^aASC Área de superficie corporal.

Después de la fase de acondicionamiento, la EICHa habitualmente se presenta entre 14 a 35 días a partir de la infusión de las CPH. El tiempo de inicio de los signos y síntomas depende del grado de histocompatibilidad, el número de Linfocitos T del donador infundidos y el régimen de profilaxis contra la EICH. En pacientes quienes reciben profilaxis convencional, como ciclosporina y metotrexate, la media de inicio de la EICH es de 21 a 25 días posterior al trasplante¹².

El diagnóstico se sospecha cuando el receptor de las CPH desarrolla uno o todos los siguientes signos o síntomas: dermatitis (rash cutáneo); ampollas en piel; dolor abdominal con o sin diarrea; náusea persistente, vómito y hepatitis (elevación de las enzimas hepáticas y/o de la bilirrubina). Característicamente estos síntomas ocurren antes del día 100 después del TCPH –con injerto en el receptor- pero

puede ocurrir más tardíamente. La EICHa es un diagnóstico clínico, pero ya que la mayoría de los síntomas son no-específicos, la confirmación por histopatología, en especial en aquellos casos en que los síntomas son inespecíficos o involucran al hígado o el intestino, puede ser de extrema utilidad.

Existe una serie de marcadores bioquímicos que en conjunto, pueden predecir el desarrollo de EICHa, aún antes de la aparición de signos o síntomas. Estos son marcadores de activación de células T: CD8 soluble (CD8s), receptor soluble del receptor de la interleucina-2 (IL-2Rs) así como el receptor-1 soluble del factor de necrosis tumoral (FNTR1s)¹³, en conjunto, con una sensibilidad del 64% y especificidad del 76% al día 15 post-trasplante alogénico de desarrollar EICHa III-IV.

La gravedad de la EICHa se determina por el grado (o estadio) de involucro en cada uno de los órganos blanco (piel, hígado y tracto gastrointestinal (GI) superior o inferior), de acuerdo a criterios aceptados que principalmente incluyen la extensión del rash, la magnitud de la hiperbilirrubinemia, el volumen de la diarrea y la presencia de náusea. El involucro de piel, hígado y tracto GI son entonces utilizados para determinar la gravedad de la EICH, de acuerdo a los criterios de Glucksberg (grados I-IV), más comúnmente utilizada o de acuerdo al índice del *International Bone Marrow Transplant Registry* (IBMTR) Grados A-D. **TABLA 3.**

La EICHa leve (grado I o A), se presenta esencialmente con afección cutánea (rash eritematoso maculopapular), que involucra el 50% o menos del área de superficie corporal (ASC), habitualmente no requiere de mayor tratamiento que la profilaxis contra EICH. Cuando el rash involucra más del 50% del ASC, se requiere de tratamiento adicional, como se discutirá más adelante. Cuando la lesión celular es más grave, la EICH a piel puede manifestarse como bulas o descamación. Sin importar el área de superficie corporal comprometida, esta última es una forma grave de la EICHa (estadio 4 o grado IV) y con frecuencia puede llegar a poner en peligro la vida del paciente.

La EICHa en el tracto GI puede presentarse en tubo digestivo proximal como anorexia, náusea y vómito y/o tubo digestivo distal, causando diarrea líquida profusa con tenesmo, urgencia y frecuencia. Si resulta grave (estadio 4) la afección GI distal puede presentarse como diarrea sanguinolenta abundante con dolor abdominal y poner en peligro la vida del paciente. El involucro del hígado se estadifica de acuerdo a la hiperbilirrubinemia, pero habitualmente es precedido o

acompañado por incremento en las transaminasas (en especial la alanino aminotransferasa) y poco después, por elevación en la fosfatasa alcalina. La EICHa en el hígado rara vez se presenta sin el compromiso de otro órgano. La EICHa de hígado o GI requiere de tratamiento sistémico además de la profilaxis utilizada, sin importar el estadio¹⁴.

Tabla 3. Sistema de graduación de la EICHa

Grado ^a	Piel ^b	Hígado	GI	GI superior
Consenso				
I	1-2	0	0	0
II	3	1	1	1
III	-	2-3	2-4	-
IV ^c	4	4	-	-
IBMRT^d				
A	1	0	0	0
B	2	1-2	1-2	1
C	3	3	3	-
D	4	4	4	-

^a Cada grado se basa en el máximo estadio para cada órgano involucrado.

^b Cada columna identifica el mínimo estadio para cada órgano.

^c Grado IV también puede incluir un menor compromiso de un órgano pero con un gran decremento en la escala de valoración funcional.

^d Modificado para incluir el tracto GI superior.

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico diferencial de las erupciones cutáneas, diarrea y alteraciones en las pruebas de funcionamiento hepático puede resultar difícil. El rash en piel puede deberse a un efecto adverso por medicamentos, como antibióticos o los utilizados durante el régimen de acondicionamiento así como infecciones locales. Los cambios en piel asociados a EICHa leve o moderada pueden asemejarse a los efectos adversos provocados por la quimio o radioterapia. Algunos tipos de diarrea pueden esperarse después de la radioterapia corporal total. Ciertas infecciones virales, especialmente aquellas causadas por Citomegalovirus (CMV) y otros tipos de herpes virus, parásitos, *Clostridium difficile*, gastritis no específica

y reacciones adversas a medicamentos, todas pueden asemejarse a la EICH gastrointestinal. La diarrea acuosa también puede presentarse uno o dos días después de haber suspendido el uso de analgésicos narcóticos. Las alteraciones en las pruebas de funcionamiento hepático pueden ser secundarias al uso de nutrición parenteral, enfermedad veno-oclusiva (síndrome de oclusión sinusoidal), hepatitis viral, hepatitis por medicamentos (ejemplo: ciclosporina, estrógenos, antifúngicos). Finalmente, puede llegar a ser imposible el diferenciar entre múltiples causas posibles, por lo que ante la sospecha de infección o EICH, este último será el diagnóstico, hasta no demostrar lo contrario.

Factores de Riesgo para EICH aguda

El más importante factor de riesgo para EICH es la compatibilidad en el HLA. La incidencia de EICHa Grado II-IV y Grado III-IV entre pacientes a quienes se les realizó un trasplante alogénico de donador compatible relacionado, fue del 28 y 11% respectivamente¹⁵. Para los trasplantes de donadores no relacionados, a mayor el grado de disparidad en la compatibilidad en el HLA, mayor el riesgo de desarrollar EICHa y peor el pronóstico general. Información reciente del *National Marrow Donor Program* sugiere que la compatibilidad a nivel de alelos (alta resolución), al contrario de la compatibilidad a grupo (baja-resolución), provee ventaja al reducir la probabilidad de EICH. Hacia finales de los años 90's, el objetivo era buscar la compatibilidad entre HLA-A y B a nivel del grupo y HLA-DRB1 a nivel de alelos. Utilizando esta aproximación, se llegó a una incidencia de EICHa grave (grado III/IV) en el 30-50% de los pacientes. Al llevarse la compatibilidad de donadores no relacionados a 10 alelos (HLA-A, -B, -C, DRB1 y -DQB1) dio como resultado una incidencia de EICH grado III/IV del 8%. En lo referente a la fuente del injerto, el uso de cordón umbilical de donador no relacionado se ha convertido en una alternativa importante de CPH, particularmente en niños. La incidencia acumulada de EICHa grado II-IV y III-IV al día 100 post alo-TCPH de fuente CU es del 52% (IC95% rango 45%-59%) y 19% (IC95%, rango 14%-24%), respectivamente. La mayoría de las unidades de CU que se han utilizado para TCPH, han tenido una compatibilidad con el receptor de 5/6 o 4/6 de acuerdo a los alelos HLA-A, B y DRB-1. Sin embargo, de acuerdo a la tipificación de alta resolución, el grado de disparidad con el receptor resulta por

mucho, mas considerable. Las razones exactas por la relativa baja incidencia de EICH es desconocida, pero al parecer, es el resultado de la inmadurez funcional de los linfocitos infundidos, incluyendo, su capacidad de citotoxicidad disminuida, una alterada exposición a citocinas y una disminución en la expresión de su HLA¹⁶. Se han identificado tres factores asociados con el desarrollo de EICHa grado II-IV: el trasplante de dos unidades de cordón umbilical, el uso de un esquema de acondicionamiento no mieloablativo y el no utilizar globulina anti-timocito en el régimen de acondicionamiento pre-trasplante. En los receptores de dos unidades de cordón umbilical, aumenta hasta en un doble el riesgo de desarrollar EICHa grado II-IV (RR 2.0; IC95% rango 1.2-3.4 $p=.01$), comparado con el trasplante de una única unidad de cordón umbilical. Mientras que los receptores de un régimen de acondicionamiento no mieloablativo tienen un mayor riesgo de EICHa grado II-IV (RR 1.7; IC95% 1.1-2.5; $p=.01$), el uso de GAT en el régimen de acondicionamiento ha sido asociado con un menor riesgo relativo (RR 0.5; IC95% rango 0.3-0.9; $p=.02$). La compatibilidad en el HLA de una única unidad de CU infundida, no tiene efecto en el riesgo de EICHa. La compatibilidad en el HLA de la unidad que injerta, en el caso de la infusión de doble cordón umbilical, tampoco tiene efecto directo en el riesgo de EICHa. Sin embargo, cuando se compara una única unidad vs doble unidad de CU, el uso de 2 unidades es consistentemente asociado con un mayor riesgo de EICHa a pesar de la compatibilidad en el HLA de la unidad que injerta¹⁷; Rubinstein y cols¹⁸. y Rocha y cols¹⁹ también demuestran que no hay correlación en la evolución de TCPH de fuente CU y el número de disparidad en el HLA entre la unidad de CU y el receptor.

Wagner y cols²⁰ concluyeron que el número de células CD34+ infundidas por Kg de peso del receptor esta significativamente relacionado al grado de injerto, muerte asociada a trasplante y supervivencia general. En su estudio, hasta el 68% de los pacientes con una cuenta de CD34+ $\leq 1.7 \times 10^5$ /Kg murieron por complicaciones asociadas al trasplante. Más aún, por cada disparidad en el HLA, los autores sugieren que debe de incrementarse el número de células CD34+/Kg; por debajo de este límite, la probabilidad de supervivencia disminuye significativamente. Esta observación se encontró particularmente aplicable a receptores de CPH de unidades de CU con al menos 2 alelos no compatibles en el HLA. El *multiinstitutional pediatric leukemia study* por el *Cord Blood*

Transplantation group, reportó una incidencia de EICHa del 41% en 31 receptores de cordón umbilical de donador no relacionado con compatibilidad 4-6/6²¹. Los pacientes con una compatibilidad 3/6 o 4/6 tuvieron una menor supervivencia que aquellos pacientes con 5/6 ó 6. Esta mortalidad se debe más a un mayor retraso en el injerto mieloide, que al desarrollo de EICHa por la disparidad en el HLA²². La tasa de mortalidad asociada a trasplante es mayor en niños con una disparidad en el HLA de 2 antígenos (RR 2.31; p=.0003), o en trasplantes con una disparidad en 1 antígeno pero, que la unidad de CU contenga menos de 3×10^7 células nucleadas/Kg receptor (RR 1.88; p=.0455)²³.

Por otro lado, las infecciones bacterianas en los 3 meses previos al trasplante, incrementan el riesgo estadístico de presentar EICHa grado II-IV, en parte relacionado al hecho que la inflamación sistémica accionada por la infección, puede persistir durante el periodo del trasplante, agregándose a la tormenta de citocinas post- trasplante y subsecuente riesgo de EICH²⁴.

Hoy día, existe un incremento en el uso de células progenitoras hematopoyéticas obtenidas de sangre periférica (CPHSP) como fuente de estas y así cosecharlas de donadores relacionados y no relacionados (Rizzo JD, 2011), como se muestra en la **Figura 3**.

No existen estudios aleatorizados para determinar si los trasplantes cuya fuente de CPH es la sangre periférica, repercuten en la incidencia y eventualmente en el pronóstico de la EICH, sin embargo, se ha sugerido que la EICHa aumenta ligeramente (riesgo relativo 1.16, $P < 0.006$), lo mismo la EICHc (riesgo relativo 1.53, $P = 0.001$) cuando se compara CPHSP con trasplantes de médula ósea²⁵. De hecho, varios reportes han demostrado una mayor incidencia de EICHc cuando se ha utilizado CPHSP, en especial, cuando han sido infundidas una cuenta elevada de células CD34+²⁶, así como también ha sido reportado que la EICH es menos frecuente después de que se ha utilizado un régimen de acondicionamiento no mieloablativo²⁷. Otros factores que pueden aumentar el riesgo de desarrollar EICH son: las edades avanzadas tanto de donador como de receptor; disparidad entre el sexo del donador y receptor, en especial si el donador es una mujer múltipara (≥ 2 embarazos) y el receptor es hombre; es más frecuente observarlo en receptores con diagnóstico de base de algún tipo de malignidad en comparación con aquellos cuyo motivo de trasplante es un padecimiento no-maligno; más aún,

a causa del mayor daño tisular, la intensidad en el régimen de acondicionamiento parece correlacionar mas con el desarrollo de EICHa ya que ha sido descrito que el uso de radioterapia incrementa el riesgo de desarrollarle y en algunos estudios, la utilización de esquemas de acondicionamientos no mieloablativos, ha demostrado que disminuye su incidencia. Aunque la mayoría de estos datos provienen de estudios hechos en pacientes adultos, dos factores en particular juegan un papel importante en el incremento de desarrollar EICHa en pacientes pediátricos: a mayor edad del donador y que el donador resulte una mujer.^{8,28,29}

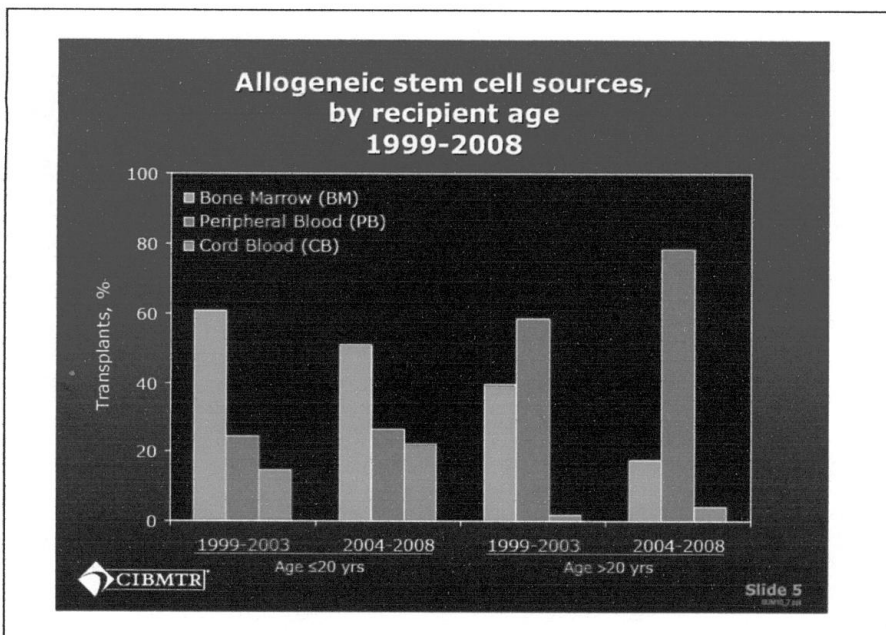


Figura 3. Fuente de las células progenitoras hematopoyéticas de acuerdo a la edad del receptor entre 1999-2008. Workshop del Center for International Blood & Marrow Transplant Research, 2011 por Rizzo JD.

El desarrollo de infecciones a partir del inicio del régimen de acondicionamiento hasta 10 días después del TCPH, también se ha asociado con un incremento en el riesgo de desarrollar una EICHa grado II o más; de igual manera, si el receptor es seropositivo para CMV, también aumenta el riesgo de desarrollar EICH II o

más. También, el desarrollo de EICH II o más, aumenta el riesgo de infección sanguínea³⁰.

La EICHa es menos frecuente que ocurra en ciertos grupos étnicos, como los japoneses y escandinavos. Existe una explicación biológica y racional plausible para esto, dada por las diferencias en la frecuencia de diversidad del complejo mayor de histocompatibilidad mayor y menor entre estos grupos étnicos. Oh y colaboradores³¹ estudiaron un grupo de pacientes, todos con el antecedente de leucemia aguda, quienes recibieron un trasplante alogénico sin depleción de células T, con profilaxis post-trasplante para EICH a base de ciclosporina y metotrexate. El análisis multivariado demostró que en americanos caucásicos e irlandeses se tenía un mayor riesgo de desarrollar EICHa en comparación con japoneses. La incidencia de EICHa fue menor en receptores japoneses que en caucásicos después de un TCPH alogénico de donador compatible relacionado. Los escandinavos, otra población potencialmente homogénea, mostraron una frecuencia de EICHa sin diferencia estadísticamente significativa en comparación con la japonesa. Estas observaciones demuestran que la incidencia y gravedad de la EICHa después de un TCPH alogénico es influenciada por el origen del grupo étnico de los receptores y donadores en cuestión; la incidencia es menor en grupos étnicos con un menor polimorfismo en el HLA. La **TABLA 4** muestra el Riesgo Relativo y P de desarrollar EICHa.

Tabla 4. Diferentes *Riesgos Relativos* y *P* para el desarrollo de EICH de acuerdo a diversos factores.

Factor de Riesgo para EICHa	RR	P	IC	Autor
Grado II a IV				
Sangre periférica	1.16	0.006	1.04- 1.28	Cutler C. 2001
SP > MO	1.66	<0.001	1.35- 2.05	Cutler C. 2001
Radioterapia corporal total en el régimen de acondicionamiento	1.60	0.001	1.21- 2.13	Eapen M 2004
Sangre periférica	1.01	0.9	0.72- 1.43	Eapen M 2004
Médula ósea	1.01	0.9	0.72- 1.43	Eapen M 2004
Infecciones bacterianas en los 3 meses previos al trasplante	2.17	0.04	1.05- 4.49	Poutsiaka DD. 2011
Donador HLA compatible no Relacionado	1.66	<0.001	1.48- 1.85	Flowers MED 2011
Donador HLA no compatible Relacionado	2.00	<0.001	1.78- 2.25	Flowers MED.2011
Radioterapia corporal total en el régimen de acondicionamiento	1.49	<0.001	1.25- 1.54	Flowers MED. 2011
Donador F: Receptor M	1.14	0.006	1.04- 1.25	Flowers MED. 2011
Bacteriemia en los primeros 7 días posterior a infusión de CPH	2.17	0.04	1.05- 4.49	Poutsiaka DD. 2011
Infección por CMV	0.45	0.008	0.25- 0.81	Poutsiaka DD. 2011

PRONOSTICO

La escala de estadificación de Glucksberg así como las desarrolladas posteriormente con base a esta, han sido validadas y pueden dar una relación entre la gravedad y el pronóstico de la enfermedad, sin embargo, varios problemas obstaculizan la aplicación de sistemas de estadificación más actuales que tienen como propósito determinar el pronóstico en los pacientes con EICH. Con base en esto, Leisenring y cols³² desarrollaron un sistema para asignar la gravedad de la EICHa con base en la asignación de un puntaje de acuerdo a la actividad de la EICH siendo esta evaluada a intervalos de 10 días. Este Índice de Actividad tiene como finalidad el proporcionar a los médicos un pronóstico en tiempo real con base en la actividad de la EICHa, entre los parámetros a evaluar más importantes se encontraron: bilirrubinas totales 2-4 mg/dL (RR 1.34, $P=0.7$, IC 0.11-2.80), bilirrubina total >5 mg/dL (RR 1.95, $P=0.053$, IC 0.02-3.93), Ingesta oral <40% de lo esperado (RR 2.64, $P=0.008$, IC 0.68-4.61), restricción de leve a moderada -60- (RR 1.81, $P=0.03$, IC 0.15-3.48), o restricción de moderada a severa -50- (RR 3.11, $P=0.1$, IC 0.91-5.31), en la escala de estado general de Karnofsky/Lansky. La presencia de estos se asocio a una mayor mortalidad por complicaciones de EICHa. La respuesta después de los primeros 28 días de tratamiento ($P=0.06$, IC 0.1-1.1) y que la enfermedad por la cual se trasplantó al paciente se encuentre con actividad, es decir, no esté en remisión ($P=0.004$, IC 0.3-0.9), se asocian también a un pronóstico desfavorable (Tabla 5).³³

Tabla 5. Factores Pronóstico de la EICH aguda.

