

REVISIÓN LITERARIA SOBRE EL TRASPLANTE DE CÉLULAS MADRE HEMATOPOYÉTICAS, OPCIONES PARA MEJORAR LA ASIMILACIÓN Y SU IMPACTO EN LA SUPERVIVENCIA DE LOS PACIENTES

LAURA ALEJANDRA LAMBIS LOAIZA¹

Recibido para publicación: 01-10-2018 - Versión corregida: 17-07-2019 - Aprobado para publicación: 20-07-2019

Lambis-Loaiza LA. **Revisión literaria sobre el trasplante de células madre hematopoyéticas, opciones para mejorar la asimilación y su impacto en la supervivencia de los pacientes.** *Arch Med (Manizales)* 2019; 19(2):407-19. DOI: <https://doi.org/10.30554/archmed.19.2.2775.2019>

Resumen

El trasplante de células madre hematopoyéticas resulta un procedimiento muy beneficioso para el tratamiento de enfermedades hematológicas en las cuales la única posibilidad de cura es por medio de este método. Para realizar el trasplante existen varias opciones: trasplante autólogo y alogénico. Existen complicaciones que han tratado de evitarse adoptando medidas que en algunas ocasiones han resultado exitosas. El beneficio que este procedimiento representa ha hecho que sea adoptado por muchas personas y ha llevado al aumento de donantes a nivel mundial.

Palabras clave: células madre, trasplante autólogo, trasplante homólogo.

Literary review on the transplantation of hematopoietic stem cells, options to improve the assimilation and its impact on the survival of patients

Summary

Hematopoietic stem cells transplantation is a very beneficial procedure for the treatment of hematological diseases in which the only possibility of cure is by this method. There are several options to perform the transplant: autologous and allogeneic transplant. There are complications that have been trying to avoid adopting measures that have

Archivos de Medicina (Manizales) Volumen 19 N° 2, Julio-Diciembre 2019, ISSN versión impresa 1657-320X, ISSN versión en línea 2339-3874, Lambis Loaiza L.A.

1 Estudiante de Medicina. Universidad Pontificia Bolivariana, Calle 78 B No 72 A 109 Robledo, Escuela de Ciencias de la Salud, Facultad de Medicina. Medellín, Colombia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1700-318X>. Correo e.: laura.lambis@upb.edu.co.

sometimes been successful. The benefit that this procedure represents has made it adopted by many people and has led to the increase of donors worldwide.

Key words: *stem cells, transplantation, autologous, homologous.*

Introducción

El trasplante de células madre hematopoyéticas es una ayuda muy importante para aquellos individuos que sufren enfermedades hematológicas, tales como síndrome mielodisplásico, leucemia mieloide aguda o síndromes constitucionales de médula. Muchos de los trastornos que sufren las personas se deben a alteraciones cromosómicas las cuales ya están establecidas y por tanto con este procedimiento se intenta mejorar la calidad de vida de los implicados [1]. Se tiene como opciones 2 tipos de trasplantes:

1. **Autólogo:** en el cual el paciente dona sus células madre de la médula para él mismo.
2. **Alogénico:** el paciente recibe un injerto de células madre de un donante sano.

Para poder comprender mejor el procedimiento, es importante tener claro el concepto de Antígeno Leucocitario Humano (HLA); este es un sistema que está organizado bajo determinantes genéticos y que son de vital importancia para la regulación inmune, transfusiones y trasplantes, los genes de este sistema se localizan en el Complejo mayor de Histocompatibilidad (MHC) ubicado en el cromosoma 6 y se divide en clase I y clase II, la importancia radica en que se contribuye a reconocer los antígenos propios y no propios frente a una respuesta inmune dada por un estímulo antigénico [2]. Como es importante la evaluación del HLA del donante y el receptor, el programa Nacional de Donantes de Médula registra que los donantes sin parentesco con un HLA 8/8 de compatibilidad está disponible en 51% para personas blancas, 30% de los hispanos, 20% de los asiáticos y 17% de afroamericanos; por

lo tanto 30% de las personas que requieren de trasplante de células madre hematopoyéticas carecen de un donante adecuado [3]; además, según el Registro Europeo de Células Madre Hematopoyéticas, para el 2012 el trasplante alogénico era utilizado en un 42% [4]. En las bases de datos utilizadas se presentaron dificultades al momento de encontrar sobre epidemiología en Latinoamérica, sin embargo, un estudio cross-sectional realizado en Brasil por Esteves et al. habla sobre la toxicidad y supervivencia luego de trasplante de cordón umbilical y trasplante alogénico, aunque más mortalidad en los pacientes con donadores haploidénticos se llega a la conclusión que ambos tipos de trasplantes pueden utilizarse a pesar de la toxicidad que puedan causar [5].

Las comorbilidades y tipo de malignidad hematológica que presenta el paciente hace que se prefiera un tipo de trasplante sobre otro, el trasplante de cordón umbilical para tratar ciertos desórdenes hematológicos ha incrementado, sobre todo como alternativa cuando no se tiene un donante no relacionado emparejado o cuando el trasplante de células madre es necesario de manera inmediata, sin embargo, hay cierta dificultad al momento de la recuperación y un riesgo alto de mortalidad en los primeros momentos luego de realizado el trasplante, por lo que es de vital importancia saber cuáles son las condiciones de la enfermedad y el riesgo de recaída de la misma para así poder hacer una mejor elección del donante y del tipo de trasplante a realizar. Por lo anterior, se han realizado estudios en donde se ha planteado el uso de células madre mesenquimales, las cuales pueden obtenerse de diferentes tejidos, inducen diferentes citoquinas, tienen la capacidad de regenerarse, diferenciarse en células del linaje mesodérmico y aún más importante,

ser un gran soporte para la hematopoyesis [6,7]. Dentro de las variantes para trasplante se encuentra el autólogo en donde se puede utilizar regímenes de tratamiento a dosis altas, y el alogénico dentro del cual el trasplante de cordón umbilical es una de sus variantes, y en este tipo de trasplante se pueden usar dosis altas de tratamiento y posee un efecto antitumoral alogénico [8].

