

**UNIVERSIDAD CATÓLICA  
DE VALENCIA**

**FACTULTAD DE MEDICINA  
SAN VICENTE MÁRTIR**

**Trabajo fin de grado**

**“Segundo trasplante alogénico de  
progenitores hematopoyéticos en  
pacientes con enfermedades  
oncohematológicas”**

**Presentado por:  
Marina Balastegui Martín**

**Tutor:  
Dr. Juan Montoro Gómez**

## ÍNDICE TEMÁTICO

<b>COMITÉ ÉTICO</b> .....	IV
<b>AUTORIZACIÓN FIRMA DIRECTOR</b> .....	VI
<b>AGRADECIMIENTOS</b> .....	VII
<b>ÍNDICE DE TABLAS</b> .....	VIII
<b>ÍNDICE DE FIGURAS</b> .....	IX
<b>GLOSARIO DE ABREVIATURAS</b> .....	X
<b>1. RESUMEN</b> .....	<b>1</b>
<b>2. ABSTRACT</b> .....	<b>3</b>
<b>3. INTRODUCCIÓN</b> .....	<b>5</b>
3.1 Historia del trasplante de médula ósea.....	6
3.2 Clasificación de los TPH.....	6
3.2.1 Subtipos de alo - TPH.....	7
3.3 Aspectos técnicos del trasplante.....	8
3.3.1 Fuente de PH.....	8
3.3.2 Histocompatibilidad.....	10
3.3.3 Acondicionamiento en segundos alo - TPH.....	11
3.3.4 Quimerismo.....	12
3.4 Indicaciones de un segundo alo- TPH.....	12
3.5 Complicaciones asociadas al segundo trasplante.....	14
3.6 Enfermedad de injerto contra el huésped (EICH) .....	16
3.7 Resultados globales actuales.....	18
<b>4. HIPÓTESIS</b> .....	<b>20</b>
<b>5. OBJETIVOS</b> .....	<b>22</b>
<b>6. MATERIAL Y MÉTODOS</b> .....	<b>24</b>
6.1 Pacientes.....	25
6.2 Criterios de elegibilidad.....	25
6.3 Tipificación HLA de los pacientes y los donantes.....	25
6.4 Descripción del proceso, fuente de progenitores y tipo de acondicionamiento.....	25
6.5 Regímenes de acondicionamiento.....	26
6.6 Profilaxis para EICH.....	27

6.7	Definiciones.....	28
6.7.1	Injerto Mieloide.....	28
6.7.2	Injerto plaquetario.....	28
6.7.3	Fallo del injerto.....	28
6.7.4	EICH aguda y crónica.....	28
6.7.5	Estadios de la enfermedad candidatas a trasplante.....	28
6.8	Recolección, almacenamiento y gestión de datos.....	29
6.9	Análisis estadístico.....	30
<b>7.</b>	<b>RESULTADOS.....</b>	<b>31</b>
7.1	Descripción de la serie y resultados de los trasplantes.....	32
7.1.1	Características de los pacientes.....	32
7.1.2	Aspectos técnicos del segundo trasplante.....	34
7.2	Cronología entre primer y segundo trasplante.....	36
7.3	Injerto mieloide.....	37
7.4	Injerto plaquetario.....	38
7.5	EICH Aguda.....	38
7.6	EICH crónica.....	39
7.7	Mortalidad sin recaídas.....	40
7.8	Recaídas.....	41
7.9	Supervivencia libre de la enfermedad.....	43
7.10	Supervivencia global.....	44
<b>8.</b>	<b>DISCUSIÓN.....</b>	<b>46</b>
<b>9.</b>	<b>CONCLUSIÓN.....</b>	<b>54</b>
<b>10.</b>	<b>BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>56</b>
<b>11.</b>	<b>PÓSTER.....</b>	<b>62</b>

## **AGRADECIMIENTOS**

Al Servicio de Hematología del Hospital Universitario de la Fe de Valencia, por haberme dejado formar parte de este proyecto, muy especialmente a mi tutor; Doctor Montoro. Gracias por su paciencia y haberme demostrado lo fascinante y bonita que es esta especialidad.

Mamá y papá. Mi mayor apoyo y motivación durante toda la carrera. Gracias por haber estado siempre de manera incondicional. Sin vosotros y vuestros cirios antes de cada examen no lo habría conseguido.

A mi hermano Héctor, mi mayor referente en todos los aspectos. Gracias por tus consejos y cariño. Espero poder cumplir mi sueño de trabajar juntos mano a mano en un futuro no muy lejano.

A mis abuelas y mis tías. Gracias por vuestros mensajes antes de cada examen y momentos decisivos. Conseguíais generarme la paz que necesitaba.

Finalmente, a mi familia de Valencia; Rafa, Marta, Andrea, David y Alex. Gracias por todos los buenos momentos. Sin vosotros, todo esto no habría sido posible.

## ÍNDICE DE TABLAS

<b>Tabla 1</b> · Clasificación de trasplantes de progenitores hematopoyéticos.....	7
<b>Tabla 2</b> · Características de las fuentes de células hematopoyéticas.....	8
<b>Tabla 3</b> · Ventajas e inconvenientes de las fuentes de células hematopoyéticas.	9
<b>Tabla 4</b> · Estadios clínicos de la EICH en función del órgano afecto.....	17
<b>Tabla 5</b> · Grados de la EICH aguda global.....	17
<b>Tabla 6</b> · Grados de la EICH crónica.....	18
<b>Tabla 7</b> · Series publicadas sobre Segundos Trasplantes Alogénicos.....	18
<b>Tabla 8</b> · Clasificación de los estadios de la enfermedad.....	28
<b>Tabla 9</b> · Características de la serie global.....	32
<b>Tabla 10</b> · Aspectos técnicos del procedimiento del segundo trasplante.....	34
<b>Tabla 11</b> · Régimen de acondicionamiento y profilaxis contra EICH.....	35
<b>Tabla 12</b> · Distribución del tiempo entre el primer y el segundo trasplante.....	36
<b>Tabla 13</b> · EICH aguda de la serie global.....	38
<b>Tabla 14</b> · Causas de fallecimiento tras el segundo trasplante no relacionadas con la progresión o recaídas.....	40
<b>Tabla 15</b> · Incidencia acumulada de mortalidad si recaída de la serie global.....	41
<b>Tabla 16</b> · Relación entre la patología y recaídas de la enfermedad.....	42
<b>Tabla 17</b> · Supervivencia libre de enfermedad estimada.....	43
<b>Tabla 18</b> · Supervivencia global estimada.....	44
<b>Tabla 19</b> · Comparativa entre primera y segunda recaída.....	50
<b>Tabla 20</b> · Comparativa entre pacientes de la serie global y pacientes que experimentaron recaída.....	51
<b>Tabla 21</b> · Comparación de resultados entre supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global.....	52

## ÍNDICE DE FIGURAS

<b>Figura 1</b> · Regímenes de acondicionamiento.....	27
<b>Figura 2</b> · Recolección – almacenamiento y gestión de datos.....	29
<b>Figura 3</b> · Distribución de las enfermedades oncohematológicas de los pacientes sometidos a un segundo alo – TPH.....	33
<b>Figura 4</b> · Estadio de la enfermedad en el momento del segundo alo-TPH.....	33
<b>Figura 5</b> · Relación HLA.....	35
<b>Figura 6</b> · Distribución del tiempo entre el primer y el segundo trasplante.....	37
<b>Figura 7</b> · Incidencia acumulada injerto mieloide de la serie global .....	37
<b>Figura 8</b> · Incidencia acumulada injerto plaquetario de la serie global .....	38
<b>Figura 9</b> · Incidencia acumulada de EICH aguda de la serie global.....	39
<b>Figura 10</b> · Incidencia acumulada de EICH crónica de la serie global.....	39
<b>Figura 11</b> · Distribución de las causas de mortalidad tras el segundo alo-TPH no relacionadas con la progresión o recaídas.....	40
<b>Figura 12</b> · Incidencia acumulada de mortalidad si recaída de la serie global.....	41
<b>Figura 13</b> · Incidencia acumulada de recaída de la serie global.....	42
<b>Figura 14</b> · Relación entre la patología y recaídas de la enfermedad.....	43
<b>Figura 15</b> · Supervivencia libre de enfermedad de la serie global.....	44
<b>Figura 16</b> · Supervivencia de la serie global.....	45
<b>Figura 17</b> · Comparativa entre número de pacientes de la serie global y número de pacientes que experimentaron recaídas en función de sus enfermedades.....	51
<b>Figura 18</b> · Comparativa de resultados entre SLE y SG.....	52

## GLOSARIO DE ABREVIATURAS

**alo – TPH** = Trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos  
**ATG** = Timoglobulina  
**CMV** = Citomegalovirus  
**PH** = Progenitores hematopoyéticos  
**CsA** = Ciclosporina A  
**CU** = Cordón umbilical  
**CH** = Células hematopoyéticas  
**DCNE** = Donante no emparentado  
**ILD** = Infusión de linfocitos  
**DNE** = Donante no emparentado  
**EICH** = Enfermedad de injerto contra el huésped  
**HDC** = Humano donante compatible  
**ID** = Idéntico  
**LA** = Leucemia Aguda  
**LAS** = Leucemia Aguda Secundaria  
**LLA** = Leucemia Linfoblástica Aguda  
**LMA** = Leucemia Mieloide Aguda  
**LMC** = Leucemia Mieloide Crónica  
**LNH** = Linfoma No Hodgkin  
**MA** = Mieloablatoivo  
**MHC** = Complejo principal de histocompatibilidad  
**MM** = Mieloma múltiple  
**MO** = Médula Ósea  
**MSR** = Mortalidad sin recaídas  
**NK** = Linfocitos Natural Killer  
**NMA** = No mieloablatoivo  
**SCU** = Sangre de cordón umbilical  
**SG** = Supervivencia Global  
**SLE** = Supervivencia libre de enfermedad  
**SMD** = Síndrome mielodisplásico

**SMP** = Síndrome mieloproliferativo

**SP** = Sangre periférica

**TFB** = Tiotepa, Busulfán, Fludarabina

**TPH** = Trasplante de progenitores hematopoyéticos

**VVZ** = Virus Varicela Zoster

# 1. RESUMEN

El trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (alo-TPH) es una de las principales terapias de consolidación para ciertas enfermedades oncohematológicas. A pesar de más de 40 años de investigación, el riesgo de recaída y progresión de la enfermedad sigue siendo la causa más común del fracaso de este procedimiento. En ciertas ocasiones puede ser necesario la realización de un segundo alo-TPH para pacientes con enfermedades de muy alto riesgo. El objeto de este trabajo es estudiar y analizar la supervivencia de los pacientes que han recibido un segundo alo-TPH.

Se seleccionaron 77 pacientes con diversas enfermedades oncohematológicas del servicio de Hematología del Hospital de la Fe de Valencia que habían sido sometidos a un segundo alo-TPH y se estudiaron las características de los pacientes, de la enfermedad, del trasplante, y los resultados obtenidos tras este procedimiento.

Los resultados demostraron que la enfermedad oncohematológica que más precisa de un segundo alo-TPH es la leucemia mieloblástica aguda (LMA). Globalmente, el 34% de los pacientes sufrieron una segunda recaída en una media de tiempo aproximada de un año, siendo la leucemia linfoblástica aguda (LLA) de las más representadas.

La mortalidad precoz al segundo alo – TPH fue del 25% siendo las infecciones la principal causa de éstas. La SLE y SG fue de 27% y 36% a los 3 años, respectivamente.

En conclusión, el segundo alo-TPH se realiza fundamentalmente en pacientes con LMA de muy alto riesgo proporcionado en ocasiones la curación en una tasa de pacientes que no tienen alternativas terapéuticas más eficaces.

*Palabras clave: Segundo trasplante de progenitores hematopoyéticos; Recaídas; Leucemia mieloide aguda*

## **2. ABSTRACT**

Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT) is one of the main consolidation therapies for certain oncohematological diseases. Despite over 40 years of research, the risk of disease relapse and progression remains the most common cause of failure of this procedure. In certain cases, a second allo-HSCT may be necessary for patients with very high-risk diseases. The aim of this study is to investigate and analyze the survival of patients who have received a second allo-HSCT.

Seventy-seven patients with various oncohematological diseases from the Hematology Department of La Fe Hospital in Valencia were selected. All of them had undergone a second allo-HSCT. Their main characteristics, the disease, the procedure of the transplantation, and the results obtained were studied.

The results showed that acute myeloblastic leukemia (AML) is the oncohematological disease that most requires a second allo-HSCT. Globally, 34% of them suffered a second relapse in an average time of approximately one year, with acute lymphoblastic leukemia (ALL) being the most represented.

Early mortality after the second allo-HSCT was 25%, with infections being the main cause. The 3-year overall survival and disease-free survival rates were 27% and 36%, respectively.

As a conclusion, a second allo-HSCT is mainly performed on patients with very high-risk AML, providing a cure rate for patients who have no more effective therapeutic alternatives.

*Key words: Second hematopoietic stem cell transplant; Relapses; Acute myeloblastic leukemia*

## **3. INTRODUCCIÓN**

### 3.1 HISTORIA DEL TRASPLANTE DE MÉDULA ÓSEA

El alo-TPH comenzó en 1957 en un momento donde los conocimientos sobre la célula madre hematopoyética, los trasplantes y el HLA eran muy limitados. El primer trasplante de médula ósea fue realizado por el doctor *Donnall Thomas*, que publicó los resultados de seis pacientes que tuvieron la capacidad de restaurar la hematopoyesis después de la ablación provocada por fármacos y radiación.<sup>1</sup>

D. Thomas recibió una doble influencia para llevar a cabo la preparación. Por una parte, se basó en los informes realizados por *Peter Medawar* en 1953, el cual corroboraba que el rechazo inmunológico de injertos de piel en ratones que no eran idénticos genéticamente podía anularse mediante la inducción de la tolerancia al trasplante.<sup>2</sup> Por otra parte, *Loutit*, mostró la restauración de la hematopoyesis en ratones irradiados que recibieron células del bazo de la misma cepa endogámica.

Tras décadas de investigación, fue la “*Scuola Superiore d'Immunologia Ruggero Ceppellini*”, fundada en 1991 en Nápoles, por el profesor *Serafino Zappacosta*, donde los conocimientos del HLA dieron un nuevo enfoque a la inmunología. En 1992, el trasplante de médula ósea fue el tema del curso inaugural de la Escuela, y, a partir de entonces, se comenzaron a afianzar estos conocimientos.<sup>3</sup>

Durante la última década, se ha producido un aumento abismal del número de pacientes trasplantados, pudiendo diferenciar dos tipos de trasplantes de progenitores hematopoyéticos, el trasplante autólogo y alogénico.<sup>4</sup>

### 3.2 CLASIFICACIÓN DE LOS TRASPLANTES DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS

El trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) es la denominación general que engloba a una serie de procedimientos que comienzan con la preparación (acondicionamiento) basado principalmente en quimioterapia y/o radioterapia seguido de la infusión de las células progenitoras hematopoyéticas (CPH).

