

# Manual europeo de trasplante hematopoyético para enfermeras

Bajo el auspicio de la EBMT

Michelle Kenyon  
Aleksandra Babic  
*Editoras*

*Segunda edición*



OPEN ACCESS

---

# Manual europeo de trasplante hematopoyético para enfermeras

---

Michelle Kenyon • Aleksandra Babic  
Editoras

# Manual europeo de trasplante hematopoyético para enfermeras

Bajo el auspicio de la EBMT

Segunda edición

*Editoras*

Michelle Kenyon  
Departamento de Medicina  
Hematológica  
King's College Hospital  
(Hospital King's College) NHS  
Foundation Trust  
Londres, Reino Unido

Aleksandra Babic  
Almere, Países Bajos



Este libro es una publicación de acceso libre.

ISBN 978-3-031-23393-7      ISBN 978-3-031-23394-4 (libro electrónico)  
<https://doi.org/10.1007/978-3-031-23394-4>

Sociedad Europea de Trasplante Hematopoyético

© EBMT, la(s) editora(s) (si procede) y el (los) autor(es) 2023

**Open Access** Este libro cuenta con una licencia según los términos de la Creative Commons Attribution 4.0 International License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), que permite usar, compartir, adaptar, distribuir y reproducir en cualquier medio o formato, siempre y cuando se mencione debidamente al autor o los autores originales y la fuente, se incluya un enlace a la licencia Creative Commons y se indique si se han realizado cambios.

Las imágenes u otros materiales de terceros presentes en este libro se incluyen en la licencia de Creative Commons del libro, a menos que se indique lo contrario en una mención al material. Si hay material no incluido en la licencia de Creative Commons del libro y su uso previsto no está permitido por la normativa legal o excede el uso permitido, deberá obtener el permiso directamente del titular de los derechos de autor.

El uso de nombres descriptivos generales, nombres registrados, marcas comerciales, marcas de servicio, etc., en esta publicación no implica, ni siquiera en ausencia de una declaración específica, que dichos nombres estén exentos de las leyes y normativas de protección pertinentes y, por tanto, sean gratuitos para su uso general.

La editorial, los autores y las editoras pueden suponer con seguridad que las recomendaciones y la información de este libro se consideran ciertas y exactas en la fecha de publicación. Ni la editorial ni los autores o las editoras ofrecen garantías, expresas o implícitas, con respecto al material contenido en el presente documento o a los errores u omisiones que pueda haber. La editorial se declara neutral con respecto a las reclamaciones jurisdiccionales de los mapas publicados y las afiliaciones institucionales.

Esta impresión de Springer ha sido publicada por la sociedad registrada Springer Nature Switzerland AG, con sede social en: Gewerbestrasse 11, 6330 Cham, Suiza

---

## Prefacio

En respuesta a los comentarios abrumadoramente positivos a la primera edición de este libro, hemos elaborado una nueva edición, en la que se incorporan sugerencias de cambios junto con nuestras ideas para contenido nuevo. Nuestros objetivos generales en la segunda edición eran revisar el libro en su totalidad con el fin de ponerlo al día para 2023 y los años venideros, pero asegurándonos de mantener el mismo formato general con explicaciones claras respaldadas por las últimas evidencias y referencias.

Hemos añadido un capítulo completamente nuevo sobre CAR-T e inmunoterapia; además, esta segunda edición tiene en cuenta las directrices y los cambios en la práctica de la enfermería ocurridos desde la pandemia de COVID-19.

En esta edición, hemos añadido nuevas cifras y tablas que ofrecen gráficos mejorados y más accesibles para respaldar las amplias explicaciones escritas.

Quienes hayan utilizado la primera edición reconocerán el formato familiar, que hemos mantenido para que el lector pueda avanzar por el manual capítulo a capítulo o seleccionando el contenido de interés y pertinente en la lista completa de capítulos. Esperamos que esta segunda edición le resulte tan informativa como la primera. La información que contiene es un recurso valioso y mantiene su carácter educativo para las enfermeras que trabajan en el ámbito del trasplante de progenitores hematopoyéticos y la terapia celular.

Londres, Reino Unido

Michelle Kenyon

---

## Reconocimientos

Aleksandra Babic no participó en esta segunda edición, pero su nombre sigue apareciendo en la portada como reconocimiento de su papel como autora y editora principal en la primera edición publicada en 2018 mientras trabajaba para el Instituto de Oncología del Sur de Suiza (Oncology Institute of Southern Switzerland, IOSI).

---

# Índice

<b>1</b>	<b>JACIE y la gestión de la calidad en el TPH: implicaciones para la enfermería</b> .....	<b>1</b>
	Carole Charley, Raquel Espada Martín, Ivana Ferrero, Aleksandra Babic e Iris Bargalló Arraut	
<b>2</b>	<b>TPH: ¿cómo funciona?</b> .....	<b>25</b>
	Letizia Galgano, Daphna Hutt y Hilda Mekelenkamp	
<b>3</b>	<b>Selección del donante</b> .....	<b>45</b>
	Mairéad NiChonghaile	
<b>4</b>	<b>Preparación para el trasplante</b> .....	<b>53</b>
	Caroline Bompoin, Alberto Castagna, Daphna Hutt, Angela Leather, Merja Stenvall, Teija Schröder, Eugenia Trigoso Arjona y Ton Van Boxtel	
<b>5</b>	<b>Fuente de células y aféresis</b> .....	<b>77</b>
	Margherita Angelica y Eugenia Trigoso	
<b>6</b>	<b>Principios del esquema de acondicionamiento y la infusión celular</b> .....	<b>91</b>
	Sara Zulu y Michelle Kenyon	
<b>7</b>	<b>Terapia celular, cuidados e implicaciones para el personal de enfermería</b> .....	<b>101</b>
	Ruth Clout, John Murray, Maria Farrell, Daphna Hutt y Michelle Kenyon	
<b>8</b>	<b>Unidad de Trasplante, infección y control de infecciones</b> .....	<b>123</b>
	John Murray, Emanuela Samarani, Chiara Renica, Iris Agreiter, Laura Orlando y Daphna Hutt	
<b>9</b>	<b>El trasplante a través de las generaciones</b> .....	<b>155</b>
	Alberto Castagna, Hilda Mekelenkamp, Lisa Mcmonagle, Michelle Kenyon, Corien Eeltink y Sarah Jayne Liptrott	

---

<b>10</b>	<b>Complicaciones tempranas y agudas y principios de la atención de enfermería del TPH</b> .....	185
	Elisabeth Wallhult, Michelle Kenyon y Barry Quinn	
<b>11</b>	<b>Cuidados de soporte</b> .....	217
	S. J. van der Linden, M. E. G. Harinck, H. T. Speksnijder, Teija Schröder, Ien Schlösser, Vera Verkerk, Michaela van Bohemen, A. M. Rusman-Vergunst, J. C. Veldhuijzen y W. J. A. Quak	
<b>12</b>	<b>Enfermedad de injerto contra receptor (EICR)</b> .....	241
	John Murray, Jacqui Stringer y Daphna Hutt	
<b>13</b>	<b>Efecto del injerto contra el tumor</b> .....	269
	Mairéad NíChonghaile	
<b>14</b>	<b>Prendimiento, fallo del injerto y rechazo</b> .....	275
	Daphna Hutt	
<b>15</b>	<b>Efectos secundarios tardíos y seguimiento a largo plazo</b> .....	289
	Michelle Kenyon, John Murray, Barry Quinn, Diana Greenfield y Eugenia Trigoso	
<b>16</b>	<b>Investigación y auditoría en enfermería en el ámbito del trasplante</b> .....	321
	Corien Eeltink, Sarah Jayne Liptrot y Jacqui Stringer	



# JACIE y la gestión de la calidad en el TPH: implicaciones para la enfermería

1

Carole Charley, Raquel Espada Martín, Ivana Ferrero, Aleksandra Babic e Iris Bargalló Arraut

## Resumen

Junto con la industria aérea, los laboratorios tienen un largo historial en el uso de sistemas de gestión de la calidad. Hasta 1999, el Comité Conjunto de Acreditación de la Sociedad Internacional de Terapia Celular (International Society for Cellular Therapy, ISCT) y la Sociedad Europea de Trasplante Hematopoyético (European Group for Blood and Marrow Transplantation, EBMT), conocido como JACIE, no se consolidó como sistema de acreditación en el ámbito del trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH). El objetivo era crear un sistema de acreditación normalizado para su reconocimiento oficial en toda Europa a partir de los estándares de acreditación establecidas por la Fundación

para la Acreditación de la Terapia Celular (Foundation for the Accreditation of Cellular Therapy, FACT) estadounidense.

Desde el lanzamiento original del concepto JACIE, muchos centros europeos han solicitado la acreditación inicial, mientras que otros han obtenido la reacreditación dos, tres o cuatro veces. Fuera de Europa, las unidades de trasplante han aceptado la importancia de los estándares JACIE, y también han obtenido la acreditación unidades de Sudáfrica, Singapur y Arabia Saudí.

Hay evidencia de que tanto la atención del donante como la del paciente han mejorado en los centros acreditados (Passweg *et al.*, Bone Marrow Transplant 47:906-923; 2012; Demiriz IS, Tekgunduz E, Altuntas F (2012) What is the most appropriate source for hematopoietic stem cell transplantation?).

Peripheral Stem Cell/Bone Marrow/Cord Blood Bone Marrow Res. (2012):Article ID 834040 [en Internet]. Sin embargo, no hay evidencia publicada de que esta mejora se deba directamente a unos cuidados de enfermería más adecuados. Así, los autores encuestaron a las enfermeras pertenecientes a la Sociedad Europea de Enfermeras de Trasplante Hematopoyético (European Group for Blood and Marrow Transplantation Nurses Group, EBMT [NG]) para conocer la opinión de las enfermeras que trabajan en el ámbito del TPH sobre la manera en la que JACIE impactaba en los cuidados que prestaban y las implicaciones generales de este para ellas.

Agradecemos a Aleksandra Babic e Iris Bargalló Arraut su participación en la primera edición.

C. Charley (✉) · R. Espada Martín  
JACIE Accreditation Office (Oficina de Acreditación JACIE), Barcelona, España  
Correo electrónico: [raquel.espada@ebmt.org](mailto:raquel.espada@ebmt.org)

I. Ferrero  
JACIE Accreditation Office (Oficina de Acreditación JACIE), Barcelona, España

Stem Cell Transplantation and Cellular Therapy Laboratory (Laboratorio de Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos y Terapia Celular), City of Health and Science of Turin (Ciudad de la Salud y las Ciencias de Turín), University of Turin (Universidad de Turín), Turín, Italia  
Correo electrónico: [ivana.ferrero@unito.it](mailto:ivana.ferrero@unito.it)

A. Babic  
Almere, Países Bajos

I. B. Arraut  
EBMT Office (Oficina de la EBMT),  
Barcelona, España  
Correo electrónico: [iris.bargallo@ebmt.org](mailto:iris.bargallo@ebmt.org)

## Palabras clave

Estándares internacionales FACT-JACIE · Implicaciones para las enfermeras · Gestión de la calidad · Procedimientos normalizados de trabajo

## 1.1 Antecedentes de JACIE

En la década de 1990 se observó un aumento del número de equipos de trasplantes que realizaban trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) (Passweg *et al.* 2012a, b). El procedimiento, que inicialmente se consideró experimental (durante las décadas de 1960/1970), pasó a ser un tratamiento consolidado para un gran número de cánceres hematológicos tumores sólidos y trastornos del sistema hematopoyético adquiridos o congénitos en poblaciones adultas y pediátricas. A finales de la década de 1990, los progenitores hematopoyéticos podían proceder de la médula, la sangre periférica y la sangre del cordón umbilical, así como de donaciones autólogas, de hermanos y de donantes no emparentados (Demiriz *et al.*, 2012).

En 1998, dos organizaciones científicas líderes en Europa, la Sociedad Internacional de Terapia Celular (ISCT) de Europa y la Sociedad Europea de Trasplante Hematopoyético (EBMT), crearon un comité conjunto conocido como Comité Conjunto de Acreditación de la ISCT y la EBMT (Joint Accreditation Committee for ISCT and EBMT, JACIE) (Cornish 2008). El objetivo de este nuevo comité era la creación de un sistema que permitiera a los equipos de trasplantes autoevaluarse en relación con un conjunto de estándares (Cornish 2008), ofrecer un proceso de inspección y reconocer el cumplimiento de los estándares otorgando la acreditación a los equipos que trabajaban en el ámbito del TPH. En los años 2000-2002, se llevó a cabo un estudio piloto del proceso de inspección y acreditación JACIE en España. Esto permitió a JACIE evaluar los apartados de los estándares que ocasionaban dificultades frecuentes a los equipos de trasplantes y evaluar qué ayuda necesitarían los centros para obtener la acreditación, en su caso. Los resultados de este estudio piloto hacían hincapié en la necesidad de aplicar las normativas nacionales e internacionales (Pamphilon *et al.*, 2008) en cada país europeo. En enero de 2004, con el apoyo de la Unión Europea, en virtud del Programa de Salud Pública (2003-2008), se lanzó el proceso de acreditación JACIE (Pamphilon *et al.*, 2008).

Para conseguir la redacción y el reconocimiento de un conjunto de estándares internacionales para aportar prácticas médicas, de enfermería y de laboratorio de calidad en el trasplante de TPH, JACIE colaboró con su homólogo estadounidense: la Fundación para la

Acreditación de la Terapia Celular (Foundation for the Accreditation of Cellular Therapy, FACT) (JACIE). Los “Estándares internacionales FACT-JACIE para la recolección, el procesamiento y la administración de productos de terapia celular hematopoyética” se revisan periódicamente.

JACIE sigue siendo una entidad sin ánimo de lucro en la que la totalidad de los miembros son expertos en su especialidad: procedimientos clínicos, de recolección o de procesamiento de TPH. Los médicos, las enfermeras y los responsables de calidad que sean expertos en su ámbito pueden ofrecerse como voluntarios para convertirse en inspectores JACIE, siempre que cumplan los criterios establecidos. Los posibles inspectores deben asistir a una formación, aprobar un examen y actuar como observadores dentro del equipo de inspección como aprendiz antes de su primera inspección oficial para JACIE. Dados los cambios ocurridos en el proceso de acreditación JACIE, se ha ampliado el equipo de inspección para incluir enfermeras especializadas en aféresis y responsables de calidad experimentados para reconocer los componentes de diferentes profesiones de los programas de TPH. El proceso de acreditación supervisa un sistema de gestión de la calidad (SGC) consolidado; así, los centros acreditados deben solicitar la reacreditación cada 4 años.