Actualmente, según la Organización Mundial de la Salud (OMS) las hemoglobinopatías hereditarias más comunes son la β -talasemia y la enfermedad de células falciformes, dentro del reporte también hacen referencia que aproximadamente 5% de la población mundial contiene los genes para estas patologías y se tiene establecida la epidemiología de las mismas [9]. Según lo anterior como otra alternativa para tratar enfermedades malignas hematológicas, así como desórdenes hematológicos no malignos, se encuentra el uso de células madre alogénicas el cual ha venido incrementando en diferentes países ya que la disponibilidad de donantes alternativos ha mejorado, así como las indicaciones para hacer el trasplante; el éxito de este procedimiento radica en el uso de las células madre alogénicas haploidénticas y que se acompaña con el nuevo término de “todos tienen un donante” que se viene adoptando últimamente [10]. El trasplante haploidéntico se usa como alternativa a un trasplante compatible con HLA en el que se tiene la posibilidad de tener hasta un 50% de compatibilidad, y se aumenta el número de donadores potenciales en una familia [11]. En Estados Unidos el Programa Nacional de Donantes de Médula tiene 10.5 millones de voluntarios adultos y 200.000 unidades de sangre de cordón umbilical, según datos de 2014, aunque a veces es difícil poder correlacionar de manera adecuada el donante con el receptor, el tener tantas personas en una base de datos hace del procedimiento algo más viable [12].

Este artículo entonces pretende exponer revisiones de la literatura sobre el trasplante de

células madre linfohematopoyéticas, con una breve explicación de los tipos de trasplante que hay, la importancia que este conlleva para la salud de las personas, cuáles son sus riesgos y beneficios, y por último y más importante, cómo se podría mejorar la asimilación de dichos trasplantes para mejorar la calidad de vida.

Se obtuvo la información de bases de datos como PubMed y Scielo, con respecto a los términos de MeSH lo que se hizo fue usar términos alusivos al tema a tratar en el artículo y con esto dar un abrebocas sobre la temática.

Importancia del procedimiento

Para realizar el trasplante de células madre hematopoyéticas, lo principal y más importante es elección del donante, considerando que, por ejemplo, para un trasplante alogénico es necesario que los hermanos tengan un HLA exacto. De acuerdo al tipo de donante se tienen varios términos como lo son donante hermano el cual incluye HLA de hermanos y gemelos idénticos, pero no hermanos con incompatibilidades del HLA; Los trasplantes de donantes no relacionados incluyen Trasplante de Células Madre Hematopoyéticas (TCMH) de donantes no relacionados con sangre periférica y médula ósea como fuente de células madre, pero no TCMH de sangre del cordón umbilical [13]. El éxito del TCMH con donantes no relacionados está muy influenciado por el grado de compatibilidad HLA entre el donante o la unidad de sangre del cordón umbilical y el receptor, y es importante saber que un donante adulto óptimo para trasplante coincidirá con el receptor en el HLA-A, HLA-B, HLA-C y loci HLA-DRB1 [12,14]; hay estudios que soportan el hecho de que si no se puede identificar un donante con emparejamiento 10/10 de los alelos, se podría hacer elección de alguno con tasa de emparejamiento erróneo de HLA-DQB1 aislado 8/8; por el contrario que si es un donante emparentado hay menos

riesgo de tener los efectos adversos y eso se logró demostrar en varias investigaciones [15]. El desajuste en solo un loci reduce la supervivencia a 5 años en 8%, pero puede llegar a considerarse adecuado en algunas situaciones clínicas en donde la terapia post-trasplante da una esperanza de curación [9]. Tan solo el 30% de los pacientes tendrán un hermano compatible, por lo que se intenta buscar un donante no emparentado, aunque se posee el riesgo de tener enfermedad de injerto vs huésped y además hay más riesgo de mortalidad y morbilidad [14,16]

Para el trasplante de sangre de cordón umbilical se realizan niveles de antígenos de HLA-A y HLA-B para la coincidencia entre el donante y el receptor, además de unos niveles de HLA-DRB1 de alta resolución. En este caso un emparejamiento completo de todos los loci sería de 6/6, en algunas situaciones no se tiene en cuenta que puede aparecer un desajuste en 2 loci para este tipo de procedimiento ya que esta situación representa menos del 5% de los trasplantes de sangre de cordón umbilical por lo que se refleja la preferencia clínica para evitar estos desajustes, y adicionalmente este tipo de trasplantes no son tan utilizados [12]. Los pasos a seguir para un trasplante de este tipo son muy específicos, primero se tienen regímenes para la elección de la unidad de sangre de cordón umbilical a usar, en la cual como ya se ha mencionado se hacen estudios sobre el HLA tanto del donante como el receptor, además de un examen adicional que son los Anti-HLA cuya presencia en el receptor predice menor supervivencia, tras afectar neutrófilos y plaquetas del injerto; es por esto que si el receptor presenta altos niveles de Anti-HLA el trasplante de cordón umbilical debería evitarse. Como siguiente paso para la realización de este tipo de procedimientos es la elección del donante y, por último, los regímenes de acondicionamiento que se realizan en el paciente para el trasplante [17]. Dentro de los regímenes de acondicionamiento para el paciente, el estudio realizado por Han et

al. sobre pacientes con leucemia revela que se les administra lo siguiente: Bisulfan, Citarabina y Ciclofosfamida. Más adelante a los pacientes de dicho estudio se les da Globulina antitumoral y factor estimulante de colonias de granulocitos, esto da una idea de todo el proceso que se les realiza a aquellas personas aptas para el tratamiento y además de que para las diferentes patologías hematológicas se tienen regímenes que seguir [18]. No todos los regímenes de acondicionamiento usan los mismos medicamentos, pueden variar de acuerdo a la patología de base del paciente.