Para poder clasificar los tipos de TPH se utilizan las siguientes variables:<sup>5</sup>

Variables	Tipos
Según el donante	Alogénico ( <i>el donante es otra persona</i> )
	Autólogo ( <i>el donante es la misma persona</i> )
	Singénico ( <i>el donante es un gemelo univitelino</i> )
Según la fuente	Médula ósea
	Sangre periférica
	Cordón umbilical
Según la intensidad de acondicionamiento	Mieloablatoivo
	No mieloablatoivo
	Intensidad reducida

**Tabla 1** - Clasificación de trasplantes de progenitores hematopoyéticos<sup>5</sup>

### 3.2.1 SUBTIPOS DE TRASPLANTES ALOGÉNICOS DE CÉLULAS MADRE HEMATOPOYÉTICAS

El trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (alo-TPH) representa una de las principales terapias vigentes ciertas enfermedades oncohematológicas como la leucemia mieloide aguda (LMA), síndromes mielodisplásicos y otros procesos neoplásicos como las aplasias medulares. Tal es su importancia, que se considera la terapia más eficaz para dichas patologías.<sup>6</sup>

El alo-TPH se define como aquel trasplante en el que el donante es una persona diferente al receptor, el cual presenta características genéticamente similares al paciente. Existen dos subtipos dentro del mismo, clasificados en función de la relación donante-receptor:<sup>7</sup>

#### a. Familiar:

- Donante emparentado HLA idéntico: La probabilidad de que dos hermanos sean HLA – idénticos es del tan solo del 25%.<sup>8</sup>
- Haploidéntico: Este trasplante innovador presenta como ventajas la rápida disponibilidad del donante y la simplicidad logística respecto al donante no

familiar, ya que, la infusión se hace con CPH de un familiar cuya compatibilidad en el HLA es del 50%.

- Incompatible

b. Donante no emparentado:

- Voluntario
- SCU

### 3.3 ASPECTOS TÉCNICOS DEL TRASPLANTE DE MÉDULA ÓSEA

#### 3.3.1 FUENTES DE CÉLULAS HEMATOPOYÉTICAS

Para el alo-TPH se pueden utilizar tres fuentes diferentes de precursores hematopoyéticos (identificados por su positividad al antígeno CD34); médula ósea (MO), células madre obtenidas de sangre periférica (SP) y del cordón umbilical (CU).<sup>9</sup> El uso de fuentes de progenitores hematopoyéticos alternativos a la médula ósea convencional de un hermano HLA-idéntico, utilizando sangre periférica o la sangre de cordón umbilical (SCU) de un donante no emparentado (DNE) o utilizando los progenitores hematopoyéticos de un donante familiar haploidéntico, ha permitido el uso del trasplante a casi todos los pacientes que necesitan un alo-TPH.<sup>10</sup>

Debemos tener en cuenta que, a parte de los progenitores hematopoyéticos también se infunden otras células como linfocitos T, células natural killer (NK), monocitos y células detriticas. En la siguiente tabla podemos observar las características de las tres fuentes para un mayor entendimiento de cada una de ellas:

	Sangre periférica	Médula ósea	Cordón umbilical
<b>Tipo de donante de trasplante</b>	Haploidéntico HDC, DCNE	Haploidéntico HDC, DCNE	Haploidéntico HDC, DCNE
<b>Riesgos</b>	Aféresis	Riesgo quirúrgico	
<b>Contenido de CD34+</b>	50x	10x	1x
<b>Contenido de LT</b>	100x	10x	1x (células T naïve)

<b>Dosis celular mínima para los injertos en trasplantes alogénicos</b>	4 × 10 <sup>6</sup> CD34 <sup>+</sup> células / kg		i. Cordón simple: 2,5 × 10 <sup>7</sup> TNC/kg ii. Cordón doble: 1,7 × 10 <sup>7</sup> TNC/kg/unidad de cordón
<b>Volumen de recolección (ml)</b>	~300	~1000	~100
<b>Criterios de coincidencia de HLA</b>	6/6 (HDC) 8/8-12/12 (DCNE)	<i>Similar a sangre periférica</i>	4-6/6
<b>Tipo de enfermedad</b>	Malignas	No malignas	Malignas y no malignas
<b>Velocidad de injerto</b>	Rápida	Moderada	Más baja
<b>Efecto anti -tumoral</b>	Mayor	Menor	Mayor
<b>Riesgo agudo/crónico de GVHD</b>	Alta	Moderada	Baja

**Tabla 2** - Características de las fuentes de células hematopoyéticas<sup>11</sup>

Teniendo en cuenta las características anteriores, podemos destacar las ventajas y los inconvenientes más reseñables de cada una de las fuentes;

	<b>Ventajas</b>	<b>Inconvenientes</b>
<b>MO</b>	1. En donantes no emparentado, los resultados de supervivencia global son mayores	Extracción bajo condiciones quirúrgicas
<b>SP</b>	1. Menos riesgo de recaída en enfermedades de alto riesgo 2. En donantes no emparentado, resultados de supervivencia global mayor 3. Implante más precoz que el de MO, debido a la mayor cantidad de CD34+ y de células accesorias lo que se traduce en un acortamiento del periodo de aplasia, un menor número de días expuesto a las infecciones y días de hospitalización	Mayor riesgo de EICH agudo y crónico
<b>CU</b>	1. Disponibilidad inmediata debido al medio de conservación 2. Ausencia de riesgo para el donante	Mayor probabilidad de recaída, mayor número de infecciones víricas debido al bajo número de CD34+.

**Tabla 3-** Ventajas e inconvenientes en función de la fuente de células hematopoyéticas utilizadas<sup>12</sup>

### 3.3.2 HISTOCOMPATIBILIDAD

La familia de glicoproteínas del complejo principal de histocompatibilidad (MHC), también denominadas antígenos leucocitarios humanos, presenta antígenos endógenos y exógenos a los linfocitos T para su reconocimiento y respuesta. La función principal de éstas es permitir la distinción del sistema inmunitario entre lo propio y lo ajeno, lo cual se considera la base de la inmunidad protectora frente a patógenos y, al mismo tiempo, un obstáculo para los trasplantes.<sup>13</sup>

Dichas glicoproteínas están codificadas por genes que presentan un elevado polimorfismo. El MHC humano está localizado en el brazo corto del cromosoma 6. Éste contiene una serie de genes que presentan un elevado polimorfismo y codifican dos tipos de glicoproteínas principalmente.<sup>14</sup>

La definición del donante adecuado está cambiando constantemente. El objetivo principal es obviar los efectos secundarios del trasplante, debido a la alta morbimortalidad que podrían conllevar. Actualmente, el donante *'ideal'* sería un hermano con un HLA idéntico. No obstante, tal y como se ha mencionado la probabilidad de que un hermano sea HLA-idéntico es tan solo del 25%.<sup>8</sup>

Como segunda opción, gracias al avance inmunológico, se ha conseguido erradicar la alorreactividad ligada a los linfocitos T del donante gracias a la manipulación del injerto previamente y/o al uso de la ciclofosdamida post-TPH. Para ello, se debe buscar en los registros de donantes altruistas no familiares a nivel mundial.<sup>15</sup> Como condición indispensable, para que se pueda llevar a cabo un alo-HTP con un donante no emparentado es necesario que exista una identidad HLA, o como mucho, que no difieran en más de uno de los locis A, B, C y -DRB1 y -DBQ1.<sup>16</sup>

### **3.3.3 ACONDICIONAMIENTO EN SEGUNDOS TRASPLANTES ALOGÉNICOS**

Como se ha recalcado, la morbimortalidad tras un alo-HTP es considerable, por ello la preparación o acondicionamiento adecuado de los pacientes previamente a este procedimiento es una forma potencial para poder disminuir los riesgos. El acondicionamiento trata de eliminar el máximo número de células enfermas y preparar al organismo del receptor para la recepción y tolerancia de las células del donante. Actualmente, podemos resaltar tres tipos de acondicionamiento, los cuales son los más utilizados; mieloablatoivo, no mieloablatoivo o de intensidad reducida.<sup>17</sup>

El acondicionamiento mieloablatoivo es el utilizado clásicamente. Se utiliza un régimen de alta intensidad con el fin de destruir completamente las células madre y toda celularidad derivada de esta, haciendo que sea prácticamente imposible que el paciente recupere su función medular a expensas del injerto de un donante. Incluye uno o varios agentes quimioterápicos (ciclofosfamida, etopósido...) a altas dosis asociados o no a radioterapia intensiva. Este procedimiento es muy agresivo y puede conllevar a un gran número de complicaciones por lo que se utiliza principalmente en pacientes jóvenes sin comorbilidades asociadas y que presentan una enfermedad neoplásica maligna que precise de un trasplante.<sup>18</sup>

En contraposición, el acondicionamiento no mieloablatoivo es una técnica mucho más innovadora. En ella sólo se administran agentes inmunodepresores (fludarabina o ciclofosfamida) con una pequeña dosis de radioterapia, por lo que la función medular prácticamente no se altera. Esta opción de tratamiento es idónea para aquellos pacientes que han recibido previamente un trasplante autólogo o alogénico cuya comorbilidad es tan alta que no podrían soportar un acondicionamiento mieloablatoivo convencional.<sup>18</sup>

### **3.3.4 QUIMERISMO**

El término quimerismo hace referencia a la condición por la cual una misma persona puede presentar células con una diferente composición genética. En el caso de los trasplantes alogénicos, una celularidad mixta entre células del donante y del receptor.<sup>19</sup>

Actualmente, se utiliza el término de “quimerismo mixto” para identificar a los receptores con una mezcla de dos o más linajes de CH e inmunitarias de los tejidos hematopoyéticos y linfoides. Estudios preclínicos demuestran que las células inmunitarias del receptor y del donante de quimeras mixtas muestran un estado de tolerancia inmunitaria a los aloantígenos del donante y del receptor, pero no a los aloantígenos de terceros.<sup>20</sup>

La tolerancia inmunológica para evitar una inmunosupresión crónica es un objetivo crítico que ha sido logrado. Se demostró que a altos niveles de quimerismo se puede permitir la tolerancia a la delección central, pero con un riesgo significativo de enfermedad de injerto contra huésped. Por el contrario, la tolerancia basada en el quimerismo transitorio carece de riesgo de EICH y parece depender inicialmente de las células T reguladoras.<sup>21</sup>

### **3.4 INDICACIONES DEL ALO-HTC**

El alo-TPH representa una de las principales terapias vigentes para una gran disparidad de enfermedades oncohematológicas. A pesar de los cambios en las indicaciones que se han realizado a lo largo del tiempo debido a la reestructuración de las clasificaciones y la aparición de nuevos fármacos, actualmente se considera la terapia más eficaz en LMA, aplasias medulares y síndromes mieloproliferativos (entre otras).<sup>6</sup>

No obstante, el abordaje terapéutico para aquellos pacientes que sufren una recaída tras el primer alo-TPH, aborda un abanico limitado de posibilidades, siendo el mejor para cada paciente aun un fenómeno no concretado. Ciertos fármacos han

sido probados en ensayos clínicos de fase temprana para estos pacientes. Cabe destacar, que éstos no han demostrado una remisión demasiado duradera.<sup>22</sup>

Por otra parte, nuevas técnicas como la infusión de linfocitos (DLI) de donantes tras el fracaso de un alo-TPH ha demostrado una mejora en la remisión tumoral de ciertas patologías hematológicas y citogénicas.<sup>23</sup> No obstante, esta técnica está limitada a un uso restringido de pacientes teniendo como variables la etiología, enfermedades de base que coexistan con el paciente y la carga tumoral, siendo esta última la determinante de asignar a un paciente la infusión o no. En líneas generales, aquellos pacientes que recaigan tras un trasplante alogénico y sigan presentando una alta carga tumoral, no serán considerados pacientes candidatos para la DLI.<sup>24</sup>

En estas situaciones, es cuando se debe considerar un segundo alo-TPH. Como se ha mencionado, se realiza la remodelación del sistema inmunitario del donante aplicándole una quimioterapia más intensiva al enfermo. Se supone que, al modificar el sistema inmunitario del donante, se puede desarrollar una mayor diana terapéutica contra el tumor. Sin embargo, a pesar de las mejorías relacionadas con la mortalidad, la realización de este segundo trasplante sigue dirigiendo una alta tasa de recaídas y toxicidad.<sup>25</sup>

Dos factores pronósticos independientes entre sí para el resultado del segundo trasplante alogénico lo constituyen tanto la duración de la remisión de la enfermedad tras el primer alo-TPH como el estado de la enfermedad en el segundo alo-TPH. Para poder orientar en la decisión clínica de la realización o no del segundo alo-TPH en pacientes de alto riesgo, se requiere una mayor comprensión del pronóstico de este arduo escenario.<sup>26</sup>

### 3.5 COMPLICACIONES Y COMORBILIDAD TRAS UN SEGUNDO ALO-HCT

En el escenario de la realización de un segundo alo-TPH, se debe partir de la base que, en líneas generales a estos pacientes sería conveniente realizarles un acondicionamiento no mieloablativo, debido a su función inmunitaria de base tras haber recibido anteriormente el primer alo-TPH.