Factor Pronóstico	RR	P	IC	Autor
Bilirrubina Total 2-4 mg/dL	1.34	0.07	0.11- 2.80	Leisering WM, 2006
Bilirrubina Total ≥ 5 mg/dL	1.95	0.053	0.02- 3.93	Leisering WM, 2006
Ingesta oral <40%	2.64	0.008	0.68- 4.61	Leisering WM, 2006
Karnofsky/Lansky 60	1.81	0.03	0.15- 3.48	Leisering WM, 2006
Karnofsky/Lansky 50	3.11	0.1	0.91- 5.31	Leisering WM, 2006
Respuesta al tratamiento >28 días	N/D	0.06	0.1-1.1	Saliba RM, 2011
Enfermedad con actividad	N/D	0.004	0.3-0.9	Saliba RM, 2011

TRATAMIENTO

El mayor énfasis en relación al tratamiento de la EICH, es la prevención. Actualmente, la mayoría de los centros utilizan una combinación de inhibidores de calcineurinas (ciclosporina o tacrolimus), con un ciclo corto de metotrexate (MTX). Aunque se han estudiado otros esquemas de tratamiento, este esquema en particular ha dado como resultado un balance razonable de la EICH y del efecto injerto contra tumor en trasplantes de donador relacionado después de un esquema de acondicionamiento mieloablatoivo. Por otro lado, los corticoesteroides permanecen siendo la primera línea de tratamiento. Su mecanismo de acción puede ser por citotoxicidad directa o al favorecer la apoptosis de los linfocitos; sin embargo, también existe evidencia de un efecto anti-inflamatorio resultado de la supresión de la producción de citocinas o de la modulación de moléculas de adhesión³⁴.

La EICHa leve (solo piel) grado I habitualmente no requiere de tratamiento con esteroides sistémicos y puede manejarse solo con observación estrecha. El rash cuando es sintomático, puede ser tratado con terapia tópica a base de triamcinolona al 0.1% o tacrolimus al 0.1% en el cuerpo, o hidrocortisona crema al

1% en cara, aplicados 3 a 4 veces al día. Si el rash progresa después de 3 a 4 días de tratamiento tópico, se necesitará de esteroide sistémico y se considerará como EICH moderada. La EICH moderada (grados II-III) se presenta en el 30-80% de los receptores de CPH e involucra la piel en estadios 1 a 3 y/o hígado estadios 1 a 3 y/o tracto GI distal estadio 1 a 4, con o sin involucro del tubo digestivo proximal de acuerdo a los criterios de Glucksberg. La EICH grave es aquella que es grave desde su inicio, progresa o no responde al tratamiento de EICH moderada. La terapia convencional de tratamiento inicial para los grados II a IV son los esteroides sistémicos¹⁰ (**FIGURA 2**); se recomienda incrementar la inmunosupresión, utilizando metilprednisolona 2 a 2.5 mg/Kg/día. No existe diferencia en la respuesta si se inicia el tratamiento con dosis más altas (hasta 10 mg/Kg/día), sin embargo, si se ha demostrado que hay una mayor mortalidad. En los pacientes que no responden al uso de esteroides después de 5-7 días, se recomienda ser tratados con terapia de salvamento. Se ha utilizado globulina anti-timocito, micofenolato de mofetilo³⁵ y otros medicamentos actualmente en investigación como la fotoféresis extracorpórea, pentostatina³⁶, sirolimus, anticuerpos monoclonales y células mesenquimatosas.

El Micofenolato Mofetilo es la prodroga del ácido micofenólico, inhibidor reversible no competitivo de la inosina monofosfato deshidrogenasa, el cual provoca el bloqueo de la síntesis *de novo* de nucleótidos de guanósina. Los Linfocitos requieren de esta vía por que no poseen las vías alternas de salvamento como lo hacen otras células.

También han sido utilizados anticuerpos monoclonales para el tratamiento de la EICH de segunda línea, como el Alemtuzumab^{37,38} anticuerpo monoclonal IgG1 contra CD52; Daclizumab, antagonista del receptor de la interleucina-2; o el infliximab, anticuerpo monoclonal contra el FNT- α . Es importante mencionar que el uso de estos anticuerpos monoclonales, si bien han demostrado respuesta en el tratamiento de la EICHa, también se ha visto que su uso incrementa el riesgo de infecciones durante su administración, por lo que es necesario el uso de profilaxis con trimetoprima/sulfametoxazol, fluconazol y aciclovir, así como la determinación, al menos semanal, de antígeno para candida o aspergillus, carga viral por RT-PCR para EBV y CMV, revisión de cavidad oral y mucosas en búsqueda de lesiones por HZV, y búsqueda en heces de adenovirus.

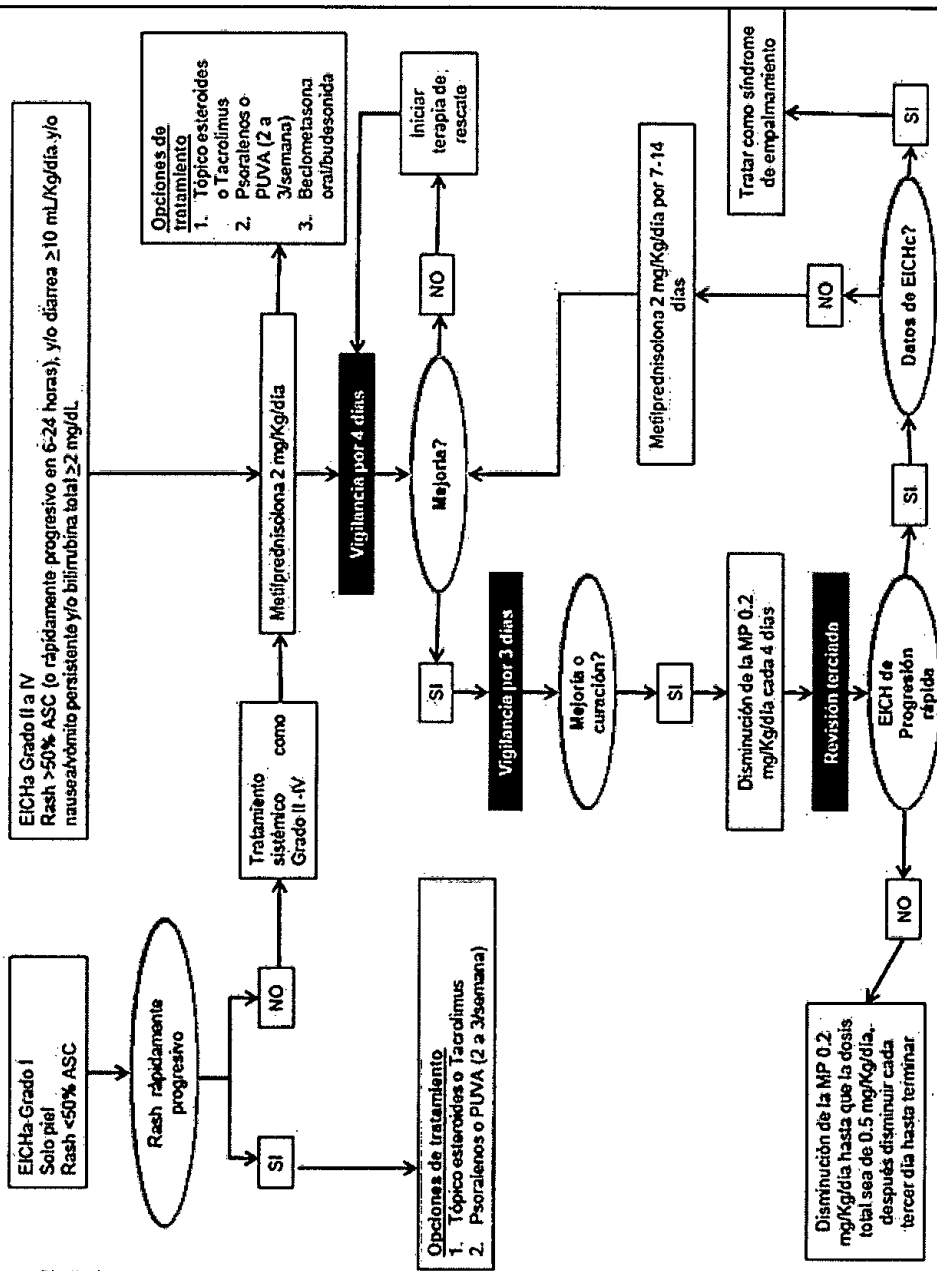


FIGURA 2. ALGORITMO PARA EL TRATAMIENTO DE LA EICHa.

La fotoquimioterapia extracorpórea se basa en el efecto inmunomodulador de la radiación UVA sobre de las células mononucleares sanguíneas, cosechadas por aféresis y fotosensibilizadas por el 8-metoxipsoraleno. El mecanismo por el cual se produce la inmunosupresión, no es del todo comprendido, pero puede deberse a la re-infusión de CPH y subsecuente inducción de células T reguladoras específicas de antígeno.

Finalmente, la terapia celular puede llegar a tomar un lugar en el tratamiento de la EICH. Las células mesenquimales son células progenitoras no hematopoyéticas multipotenciales, que derivan de la médula ósea y pueden diferenciarse en varios tipos de tejidos mesenquimales (dando lugar a condrocitos, miocitos y neuronas), bajo las condiciones apropiadas. No tienen un efecto inmunoestimulante in vitro, pero parecieran tener un efecto inmunosupresor y potencializar la reparación de los tejidos lesionados.

ENFERMEDAD DE INJERTO CONTRA HUESPED CRONICA

La EICH crónica (EICHc), es la principal causa de morbilidad y de mortalidad posterior al alo-TCPH, no asociada a recaída en las enfermedades malignas. A pesar de que la frecuencia de EICHc tiende a ser mucho menor en niños (20-50%) que en adultos (60-70%), su incidencia ha aumentado de manera sustancial asociado al incremento en el uso de CPHSP y de donadores no relacionados. De manera histórica a esta enfermedad se le ha caracterizado por una disregulación autoinmune y aloinmune que ocurre después de los primeros 100 días posteriores al alo-TCPH. Actualmente, se ha redefinido para así incluir el desarrollo de características diagnósticas de disfunción inmune que pueden presentarse antes de los 100 días y que casi siempre ocurren durante los 3 años post-TCPH. La media de inicio de la EICHc es de aproximadamente 4 a 6 meses posterior al alo-TCPH, pero hasta un 5 a 10% de los casos pueden diagnosticarse un año después del trasplante. A diferencia de la EICHa, que involucra la piel, hígado y tracto gastrointestinal, la EICHc puede afectar casi cualquier órgano del cuerpo. La EICHc provoca una morbilidad significativa, disminución en la calidad de vida así como decremento en la supervivencia general^{39,40} y por otro lado, la

misma enfermedad y su tratamiento incrementa el riesgo estadístico de desarrollar carcinoma de células escamosas de piel y cavidad oral⁴¹.

INCIDENCIA DE LA EICHc EN PEDIATRIA.

La frecuencia de la EICHc en población pediátrica depende de varias variables y puede ir desde el 6% en el caso de trasplante de cordón umbilical de donador relacionado hasta el 65% en TCPHSP de donador compatible no relacionado. El riesgo relativo de EICHc puede ser hasta del 6% a 3 años en el caso de trasplante de cordón umbilical vs 15% en el caso de receptores de CPH cuya fuente es la médula ósea. En estudios realizados en población pediátrica, hasta un 25% de los pacientes desarrollaron EICHc, a una media de tiempo de 116 días (rango 80-600). La forma limitada de la enfermedad se presentó hasta en el 16% de los casos y la forma extensa en el 9%.⁴²

PATOFISIOLOGIA

Las bases científicas para el desarrollo de EICHc son poco entendidas y existe poca información específica de esta en pacientes pediátricos. Históricamente, las células T aloreactivas del donador han sido el factor primario implicado en la patofisiología de la EICHc, sin embargo, existen estudios que no han sido capaces de demostrar que la depleción de células T reduzca la incidencia de EICHc⁴³. Por lo anterior, el papel en la respuesta inmune mediada por células T alogénicas en la EICHc no es clara. La similitud entre la EICHc y la respuesta inmunológica retardada, ha llevado a la hipótesis de que algunas de las manifestaciones de la EICHc es debido a los Linfocitos Th2 (linfocitos T cooperadores), los cuales producen citocinas, en especial IL-4, que da lugar a una mayor producción de anticuerpos, IL-5 que produce el aumento en la producción de eosinófilos e IL-10 que provoca inmunosupresión⁴⁴.

Las células B también participan en el desarrollo de la enfermedad. Tienen al menos dos funciones importantes: la producción de anticuerpos y la presentación de antígenos a las células T, situaciones que pueden contribuir al desarrollo de EICHc, al dar lugar a una respuesta inmunológica mediada por alo-antígenos del complejo menor de histocompatibilidad. Existe un número elevado de auto-anticuerpos asociados con la EICHc, en los que se incluyen: anticuerpos

antinucleares, anticuerpos antimitocondriales, anticuerpos anticardiolipinas, anticuerpos antimúsculo liso, anticuerpos antiplaquetarios y anticuerpos antineutrófilos. Probablemente el aloanticuerpo más estudiado y relacionado con la EICHc resulta ser el dirigido al antígeno H-Y⁴⁵. Los varones receptores de un alo-TCPH de un donador femenino están en mayor riesgo de EICHa y EICHc. Se ha demostrado que los anticuerpos H-Y se producen aproximadamente en 4 a 12 meses después del TCPH en alrededor del 50% de los varones receptores de CPH provenientes de un donador femenino. La incidencia acumulada de EICHc asociada a anticuerpos H-Y se ha encontrado hasta del 89% a 5 años posterior al TCPH, versus 31% en la ausencia de anticuerpos H-Y. Más aún, la respuesta al tratamiento con terapia anti-células B (anticuerpo monoclonal anti-CD20 Rituximab), en los casos de EICHc refractaria al tratamiento con esteroide, sugiere que las células B tienen un papel significativo en esta enfermedad.

FACTORES DE RIESGO

Diferentes grupos han encontrado una diversa variedad de factores de riesgo para el desarrollo de EICHc, muchos de estos se repiten en varios estudios⁴⁶. Los factores asociados a un mayor riesgo de desarrollar EICHc incluyen: EICHa, previa, ya que hasta el 77% de los pacientes quienes presentan EICHa grado II o mas, lo presentan⁴⁷; EICHa de presentación temprana (antes de los 28 días post-alo-TCPH), donador no relacionado, donador no compatible⁴⁸, sangre periférica como fuente de las CPH, edad en el receptor (en pacientes adultos ≥ 36 años), donador de sexo femenino con receptor de sexo masculino, el uso de radioterapia corporal total, el uso de factor estimulante de colonias de granulocitos para favorecer el injerto temprano y que el diagnóstico de base por el cual se ameritó del TCPH sea una enfermedad maligna (cualquier enfermedad que haya recaído después de quimioterapia o auto-TCPH, leucemia aguda en segunda remisión, leucemia linfoblástica aguda Philadelphia +, Leucemia Mielocítica Crónica en etapas avanzadas o enfermedad oncológica refractaria o con múltiples recaídas)⁴⁹. (TABLA 6).

Tabla 6. Factores de Riesgo para EICHc

	Paciente	Donador/Injerto	Trasplante
Mayor riesgo de EICHc	Mayor edad Malignidad	Donador femenino a paciente masculino. No compatibilidad No relacionado	EICHa
		Células Hematopoyéticas de sangre periférica. Infusión de Linfocitos del donador. Edad avanzada	Radiación corporal total en el régimen de acondicionamiento.
Possible riesgo de EICHc	CMV+ CMV reactivación	Dosis celular de CD34+	
Riesgo bajo de EICHc	Menor edad	Células de cordón umbilical.	Globulina antitimocito en el régimen de acondicionamiento.
Possible disminución en el riesgo de EICHc			Profilaxis con ciclosporina y metotrexate

Por mucho, el factor de riesgo más importante para el desarrollo de EICHc, es la gravedad con la que se presentó la EICHa⁵⁰. Por el contrario, los factores que se han encontrado con menor riesgo de producir EICHc son el uso de cordón umbilical como fuente de CPH y el uso de metotrexate con ciclosporina A como profilaxis contra EICH^{16,51}. Por último, es importante mencionar que las infecciones virales pueden coexistir durante la EICHc y no solo esto, también pueden en algunos casos, precipitar su aparición⁵². La fuente de las CPH, en particular las obtenidas de cordón umbilical, por sí solo, no parece incrementar el riesgo de desarrollar EICHc¹². La **Tabla 7** muestra un resumen del *Riesgo Relativo* y *P* para el desarrollo de EICHc de acuerdo a los factores mencionados.

Tabla 7. Diversos Riesgos Relativos y P para el desarrollo de EICHc de acuerdo a varios factores de riesgo.

Factor de Riesgo para EICHc	Riesgo Relativo	P	IC	Autor
Edad >20 años	2.03	<0.001	N/D	Atkinson K. 1990
Donador F:Receptor M	2.26	<0.002	N/D	Atkinson K. 1990
EICHa 3-4	N/D	<0.001	N/D	Atkinson A. 1990
MO con depleción de Linfocitos T	2.1	<0.001	N/D	Atkinson A. 1990
SP > MO	1.53	<0.001	1.25-1.88	Cutler C. 2001
Dosis CD34+ > 8.3x10 ⁶ /Kg de SP	2.10	0.05	1.22-3.68	Mothy M. 2003
SP > MO	1.41	0.017	40.4-52.4	Tanimoto TE. 2004
CPHSP	1.84	0.001	1.28-2.64	Eapen M 2004
Edad >16 años	1.66	0.002	1.21-2.19	Eapen M 2004
EICHa 3-4	1.85	0.022	1.093-3.145	Sohn SK. 2006
Falla inicial al tratamiento de EICHa	2.079	0.001	1.199-3.610	Sohn SK. 2006
Fosfatasa Alcalina ≥160 UI/L	2.268	0.001	1.429-3.597	Sohn SK. 2006
EICHa de presentación en los primeros 28 días post-trasplante	2.27	<0.001	1.474-3.521	Moon JH. 2010
Donador HLA compatible no Relacionado	1.30	<0.001	1.30-1.54	Fowers MED. 2011
Donador HLA no compatible Relacionado	1.24	0.05	0.95-1.60	Flowers MED. 2011
Donador F:Receptor M	1.37	<0.001	1.19-1.57	Flowers MED. 2011
Edad del donador (por década)	1.09	0.006	1.02-1.15	Flowers MED. 2011
Edad del receptor (por década)	1.13	0.001	1.07-1.19	Flowers MED. 2011

ESTADIFICACION Y GRADOS

Los signos y síntomas de la EICHc habitualmente se presentan 6 a 18 meses después de un alo-TCPH y su inicio es descrito de acuerdo a la EICHa. Puede ser clasificado de acuerdo al tipo de inicio, a la necesidad de terapia inmunosupresora o al riesgo de mortalidad. El inicio *progresivo* se refiere a cuando la EICHc se desarrolla antes de que se resuelva la EICHa. El inicio *quiescente* o *interrumpido* es cuando la EICHc se desarrolla después de que se ha resuelto la EICHa. El inicio *de novo* se refiere a la EICHc que ocurre en el paciente quien no ha presentado EICHa. La más importante de las presentaciones es la de inicio progresivo ya que es la que confiere un peor pronóstico⁵³. De acuerdo a información del International Bone Marrow Transplant Registry, la distribución de la EICHc de donador relacionado HLA-compatible de inicio *progresivo* es del 20 al 30%, 30 a 40% el *interrumpido* y 35% *de novo*, por otra parte, de acuerdo al National Marrow Donor Program, para donador no relacionado, el inicio es del 19% para *progresivo*, 69% para *interrumpido* y 12% para *de novo*⁵⁴.