De igual manera un estudio revela que hay 32 millones de personas potencialmente donantes que no están relacionadas con las posibles personas que recibirán dicho trasplante y esto podría ser de gran ayuda para las personas de edad avanzada debido a que sus hermanos también son mayores y por su edad poseen más comorbilidades que de cierta manera no permitirían que se realizara dicho procedimiento. En un estudio realizado en China se evidenció que el trasplante de células madre alogénico era de las mejores opciones por varias razones dentro de las cuales están la expansión del grupo de donantes ya que el banco de donantes voluntarios y el banco de sangre de cordón umbilical no relacionados se ampliaron; la otra razón es que los pacientes que se eligen para el procedimiento aumentaron debido al nuevo concepto de "todos tienen un donante" mencionado anteriormente, esto permite que los pacientes mayores pueden recibir regímenes de acondicionamiento a menores intensidades, lo cual es una gran ventaja, y hay soportes de que la globulina antitumoral, aún en dosis no establecidas, contribuye a la reducción significativa de la enfermedad injerto vs huésped, sin embargo si se encuentra en dosis altas puede llevar a altas recurrencias de infecciones y recaídas [19,20].

Se debe entonces tener en cuenta los siguientes criterios para realizar el trasplante de células madre (Tabla 1) [13]:

Tabla 1. Criterios de realización de trasplante de células madre.

- Función del órgano pre-trasplantado
- Enfermedad subyacente
• Enfermedad cardíaca
• Enfermedad pulmonar
• Diabetes mellitus
• Enfermedad psiquiátrica
• Obesidad
• Infecciones
• Entre otros
- Tipo de donante
• Donante compatible no emparentado
• Donante compatible emparentado
• Donante emparentado no compatible

**Se realizó por los autores en base a estudios realizados por Passweg et al.

Además, a los pacientes dependiendo de su condición se les puede aplicar un régimen mieloablativo, el cual consiste en destruir las células hematopoyéticas del paciente con radioterapia y/o quimioterapia a grandes dosis para así poder reemplazar el tejido enfermo por uno sano que le donarán, o un régimen no mieloablativo que utiliza radioterapia y/o quimioterapia a dosis reducida y no tiene tantos efectos tóxicos [22,23]. Los regímenes mieloablativos han indicado menos tasa de mortalidad y menos riesgo para la adquisición de infecciones, pero con respecto al efecto del injerto vs leucemia, se ha visto que puede haber recaída [21].

Al hacer el estudio para el trasplante es muy importante tener en cuenta que el antígeno leucocitario humano (HLA) de donadores hermanos idénticos están disponibles para el 25% de los pacientes por lo que conlleva a dificultades para realizar el procedimiento, por eso se han venido desarrollando diferentes alternativas ya mencionadas anteriormente para ampliar la posibilidad de realizar trasplante a toda persona que lo necesite [18]. Entonces para poder realizar el injerto de células madre hematopoyéticas se depende en gran medida del ambiente de la médula ósea debido a que ésta es altamente especializada, luego al in-

teractuar con los receptores correspondientes en las células madre hematopoyéticas, todos los factores expresados en las células de soporte de éstas, ayudan a regular la proliferación, autorregulación y diferenciación de las células madre hematopoyéticas; dentro de los factores de soporte se encuentran los lipocitos, células endoteliales, reticulocitos y osteoblastos [24].

Dentro de las muchas patologías que se encuentran para tratar con el trasplante de células madre, el síndrome mielodisplásico (MDS) cubre un grupo de trastornos clonales refractarios los cuales se caracterizan por hematopoyesis ineficaz, citopenia periférica y un aumento en el riesgo de progresión a Leucemia mieloide aguda. La única opción de tratamiento es el trasplante alogénico y para poder realizarlo se tienen en cuenta factores de riesgos que tenga el paciente para llegar a predecir resultados, en este caso en específico se tiene en cuenta edad del paciente, la cantidad de células blásticas en médula ósea, cantidad de células MDS, presencia de citopenias y anormalidades citogenéticas [25,26]. No es un problema si el paciente no tiene un donante emparentado porque el tamizaje del HLA ha permitido que se encuentren donantes no relacionados por lo que los pacientes se pueden beneficiar de trasplante de sangre de cordón umbilical no relacionado, donante no relacionado desajustado o donantes haploidénticos [27,28].

Todo esto demuestra que dependiendo de la enfermedad que se vaya a tratar usando el trasplante de células madre hematopoyéticas, se tiene un cuidado especial y regímenes muy bien establecidos los cuales son indispensables seguir y así conseguir un resultado beneficioso.

Riesgos y beneficios

Uno de los mayores riesgos son las complicaciones post trasplante y las infecciones adquiridas por la supresión inmune que tienen los pacientes, considerando que lo que se

busca es que luego de realizar el tratamiento los pacientes puedan adquirir tanto injertos de neutrófilos como de plaquetas [18]. Para la clasificación de infecciones se tienen 3 momentos de acuerdo a los días postrasplante [29]:

- Los primeros 30 días hay susceptibilidad a infección por bacilos gram negativos.
- Los primeros 100 días hay riesgo de aspergilosis.
- Entre los días 101 a 365 hay riesgo de infección por virus herpes.

El trasplante que usa donantes haploidenticos no solo se ha venido usando para procedimiento en estado avanzado sino también para etapas tempranas de la enfermedad, y este tipo de trasplante anteriormente mencionado, con este tipo de pacientes hace que los riesgos sean menores en comparación con el uso de sangre de cordón umbilical no relacionada con hermanos idénticos que ha venido disminuyendo debido a sus riesgos [13].

El trasplante alogénico que se usa en pacientes pediátricos para tratar la Leucemia linfoblástica aguda (ALL) así como para tratar esta patología en adultos que están en etapa de remisión 1 y 2, sigue siendo el de mayor uso debido a que es una de las malignidades hematológicas más difíciles de tratar, sin embargo el relapso por leucemia luego del procedimiento es una de las mayores causas de muerte con un 46% en personas no emparentados y 57% en hermanos con HLA idéntico [18,30,31,32]. En los primeros días luego del trasplante se puede encontrar Citomegalovirus (CMV) incluso cuando al paciente se le ha dado Ganciclovir y Aciclovir como profilaxis, esto debido a que uno de sus efectos es generar mielosupresión por lo que el paciente es más susceptible a las infecciones [33,34]; el Letemovir a dosis establecidas se ha encontrado que tiene un buen efecto en evitar viremia por CMV además de que genera baja toxicidad [35]. Las tasas de supervivencia en la leucemia linfocítica aguda refractaria oscilan entre 7%-24% [36].