Desde el año 2000, 508 programas y centros de trasplantes de 34 países de Europa y más allá han presentado una solicitud a JACIE, y se han realizado 790 inspecciones (primera acreditación y reacreditación). Trescientos sesenta y ocho solicitantes han logrado la acreditación al menos una vez, y prácticamente todos los centros repiten el proceso después del primer ciclo de acreditación (informe de actividad de JACIE 2021 <https://www.ebmt.org/annual-report-2020/jacie-activity-report-2020>).

En términos de actividad, en 2020, la pandemia de COVID-19 tuvo una repercusión importante. A partir de mediados de marzo se recibieron 40 solicitudes, se llevaron a cabo 18 inspecciones antes de que se cancelaran las inspecciones *in situ*, y se otorgaron 47 acreditaciones.

Aunque el objetivo inicial del sistema de acreditación era un proceso voluntario, en muchos países, los sistemas/comisionados sanitarios o las aseguradoras médicas y las autoridades de los bancos de tejidos otorgan una importancia cada vez mayor a la acreditación JACIE y la exigen para autorizar la realización de procedimientos de TPH.

La acreditación es el medio por el cual un centro puede demostrar que ejerce a un nivel conforme a los estándares de excelencia acordadas. Básicamente, permite a un centro acreditar que trabaja con un SGC eficaz. Además, dado el aumento del uso de donantes no emparentados de diferentes países, la interacción y la colaboración entre unidades son elementos clave para el éxito del trasplante de progenitores hematopoyéticos. La acreditación JACIE es una garantía de que el donante y el producto celular se han manejado de acuerdo a unos criterios de seguridad concretos.

*Un SGC es un mecanismo para:*

- Garantizar que los procedimientos se llevan a cabo de acuerdo con los estándares acordados, con la plena participación de todos los miembros del personal. En un programa de TPH, esto garantiza que los centros clínicos, de recolección y laboratorios trabajen juntos para alcanzar una excelente comunicación, prácticas de trabajo comunes y eficaces y políticas compartidas, si procede, y aumenta las garantías de obtención de mejores resultados para los pacientes y el uso de criterios internacionales de donantes para los donantes emparentados (Gratwohl *et al.*, 2014; Anthias *et al.* 2015 y 2016). Las enfermeras han asumido con éxito el papel de mejorar las comunicaciones para la movilización de donantes, las recolecciones y la coordinación con el personal del centro de procesamiento.
- Efectuar el seguimiento y supervisar la seguridad y la viabilidad de los productos celulares recolectados desde el momento de la donación hasta el procedimiento de administración. La historia clínica de los pacientes debe incluir no solo la información de la fecha y la hora de la recolección, sino también el volumen del producto recolectado, el tipo y el volumen de citrato y la identificación del producto. Se necesitará un registro de transporte para garantizar la trazabilidad de todos los productos desde la recolección hasta el procesamiento y después hasta la clínica para su administración.
- Identificar los errores e incidentes que puedan revisarse y las medidas correctivas que se aplicarán y permitir la aplicación de un plan de actuación para minimizar la recurrencia de los errores.
- Formalizar la formación y capacitación.
- Identificar claramente las funciones y las responsabilidades de todo el personal que

trabaja en el equipo del trasplante o con agencias externas (clínica, recolección, procesamiento y servicios de soporte; cuidados intensivos, radioterapia, servicios de limpieza y transporte, laboratorios y grupos de donantes).

- Revisar la documentación para comprobar que se ha logrado el cumplimiento de los estándares de manera habitual.

## 1.2 Preparación para la acreditación JACIE

### 1.2.1 Aspectos a tener en cuenta

Los estándares JACIE establecieron un criterio mínimo de recursos necesarios para una prestación segura del servicio de terapia celular. Los estándares exigían, por ejemplo, recursos humanos en forma de responsables de la calidad, gestores de datos y personal de apoyo clínico, como farmacéuticos, nutricionistas y trabajadores sociales especializados, como parte de la infraestructura. Por tanto, es importante que el centro alcance acuerdos formales para cumplir estos estándares concretos y, en ocasiones, esto puede requerir recursos adicionales. Cualquier acuerdo deberá formalizarse como parte del SGC para lograr la acreditación.

Un programa de trasplante clínico puede solicitar la acreditación solo o junto con los centros de recolección y procesamiento asociados. JACIE permite la acreditación individual de centros independientes. Habrá muchos centros de procesamiento que son independientes de los equipos de trasplante clínico y pueden ser responsables de la recolección de los productos de aféresis. En esta situación, el centro de procesamiento y el centro clínico tienen la opción de acreditarse. Pueden decidir solicitar una acreditación independiente o combinada. Sin embargo, con el fin de obtener la acreditación JACIE, es importante que el SGC describa los procesos de comunicación entre todos los centros implicados y demuestre la existencia de comunicaciones; p. ej., las actas de las reuniones semanales, mensuales y anuales deben incluir los nombres de los asistentes y datos compartidos sobre la evidencia del injerto y los eventos adversos. Es importante recordar que el centro clínico debe utilizar un centro de aféresis y procesamiento acreditado por JACIE. Del mismo modo, el centro de aféresis debe utilizar un

centro de procesamiento acreditado antes de que el centro clínico y el centro de aféresis puedan recibir la acreditación JACIE.

### 1.2.2 Aplicación de un sistema de gestión de la calidad

El TPH es un procedimiento con un alto contenido tecnológico que exige prestar una gran atención a los pacientes/donantes que podrían introducir factores clínicos problemáticos importantes, así como a los sofisticados procedimientos de laboratorio relacionados con la recolección, la manipulación, la criopreservación y el trasplante de terapia celular hematopoyética. La mejora continua de la tecnología de los progenitores hematopoyéticos exige garantizar todos los procedimientos relacionados con el TPH mediante la definición de estándares cualitativos reconocidos por las asociaciones científicas y los organismos internacionales. Para la recolección, el procesamiento y el trasplante de progenitores hematopoyéticos (PH), hay procedimientos normalizados, que requieren conocimientos clínicos, hematológicos y de laboratorio específicos y estrictos controles de calidad para todos los procesos, desde la recolección y la manipulación celular hasta la administración del producto recolectado. La recolección, el procesamiento, el almacenamiento y el trasplante de progenitores hematopoyéticos deben efectuarse de forma altamente regulada para garantizar tanto la seguridad como la eficacia clínica. Además, en los últimos años, se han incorporado a la práctica clínica las células inmunoefectoras (immune effector cells, IEC), lo que añade nuevos retos con origen en los diversos métodos de fabricación, las indicaciones clínicas y los perfiles de seguridad y toxicidad. (Para hallar más información, véase el capítulo 7.

Por tanto, la garantía de la calidad es un tema muy importante a todos los niveles de la terapia celular hematopoyética y los programas de trasplante, lo que incluye unos procedimientos de enfermería sólidos (p. ej., la administración de quimioterapia), el uso de agentes de movilización de progenitores hematopoyéticos y la recolección de material celular.

La implantación de un SGC surge de la necesidad de elaborar un sistema adecuado para optimizar la calidad del servicio que

ofrece la unidad de trasplante de progenitores hematopoyéticos, en un contexto general de mejora de la calidad de la atención sanitaria. Un SGC es una herramienta que puede utilizarse para identificar errores o accidentes y resolverlos rápidamente para minimizar el riesgo de repetición. Un SGC facilita la formación e identifica claramente las funciones y responsabilidades de todo el personal (Cornish 2008; Caunday *et al.*, 2009).

En 1966, Avedis Donabedian escribió un artículo titulado “Evaluating the Quality of Medical Care” (Evaluación de la calidad de la atención médica), en el que se introdujeron los conceptos de estructura, proceso y resultado en la atención sanitaria. La estructura incluye no solo los aspectos físicos a los que se presta la atención, sino también los recursos y las herramientas disponibles para el equipo de atención sanitaria, el liderazgo y el personal. El proceso describe la interacción entre el sistema sanitario y el paciente. El resultado incluye el efecto de la atención sobre las enfermedades y su prevención, como la tasa de mortalidad, la tasa de error y la calidad de vida (Samson *et al.*, 2007).

Durante la década de 1950, Edwards Deming introdujo el ciclo planificar-hacer-comprobar-actuar (plan-do-check-act, PDCA), un método de gestión iterativo de cuatro pasos que se utiliza para implantar y mejorar procesos y productos, también conocido como planificar-hacer-verificar-actuar (plan-do-study-act, PDSA). Asimismo, puso de relieve la importancia de ver los problemas en el contexto de un sistema y que la mayoría de los errores no eran culpa del trabajador (Samson *et al.*, 2007).

El objetivo principal de los estándares JACIE es promover la calidad de la práctica clínica y de laboratorio en el TPH y otras terapias que utilizan productos celulares; por ello, el manual de FACT-JACIE incluye estándares específicos de gestión de la calidad (unidad clínica B04, unidad de recolección de médula ósea CM04, unidad de aféresis C04, unidad de procesamiento D04).

La gestión de la calidad consiste en la gestión de las actividades que intervienen en la evaluación, la garantía y el control de la calidad e intentan mejorar la calidad de la atención al paciente, los productos y los servicios en las actividades de terapia celular.

Sería posible implantar un SGC aplicando el ciclo PDCA para la gestión y la mejora continua de los procesos y productos.

- **PLANIFICAR** significa determinar los objetivos y procesos necesarios para el centro. Esto implica definir el alcance del SGC e identificar los procesos más importantes dentro del alcance y el personal que participa en esos procesos e implicarlos en la definición de los objetivos que se utilizarán para medir la calidad del proceso. Hay que asegurarse de que todos los empleados sepan cómo pueden contribuir a lograr el resultado exigido.

Un aspecto importante que debe tenerse en cuenta al aplicar un SGC es la organización y la interacción entre los diferentes centros (clínica, recolección y procesamiento). El programa debe incluir un organigrama funcional, teniendo en cuenta el personal clínico, de recolección y de procesamiento, especialmente en las tareas que sean críticas para garantizar la calidad del producto o servicio. Deben definirse y ponerse en marcha planes de formación. La documentación puede mostrarse en diversos formatos (definición de puesto de trabajo, registros de formación, certificados de cualificación, repetición de la formación).

Debe aplicarse un sistema documental que sirva para múltiples fines del programa de gestión de la calidad. Incluye las instrucciones para:

- Actividades, políticas y procesos que controlan diversos pasos dentro de las actividades.
- Control de la calidad y trazabilidad de productos, donantes y pacientes.

El Manual de gestión de la calidad debe ser uno de los primeros documentos elaborados al prepararse para la acreditación JACIE. El centro debe contar con un procedimiento normalizado de trabajo (PNT) que describa el método para crear, aprobar, aplicar y actualizar los PNT (conocido como el “PNT de los PNT”). Los protocolos clínicos y de recolección o los métodos del laboratorio deben traducirse a procedimientos escritos, en formato papel o electrónico, y estar fácilmente disponibles para el personal. El propósito del control de los documentos es garantizar el correcto uso de los documentos aprobados.

Desde la sexta edición de los estándares FACT-JACIE, se han definido requisitos más concretos para los estudios de validación y cualificación y se ha aplicado el concepto de evaluación de riesgos.

La validación es la evidencia documentada de que el resultado de un proceso específico cumple con los requisitos de la aplicación prevista. Por ejemplo, debe evaluarse el procedimiento de descongelación de células criopreservadas, ya que hay riesgo de contaminación y pérdida de células durante el proceso de descongelación. Se podría realizar un control de la descongelación, en tres procedimientos, para evaluar si estos criterios validarían el proceso.

La cualificación es la evidencia documentada de que el equipo/centro/utilidad cumple la especificación de requisitos del usuario, trabaja correctamente y produce los resultados esperados. Por ejemplo, “el control de la temperatura del tanque de nitrógeno seco utilizado para el transporte de progenitores hematopoyéticos criopreservados debe ser validado”.

Durante la fase de implantación, la gestión del riesgo debe ser una parte continua del proceso de gestión de la calidad a fin de minimizar los riesgos para los procesos, los pacientes y el personal.

En la octava edición de los estándares, se añadieron estándares más generales para abordar los requisitos del programa de gestión del riesgo para los programas clínicos que utilizan productos de terapia celular autorizados (o la aprobación regulatoria equivalente).

La gestión del riesgo no es un conocimiento nuevo, ni siquiera en atención sanitaria. El riesgo se define como un “*efecto de la incertidumbre en los objetivos*” (ISO 31000:2009), y hay muchas estrategias diferentes para clasificar y gestionar los riesgos. Además, un riesgo puede representar no solo un impacto negativo como amenaza, sino que también puede ser una “oportunidad” con una influencia positiva.

Hay varios métodos para evaluar el riesgo, como el análisis modal de fallos y efectos (AMFE) o el análisis modal de fallos, efectos y criticidad (AMFEC), métodos para evaluar posibles mecanismos de fallo y su repercusión en el sistema que identifican puntos de fallo individuales.

- **HACER** significa aplicar el plan, ejecutar el proceso y llevar a cabo las actividades. Una vez creado el programa y formado el personal, se deben mantener las actividades y el plan de calidad a través del sistema documental y los recursos disponibles. Se podrían revisar las políticas y los procedimientos, aplicar programas de formación y revisar el análisis de los resultados de la eficacia de los



productos de terapia celular para verificar que los procesos en uso den como resultado un producto seguro y eficaz.

- **COMPROBAR** consiste en medir los resultados y compararlos con los resultados u objetivos esperados definidos por el plan. Las auditorías constituyen una de las actividades principales en este paso y debe documentarse una inspección independiente y una revisión retrospectiva de las actividades para determinar si se realizan de acuerdo con el procedimiento escrito y los resultados especificados. Deben llevarse a cabo para garantizar que el SGC funciona de forma eficaz e identificar las tendencias y los problemas recurrentes en todos los aspectos del programa. Además, el programa de trasplante debe gestionar los errores, los accidentes, las desviaciones, las reacciones adversas y las reclamaciones y supervisar las actividades, los procesos y los productos con indicadores medibles (Harolds 2015).
- Por último, **ACTUAR** es mejorar el SGC en función de los resultados de los pasos anteriores. La investigación de errores e indicadores y la implantación de estrategias correctivas o de mejora se lleva a cabo y se supervisa con una evaluación de seguimiento para determinar la eficacia del cambio.