El grado de EICHc, históricamente ha sido definido como *limitado* o *extenso*, (**TABLA 8**), si bien existe un significado pronóstico en esta categorización, se ha intentado refinar las escalas de estadificación utilizando como extremo principal la supervivencia. Los principales sistemas de estadificación fueron desarrollados por Akpek⁵⁵, Lee y Filipovich⁵⁶, mostrando que la plaquetopenia, la progresión de la enfermedad, el compromiso extenso de la piel, el compromiso gastrointestinal y una escala de valoración funcional (Karnofsky) baja, se asocian claramente con una disminución en la supervivencia. Al igual como sucedió con la EICHa, ha sido actualizada la definición de EICHc, en la cual el diagnóstico se basa en la especificidad de los signos y los hallazgos histopatológicos más que en el criterio tradicional del inicio de la enfermedad a partir del inicio del trasplante (más o menos de 100 días)^{24, 26}

Otra manera en que la EICHc se puede dividir es en: (1) *leve*: afectación de uno o dos órganos (excepto el pulmón) con una puntuación máxima de 1; (2) *moderada*: 3 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 1 órgano alcanza una puntuación de 3 (o bien el pulmón alcanza una puntuación de 2)⁴⁸.

TABLA 8. Clasificación de la EICHc en limitada o extensa.

a) EICH crónica limitada (1 y/o 2)

Afectación cutánea localizada (<50% de la superficie corporal) y/o afectación hepática limitada (alteración de las pruebas de función hepática con bilirrubina total < 3 mg/dL).

b) Se considera EICHc extensa:

Afectación cutánea extensa (\geq 50% de la superficie corporal), o

Afectación cutánea y/o hepática limitada asociada a la presencia de \geq 1 de los siguientes criterios:

- Biopsia hepática con histología compatible con EICHc (hepatitis crónica agresiva, puentes de necrosis, cirrosis hepática), con bilirrubina \geq 3 mg/dL.
- Prueba de Schirmer positivo (<5 mm).
- Biopsia de mucosa oral o glándula salivar con histología diagnóstico de EICHc.
- Alteración pulmonar compatible con bronquiolitis obliterante sin evidencia de causa viral en el estudio histológico.
- Afectación intestinal: malabsorción y/o pérdida de peso >15% debido a anorexia sin causa evidente excepto la presencia de EICHc.

MANIFESTACIONES CLINICAS

La EICHc con frecuencia involucra la piel, ojos, cavidad oral, tracto gastrointestinal, hígado y pulmones (**TABLA 9**). Otros órganos o sistemas, como los riñones o el corazón, también pueden afectarse, aunque con menor frecuencia. Las manifestaciones pueden incluir propiedades inflamatorias y del tipo agudo como rash eritematoso, mucositis, diarrea, transaminasemia e infiltrados pulmonares, o pueden ser mas fibróticas y crónicas como lesiones escleróticas o de liquen plano en piel, fascitis, síndrome de Sicca, constricción esofágica y bronquiolitis obliterante.

Tabla 9. Manifestaciones de la EICHc

Órganos	Signos	Síntomas
Piel, uñas, cabello	Esclerosis, esclerosis liqueniforme, liquen plano. Imposibilidad para sudar. Ictiosis. Queratosis pilaris. Hipo-, Hiper-, despigmentación. Eritema, poiquiloderma. Rash maculopapular. Distrofia de las uñas. Pterigion unguis Alopecia Despigmentación del pelo. Lesiones papuloescamosas en cuero cabelludo	Prurito Resequedad Desprendimiento de las uñas. Adelgazamiento del cabello. Encanecimiento prematuro.
Vulvovaginal	Liquen plano Estenosis vaginal Erosiones, fisuras, úlceras	Dispareunia Resequedad vaginal
Musculo, fascia, articulaciones	Fasciitis Esclerosis Miositis o polimiositis Edema	Entumecimiento de las articulaciones Calambres musculares Artralgia o artritis Debilidad
Ojos	Conjuntivitis cicatrizales Queratoconjuntivitis sicca Queratopatía punctata Blefaritis	Resequedad, lagrimeo o dolor en ojos Fotofobia
Tracto Gastrointestinal	Constricción esofágica Insuficiencia pancreática exógena Vómito Diarrea	Anorexia Nausea Pérdida de peso, falla para crecer Cólicos abdominales
Hígado	Hiperbilirrubinemia Transaminasemia	Ictericia
Pulmón	Bronquiolitis obliterante	Disnea
Hematopoyesis/sistema inmune	Anemia, plaquetopenia, eosinofilia Hipo- o hiper- gamaglobulinemia Autoanticuerpos (AHAI, PTI)	
Otros	Neuropatía periférica Síndrome nefrótico Miastenia gravis Anormalidades en el sistema de conducción cardíaco Cardiomiopatía Fibrosis coronaria	Varios

PRONOSTICO

La supervivencia a tres años de la EICHc varía de acuerdo a la clasificación de los Institutos Nacionales de Salud (*National Health Institutes* o *NHI*) y resulta del 93% para la forma leve, 79% para la moderada y 62.5% para la forma severa, con diferencia estadísticamente significativa entre las formas leve y severa ($P=0.007$).⁵⁷ La EICHc severa tiene una mayor mortalidad no asociada a recaída de la enfermedad de base así como una menor supervivencia general ($P=<0.0001$). La plaquetopenia (plaquetas $<100 \times 10^9/L$) también se asocia con una mayor mortalidad no asociada a recaída (RR 3.4, IC 1.7-6.7, $P=0.001$). Una puntuación en la escala de Karnofsky ≤ 70 durante la EICHc, también se asocia con una menor supervivencia (RR2.1, IC 1.2-3.8, $P=0.05$). La supervivencia en pacientes con EICHc severa es de aproximadamente 30 meses.⁵⁸

TRATAMIENTO

Una decisión importante a tomar cuando se ha diagnosticado EICHc, es la necesidad de dar tratamiento, tópico o sistémico. Precisamente, la estadificación de la EICHc ha sido utilizada como herramienta para así determinar quien requiere de tratamiento sistémico al dividir a la enfermedad en limitada o extensa. Los pacientes con enfermedad limitada presentan compromiso localizado a piel y/o hígado, con excepción de una histología más avanzada en hígado (hepatitis crónica, necrosis o cirrosis). La enfermedad extensa requiere de inmunosupresión sistémica y se define como aquella en la cual hay involucro de dos o más órganos por la EICHc. En el caso de enfermedad localizada pero con manifestaciones importantes, como en el caso de esclerodemia circunscrita (morfea), también amerita de tratamiento sistémico²⁶.

El tratamiento de la EICHc en pediatría es variado y más que nada es el resultado de la extrapolación de la experiencia en adultos. Aunque no hay una terapia estándar, la prednisona (1-2 mg/Kg/día), por dos semanas y después en días alternos, por 6 a 8 semanas siempre y cuando los síntomas estén estables o haya mejoría y mantener así la dosis por 2 a 3 meses o continuar con la supresión del 10 al 20% por mes⁵⁹ junto con ciclosporina A, son los medicamentos utilizados de primera línea. La duración del tratamiento puede ser tan prolongado como 3 a 5

años. El tratamiento se continúa hasta 3 meses después de la resolución de los signos y síntomas, teniendo la precaución de llevar a cabo un seguimiento estrecho, ante el riesgo de recurrencia de la EICHc. Hasta un 90% de los pacientes mostrarán signos de respuesta a los 3 meses de tratamiento. En los casos de osteopenia u osteoporosis asociada a la EICHc o tratamiento, se ha utilizado Vitamina D con carbonato de calcio, ya que se ha demostrado que esta presenta efectos inmunomoduladores, al bloquear la maduración de las células dendríticas, dando lugar a una disminución en la expresión de marcadores necesarios para la coestimulación, maduración y activación de los linfocitos T^{60,61}. La EICHc se asocia con una alta y mayor tasa de infecciones virales, fúngicas y bacterianas, por lo que es necesario el uso de profilaxis contra estos agentes infecciosos. La profilaxis contra *Pneumocystis jiroveci* deberá de ser administrada a todos los pacientes en tratamiento para EICHc. En vista de que existe disfunción esplénica en los pacientes con EICHc, deberá de hacerse profilaxis contra bacterias capsuladas, por lo que se recomienda el uso diario de trimetoprima/sulfametoxazol, penicilina V potásica o su antibiótico equivalente. Los pacientes deberán recibir profilaxis antiviral para prevenir la reactivación del virus de la varicela zoster, mientras estén con el uso simultaneo de medicamentos inmunosupresores, incluso, algunos grupos recomiendan el uso de profilaxis hasta por 6 meses después de haber suspendido todo tipo de terapia inmunosupresora por dos razones: la prevención de infecciones asociadas a aftas por la EICHc y por que este pareciera ser un periodo de riesgo para la recurrencia de la EICHc, requiriendo del reinicio del tratamiento y la profilaxis infecciosa. Los pacientes en riesgo para infección tardía por CMV, como aquellos quienes recibieron altas dosis de esteroides sistémicos, deberán de ser monitorizados estrechamente e iniciar tratamiento si estuviera indicado. También deberá de valorarse la vacunación postrasplante de acuerdo a las recomendaciones y guías para vacunación de los Centros para el Control de Enfermedades. La vacunación con virus vivos atenuados como rubeola, paperas y sarampión está contraindicado hasta que en los pacientes se encuentre controlada la EICHc y sin inmunosupresión por al menos 1 año o después de 2 años del TCPH, cualquiera de los que sea más prolongado⁶². A pesar de que la EICHc se ha asociado con un efecto de injerto-contra-enfermedad y un menor riesgo de recurrencia de la enfermedad de base, la mortalidad asociada a recaída y a no-recaída aun se

presenta en aproximadamente 39% de los pacientes tratados por EICHc a los 3 años y en 45% a los 7 años.

TERAPIA DE SALVAMENTO

Los medicamentos utilizados como segunda línea en situaciones en las cuales no se obtuvo una respuesta con dosis altas de esteroides e inhibidores de calcineurina, incluyen: sirolimus, mofetil micofenolato, pentostatina, talidomida, fotoquimioterapia extracorpórea y terapias blanco, utilizando anticuerpos monoclonales y anticitocinas como el infliximab, etanercept, daclizumab, globulina anti-timocito o células mesenquimales del estroma⁶³ que así como se ha demostrado su utilidad en la EICHa, forman parte del tratamiento de rescate en la EICHc.

Diagnóstico diferencial entre la EICH aguda y crónica.

El National Health Institute reconoce dos categorías principales de EICH, cada una a su vez con dos subcategorías. La categoría de la EICHa incluye: (1) EICHa clásica (rash maculopapular, náusea, vómito, anorexia, diarrea profusa, íleo o hepatitis colestásica), que se presenta en los primeros 100 días post-trasplante o infusión de linfocitos del donador (sin signos de EICHc) y (2) EICHa persistente, recurrente o tardía: donde predominan las manifestaciones típicas de la EICHa, sin diagnóstico o manifestaciones distintivas de la EICHc y que se presenta alrededor de los 100 días del trasplante o infusión de linfocitos del donador. La categoría de la EICHc incluye: (1) EICHc sin características de EICHa y (2) *síndrome de empalme*, en el cual las características tanto de la EICHa y la EICHc se presentan. En ausencia de signos o síntomas de EICHc o evidencia histopatológica que demuestre lo contrario, la aparición de nuevos signos y/o síntomas en piel, tracto GI o alteraciones en las pruebas de funcionamiento hepático, deberá de ser clasificado como EICHa a pesar del tiempo en que se realizó el trasplante⁶⁴.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La enfermedad injerto contra huésped es la complicación más frecuente y grave que se presenta después de un trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos, siendo la principal causa de morbilidad y mortalidad a largo plazo en este grupo de pacientes. A pesar de que existe una gran cantidad de reportes en la literatura internacional en cuanto a su tratamiento, éxito y fracaso, la gran mayoría de estos reportes son en población adulta, siendo muy poco lo publicado en pacientes pediátricos, lo que ha dado como resultado, la traspolación de la experiencia adquirida en el primer grupo a la población infantil, además de que en nuestro país no hay reportes en la literatura de la experiencia de centros de trasplante de células progenitoras hematopoyética, en el diagnóstico, pronóstico y tratamiento de la enfermedad de injerto contra huésped. Solamente reportes esporádicos de tratamiento y de revisión. La poca información podría dar como resultado tasas desconocidas de morbimortalidad lo que hace deseable este estudio, ya que nos permitirá conocer estos datos para tomar estrategias pertinentes en lo que se refiere a su pronóstico y tratamiento.

PREGUNTA DE INVESTIGACION

¿Cuáles son los factores pronóstico de la enfermedad de injerto contra huésped aguda y crónica en pacientes a quienes se le realizó trasplante de células progenitoras hematopoyéticas en el Instituto Nacional de Pediatría?

JUSTIFICACIÓN

La enfermedad de injerto contra huésped, aguda y crónica, es la causa de morbilidad y mortalidad más común que se presenta posterior a la realización del TCPH en aquellos pacientes en quienes se ha demostrado que ha habido injerto mediante quimerismo. En nuestra Institución, así como en nuestro país, no se tienen identificados los factores pronóstico que pueden influir en el desenlace de los pacientes que han cursado con EICH, tampoco se tienen reportes de la frecuencia y evolución final de estas, por lo que resulta importante el conocer estos datos y así, de ser necesario, el plantear nuevas estrategias que permitan el dar como resultado una disminución en la gravedad de presentación, disminuyendo la morbilidad y mortalidad e incluso, un menor consumo de recursos, ya que como ha sido comentado, estas complicaciones llegan a requerir de terapia de segunda línea más especializada.

HIPÓTESIS.

Los factores pronóstico que resultarán significativos son: la presentación de la enfermedad de injerto contra huésped grado III-IV, respuesta tardía al tratamiento (más de 28 días después de haberlo iniciado), Karnofsky/Lansky <60 y plaquetopenia.

OBJETIVO.

OBJETIVO GENERAL.

Conocer los factores pronóstico que provocaron un desenlace fatal en aquellos pacientes a quienes se les realizó un trasplante de células progenitoras hematopoyéticas y desarrollaron enfermedad de injerto contra huésped aguda o crónica en el Instituto Nacional de Pediatría

OBJETIVOS PARTICULARES.

- Conocer el tiempo de presentación de la enfermedad de injerto contra huésped aguda y crónica en pacientes a quienes se les realizó trasplante de células progenitoras hematopoyéticas en el Instituto Nacional de Pediatría.
- Conocer los factores de riesgo (la fuente de las CPH sea sangre periférica más que médula ósea, donador HLA compatible no relacionado, donador HLA no compatible relacionado), que favorecen el desarrollo de enfermedad de injerto contra huésped aguda y crónica asociados al donador de células progenitoras hematopoyéticas, en pacientes a quienes se les realizó trasplante de células progenitoras hematopoyéticas en el Instituto Nacional de Pediatría.
- Conocer los factores de riesgo (la presencia de infecciones bacterianas en los 3 meses previos al trasplante, incompatibilidad HLA, radioterapia corporal total en el régimen de acondicionamiento, donador femenino y receptor masculino, bacteremia en los primeros 7 días posterior a la infusión de CPH, infección por CMV, Antecedente de EICHa grado III-IV, fuente de las CPH sea médula ósea y sin depleción de Linfocitos T, dosis de CD34+ $>8.3 \times 10^6$ /Kg receptor, la fuente de las CPH sea sangre periférica, edad del receptor > 16 años, falla inicial al tratamiento de EICH agudo, fosfatasa alcalina ≥ 160 U/L, antecedente de EICH agudo de presentación en los primeros 28 días post TCPH) que favorecen el desarrollo de enfermedad de injerto contra huésped aguda y crónica asociados al receptor de las células progenitoras hematopoyéticas, en pacientes a quienes se les realizó trasplante de células progenitoras hematopoyéticas en el Instituto Nacional de Pediatría.

- Conocer las principales indicaciones de trasplante de células progenitoras hematopoyéticas en el Instituto Nacional de Pediatría en pacientes a quienes se les realizó trasplante de células progenitoras hematopoyéticas en el Instituto Nacional de Pediatría.
- Conocer la supervivencia libre de evento y libre de enfermedad en los pacientes a quienes se les realizó un trasplante de células progenitoras hematopoyéticas en pacientes a quienes se le realizó trasplante de células progenitoras hematopoyéticas en el Instituto Nacional de Pediatría.

MATERIAL Y MÉTODOS.

DISEÑO DEL ESTUDIO

Es un estudio retrospectivo, observacional, analítico, longitudinal y prolectivo: Estudio de Cohorte

Variables (definición y clasificación):

VARIABLE	DEFINICION	CATEGORIA	ESCALA	UNIDAD DE MEDICION
Grado de la EICH	Se determina por el involucro en cada uno de los órganos blanco, de acuerdo a criterios aceptados que principalmente incluyen la extensión de la enfermedad.	Cuantitativa Discreta	Escala de Glucksberg	Estadio I Estadio II Estadio III Estadio IV
Bilirrubina Total < 4 mg/dL	Pigmento biliar que resulta de la degradación de la bilirrubina	Cualitativa Nominal Dicotómica	Equipo para medición de bilirrubina mediante método calorimétrico	SI/NO
Bilirrubina Total	Pigmento biliar que resulta de la degradación de la bilirrubina	CUANTITATIVA NUMERICA CONTINUA	Equipo para medición de bilirrubina mediante método calorimétrico	VALOR EN mg/dL
Bilirrubina Total \geq 5 mg/dL	Pigmento biliar que resulta de la degradación de la bilirrubina	Cualitativa Nominal Dicotómica	Equipo para medición de bilirrubina mediante método calorimétrico	SI/NO

Bilirrubina Total \geq 5 mg/dL	Pigmento biliar que resulta de la degradación de la bilirrubina	CUANTITATIVA NUMERICA CONTINUA	Equipo para medición de bilirrubina mediante método calorimétrico	Valor en mg/dL
Karnofsky/Lansky	Escala que tiene como objetivo el medir la capacidad de los pacientes de realizar tareas rutinarias	CUANTITATIVA NUMERICA CONTINUA	Se medirá de acuerdo a la escala de Karnofsky mencionada en referencia 25	ESCALA 0 A 100
Respuesta al tratamiento >28 días	El paciente deja de tener manifestaciones de la EICH aguda y crónica en los órganos y sistemas, de acuerdo a lo mencionado en Tablas 2 y Tabla 9.	CUALITATIVA NOMINAL DICOTOMICA	De acuerdo a las manifestaciones clínicas y de laboratorio mencionadas en el marco teórico	SI/NO
Enfermedad con actividad	Persistencia de la actividad de una enfermedad.	CUALITATIVA NOMINAL DICOTOMICA	Valoración de la actividad de la enfermedad por el cual ameritó el TCPH	SI/NO
Plaquetopenia	Descenso patológico del número de plaquetas circulantes	CUALITATIVA NOMINAL DICOTOMICA	Autoanalizador Beckman Coulter de biometría hemática	SI/NO
Plaquetopenia	Descenso patológico del número de plaquetas circulantes	CUALITATIVA NOMINAL DICOTOMICA	Autoanalizador Beckman Coulter de biometría hemática	NUMERO TOTAL DE PLAQUETAS

MATERIAL.