La bacteriemia también se encuentra como una de las complicaciones luego del trasplante de células madre hematopoyéticas; en un estudio se compararon 2 tipos diferentes de pacientes que recibieron profilaxis con Levofloxacina, estos eran pacientes con ALL y pacientes que estaban en proceso de trasplante de células madre y demostró que con respecto a la ALL hubo un descenso en los casos de bacteriemia con respecto a aquellos sometidos al procedimiento de trasplante [37]. También la susceptibilidad a infecciones virales, bacterianas y fúngicas puede ser dada por una hipogamaglobulinemia en los pacientes sometidos a trasplante por lo que se hace profilaxis con inmunoglobulinas intravenosas [38].

Una de las mayores consideraciones para realizar el trasplante de células madres hematopoyéticas es el de proporcionar al paciente una inmunosupresión efectiva mientras se crea suficiente injerto de la médula ósea del donante. Lo anterior se vio evidenciado en un reporte de caso en el cual se trató a una paciente con Anemia Sideroblástica, en la cual el régimen normal para la inmunosupresión se cambió por bisulfan, fluradarabina y alemtuzumab para así poder disminuir las toxicidades relaciones con el trasplante y lograr un injerto estable [39]. Así como el trasplante de células madre contribuye en el mejoramiento de la calidad de vida de muchas personas como una opción terapéutica, hay una patología en la cual el único tratamiento es realizar este procedimiento y es la Mielofibrosis primaria, los resultados luego del trasplante evidencian un gran avance si se tiene un mejor control pretrasplante de la enfermedad, regímenes más estrictos pero cuidadosos y a largo plazo tener un mejor cuidado; sin embargo las tasas de muerte son altas porque puede reaparecer la enfermedad subyacente o por aparición de la enfermedad injerto vs huésped [40].

Como el régimen de inmunosupresión es tan estricto, se ha evidenciado también que una de las complicaciones luego de los tras-

plantes de médula ósea es la deficiencia de vitamina D, la cual tiene mucha relación con la hematopoyesis, el sistema inmune y la homeostasis del calcio, la cual lleva a fracturas y osteoporosis; la deficiencia del hueso ocurre 6 meses postrasplante. Se tienen entonces algunas explicaciones del porqué disminuye la Vitamina D en los pacientes y lo primero son los inmunosupresores como la Ciclosporina A y los corticosteroides, luego también se encuentra la dieta baja en Vitamina D y por último la falta de exposición solar. La vitamina D se ha utilizado para tratar enfermedades malignas, así como para modular la respuesta inmune en el trasplante alogénico [41,42].

Sin importar que muchos de los resultados previos al procedimiento hayan sido positivos en compatibilidad para realizarlo, no debe descartarse la posibilidad de que luego de realizar el trasplante haya riesgo de rechazo lo cual genere complicaciones en los pacientes e incluso la muerte. Un estudio sobre pacientes con enfermedad de células falciformes revela el hecho de que el inusual entorno inmunohematológico que se genera al realizar el trasplante puede llevar a una hemólisis inmediata y a largo plazo una supresión de glóbulos rojos debido a que los leucocitos residuales del receptor generan aloanticuerpos contra los antígenos de células rojas del donante o viceversa [43].

Por ejemplo, en la enfermedad injerto vs huésped una de las complicaciones crónica más importante es la Bronquiolitis obliterante que resulta de la reacción inmune en las terminaciones aéreas de los pulmones que lleva a un remodelamiento fibrótico y concluye con oclusión de la vía aérea [44]. Así como estas complicaciones, las diferentes enfermedades hematológicas conllevan distintas consecuencias y es por ello que tanto los pacientes como sus familias deben estar preparados para afrontarlas. Los avances en poder correlacionar pacientes con donadores que no son familiares, han generado mucha expectativa y gran posibilidad de que se lleven a cabo los

procedimientos, que los pacientes se curen de enfermedad y puedan mejorar su calidad de vida. Con respecto a lo anterior hay un estudio reciente hecho por Handgretinger et al. en donde se evalúa la posibilidad futura de usar la células linfocíticas T que expresan el receptor $\gamma\delta$ ya que no es alorreactivo y en ese caso no induciría la enfermedad de injerto vs huésped y por el contrario presenta actividad anti infección y anti leucemia por lo que se están desarrollando nuevos estudios para aprender sobre la funcionalidad total de estos [45].

El mieloma múltiple es la segunda causa de malignidades hematológicas más frecuentes en el mundo, representando el 10% de ellas y una de las alternativas para tratar la enfermedad consta del trasplante autólogo de células madres hematopoyéticas, y el otro componente para tratar esta enfermedad son altas dosis de quimioterapia. Cuando la PCR se mantiene elevada persistentemente con episodios febriles al quinto día con tratamiento antibiótico puede indicar un desenlace fatal en cuanto respecta el postrasplante por episodios febriles neutropénicos; en un estudio realizado concluyen entonces que una evaluación seriada de la PCR puede llegar a ser valiosa para el diagnóstico precoz de infecciones en niños neutropénicos febriles, y además ha permitido lograr diferenciar esto de una infección bacteriana, así como de otras causas de fiebre [46].

Si bien se han abordado muchas complicaciones con respecto al trasplante, es muy importante resaltar el hecho de que este tipo de procedimiento es el único que puede curar la enfermedad granulomatosa crónica y los pacientes que se han sometido a dicho trasplante, han tenido una tasa de supervivencia que oscila entre 90 y 95%, esto incluye a trasplantes realizados con donantes no emparentados [47]. En Colombia, el estudio realizado por Rocha et al. demostró un caso exitoso y benéfico del trasplante con células madre hematopoyéticas en un paciente que padecía la enfermedad anteriormente mencionada [47]. Otros casos exi-

tosos se evidencian en la Fundación Valle del Lili en Cali, Colombia; se describió el manejo de los pacientes pediátricos con neuroblastoma que fueron sometidos a trasplante autólogo de células madre, de los 15 pacientes que fueron llevados a trasplante, diez de ellos se encuentran vivos, ocho no tienen ninguna evidencia clínica ni paraclínica de la enfermedad, y tan solo dos pacientes fallecieron a causa de la toxicidad, además la supervivencia de estos pacientes a los 5 años fue del 37% en pacientes con y sin mantenimiento, y la supervivencia a 5 años para pacientes con respuesta completa y respuesta completa estricta pretrasplante fue del 55% [48].