Cabe recalcar que las complicaciones que pueden experimentar los pacientes son las mismas que tras un primer trasplante. No obstante, lo que varía es la probabilidad de experimentar una complicación u otra. La complicación que más destaca tras el segundo alo-TPH es la alta probabilidad de recaída de la enfermedad.<sup>27</sup> Otras complicaciones que destacan más en el segundo trasplante que en el primero son la neumonía intersticial y la enfermedad venooclusiva hepática.<sup>28</sup>

A continuación, se describirán las complicaciones más comunes tras un trasplante alogénico:

1. **Mucositis:** Se trata de una complicación muy común de estos pacientes. Se produce ante una toxicidad precoz como consecuencia del régimen de acondicionamiento. Es una condición bastante dolorosa y en ocasiones incapacitante para el paciente.<sup>29</sup> Dentro de las medidas preventivas higiénico-dietéticas se recomienda el uso del frío debido a su efecto vasoconstrictor y, como tratamiento de esta condición se utilizan analgésicos, MESNA y fluidos intravenosos para prevenir la deshidratación y la desnutrición.<sup>30</sup> Además, estudios novedosos han visto la recuperación de esta condición con láser e infusión de plaquetas sobre la lesión.<sup>31</sup>
2. **Infecciones:** Tras un alo-TPH, es necesaria una estrecha monitorización de los pacientes. Durante los primeros días tras el trasplante, éstos deben permanecer en aislamiento por su profunda condición neutropénica. En relación con las infecciones, se reconocen clásicamente tres periodos de tiempo que siguen un orden bien definido en relación con los diferentes factores de riesgo en cada momento. Las diferentes fases se dividen de manera esquemática en; periodo precoz (desde el día 0 hasta el día +30);

periodo intermedio (desde el día +31 hasta +100) y tardío (a partir del día 100). Podemos diferenciar ciertos patógenos más comúnmente causantes de las infecciones en función de la fase en la que se encuentre el paciente:<sup>32</sup>

- a. **Fase precoz:** Durante esta fase, hay un predominio de infecciones de origen endógeno debido al periodo de máxima neutropenia que están experimentando los pacientes. Además, en estos momentos los pacientes son portadores de catéteres intravenosos, incluso otros pueden haber experimentado una toxicidad precoz por el régimen de acondicionamiento. Los principales agentes infecciosos son las bacterias, infecciones fúngicas (principalmente *Cándida*) y reactivación de ciertos virus (Herpes).<sup>33</sup>
  - b. **Fase intermedia:** Las infecciones durante esta fase se producen como consecuencia de inmunodeficiencia humoral y celular que se puede ver agravada con la EICH aguda. Durante este periodo las infecciones más reseñables son las virales (especialmente el CMV y la familia Herpes), microorganismos oportunistas (*P.Jirovercci*) e infecciones fúngicas (*Candidiasis diseminada*), sobre todo si el periodo de neutropenia ha sido alargado.<sup>34</sup>
  - c. **Fase tardía:** Las infecciones durante esta fase dependen de la rapidez que tenga el paciente en completar la recuperación del sistema inmunitario, es decir, de su inmunidad celular y de la coexistencia o no de que el paciente sufra EICH crónica. Son comunes la aparición de infecciones sinopulmonares de repetición por bacterias encapsuladas (*Neumonoco*, *Haemphilus Influenziae*), VVZ y *Toxoplasma gondii*.<sup>35</sup>
- 3. Neumonía intersticial:** Suele aparecer en los 2-3 primeros meses del trasplante. Es fundamental descartar la presencia del CMV como causante de esta complicación. Se manifiesta con cuadros febriles, hipoxemias y cuadros disneicos. La mortalidad es muy elevada precisando soporte

ventilatorio en prácticamente todos los pacientes.<sup>36</sup>

- 4. Enfermedad venooclusiva hepática:** Se caracteriza por ser una complicación severa. Se ha visto una mayor incidencia en aquellos pacientes tratados en el acondicionamiento con busulfán o melafán. Generalmente suele ocurrir durante las 3 primeras semanas después del trasplante y en personas con una edad más avanzada que padecieron de una enfermedad hepática previa o que han experimentado una EICH aguda.<sup>37</sup>
  
- 5. Enfermedad de injerto contra tumor:** Se caracteriza por una reacción exagerada e indeseable de inflamación, debido a la interacción de los linfocitos T del donante contra antígenos extraños (el receptor). Las manifestaciones cutáneas son la presentación más temprana y común de la enfermedad. Podemos clasificar esta reacción en aguda (siendo la principal causa de muerte durante los primeros meses) y crónica (representa una fracción significativa a largo plazo de la mortalidad, la morbilidad y la reducción de la calidad de vida de los pacientes).<sup>38</sup>
  
- 6. Aparición de nuevos cánceres:** Son más frecuentes la aparición de los cánceres de piel, mucosa oral, tiroides, sistema nervioso central y hueso.<sup>39</sup>

### **3.6 ENFERMEDAD DE INJERTO CONTRA EL HUÉSPED (EICH)**

Se trata de una de las complicaciones más características de los alo-TPH. Algunas causas que pueden producir esta identidad serían:<sup>40</sup>

- a.** La presencia de linfocitos T inmunocompetentes por parte del donante.
- b.** Ataque inmunitario por parte de las células T del donante reconocen antígenos extraños.
- c.** Disparidad de locus HLA.
- d.** Ambiente proinflamatorio provocado por el daño producido por el régimen de acondicionamiento.

La EICH se divide en dos categorías; agudas y crónicas. Clásicamente esta distinción se dividía en función del momento de aparición; las agudas si aparecían dentro de los 100 primeros días post-trasplante y las crónicas a partir del día 101. No obstante, actualmente se dividen en función de una serie de criterios clínicos los cuales se explicarán a continuación;

## A. CLASIFICACIÓN

En primer lugar, debemos diferenciar los diferentes estadios, teniendo en cuenta el criterio clínico en los diferentes órganos del paciente. Para ello, se describen a continuación los criterios estándar para la definición y gradación de EICH aguda y crónica: <sup>41 y 42</sup>

Estadio	Criterio clínico		
	Piel	Hígado	Intestino
+	Rash maculopapular en el 25% de la superficie corporal	Bilirrubina 2-3gr/dL	Diarrea 500-1000 mL/ día
++	Rash maculopapular en el 25%-50% de la superficie corporal	Bilirrubina 3-6gr/dL	Diarrea 1-1,5 L/ día
+++	Eritrodermia generalizada	Bilirrubina 6-15gr/dL	Diarrea >1,5 L/ día
++++	Descamación y bullas	Bilirrubina $\geq$ 15 gr/dL	Dolor y / o íleo

**Tabla 4** - Estadios clínicos de la EICH en función del órgano afecto

Grado global	Cutáneo	Hepático	GI	Afectación del estado general
0	o	0	0	0
1	+ / ++	0	0	0
2	+ / +++	+	+	+
3	++ / +++	++ / +++	++ / +++	++
4	++ / +++++	++ / +++++	++ / +++++	+++

**Tabla 5** - Grados de la EICH aguda global

Extensión	Criterios
<b>Limitada</b>	1. Afectación cutánea limitada y/o 2. Disfunción hepática debida a EICH crónica
<b>Extensa</b>	1. Afectación cutánea generalizada 2. Afectación cutánea limitada y/o disfunción hepática debida a EICH crónica, y al menos uno de los siguientes criterios: <ol style="list-style-type: none"> <li>Histología hepática con afectación crónica agresiva, necrosis o cirrosis.</li> <li>Afectación ocular: Test de Schimer &lt; de 5 m</li> <li>Afectación de glándulas salivares o mucosa oral demostrada por biopsia labial</li> <li>Afectación de cualquier otro órgano diana</li> </ol>

**Tabla 6** · Grados de la EICH crónica

### 3.7 RESULTADOS GLOBALES ACTUALES

En la siguiente tabla se han recopilado algunos de los estudios que se han realizado sobre segundos trasplantes alogénicos. Se refleja el número total de pacientes que participaron en el estudio, el periodo de estudio y los objetivos principales que perseguían cada uno de ellos.

Referencia	Número de pacientes	Periodo total de estudio	Objetivo del estudio
Mrsic. et al 1992 <sup>43</sup>	114	1978 -1989	Analizar la supervivencia y las complicaciones que se sometieron los pacientes tras el segundo alo-HTC
Bosi et al 2001 <sup>44</sup>	170	1978 - 1997	Identificar los factores pronósticos mediante un estudio retrospectivo en pacientes con LA
Shaw et al 2008 <sup>45</sup>	71	2007 - 2008	Analizar la tasa de supervivencia en función del tipo de acondicionamiento
Eapen et al 2004 <sup>46</sup>	279	1999 - 2004	Analizar la tasa de supervivencia tras un segundo alo-HTC con hermanos con HLA- idénticos

Bosi et al 1997 <sup>47</sup>	38	1987 - 1994	Analizar la supervivencia y la aparición de EICH aguda y crónica que se sometieron los pacientes tras el segundo alo-HTC
Chritopeit et al 2013 <sup>48</sup>	179	2007 - 2009	Evaluar la función de un segundo trasplante alo-HTC en pacientes con LA recidivante
Z. McIver et al 2013 <sup>49</sup>	59	170 meses	Analizar si un segundo alo-HTC con acondicionamiento mieloablativo prolonga la supervivencia frente a otros tipos de acondicionamiento

**Tabla 7-** Series publicadas sobre Segundos Trasplantes Alogénicos

## **4. HIPÓTESIS**

El alo-TPH de medula ósea constituye una opción terapéutica con elevado potencial curativo para pacientes con enfermedades hematológicas malignas. Sin embargo, la principal causa de muerte de este procedimiento son las recaídas. En ciertas situaciones, puede ser necesario un segundo alo-TPH, como opción de rescate. Sin embargo, debido a la enfermedad y la situación clínica del paciente, el éxito de este segundo alo-TPH no es tan elevado como en el primer trasplante. Por ello, el análisis y la identificación de las variables ligadas al paciente, a su enfermedad y la situación del paciente tras este segundo trasplante, pueden servir de base para poder analizar el beneficio de este procedimiento.

## **5. OBJETIVOS**

El objetivo general del trabajo es realizar un estudio de casos utilizando una amplia serie de pacientes con diferentes enfermedades hematológicas sometidos a un segundo trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos en el Servicio de Hematología del Hospital Universitario La Fe de Valencia. La intención primigenia de dicho análisis es analizar la supervivencia de los pacientes tras haber recibido el segundo trasplante alogénico en esta institución, para que pueda servir de base para poder analizar el beneficio de este procedimiento. Para ello, se plantean los siguientes objetivos específicos:

1. Describir las características de los pacientes, sus enfermedades y el tipo de trasplante.
2. Analizar la eficacia de este procedimiento.

## **6. MATERIAL Y MÉTODOS**

## **6.1 PACIENTES**

Se incluyeron 77 pacientes consecutivos con enfermedades hematológicas malignas a los que se realizó un segundo trasplante alogénico entre junio del año 2000 hasta julio de 2022 en el Servicio de Hematología del Hospital Universitario La Fe de Valencia.

## **6.2 CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD**

Se incluyeron en el estudio a los pacientes que reunían los siguientes criterios de elegibilidad:

1. Firma de un consentimiento informado para poder estudiar su caso de acuerdo con las normas éticas requeridas por la declaración de Helsinki.
2. Aprobación por parte del comité ética del Hospital Universitario y Politécnico de La Fe.
3. Pacientes con una enfermedad hematológica maligna en la que se consideró que realizarles un segundo trasplante alogénico era la estrategia terapéutica más eficaz.
4. Pacientes cuya fuente de fue cordón umbilical o sangre periférica.
5. Pacientes cuya causa del segundo trasplante era la recaída de la enfermedad.

## **6.3 TIPIFICACIÓN HLA DE LOS PACIENTES Y LOS DONANTES**

En relación con la tipificación del HLA de los pacientes, se corroboró por el laboratorio de histocompatibilidad del Centro de Trasfusión de la Comunidad Valenciana. Todos los tipajes HLA se hicieron por alta resolución en los loci HLA A, B, C, DRB.

## **6.4 DESCRIPCIÓN DEL PROCESO, FUENTE DE PROGENITORES Y TIPO DE ACONDICIONAMIENTO**

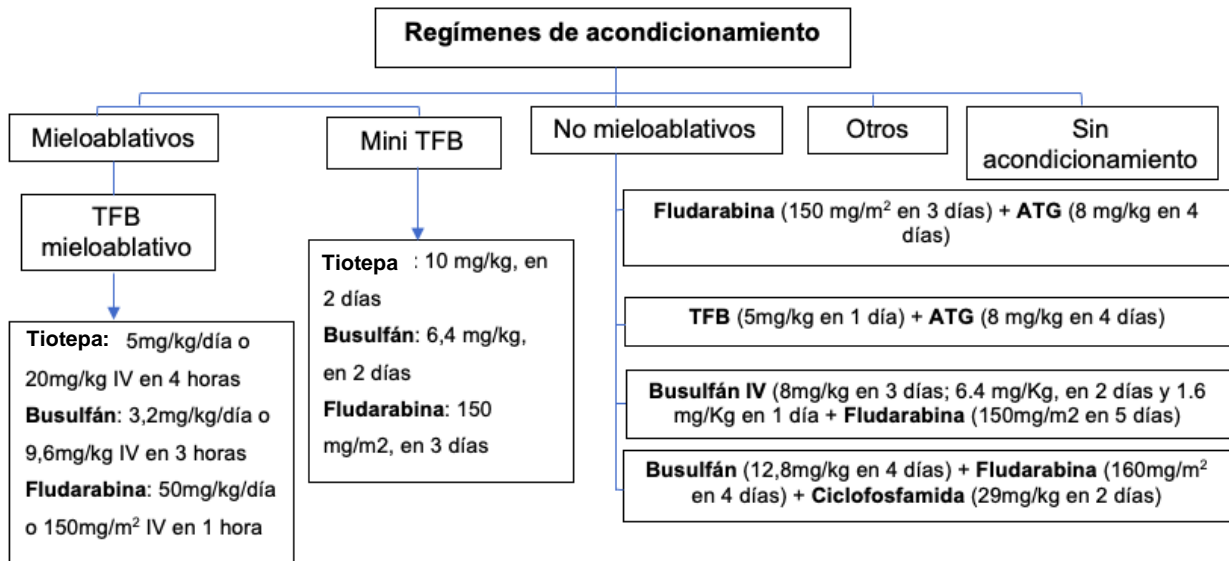
Todos los aspectos técnicos relacionados con los trasplantes de los pacientes tanto la modalidad, la fuente de progenitores hematopoyéticos y el acondicionamiento

fue decidido colegiadamente en una sesión específica para este grupo de investigación. El objetivo de esta sesión fue realizar un análisis descriptivo de cada uno de los pacientes, en el que se analizaba la enfermedad que padecían, la urgencia con la que debían ser tratados y si precisaban o no de un TPH. Además, se tuvo en cuenta la disponibilidad de donantes compatibles que había. El procedimiento fue el siguiente;

1. El Servicio de Hematología de La Fe con otros hospitales asociados realizaron la sesión TPH para corroborar si este procedimiento era el idóneo para la enfermedad de cada paciente en función de los criterios que se han comentado anteriormente.
2. En el caso de que decidiesen que sí era conveniente realizar el trasplante, se definían los aspectos técnicos anteriormente mencionados y se buscaba a un donante.
  - a. En contraposición, en el caso que decidiesen la no realización del trasplante, debía constar en un informe, justificando las razones por las que no era conveniente la realización de este procedimiento y proponiendo tratamientos alternativos.
3. Si había disponibilidad de un donante, se realizaba una consulta de evaluación pre-TPH en la se corroboraba que el paciente era apto para la realización de este procedimiento. Posteriormente, se seleccionaban las unidades y se concretaba con el hospital y el paciente un día de ingreso programado para comenzar el alo-TPH.

## **6.5 REGÍMENES DE ACONDICIONAMIENTO**

Los regímenes de acondicionamiento que se utilizaron para los pacientes los podemos clasificar en las siguientes categorías:



**Figura 1** - Regímenes de acondicionamiento

## 6.6 PROFILAXIS PARA LA EICH

En relación a la profilaxis EICH, cabe destacar que a todos los pacientes se les aplicó ciclosporina, a excepción de un solo grupo. Además, se generó un grupo a parte para aquellos que no habían recibido ningún tipo de profilaxis específica. Podemos diferenciar, por tanto, los siguientes grupos de pacientes:

- A. Ciclosporina + Metotrexato (curso corto)
- B. Ciclosporina + Prednisona ciclo corto (+14 a +28)
- C. Ciclosporina + Prednisona ciclo largo (+7 a +180)
- D. Ciclosporina (sin especificar)
- E. Ciclosporina + MMF (CsA + Micofenolato)
- F. Ciclosporina + Ciclofosfamida post-TPH + MMF
- G. Ciclofosfamida post-TPH + Sirolimus + MMF
- H. No profilaxis

## 6.7 DEFINICIONES

### 6.7.1 INJERTO MIELOIDE

Se consideró injerto mieloide cuando se observó un recuento absoluto de neutrófilos  $\geq 0,5 \times 10^9/L$  durante 3 días consecutivos.