Los datos de Gratwohl y colaboradores (Gratwohl *et al.*, 2014) demuestran que el uso de un sistema de gestión de la calidad clínica se asocia con una mejora de la supervivencia de los pacientes que reciben un TPH alogénico.

El TMO es un ámbito en rápida evolución que abarca no solo los progenitores hematopoyéticos de sangre y médula, sino también muchas otras terapias celulares, inmunoterapias y terapias citotóxicas (por ejemplo, las terapias con CAR-T). La aplicación de los estándares JACIE constituye un excelente ejemplo para los sistemas de calidad clínica de otras especialidades (Snowden *et al.*, 2007).

## 1.3 El proceso de acreditación JACIE

### 1.3.1 Empezar a trabajar con los estándares

El proceso de acreditación JACIE comienza cuando el centro de trasplante, con el apoyo

del equipo de gestión del hospital (un elemento clave para garantizar la provisión de los recursos necesarios para aplicar con éxito el proceso de acreditación JACIE), accede a empezar a trabajar de acuerdo con los estándares JACIE.

Es importante reunir toda la información necesaria antes de iniciar la vía de acreditación JACIE. Lea primero los estándares JACIE y consulte las guías, los manuales y la documentación de apoyo desde el sitio web de la EBMT ([www.ebmt.org/jacie-accréditation](http://www.ebmt.org/jacie-accréditation)). A continuación, empiece a cumplimentar la lista de comprobación de inspección JACIE como herramienta de autoevaluación. Este documento contiene todos los estándares JACIE y ayudará al centro a determinar su nivel de cumplimiento de cada estándar e identificar el trabajo adicional necesario para lograr la acreditación. Además, la lista de comprobación es la herramienta fundamental que se utiliza continuamente durante todo el proceso de acreditación JACIE, hasta la concesión de la acreditación JACIE.

### 1.3.2 Solicitud de acreditación JACIE

Cuando el solicitante tenga establecido un SGC maduro, es decir, que lleve operativo al menos un año, haya efectuado una autoevaluación mediante los estándares y muestre un alto porcentaje de cumplimiento, el centro podrá solicitar formalmente la acreditación JACIE. El formulario de solicitud y la lista de comprobación de inspección deben cumplimentarse en inglés y enviarse a la oficina JACIE, donde el equipo JACIE revisará y aprobará el formulario de solicitud; esta parte del proceso finalizará con la firma del contrato de acreditación por parte del centro.

Una vez aprobada la solicitud, el solicitante deberá proporcionar la documentación previa a la auditoría a la oficina JACIE. El equipo y los inspectores JACIE determinarán si se ha enviado correctamente toda la documentación necesaria. Los documentos pueden estar en el idioma del centro/solicitante; sin embargo, en algunos casos excepcionales, se solicitará una traducción al inglés de algunos documentos clave. La documentación previa a la auditoría incluye documentación de interés para todos los ámbitos del programa de trasplante de progenitores hematopoyéticos, como la documentación del personal, la información del consentimiento del donante, las etiquetas y el resumen de las

actividades del SGC (plan de gestión de la calidad, informe de auditoría, políticas) y otros.

### 1.3.3 Concertar la fecha de inspección

La oficina JACIE comenzará el proceso para asignar una fecha de inspección y el equipo de inspección, una vez que se hayan cumplimentado y aprobado todos los documentos y el acuerdo. El equipo de inspección estará integrado normalmente por un inspector por centro inspeccionado, además de un inspector de gestión de la calidad. Por ejemplo, si el solicitante ha solicitado la acreditación para clínica de adultos, médula ósea, aféresis y procesamiento, el equipo de inspección estará formado por expertos en cada uno de los siguientes ámbitos: clínica, aféresis, procesamiento y gestión de la calidad (el inspector clínico será responsable del centro clínico y el centro de recolección de médula). Los inspectores se seleccionan según su campo de experiencia: clínica, aféresis, procesamiento y gestión de la calidad. Por ejemplo, un médico inspeccionará el centro clínico. Si una unidad pediátrica forma parte de la inspección, se asignará un pediatra. Cuando haya más de un centro por ámbito de especialidad (por ejemplo, dos unidades de aféresis), el equipo de inspección incluirá un inspector de recolección adicional.

Se invitará al solicitante a ver la lista de inspectores JACIE, que se encuentra en el sitio web de la EBMT, e informar a la oficina JACIE si prefiere que algún inspector *no* participe en la inspección debido a un conflicto de intereses. Aunque el objetivo es que la inspección tenga lugar en el idioma del centro, los inspectores trabajan internacionalmente y, por tanto, no es raro que parte de la inspección se lleve a cabo en inglés. Si la inspección se lleva a cabo en inglés, los coordinadores de JACIE trabajarán con el centro para organizar facilitadores para el equipo de inspección, así como para ofrecer un descuento al centro para la traducción de algunos de los documentos.

### 1.3.4 La inspección

La inspección dura 1-2 días y es un examen exhaustivo de todos los aspectos del programa. El inspector utilizará la lista de comprobación de inspección cumplimentada previamente por el

solicitante para evaluar el cumplimiento de los estándares por parte del centro.

Normalmente, la inspección se divide en las siguientes partes:

- Reunión introductoria del director del programa y del equipo de inspección con todo el personal del programa.
- Recorrido por las instalaciones y observación de procedimientos (o procedimientos simulados).
- Revisión de la documentación.
- Entrevistas con el personal.
- Reunión de cierre con el director del programa.
- Reunión de cierre en la que se resumen los resultados de la inspección con el equipo de trasplante.

### 1.3.5 El informe de inspección

Tras la inspección, los inspectores envían el informe escrito y la lista de comprobación de inspección cumplimentados a la oficina JACIE. El informe de inspección constituye una parte fundamental del proceso de acreditación. Los coordinadores JACIE prepararán el informe y lo presentarán al Comité de Acreditación JACIE.

El Comité de Acreditación es un grupo de expertos de todos los ámbitos del trasplante de progenitores hematopoyéticos (clínica, recolección, procesamiento y gestión de la calidad) que analizan cada informe individual y determinan las medidas correctivas necesarias para lograr la acreditación. Tenga en cuenta que, aunque la tarea de los inspectores consiste en *identificar* sectores de no cumplimiento, es el Comité de Acreditación JACIE quien determina qué medidas correctivas deben aplicarse, en su caso.

### 1.3.6 Correcciones y premio de acreditación

Un alto porcentaje de todas las inspecciones muestra al menos algunas deficiencias, cuyo grado de deficiencia identificado variará en gravedad. En la mayoría de los casos, la evidencia documental de las correcciones se puede enviar electrónicamente. Sin embargo, si se considera que las deficiencias representan un riesgo para los pacientes, los donantes o el personal, será necesaria una nueva inspección específica para otorgar la acreditación.

Se permite a los centros un periodo de hasta 9 meses para implantar y enviar las evidencias de las correcciones a la oficina JACIE. El mismo equipo de inspectores revisará y evaluará la idoneidad de las correcciones facilitadas por el centro. Una vez que los inspectores estén satisfechos con la resolución de todos los puntos, con la aprobación del Comité de Acreditación JACIE, se concederá al solicitante la acreditación por un período de 4 años, con sujeción a una auditoría intermedia documental al final del segundo año.

### 1.3.7 Después de la acreditación JACIE

La inspección es la parte más visible del proceso de acreditación JACIE. Una vez concedida la acreditación, lo complicado es mantenerla. En el segundo año de la acreditación, habrá que hacer una auditoría intermedia y, si no se ha mantenido el sistema, el trabajo duro invertido en lograr la acreditación quedará sin efecto y los centros correrán el riesgo de tener que volver al inicio del proceso al solicitar una reacreditación.

El Comité JACIE advierte contra el incumplimiento de los estándares o la falta de mantenimiento del SGC entre inspecciones. Los centros que no mantienen el SGC debido a la falta de compromiso o que permiten el deterioro del sistema pueden descubrir que los estándares que cumplían en la inspección inicial pasan a estar parcialmente conformes o no conformes en la siguiente inspección. Por ejemplo, los inspectores pueden identificar fallos en la revisión de la documentación, la realización de auditorías y el mantenimiento de la capacitación debido a la falta de evidencia disponible durante el ciclo de acreditación.

El proceso de acreditación descrito anteriormente corresponde a la acreditación JACIE basada en una inspección *in situ*. JACIE ofrece también una acreditación basada en una inspección a distancia que adapta el formato de inspección *in situ* actual. El formato de las inspecciones a distancia está diseñado para imitar en la medida de lo posible el proceso de acreditación *in situ* mediante videoconferencia y viene respaldado por la transmisión en directo desde las instalaciones o la visita en vídeo pregrabado.

Hallará más información sobre el proceso de acreditación JACIE en el documento titulado “Quality Management and Accreditation in Hematopoietic Stem Cell Transplantation and

Cellular Therapy: The JACIE Guide”, disponible en el sitio web de la EBMT (<https://www.ebmt.org/sites/default/files/2021-03/The-JACIE-Guide.pdf>).

## 1.4 Estándares JACIE que afectan a la enfermería: clínica y recolección

Los estándares JACIE se dividen en apartados: clínica y donante (B), recolección de médula (CM), productos de aféresis (C) y laboratorio (D). Muchos de estos estándares se comparten en cada centro según corresponda (tabla 1.1) con los estándares de gestión de la calidad presentes en todos los apartados.

No es posible describir en este capítulo todas las actuaciones y evidencia necesarias para cumplir con la totalidad de los estándares publicadas en la última edición de los estándares FACT-JACIE; así, en las tablas 1.2, 1.3 y 1.4 se dan ejemplos de estándares adecuados, cumplimiento y comentarios que tienen implicaciones para las enfermeras.

Es importante que el equipo de enfermería se responsabilice de los estándares de interés y trabaje para lograr el cumplimiento total, conociendo al mismo tiempo el resto de estándares con implicaciones para las enfermeras o el trabajo de enfermería (tabla 1.5).

### 1.4.1 Personal y enfermería (tabla 1.2)

El personal sénior debe ser consciente de que la trayectoria del paciente durante el proceso del trasplante puede ser impredecible. Hay episodios en los que el paciente experimentará complicaciones del tratamiento necesario para el TPH que requerirán una mayor intensidad de los cuidados de enfermería. Durante estos episodios, la dirección de enfermería deberá contar con un plan de contingencia definido para prestar los cuidados de enfermería adecuados a los pacientes. Las posibles opciones podrían ser:

- Permiso para que el personal de enfermería del equipo trabaje más turnos.
- Empleo de personal de enfermería adicional con experiencia competente del conjunto de enfermeras del hospital o de agencias de enfermería.



**Tabla 1.1** Estándares de acreditación FACT-JACIE (8.ª edición) GESTIÓN DE LA CALIDAD

ESTÁNDARES DEL PROGRAMA CLÍNICO	ESTÁNDARES DE LOS CENTROS DE RECOLECCIÓN DE MÉDULA ÓSEA	ESTÁNDARES DE LOS CENTROS DE RECOLECCIÓN	ESTÁNDARES DE LOS CENTROS DE PROCESAMIENTO
PARTE B	PARTE CM	PARTE C	PARTE D
Generales B1	Generales CM1	Generales C1	Generales D1
Unidad clínica B2	Unidad clínica CM2	Centro de recolección de aféresis C2	Centro de procesamiento D2
Personal B3	Personal CM3	Personal C3	Personal D3
Gestión de la calidad B4	Gestión de la calidad B4	Gestión de la calidad C4	Gestión de la calidad D4
Políticas y procedimientos normalizados de trabajo B5	Políticas y procedimientos normalizados de trabajo CM5	Políticas y procedimientos normalizados de trabajo C5	Políticas y procedimientos normalizados de trabajo D5
Selección, evaluación y gestión de donantes alogénicos y autólogos B6	Selección, evaluación y gestión de donantes alogénicos y autólogos CM6	Selección, evaluación y gestión de donantes alogénicos y autólogos C6	Equipo, material y reactivos D6
Cuidados del receptor B7	Codificación y etiquetado de los productos de terapia celular CM7	Codificación y etiquetado de los productos de terapia celular C7	Codificación y etiquetado de los productos de terapia celular D7
Investigación clínica B8	Control del proceso CM8	Controles del proceso C8	Controles del proceso D8
Gestión de datos B9	Almacenamiento CM9	Almacenamiento de productos de terapia celular C9	Almacenamiento de productos de terapia celular D9
Registros B10	Transporte y envío de productos de terapia celular CM10	Transporte y envío de productos de terapia celular C10	Transporte y envío de productos de terapia celular D10
	Registros CM11	Registros C11	Recepción de productos de terapia celular D11
	Distribución directa al programa clínico CM12	Distribución directa al programa clínico C12	Eliminación D12
			Registros D13

**Tabla 1.2** Ejemplos de estándares clínicos “no conformes” (Estándares de acreditación de la terapia celular hematopoyética FACT-JACIE: [en ediciones anteriores de los estándares JACIE])

B.3.7 C3	PERSONAL DE ENFERMERÍA	CUMPLIMIENTO	COMENTARIO	COMENTARIO
	Estándar		6.ª ed. Estándares JACIE	Estándares 7.ª edición
C3.4.1	El número de personal de recolección formado será suficiente para el número de procedimientos realizados e incluirá al menos una persona formada designada con un miembro de respaldo formado identificado para mantener una cobertura suficiente.	Parcialmente conforme	No hay plan de respaldo para continuar el servicio en el caso infrecuente de que un miembro de un equipo pequeño necesite ausentarse de forma prolongada del trabajo.	Continúa siendo un problema en el 27 % (3 de 11) de los informes de recolección iniciales
B.3.7.1	El programa clínico deberá contar con enfermeras con formación oficial y experiencia en el manejo de pacientes que reciben terapia celular.	Parcialmente conforme	No hay evidencia de formación oficial en el contexto del trasplante	Resuelto en los 8 informes iniciales y 34 informes clínicos de reacreditación
B.3.7.2	Los programas clínicos que tratan a pacientes pediátricos deben contar con enfermeras con formación oficial y experiencia en el manejo de pacientes pediátricos que reciben terapia celular.	Parcialmente conforme	Las enfermeras están cualificadas en pediatría, pero no hay evidencia de que hayan recibido formación oficial en el ámbito del trasplante	Resuelto en los 8 informes iniciales y 34 informes clínicos de reacreditación