Otros de los beneficios de trasplante de células madres se demuestra con las células madre mesenquimales ya que estas contienen propiedades pleiotrópicas como antiapoptosis, angiogénesis, producción de factores de crecimiento, quimioatracción, neuroprotección y antifibrosis [49]. En la literatura fue difícil encontrar muchos beneficios de las células madre hematopoyéticas en sí, sin embargo, se hizo alusión a reportes de caso y a ventajas que conllevan otro tipo de células madre. Los anteriores demuestran que el TCMH realmente es beneficioso y en muchos casos representa la única opción para sobrevivir.

Asimilación y rechazo

Como se ha mencionado anteriormente, se han venido desarrollando diferentes opciones para mejorar la asimilación al trasplante como el uso de células mesenquimales o el donador no emparentado. El estudio sobre la “movilización” de células desde la médula ósea hasta la sangre periférica ha llevado a que se realice una expansión ex vivo de las células hematopoyéticas del progenitor y con esto poder reconstituir las células hematopoyéticas; se ha planteado que a pesar de los riesgos puede llegar a ser una alternativa viable para realizar el tratamiento [50]. La recuperación completa del sistema inmune es de lo más importante para

así poder asegurar la supervivencia del paciente y protegerlo de infecciones oportunistas, es por esto que por medio de la citometría de flujo se puede observar como es la reconstrucción de la inmunidad luego de los procedimientos realizados [51]. El principio de la terapia de células T es disminuir las células T aloactivas para que el riesgo de la enfermedad injerto vs huésped se disminuya al tiempo que se permite la reconstrucción del sistema inmune [52].

La linfohistiocitosis hemofagocítica (HLH) es un síndrome hiperinflamatorio que requiere de una alta dosis de tratamiento inmunosupresor, para lo cual el trasplante de células madre alogénico es la única opción para tener una cura a largo plazo. Si bien los pacientes con HLH primaria tiene un alto riesgo de reactivación por toda la vida y el trasplante alogénico es la única opción como enfoque curativo con buena asimilación y efectividad en el reemplazo del sistema inmune defectuoso [53].

Algo que no es muy común es el uso del trasplante de células hematopoyéticas en la enfermedad de Crohn; es un tratamiento no convencional el cual tiene más riesgos que beneficios, incluyendo la reducción en el funcionamiento del órgano y susceptibilidad a infecciones. A pesar de que en un estudio menciona la-mieloablación con falla irreversible de la médula ósea en la fase de acondicionamiento, posiblemente por las altas dosis de ciclofosfamida, se están explorando alternativas no mieloablativas [54].

Los exámenes previos al procedimiento constan de la evaluación del HLA, el cual es una molécula que se encuentra en la superficie de las células, hace parte del sistema inmune adquirido y está codificado por el cromosoma 6. Como solo el 25% de los pacientes tiene la posibilidad de obtener a partir del HLA su donante, se ha planteado que la secuenciación de siguiente generación del HLA va a imponer un mejor resultado puesto que hace una secuenciación completa de todos los loci del HLA en un período de tiempo más corto que otros

métodos; esto disminuiría el futuro rechazo y muerte de los pacientes post trasplante de células madre hematopoyéticas [55].

Como dentro de los regímenes mieloablativos están la quimioterapia y la radiación en altas dosis, por medio de algunos experimentos se ha comprobado que, para la leucemia, por ejemplo, una baja dosis de radiación permite que se realice el injerto de manera correcta y por ende el paciente se cure de la enfermedad, esto lleva entonces a que se pueda desarrollar un Trasplante Alogénico en pacientes más mayores usando la quimioterapia con dosis bajas [21]. También se evidenció que el trasplante haploidéntico utilizando ciclofosfamida postrasplante puede disminuir la alorreactividad lo cual podría ser una alternativa para los pacientes adultos mayores al disminuir el riesgo de padecer la enfermedad de injerto vs huésped en comparación con otras fuentes de donantes [56,57]. Así como estas alternativas, muchas otras se van desarrollando para poder realizar el tratamiento de manera en que todos puedan tener una oportunidad de curarse, que sea de manera más segura y con menos riesgos.

Es muy importante tener en cuenta que el trasplante alogénico, al tener un potencial curativo hace que se prefiera usar entre personas no emparentadas; los resultados de un metanálisis muestran que 9/10 trasplantes de células madre hematopoyéticas entre personas no emparentadas tiene un riesgo de mortalidad de 27% en comparación con 10/10 trasplantes de personas emparentadas, posiblemente la heterogeneidad tenga que ver con las diferen-

cias en el riesgo de enfermedad que se vaya a tener luego del TCMH, además de otros factores del paciente [16].

Conclusión

Esta revisión de la literatura demuestra la importancia del trasplante de células madre y su impacto en la población, debido a que en muchos casos puede llegar a ser la única opción para la supervivencia del paciente. Aunque los regímenes a los que se someten los pacientes pueden llegar a ser tóxicos, las tasas de supervivencia han aumentado a pesar de los pormenores por los cuales pueda atravesar el paciente luego del procedimiento, sin embargo, para esto se ha venido evolucionando en cuanto a la selección del donante y los estudios que se realizan tanto a él como al receptor para tener una mejor compatibilidad y con ello tener un trasplante exitoso sin tantas complicaciones; de ahí el hecho de inclinarse por cualquiera de los dos tipos de trasplantes, autólogo o alogénico.

Es importante seguir realizando investigaciones para tratar de disminuir las complicaciones asociadas a dichos procedimientos, es el caso del receptor y de las células T el cual es el blanco de estudio para disminuir complicaciones y brindar beneficios para los futuros pacientes.