### 6.7.2 INJERTO PLAQUETARIO

El injerto plaquetario fue definido como un recuento de plaquetas  $\geq 20 \times 10^9/L$  sin requerir transfusión de plaquetas en 7 días consecutivos.

### 6.7.3 FALLO DEL INJERTO

Cabe diferenciar dos modalidades;

- a. Fallo de injerto primario: Se caracteriza por la ausencia de injerto mieloide en aquellos pacientes que sobrevivieron más de 28 días desde la realización del trasplante.
- b. Fallo de injerto secundario: Se definió como la pérdida un injerto.

### 6.7 4 ENFERMEDAD DE INJERTO CONTRA EL HUESPED AGUDA Y CRÓNICA

Para este estudio se optaron por los criterios estándar para la definición de EICH aguda y crónica explicados en el apartado de introducción.

### 6.7.5 ESTADIOS DE LA ENFERMEDAD CANDIDATAS A TRASPLANTE

Para definir el estado de los pacientes en el momento del trasplante, se realizó la estratificación de la siguiente manera:

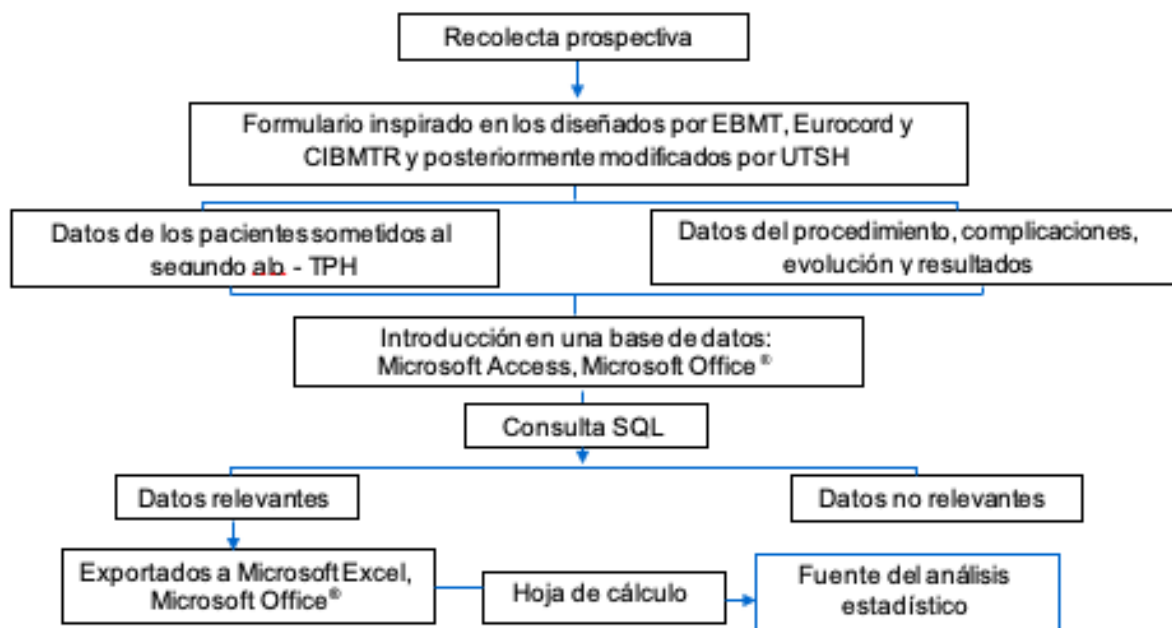
Estadios	Patologías
<b>Precoz</b>	1. Leucemia aguda 2. Linfoma, SMP o SMD en una primera remisión completa 3. Leucemia mieloide crónica en primera fase crónica
<b>Intermedio</b>	1. Leucemias agudas, linfomas, SMP o SMD a partir de la segunda remisión completa

	2. Leucemias mieloides crónicas en segunda fase crónica o acelerada
<b>Avanzado</b>	1. Leucemias agudas o linfomas refractarios 2. Leucemias agudas o linfomas en recaída 3. SMD y SMP refractarios o en recaída 4. Leucemia mieloide crónica en crisis blásticas 5. Anemias refractarias con exceso de blastos no tratadas
<b>Desconocido o no aplicable</b>	A estos pacientes, en la base de datos refería error.

**Tabla 8** - Clasificación de los estadios de la enfermedad

### 6.8 RECOLECCIÓN – ALMACENAMIENTO Y GESTIÓN DE DATOS

En la siguiente figura se muestra de manera visual el proceso desde la recolección hasta la gestión de los datos;



**Figura 2** - Recolección – almacenamiento y gestión de los datos

## 6.9 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Las variables continuas de los pacientes y de los aspectos técnicos del trasplante se describieron mediante variables de frecuencia; media o medianas y rangos intercuartílicos. Aquellas variables cuyo valor era  $P < 0,1$  se incluyeron en los análisis multivariantes utilizando el método de regresión de riesgo proporcional de Cox para eventos temporales. La comparación de las variables se realizó utilizando la prueba de Chi-cuadrado con corrección de Yates o la prueba exacta de Fisher. Se utilizó un valor de P de dos colas. La estimación del MSR se calculó basándonos en el modelo de Fine y Gray mediante la realización de curvas de incidencia acumulada. Esta variable se definió como la diferencia entre la fecha del trasplante y la fecha de la muerte por causa ajena a la recaída de la enfermedad. Basándonos en este modelo, hubo una serie de factores que se consideraban riesgos o eventos competitivos:

- a. Para el injerto mieloide y plaquetario: la muerte precoz o la ausencia de recuperación hematopoyética
- b. Para la MSR: La recaída
- c. Para la recaída: La muerte sin recaída previa.
- d. Para las infecciones: La muerte o la recaída previa
- e. Para las EICH tanto aguda como crónica: La muerte

Posteriormente, para el análisis de supervivencia se utilizó el método de Kaplan-Meier y se compararon mediante la prueba de log-rank. La supervivencia global se calculó desde la fecha en la que se realizó el segundo trasplante considerando la muerte por cualquier causa como el evento. Por otra parte, para el cálculo de la supervivencia libre de enfermedad, se utilizó el mismo punto de partida que para la SG pero como eventos la recaída o la muerte en remisión completa. Se utilizaron una serie de factores pronósticos, los cuales se pueden resumir en los siguientes puntos:

- A. **Del paciente:** Edad, sexo, diagnóstico, fase de la enfermedad y si su primer trasplante había sido autólogo
- B. **Aspectos técnicos del trasplante:** El año del trasplante, la compatibilidad HLA, el emparejamiento entre el sexo del donante y el receptor, el acondicionamiento y la profilaxis contra la EICH
- C. **Tiempos y relación entre el primer y el segundo trasplante.**

## **7. RESULTADOS**

## 7.1 DESCRIPCIÓN DE LA SERIE Y RESULTADOS DE TRASPLANTE

### 7.1.1 CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES

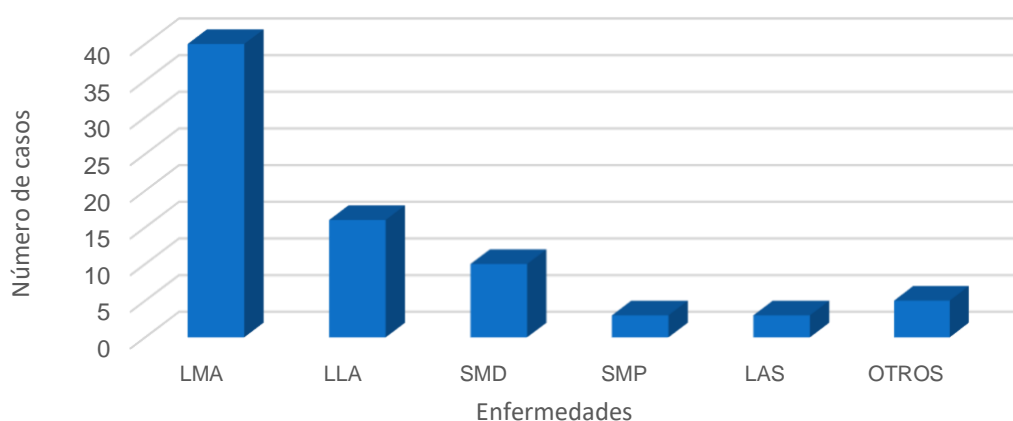
La siguiente tabla refleja las características de 77 pacientes que recibieron un segundo alo-TPH en el Hospital Universitario de la Fe de Valencia desde el junio del 2000 hasta el julio de 2022.

Característica	Número de pacientes (%)
<b>Número de pacientes</b>	77
<b>Edad, años</b>	
Mediana	37
Extremos	17 - 62
<b>Grupos de edad, n (%)</b>	
≤ 20	5 (6,5)
20 ≤ 29	16 (20,8)
30 ≤ 39	22 (28,6)
40 ≤ 49	15 (19,5)
≥ 50	19 (24,7)
<b>Sexo, n (%)</b>	
Hombres	45 (58,4)
Mujeres	32 (41,6)
<b>Diagnóstico, n (%)</b>	
Leucemia Mieloide Aguda	40 (52)
Leucemia Linfoblástica Aguda	16 (20,8)
Síndrome mielodisplásico	10 (13)
Síndrome mieloproliferativo	3 (4)
Leucemia aguda secundaria	3 (4)
Otros	5 (6,5)
<b>Fase de la enfermedad al trasplante, n (%)</b>	
Precoz	16 (20,8)
Intermedio	38 (49,4)
Avanzado	16 (20,8)
Desconocido – No aplicable	7 (9,1)

<b>Trasplante autólogo previo</b>	0
-----------------------------------	---

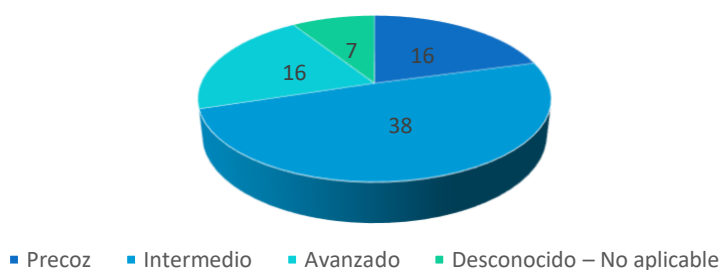
**Tabla 9** - Características de la serie global

A modo de resumen, la mediana de edad de los pacientes que recibieron este segundo trasplante fue de 37 años, de los cuales la mayoría (45 pacientes (58,4%)) eran hombres. Para una mejor visualización de la distribución de la prevalencia de las diferentes enfermedades oncohematológicas, se muestran las figuras 3 y 4:



**Figura 3** - Distribución de las enfermedades oncohematológicas de los pacientes sometidos a un segundo alo – TPH

Cabe destacar que, las enfermedades oncohematológicas en las que más se realizó un segundo alo- TPH fueron en primer lugar la Leucemia Mieloide Aguda (40; 52%), continuando con la Leucemia Linfoblástica Aguda (16; 20,8%) y los Síndromes Mielodisplásicos (10; 13%).



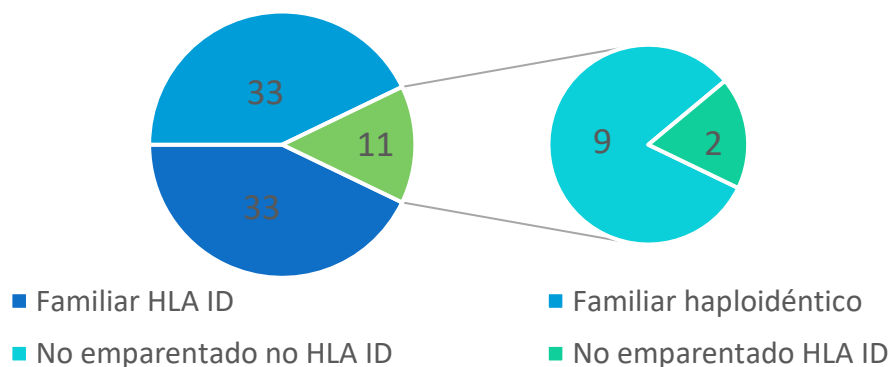
**Figura 4** - Estadio de la enfermedad en el momento del segundo alo-TPH

### 7.1.2 ASPECTOS TÉCNICOS DEL SEGUNDO TRASPLANTE

En la tabla 10, se muestran los aspectos técnicos del segundo trasplante, tanto la fuente utilizada, la histocompatibilidad, así como el emparejamiento en función del sexo entre donante y receptor. A modo de resumen, en la mayoría de los pacientes (68; 88,3%) la fuente utilizada para este segundo alo-HTP fue la sangre periférica. En este estudio no se han incluido datos de pacientes cuya fuente de trasplante era médula ósea. La mayoría de los pacientes, en concreto 66 (85%) recibieron el trasplante de un familiar, la mitad de los cuales eran haploidénticos. Para una mejor visualización de los datos, la figura contigua (figura 5) a la tabla 10 facilitará su comprensión.

<b>Año del segundo trasplante</b>	<b>N (%)</b>
< 2010	34 (44,2)
≥ 2010	43 (55,8)
<b>Fuente</b>	
Sangre periférica	68 (88,3)
Cordón umbilical	9 (11,7)
<b>Compatibilidad HLA</b>	
Familiar HLA ID	33 (42,9)
Familiar haploidéntico	33 (42,9)
No emparentado no HLA ID	9 (11,7)
No emparentado HLA ID	2 (2,6)
<b>Emparejamiento de sexo donante – receptor</b>	
Hombre – Hombre	28 (36,4)
Mujer – Hombre	18 (23,4)
Hombre – Mujer	17 (22,1)
Mujer – Mujer	14 (18,2)

**Tabla 10** · Aspectos técnicos del procedimiento del segundo trasplante



**Figura 5** · Relación HLA

La tabla 11 recoge el régimen de acondicionamiento que se utilizó para estos pacientes, así como la profilaxis de EICH. El régimen de acondicionamiento más utilizado fue Fludarabina + ATG (27,2%) y al 3,9% de los pacientes no se les aplicó ningún régimen de acondicionamiento. Como se puede observar, hubo una gran disparidad de profilaxis para prevenir la EICH, pero la más utilizada fue Ciclosporina con Metotrexato (curso corto). No obstante, cabe resaltar que el segundo grupo más numerosos en esta categoría (26%) no utilizó ninguna profilaxis. Dentro de los pacientes que sí llevaban profilaxis (74%), la mayoría utilizaron dentro del régimen profiláctico ciclosporina (59%).