(continuación)

**Tabla 1.2** (continuación)

B.3.7 C3	PERSONAL DE ENFERMERÍA	CUMPLIMIENTO	COMENTARIO	COMENTARIO
B.3.7.3	<i>Las enfermeras deberán haber recibido formación específica y mantener la capacitación en las habilidades relacionadas con el trasplante que practican de forma habitual, lo que incluye:</i>			
B.3.7.3.3	Administración de hemoderivados, factores de crecimiento, productos de terapia celular y otros tratamientos sintomáticos.	Parcialmente conforme	La política del hospital no incluye la administración de productos celulares; por tanto, se requiere una política para la administración de productos celulares. Esta política puede utilizarse posteriormente para la formación y las pruebas de capacitación	Resuelto en los 8 informes iniciales y 34 informes clínicos de reacreditación
B.3.7.3.6	Cuidados paliativos y terminales.	No conforme	Sin formación	Resuelto en los 8 informes iniciales y 34 informes clínicos de reacreditación
B.3.7.4	Debe haber políticas escritas sobre todos los procedimientos de enfermería pertinentes, incluidos, entre otros:			
B.3.7.4.1	Cuidado del paciente inmunodeprimido.	Parcialmente conforme	La política del hospital utilizada no incluye al paciente con trasplante gravemente comprometido, por lo que se requiere una política o un PNT	Resuelto en los 8 informes iniciales y 34 informes clínicos de reacreditación
B.3.7.4.3	Administración de productos de terapia celular.	Parcialmente conforme	La política/PNT no incluye la administración de linfocitos de donante	El 15 % (5 de los 34 informes de reacreditación) no recibió formación oficial en la administración de trasplantes (incluidos productos que contenían DMSO o células inmunoefectoras O ausencia de documentación especial del proceso de infusión)
B.3.7.6	La proporción de enfermeras/paciente será satisfactoria para gestionar la gravedad del estado clínico de los pacientes.	Parcialmente conforme	Durante las conversaciones con el personal de enfermería, parece aplicarse una política informal para aumentar el número de miembros del personal de enfermería cuando sea necesario. Debe redactarse una política formal	Resuelto en los 8 informes iniciales y 34 informes clínicos de reacreditación

**Tabla 1.3** Ejemplos de estándares de gestión de la calidad “no conformes” para centros clínicos y de aféresis (estándares de acreditación de terapias celulares hematopoyéticas FACT-JACIE [en ediciones anteriores de los estándares JACIE])

B.4	GESTIÓN DE LA CALIDAD	CUMPLIMIENTO	COMENTARIO	
	Estándar		6. <sup>a</sup> ed. Estándares JACIE	7. <sup>a</sup> ed. Estándares JACIE
B.4.4	El plan de gestión de la calidad incluirá, o resumirá y hará referencia a, las políticas y los procedimientos normalizados de trabajo que abordan las necesidades de personal de cada puesto clave del programa clínico. Los requisitos de personal incluirán, como mínimo:			
B.4.4.1 C.4.4.1	Una descripción del puesto actual para todo el personal.	Parcialmente conforme	Descripción del puesto de trabajo no disponible en todos los grados/funciones de enfermería	La falta de evidencia continúa siendo un problema en el 9 % de los informes de reacreditación (3 de 34 informes). No lo es en los 6 informes iniciales.
B.4.4.2 C.4.4.2	Un sistema para documentar lo siguiente para todo el personal:			
B.4.4.2.2 C.4.4.2.2	Orientación para nuevos empleados.	Parcialmente conforme	Programa de orientación en marcha, pero sin evidencia de que la enfermera Smyth (solo trabajó en la planta durante 3 meses) haya participado en el mismo	La falta de evidencia continúa siendo un problema en el 6 % de los informes de reacreditación (2 de 34 informes) y no lo es en los 6 informes iniciales.
B.4.4.2.3 C.4.4.2.3	Formación inicial sobre todos los procedimientos realizados y repetición de la formación cuando proceda.	Parcialmente conforme	No se ha demostrado que la enfermera X, que ha vuelto tras una ausencia prolongada, haya repetido la formación.	Aún no se ha resuelto del todo en los informes de reacreditación o iniciales. (1 de 34 informes de reacreditación y 1 de 6 informes iniciales carecían de evidencia).
B.4.4.2.5 C.4.4.2.5	Capacitación continua al menos una vez al año.	Parcialmente conforme	No hay evidencia de que todo el personal de enfermería realice una capacitación anual	La falta de evidencia continúa siendo un problema en el 23 % de los informes de reacreditación (8 de 34 informes). No lo es en los 6 informes iniciales.
B.4.4.2.6 C.4.4.2.6	Formación continuada.	Parcialmente conforme	Formación continuada en marcha, pero sin lista de asistencia para cada actividad de formación	No del todo resuelto. Sigue habiendo falta de evidencia en el 6 % de los informes de reacreditación (2 de 34 informes) y el 2 % de los informes iniciales (1 de 6 informes)
B.4.8.3	Las auditorías incluirán, como mínimo:			
B.4.8.3.3	Auditoría anual de verificación de la quimioterapia y de la dosis según el sistema de prescripción y el protocolo.	No conforme	No realizado	La falta de evidencia o el incumplimiento del estándar continúa siendo un problema en el 47 % de los informes de reacreditación (16 de 34 informes) y en el 50 % de los informes iniciales (3 de 6 informes)

(continuación)

**Tabla 1.3** (continuación)

B.4	GESTIÓN DE LA CALIDAD	CUMPLIMIENTO	COMENTARIO	
B.4.11	El plan de gestión de la calidad incluirá, o resumirá y hará referencia a, las políticas y los procedimientos sobre el seguimiento y la trazabilidad de los productos de terapia celular que permitan el seguimiento desde el donante hasta el receptor o su eliminación final y el seguimiento desde el receptor o su eliminación final hasta el donante.	Parcialmente conforme	Las políticas y los PNT están incluidos en el plan de gestión de la calidad. El personal no cumplimenta los formularios de seguimiento	
C.4.11				

**Tabla 1.4** Ejemplos de políticas y estándares de procesamiento “no conformes” para centros clínicos y de aféresis (Estándares de acreditación de terapias celulares hematopoyéticas FACT-JACIE [en ediciones anteriores de los estándares])

B.5. C5	POLÍTICAS Y PROCEDIMIENTOS	CUMPLIMIENTO	COMENTARIO	
			6.ª ed. Estándares JACIE	7.ª ed. Estándares JACIE
B.5.1 C.5.1	El programa clínico fijará y mantendrá políticas o procedimientos que aborden los aspectos críticos de las operaciones y la gestión, además de los requeridos en B4. Estos documentos incluirán todos los elementos exigidos por estos estándares y abordarán, como mínimo:			
C5.1.6	Administración de hemoderivados	No conforme	No es un problema	El 17 % (5 de 29) de los informes de reacreditación y el 54 % (6 de 11) de los informes iniciales se consideraron no conformes (p. ej., la política no estaba disponible en el centro de recolección O las políticas/PNT cumplen los estándares JACIE, pero no hay referencia a resultados aceptables ni al intervalo de resultados esperados en el procedimiento)
B.5.1.8	Administración de CPH y otros productos de terapia celular, incluidos los productos con liberación excepcional	Parcialmente conforme	La política no se ha actualizado para incluir la sangre del cordón umbilical	Resuelto en los informes iniciales y de reacreditación
C6.1.7	Etiquetado (incluidos los formularios y las muestras asociados)	Parcialmente conforme	El procedimiento de etiquetado debe mostrar más detalles sobre las funciones del médico y la enfermera que intervienen en el proceso de etiquetado	Sigue siendo un problema en el 54 % de los informes iniciales (6 de 11 informes)
C5.1.8				Muchas veces, los centros de procesamiento son responsables del etiquetado. (1) El PNT no está disponible en el centro de recolección. (2) No se utilizan las terminologías normalizadas ISBT 128 para el código de producto o Eurocode.
C.5.1.14	Funcionamiento, mantenimiento y supervisión del equipo, incluidas las acciones correctivas en caso de fallo.	Parcialmente conforme	No hay evidencia de informes de mantenimiento	Resuelto en el informe de reacreditación. El 27 % (3 de 11) de los informes iniciales no demostraban ni documentaban ninguna medida correctiva en caso de fallo del equipo

**Tabla 1.4** (continuación)

B.5. C5	POLÍTICAS Y PROCEDIMIENTOS	CUMPLIMIENTO	COMENTARIO	
C5.5.5	La formación y, si procede, la capacitación del personal deben documentarse antes de llevar a cabo un procedimiento normalizado de trabajo nuevo o revisado	No conforme	Falta de evidencia	El 7 % (2 de 29) de los informes de reacreditación y el 27 % (3 de 11) de los informes iniciales no tenían evidencia documentada de este estándar
B7	Cuidados del receptor			
B.7.4.4	Antes de la administración del protocolo de acondicionamiento una (1) persona cualificada que utilice un proceso validado o dos (2) personas cualificadas deberán verificar y documentar el fármaco y la dosis en la bolsa o comprimido según las órdenes y el protocolo, así como la identidad del paciente que va a recibir la terapia.	No conforme	No hay evidencia de que dos personas verifiquen el fármaco.	Resuelto en los informes iniciales, pero sigue siendo un pequeño problema en el 3 % de los informes de reacreditación (2 de 34)
B.7.6	Habrà una política que aborde la administración segura de los productos de terapia celular.	Parcialmente conforme	La política no se ha actualizado para incluir la sangre del cordón umbilical	El 15 % (5 de 34) de los informes de reacreditación fueron <b>no conformes</b> debido a que la política no estaba disponible en el centro ambulatorio o no era lo suficientemente detallada
B.7.6.4	Dos (2) personas cualificadas verificarán la identidad del receptor y del producto y la orden de administración antes de la administración del producto de terapia celular.	No conforme	No hay evidencia de que dos personas verifiquen el fármaco	Sigue siendo un problema en el 33 % (2 de 6) de los informes iniciales
B.7.6.6	Deben documentarse en la historia clínica del receptor el identificador único del producto de terapia celular administrado las horas de inicio y finalización de la administración y cualquier evento adverso relacionado con la administración.	Parcialmente conforme	No hay evidencia de las horas de inicio y finalización del producto infundido escritas en las notas médicas del receptor	No supone un problema en los informes iniciales. En los informes de reacreditación sigue siendo un pequeño problema en el 6 % (2 de 34) de los informes no conformes

**Tabla 1.5** Ejemplos de estándares de control de procesos “no conformes” para centros de aféresis (Estándares de acreditación de terapias celulares hematopoyéticas FACT-JACIE [en ediciones anteriores de los estándares])

C.08	CONTROLES DEL PROCESO	CUMPLIMIENTO	COMENTARIO	
			6. <sup>a</sup> ed. Estándares JACIE	7. <sup>a</sup> ed. Estándares JACIE
C8.1	La recolección de productos de terapia celular se realizará de acuerdo con procedimientos normalizados de trabajo escritos.	No conforme	No es un problema	Se determinó que el 10 % (3 de 29) de los informes de reacreditación no seguían todos los procedimientos mencionados en el PNT; p. ej., comprobación de la calibración después de cada 5 procedimientos. En el 27 % (3 de 11) de los informes iniciales no había evidencia del cumplimiento de este estándar

(continuación)

**Tabla 1.5** (continuación)

C.08	CONTROLES DEL PROCESO	CUMPLIMIENTO	COMENTARIO	
C8.2.2	Cada material y cada reactivo utilizados para realizar la recolección de productos de terapia celular deben examinarse visualmente en el momento de su recepción y antes de su uso para detectar daños o indicios de contaminación	Parcialmente conforme	No es un problema	No hay evidencia de que se hayan realizado comprobaciones visuales en el 14 % (4 de 29) de los informes de reacreditación y en el 18 % (2 de 11) de los informes iniciales
C.8.10.1	El centro de recolección de aféresis deberá verificar la idoneidad de la colocación de la vía central antes de iniciar el procedimiento de recolección.	Parcialmente conforme	No hay evidencia de que se siga este estándar	En el 10 % (3 de 29) de los informes de reacreditación no se podía demostrar el seguimiento de este estándar
C.8.11	La administración de fármacos de movilización estará bajo la supervisión de un profesional sanitario colegiado con experiencia en su administración y en el manejo de las complicaciones en personas que reciben estos fármacos.	Parcialmente conforme	Las responsabilidades de la administración de factores de crecimiento deben definirse claramente en las políticas correspondientes, especialmente en los donantes con cuidado compartido	Parece haberse resuelto tanto en los informes iniciales como en los de reacreditación. Sin embargo, en un informe inicial se observó que no se revisaron los resultados de un donante alogénico.
C.8.12.1	Los métodos de recolección incluirán un proceso para controlar y supervisar la recolección de productos de terapia celular a fin de confirmar que los productos cumplen con las especificaciones de liberación predeterminadas.	Parcialmente conforme	Los criterios para la recolección de CPH-A deben definirse junto con los rangos de resultados esperados en relación con las características del producto CPH	Continúa siendo un problema en una parte minoritaria de los informes. En el 18 % (2 de 11) de los informes iniciales y el 7 % (2 de 29) de los informes de reacreditación se afirmaba que los criterios de liberación no están claramente definidos en un PNT o que no había evidencia de criterios de liberación predeterminados del centro de recolección al centro de procesamiento.

- Traslado del paciente a un entorno de alta dependencia o de cuidados intensivos.

Sea cual sea el plan de contingencia, debe haber evidencia de su aplicación, como una política escrita de dotación de personal. Esta política debe describir el plan de actuación que se seguirá en caso de equipos pequeños, aféresis, gestión de la calidad y equipos de recolección de datos, en caso de ausencia prolongada del trabajo, planificada o no planificada, lo que permitirá que la trayectoria del paciente o del donante continúe sin afectar a la prestación de atención médica o de enfermería.

No solo debe haber personal de enfermería suficiente, sino que las enfermeras deben estar cualificadas y formadas y ser competentes en las funciones que ejercen.