POBLACIÓN.

OBJETIVO: Niños y niñas de 0 meses hasta 17 años de edad con enfermedad que amerite trasplante de células progenitoras hematopoyéticas en quienes se les realizó dicho procedimiento.

ELEGIBLE: Tratados en el Instituto Nacional de Pediatría de enero de 1998 a diciembre del 2011.

CRITERIOS DE SELECCIÓN.

CRITERIOS DE INCLUSION:

Niños y niñas de de 0 meses a 15 años de edad, con enfermedad que amerite trasplante de células progenitoras hematopoyéticas y en quienes se realizó dicho procedimiento, en el periodo de Enero de 1997 a diciembre de 2011.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

Solo se excluirán a los pacientes que presenten falla primaria de injerto.

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN.

Varones y niñas a quienes se les realizó trasplante de células progenitoras hematopoyéticas y abandonen seguimiento en cualquier momento posterior al trasplante de células progenitoras hematopoyéticas. (Sus datos serán considerados en el análisis de intención a tratar).

MÉTODO.

Se revisará el listado de pacientes a quienes se les realizó trasplante de células progenitoras hematopoyéticas y que fueron informados y registrados por el Centro Nacional de Trasplantes así como el registro propio del servicio de trasplante de células progenitoras hematopoyéticas en el periodo comprendido de Enero 1 de 1998 al 31 de Diciembre del 2011, ya que es durante este periodo en que se ha venido realizando de manera ininterrumpida dicho procedimiento, utilizando los mismos criterios de selección de ingreso al programa así como tratamiento durante este periodo. Una vez que se han identificado los pacientes a quienes se les realizó TCPH, se solicitará al servicio de archivo del Instituto Nacional de Pediatría tales expedientes, en tiempo y forma de acuerdo a la normativa de esa área. Los datos consignados en la hoja de recolección de datos se obtendrán de las notas médicas así como de los resultados de laboratorio, patología y gabinete, consignadas en el expediente médico de acuerdo a la norma oficial vigente para el manejo del expediente clínico. Una vez que se complete la recolección de la información, se procederá a la revisión, análisis y presentación de los datos obtenidos.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

Se utilizará análisis univariado para conocer la frecuencia de presentación por edad, sexo y riesgo, frecuencia de enfermedad de injerto contra huésped y mortalidad asociada.

Se realizará análisis bivariado para conocer las asociaciones entre las variables pronósticas así como cálculo de riesgo relativo para la estimación de riesgo en las asociaciones estudiadas.

Se utilizará chi cuadrada y test de Fisher para determinación de la significancia estadística, análisis de supervivencia con Kaplan-Meier y la comparación de

supervivencia global con supervivencia libre de evento así como la falla terapéutica con log-rank.

Las variables que en el análisis bivariado resulten significativas se ingresarán a un análisis multivariado (regresión logística) para determinar la contribución de los factores al pronóstico.

Los pacientes que sean eliminados por los Criterios de Eliminación, serán considerados en el análisis estadístico en intención a tratar. Se considerará significativo con un valor de $p \leq 0.05$.

DEFINICIONES OPERACIONALES.

Acondicionamiento empleado: Mieloablato, intensidad reducida, parcialmente ablato, no mieloablato.

Fases del trasplante: - Acondicionamiento: Mieloablato: administración de dosis altas de quimioterapia y/o radioterapia corporal total para: a) eliminar células hematopoyéticas y tumorales; b) crear espacio para las nuevas CPH; y c) inmunosuprimir al paciente para evitar el rechazo de las nuevas CPH.

- Obtención de las CPH: de médula ósea, movilización o de sangre de cordón umbilical.
- Manipulación del inóculo.
- Administración o infusión.
- Fase aplásica: día a partir de la infusión hasta injerto hematológico.
- Recuperación hematológica: Recuperación hematológica y quimerismo.
- Reconstitución inmune: a partir de la recuperación hematológica y se reestablezca el sistema inmunológico.

Fuente de células progenitoras hematopoyéticas: médula ósea, sangre periférica, sangre de cordón umbilical.

Manipulación del inóculo: no manipulado, con depleción de Linfocitos T, con eliminación de células tumorales (purga).

Origen de las CPH: autólogo (el propio paciente), alogénico (donante sano), singénico (hermano(a) gemelo(a)).

Quimerismo: coexistencia en un mismo organismo de poblaciones celulares originadas en dos individuos genéticamente distintos. Puede ser completo: todas las células hematopoyéticas proceden del donante, o mixto, cuando coexisten células del donante y del receptor.

Supervivencia libre de evento: tiempo de duración desde el diagnóstico hasta la fecha aparición de cualquiera de los siguientes eventos (fecha de falla): desarrollo de enfermedad de injerto contra huésped aguda o crónica, muerte en cualquiera de las etapas del trasplante.

Tipo de donante: hermano gemelo univitelino (TCPH singénico), hermano HLA idéntico, otro familiar parcialmente compatible, o no relacionado.

CONSIDERACIONES ÉTICAS.

De acuerdo a lo establecido por el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud en el título segundo: De los aspectos éticos de la investigación en seres humanos, capítulo I, Disposiciones comunes, el artículo 17 dice: "Se considera como riesgo de la investigación a la probabilidad de que el sujeto de investigación sufra algún daño como consecuencia inmediata o tardía del estudio. Para efectos de este Reglamento, las investigaciones se clasifican en las siguientes categorías:

I.- Investigación sin riesgo: Son estudios que emplean técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos y aquéllos en los que no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participan en el estudio, entre los que se consideran: cuestionarios, entrevistas, revisión de expedientes clínicos y otros, en los que no se le identifique ni se traten aspectos sensitivos de su conducta"; El artículo 23 señala la obligatoriedad o no de obtener el consentimiento informado, dice: "En caso de investigaciones con riesgo mínimo, la Comisión de Ética, por razones justificadas, podrá autorizar que el consentimiento informado se obtenga sin formularse escrito, y tratándose de investigaciones sin riesgo, podrá dispensar al investigador la obtención del consentimiento informado" y el artículo 21, "para que el consentimiento informado se considere existente, el sujeto de investigación o, en su caso, su representantes legal deberá recibir una explicación clara y completa, de tal forma que pueda comprenderla, por lo menos, sobre los siguientes aspectos; particularmente nos interesa la fracción VIII nos obliga a reservar la posibilidad de identificación del paciente: "VIII. La seguridad de que no se identificará al sujeto y que se mantendrá la confidencialidad de la información relacionada con su privacidad", por todo lo anterior, no se solicitará de consentimiento informado, sin embargo, los investigadores se comprometen a reservar el nombre los datos que pudieran identificar a los pacientes con total confidencialidad y anonimato.

Hoja de Recolección de datos

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS						
FICHA DE IDENTIFICACION						
(1) NOMBRE		(2) EDAD		(3) EXPEDIENTE		
(4) DIAGNOSTICO		(5) ACONDICIONAMIENTO		(1) MIELOABLATIVO (2) NO MIELOABLATIVO		
(6) TIPO TCPH	(1) ALO (2) AUTO (3) HAPLO	(7) DONADOR		(1) RELACIONADO (2) NO RELACIONADO		
(8) FUENTE CPH	(1) SP (2) CU (3) MO	(9) DOSIS CD34+		(10) PROFILAXIS EICH		
(11) HLA RECEPTOR	HLA-A	HLA-B	HLA-C	HLA-DR	HLA-DQ	HLA-DP
(12) HLA DONADOR	HLA-A	HLA-B	HLA-C	HLA-DR	HLA-DQ	HLA-DP

(13) Factores de Riesgo para el Desarrollo de EICHa	(1) Si (0) No
RT corporal total en el régimen de acondicionamiento	
Infecciones bacterianas 3 meses previos al trasplante	
Donador HLA compatible no Relacionado	
Donador HLA no compatible Relacionado	
Radioterapia corporal total en el régimen de acondicionamiento	
Donador F: Receptor M	
Bacteremia en los primeros 7 días posterior a infusión de CPH	
Infección por CMV en el receptor	

(14) El paciente desarrollo EICHa?	(1) Si (0) No

(15) Tiempo a partir del TCPH hasta la presentación	Días

(16) PRONOSTICO DE LA EICHa	
Grado	
Karnofsky/Lansky	
bilirrubinas totales 2-4 mg/dL	
bilirrubina total >5 mg/dL	
Respuesta al tratamiento <28 días	

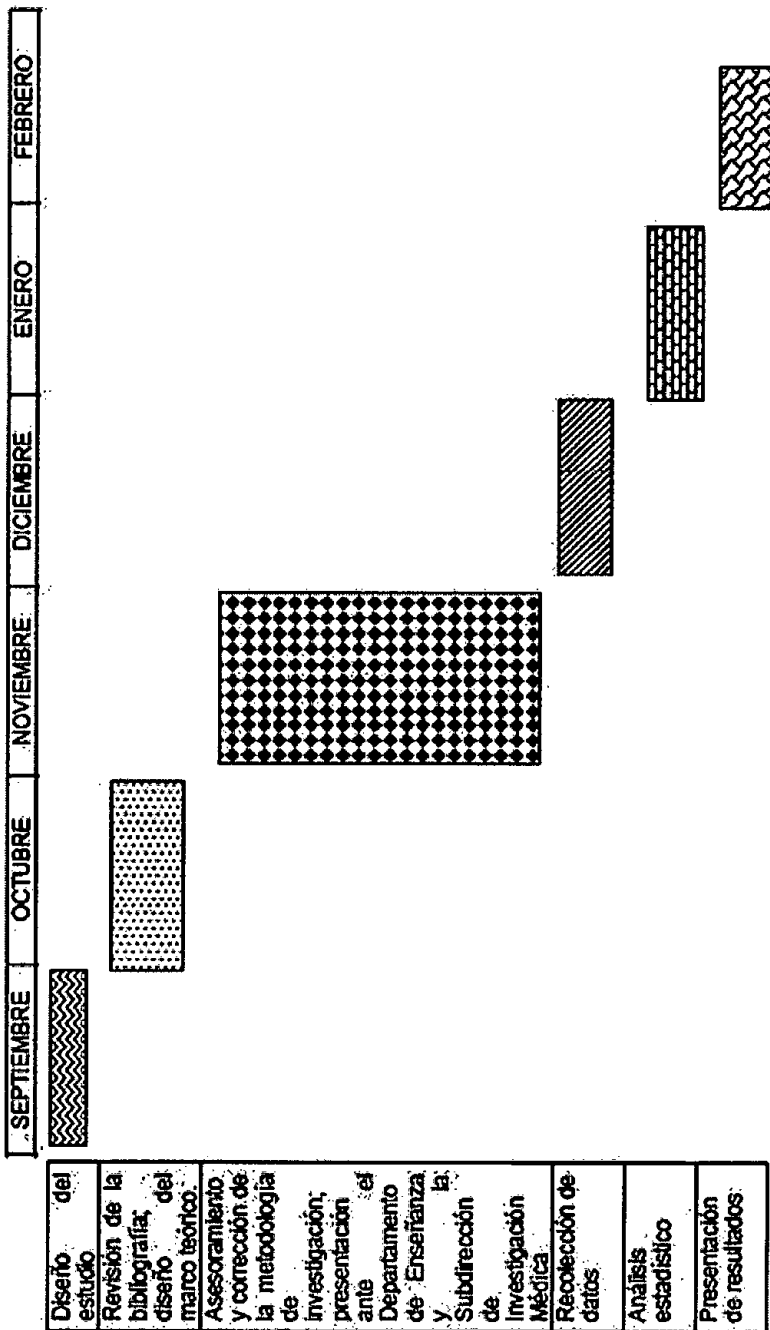
(17) Factores de Riesgo para el Desarrollo de EICHc	(1) Si (0) No
Donador F:Receptor M	
EICHa 3-4	
MO sin depleción de Linfocitos T	
SP > MO	
Dosis CD34+ > 8.3x106/Kg de SP	
Falla inicial al tratamiento de EICHa	
Fosfatasa Alcalina ≥ 160 UI/L	
EICHa de presentación en los primeros 28 días post-trasplante	
Donador HLA compatible no Relacionado	
Donador HLA no compatible Relacionado	
Edad >16 años receptor	

(18) El paciente desarrollo EICHc?	(1) Si (0) No

(19) Tiempo a partir del TCPH hasta la presentación	Días

(20) PRONOSTICO DE LA EICHc	
Grado	
Karnofsky/Lansky	
Plaquetopenia	

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES



RESULTADOS

En el periodo comprendido entre enero del 1998 hasta diciembre del 2011, se han realizado en el Instituto Nacional de Pediatría 143 trasplantes de células progenitoras hematopoyéticas. La demografía y diagnósticos se detallan en la **Tabla 10 y 11**.

Tabla 10. Diagnósticos que ameritaron trasplante de células progenitoras hematopoyéticas en el Instituto Nacional de Pediatría en el periodo comprendido de enero de 1998 a diciembre del 2011.

Diagnóstico	No. de Casos	%
ENFERMEDADES HEMATOLOGICAS MALIGNAS	68	47.5
TUMORES SOLIDOS DE ALTO RIESGO	29	20.2
INMUNODEFICIENCIAS	27	18.6
ENFERMEDADES HEMATOLOGICAS BENIGNAS	12	8.2
ENFERMEDADES METABOLICAS HEREDITARIAS	6	4.1
MISCELANEOS	1	0.6
Total de Casos	143	100

A un total de 114 pacientes se les realizó un trasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas (alo-TCPH), 67 fueron hombres, con una mediana de edad de 4 años y 8 meses (rango 2 meses - 17 años y 11 meses de edad) y 47 mujeres, con una mediana de edad de 7 años y 7 meses (rango 4 meses – 18 años y 7 meses de edad). En el 48.2% de los casos, la fuente de las CPH fue cordón umbilical de donador no relacionado (55 pacientes), seguido de sangre periférica de donador relacionado HLA-compatible en el 36.8% de los casos (42 pacientes), donador relacionado haplotipo compatible (haploidéntico) en el 7% de los casos (8 pacientes), donador relacionado haplotipo compatible mas cordón umbilical de donador no relacionado en el 1.7% de los casos (2 pacientes) y médula ósea de donador relacionado HLA-compatible en el 4.3% del total de casos (5 pacientes). En 3 (2.6%) pacientes no fue posible el determinar el origen de las CPH por estar incompleto su expediente. El detalle de la fuente de las CPH se describe en la **Figura 3**.

Tabla 11. Número de trasplantes alogénico de células progenitoras hematopoyéticas de acuerdo a su diagnóstico.

Diagnóstico	Alogénico		Autólogo		Total	
	No.	%	No.	%	No.	%
Enfermedades Hematológicas Malignas						
LLA 1era remisión	8	6.9			68	47
LLA 2da remisión	29	25.2				
LLA 3era remisión	3	2.6				
LLA 4ta remisión	2	1.7				
LMA 1era remisión	5	4.38				
LMA 2da remisión	7	6.1				
LMA 3era remisión	3	2.6				
LMC	9	7.8				
LNH-LLA 2da remisión	1	0.8				
Tumores Sólidos de Alto riesgo					29	21
Neuroblastoma			14	12.28		
Linfoma Hodgkin			5	4.38		
Tumor de Wilms			4	3.50		
Meduloblastoma			2	1.75		
Sarcoma de Ewing			2	1.75		
Tumor Germinal			2	1.75		
Inmunodeficiencias					27	19
IDCS	8	7.01				
NCM	6	5.26				
SWA	6	5.26				
SG	4	3.50				
SO	2	1.75				
LHHF-F	1	0.87				
Enfermedades Hematológicas Benignas					12	8
AAS	4	3.50				
APSR	3	2.63				
AF	2	1.75				
BT	2	0.68				
SMD-AR	1	0.87				
Enfermedades Metabólicas Hereditarias					6	4
ADL-X	4	3.50				
MPS-I	2	0.68				
Miscelaneos					1	0.6
Osteopetrosis	1	0.87				
Global	115	79.31	29	20.68	143	100

Abreviaturas: *LLA*: Leucemia Linfoblástica Aguda; *LMA*: Leucemia Mieloblástica Aguda; *LMC*: Leucemia Mielocítica Crónica; *LNH-LLA*: Linfoma Linfoblástico; *IDCS*: Inmunodeficiencia Combinada severa; *NCM*: Neutropenia Crónica Maligna (Síndrome de Kostmann); *SG*: Síndrome de griscelli tipo 2; *SWA*: Síndrome de Wiskott-Aldrych; *SO*: Síndrome de Omenn; *LHHF-F*: Linfohistiocitosis Hemofagocítica Familiar; *AAS*: Anemia Aplásica severa; *APSR*: Aplasia Pura de la serie Roja; *AF*: Anemia de Fanconi; *SMD-AR*: Síndrome Mielodisplásico-Anemia Refractaria; *BT*: Beta Talasemia Mayor; *ADL-X*: Adrenoleucodistrofia ligada al X; *MPS-I*: Mucopolisacaridosis tipo I (enfermedad de Hurler).



Fuente alogénica de las células progenitoras hematopoyéticas, 1998-2011

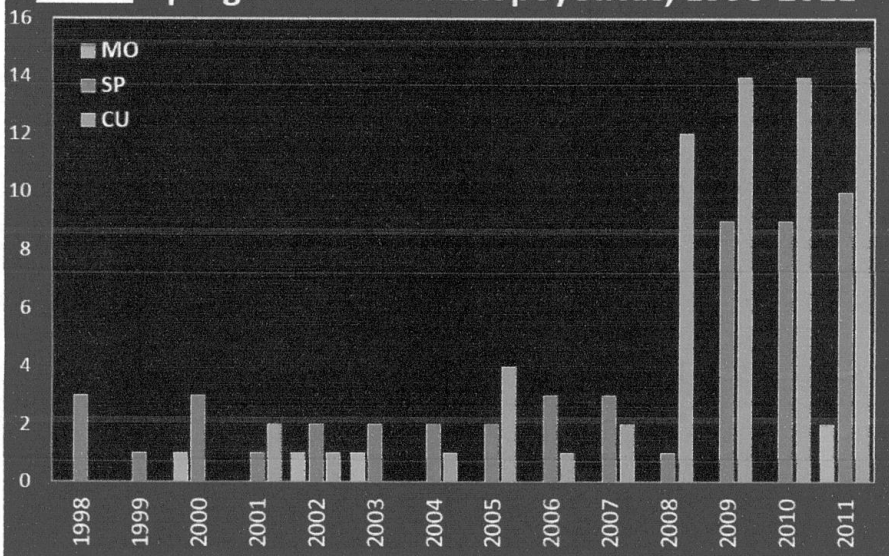


Figura 3. Descripción de la fuente de las CPH para alo-TCPH en el periodo comprendido entre 1998-2011.