Características	N (%)
<b>Régimen de acondicionamiento</b>	
Fludarabina + ATG	21 (27,2)
Busulfán + fludarabina	13 (16,9)
TFB + ATG	6 (7,8)
Busulfán + fludarabina + ciclofosfamida	4 (6,5)
TFB mieloablativo: (Tiotepa, busulfán, fludarabina)	2 (2,6)
- Tiotepa: 5mg/kg/día o 20mg/kg IV en 4 horas	
- Busulfán: 3,2mg/kg/día o 9,6mg/kg IV en 3 horas	
- Fludarabina: 50mg/kg/día o 150mg/m <sup>2</sup> IV en 1 hora	
Mini TFB (Tiotepa, busulfán, fludarabina a dosis inferiores a las anteriores)	12 (15,6)

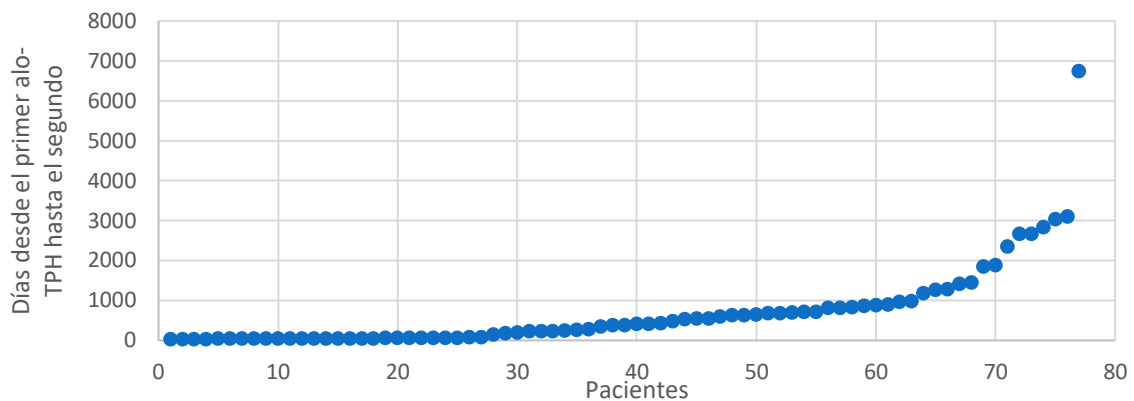
Otros no mieloablavtivos	15 (19,5)
Sin acondicionamiento	3 (3,9)
<b>Acondicionamiento</b>	
No Mieloablavtivo	60 (77,9)
Mieloablavtivo	14 (18,2)
Sin acondicionamiento	3 (3,9)
<b>Profilaxis para EICH</b>	
Ciclosporina + Metotrexato (curso corto)	24 (31,2)
No profilaxis	20 (26)
Ciclofosfamida post-TPH + Sirolimus + MMF	12 (15,6)
Ciclofosfamida post-TPH + Ciclosporina + MMF	10 (13)
Ciclosporina + Prednisona ciclo corto (+14 a +28)	4 (5,2)
Ciclosporina (sin especificar)	3 (3,9)
Ciclosporina + Prednisona ciclo largo (+7 a +180)	3 (3,9)
Ciclosporina + Micofenolato	1 (1,3)

**Tabla 11**· Régimen de acondicionamiento y profilaxis contra EICH

## 7.2 CRONOLOGÍA DEL ENTRE EL PRIMER Y SEGUNDO TRASPLANTE

Tiempo entre primer y segundo trasplante	Días
Media	703,45
Mediana	377
Límite inferior	24
Límite superior	6732

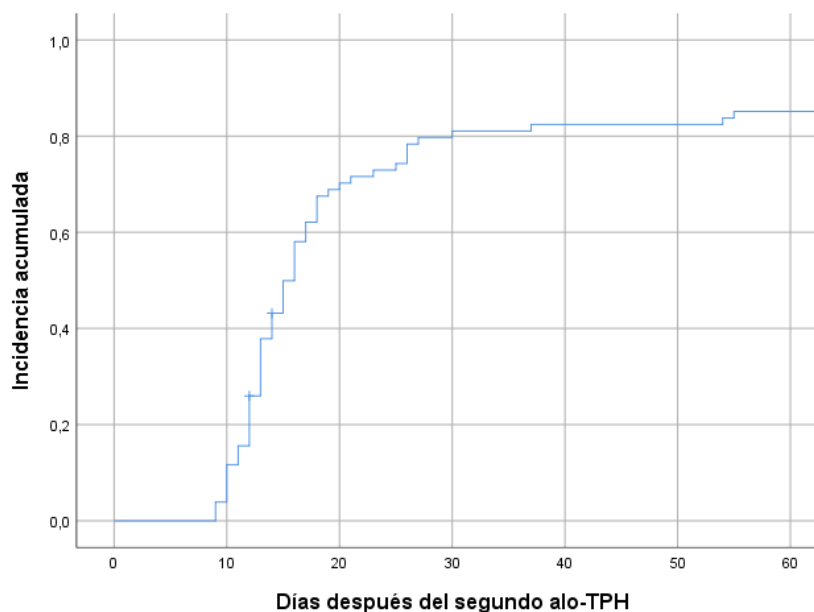
**Tabla 12** · Distribución del tiempo entre el primer y el segundo trasplante



**Figura 6** · Distribución del tiempo entre el primer y el segundo trasplante

### 7.3 INJERTO MIELOIDE

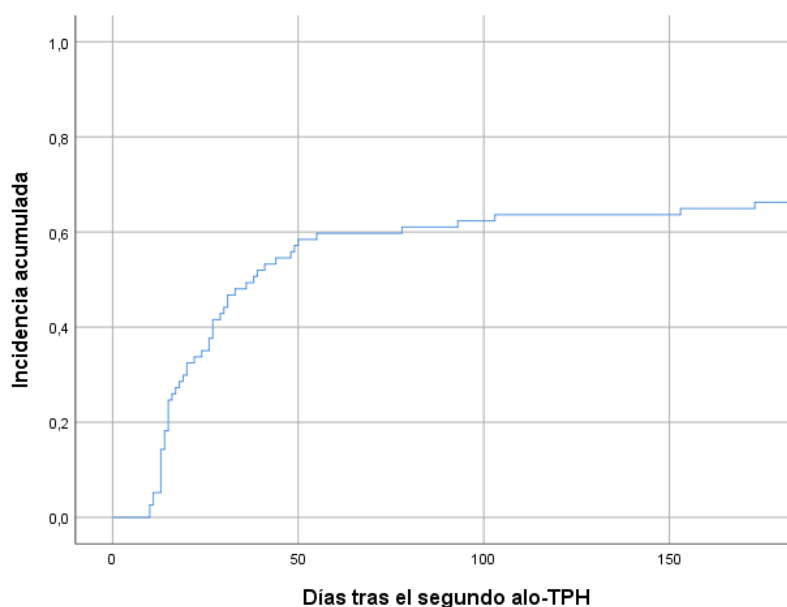
Siete pacientes fallecieron entre los días 3 y 30 después de haberles realizado el alo-TPH sin evidencia de injerto mieloide. Cuatro pacientes tuvieron un fallo de injerto primario. Los restantes 66 pacientes de la serie global consiguieron un injerto mieloide en una media de tiempo de 16 días y una mediana de tiempo de 14 días. El límite inferior y superior en la que los pacientes consiguieron realizar un injerto mieloide fue 9 días y 55 días respectivamente. La incidencia acumulada en el día 60 fue del 85%.



**Figura 7** · Incidencia acumulada injerto mieloide de la serie global

#### 7.4 INJERTO PLAQUETARIO

Veintiséis pacientes fallecieron entre los días 3 y 202 sin evidenciar un injerto plaquetario. Los 51 pacientes restantes presentaron un injerto plaquetario en una mediana de tiempo de 22 días y una media de 33 días (extremos 10-173). La incidencia acumulada a los 150 días fue del 64%.



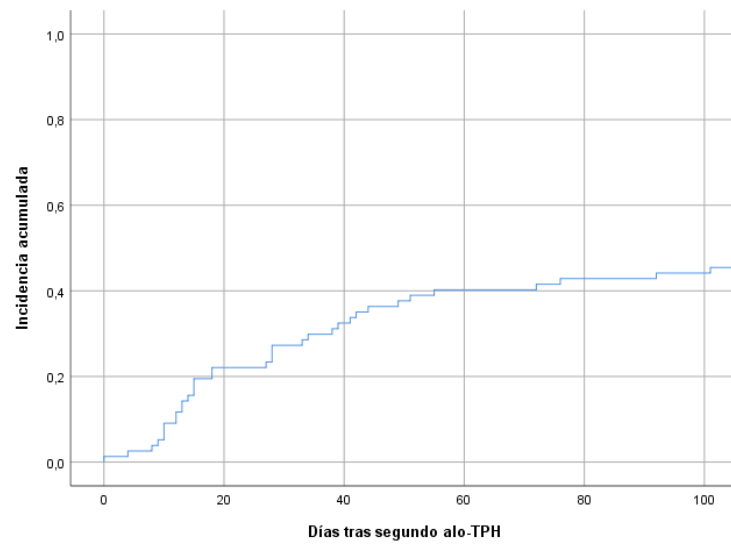
**Figura 8** · Incidencia acumulada injerto plaquetario de la serie global

#### 7.5 EICH AGUDA

Treinta y cinco pacientes de los setenta y siete evaluables sufrieron una EICH aguda. La media de tiempo de desarrollar la EICH aguda fue de 31 días en una mediana de 27 días. El límite inferior y superior respectivamente fue de 0 días (el día que se realizó el trasplante) y 101 días. A continuación, se mostrarán los episodios de EICH aguda por órganos afectados:

Localización	Total, n (%)
Piel	30 (40)
Intestino	13 (16,9)
Hígado	11 (14,3)

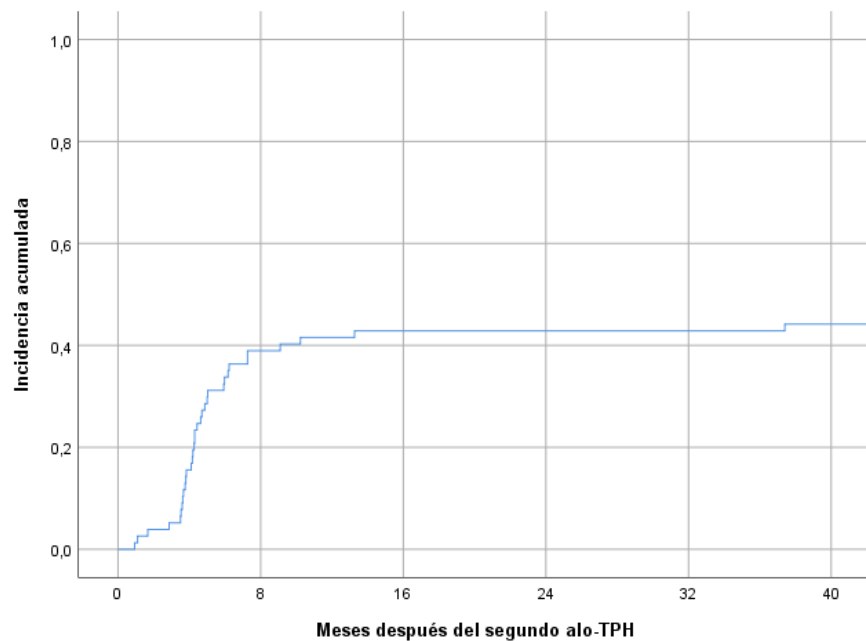
**Tabla 13** · EICH aguda de la serie global



**Figura 9** · Incidencia acumulada de EICH aguda de la serie global

### 7.6 EICH CRÓNICA

Treinta y cuatro pacientes sufrieron una EICH crónica. La media de tiempo de desarrollar la EICH crónica fue de 6 meses con una mediana de 4 meses. El límite inferior y superior fue de 30 días y 37 meses respectivamente. La incidencia acumulada global a los 3 años 42%.



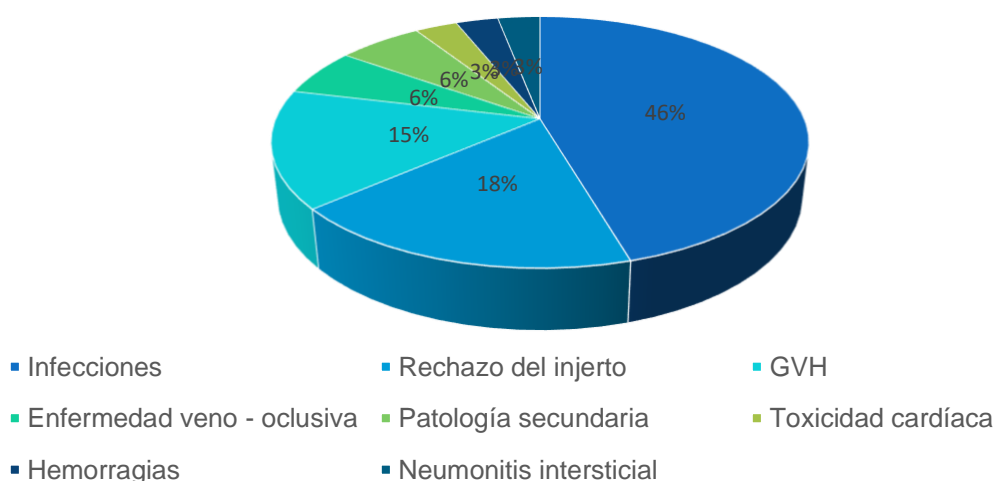
**Figura 10** · Incidencia acumulada de EICH crónica de la serie global

## 7.7 MORTALIDAD SIN RECAÍDAS

Treinta y tres pacientes (59,3%) fallecieron por una causa diferente a la progresión o recaída de la enfermedad. La media de fallecimiento de este grupo de pacientes fue de 6 meses y la mediana de tiempo fue 3 meses. El límite inferior fue de 3 días y el superior de 5 años. La incidencia acumulada se puede ver reflejada en la figura 12. Las principales causas se resumen en la siguiente tabla;

Causas	N (%)
Infecciones	15 (46)
Rechazo del injerto	6 (18)
EICH	5 (15)
Enfermedad veno - oclusiva	2 (6)
Patología secundaria	2 (6)
Toxicidad cardíaca	1 (3)
Hemorragias	1 (3)
Neumonitis intersticial	1 (3)

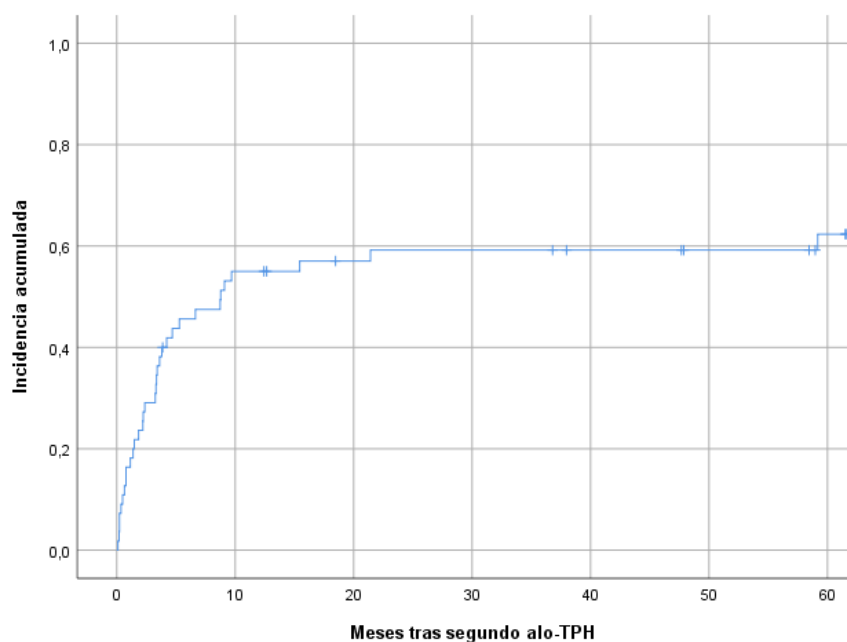
**Tabla 14** - Causas de fallecimiento tras el segundo trasplante no relacionadas con la progresión o recaídas