JACIE puede constituir un reto y una oportunidad para las enfermeras al:

- Revisar los procedimientos existentes.
  - Especialmente los que se siguen automáticamente y sin cambios a pesar de ser ineficientes.
- Adoptar medidas para la gestión del riesgo clínico.
  - Prestar más atención a la planificación a largo plazo para la formación continuada del personal, los procedimientos y las herramientas para la supervisión, la verificación y la consecución del mantenimiento de la capacitación.
- Desarrollar e implantar auditorías internas e indicadores de calidad.

Además, JACIE supone una oportunidad para el reconocimiento de las enfermeras dentro de la institución en la que trabajan, en términos de contribución a los resultados generales logrados.

### 1.4.2 Formación y capacitación (tablas 1.2 y 1.3)

Todos los hospitales deben contar con un programa propio de formación, revisión/evaluación anual y capacitación. La estructura ya establecida para registrar la formación individual de los miembros del personal también se puede utilizar para registrar los requisitos de los estándares JACIE. No es necesario un nuevo sistema para los registros de formación JACIE si se lleva a cabo lo siguiente.

- Formación básica:
  - Una vía que lleva a la adquisición de habilidades para obtener un “resultado” nuevo o mejorado.
- Formación continuada:
  - El conjunto de actividades, incluida la formación básica, que tiene como objetivo desarrollar y enriquecer al personal en los aspectos técnicos, especiales, administrativos y culturales de su función.
- Capacitación:
  - La capacidad demostrada para utilizar los conocimientos y las habilidades.
- Mantenimiento de la capacitación:
  - La actividad mínima que debe realizar cada operario para conservar las evaluaciones definidas en la descripción del trabajo concreto.
- Matriz de capacitación:
  - Las actividades realizadas deben registrarse para realizar una evaluación anual (cuantitativa y cualitativa) de las actividades que se pueden reconocer.

Es importante que los programas de formación y capacitación estén estructurados y sean continuos, con evidencia documentada de los temas y las fechas de la formación. Sobre todo, es necesario un registro de asistencia a las sesiones de formación y capacitación. Aunque la formación inicial supervisada resulta más fácil de documentar, el mantenimiento anual de la capacitación puede ser difícil de demostrar (tabla 1.3). La formación continua para el personal clínico deberá reflejar:

- Su experiencia
- Capacitación y habilidades individuales
- Orientación para el personal nuevo
- Supervisión

La formación debe ser flexible para reflejar las necesidades del personal y realizarse de forma oportuna para demostrar la actualización anual.

Cuando el personal no pueda asistir a una sesión de formación concreta debido a problemas de personal, vacaciones o enfermedades, una opción a tener en cuenta es un sistema de formación autónoma; p. ej., un sistema electrónico que incluya la presentación y la herramienta de autoevaluación.

En los centros que soliciten una acreditación combinada JACIE para adultos y niños, es importante que las sesiones de formación incluyan cuestiones de interés para las diferentes edades en cada tema, especialmente si las dos poblaciones de edad se encuentran en la misma planta. Cuando se atiende a los pacientes adultos y pediátricos en plantas diferentes, pueden hacerse sesiones de formación independientes para ciertos temas, pero también es importante compartir sesiones, cuando proceda, para demostrar que ambos grupos de población constituyen una parte integral de un centro de trasplante combinado.

La Acreditación en los Estándares Internacionales FACT-JACIE exige que el programa clínico tenga acceso al personal que cuente con formación, experiencia y capacitación en el manejo de pacientes que reciben terapia celular. Los estándares especifican la capacitación básica, y debe documentarse la evidencia de la formación en esta capacitación. Para este fin, se facilitará evidencia de formación durante el servicio, asistencia a congresos, etc.

Durante septiembre de 2016, la EBMT (NG), en colaboración con JACIE y la Autoridad Hospitalaria Cantonal (Ente Ospedaliero Cantonale, EOC), lanzó el primer curso en vídeo grabado dirigido a médicos, enfermeras y técnicos que trabajan en centros acreditados por JACIE. El curso se centró en el mantenimiento de la capacitación. Aunque este curso de formación inicial ya no está disponible, la EBMT (NG) ha creado y recopilado una gran cantidad de información adicional útil para pacientes y médicos. Estas guías, vídeos, presentaciones, programas de capacitación virtuales y materiales en la red para ayudar en la formación y el mantenimiento de la capacitación pueden encontrarse en el centro de documentos de la EBMT (NG) ([www.ebmt/nursing/nurses-group-education](http://www.ebmt/nursing/nurses-group-education)).

### 1.4.3 Utilidad de la gestión de la calidad (tabla 1.3)

El objetivo clave del proceso JACIE es aplicar un SGC en la práctica clínica. A pesar de las dificultades que pueden surgir, el proceso puede resultar útil para la integración del personal de todas las disciplinas y la colaboración de los profesionales. La formación del personal desempeña un papel clave en la implantación de todo el sistema y, en concreto, en el sistema de gestión de la calidad (Piras *et al.*, 2015). La mayoría de los estándares de calidad tienen como objetivo aportar evidencia de la existencia de procesos sistemáticos. Además, varios de los estándares atañen a la aplicación de sistemas para registrar la cualificación inicial, la formación y la capacitación, así como las cualificaciones mínimas del formador. Es posible utilizar el sistema del hospital para estos estándares y mostrar esta evidencia a los inspectores. Sin embargo, no todos los sistemas de registros hospitalarios recogen la cualificación de la formación exigida para un miembro del personal con función de formación.

### 1.4.4 Auditorías (tabla 1.3)

Algunas enfermeras pueden no estar familiarizadas con este ámbito. Una estrategia consiste en ver las auditorías como la evaluación de la atención que se presta, revisar la evidencia y realizar cambios para mejorar la experiencia del paciente o el donante o los cuidados de enfermería prestados. Tras un periodo de tiempo predeterminado, es necesario reevaluar los cambios realizados para medir las mejoras resultantes de esos cambios. Es lo que se denomina “cierre del ciclo de auditoría”. Un programa de auditoría de enfermería funciona de manera óptima cuando los equipos de enfermería inician los temas de la auditoría. Es importante incluir las auditorías exigidas por JACIE; p. ej., (1) la verificación de la quimioterapia y la dosis con respecto a la prescripción y el protocolo, y (2) la verificación de la infusión de progenitores hematopoyéticos.

Es importante que la auditoría esté a cargo de personal que no intervenga directamente en la actividad objeto de auditoría, tenga suficiente experiencia en la materia como para poder identificar los problemas y, además, cuente con

la capacitación necesaria en temas de auditoría (López-Villar y Dolva 2021).

### 1.4.5 Notificación de eventos adversos (tabla 1.3)

Para permitir la notificación exhaustiva de los eventos adversos/graves, es importante que haya una cultura de “ausencia de culpa”. El hospital debe contar con un sistema de notificación definido y es importante que los eventos adversos del trasplante y la recolección de productos celulares, incluidas la aféresis y la médula ósea, se puedan codificar por separado de otros eventos adversos/graves departamentales. Esto permite una mayor claridad y un registro real del número de eventos registrados en el programa de trasplante. Se revisa cada episodio y se hacen cambios en caso necesario. A continuación, se lleva a cabo una auditoría de los cambios realizados para minimizar la recurrencia. Las enfermeras que trabajan con pacientes y donantes desempeñan un papel muy importante en la notificación de eventos adversos.

Es importante que todos los eventos adversos/graves se recojan en las actas de la reunión de calidad y los informes trimestrales y anuales y, lo que es más importante, se compartan con todas las partes que intervienen en el programa de trasplante (clínica, recolección y procesamiento), según corresponda. Por ejemplo, en el caso de que un receptor sufra una reacción a una infusión de progenitores hematopoyéticos o se produzca una desviación del tiempo indicado para cada infusión de células descongeladas, estos eventos deben notificarse y compartirse con el centro de procesamiento.

Cuando los eventos adversos/graves se hayan compartido con los diferentes departamentos, el inspector necesitará evidencia de que se han debatido y, en el caso de realizarse algún cambio en la práctica que se haya registrado, de que se han actualizado las políticas y se ha supervisado el episodio.

### 1.4.6 Seguimiento de los productos recolectados (tabla 1.3)

Para una recolección, un almacenamiento (incluido el almacenamiento temporal dentro del centro de recolección) y una distribución seguros



de los productos recolectados, es importante registrar cada etapa del proceso. Por tanto, el personal de recolección, laboratorio, transporte y clínico debe participar en la firma de un registro de transporte para aceptar el producto y, en algunos casos, registrar la temperatura del mismo. Deben aplicarse políticas que incluyan qué debe hacerse si hay una desviación en la práctica; p. ej., si la temperatura del producto está fuera del intervalo de temperatura acordado en la política de transporte. Es importante compartir las políticas y los procedimientos normalizados de trabajo que incluyan las responsabilidades de más de un centro y que los miembros del personal tengan acceso inmediato a los mismos.

Las notas médicas del donante y del receptor deben cumplimentarse, como parte del sistema de seguimiento, para registrar la recolección o la transfusión del producto recolectado. La identificación del producto celular, la hora y la fecha también deben incluirse en las notas médicas.

#### **1.4.7 Deficiencias frecuentes observadas en ediciones anteriores de los estándares FACT-JACIE**

Durante la reunión anual de la EBMT (2015), se presentaron los resultados de una revisión de los informes de inspección JACIE según la 5.ª ed. de los estándares JACIE (JACIE Quality Management 2015). El objetivo de la revisión era identificar las deficiencias frecuentes dentro de los estándares. De los informes emitidos según la quinta edición de los estándares FACT-JACIE, se había revisado el 95 % (145/152).

Los estándares relacionados con el personal clínico fueron el conjunto de estándares con el mayor número de deficiencias. Esto se debió a la falta de evidencia:

- En formación y capacitación de los médicos.
- Relacionadas con el consentimiento informado del donante y el receptor.
- Del diagnóstico y el tratamiento de la enfermedad de injerto contra receptor, tanto aguda como crónica.

Otros estándares clínicos que pusieron de relieve la falta de evidencia estaban relacionados con la administración del protocolo de

acondicionamiento y la administración del producto trasplantado. Los inspectores no hallaron evidencias de que dos miembros del personal hubieran comprobado la identidad del receptor frente a la dosis del material que se debía infundir.

Hubo problemas con los estándares de gestión de la calidad en la clínica, la recolección y el procesamiento. Los acuerdos con terceros/acuerdos de nivel de servicio no establecían las responsabilidades de cada centro participante en el proceso; p. ej., quién era responsable del transporte del producto celular recolectado desde el centro de recolección hasta el procesamiento o el transporte desde el procesamiento hasta el centro clínico. En los centros clínicos que prestan atención compartida a donantes antes de la recolección de material celular, es importante que los acuerdos con terceros/acuerdos a nivel de servicio también incluyan las responsabilidades en la administración de productos de la movilización. Estas responsabilidades deben estar descritas en el procedimiento normalizado de trabajo (PNT)/la política correspondiente y es importante que todas las partes que intervengan en la atención compartida tengan acceso al PNT.

El etiquetado de los productos recolectados fue un problema frecuente, ya fuera por incumplimiento de los estándares de etiquetado de la Sociedad Internacional de Transfusión de Sangre (International Society of Blood Transfusion, ISBT128) o porque el personal no cumplimentó todos los campos de datos de la etiqueta. A menudo faltaban el volumen y el nombre del citrato utilizado y las horas de inicio y finalización de la recolección.

En el momento de la revisión de este capítulo, la acreditación FACT-JACIE se concede según la séptima y la octava edición de los estándares FACT-JACIE. Aunque no se ha llevado a cabo una revisión exhaustiva de las deficiencias habituales según estas ediciones, se espera que las deficiencias habituales descritas en el apartado anterior sirvan de guía para quienes soliciten por primera vez la acreditación JACIE.

#### **1.5 JACIE: implicaciones para la enfermería y punto de vista de la enfermera**

La investigación demuestra que los resultados de los pacientes y el cuidado de los donantes mejoran (Anthias *et al.*, 2016; Gratwohl *et al.*

2011) cuando el tratamiento se administra en un centro acreditado por JACIE. Por tanto, se podría suponer que el proceso de acreditación JACIE ha tenido implicaciones en la práctica de la enfermería. Se realizó una búsqueda bibliográfica (utilizando PubMed y el motor de búsqueda de Google con los siguientes parámetros: gestión de la calidad, procedimientos normalizados de trabajo, formación de las enfermeras, acreditación JACIE y auditoría), pero no se encontraron resultados que reflejaran la escasez de investigaciones de enfermería sobre las implicaciones de JACIE para la enfermería. En consecuencia, en 2016 se envió una sencilla encuesta a las enfermeras pertenecientes a la Sociedad Europea de Trasplante Hematopoyético (EBMT [NG]) por correo electrónico. El objetivo de la encuesta era saber qué implicaciones tenía el proceso JACIE para las enfermeras en su práctica diaria.

La encuesta se repitió en 2021 para saber si las opiniones de las enfermeras que trabajaban dentro del marco de JACIE habían cambiado. Inicialmente, la segunda encuesta, que utilizó la plataforma “SurveyMonkey”, se envió a 1130 miembros de la EBMT (NG) por correo electrónico. (Se enviaron 1125 correos electrónicos. El 21,42 % [241/1125] de los miembros abrió la encuesta, aunque solo participaron en ella 55/241). Para mejorar la tasa de respuesta del 4,9 % (55/1125), la encuesta se incluyó en el sitio web de la EBMT, en las cuentas de redes sociales como Twitter y en el boletín informativo de la EBMT de septiembre de 2021, utilizando las mismas direcciones de correo electrónico, y se amplió la fecha límite para responderla.

## 1.6 Resultados

En la encuesta original, se contactó con un total de 322 miembros de la EBMT (NG) por correo electrónico y se obtuvo una tasa de respuesta del 9,62 % (31 respuestas) de 12 países. Una respuesta fue rechazada debido a que el centro de trasplantes no trabajaba para la acreditación JACIE, por lo que se evaluaron 30 respuestas de 11 países. Tras la ampliación de la fecha límite (véase el apartado 1.5), la tasa de respuesta de la

segunda encuesta permitió a los autores revisar los comentarios de 70 participantes. Una tasa de respuesta del 6,2 % (70/1125).