De los 115 pacientes revisados, se excluyeron 42 pacientes: 21 (18.4% del total de pacientes revisados), por haber presentado falla primaria de injerto, de los cuales, 19 fueron CPH obtenidas de CU y 2 de donador haplotipo compatible, sus características se describen en la **Tabla 12**; 12 por haber muerto durante la fase de aplasia posterior al periodo de acondicionamiento para el TCPH, de estos, todos corresponden a alo-TCPH de fuente de CU; 8 por no contar con el expediente clínico completo; y 1 por abandono de seguimiento.

Tabla 12. Características de los pacientes con falla primaria de injerto

DIAGNOSTICO	PACIENTE	FUENTE	COMPATIBILIDAD	DOSIS CD34+
Enf. Hematológicas Malignas				
	1	CU	5/6	5,15x10 ⁵ /Kg
LLA 2da Remisión	5	CU	4/6	1,98x10 ⁵ /Kg (1,38-3,2)
	1	CU	3/6	2,56x10 ⁵ /Kg
LMA 3era Remisión	1	CU	5/6	2,53x10 ⁵ /Kg
Enf. Hematológicas Benignas				
AAS	1	CU	5/6	1,68x10 ⁵ /Kg
AAS	1	CU	4/6	1,91x10 ⁵ /Kg
β-TALASEMIA	1	CU	5/6	3,5x10 ⁵ /Kg
APSR	1	CU	4/6	1,68x10 ⁵ /Kg
Inmunodeficiencias				
IDCS	1	CU	6/6	4,36x10 ⁵ /Kg
IDCS	1	CU	5/6	6,8x10 ⁵ /Kg
IDCS	1	CU	4/6	4,4x10 ⁵ /Kg
IDCS	1	Haplo	Haplotipo compatible	7x10 ⁶ /Kg
NCM	1	CU	5/6	5,27x10 ⁵ /Kg
SWA	1	CU	N/D	N/D
SG	1	Haplo	Haplotipo compatible	3,2x10 ⁶ /Kg
Enf. Metabólicas Hereditarias				
ALD-X	1	CU	5/6	2,76x10 ⁵ /Kg
Miscelaneos				
Osteopetrosis	1	CU	4/6	2,73x10 ⁶ /Kg

Abreviaturas: *LLA*: Leucemia Linfoblástica Aguda; *LMA*: Leucemia Mieloblástica Aguda; *IDCS*: Inmunodeficiencia Combinada severa; *NCM*: Neutropenia Crónica Maligna (Síndrome de Kostmann); *SG*: Síndrome de griscelli tipo 2; *SWA*: Síndrome de Wiskott-Aldrych; *AAS*: Anemia Aplásica severa; *APSR*: Aplasia Pura de la serie Roja; *ADL-X*: Adrenoleucodistrofia ligada al X.

De los 73 pacientes restantes, 28 desarrollaron EICHa (38.3%), sus características así como los factores de riesgo que presentaban para su desarrollo se describen en la **Tabla 13**.

Tabla 13. Características de la cohorte estudiada que presentó EICHa.

	Fuente de las CPH					
	SP		CU		MO	
	No.	%	No.	%	No.	%
No. de Pacientes	22	78.5	5	17.8	1	3.5
Edad (rango)	10,5 (1,03-18,07)		2,5 (0,4-13,2)		17,4	
Sexo (M/F)	14/8		2/3		0/1	
Diagnóstico						
▪ Enf. Hematológicas						
Malignas	16		1		1	
Inmunodeficiencias	5		3		0	
Enf. Hematológicas Benígnas	1		1		0	
Radioterapia Corporal Total	8		2		1	
Sexo Donador/Receptor						
▪ Femenino/Masculino	9		0		0	
Dosis celular (mediana)	4,8x10 ⁶ /Kg (2,5-14,6)		11,05x10 ⁵ /Kg (4,8-15)		1,48x10 ⁶ /Kg	
Infecciones previo al TCPH	6		2		0	
Tipo de donador						
▪ HLA-idéntico relacionado	20		0		1	
▪ HLA-parcial no relacionado	0		5		0	
▪ Haploidéntico	2		0		0	
Bacteremia temprana	9		3		0	
Infección CMV en el receptor	4		0		0	

Cinco pacientes presentaron EICHa Grado I (17.8%), 2 pacientes Grado II (7.14%), 15 pacientes Grado III (53.5%) y 6 pacientes Grado IV (21.4%). El promedio en que demoró en desarrollarse la EICHa fue de 73 días (intervalo 8 – 273 días). En 3 pacientes, sus características clínicas de presentación correspondieron al de una EICHa, sin embargo, por el tiempo de aparición, se catalogó como *síndrome de empalme*. Cuatro pacientes fallecieron, tres por complicaciones asociadas a infección por Citomegalovirus y 1 por sépsis por *Pseudomonas aureginosa*.

Análisis univariado para el desarrollo de EICHa

En el análisis univariado para el desarrollo de EICHa, se encontró que los pacientes quienes presentaban los siguientes factores, tenían una mayor posibilidad de desarrollar EICHa: fuente de CPH proveniente de SP $p=.001$, donador HLA parcialmente compatible no relacionado $p=.001$, OR 4.18 (IC95% rango 1.72-10.16) y donador femenino:receptor masculino $p=.033$, OR 2.95 (IC95% rango 1.080 – 8.100). El resto de los factores estudiados, no presentaron significancia estadística. Dentro del grupo de pacientes con HLA parcialmente compatible de donador no relacionado proveniente de cordón umbilical quienes presentaron EICHa, se encontró que quienes recibieron un alo-TCPH con compatibilidad 4/6 presentaban un riesgo mayor de desarrollar EICHa, $p=.05$, OR 2.46, IC 95% rango .816 – 7.47, en comparación con los que recibieron un alo-TCPH de compatibilidad 5/6 ($p=.966$, OR .964, IC95% rango .178 – 5.217) ó 6/6 ($p=.532$, OR .884, IC95% rango .793 - .985). No se encontró significancia estadística en el uso de doble cordón umbilical para el desarrollo de EICHa ($p=.904$, RR .884; IC95% rango .793-.985) en comparación con una única unidad de CU como fuente de CPH.

Análisis multivariado para el desarrollo de EICHa

Los factores que se encontraron estadísticamente significativos en el análisis multivariado para el desarrollo de EICHa incluyeron solamente el de Donador HLA parcialmente compatible No Relacionado $p=.001$, OR IC95%, rango 1.95-16.58. El resto de los factores estudiados, no presentaron significancia estadística.

Análisis de los Factores Pronóstico de la EICHa

Entre los factores estudiados para un desenlace fatal en aquellos pacientes que presentaron EICHa, se investigaron: un valor de bilirrubina total ≥ 5 mg/dL, un valor en la escala de Karnofsky/Lansky ≤ 50 , si el paciente no tuvo respuesta al tratamiento de la EICHa en los primeros 28 días y si presentó un EICHa grado III-IV. Se demostró un resultado estadísticamente significativo para los pacientes que presentaron un valor en la cifra de bilirrubinas ≥ 5 mg/dL y una puntuación ≤ 50 en

la escala de estado general de Karnofsky/Lansky ($p=.037$, OR 2.231, IC 95%, .786-6.858 y $p=.16$, OR 3.75, IC 95% .680-20.49 respectivamente). No hubo resultado estadísticamente significativo para la falta de respuesta durante los primeros 28 días de tratamiento ($p=1$, OR 1.071, IC 95%, .142-1.646) y el desarrollo de EICHa grado III-IV ($p=.305$, OR .571, IC95% .073-4.949).

Veinte de los 72 pacientes presentaron EICHc (27.7%), sus características así como los factores de riesgo que presentaban para su desarrollo se describen en la **Tabla 14**; de estos, 14 (19%), tenían el antecedente de EICHa: dos pacientes Grado I, 1 paciente Grado II, 9 Grado III y 2 Grado IV. El promedio de tiempo en que se presentó el EICHc fue de 337 días (rango 133 – 679 días).

Seis pacientes presentaron EICHc *de novo*: 3 *limitado* y 3 *extenso*. Cuatro pacientes *progresivo*: 1 *limitado* y 3 *extenso*. Diez pacientes EICHc *quiescente*: 5 *limitado*, 5 *extenso*. La piel resultó el órgano blanco más común, estando comprometida en el 83% de los casos; el hígado en el 28% y el tracto gastrointestinal en el 24%, siendo principalmente oral; el 3% de los pacientes mencionó dolor articular. Finalmente, el 4% de los pacientes tuvo involucro del pulmón, manifestado como bronquiolitis obliterante.

Tabla 14. Características de la cohorte estudiada que presentó EICHc.

	Fuente de las CPH					
	SP		CU		MO	
	No.	%	No.	%	No.	%
No. de Pacientes	15	75	5	25	0	
Edad (rango)	9,06 (2,07-18,07)		5,5 (2,01-10,02)			
Sexo (M/F)	7/8		3/2			
Diagnóstico						
▪ Enf. Hematológicas						
▪ Malignas	9		2			
▪ Inmunodeficiencias	4		2			
▪ Enf. Hematológicas Benignas	2		1			
Sexo Donador/Receptor						
▪ Femenino/Masculino	6		0			
Dosis celular (mediana)	9x10 ⁶ /Kg (2,5-14,6)		9x10 ⁶ /Kg (9,5-14,6)			
Antecedente de EICHa III-IV	9		1			
Tipo de donador						
▪ HLA-idéntico relacionado						
▪ HLA-parcial no relacionado	14		0			
▪ Haploidéntico	0		5			
	1		0			
EICH a presentación primeros 28 días post TCPH	5		1			
Falla al tratamiento inicial de la EICHa	3		1			

Análisis univariado para el desarrollo de EICHc

En el análisis univariado se encontraron como factores de riesgo para el desarrollo de EICHc: el antecedente de EICHa III-IV, $p=.001$, OR 2.21 (IC95% rango 3.419-38.38); SP como fuente de las CPH $p=.006$, OR 4.29, (IC95%, rango 1.43-12.85); la respuesta al tratamiento de la EICHa en más de 28 días $p=.017$, OR 5.66 (IC95% rango 1.46-21.98); y EICHa de presentación en los primeros 28 días post alo-TCPH $p=.008$, OR 6.00 (IC95%, 1.69-21.26).

Análisis multivariado para el desarrollo de EICHc

En el análisis multivariado se encontraron como factores de riesgo para el desarrollo de EICHc: el antecedente de EICHa III-IV $p=.001$ con un IC 95% rango .031 - .390 y el Donador HLA-compatible No Relacionado $p=.019$, IC95% rango .075-.792.

Análisis de los Factores Pronóstico de la EICHc

Dos pacientes con EICH crónico fallecieron: uno por complicaciones asociadas a EVC hemorrágico y otro por complicaciones de bronquiolitis obliterante, Aspergillosis pulmonar e infección por virus BK. Los factores pronóstico estudiados para un desenlace fatal en los pacientes que desarrollaron EICHc fueron: el desarrollo de EICHc progresivo y extenso, un valor ≤ 70 en la escala de estado general de Karnofsky/Lansky y una cifra de plaquetas ≤ 100.0 K/uL. Solamente la plaquetopenia mostró un valor estadísticamente significativo, con $p=.022$, OR 3.0, IC95%, .606-14.864. No hubo significancia estadística para las variables de EICHc progresivo y extenso ($p=.206$, OR 1.33, IC95% .894-1.989) y un valor ≤ 70 en la escala de estado general de Karnofsky/Lansky ($p=.118$, OR .063, IC95% .009-.417).

SUPERVIVENCIA LIBRE DE EVENTO

Enfermedades Hematológicas Malignas

Dentro del grupo de pacientes a quienes se les realizó un alo-TCPH por una enfermedad hematológica maligna se observó una media de supervivencia libre de evento (SLE) a 53 meses del 53.7% (rango 38 a 67 meses, IC95%) **Tabla 15**.

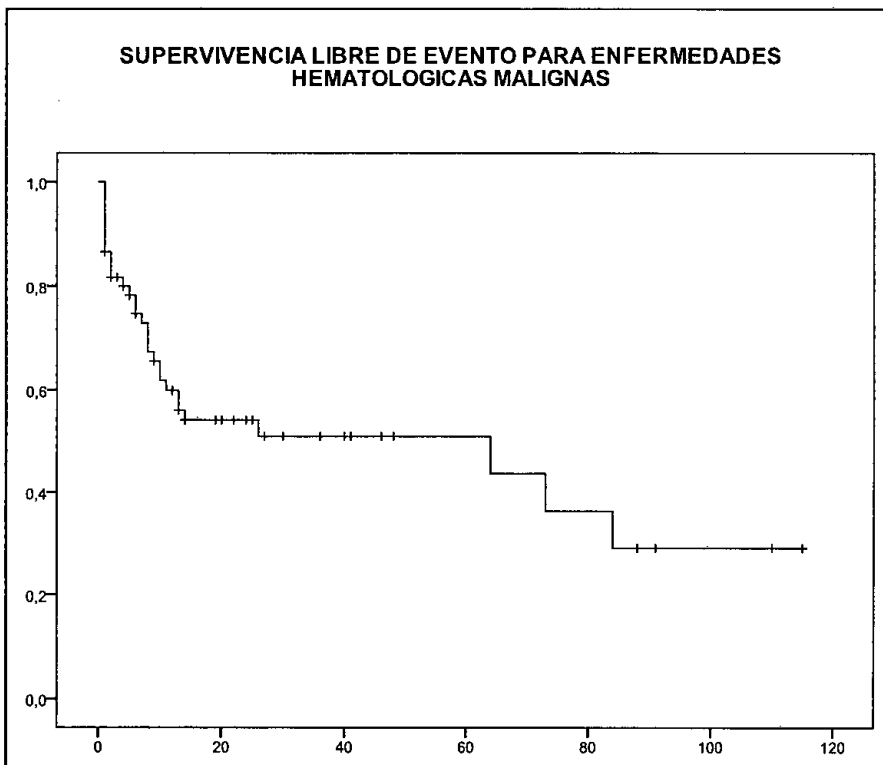


Tabla 15. Tabla de análisis de supervivencia de Kaplan-Meier para pacientes con enfermedades hematológicas malignas.

Nueve pacientes fallecieron en el periodo de aplasia por el acondicionamiento pre-TCPH: Tres por sepsis por *Escherichia coli*, uno por *Pseudomonas aureginosa*, cinco por sepsis sin germen aislado.

Siete pacientes presentaron falla primaria de injerto, en todos los casos, la fuente de CPH resultó CU. Nueve pacientes presentaron recaída hematológica: 6 a Médula Ósea (*promedio* de 20 meses, *mediana* 13 meses, rango 2 a 64 meses) y 3 a Sistema Nervioso Central (*promedio* 4 meses, rango 1 a 11 meses), todos después de un injerto exitoso. En seis de los pacientes, la fuente de las CPH fue SP, dos de estos fueron trasplantes haploidénticos y en el resto, la fuente fue CU.

La SLE resultó diferente de acuerdo a cada uno de los diferentes diagnósticos dentro del grupo de enfermedades hematológicas malignas así como el estado de la remisión hematológica al momento del TCPH.

La media de supervivencia libre de evento global para todos los grupos de Leucemia Linfoblástica Aguda a 48 meses post alo-TCPH, (intervalo 31 a 65 meses, IC 95%), fue del 48.8%; para LLA en 1ra y 2da remisión hematológica fue del 50%, con una media de 54 meses (rango 18 a 91 meses, IC 95%) y 43 meses (rango 27 a 49 meses, IC 95%) respectivamente. La SLE para LLA en 3ra remisión fue del 66.7% a una media de 19 meses (rango 10 a 27 meses, IC 95%). La SLE para LLA en 4ta remisión fue de 0%; en ambos casos, los dos pacientes presentaron falla primaria de injerto al ser trasplantados de CPH de fuente CU (**Tabla 16**).

Al realizarse una comparación global entre los diferentes estados de remisión hematológica y la SLE, se encontró diferencia estadísticamente significativa en la prueba de log Rank de $p=.015$.

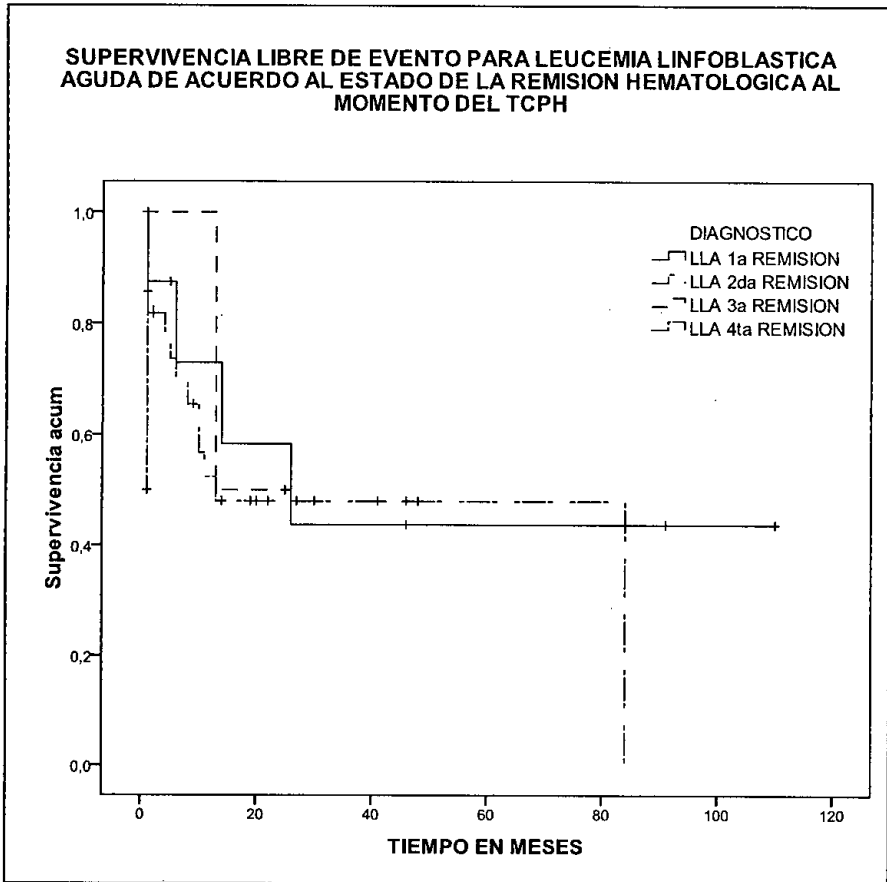


Tabla 16. Tabla de análisis de supervivencia de Kaplan-Meier para Leucemia Linfoblástica Aguda de acuerdo al estado de la remisión hematológica al momento del TCPH.

También se observó diferencia en la SLE de acuerdo a la fuente de las CPH: para CU fue del 38.1%, SP 55.6% y MO 100% (Tabla 17), aunque no hubo diferencia estadísticamente significativa (Log Rank $p=.242$).