Conflictos de interés: el autor declara que no tiene conflictos de interés.

Fuentes de financiación: el autor declara que no existen fuentes de financiación.

Literatura citada

1. Zhao X, Gao S, Wu Z, Kajigaya S, Feng X, Liu Q, Et al. **Single-cell RNA-seq reveals a distinct transcriptome signature of aneuploid hematopoietic cells.** *Blood* 2017;130(25):2762-2773. DOI: 10.1182/blood-2017-08-803353
2. Martinez J. **Anticuerpos, antígenos leucocitarios humanos y biomoduladores en los efectos adversos agudos de las transfusiones.** *Gaceta médica de México* 2013; 149:81-8.
3. Solh M. **Haploidentical vs cord blood transplantation for adults with acute myelogenous leukemia.** *World J Stem Cells* 2014; 6(4):371-9. DOI: 10.4252/wjsc.v6.i4.371
4. Henig I, Zuckerman T. **Hematopoietic stem cell transplantation-50 years of evolution and future perspectives** *Rambam Maimonides Med J* 2014; 5(4):e0028. DOI: 10.5041/RMMJ.10162
5. Esteves I, Santos FPS, Ribeiro AAF, Kondo AT, Fernandes JF, Kerbaux FR, Kerbaux L, Hamerschlak N. **Survival, toxicity and length of stay after haploidentical or cord blood transplantation in a Latin American center: a cross-sectional, comparative study** *Blood Cancer J* 2017; 7(5):e563. DOI:10.1038/bcj.2017.44
6. Goto T, Murata M, Terakura S, Nishida T, Adachi Y, Ushijima Y, Et al. **Phase I study of cord blood transplantation with intrabone marrow injection of mesenchymal stem cells: A clinical study protocol** *Medicine (Baltimore)* 2018; 97(17):e0449. DOI: 10.1097/MD.00000000000010449
7. Inagaki J, Fukano R, Noguchi M, Okamura J. **A single-center analysis of chronic graft-versus-host disease-free, relapse-free survival after alternative donor stem cell transplantation in children with hematological malignancies.** *Int J Hematol* 2017;105(5):676-685. DOI: 10.1007/s12185-017-2189-1
8. Chen DP, Chang SW, Jaing TH, Wang WT, Hus FP, Tseng CP. **Single nucleotide polymorphisms within HLA region are associated with disease relapse for patients with unrelated cord blood transplantation.** *PeerJ* 2018; 6:e5228. DOI:10.7717/peerj.5228
9. Park BK, Kim HS, Kim S, Lee JW, Park YS, Jang PS, Et al. **Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in congenital hemoglobinopathies with myeloablative conditioning and rabbit anti-thymocyte globulin.** *Blood Res* 2018; 53(2):145-151. DOI: 10.5045/br.2018.53.2.145
10. Xu L, Chen H, Chen J, Han M, Huang H, Lai Y, Et al. **The consensus on indications, conditioning regimen, and donor selection of allogeneic hematopoietic cell transplantation for hematological diseases in China-recommendations from the Chinese Society of Hematology.** *J Hematol Oncol* 2018;11(1):33. DOI: 10.1186/s13045-018-0564-x
11. Lou X, Zhao C, Chen H. **Unrelated donor umbilical cord blood transplant versus unrelated hematopoietic stem cell transplant in patients with acute leukemia: A meta-analysis and systematic review.** *Blood Rev* 2018; 32(3):192-202. DOI:10.1016/j.blre.2017.11.003
12. Gragert L, Eapen M, Williams E, Freeman J, Spellman S, Baitty R, Et al. **HLA match likelihoods for hematopoietic stem-cell grafts in the U.S. registry** *N Engl J Med* 2014; 371(4):339-48. DOI: 10.1056/NEJMsa1311707
13. Passweg JR, Baldomero H, Bader P, Bonini C, Duarte RF, Dufour C, Et al. **Use of haploidentical stem cell transplantation continues to increase: the 2015 European Society for Blood and Marrow Transplant activity survey report.** *Bone Marrow Transplant* 2017; 52(6):811-817. DOI: 10.1038/bmt.2017.34
14. Little AM, Green A, Harvey J, Hemmatpour S, Latham K, Marsh SG, Et al. **BSHI Guideline: HLA matching and donor selection for haematopoietic progenitor cell transplantation.** *Int J Immunogenet* 2016; 43(5):263-86. DOI:10.1111/iji.12282
15. Lozano S, Altaf SY, Olavarria E. **Allogeneic stem cell transplantation from unrelated donors in acute leukaemia.** *Curr Opin Oncol* 2018; 30(6):418-424. DOI:10.1097/CCO.0000000000000485
16. Kekre N, Mak KS, Stopsack KH, Binder M, Ishii K, Brånvall E, Et al. **Impact of HLA-Mismatch in Unrelated Donor Hematopoietic Stem Cell Transplantation: A Meta-Analysis.** *Am J Hematol* 2016; 91(6):551-5. DOI: 10.1002/ajh.24342
17. Hough R, Danby R, Russell N, Marks D, Veys P, Shaw B, Et al. **Recommendations for a standard UK approach to incorporating umbilical cord blood into clinical transplantation practice: an update on cord blood unit selection, donor selection algorithms and conditioning protocols.** *Br J Haematol* 2016; 172(3):360-70. DOI: 10.1111/bjh.13802
18. Han DM, Zheng XL, Ding L, Yan HM, Wang ZD, Xue M, Et al. **Risk factors in patients undergoing haploidentical hematopoietic stem cell transplantation for high-risk childhood acute leukemia.** *Int J Hematol* 2017; 106(6):820-831. DOI: 10.1007/s12185-017-2317-y