**Figura 11**- Distribución de las causas de mortalidad tras el segundo alo-TPH no relacionadas con la progresión o recaída

Tiempo	Mortalidad sin recaídas	Intervalo de confianza (IC)
12 meses	55%	53-57
36 meses	59%	57-61
60 meses	63%	61-65

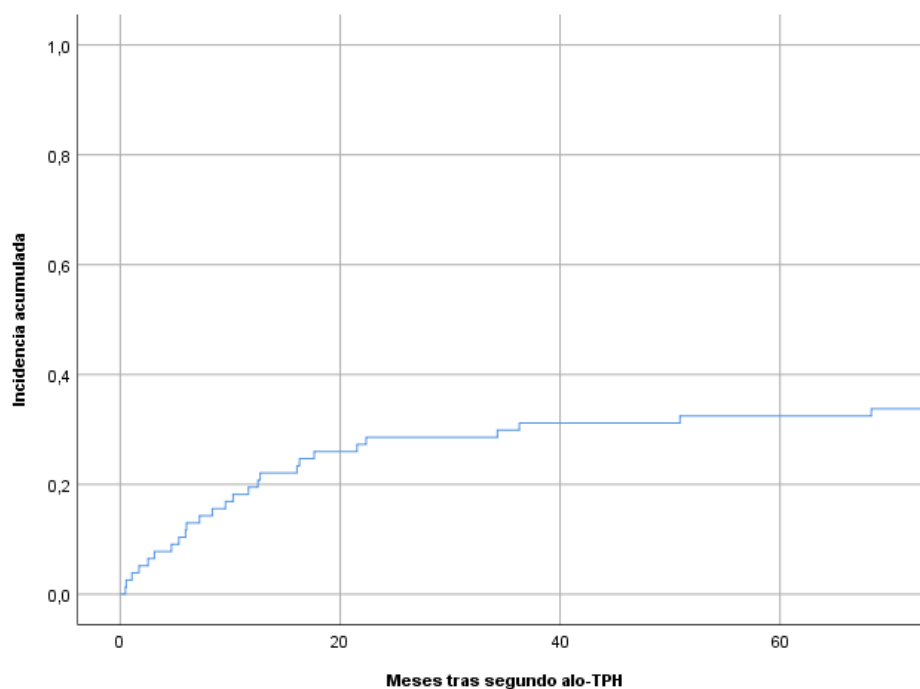
**Tabla 15** - Incidencia acumulada de mortalidad sin recaídas de la serie global



**Figura 12** - Incidencia acumulada de mortalidad sin recaída de la serie global

## 7.8 RECAÍDAS

Veintiséis pacientes sufrieron una recaída tras el segundo alo-TPH. La mediana de tiempo desde que los pacientes recibieron el trasplante hasta que recayeron fue de 298 días y la media fue de 447 días. El límite inferior fue 14 días y el superior 68 meses. La incidencia acumulada al año fue del 18% y a los 3 años del 32%.

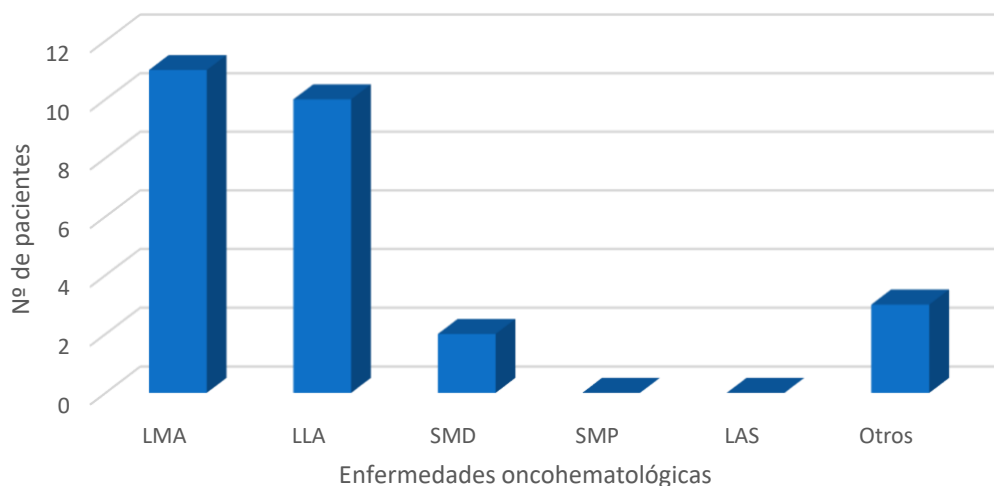


**Figura 13** - Incidencia acumulada de recaída de la serie global

Los pacientes diagnosticados de LMA fueron los que presentaron mayor tasa de recaídas seguida de la LLA. El número y la proporción de aquellos 26 pacientes que experimentaron recaída tras el segundo alo-TPH según su patología la podemos ver reflejada en la siguiente tabla:

Enfermedades	N (%)
Leucemia mieloide aguda	11 (42,3)
Leucemia linfoblástica aguda	10 (38,5)
Síndrome mielodisplásico	2 (7,7)
Síndrome mieloproliferativo	0 (0)
Leucemia aguda secundaria	0 (0)
Otros	3 (11,5)

**Tabla 16** - Relación entre la patología y recaídas de la enfermedad



**Figura 14.** Relación entre la patología y recaída de la enfermedad

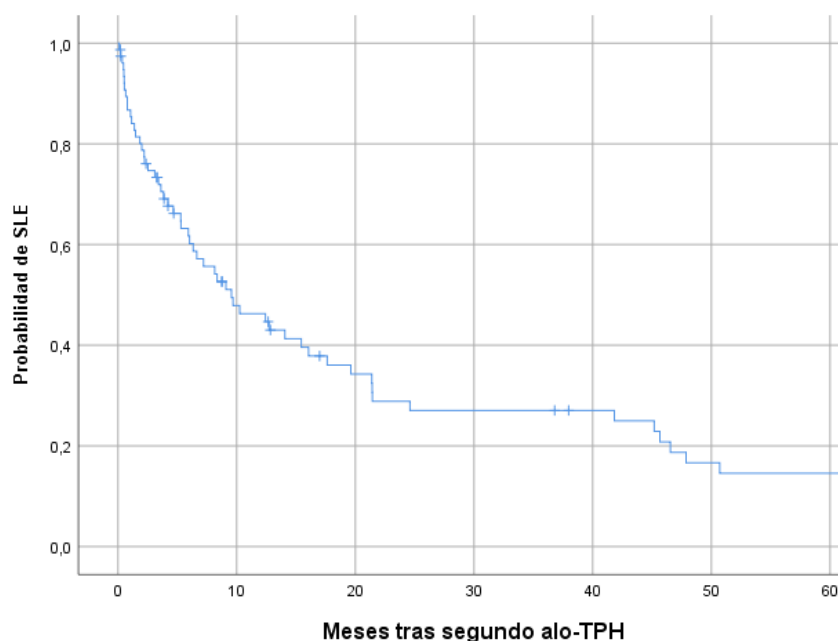
### 7.9 SUPERVIVENCIA LIBRE DE LA ENFERMEDAD

Veintiún pacientes permanecieron vivos y libres de enfermedad hasta el fin del estudio. Relacionando ambas variables, la media tiempo fue de 22 meses y la mediana de tiempo fue de 7 meses. La supervivencia libre de enfermedad estimada a los 12, 36 y 60 meses la podemos ver reflejada en la tabla 17 y en la figura 15:

Tiempo	SLE estimada	Intervalo de confianza (IC)
12 meses	44%	42 - 46
36 meses	27%	25 - 29
60 meses	16%	14 -18

**Tabla 17** · Supervivencia libre de enfermedad estimada

A partir de los datos recogidos, se calculó la densidad de incidencia obteniendo los siguientes resultados:



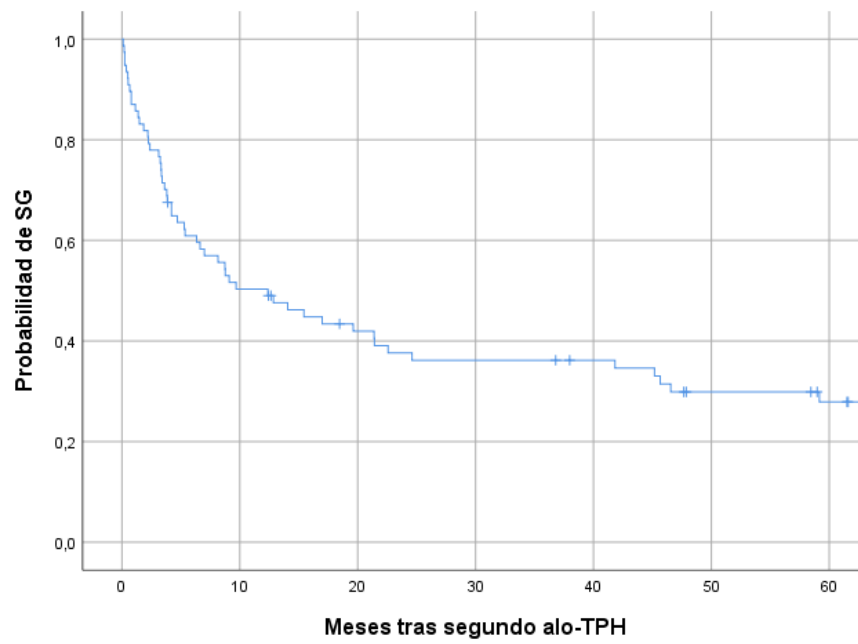
**Figura 15** - Supervivencia libre de enfermedad de la serie global

### 7.10 SUPERVIVENCIA GLOBAL

Veintitrés pacientes permanecían vivos con una media de tiempo tras la realización del segundo alo-TPH de 35 meses. La mediana fue de 10 meses y se describió el límite inferior y superior de tiempo en 3 y 6553 días respectivamente. La supervivencia global a los 5 años fue del 28%. Los datos se ven reflejados en la tabla 18 y en la figura 16:

Tiempo	SG estimada	Intervalo de confianza (IC)
12 meses	47 %	45 - 49
36 meses	36%	34 - 38
60 meses	28%	26 - 30

**Tabla 18** - Supervivencia global estimada



**Figura 16** - Supervivencia de la serie global

## **8. DISCUSIÓN**

Los resultados de este estudio reflejan que la realización de un segundo alo-TPH es un procedimiento eficaz para pacientes que han sufrido una recaída tras un primer trasplante alogénico. Debido al análisis de una amplia selección de pacientes con diferentes enfermedades oncohematológicas hemos podido describir y detallar las características clínicas más significativas de los pacientes. Indagar más en el conocimiento de los factores relacionados con el tratamiento permite que este estudio sea de gran ayuda para la implementación de medidas específicas con el fin de mejorar los resultados de este procedimiento.

Las características intrínsecas de este estudio confieren ciertas ventajas respecto a otros publicados en la literatura. El hecho de analizar a pacientes de un único centro permite un estudio más homogéneo con regímenes de acondicionamiento o profilaxis de EICH similares. Así pues, es en este escenario en el que vamos a enmarcar los resultados del presente estudio.

En primer lugar, cabe recalcar algunas de las características de la serie global. De los 77 pacientes analizados, el 73% tenían más de 30 años siendo el grupo más numeroso entre los 30 y 39 años. Como es común a la mayoría de las series conocidas de segundo alo-TPH, la mayoría suelen presentar enfermedades oncohematológicas con un pronóstico muy pobre. En este estudio la mayor parte (52%) presentaban LMA, seguida de LLA y SMD en un 20,8% y 13% respectivamente. El porcentaje restante (14%) son otros tipos de patologías oncohematológicas menos prevalentes y con menos recaídas tras un primer trasplante. Por último, dentro de esta categoría cabe resaltar que ningún paciente recibió previamente un trasplante autólogo, hecho que podía haber presentado un factor negativo sobre la MSR.

En relación a los aspectos técnicos del segundo trasplante, la fuente utilizada mayoritariamente fue sangre periférica (88,3%). Esta fuente presenta una mayor disponibilidad debido a que el procedimiento de extracción es mucho más inocuo para el donante que el de médula ósea. La obtención de los progenitores hematopoyéticos a partir de médula ósea es un procedimiento que actualmente está en desuso por una serie de razones: es necesario realizarlo bajo condiciones

quirúrgicas y mediante un procedimiento anestésico siendo mucho más laborioso y doloroso para el donante que la obtención por sangre periférica. No obstante, en el estudio sí incluimos a los pacientes que recibieron SCU. Los grados de histocompatibilidad, así como el emparejamiento de sexo entre donante y receptor es un análisis meramente descriptivo que no influye en el objetivo de este trabajo, pero es oportuno mencionar que, el mismo número de pacientes (42,9%) presentaban un familiar HLA idéntico y haplo idéntico.

Respecto al régimen de acondicionamiento podemos diferenciar tres grupos; aquellos pacientes que recibieron un acondicionamiento mieloablatoivo (18,2%), no mieloablatoivo (77,9%) y los que no recibieron acondicionamiento (3,9%). En relación con los regímenes de acondicionamiento mieloablatoivo el 85% utilizó una terapia denominada mini TFB cuya composición presentaba Tiotepa (10 mg/kg, en 2 días), Busulfán IV (6,4 mg/kg, en 2 días) y fludarabina (150 mg/m<sup>2</sup>, en 3 días). Se ve reflejado que se utilizó la misma composición en dosis inferiores a la TFB: Tiotepa: 5mg/kg/día o 20mg/kg IV en 4 horas; Busulfán: 3,2mg/kg/día o 9,6mg/kg IV en 3 horas) y Fludarabina (50mg/kg/día o 150mg/m<sup>2</sup> IV en 1 hora).

Se debe tener en cuenta que, las condiciones basales de los pacientes del estudio eran sumamente delicadas, hecho que explica el mayor uso de terapias no mieloablatoivas. Estas condiciones eran una mayor edad, un peor estado general o comorbilidades asociadas significativas. Tras la implantación del protocolo de GETH en 2005 respecto a la modificación del régimen de acondicionamiento no mieloablatoivo, el régimen preferido utilizado fue fludarabina con timoglobulina, siendo el 27% de los pacientes los que recibieron esta terapia.

Este estudio refleja una alta tasa de injerto mieloide de la serie global. Se observó una rápida recuperación de neutrófilos, sobre todo entre la primera y la tercera semana en la gran mayoría de pacientes. Respecto al injerto plaquetar, alrededor del 65% de los pacientes recuperaron la serie plaquetar a partir del día 100. Con estos datos podemos concluir que el injerto mieloide presenta una tasa de recuperación más rápida que el plaquetar, tal y como también está descrito en la literatura de Rocha et al, 2004 y Laughlin et al 2004.