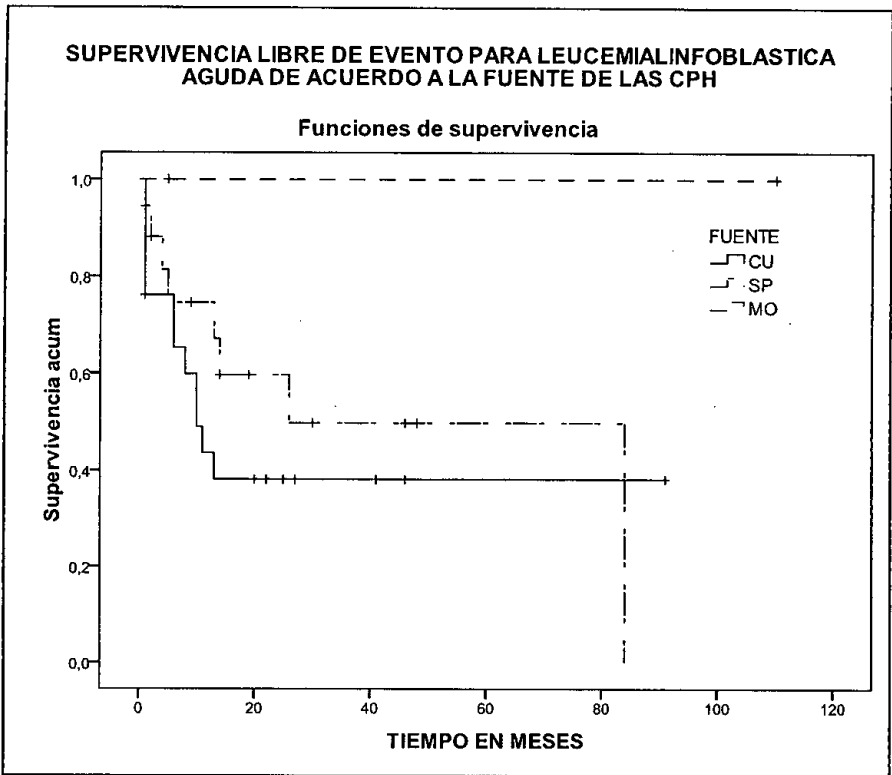


Tabla 17. Análisis de supervivencia de Kaplan-Meier para pacientes con enfermedades hematológicas malignas de acuerdo a la fuentes de las células progenitoras hematopoyéticas.

Para Leucemia Mieloblástica Aguda, la media de supervivencia a 22 meses fue del 55.6% (rango 13 a 31 meses, IC 95%) **Tabla 18**.

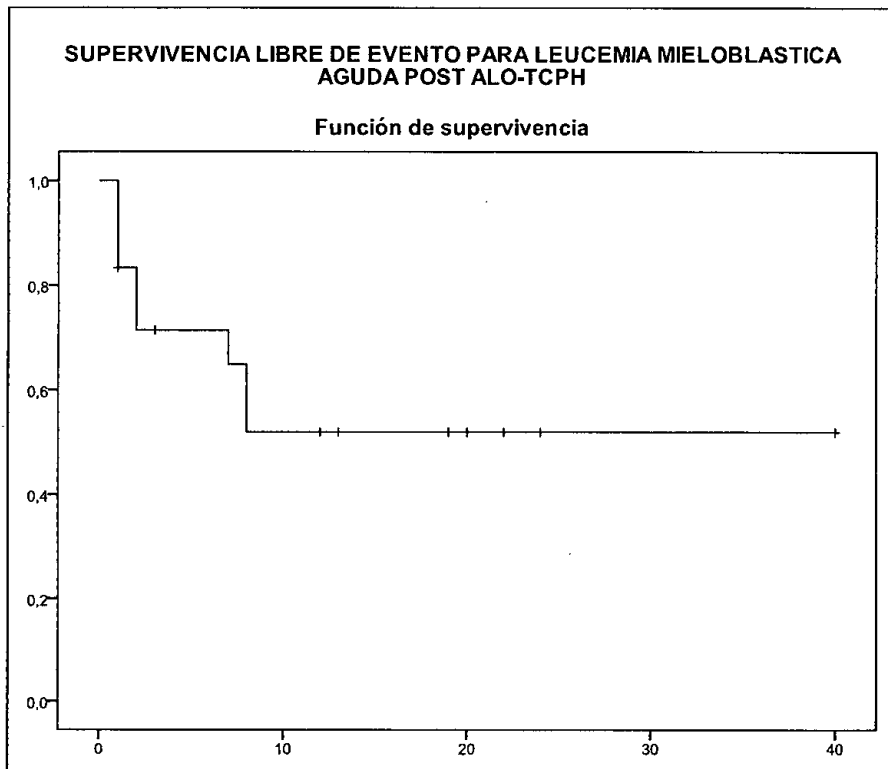


Tabla 18. Tabla de análisis de supervivencia de Kaplan-Meier para Leucemia Mieloblástica Aguda.

Se observó un comportamiento semejante a LLA en lo referente a la SLE de acuerdo al momento del TCPH y la remisión hematológica: una media de supervivencia de 15 meses (rango 8 a 23 meses, IC 95%), 22 meses (rango 7 a 32 meses, IC 95%) y 9 meses (rango 1 a 17 meses, IC 95%) para LMA en 1ra, 2da y 3ra remisión hematológica respectivamente (**Tabla 19**). No hubo diferencia estadísticamente significativa en la prueba de Log Rank para el estado de la remisión hematológica al momento del TCPH en LMA, con un resultado de $p=.658$. Tampoco hubo diferencia estadísticamente significativa al comparar el alo-TCPH en 1RA o 3RA remisión hematológica (Log Rank $p=.632$).

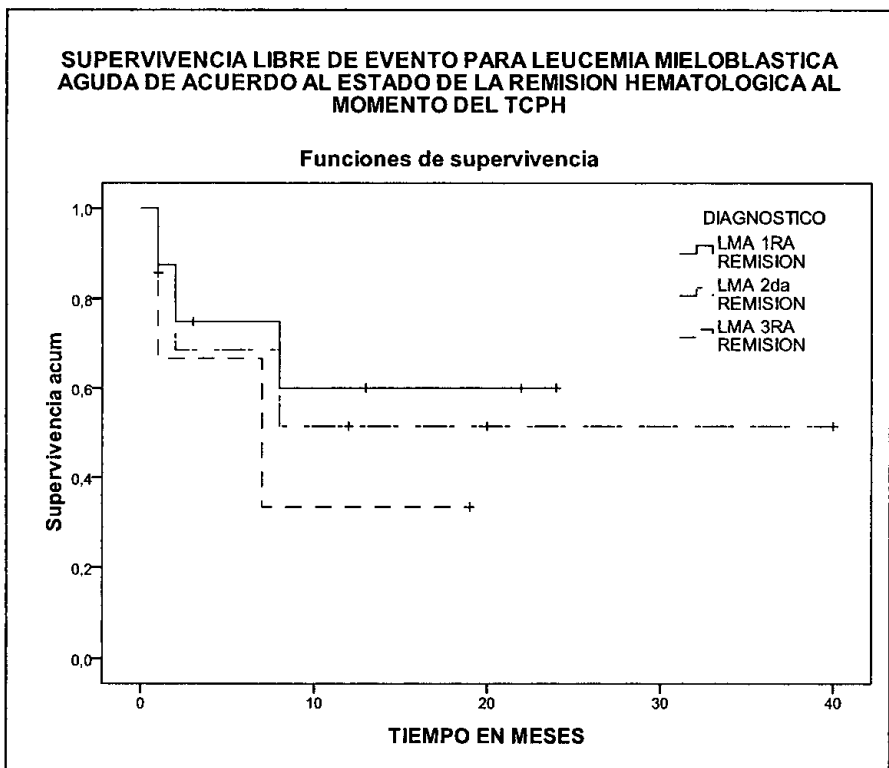


Tabla 19. Tabla de análisis de Kaplan-Meier para Leucemia Mieloblástica Aguda de acuerdo a la remisión hematológica al momento del TCPH.

La SLE de acuerdo a la fuente de las CPH en el caso de LMA fue del 50% para CU y del 54% para SP; solo se cuenta con un paciente a quien se le ha realizado un alo-TCPH de fuente MO (Tabla 20).

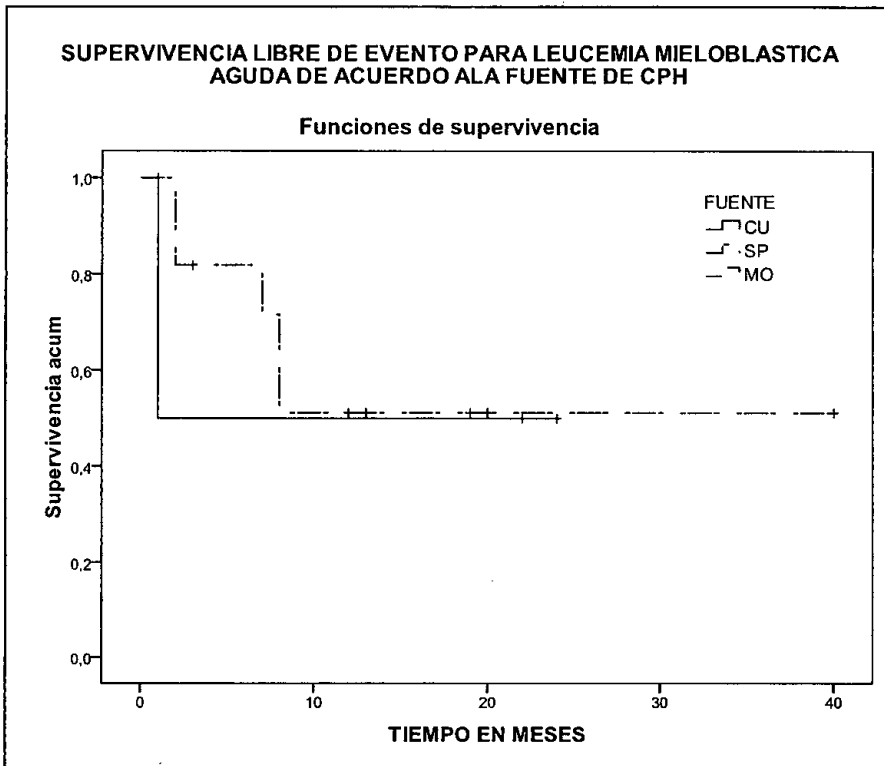


Tabla 20. Tabla de análisis de supervivencia de Kaplan-Meier para Leucemia Mieloblástica Aguda de acuerdo a la fuente de las CPH.

La prueba de Log Rank no demostró diferencia estadísticamente significativa ($p=.786$) entre el origen del las CPH y el TCPH para LMA.

Inmunodeficiencias

La supervivencia libre de evento para las inmunodeficiencias mostró una media a 54 meses del 50 % (rango 32 a 76 meses, IC95%) **Tabla 21**.

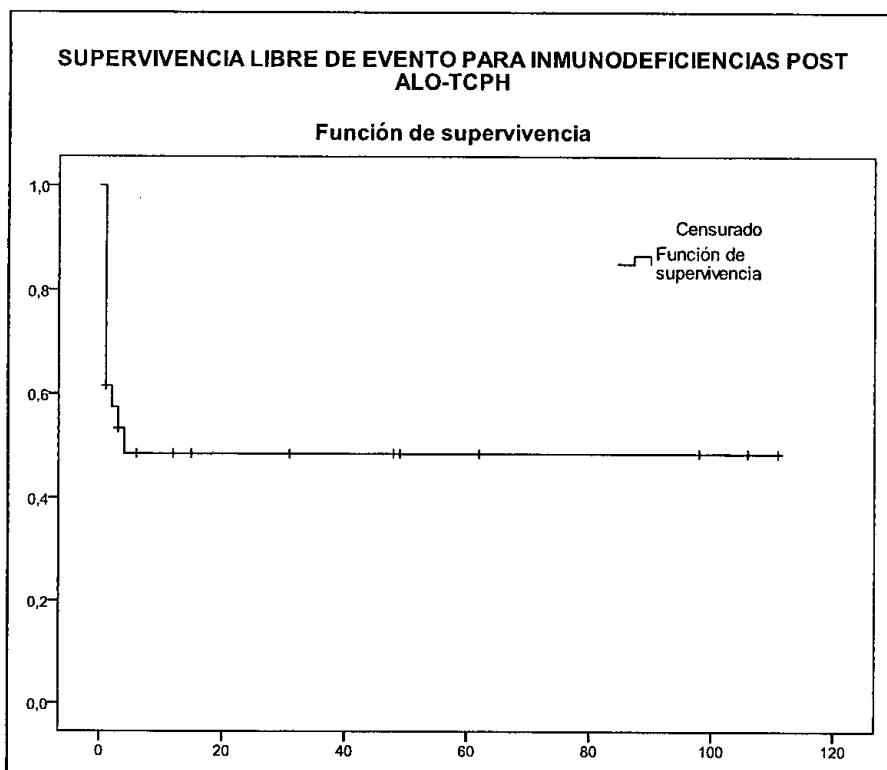


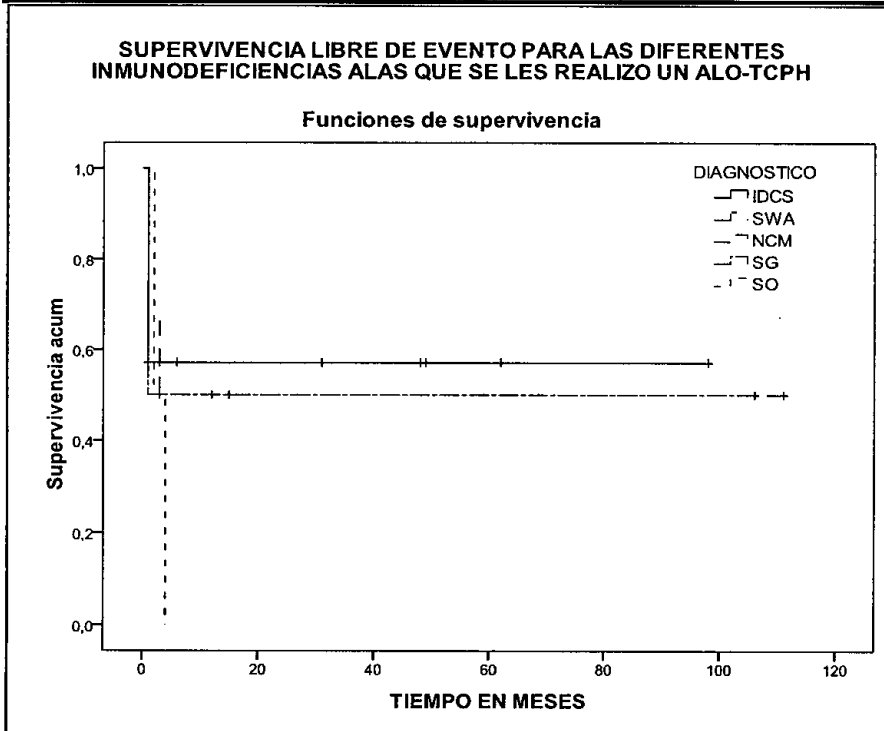
Tabla 21. Tabla de análisis de Kaplan-Meier para Inmunodeficiencias.

Seis pacientes fallecieron por complicaciones infecciosas: seis durante la fase aplásica posterior al acondicionamiento pre-TCPH: dos por sepsis por *Pseudomonas aureginosa*, uno por *Estafilococo aureus* y tres por sepsis sin germen aislado. Siete pacientes presentaron falla primaria de injerto, de estos en cinco la fuente de las CPH fue CU y dos fueron alo-TCPH haploidénticos. Dos pacientes presentaron falla secundaria de injerto y fallecieron por complicaciones asociadas a infecciones.

Para las diferentes inmunodeficiencias, se muestra en la **Tabla 22** la media en meses de SLE y sus respectivos IC.

Medias del tiempo de supervivencia para Inmunodeficiencias

DIAGNOSTICO	Media ^a		
	Estimación	Intervalo de confianza al 95%	
		Límite inferior	Límite superior
IDCS	56.429	20.868	91.989
SWA	28.429	10.831	46.026
NCM	56.333	12.588	100.079
SG	53.500	2.050	104.950
SO	3.000	1.040	4.960
Global	54.602	32.953	76.250



a. La estimación se limita al mayor tiempo de supervivencia si se ha censurado.

Tabla 22. Análisis de Kaplan-Meier para las distintas inmunodeficiencias a las cuales se les realizó un TCPH.

De acuerdo a la fuente de las CPH, en los casos de inmunodeficiencias a los cuales se les realizó un alo-TCPH de fuente CU, se observó una media de SLE a 29 meses del 47.1% (rango 14 a 43 meses, IC 95%) y de SP una media SLE a 62 meses del 55.6% (rango 27 a 97 meses, IC 95%) **Tabla 23.**

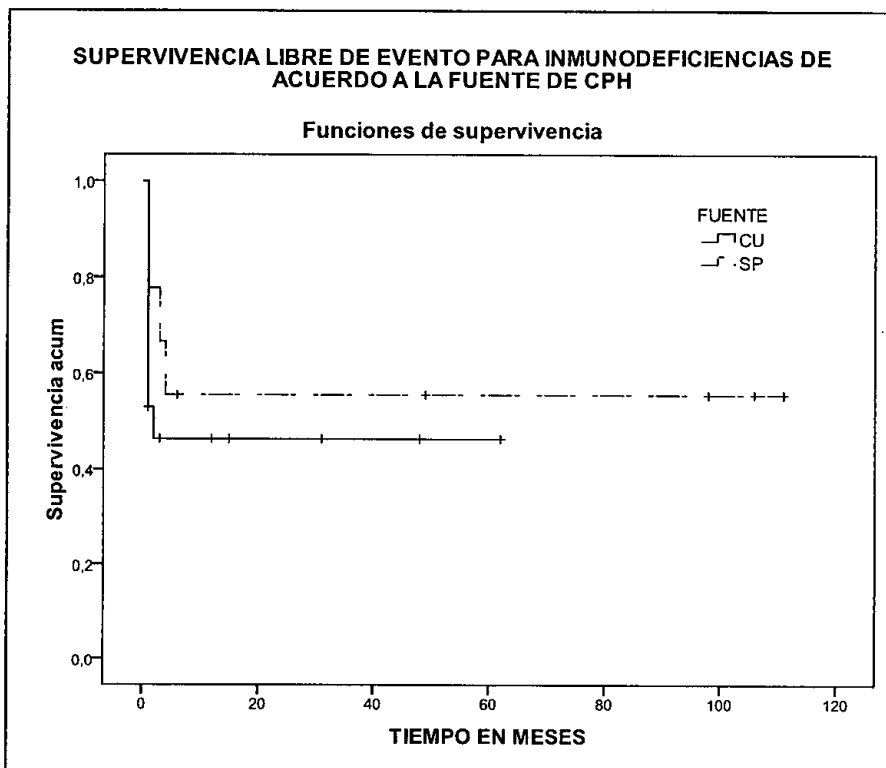


Tabla 23. Tabla de análisis de supervivencia de Kaplan-Meier de inmunodeficiencias de acuerdo a la fuente de las CPH utilizadas para alo-TCPH.

La prueba de Log Rank no demostró diferencia estadísticamente significativa en la SLE dependiendo de la fuente de las CPH, con un resultado de $p=.511$.

Enfermedades Hematológicas Benignas

La SLE para las enfermedades hematológicas benignas (Tabla 24) fue del 50%, con una mediana de supervivencia de 15 meses (rango 7 a 22 meses, IC 95%). De acuerdo a la fuente de las CPH, la SLE fue del 28 y 80% para CU y SP, respectivamente, (Tabla 25), con una mediana de supervivencia para CU de 8 meses (rango 1 a 16 meses, IC 95%) y de 22 meses para SP (rango 13 – 32 meses IC 95%).