La función, la antigüedad y la implicación de la enfermera en el proceso de JACIE podrían influir en la respuesta de cada encuestada.

En las dos encuestas, la mayoría de las encuestadas se clasificaron como enfermeras sénior (97 % en la primera encuesta, frente al 94 % de la segunda):

Primera encuesta 2016	Puesto	Segunda encuesta 2021
7	Supervisoras de planta	5
14 <sup>a</sup>	Especialistas en enfermería clínica	31
5	Responsables de calidad	8
3	Coordinadoras de enfermería	No se menciona
1	Enfermera júnior	3
0	No respondió 23	

<sup>a</sup> Una especialista en enfermería clínica hace de gestora de datos y una especialista en enfermería clínica es responsable de JACIE

En la primera encuesta, había una enfermera experta responsable de los PNT del centro clínico y de procesamiento.

En las dos encuestas, la mayoría de las enfermeras trabajaban en el ámbito clínico: el 93,3 % (28/30),<sup>1</sup> y el 95 % (48/51) en la segunda encuesta (diecinueve enfermeras en la segunda encuesta declinaron responder a esta pregunta; quizá consideraban que su función era gerencial).

El centro de aféresis estuvo representado por el 3,3 % (1/30) y el 5 % (3/51) en la segunda encuesta.

El centro de procesamiento solo estuvo representado en la primera encuesta, en el 3,3 % (1/30).

### 1.6.1 ¿Tiene el proceso JACIE alguna implicación para las enfermeras?

Las dos encuestas mostraron una respuesta abrumadora del 90 % (27/30) y del 77 % (41/53; 17 enfermeras declinaron responder a esta pregunta) de que el proceso JACIE tiene implicaciones para las enfermeras en su práctica laboral diaria. Esto significa que el 10 % (3/30) y el 22,6 % (12/53) de las enfermeras pensaban que JACIE no tenía implicaciones en su práctica

<sup>1</sup>Dos enfermeras clínicas trabajaban en un segundo ámbito (una en aféresis y otra en el centro de procesamiento).

laboral diaria. Es difícil para los autores argumentar que esto se basa en la experiencia de las enfermeras europeas debido a la baja tasa de respuesta en las dos encuestas.

### 1.6.2 Conclusión de las encuestas

Aunque la respuesta a las encuestas fue muy baja (9,62 % y 6,2 %), los resultados representan los puntos de vista de las enfermeras sénior (97 % y 94 %, respectivamente).

Tras revisar los 45<sup>2</sup> comentarios de las 30 participantes en la encuesta inicial, los autores quieren resaltar que el proceso de acreditación JACIE ha tenido un efecto positivo en las enfermeras. Solo el 9 % de los comentarios se podía clasificar como efecto negativo en las enfermeras debido a la carga de trabajo adicional.

La segunda encuesta mostró que el 37 % (14/38) de las participantes trabajaban en un centro que había logrado la acreditación JACIE por cuarta vez. Solo 4 de las 70 encuestadas habían participado en las dos encuestas: una de las encuestadas estaba de acuerdo en que su visión de si el proceso de acreditación JACIE tenía implicaciones para las enfermeras había cambiado. (Lamentablemente, no se hizo ningún comentario para explicar el cambio de opinión). De los 25 comentarios revisados de las 70 participantes, los autores desean resaltar que solo el 20 % están relacionados con mejoras en el seno del sistema de gestión de la calidad que dan lugar a una mejora de la atención de los pacientes y los donantes.

Por tanto, se propone que es necesario un estudio más exhaustivo dentro de la comunidad de enfermería de TMO para conocer en su totalidad las implicaciones para las enfermeras entre las fases de acreditación y reacreditación JACIE, a la vez que se mantiene y mejora el sistema de calidad que ahora está, o debería estar, incorporado a la práctica diaria. El estudio podría basarse en el modelo de Donabedian, que examina la estructura, el proceso y los resultados.

Los estándares JACIE se revisan cada 4 años, lo que permite adaptarlas al ámbito de rápida evolución del TPH. Por ejemplo, las últimas ediciones de los estándares han identificado específicamente estándares relacionados con las células inmunoefectoras. De estos 69 estándares,

solo hay 2 que afectan directamente a las enfermeras y tratan de la formación específica de las enfermeras que intervienen en la atención de los pacientes que reciben células inmunoefectoras. (Véase el capítulo correspondiente relativo a las células inmunoefectoras). Las enfermeras deben cumplir con los estándares del SGC y JACIE y familiarizarse con los cambios de cada edición de los estándares JACIE. Cada edición presentará nuevos retos para cumplir con los estándares, especialmente dadas las presiones conflictivas actuales en materia de recursos y finanzas. Cabe destacar que ninguna de las enfermeras encuestadas mencionó este aspecto como preocupación para las enfermeras de su consulta. En tanto que enfermeras que trabajamos en los centros acreditados FACT-JACIE, es importante aportar evidencia de la supervisión continua de la práctica y los procesos a través del SGC y no considerar el proceso de acreditación JACIE como un ejercicio de marcar casillas de verificación.

## 1.7 Puntos de debate

1. Tal y como se indicó anteriormente, la mayoría de las participantes en las dos encuestas se clasifican como “personal de enfermería sénior”. ¿Deberíamos preguntarnos si hay algún motivo por el que las “enfermeras júnior”, dentro de la especialidad, no participaron en las encuestas? Podría ser la oportunidad para las enfermeras júnior de participar en la EBMT (NG) o el proceso de acreditación JACIE, ya que es poco frecuente debido a los criterios de asociación de miembros del centro de la EBMT ([www.ebmt.org/membership](http://www.ebmt.org/membership)).

### Criterios de membresía de la EBMT del centro (2022)

- (a) En 2022, la cuota de afiliación de todo el centro ascendía a 900 € anuales e incluía un equipo de 3 médicos (entre ellos, el investigador principal), **1 enfermera principal**, 1 gestor de datos, 1 responsable de calidad, 1 técnico de laboratorio, 1 farmacéutico y 1 coordinador de trasplante por centro. Es probable que la enfermera principal, incluida en la membresía de la EBMT del centro, sea una enfermera sénior dentro del equipo.
- (b) Es posible incluir a otras enfermeras en la membresía del centro abonando una cuota adicional de 40 € al año.

<sup>2</sup> Véase el Apéndice para hallar la lista completa de las citas escritas por las participantes en las dos encuestas.

- (c) Se puede solicitar una membresía individual. El solicitante debe poseer un doctorado, un título de enfermería o cualquier otro título pertinente que se evaluará caso por caso y contar con experiencia en trasplantes de progenitores hematopoyéticos, terapia celular u otros ámbitos de interés. Esto debería demostrarse con 2 años de experiencia laboral en actividades relacionadas con los objetivos de la EBMT. Dos miembros de la EBMT deben respaldar la solicitud.
2. La otra observación interesante de los resultados de la segunda encuesta es la cantidad de participantes que no respondieron a las diez preguntas, y en concreto a la siguiente: *“Describe brevemente cómo ha tenido implicaciones/afectado el proceso JACIE a su práctica diaria”*.
- Un increíble 57 % (40/70) de las participantes no respondió a esta pregunta. Sin realizar otra encuesta a estas participantes, solo podemos suponer por qué no respondieron. ¿Podría ser que las enfermeras sénior (quizás más de lo que pensamos) no comprendan el objetivo del proceso de acreditación JACIE o no estén totalmente implicadas en dicho proceso?
- Las enfermeras sénior que respondieron a esta pregunta enfocaron sus comentarios en cómo el trabajo se centraba ahora en seguir protocolos y no en la mejora general de la calidad que el proceso JACIE suponía, o quizá no, en el programa de trasplante, los pacientes y los donantes.
- La mayoría de quienes respondieron a la pregunta que estamos comentando (95 % [38/40]) no participaron en la encuesta original de 2016. ¿Nos dice esto algo en relación con la rotación de personal dentro de la especialidad o indica que las encuestadas ocupaban puestos júnior cuando se realizó la primera encuesta y ahora tienen un puesto sénior y se implican más en la EBMT (NG) y, con suerte, en el proceso de JACIE? Si es así, ¿refleja esto que JACIE solo se conoce entre el personal de enfermería sénior (enfermeras clínicas/directoras de planta) y no a nivel de planta?
3. La baja tasa de respuesta y los resultados de las dos encuestas pueden indicar que las enfermeras no creen que el proceso JACIE sea de interés para su práctica diaria o que las enfermeras piensan que el objetivo de

JACIE es seguir procedimientos normalizados de trabajo en lugar de elaborarlos y abordar los problemas de calidad. Si alguna de estos indicios, o los dos, es correcto, es posible que la EBMT (NG) y JACIE deban plantearse mejorar la formación y el desarrollo de enfermería basada en la evidencia para que las enfermeras comprendan plenamente los objetivos del proceso JACIE.

Desde la introducción de la acreditación JACIE, las enfermeras han realizado presentaciones orales y llevado pósteres al congreso anual de la EBMT (NG) sobre el tema “Prepararse para JACIE”. La reducida respuesta a las encuestas de la EBMT (NG) y una búsqueda bibliográfica que no halló artículos publicados sobre el tema “JACIE e implicaciones para las enfermeras” podrían indicar que el proceso de acreditación JACIE no ha afectado en gran medida a las enfermeras.

Uno de los cinco principios de Deming (Health Catalyst 2014) que ayudan a mejorar los procesos de atención sanitaria:

*La mejora de la calidad es una ciencia de gestión de procesos. Si no puede medirlo, no puede demostrarlo, por lo que la mejora de la calidad debe basarse en datos.*

En tanto que enfermeras especializadas que trabajan en el ámbito del TPH, deberíamos preguntarnos por qué no publicamos nuestros datos ni los resultados de la auditoría. Utilizando como ejemplo la creación de servicios de recolección de aféresis en toda Europa, muchos equipos estarán dirigidos por enfermeras. Cuando la recolección de PH se convirtió en una práctica consolidada, aumentó el número de equipos de enfermería, la formación se formalizó en mayor medida y se crearon foros de enfermeras especializadas en aféresis para intentar reforzar las políticas y los procedimientos. Se introdujo un SGC en forma de acreditación JACIE con gestión del riesgo y la auditoría se convirtió en parte integral de la función de las enfermeras especializadas en aféresis.

Deming indica también lo siguiente: “Si las enfermeras van a gestionar la atención, necesitan disponer de los datos correctos en el formato correcto en el momento y el lugar adecuados”. Por tanto, en el programa de TPH las enfermeras deben asumir la responsabilidad, realizar auditorías, evaluar los resultados, efectuar cambios en la atención al paciente y volver a

evaluar. Estas experiencias y hallazgos deben compartirse y publicarse.

Si la reticencia a publicar es falta de responsabilidad en la gestión de la calidad, o las enfermeras perciben la gestión de la calidad como competencia del responsable de la calidad, es necesario recordarles que JACIE tiene una repercusión importante en cada función y que deben conocer el proceso y participar plenamente en el mismo. La auditoría, la revisión de las políticas y los procedimientos, las competencias y la evaluación del riesgo se convertirán en una parte clave de la práctica habitual de la enfermería para el mantenimiento y la evolución del SGC.

**Agradecimientos** Los autores desean dar gracias a la oficina JACIE por el uso de materiales, a Tuula Rintala (que durante la revisión inicial de este capítulo desempeñó los siguientes cargos: enfermera de Gestión de la Calidad y Recolección, inspectora JACIE, presidenta del Comité de Inspectores JACIE y miembro del Comité de Acreditación JACIE; además, en una etapa posterior, ocupó el cargo de Calidad de Atención y Defensa JACIE) y a Eoin McGarth (que durante la revisión inicial del capítulo ocupó el cargo de director de Defensa y Calidad de Atención JACIE) por su ayuda y asesoramiento.

## Apéndice: Citas clasificadas sobre la función de las enfermeras (encuesta de 2016)

1. Enfermera de plantilla/enfermera sénior: cita clasificada como positiva (solo una cita)

- (a) En tanto que enfermeras, hemos comprobado los procedimientos que permiten al equipo demostrar el trabajo en educación y atención al paciente.

2. Citas de las directoras de planta

*Citas clasificadas como positivas:*

- (a) Mejora de la estructura para crear procedimientos.
- (b) Uniformidad en la forma de trabajar.
- (c) Ahora (casi) todo lo que hacemos está descrito en las políticas y todo el mundo realiza el procedimiento de la misma manera, lo que es mejor para el paciente.
- (d) Los procesos de comunicación entre los diferentes profesionales (p. ej., enfermeras, médicos) son mejores y ha mejorado la forma en la que trabajamos juntos.

- (e) Ahora tenemos los conocimientos para aplicar el método y las herramientas sobre gestión de riesgos.

- (f) Ha habido mejoras en la atención al paciente, el manejo del catéter venoso central, el trabajo en equipo y la comunicación y la seguridad de los pacientes.

- (g) Una herramienta que puede utilizarse para ayudar a introducir al nuevo personal en la práctica habitual diaria de la atención de trasplantes.

*Citas clasificadas como ni negativas ni positivas:*

- (a) Empezamos a utilizar muchos procedimientos.

- (b) Actualizamos periódicamente la documentación de calidad.

- (c) Descripción de los procesos de trabajo.

- (d) Es un problema de gestión de la calidad.

3. Citas de especialistas en enfermería clínica

*Citas clasificadas como positivas:*

- (a) Ahora que estamos acreditados por JACIE y trabajamos en el marco de un programa definido, valió la pena, y confiamos en nuestros estándares y nuestro programa de calidad.

- (b) La calidad siempre es una prioridad en todos los aspectos del proceso de trasplante.

- (c) Realizar un mantenimiento más exacto de los registros de los pacientes.

- (d) Hemos iniciado el programa de atención al donante de acuerdo con JACIE.

*Citas clasificadas como ni negativas ni positivas*

- (a) Preparación del SGC y desarrollo de PNT × cuatro citas.

- (b) Aumento del número de protocolos y procedimientos que seguir y gestionar, cuya administración exige horas de gestión adicionales.

- (c) Tuvimos que preparar y actualizar todos los documentos de los PNT del ámbito de la enfermería.

- (d) Como centro que se prepara para la primera acreditación, estamos preparando documentos, PNT y un programa de formación de enfermeras.