19. Xu LP, Wu DP, Han MZ, Huang H, Liu QF, Liu DH, Et al. **A review of hematopoietic cell transplantation in China: data and trends during 2008-2016.** *Bone Marrow Transplant* 2017; 52(11):1512-1518. DOI: 10.1038/bmt.2017.59
20. Kawamura K, Kanda J, Fuji S, Murata M, Ikegami K, Yoshioka K, Et al. **Impact of the presence of HLA 1-locus mismatch and the use of low-dose antithymocyte globulin in unrelated bone marrow transplantation.** *Bone Marrow Transplant* 2017; 52(10):1390-1398. DOI: 10.1038/bmt.2017.153
21. Medinger M, Passweg J. **What the internist should know about stem cell transplant in the elderly patient.** *Eur J Intern Med* 2018; 58:43-47. DOI: 10.1016/j.ejim.2018.06.018
22. Saeed H, Yalamanchi S, Liu M, Van Meter E, Gul Z, Monohan G, Et al. **Age adjusted hematopoietic stem cell transplant comorbidity index predicts survival in a T-cell depleted cohort.** *Hematol Oncol Stem Cell Ther* 2018;11(2):90-95. DOI: 10.1016/j.hemonc.2017.12.002
23. Gómez D, Ruiz G, Gutierrez C, Perez J. **Trasplante no mieloablativo de células progenitoras hematopoyéticas. Mitos y realidades.** *Revista de investigación clínica* 2005; 57(2):291-297.
24. Qiao J, Liu L, Xia Y, Ju W, Zhao P, Jiang Y, Et al. **Macrophages ameliorate bone marrow inflammatory injury and promote hematopoiesis in mice following hematopoietic stem cell transplantation.** *Exp Ther Med* 2018; 16(2):567-572. DOI:10.3892/etm.2018.6209
25. Duncavage EJ, Jacoby MA, Chang GS, Miller CA, Edwin N, Shao J, Et al. **Mutation Clearance after Transplantation for Myelodysplastic Syndrome.** *N Engl J Med* 2018; 379(11):1028-1041. DOI: 10.1056/NEJMoa1804714
26. Ueda Y, Ogura M, Miyakoshi S, Suzuki T, Heike Y, Tagashira S, Et al. **Phase 1/2 study of the WT1 peptide cancer vaccine WT4869 in patients with myelodysplastic syndrome.** *Cancer Sci* 2017; 108(12):2445-2453. DOI: 10.1111/cas.13409
27. Robin M, Porcher R, Ruggeri A, Blaise D, Wolschke C, Koster L, et al. **HLA mismatched donors in patients with myelodysplastic syndrome: an EBMT registry analysis.** *Biol Blood Marrow Transplant.* 2018; 25(1):114-120. DOI:10.1016/j.bbmt.2018.08.026
28. Lorentino F, Labopin M, Bernardi M, Ciceri F, Socié G, Cornelissen JJ, Et al. **Acute Leukemia Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. Comparable outcomes of haploidentical, 10/10 and 9/10 unrelated donor transplantation in adverse karyotype AML in first complete remission.** *Am J Hematol* 2018; 93(10):1236-244. DOI: 10.1002/ajh.25231
29. Benjamin DK Jr, Miller WC, Bayliff S, Martel L, Alexander KA, Martin PL. **Infections diagnosed in the first year after pediatric stem cell transplantation.** *Pediatr Infect Dis J* 2002; 21(3):227-34.
30. Wang Y, Chen H, Chen J, Han M, Hu J, Jiong Hu, et al. **The consensus on the monitoring, treatment, and prevention of leukemia relapse after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in China.** *Cancer Lett* 2018; 438:63-75. DOI: 10.1016/j.canlet.2018.08.030
31. Chen CT, Gau JP, Liu JH, Chiou TJ, Hsiao LT, Liu YC. **Early achievement of full donor chimerism after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation predicts lower relapse risk in patients with acute lymphoblastic leukemia.** *J Chin Med Assoc* 2018; 81(2):1038-1043. DOI: 10.1016/j.jcma.2018.06.005
32. Marks DI, Woo KA, Zhong X, Appelbaum FR, Bachanova V, Barker JN, et al. **Unrelated umbilical cord blood transplant for adult acute lymphoblastic leukemia in first and second complete remission: a comparison with allografts from adult unrelated donors.** *Haematologica* 2014; 99(2):322-8. DOI:10.3324/haematol.2013.094193
33. Zhang J, Chen X, Rong G, Xu T, Zhao H, Chen D, et al. **Peripheral blood lymphocyte responses to cytomegalovirus seropositivity after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation.** *Oncotargets Ther* 2018; 11:5143-5150. DOI:10.2147/OTT.S160178
34. Han LJ, Wang Y, Fan ZP, Huang F, Zhou J, Fu YW, Et al. **Haploidentical transplantation compared with matched sibling and unrelated donor transplantation for adults with standard-risk acute lymphoblastic leukaemia in first complete remission.** *Br J Haematol* 2017; 179(1):120-130. DOI: 10.1111/bjh.14854
35. Marty FM, Ljungman P, Chemaly RF, Maertens J, Dadwal SS, Duarte RF, et al. **Letermovir Prophylaxis for Cytomegalovirus in Hematopoietic Cell Transplantation.** *N Engl J Med* 2017; 377(25):2433-2444. DOI: 10.1056/NEJMoa1706640
36. Wang J, Wang Z, Wei W, Zhang W, Zhang T, Cheng H, et al. **Cord Haplo Identical Non-In vitro T-cell depletion Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation Reduces Relapse for Refractory Acute Leukemia.** *Biol Blood Marrow Transplant* 2018; 25(1):121-128. DOI: 10.1016/j.bbmt.2018.09.002
37. Alexander S, Fisher BT, Gaur AH, Dvorak CC, Villa Luna D, Dang H, Et al. **Children's Oncology Group Effect of Levofloxacin Prophylaxis on Bacteremia in Children With Acute Leukemia or Undergoing Hematopoietic Stem Cell Transplantation: A Randomized Clinical Trial.** *JAMA* 2018; 320(10):995-1004. DOI:10.1001/jama.2018.12512