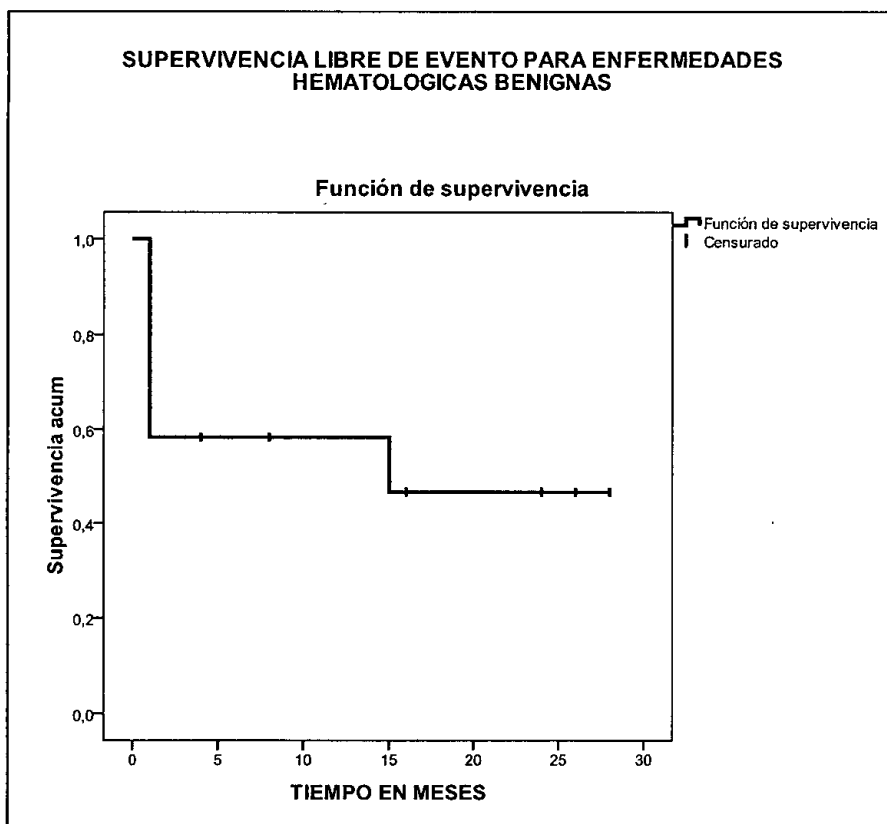


Tabla 24. Análisis de supervivencia de Kaplan-Meier para enfermedades hematológicas benignas.

Dos pacientes fallecieron durante la fase aplásica: uno por sepsis por *Escherichia coli* y otro por sepsis por *Enterococo faecium*. Cuatro pacientes presentaron falla primaria de injerto, en todos los casos, la fuente resultó CU.

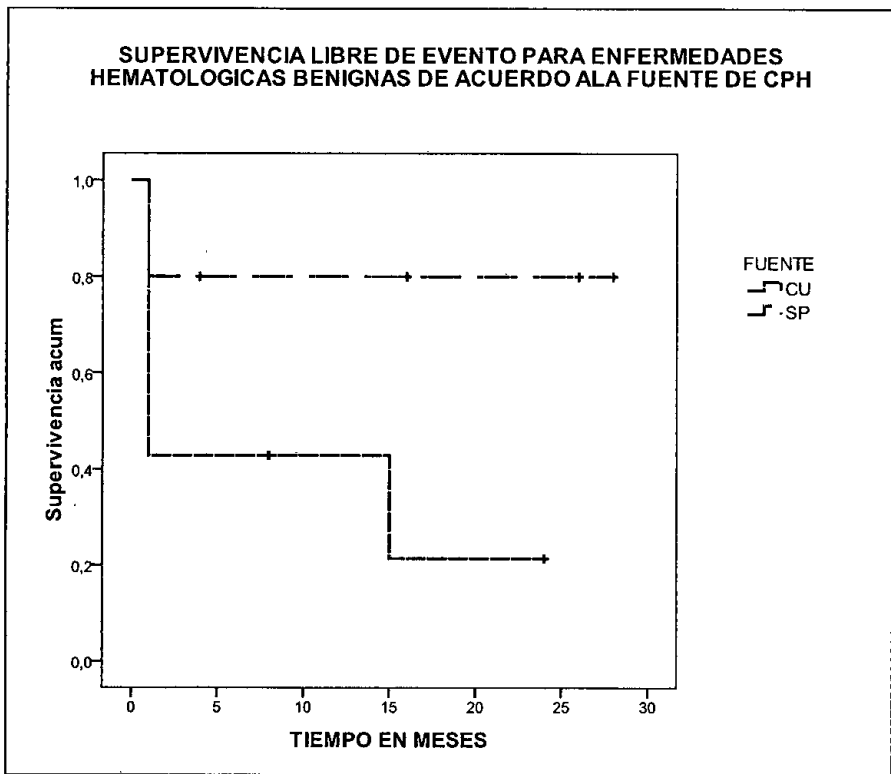


Tabla 25. Análisis de supervivencia de Kaplan-Meier para inmunodeficiencias de acuerdo a la fuente de las CPH.

No se demostró diferencia estadísticamente significativa en la SLE de acuerdo a la fuente de las CPH (Log Rank $p=.094$)

Para los diferentes padecimientos en el grupo de enfermedades hematológicas benignas, se encontró una supervivencia del 25% para anemia aplásica severa, del 33% para aplasia pura de serie roja y 50% para BetaTalasemia Mayor; para Anemia de Fanconi (2 pacientes) y para Síndrome Mielodisplásico (1 paciente) fue del 100%.(Tabla 26). No hubo diferencia estadísticamente significativa en la SLE de acuerdo a los diferentes diagnósticos dentro del grupo de enfermedades hematológicas benignas (Log Rank $p=0.311$).

SUPERVIVENCIA LIBRE DE EVENTO PARA ENFERMEDADES HEMATOLOGICAS BENIGNAS DE ACUERDO A SU DIAGNOSTICO

Funciones de supervivencia

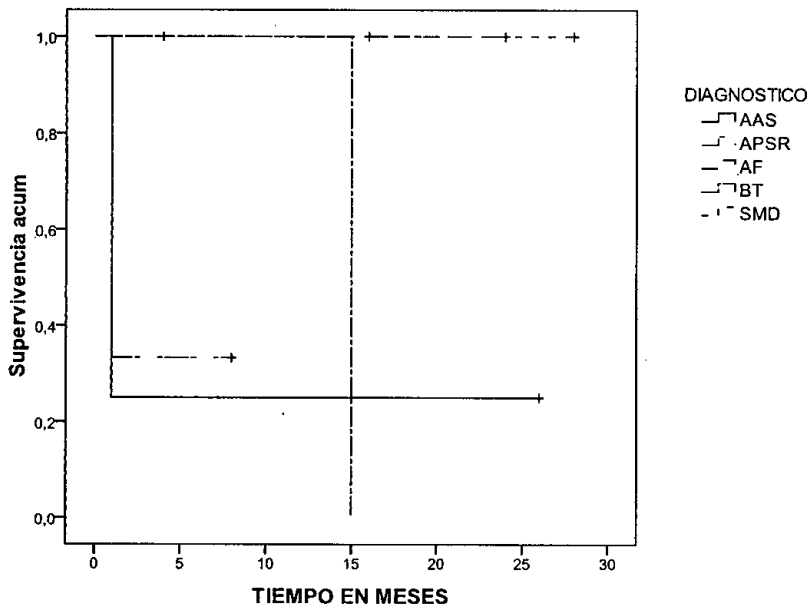


Tabla 26. Análisis de supervivencia de Kaplan-Meier para las distintas enfermedades hematológicas benignas a las cuales se les realizó un TCPH. *Abreviaturas:* AAS: Anemia aplásica severa; APSR: Aplasia Pura de Serie Roja; AF: Anemia de Fanconi; BT: Beta Talasemia Mayor; SMD: Síndrome Mielodisplásico.

Enfermedades Metabólicas Hereditarias.

La SLE para enfermedades metabólicas hereditarias resultó a una media de 17 meses del 60% (rango 6 a 28 meses, IC95%) **Tabla 27**.

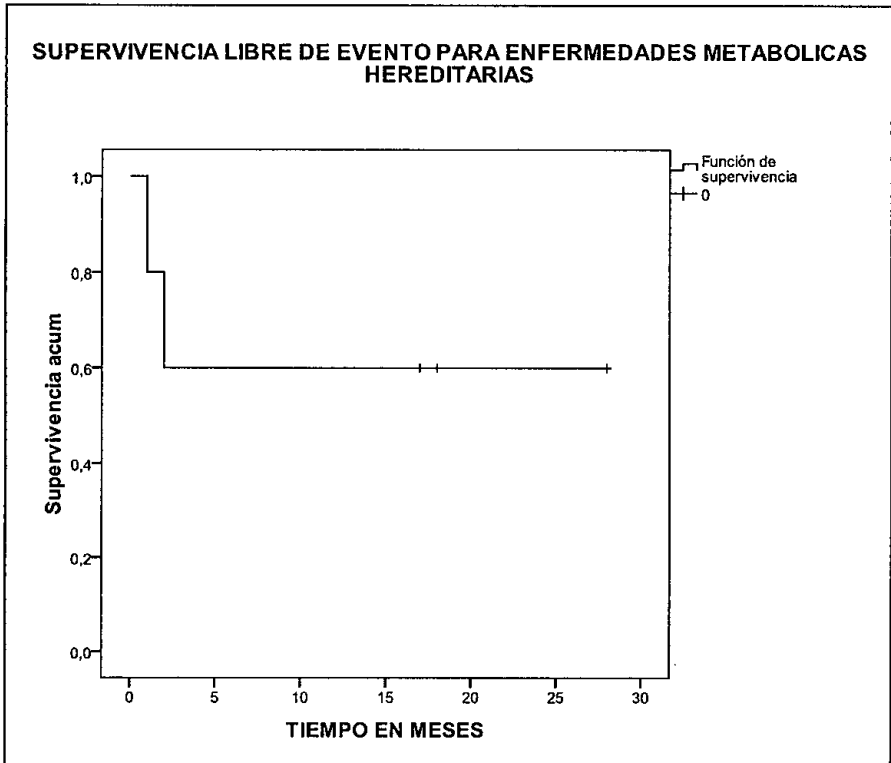


Tabla 27. Análisis de supervivencia de Kaplan-Meier para enfermedades metabólicas hereditarias.

Un paciente con diagnóstico de ALD-X presentó falla primaria de injerto, cuya fuente de CPH resultó CU y otro paciente también con diagnóstico de ALD-X falleció por complicaciones de sangrado de tubo digestivo bajo, 60 días post-TCPH y con injerto exitoso.

La SLE para ADL-X se encontró del 33.3% y para MPS-I del 100% (Tabla 28).

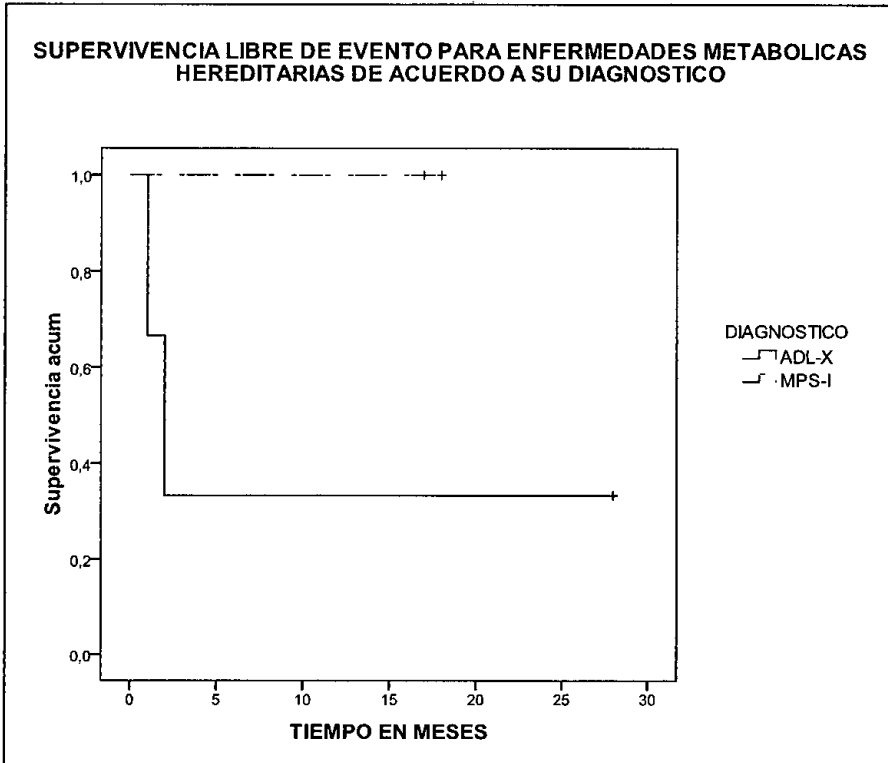


Tabla 28. Análisis de supervivencia de Kaplan-Meier para ADL-X y MPS-I.

Miscelaneos.

El paciente con diagnóstico de Osteopetrosis presentó falla primaria de injerto y falleció por complicaciones de sepsis por *Escherichia coli* y tromboembolia pulmonar.

DISCUSIÓN

Actualmente, la enfermedad de injerto contra huésped, a la par de la recaída de la enfermedad de base, son las principales causas de mortalidad en los pacientes a quienes se les realizó un trasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas. En esta revisión, la frecuencia de presentación de la EICH tanto su forma aguda como crónica resulta semejante a lo reportado en la literatura^{3, 39, 40}, a pesar de que en nuestro medio, es más común el uso de CPH provenientes de donador HLA parcialmente compatible de fuente CU, a diferencia de la experiencia internacional, donde a consecuencia de un mayor uso de SP se asocia a una mayor frecuencia de ECIH. La frecuencia tan semejante de presentación de EICH en nuestra muestra, a pesar de la diferencia con la experiencia internacional empleando como fuente de las CPH cordón umbilical más que SP, nos hace replantear el método de determinación de HLA para nuestra población, donde es más común el uso de métodos de resolución baja para HLA-A y HLA-B e intermedia para HLA-DR, además de solo identificar 3 pares de haplotipos, cuando hoy día se realiza determinación de alta resolución para HLA-DRB1⁶⁵, además de HLA-C y epítpe de células NK⁶⁶ y de 4 a 5 pares de haplotipos (8/8 ó 10/10), lo que ha reducido la gravedad del EICH y la pérdida de injerto en alo-TCPH de fuente CU. También encontramos una mayor frecuencia de EICHc cuando se ha utilizado CU, al compararse con lo reportado en la literatura^{39, 40} así como una mayor frecuencia de EICHc extenso, cuando lo esperado hubiera sido una presentación $\leq 6\%$ y en su forma limitada⁴². A diferencia de lo reportado en la literatura, si se encontró significancia estadística entre el desarrollo de EICHa y la disparidad en dos pares en el HLA (4/6)^{17, 18, 19} al utilizarse CU como fuente de CPH, sin embargo, estos resultados deberán tomarse con reserva, ya que la amplitud entre los intervalos de confianza, nos hace ver que se requiere de una población más grande de estudio.

Al tomar SP como fuente de CPH también encontramos una frecuencia mayor a lo esperado de EICHa III-IV (74% vs 8-11%¹⁵). Al igual para alo-TCPH, la determinación de HLA se base en técnicas de resolución intermedia de 5 pares de

haplotipos (10/10), cuando internacionalmente se utilizan técnicas de alta resolución y hasta 6 pares de haplotipos de HLA (12/12).

La baja mortalidad tanto en EICHa como EICHc, menor a lo reportado por la literatura ²², así como el no haber encontrado significancia estadística en la mayoría, de los factores pronóstico revisados, puede ser por el tamaño de muestra estudiado, esto con base en la amplitud de los intervalos de confianza encontrados.

El reducido número de pacientes que fallecieron va de acuerdo al número de pacientes que se incluyó en la cohorte estudiada. Esto se podría explicar por lo siguiente: el uso de CPH obtenidas de SP resulta cada vez más frecuente (Rizzo JD, 2011), lo que ha dado como resultado una mayor frecuencia de EICHa y EICHc (**FIGURA 3**). En la cohorte estudiada, predomina el uso de CPH obtenidas de CU de donador no relacionado. Es importante mencionar, que la obtención de las CPH está en función de la fuente que resulta posible obtener y no de la que se desearía tener. Al obtener la mayor parte de las CPH de CU, se obtuvo una mayoría de pacientes que presentaron una frecuencia de falla primaria de injerto por arriba de los reportado en la literatura (18.4 vs 14-18%, que incrementa hasta el 50%, si la enfermedad de base por la cual se trasplantó al paciente resultara ser una anemia aplásica severa⁶⁷), y con una frecuencia de defunciones durante la fase de aplasia posterior al acondicionamiento pre-TCPH del 10.5%, donde las causas infecciosas corresponden al total (9% de muertes esperadas en los primeros 100 días post-TCPH), resultan solo del 3%⁶⁸. Al haber una mayor frecuencia de falla primaria de injerto, se obtiene un menor número de pacientes en la muestra, por lo que la mortalidad asociada a trasplante en los primeros 100 días, resulta menor. Lo anterior, pone de manifiesto la urgente necesidad de revisar la calidad de sangre de cordón umbilical que se provee, donde la Unidad que las proporciona en este caso, el Banco de Cordón Umbilical del Centro Nacional de la Transfusión Sanguínea, no suele proporcionar, de manera rutinaria, reporte de viabilidad e índice clonogénico, reportes indispensables, que junto con la disparidad no mayor a dos haplotipos en el HLA (4/6) y una dosis celular de células CD34+/Kg peso de receptor óptima (al menos 2×10^5 /Kg de receptor), incrementan las posibilidades de éxito del injerto.

La supervivencia libre de evento post alo-TCPH, resulto semejante a lo reportado en la literatura para Leucemia Linfoblástica Aguda en primera⁶⁹, segunda, tercera y cuarta remisión⁷⁰. La supervivencia libre de evento para LMA post alo-TCPH, también se encontró semejante a lo reportado en la literatura⁷¹. La frecuencia de recaída en las enfermedades hematológicas malignas varía de acuerdo al tipo de enfermedad, estado al momento del trasplante, citogenética desfavorable, la duración de la remisión hematológica y si se encontraba en primera remisión, siendo para la Leucemia Linfoblástica Aguda, Leucemia Mieloblástica Aguda y Leucemia Mielocítica Crónica del 20-40%, 50% y 20-65% respectivamente⁷². De igual manera, la baja frecuencia de recaídas de estas enfermedades puede deberse al uso de CPH de CU con las complicaciones y evolución previamente mencionados, además de que número de pacientes en la cohorte revisada pudiera no ser suficientemente representativo.

La supervivencia libre de evento para el global de las inmunodeficiencias post alo-TCPH revisadas, resultó menor a lo reportado en la literatura (50% vs 76-95%⁷³). En esto, pueden influir factores como la edad de diagnóstico, la morbilidad asociada al retraso del diagnóstico y/o inicio de tratamiento, la edad a la cual se realizó el trasplante y como se ha comentado previamente, la fuente de las CPH. AL igual que en las inmunodeficiencias, la supervivencia libre de evento para enfermedades hematológicas benignas resulta menor de lo reportado por la literatura^{74, 75, 76}, por lo que para estas, será necesario el revisar aspectos que aseguren el éxito del injerto tales como el estado de la sobrecarga de hierro previo al trasplante, en número de transfusiones previas que puedan dar lugar a alo-sensibilización por anticuerpos anti-HLA así como la fuente de CPH, ya que para los síndrome de falla medular se ha reportado que CU no resulta la mejor opción ya que presenta una mayor frecuencia de falla primaria de injerto, como se comentó previamente.