Son numerosos estudios que describen la aparición de EICH tras un trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos. En nuestro estudio cabe destacar que un número elevado de pacientes, en concreto 35 (45,6%) experimentaron una EICH aguda. El órgano principalmente afectado fue la piel. La mayor parte los pacientes presentaron un rash maculopapular, y un número inferior de ellos descamación o eritrodermia generalizada. El mismo número de pacientes padecieron de afectación hepática e intestinal. Además, debemos tener en cuenta que algunos pacientes experimentaron afectación de varios órganos. Por otra parte, 34 pacientes (44,2%) desarrollaron una EICH crónica, 21 de los cuales habían sufrido previamente una EICH aguda. Podemos deducir con ello que, aquellos pacientes que habían sufrido una EICH aguda tenían una mayor probabilidad de padecer una EICH crónica.

Treinta y tres pacientes fallecieron de una causa no relacionada con la recaída de la enfermedad, concretamente, 15 de ellos (46%) como consecuencia de una infección. Tan solo 5 pacientes (15%) fallecieron por EICH. Respecto a la MSR, la mortalidad precoz (durante los primeros 100 días post-trasplante) fue un tanto alarmante (26%) aumentando de manera exponencial hasta los 2 años, donde la curva de incidencia acumulada comenzó más o menos a estabilizarse llegando a los 3 y 5 años a un 59% y a un 63% respectivamente. Estos datos son extremadamente relevantes para poder realizar un análisis comparativo que reflejaremos más adelante.

Como hemos mencionado anteriormente, muchas de las enfermedades oncohematológicas estudiadas tienen como único tratamiento curativo el trasplante de células hematopoyéticas. No obstante, el primer intento de trasplante en algunos casos no es del todo eficaz y el paciente recae. Por ello, es necesario la realización de un segundo trasplante. Los pacientes tardaban una media dos años aproximadamente en sufrir una primera recaída. El primer alo-TPH que se realizó en este estudio fue un paciente con Leucemia Mieloide Aguda, cuyo segundo alo-TPH se realizó a los 24 días de haber realizado el primer trasplante.

Numerosos trabajos estudian la prevalencia de segundas recaídas a un segundo alo-TPH, como *Bosi et al* en 1997, *Chritopeit et al* en 2013 u otros que hemos mencionado en el apartado introductorio del trabajo. No obstante, prácticamente en ninguno de los mencionados todos sus participantes pertenecía al mismo centro como en este caso, dato que genera una mayor precisión a nuestro estudio. En relación con las recaídas, en 26 pacientes de los 77 pacientes (33,8%) se evidenció por tercera vez la enfermedad de base. Las recaídas ocurrían sobre todo en los primeros dos años tras haber recibido el segundo alo-TPH, a partir de este momento la curva aumentaba de manera progresiva donde a los 5 años la probabilidad de recaída era aproximadamente de un 37%. Es interesante también comparar las diferencias de tiempo existentes ente la primera y la segunda recaída en relación a aquellos que la experimentaron. En la siguiente tabla se puede observar de una manera más clara las diferencias entre ambas;

<b>Variables</b>	<b>Primera recaída (días)</b>	<b>Segunda recaída (días)</b>
Número de pacientes	77	26
Media	703	447
Mediana	377	298
Límite inferior	24	14
Límite superior	6732	24820

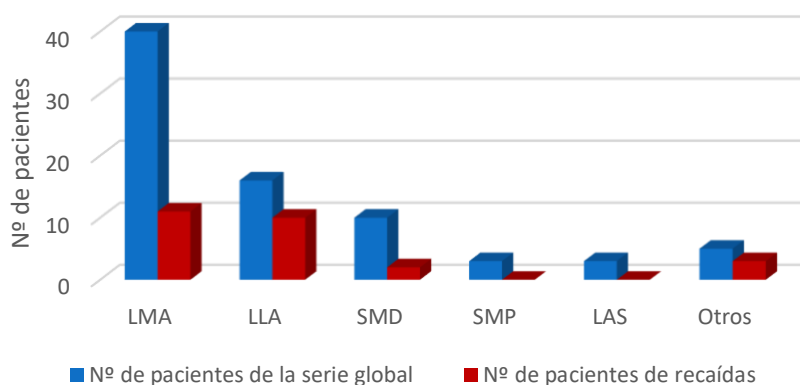
**Tabla 19** - Comparativa entre primeras y segundas recaídas

Se puede observar la mayor precocidad de recaída de la enfermedad tras el segundo trasplante. Esto puede explicarse por las condiciones de base que presentan los pacientes, su situación inmunológica y su peor estado general. Además, la enfermedad que mayor número de recaídas sufrió fue la leucemia mieloide aguda (42,3%). No obstante, un dato que se debe destacar es la alta tasa de recaídas que experimentó la LLA donde 10 de los 16 pacientes (el 62%) experimentaron esta segunda recaída. Debemos tener en cuenta que en la serie global había bastantes pacientes con estas dos enfermedades (el 52% padecían LMA y 20,8% de LLA) por lo que podemos definir de manera más concluyente la relación entre la patología y la recaída de estas dos enfermedades.

Por otra parte, todos los pacientes con Leucemia Mieloide Crónica y Mieloma Múltiple de nuestra serie global experimentaron recaída (ambas incluidas en la categoría de “Otros”). No obstante, el tamaño muestral de cada uno de ellos era bastante menor que el de la LMA y LLA por lo que no podemos relacionar de manera tan evidente en estos casos la relación entre las recaídas y la enfermedad de base. Los pacientes con Síndromes mieloproliferativos y Leucemias agudas secundarias no experimentaron recaídas, pero nos encontramos en la misma situación que las anteriormente mencionadas, el tamaño muestral de nuestra serie global respecto a estas dos enfermedades no es muy alto, por lo que no podemos obtener conclusiones definitivas.

Patología	Nº de pacientes de la serie global (%)	Nº de pacientes con recaídas (%)
Leucemia mieloide aguda	40 (52)	11 (42,3)
Leucemia linfoblástica aguda	16 (20,8)	10 (38,5)
Síndrome mielodisplásico	10 (13)	2 (7,7)
Síndrome mieloproliferativo	3 (3,9)	0 (0)
Leucemia aguda secundaria	3 (3,9)	0 (0)
Otros	5 (6,5)	3 (11,5)

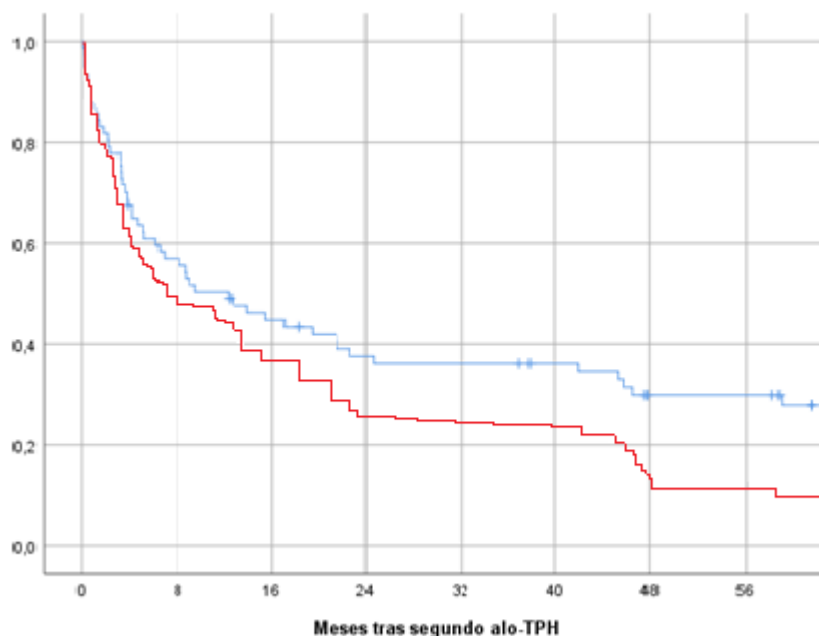
**Tabla 20** - Comparativa entre pacientes de la serie global y pacientes que experimentaron recaída



**Figura 17** - Comparativa entre número de pacientes de la serie global y número de pacientes que experimentaron recaídas en función de sus enfermedades. Con respecto a la MSR, la mortalidad precoz (durante los primeros 100 días) era del 25%, dato alarmante, ya que, significaba que los pacientes o habían recaído o habían fallecido. Para una mejor visualización y comparación de los resultados entre la supervivencia libre de enfermedad en contraposición con la supervivencia global debemos fijarnos en la siguiente tabla comparativa y gráfica superpuesta;

Tiempo	SLE estimada	SG estimada
12 meses	44%	47%
36 meses	27%	36%
60 meses	16%	28%

**Tabla 21** - Comparación de resultados entre supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global



**Figura 18** - Comparativa de resultados entre SLE y SG

Como podemos observar en la figura 18, la SLE al año es un poco inferior que la SG (diferencia del 3%). Este dato se justifica teniendo en cuenta que los pacientes recayeron en una media y mediana de tiempo alrededor de los dos años. Esto hace

que ambas líneas se fuesen espaciando mucho más entre el primer y el segundo año, lo que produjo una diferencia a los 3 años del 9% llegando a los 5 años con una diferencia del 12%.

Para finalizar, cabe destacar que la probabilidad de SLE a los 5 años fue del 16%, casi la mitad que la SG. Al finalizar el estudio, el 72% de los pacientes habían experimentado una recaída o habían fallecido por causa ajena a la enfermedad. Estos datos reflejan claramente el elevado número de recaídas, las delicadas condiciones referentes a la situación basal de los pacientes y la complejidad del tratamiento de estas enfermedades oncohematológicas.

## **9. CONCLUSIÓN**

Las conclusiones de este Trabajo de Fin de Grado, centrado en el análisis de una amplia serie de pacientes con enfermedades oncohematológicas en las que se realizó un segundo alo-TPH son las siguientes;

### **1. Sobre las características de la serie global**

- a. La enfermedad oncohematológica más prevalente que precisa de la realización de un segundo alo-TPH dado el elevado número de recaídas es la Leucemia Mieloblástica Aguda seguida de la Leucemia Linfoblástica Aguda.
- b. La fuente más utilizada fue la sangre periférica, debido a la mayor disponibilidad y facilidad en su obtención.
- c. El estudio muestra una alta tasa de injerto mieloide con una rápida recuperación de neutrófilos y una tasa de injerto plaquetar más lento.
- d. Como acondicionamiento se utilizó en la mayoría de los casos un régimen no mieloablatoivo con fludarabina y ATG.
- e. Como profilaxis de EICH se utilizó en la mayoría de los pacientes ciclosporina con curso corto de metrotexato.

### **2. Sobre el análisis de supervivencia**

- a. El 34% de los pacientes experimentaron una recaída tras el segundo alo-TPH. La enfermedad que más recayó fue la Leucemia Mieloblástica Aguda seguida de la Leucemia Linfoblástica Aguda.
- b. La mortalidad sin recaída precoz fue de un 26%. La principal causa de mortalidad sin recaída fueron las infecciones en una media de tiempo de 6 meses.
- c. La supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia global durante los primeros 2 meses era similar, a medida que avanzaba el tiempo la diferencia se hacía más notable debido a que la SLE cayó sobre todo en una media de tiempo 22 meses llegando a los 5 años a una SLE estimada del 16%.
- d. Al finalizar el estudio, tan solo el 27% de los pacientes permanecían vivos y libres de enfermedad.

## **10. BIBLIOGRAFÍA**

1. Simpson E, Dazzi F. Bone Marrow Transplantation 1957-2019. *Front Immunol.* 2019 Jun 5; 10:1246.
2. Ribatti D. Peter Brian Medawar and the discovery of acquired immunological tolerance. *Immunol Lett.* 2015 Oct; 167(2): 63-6
3. Bodmer W. Ruggero Ceppellini: A Perspective on His Contributions to Genetics and Immunology. *Front Immunol.* 2019 Jun 5; 10:1280
4. Garcia CM, Mumby PB, Thilges S, Stiff PJ. Comparison of early quality of life outcomes in autologous and allogeneic transplant patients. *Bone Marrow Transplant.* 2012 Dec; 47(12):1577-82
5. J.M Morales Jiméneez. *Pregrado de Hematología.* 4ª edición. Luzan 5 S.A; 2017
6. Orti G et al. Outcome of Second Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation after Relapse of Myeloid Malignancies following Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation: A Retrospective Cohort on Behalf of the Grupo Español de Trasplante Hematopoyetico. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2016 Mar; 22(3):584-8
7. Equipo de redactores y equipo de editores médicos de la Sociedad Americana Contra el Cáncer. Tipos de trasplantes de células madre y médula ósea [Internet]; Marzo 20, 2020. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/tratamiento/tratamientos-y-efectos-secundarios/tipos-de-tratamiento/trasplante-de-celulas-madre/tipos-de-trasplantes.html>
8. San Miguel J, Sanchez F: *Hematología, Manual Básico Razonado.* 4ª. Barcelona: Elsevier; 2015
9. Panch SR, Szymanski J, Savani BN, Stroncek DF. Sources of Hematopoietic Stem and Progenitor Cells and Methods to Optimize Yields for Clinical Cell Therapy. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2017 Aug; 23(8):1241-1249
10. Zhu X, Tang B, Sun Z. Umbilical cord blood transplantation: Still growing and improving. *Stem Cells Transl Med.* 2021 Nov; 10 Suppl 2 : S62-S74
11. Panch SR, Szymanski J, Savani BN, Stroncek DF. Sources of Hematopoietic Stem and Progenitor Cells and Methods to Optimize Yields for Clinical Cell Therapy. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2017 Aug; 23(8):1241-1249

12. Versluis J, Cornelissen JJ. Risks and benefits in a personalized application of allogeneic transplantation in patients with AML in first CR. *Semin Hematol*. 2019
13. Ramachandran V, Kolli SS, Strowd LC. Review of Graft-Versus-Host Disease. *Dermatol Clin*. 2019 Oct;37(4):569-582.
14. Ryan SO, Cobb BA. Roles for major histocompatibility complex glycosylation in immune function. *Semin Immunopathol*. 2012 May; 34(3):425-41
15. Bonifazi F, Barbato F, Ravaioli F, Sessa M, Defrancesco I, Arpinati M, Cavo M, Colecchia A. Diagnosis and Treatment of VOD/SOS After Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Front Immunol*. 2020 Apr 3; 11:489
16. Francke U, Pellegrino MA. Assignment of the major histocompatibility complex to a region of the short arm of human chromosome 6. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1977 Mar; 74(3):1147-51
17. Huugen D, Schouten HC, Bos GM. Advantages and limitations of (non-)myeloablative allogeneic stem cell transplantation. *Neth J Med*. 2002 May;60(4):162-9
18. Carreras, E. Guía de Trasplante de Médula ósea para el paciente. Fundación Josep Carreras; 2016. Recuperado de <https://www.fcarreras.org/es/guiatrasplante>
19. Sofía M. Álvarez. Mosaicismo y quimerismo. *Genotipia*. 2 de diciembre; Disponible en: <https://genotipia.com/mosaicismo-y-quimerismo/>
20. Lowsky R, Strober S. Establishment of Chimerism and Organ Transplant Tolerance in Laboratory Animals: Safety and Efficacy of Adaptation to Humans. *Front Immunol*. 2022 Feb 10; 13:805177
21. Toubai T, Sun Y, Reddy P. GVHD pathophysiology: is acute different from chronic? *Best Pract Res Clin Haematol*. 2008 Jun;21(2):101-17
22. Thomas G. Gross. EE. UU. Trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas en pediatría (PDQ) - Versión para profesionales de salud. Instituto Nacional del Cáncer; Actualizado 20 de enero 2023. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/tipos/infantil/trasplante-celulas-madre-pro/alogenico>
23. Riera L, Koziner B. Infusiones de linfocitos de dador como inmunoterapia adoptiva en pacientes con neoplasias hematológicas recaídos post trasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas [Donor lymphocyte