38. Foster JH, Cheng WS, Nguyen NY, Krance R, Martinez C. **Immunoglobulin prophylaxis in pediatric hematopoietic stem cell transplant.** *Pediatr Blood Cancer* 2018. DOI: 10.1002/pbc.27348
39. Kim MH, Shah S, Bottomley SS, Shah NC. **Reduced toxicity allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in congenital sideroblastic anemia.** *Clin Case Rep* 2018; 6(9):1841-1844. DOI: 10.1002/ccr3.1667
40. Byrne M, Savani B, Savona MR. **Leveraging JAK-STAT regulation in myelofibrosis to improve outcomes with allogeneic hematopoietic stem-cell transplant.** *Ther Adv Hematol* 2018; 9(9):251-259. DOI: 10.1177/2040620718786437
41. Arain A. **Vitamin D deficiency and graft-versus-host disease in hematopoietic stem cell transplant population.** *Hematol Oncol Stem Cell Ther* 2018. En prensa. DOI: 10.1016/j.hemonc.2018.08.001
42. Medrano M, Carrillo-Cruz E, Montero I, Perez-Simon JA. **Vitamin D: Effect on Haematopoiesis and Immune System and Clinical Applications.** *Int J Mol Sci* 2018;19(9). 19(9):2663. DOI: 10.3390/ijms19092663
43. Allen ES, Srivastava K, Hsieh MM, Fitzhugh CD, Klein HG, Tisdale JF, et al. **Immunohaematological complications in patients with sickle cell disease after haemopoietic progenitor cell transplantation: a prospective, single-centre, observational study.** *Lancet Haematol* 2017; 4(11):e553-e561. DOI: 10.1016/S2352-3026(17)30196-5
44. Duque-Afonso J, Ihorst G, Waterhouse M, Zeiser R, Wäsch R, Bertz H, et al. **Impact of Lung Function on Bronchiolitis Obliterans Syndrome and Outcome after Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation with Reduced-Intensity Conditioning.** *Biol Blood Marrow Transplant* 2018; 24(11):2277-2284. DOI: 10.1016/j.bbmt.2018.06.024
45. Handgretinger R, Schilbach K. **The potential role of $\gamma\delta$ T cells after allogeneic HCT for leukemia.** *Blood* 2018; 131(10):1063-1072. DOI: 10.1182/blood-2017-08-752162
46. Kollu V, Mott SL, Khan R, Farooq U, Jethava Y, Dilek I, et al. **C-Reactive Protein Monitoring Predicts Neutropenic Fever Following Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Multiple Myeloma.** *Cureus* 2018; 10(7):e2945. DOI: 10.7759/cureus.2945
47. Rocha C, López J, Orrego J, Coll Y, Karduss A, Rosenzweig S, et al. **Reconstitución inmune exitosa mediante trasplante de células madre hematopoyéticas en un paciente colombiano afectado con enfermedad granulomatosa crónica.** *Biomédica* 2016; 36:204-12. DOI: 10.7705/biomedica.v36i2.2870
48. Medina D, Martínez L, Dávalos D, Manzi E, Rosales M. **Trasplante autólogo de células madre hematopoyéticas en pacientes con diagnóstico de neuroblastoma de alto riesgo en la Fundación Valle del Lili, Cali- Colombia.** *Rev. Colomb. Cáncerol* 2017; 21(1):3-11. DOI: 10.1016/jrcca.2017.02.080
49. Trounson A, McDonald C. **Stem Cell Therapies in Clinical Trials: Progress and Challenges.** *Cell Stem Cell* 2015; 17(1):11-22. DOI: 10.1016/j.stem.2015.06.007
50. Lapostolle V, Chevalleyre J, Duchez P, Rodriguez L, Vlaski-Lafarge M, Sandvig I, et al. **Repopulating hematopoietic stem cells from steady-state blood before and after ex vivo culture are enriched in CD34+CD133+CXCR4 low fraction.** *Haematologica* 2018; 103(10):1604-1615. DOI:10.3324/haematol.2017.183962
51. Stern L, McGuire H, Avdic S, Rizzetto S, Fazekas de St Groth B, Luciani F, Et al. **Mass Cytometry for the Assessment of Immune Reconstitution After Hematopoietic Stem Cell Transplantation.** *Front Immunol* 2018; 9:1672. DOI: 10.3389/fimmu.2018.01672
52. Farhadfar N, Hogan WJ. **Overview of the progress on haploidentical hematopoietic transplantation.** *World J Transplant* 2016; 6(4):665-674. DOI: 10.5500/wjt.v6.i4.665
53. Ehl S, Astigarraga I, Von Bahr Greenwood T, Hines M, Horne A, Ishii E, et al. **Recommendations for the Use of Etoposide-Based Therapy and Bone Marrow Transplantation for the Treatment of HLH: Consensus Statements by the HLH Steering Committee of the Histiocyte Society.** *J Allergy Clin Immunol Pract* 2018; 6(5):1508-1517. DOI: 10.1016/j.jaip.2018.05.031
54. Ruiz MA, Kaiser RL Jr, de Quadros LG, Piron-Ruiz L, Peña-Arciniegas T, Faria MAG, et al. **Low toxicity and favorable clinical and quality of life impact after non-myeloablative autologous hematopoietic stem cell transplant in Crohn's disease.** *BMC Res Notes* 2017; 10(1):495. DOI: 10.1186/s13104-017-2824-1
55. Bertaina A, Andreani M. **Major Histocompatibility Complex and Hematopoietic Stem Cell Transplantation: Beyond the Classical HLA Polymorphism.** *Int J Mol Sci* 2018; 19(2):621. DOI: 10.3390/ijms19020621
56. Bashey ZA, Zhang X, Brown S, Jackson K, Morris LE, Holland HK, et al. **Comparison of outcomes following transplantation with T-replete HLA-haploidentical donors using post-transplant cyclophosphamide to matched related and unrelated donors for patients with AML and MDS aged 60 years or older.** *Bone Marrow Transplant* 2018; 53(6):756-763. DOI: 10.1038/s41409-018-0126-4

57. McCurdy SR, Kasamon YL, Kanakry CG, Bolaños-Meade J, Tsai HL, Showel MM, Et al. **Comparable composite endpoints after HLA-matched and HLA-haploidentical transplantation with post-transplantation cyclophosphamide.** *Haematologica* 2017; 102(2):391-400. DOI: 10.3324/haematol.2016.144139