- (e) Quizá no tenga implicaciones, se han revisado o elaborado muchas listas de comprobación y PNT que han desarrollado nuestro trabajo.
- (f) Trabajé personalmente en los PNT y las prácticas habituales del TPH.
- (g) He tenido que presentar los resultados en las reuniones de auditoría clínica y responder preguntas.

*Citas clasificadas como negativas:*

- (a) Inicialmente, la documentación y el desarrollo del programa lleva muchos años, y ha sido un trabajo duro.
- (b) Dado que nuestro responsable de calidad viene de trabajar en un laboratorio, tuve que incorporar el liderazgo de calidad clínica a mi función como enfermera clínica, lo que ha contribuido a mi carga de trabajo.
- (c) Debido a otras exigencias, era difícil encontrar tiempo para las numerosas reuniones relacionadas con la calidad y JACIE.
- (d) Lamentablemente, no afecta a la práctica diaria.

4. Citas del responsable de calidad

*Citas clasificadas como positivas:*

- (a) Hay una mayor concienciación sobre las prácticas habituales.
- (b) Una estructura mejorada.
- (c) Se destaca la seguridad del paciente
- (d) Todas las enfermeras trabajan con una mayor garantía de la calidad, utilizando únicamente los documentos y procedimientos de trabajo adecuados y actuales.
- (e) Las auditorías internas, que llevamos realizando varios años, mientras trabajábamos con JACIE, han producido mejoras en la garantía de la calidad.
- (f) Antes de la acreditación JACIE, en realidad no teníamos PNT médicos estrictos para el tratamiento de los pacientes pediátricos de trasplantes.
- (g) Desde la primera acreditación como centro pediátrico independiente, hemos ampliado nuestra colaboración con la clínica de adultos, la aféresis y el laboratorio de progenitores hematopoyéticos. Desde entonces, los PNT son más comunes.

“Ahora las enfermeras están implicadas y valoran su participación en la reunión de revisión de los resultados de los pacientes”.

*Citas clasificadas como ni negativas ni positivas:*

- (a) Más PNT para elaborar
  - (b) Más auditorías
  - (c) Trabajar con documentos y auditorías internas
  - (d) Actualizar los PNT, garantizar que el personal, incluido el equipo multidisciplinar, comprenda la importancia de seguir el PNT
5. Citas de coordinadoras y especialistas de enfermería

*Citas clasificadas como positivas:*

- (a) Gestión independiente de donantes y receptores.
- (b) JACIE es una buena herramienta de trabajo, especialmente para las nuevas compañeras.

*Citas clasificadas como ni negativas ni positivas:*

- (a) Más atención en el control de las actividades de trabajo.
  - (b) Más atención en el registro de los procesos.
  - (c) Más atención en la formación de las enfermeras y la evaluación de capacitación.
  - (d) Mi objetivo es trabajar para el proceso de mejora de la calidad del programa de TPH, como exige el organismo de acreditación JACIE.
6. Citas de la segunda encuesta de 2021. (No agrupadas según la función de la enfermera)
- (a) Concienciación sobre la calidad y la gobernanza. Conocer una estrategia estructurada para evaluar el resultado
  - (b) Es una guía para mi práctica diaria
  - (c) Todo el personal es mucho más consciente de la mejora de la calidad
  - (d) Mejora de la documentación y el registro de la capacitación
  - (e) Concienciación de formación en calidad
  - (f) Mejora en la atención al paciente
  - (g) Mejora muchas prácticas

- (h) Se siguen las directrices
- (i) Control de todos los documentos existentes en relación con los tratamientos en el programa de progenitores hematopoyéticos
- (j) Protocolos, medidas correctivas, control de la calidad y satisfacción del paciente
- (k) Los procesos JACIE exigen una mayor atención que otros procesos asistenciales
- (l) Directrices sobre lo que se debe hacer y el cribado en el seguimiento
- (m) Revisamos nuestra actividad diaria para confirmar que está dentro de los estándares JACIE
- (n) Tiene implicaciones en la carga de trabajo y además garantiza que los estándares estén regulados.
- (o) Me ha permitido mejorar la forma en la que organizo mi horario de trabajo diario
- (p) Aumento de la calidad de la atención, integración de la práctica basada en la evidencia armonización de los cuidados, actividad de aprendizaje para nuevas recolecciones mediante PNT
- (q) El proceso de acreditación exige una gran cantidad de trabajo, que realiza y mantiene actualizado el equipo de referencia de la calidad. Tengo reuniones semanales con la coordinadora de calidad y la consultora principal para garantizar que se mantienen los estándares y se revisan las actualizaciones y recomendaciones.
- (r) No procede
- (s) Trabajamos mejor porque seguimos los estándares de trabajo JACIE
- (t) Actividades organizadas, PNT, programas de formación continua
- (u) Hay protocolos para aumentar la seguridad y la calidad de la atención al paciente
- (v) Los PNT deben cumplir con JACIE
- (w) Se trabaja principalmente en la calidad. Los miembros del personal están más orientados a la calidad. La calidad es parte de todo lo que hacemos.
- (x) PNT basados en datos científicos, conocimiento de los incidentes y los ámbitos de mejora
- (y) Mejores procedimientos y directrices
- (z) Muy basado en la calidad.
- (aa) Uso de PNT/formularios controlados/ registros de formación
- (bb) Necesidad de garantizar capacitación, etc., actualizadas
- (cc) Buscamos la primera acreditación, por lo que intentamos formar a las enfermeras y trabajar siguiendo el estándar
- (dd) Todos los ámbitos se acreditan periódicamente y cuentan con auditorías internas preparadas

---

## Bibliografía

- Anthias C, Ethell ME, Potter MN, Madrigal A, Shaw BE. The impact of improved JACIE standards on the care of related BM and PBSC donors. *Bone Marrow Transplant.* 2015;50:244–7. <https://doi.org/10.1038/bmt.2014.260>; published online 10 November 2014.
- Anthias C, O'Donnell PV, Kiefer DM, et al. European Group for Blood and Marrow Transplantation Centres with FACT-JACIE accreditation have significantly better compliance with related donor care standards. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2016;22(3):514–9.
- Caunday O, Bensoussan D, Decot V, Bordigoni P, Stoltz JF. Regulatory aspects of cellular therapy product in Europe: JACIE accreditation in a processing facility. *Biomed Mater Eng.* 2009;19:373–9.
- Cornish JM. JACIE accreditation in paediatric haemopoietic SCT. *Bone Marrow Transplant.* 2008;42:S82–6. <https://doi.org/10.1038/bmt.2008.290>.
- Demiriz IS, Tekgunduz E, Altuntas F. What is the most appropriate source for hematopoietic stem cell transplantation? Peripheral stem cell/bone marrow/cord blood. *Bone Marrow Res.* 2012;2012:834040.
- EBMT. <https://www.ebmt.org/Contents/Resources/Library/Slidebank/Pages/JACIE2015>. 2015 JACIE Quality Management Day 2015. Common deficiencies, Carole Charley.
- Gratwohl A, Brand R, Niederwieser D. Introduction of a quality management system and outcome after hematopoietic stem-cell transplantation. *J Clin Oncol.* 2011;29:11. <https://doi.org/10.1200/JCO.2010.30.4121>.
- Gratwohl A, Brand R, McGrath E, van Biezen A, Sureda A, Ljungman P, Baldomero H, Chabannon C, Apperley J. Joint Accreditation Committee (JACIE) of the International Society for Cellular Therapy and the European Group for Blood and Marrow Transplantation, and the European Leukemia Net. Use of the quality management system “JACIE” and outcome after hematopoietic stem cell transplantation. *Haematologica.* 2014;99(5):908–15.

- Harolds J. Quality and safety in health care, part I. five pioneers in quality. *Clin Nucl Med.* 2015;40(8):660–2. *Health Catalyst.* 2014. [www.healthcatalyst.com](http://www.healthcatalyst.com) Proprietary. © 2014 Five deming principles that help healthcare process improvement by John Haughom, MD
- López-Villar O, Dolva J, Audits. In Aljurf M, Snowden JA, Hayden P, Orchard KH, McGrath E, editors. *Quality Management and Accreditation in Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapy: The JACIE Guide.* 2021 Springer p. 25–34.
- Pamphilon D, Apperley JF, Samson D, Slaper-Cortenbach I, McGrath E. JACIE Accreditation in 2008: demonstrating excellence in stem cell transplantation. *Hematol Oncol Stem Cell.* 2008;2(2):311–9. (online)
- Passweg JR, Baldomero H, Gratwohl H, et al. The EBMT activity survey: 1990–2010. *Bone Marrow Transplant.* 2012a;47:906–23; published online 30th April 2012.
- Passweg JR, Demiriz IS, Tekgunduz E, Altuntas F. What is the most appropriate source for hematopoietic stem cell transplantation? *Bone Marrow Transplant.* 2012b;2012(47):906–23.
- Piras A, Aresi P, Angelucci E. Analysis of the accreditation process. *JACIE Transplant Program Businco. Prof Intern.* 2015;68(2):167–73. <https://doi.org/10.7429/pi.2015.6822167>.
- Samson D, Slaper-Cortenbach I, Pamphilon D, McGrath E, McDonald F, Urbano Ispizua A. Current status of JACIE accreditation in Europe: a special report from the Joint Accreditation Committee of the ISCT and the EBMT (JACIE). *Bone Marrow Transplant.* 2007;39:133–41.
- Snowden JA, McGrath E, Duarte RF, Saccardi R, Orchard K, Worel N, Kuball K, Chabannon C, Mohty M. JACIE accreditation for blood and marrow transplantation: past, present and future directions of an international model for healthcare quality improvement. *Bone Marrow Transplant.* 2017;52(10):1367–71.

## Lecturas adicionales

- Evaluación comparativa: <https://www.nature.com/articles/s41409-019-0718-7>.
- Manual JACIE. <https://www.ebmt.org/JACIE-accreditation>.
- Manual de calidad JACIE.
- Estándares JACIE. <https://www.ebmt.org/JACIE-accreditation>.
- JACIE versión 4.0 <https://www.nature.com/articles/s41409-021-01467-8>.
- Quality Management and Accreditation in Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapy: The JACIE Guide.
- Calidad y acreditación <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S2666636722011988>.

**Open Access** Este capítulo cuenta con una licencia según los términos de la Creative Commons Attribution 4.0 International License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), que permite usar, compartir, adaptar, distribuir y reproducir el material en cualquier medio o formato, siempre y cuando se mencione debidamente al autor o los autores originales y la fuente, se incluya un enlace a la licencia Creative Commons y se indique si se han realizado cambios.

Las imágenes u otros materiales de terceros presentes en este capítulo se incluyen en la licencia de Creative Commons del capítulo, a menos que se indique lo contrario en una mención al material. Si hay material no incluido en la licencia de Creative Commons del capítulo y su uso previsto no está permitido por la normativa legal o excede el uso permitido, deberá obtener el permiso directamente del titular de los derechos de autor.





## TPH: ¿cómo funciona?

# 2

Letizia Galgano, Daphna Hutt y Hilda Mekelenkamp

### Resumen

El TPH (trasplante de progenitores hematopoyéticos) es un tratamiento especial para numerosas enfermedades hematológicas y no hematológicas. En general, hay tres categorías diferentes de trasplante (autólogo, alogénico y singénico) que se pueden aplicar a la mayoría de las situaciones patológicas. Los progenitores hematopoyéticos pueden proceder de la médula ósea, la sangre periférica y la sangre de cordón umbilical. El tratamiento con TPH puede dividirse en diferentes fases que comienzan con la extracción de los progenitores hematopoyéticos y pasan por el acondicionamiento, la aplasia y el prendimiento del injerto hasta la recuperación de las funciones hematopoyéticas. El TPH está indicado en muchas enfermedades y las indicaciones dependen de numerosos factores, como el tipo de enfermedad, el estadio y la

respuesta al tratamiento previo. Este capítulo abarca el trasplante en la inmunodeficiencia primaria en niños, las hemoglobinopatías y la insuficiencia de la médula ósea hereditaria y los errores congénitos del metabolismo.

### Palabras clave

TPH · Indicaciones · Enfermedades autoinmunitarias · Hemoglobinopatías · Pediátrico · Inmunodeficiencias

## 2.1 Qué necesitan saber las enfermeras

### 2.1.1 Introducción

El trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) es una opción terapéutica para varias neoplasias malignas y no malignas, entre las que se incluyen la leucemia aguda y crónica, el linfoma y el mieloma múltiple, algunos trastornos hereditarios como la inmunodeficiencia combinada grave y la talasemia y otros errores congénitos del metabolismo y enfermedades autoinmunitarias (Maziarz y Slater 2021).

El TPH implica el uso de progenitores hematopoyéticos (PH) autólogos, del propio paciente o alogénicos, en los que las células proceden de un donante familiar o no emparentado, y la fuente del TPH puede ser la médula ósea (MO), la sangre periférica (PHSP) o la sangre de cordón umbilical (SCU).

Los PH recolectados se infunden en un receptor (Gratwohl 2018). Antes de la infusión, el receptor recibe tratamiento con un protocolo de acondicionamiento (véase el capítulo 6),

L. Galgano (✉)

Departamento de Servicios de Transfusiones y Terapia Celular Unidad de TMO, AOU Careggi Hospital (Hospital AOU Careggi), Florencia, Italia

Correo electrónico: [galganol@aou-careggi.toscana.it](mailto:galganol@aou-careggi.toscana.it)

D. Hutt

Departamento de Hematología-Oncología y TMO Pediátricas, Edmond and Lily Safra Children Hospital (Hospital Infantil Edmond y Lily Safra), Sheba Medical Center (Centro Médico Sheba), Tel-Hashomer, Israel

Correo electrónico: [dhutt@sheba.health.gov.il](mailto:dhutt@sheba.health.gov.il)

H. Mekelenkamp

Departamento de Pediatría, Willem-Alexander Children's Hospital (Hospital Infantil Willem-Alexander), Leiden University Medical Center (Centro Médico de la Universidad de Leiden), Leiden, Países Bajos

Correo electrónico: [h.mekelenkamp@lumc.nl](mailto:h.mekelenkamp@lumc.nl)

© El (los) autor(es) 2023

M. Kenyon, A. Babic (eds.), *The European Blood and Marrow Transplantation Textbook for Nurses*, [https://doi.org/10.1007/978-3-031-23394-4\\_2](https://doi.org/10.1007/978-3-031-23394-4_2)

que implica el uso de diferentes tipos y dosis de quimioterapia, radioterapia o inmunosupresores (como la globulina antitímocítica) (Copelan 2006).