- infusions as adoptive immunotherapy in patients with relapsed hematologic neoplasms post-allogeneic transplant of hematopoietic progenitor cells]. *Medicina (B Aires)*. 2000; 60(2):259-69.
24. Drobyski WR et al. Salvage immunotherapy using donor leukocyte infusions as treatment for relapsed chronic myelogenous leukemia after allogeneic bone marrow transplantation: efficacy and toxicity of a defined T-cell dose. *Blood*. 1993 Oct 15; 82(8):2310-8
  25. Shaw BE et al. Outcome of second allogeneic transplants using reduced-intensity conditioning following relapse of haematological malignancy after an initial allogeneic transplant. *Bone Marrow Transplant*. 2008 Dec; 42(12):783-9
  26. Eapen M et al. Second transplant for acute and chronic leukemia relapsing after first HLA-identical sibling transplant. *Bone Marrow Transplant*. 2004 Oct; 34(8):721-7
  27. Webster JA, Luznik L, Gojo I. Treatment of AML Relapse After Allo-HCT. *Front Oncol*. 2021 Dec 16; 11:812207
  28. Maurer SM et al. Infectious complications after second allogeneic hematopoietic cell transplant in adult patients with hematological malignancies. *Bone Marrow Transplant*. 2022 Dec; 57(12):1820-1826
  29. Pessach I, Tsirigotis P, Nagler A. The gastrointestinal tract: properties and role in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Expert Rev Hematol*. 2017 Apr; 10(4):315-326
  30. Biernat MM, Urbaniak-Kujda D, Dybko J, Kapelko-Słowik K, Prajs I, Wróbel T. Fecal microbiota transplantation in the treatment of intestinal steroid-resistant graft-versus-host disease: two case reports and a review of the literature. *J Int Med Res*. 2020 Jun; 48(6):300060520925693
  31. Patel P, Robinson PD, Baggott C, Gibson P, Ljungman G, Massey N, Ottaviani G, Phillips R, Revon-Rivière G, Treister N, White M, Cabral S, Dupuis L, Sung L. Clinical practice guideline for the prevention of oral and oropharyngeal mucositis in pediatric cancer and hematopoietic stem cell transplant patients: 2021 update. *Eur J Cancer*. 2021 Sep; 154:92-101
  32. Carreras E, Dufour C, Mohty M, Kröger N, Averbuch D. Bacterial Infections. *The EBMT Handbook: Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies* 7th ed. Cham (CH): Springer; 2019. Chapter 36.

33. Narimatsu H, Kami M. Management of fungal infections following allogeneic stem cell transplantation. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2008 Jun;6(3):373-84
34. Bergeron A et al. Mycobacterial infections in adults with haematological malignancies and haematopoietic stem cell transplants: guidelines from the 8th European Conference on Infections in Leukaemia. *Lancet Infect Dis.* 2022 Dec; 22(12): e359-e369
35. Rovira M, Camps IR. Infecciones en el trasplante de progenitores hematopoyéticos [Infections in stem cell transplantation]. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2007 Aug-Sep;25(7):477-8
36. Acs DAN. Efectos secundarios de trasplante de células madre o médula ósea [Internet]. American Cancer Society. 20 de 2020; Disponible en: <https://www.cancer.org/es/tratamiento/tratamientos-y-efectos-secundarios/tipos-de-tratamiento/trasplante-de-celulas-madre/donantes.html>
37. Eftychidis I, Sakellari I, Anagnostopoulos A, Gavriilaki E. Endothelial dysfunction and vascular complications after allogeneic hematopoietic cell transplantation: an expert analysis. *Expert Rev Hematol.* 2021 Sep;14(9):831-840
38. Jiang H, Fu D, Bidgoli A, Paczesny S. T Cell Subsets in Graft Versus Host Disease and Graft Versus Tumor. *Front Immunol.* 2021 Oct 5; 12:761448
39. Danylesko I, Shimoni A. Second Malignancies after Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Curr Treat Options Oncol.* 2018 Feb 8;19(2):9
40. Goyal RK, Goyal M, Sankaranarayan K. Grading acute graft-versus-host disease: time to reconsider. *Pediatr Transplant.* 2015 May;19(3):252-4
41. Tanaka K, Sullivan KM, Shulman HM, Sale GE, Tanaka A. A clinical review: cutaneous manifestations of acute and chronic graft-versus-host disease following bone marrow transplantation. *J Dermatol.* 1991 Jan;18(1):11-7
42. Martin PJ, Weisdorf D, Przepiorka D, Hirschfeld S, Farrell A, Rizzo JD, Foley R, Socie G, Carter S, Couriel D, Schultz KR, Flowers ME, Filipovich AH, Saliba R, Vogelsang GB, Pavletic SZ, Lee SJ; Design of Clinical Trials Working Group. National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: VI. Design of Clinical Trials Working Group report. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2006 May;12(5):491-505

43. Mrsić M et al. Second HLA-identical sibling transplants for leukemia recurrence. *Bone Marrow Transplant.* 1992 Apr;9(4):269-75
44. Bosi A et al. Acute Leukemia Working Party of the European Blood and Marrow Transplant Group. Second allogeneic bone marrow transplantation in acute leukemia: results of a survey by the European Cooperative Group for Blood and Marrow Transplantation. *J Clin Oncol.* 2001 Aug 15; 19(16):3675-84
45. Shaw BE et al. Outcome of second allogeneic transplants using reduced-intensity conditioning following relapse of hematological malignancy after an initial allogeneic transplant. *Bone Marrow Transplant.* 2008 Dec;42(12):783-9
46. Eapen M et al. Second transplant for acute and chronic leukemia relapsing after first HLA-identical sibling transplant. *Bone Marrow Transplant.* 2004 Oct; 34(8):721-7
47. Bosi A et al. Second allogeneic bone marrow transplantation in acute leukemia: a multicenter study from the Gruppo Italiano Trapianto Di Midollo Osseo (GITMO). *Leukemia.* 1997 Mar;11(3):420-4
48. Christopheit M et al. Second allograft for hematologic relapse of acute leukemia after first allogeneic stem-cell transplantation from related and unrelated donors: the role of donor change. *J Clin Oncol.* 2013 Sep 10;31(26):3259-71
49. McIver ZA et al. Second hematopoietic SCT for leukemia relapsing after myeloablative T cell-depleted transplants does not prolong survival. *Bone Marrow Transplant.* 2013 Sep;48(9):1192-7

# SUPERVIVENCIA TRAS UN **SEGUNDO ALO-TPH** EN ENFERMEDADES ONCOHEMATOLÓGICAS



Autora: Marina Balastegui Martín  
Director: Dr. Juan Montoro Gómez  
Junio 2023

## Hipótesis

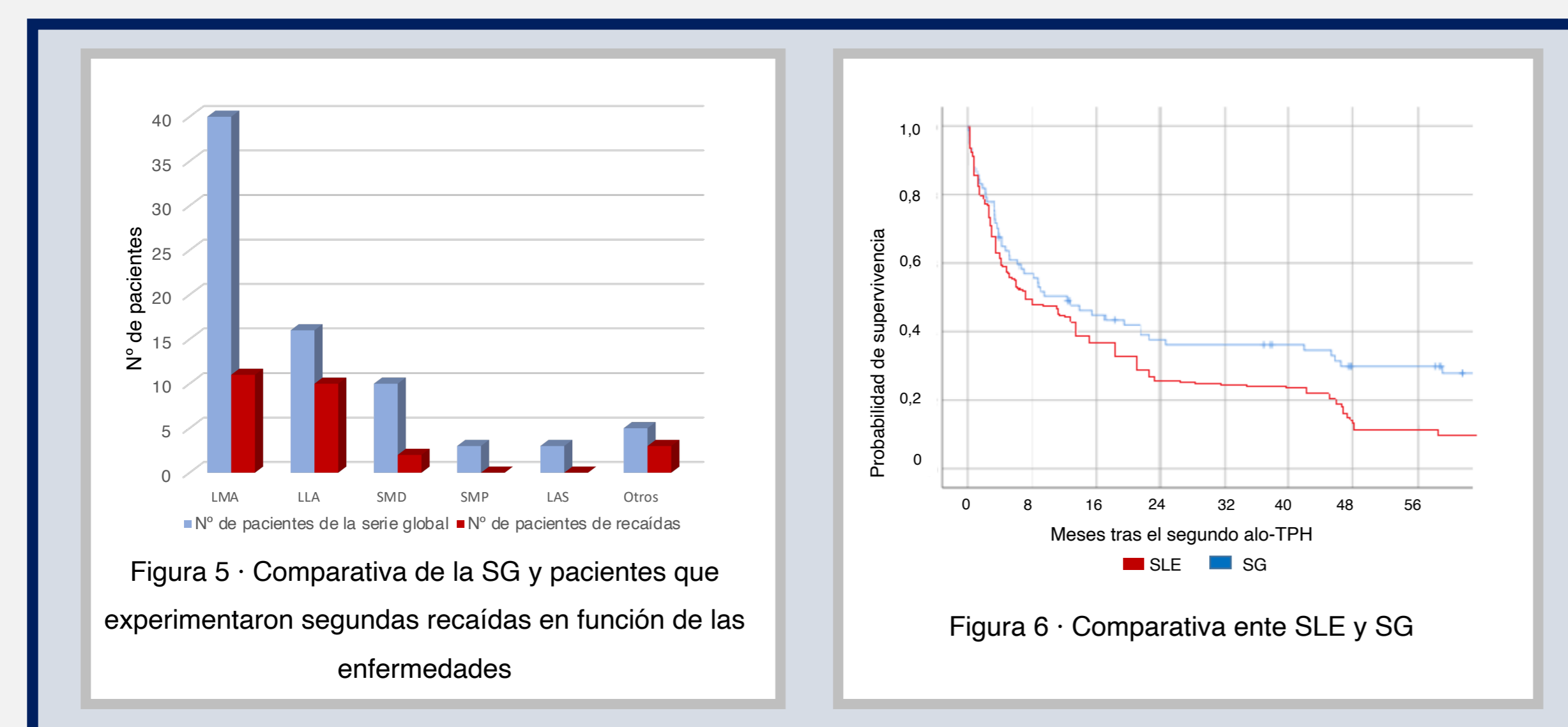
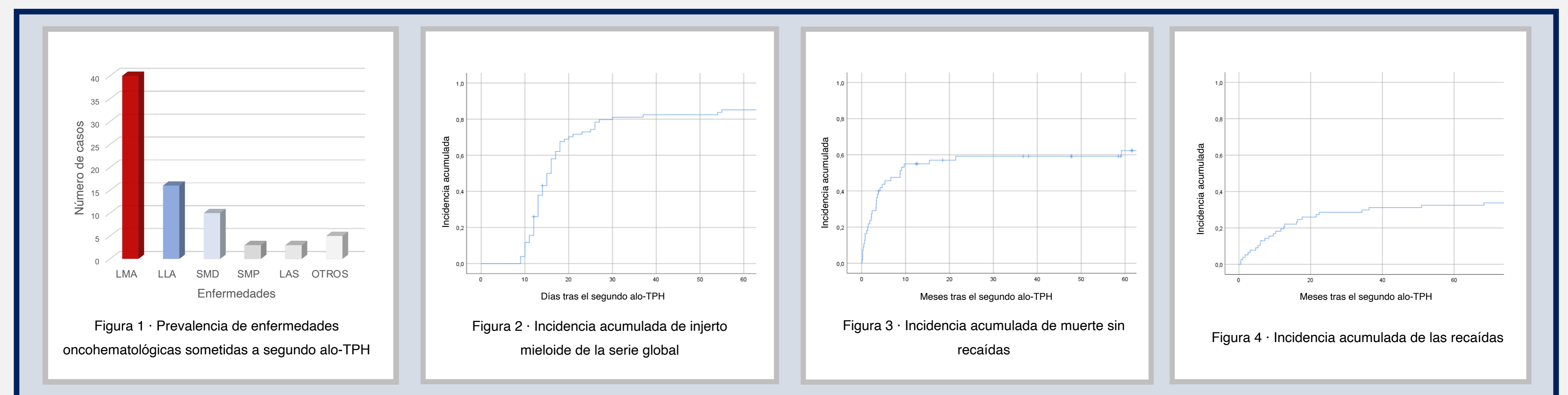
El trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (**alo-TPH**) constituye una opción terapéutica con elevado potencial curativo para pacientes con enfermedades hematológicas malignas. Sin embargo, la **principal causa de muerte** de este procedimiento son las **recaídas**. En ciertas situaciones, puede ser necesario un **segundo alo-TPH**, como opción de rescate.

## Material y métodos

-Se incluyeron **77 pacientes** con diferentes enfermedades oncohematológicas malignas a los que se les realizó un 2º alo-TPH entre **junio 2000 hasta julio 2022** en el Hospital Universitario y Politécnico La Fe de Valencia.

-Para el **análisis de supervivencia** se utilizó el método de **Kaplan-Meier** y se compararon mediante la **prueba de log-rank**.

## Resultados



- En el **88%** de los procedimientos se utilizó **sangre periférica** como fuente para el alo-TPH.
- El **27%** de los pacientes recibieron un **régimen de acondicionamiento** basado en **fludarabina y ATG**.
- En un **31,2%** de los pacientes se utilizó como **profilaxis para la enfermedad injerto contra huésped (EICH)** **Ciclosporina + curso corto de Metotrexato**.
- La **EICH aguda y crónica** se produjo en un **45,6 %** y en un **44,2%** de los pacientes, respectivamente.

## Discusión

- El **injerto mieloide** presentó una tasa de recuperación **más rápida** que el plaquetar.
- Aquellos pacientes que habían sufrido una **EICH aguda** tenían una **mayor probabilidad** de desarrollar una **EICH crónica**.
- A pesar de realizar un segundo alo-TPH, el **27,5%** de las **leucemias mieloides agudas**, y **62,5%** de las **leucemias linfoblásticas agudas** recayeron.

## Conclusiones

1. La **recaída** sigue siendo la principal causa de fracaso terapéutico al segundo alo-TPH.
2. La principal causa de **mortalidad sin recaída** fueron las **infecciones**.
3. Aproximadamente, **un cuarto** de los pacientes permanecían **vivos y libres de enfermedad** tras un segundo alo-TPH

## Bibliografía



## Glosario de abreviaturas