CONCLUSION

Los factores que demostraron un pronóstico desfavorable para EICHa son: bilirrubinas ≥ 5 mg/dL y una puntuación ≤ 50 en la escala de estado general de Karnofsky/Lansky; para EICHc se demostró que los pacientes con plaquetopenia, presentaron una evolución fatal.

La EICH continua siendo uno de los más grandes retos a largo plazo a los que se enfrenta el médico en lo concerniente con la terapia de sostén en pacientes a los que se les realiza un trasplante alogénico y esta misma resulta ser el principal causa de riesgo y que incluso puede ser limitante para considerar realizar dicho procedimiento, en particular, en quienes no cuentan con un donador compatible emparentado. El manejo exitoso y la terapia de sostén de los pacientes con EICH amerita de seguimiento continuo así como de un vasto entendimiento de la fisiopatología, para así poder identificar las complicaciones antes de que estas resulten en una limitante de las funciones o pongan en peligro la vida del receptor. Los médicos responsables del TCPH, quienes son responsables del seguimiento a largo plazo de los supervivientes de un alo-TCPH, deben de comprender los factores de riesgo para el desarrollo, así como factores pronósticos, de la EICH y sus posibles afectaciones en la calidad de vida del paciente, por lo que deberá de ser considerado incluso la participación de diversos especialistas interconsultantes cuando estas complicaciones tan particulares suelen presentarse. En un futuro no muy lejano, esperamos un mayor entender de los mecanismos tanto patogénicos como de regulación celular de la EICH y sea posible el aplicar dichos conocimientos en el desarrollo de una terapia blanco específica mas eficiente, lo que lleve a maximizar la recuperación del paciente además de que le permita mantener una adecuada recuperación autoinmune. Hasta entonces, deberá ser necesario el continuar evaluando las técnicas que permitan anticipar el desarrollo de la EICHa y EICHc, optimizando los estudios de laboratorio al emplear técnicas más novedosas para la determinación de HLA y desarrollar programas de vigilancia de calidad en los productos empleados para el TCPH, para poder asegurar un pronto injerto, una baja morbilidad y mortalidad y una mayor supervivencia libre de evento.

BIBLIOGRAFIA

- ¹ León-Rodríguez E. El trasplante de células progenitoras hematopoyéticas: un largo camino, desde modelos animales hasta constituir un tratamiento estándar en humanos. *Rev Invest Clin* 2005; 57(2): 129-131.
- ² Ruíz-Argüelles GJ. Historia del trasplante de médula ósea en México. *Rev Biomed* 2005; 16:207-213.
- ³ Martin PJ, McDonald GB, Sanders JE, et al. Increasingly frequent diagnosis of acute graft-versus-host disease after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2004;10: 320-327.
- ⁴ Paczesny S, Hanauer D, Sun Y y Reddy P. New perspectives on the biology of acute GVHD. *Bone Marrow Transplantation* 2010; 45, 1–11.
- ⁵ Morris ES, Hill GR. Advances in the understanding of acute graft-versus-host disease. *Br J Haematol* 2007;137:3–19.
- ⁶ Beatty PG, Hansen JA, Longton GM, et al. Marrow transplantation from HLA matched unrelated donors for treatment of hematologic malignancies. *Transplantation* 1991;51: 443–7.
- ⁷ Lee SJ, Klein J, Haagenson M, et al. High-resolution donor-recipient HLA matching contributes to the success of unrelated donor marrow transplantation. *Blood* 2007;110: 4576–83.
- ⁸ Storb R, Deeg HJ, Whitehead J, et al. Methotrexate and cyclosporine compared with cyclosporine alone for prophylaxis of acute graft versus host disease after marrow transplantation for leukemia. *N Engl J Med* 1986; 314: 729–35.
- ⁹ Reddy P, Ferrara JLM. Immunobiology of acute graft-versus-host disease. *Blood Reviews* 2003; 17: 187-194.
- ¹⁰ Ferrara JLR y Reddy P. Pathophysiology of Graft-Versus-Host Disease. *Semin Hematol* 2006; 43:3-11.
- ¹¹ Jacobsohn DA. Acute graft-versus-host in children. *Bone Marrow Transplantation* 2008; 41: 215-221.
- ¹² Deeg HJ y Antin JH. The Clinical Spectrum of Acute Graft-Versus-Host Disease. *Semin Hematol* 2006; 43:24-31.
- ¹³ KJ August y cols. Biomarkers of immune activation to screen for severe, acute GVHD. *Bone Marrow Transplantation* 2011; 46, 601–604.

-
- ¹⁴ Carpenter PA y MacMillan ML. Management of Acute Graft-Versus-Host Disease in Children. *Pediatr Clin N Am* 2010; 57 (1): 273–295.
- ¹⁵ Eapen M y cols. Higher mortality after allogeneic peripheral-blood transplantation compared with bone marrow in children and adolescents: the Histocompatibility and Alternate Stem Cell Source Working Committee of the International Bone Marrow Transplant Registry. *J Clin Oncol* 2004; 22: 4872–4880.
- ¹⁶ Mothy M y Gaugler B. Advances in umbilical cord transplantation: the role of thymoglobulin/ATG in cord blood transplantation. *Best Pract Res Clin Haematol* 2010; 23: 275-282.
- ¹⁷ MacMillan ML, Weisdorf DJ, Brunstein CG, Cao Q, DeFor TE y cols. Acute graft-versus-host disease after unrelated donor umbilical cord blood transplantation: analysis of risk factors. *Blood* 2009; 113 (11):2410-2415.
- ¹⁸ Rubinstein P, Carrier C, Scaradavou A, Kurtzberg J, Adamson y cols. Outcomes among 562 recipients of placental-blood transplants from unrelated donors. *N Engl J Med* 1998; 339: 1565–1577.
- ¹⁹ Rocha V, Cornish J, Sievers EL, Filipovich A, Locatelli F y cols. Comparison of outcomes of unrelated bone marrow and umbilical cord blood transplants in children with acute leukemia. *Blood* 2001; 97: 2962–2971.
- ²⁰ Wagner JE, Barker JN, DeFor TE, Baker KS, Blazar BR y cols. Transplantation of unrelated donor umbilical cord blood in 102 patients with malignant and nonmalignant diseases: influence of CD34 cell dose and HLA disparity on treatment-related mortality and survival. *Blood* 2002; 100: 1611–1618.
- ²¹ Wall DA, Carter SL, Kernan NA, Kapoor N, Kamani NR y cols. Busulfan/melphalan/antithymocyte globulin followed by unrelated donor cord blood transplantation for treatment of infant leukemia and leukemia in young children: the Cord Blood Transplantation study (COBLT) experience. *Biol Blood Marrow Transplant* 2005; 11: 637–646.
- ²² Brown J y Boussiatis VA. Umbilical Cord Blood Transplantation: Basic Biology and Clinical Challenges to Immune Reconstitution. *Clin Immunol.* 2008; 127(3): 286–297.
- ²³ Locatelli F. Improving cord blood transplantation in children. *BJH* 2009; 147: 217–226.

-
- ²⁴ Alsultan A, Giller RH, Gao D, Bathurst J, Hild E y cols. GVHD after unrelated cord blood transplant in children: characteristics, severity, risk factors and influence on outcome. *Bone Marrow Transplantation* 2001; 46, 668–675.
- ²⁵ Cutler C, Giri S, Jeyapalan S, Paniagua D, Viswanathan A y Antin JH. Acute and chronic graft-versus-host disease after allogeneic peripheral blood stem-cell and bone marrow transplantation: a meta-analysis. *J Clin Oncol* 2001; 19: 3685–3691.
- ²⁶ Tanimoto TE, Yamaguchi T, Tanaka Y, Saito A, Tajima K, Karasuno T, et al. Comparative analysis of clinical outcomes after allogeneic bone marrow transplantation versus peripheral blood stem cell transplantation from a related donor in Japanese patients. *Br J Haematol* 2004;125(4):480-93.
- ²⁷ Mohty M, Bilger K, Jourdan E, Kuentz M, Michallet M, Bourhis JH, et al. Higher doses of CD34+ peripheral blood stem cells are associated with increased mortality from chronic graft-versus-host disease after allogeneic HLA-identical sibling transplantation. *Leukemia*. 2003; 17(5):869-75.
- ²⁸ Eisner MD y August CS. Impact of donor and recipient characteristics on the development of acute and chronic graft-versus-host disease following pediatric bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1995; 15: 663–668.
- ²⁹ Flowers MED, Inamoto Y, Carpenter PA, Lee SJ, Kiem HP y cols. Comparative analysis of risk factors for acute graft-versus-host disease and for chronic graft-versus-host disease according to National Institutes of Health consensus criteria. *Blood* 2011; 117(11):3214-3219.
- ³⁰ Poutsiaka DD, Munson D, Price LL, Chan GW y Snyderman DR. Blood stream infection (BSI) and acute GVHD after hematopoietic SCT (HSCT) are associated. *Bone Marrow Transplantation* 2011; 46, 300–307.
- ³¹ Oh H, Loberiza FR, Zhang M, Ringdén O, Akiyama H y cols. Comparison of graft-versus-host-disease and survival after HLA-identical sibling bone marrow transplantation in ethnic populations. *Blood* 2005; 105 (4):1408-1416.
- ³² Leisenring WM y cols. An acute graft-versus-host disease activity index to predict survival after hematopoietic cell transplantation with myeloablative conditioning regimens. *Blood* 2006; 108:749-755.

-
- ³³ Saliba RM, Couriel DR, Giralt S, Rondon G, Okoroji GJ y cols. Prognostic value of response after upfront therapy for acute GVHD. *Bone Marrow Transplantation* advance online publication, 7 March 2011; doi:10.1038/bmt.2011.41.
- ³⁴ Chao NJ y Chen BJ. Prophylaxis and Treatment of Acute Graft-Versus-Host Disease. *Semin Hematol* 2006; 43:32-41.
- ³⁵ Pidala J, Kim J, Perkins J, Field T, Fernandez Hy cols. Mycophenolate mofetil for the management of steroid-refractory acute graft vs host disease. *Bone Marrow Transplantation* 2010; 45, 919–924.
- ³⁶ Schmitt T, Luft T, Hegenbart U, Tran TH, Ho AD y cols. Pentostatin for treatment of steroid-refractory acute GVHD: a retrospective single-center analysis. *Bone Marrow Transplantation* 2011 46, 580–585.
- ³⁷ K Jackson, C Curley, J Leach, A McLean, M Nakagaki, S Durrant y GA Kennedy. Alemtuzumab as salvage therapy for steroid and ATG/etanercept-refractory acute GVHD. *Bone Marrow Transplantation* advance online publication, 24 January 2011; doi:10.1038/bmt.2010.341.
- ³⁸ Schub N, Günther A, Schrauder A, Claviez A, Ehlert C y cols. Therapy of steroid-refractory acute GVHD with CD52 antibody alemtuzumab is effective. *Bone Marrow Transplantation* 2011; 46, 143–147.
- ³⁹ Baird K, Cooke K y Schultz KR. Chronic Graft-Versus-Host Disease (GVHD) in Children. *Pediatr Clin N Am* 2010; 57:297–322.
- ⁴⁰ Fraser CJ, Bhatia S, Ness K, Carter A, Francisco L y cols. Impact of chronic graft-versus-host disease on the health status of hematopoietic cell transplantation survivors: a report from the Bone Marrow Transplant Survivor Study. *Blood* 2006; 108 (8):2867-2873.
- ⁴¹ Sloand EM, Pfannes L, Ling C, Feng X, Jasek M y cols. Graft-versus-Host Disease: Role of Inflammation in the Development of Chromosomal Abnormalities of Keratinocytes. *Biol Blood Marrow Transplant* 2010; 16: 1665-1673.
- ⁴² Zecca M, Prete A, Rondelli R, Lanino R, BAlduzzi A y cols. Chronic graft-versus-host disease in children: incidence, risk factors, and impact on outcome. *Blood* 2002;100:1192-1200.
- ⁴³ Wagner JE, Kernan NA, Steinbuch M, et al. Allogeneic sibling umbilical-cordblood transplantation in children with malignant and non-malignant disease. *Lancet* 1995; 346: 214–9.

-
- ⁴⁴ Gilmana AL y Serody J. Diagnosis and Treatment of Chronic Graft-Versus-Host Disease. *Semin Hematol* 2006; 43:70-80.
- ⁴⁵ Miklos DB, Kim HT, Miller KH, et al. Antibody responses to H-Y minor histocompatibility antigens correlate with chronic graft-versus-host disease and disease remission. *Blood* 2005; 105: 2973–8.
- ⁴⁶ Vogelsang BG. Chronic graft versus host disease. *Br J Haematol* 2004; 125: 435–454.
- ⁴⁷ Atkinson K, Horowitz MM, Gale RP, van Bekkum DW, Gluckman E y cols. Risk factors for chronic graft-versus-host disease after HLA-identical sibling bone marrow transplantation. *Blood* 1990; 75 (12): 2459-2464.
- ⁴⁸ Joseph RW, Couriel DR, Komanduri KV. Chronic Graft-Versus-Host Disease After Allogeneic Stem Cell Transplantation: Challenges in Prevention, Science, and Supportive Care. *J Support Oncol* 2008; 6:361–372.
- ⁴⁹ Moon JH, Kim SN, Kang BW, Chae YS, Kim JG y cols. Early onset of acute GVHD indicates worse outcome in terms of severity of chronic GVHD compared with late onset. *Bone Marrow Transplantation* 2010; 45, 1540–1545.
- ⁵⁰ Sohn SK, Kim DH, Baek JH, Kim JG, Lee KB y cols. Risk-factor analysis for predicting progressive- or quiescent-type chronic graft-versus-host disease in a patient cohort with a history of acute graft-versus-host disease after allogeneic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplantation* 2006; 37 (7): 699–708.
- ⁵¹ Levine JE, Logan B, Wu J, Alousi AM, Ho V y cols. Graft-versus-Host Disease Treatment: Predictors of Survival. *Biol Blood Marrow Transplant* 2010; 16: 1693-1699.
- ⁵² Holler E. Cytokines, viruses, and graft-versus-host disease. *Curr Opin Hematol* 2002; 9:479-484.
- ⁵³ Gilman AL y Serody J. Diagnosis and Treatment of Chronic Graft-Versus-Host Disease. *Semin Hematol* 2006; 43:70-80.
- ⁵⁴ Lee SJ, Vogelsang G y Flowers MED. Chronic graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant* 2003; 9 (4): 215-233.
- ⁵⁵ Akpek G, Zahurak ML, Piantadosi S, Margolis J, Doherty J y cols. Development of a prognostic model for grading chronic graft-versus-host disease. *Blood* 2001; 97(5):1219-1226.

-
- ⁵⁶ Filipovich A, Weisdorf D, Pavletic S, Socie G, Wingard JR y cols. National institutes of Health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: I. Diagnosis and staging working group report. *Biol Blood Marrow Transplant* 2005; 11 (12): 945-955.
- ⁵⁷ Kuzmina Z, Eder S, Böhm A, Pernicka E, Vormittag L y cols. Significantly worse survival of patients with NIH-defined chronic graft-versus-host disease and thrombocytopenia or progressive onset type: results of a prospective study. *Leukemia* advance online publication, 16 September 2011;doi:10.1038/leu.2011.257.
- ⁵⁸ Arai S, Jagasia M, Storer B, Chai X, Pidala J y cols. Global and organ-specific chronic graft-versus-host disease severity according to the 2005 NIH Consensus Criteria. *Blood*. 2011;118 (15):4242-4249.
- ⁵⁹ Wolff D, Gerbitz A, Ayuk F, Kiani A, Hildebrandt GH. Consensus Conference on Clinical Practice in Chronic Graft-versus-Host Disease (GVHD): First-Line and Topical Treatment of Chronic GVHD. *Biol Blood Marrow Transplant* 2010; 16: 1611-1628.
- ⁶⁰ Silva F, Pérez-Simón JA, Caballero-Velázquez F, Sánchez-Guijo FM, Villanueva-Gómez F y cols. Effect of vitamin D treatment in chronic GVHD. *Bone Marrow Transplantation* advance online publication, 17 January 2011; doi:10.1038/bmt.2010.317.
- ⁶¹ Rosenblatt J, Bissonnette A, Ahmad R, Wu Z, Vasir B y cols. Immunomodulatory effects of vitamin D: implications for GVHD. *Bone Marrow Transplantation* 2010; 45, 1463–1468.
- ⁶² Lee SJ y Flowers MED. Recognizing and Managing Chronic Graft-Versus-Host Disease. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2008:134-41.
- ⁶³ Ringden O y Keating A. Mesenchymal stromal cells as treatment for chronic GVHD. *Bone Marrow Transplantation* 2011; 46, 163–164.
- ⁶⁴ Filipovich A, Weisdorf D, Pavletic S, Socie G, Wingard JR y cols. National Institutes of Health Consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: I. Diagnosis and staging working group report. *Biol Blood Marrow Transplant* 2005; 11: 945-955.
- ⁶⁵ Kurtzberg J. Update on umbilical cord blood transplantation. *Curr Opin Pediatr* 2009; 21:22–29.

-
- ⁶⁶ Brown J, Boussiatis VA. Umbilical Cord Blood Transplantation: Basic Biology and Clinical Challenges to Immune Reconstitution. *Clin Immunol*. 2008; 127(3): 286–297.
- ⁶⁷ Gluckam E. Current status of umbilical cord blood hematopoietic stem cell transplantation. *Exp Hematol* 2008; 28 (11): 1197-205.
- ⁶⁸ Gratwohl A, Brand R, Frassoni F, Rocha V, Niederwieser D y cols. Cause of death after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation (HSCT) in early leukaemias: an EBMT analysis of lethal infectious complications and changes over calendar time. *Bone Marrow Transplantation* (2005) 36, 757–769.
- ⁶⁹ Schechter T, Ishaqi KM, Rojas M, Irina Z, Doyle JJ y cols. Outcome of hematopoietic stem cell transplantation of children with very high risk acute lymphoblastic leukemia in first complete remission. *Pediatr Transplantation* 2010; 14: 377–382.
- ⁷⁰ Locatelli F, Zecca M, Messina C, Rondelli R, Lanino E y cols. Improvement over time in outcome for children with acute lymphoblastic leukemia in second remission given hematopoietic stem cell transplantation from unrelated donors. *Leukemia* 2002; 16, 2228–2237.
- ⁷¹ Klusmann JH, Reinhardt D, Zimmermann M, Kremens B, Vormoor J y cols. The role of matched sibling donor allogeneic stem cell transplantation in pediatric high-risk acute myeloid leukemia: results from the AML-BFM 98 study. *Haematologica* 2012; 97(1):21-29.
- ⁷² Petrovic A, Hale G. Clinical options after failure of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients with hematologic malignancies. *Expert Rev Clin Immunol* 2011; 7(4): 515–527.
- ⁷³ Dvorak CC, Cowan MJ. Hematopoietic stem cell transplantation for primary immunodeficiency disease. *Bone Marrow Transplant* 2008; 41, 119–126.
- ⁷⁴ Gluckman E, Wagner JE. Hematopoietic stem cell transplantation in childhood inherited bone marrow failure syndrome. *Bone Marrow Transplant* 2008; 41, 127–132.
- ⁷⁵ Smiers FJ, Krishnamurti L, Lucarelli G. Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Hemoglobinopathies: Current Practice and Emerging Trends. *Pediatr Clin N Am* 2010; 57: 181–205.

⁷⁶ Mehta P, Locatelli F, Stary J, Smith FO. Bone Marrow Transplantation for Inherited Bone Marrow Failure Syndromes. *Pediatr Clin N Am* 2010; 57: 147–170.