### 2.1.2 Objetivos del TPH

- En el contexto autólogo, a los pacientes con neoplasias malignas quimiosensibles se les ofrece quimioterapia en dosis altas para destruir o reducir aún más la neoplasia maligna, con el fin de suprimir la médula ósea con esta agresiva terapia. En este caso, la infusión de progenitores hematopoyéticos es para tratar la hipoplasia prolongada inducida por quimioterapia y no la propia enfermedad (Michel y Berry 2016; Maziarz y Slater 2021).
- En el marco alogénico:
  - En la neoplasia hematológica maligna, los PH del donante sustituyen al sistema inmunológico y ayudan a erradicar la neoplasia maligna (Michel y Berry 2016; Maziarz y Slater 2021).
  - En las enfermedades no malignas, en las que la causa es la disfunción de los progenitores hematopoyéticos (PH), el procedimiento de TPH sustituye el sistema inmunológico ineficiente del paciente por el del donante (Michel y Berry 2016).

### 2.1.3 Resultados

La selección de los pacientes influye en los resultados. Los pacientes con un mejor estado funcional general, enfermedades concomitantes limitadas y menor deterioro orgánico subyacente obtienen resultados más favorables (Maziarz y Slater 2021). Los resultados varían según:

- El estadio de la enfermedad.
- La edad de los pacientes.
- El tiempo transcurrido desde el diagnóstico hasta el trasplante.
- La histocompatibilidad entre el donante y el receptor.
- La combinación de sexo del donante/receptor (la supervivencia global disminuye en los receptores de sexo masculino con donante femenino) (Sureda *et al.*, 2015a).
- Los avances en inmunogenética e inmunobiología.

- El origen celular de los progenitores hematopoyéticos y la manipulación del injerto.
- Los protocolos de acondicionamiento.
- La caracterización de la enfermedad y la estratificación del riesgo.
- La inmunosupresión.
- La reconstitución inmunitaria (mala o tardía) puede tener un efecto importante en la morbilidad infecciosa, la recaída de la enfermedad hematológica y la supervivencia global (Elfeky *et al.*, 2019).
- Los antimicrobianos.
- Las otras patologías o complicaciones.
- Los otros tipos de cuidados de soporte.

Todos estos factores contribuyen a mejorar el control de la enfermedad y la supervivencia global (Maziarz y Slater 2021).

### 2.1.4 Aspectos de enfermería a tener en cuenta

Los pacientes necesitan atención específica para superar los problemas físicos y emocionales derivados de este tratamiento. Normalmente, tras el acondicionamiento mieloablativo, los receptores de TPH suelen experimentar un periodo de pancitopenia profunda que dura de días a semanas, en función de la fuente del donante. La rapidez de la recuperación de neutrófilos varía según el tipo de injerto: el tiempo aproximado de prendimiento es de 2 semanas con PHSP movilizados con G-CSF, de 3 semanas con MO, y puede llegar a las 4 semanas con SCU. Sin embargo, el restablecimiento del sistema inmunológico lleva al menos varios meses debido a un proceso de recuperación de los linfocitos prolongado y algunos pacientes continúan mostrando deficiencias inmunitarias durante varios años después del TPH (Mosaad 2014). Durante este periodo, el paciente tiene un alto riesgo de sufrir complicaciones; por tanto, las unidades de TPH necesitan equipos multidisciplinares de médicos, enfermeras, farmacéuticos, trabajadores sociales, enfermeras de práctica avanzada, asistentes médicos, nutricionistas, terapeutas ocupacionales y fisioterapeutas, además de un centro especializado y recursos técnicos (Maziarz y Slater 2021).

Las enfermeras que trabajan en unidades de TPH desempeñan un papel clave en el manejo del tratamiento y necesitan formación específica para:

- Conocer, prevenir y tratar los efectos tempranos y tardíos del TPH.
- Cuidar de los pacientes de alto riesgo.
- Informar y formar a los pacientes y a sus cuidadores.
- Administrar de forma segura fármacos, hemoderivados y productos celulares.
- Manejar los catéteres venosos centrales (CVC).
- Ofrecer apoyo emocional.

Estos temas se tratarán en capítulos posteriores.

## 2.2 Los diferentes tipos de TPH

Los PH pueden obtenerse de donantes autólogos, singénicos o alogénicos emparentados (con HLA compatible) o no emparentados (donante no emparentado compatible, DNE). También hay donantes con HLA parcialmente compatibles, definidos por una diferencia de un solo locus o datos del HLA faltantes y conocidos como donantes alternativos no compatibles (DANC). Esto incluye donantes no emparentados compatibles (parcialmente compatibles, 7/8, 9/10 loci), SCU de donantes no emparentados y donantes haploidénticos (véase el capítulo 3) (Duarte *et al.*, 2019). Los PH se pueden extraer de sangre periférica (PHSP), médula ósea (MO) o sangre de cordón umbilical (SCU).

### 2.2.1 Trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos

El TPH autólogo se define como “quimioterapia en dosis altas seguida de la reinfusión de los propios PH del paciente” (cita del diccionario del NCI). Tras la movilización (véase el capítulo 5), se recolectan y criopreservan los PH del paciente. El TPH-auto facilita la reconstitución inmediata de una médula significativamente reducida o extirpada tras una quimioterapia muy agresiva con el fin de erradicar neoplasias malignas hematológicas y no hematológicas (Maedler-Kron *et al.*, 2016).

En raras ocasiones puede producirse el fallo del injerto, y algunos ensayos demuestran que la recaída sigue siendo un problema para la mayoría

de los pacientes con mieloma múltiple (Michel y Berry 2016; Poirel *et al.*, 2019).

### 2.2.2 Trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos

En el TPH alogénico, el receptor recibe PH de un donante emparentado o no emparentado que puede tener antígeno leucocitario humano (ALH) total o parcialmente compatible (fig. 2.1); los donantes emparentados son miembros de la familia; los donantes no emparentados se identifican mediante un registro de donantes o un banco de sangre de cordón umbilical. En el TPH alogénico, el complejo principal de histocompatibilidad incluye las moléculas de HLA de clases I y II ubicadas en el cromosoma 6, que desempeñan un papel importante (Maziarz y Slater 2021). (Véase el capítulo 3 para hallar la tipificación de HLA y la selección de donantes).

En el TPH alogénico, el objetivo del acondicionamiento es:

- Eliminar células tumorales (en las neoplasias malignas).
- Erradicar el tejido de médula ósea existente para dejar espacio para el prendimiento del injerto de progenitores hematopoyéticos del donante trasplantados.
- Suprimir la respuesta inmunitaria del paciente y minimizar el riesgo de rechazo del injerto de PH del donante (Maziarz y Slater 2021).

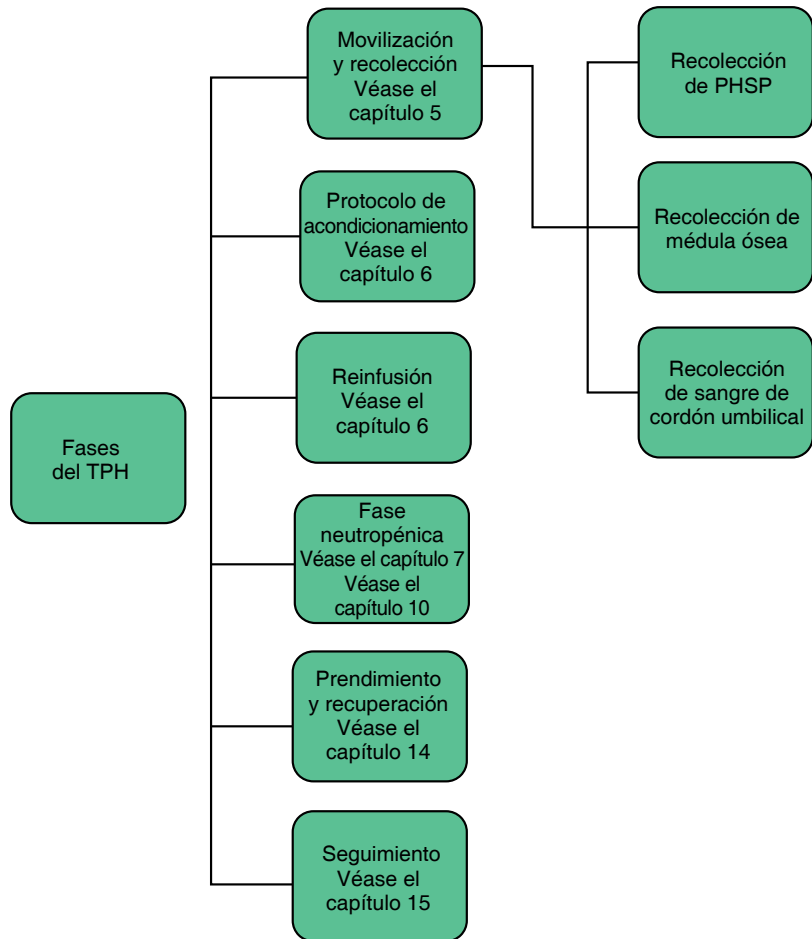
El TPH alogénico ha sido objeto de varias mejoras durante los últimos años.

Con protocolos de acondicionamiento de intensidad reducida, los trasplantes de donantes alternativos han aumentado la accesibilidad y la disponibilidad, especialmente para los pacientes de edad avanzada con mala tolerancia a la alta toxicidad del tratamiento. Estas mejoras han dado lugar a una reducción de la mortalidad relacionada con el trasplante, aunque la recaída sigue siendo un problema (Michel y Berry 2016; Maedler-Kron *et al.*, 2016).

#### 2.2.2.1 Trasplante alogénico de donante emparentado con HLA compatible (DEC)

El donante ideal es un donante hermano compatible con HLA idéntico. Los pacientes

**Fig. 2.1** En el diagrama se explican las principales fases del trasplante y el número del capítulo en el que encontrará más información sobre ellas



tienen una probabilidad del 25 % de que cada hermano tenga HLA plenamente compatible, porque los hermanos heredan el 50 % del haplotipo de cada progenitor (véase el capítulo 3).

Si el donante es un gemelo idéntico, se lo denomina singénico (véase el apartado 2.2.2.5).

#### 2.2.2.2 Alogénico de donante no emparentado (DNEC, DNENC)

Si el receptor no tiene hermanos o los análisis de sangre confirman que no hay compatibilidad de HLA con el hermano, se activa una búsqueda en la base de datos del registro de la “Asociación Mundial de Donantes de Médula” (World Marrow Donor Association, WMDA) (Carreras *et al.*, 2019).

Si la histocompatibilidad del donante coincide totalmente con el receptor (Duarte *et al.*, 2019), el donante se denomina donante no emparentado compatible (DNEC); si hay una incompatibilidad

parcial, el donante se denomina donante no emparentado no compatible (DNENC).

El tiempo transcurrido entre la activación de la búsqueda de donantes no emparentados y el inicio del procedimiento del trasplante es fundamental. Cuanto más tiempo pase en la fase de búsqueda, más riesgo hay de que la enfermedad del paciente de alto riesgo empeore o incluso de que este fallezca (Carreras *et al.*, 2019) (véase el capítulo 3).

#### 2.2.2.3 Trasplante de sangre de cordón umbilical

El trasplante de sangre de cordón umbilical (TSCU) representa una opción de donante alternativa para los pacientes para los que no hay DEC ni DNEC convencionales. Las ventajas del TSCU incluyen la capacidad de tolerar mayores grados de discrepancia del HLA de lo que es posible con un DNEC (Bashey y Solomon 2014; Ballen 2017).

Las desventajas se deben a las limitaciones de la dosis de células, aunque hay una investigación activa sobre la expansión de progenitores hematopoyéticos de SCU (Fitzhugh *et al.*, 2017). Sin embargo, el retraso del prendimiento del injerto, una reconstitución inmunitaria lenta y los costes de adquisición y almacenamiento siguen siendo retos importantes (Bashey y Solomon 2014; Ballen 2017).

Incluso si el TSCU sigue siendo una opción, especialmente para enfermedades no malignas en centros pediátricos (Passweg *et al.*, 2017), en los últimos años, el uso de SCU está disminuyendo debido a la mayor seguridad en el uso de donantes haploidénticos (Duarte *et al.*, 2019) (véase el capítulo 5).

#### 2.2.2.4 Trasplante haploidéntico

En el caso de pacientes con neoplasias malignas hematológicas de alto riesgo que no tienen un hermano con HLA totalmente compatible o un donante no emparentado y que necesitan un TPH con urgencia, es posible un trasplante con un donante haploidéntico disponible (compatibilidad del 50 %) (Bertaina *et al.*, 2017; Aversa *et al.*, 2019) (véase el capítulo 3 sobre el HLA).

El donante puede ser un progenitor, hijo, hija, hermano, hermana u otro familiar con un haplotipo compatible y los otros dos completamente incompatibles que pueda hacer inmediatamente de donante de PH (Bertaina *et al.*, 2017). Es posible identificar un donante haploidéntico más rápidamente con un coste total potencialmente menor (Gagelmann *et al.*, 2019).

El criterio más importante del trasplante haploidéntico es la urgencia del trasplante para evitar la recaída o la progresión temprana de la enfermedad o la ausencia de donante compatible con HLA idéntico (Aversa *et al.*, 2019; Gagelmann *et al.*, 2019). Las ventajas del trasplante haploidéntico son:

- Fácil disponibilidad de donantes de la familia (si los pacientes no son acogidos o huérfanos sin otros familiares).
- Buen momento para el TPH.
- Obtención más rápida del injerto.
- Fácil acceso a las terapias celulares derivadas de donante después del trasplante (Aversa *et al.*, 2019; Gagelmann *et al.*, 2019).

Históricamente, el uso de un único donante de haplotipo ocasionó dos problemas principales:

EICR mortal y rechazo del injerto. Sin embargo, para algunos pacientes, este tipo de trasplante puede ser la única oportunidad. Por tanto, durante los últimos 20 años se han desarrollado protocolos de acondicionamiento asociados a diferentes terapias inmunodepresoras que dieron a este paciente de alto riesgo una gran oportunidad de recibir tratamiento, con menos riesgo de mortalidad relacionada con el trasplante y de experimentar EICR que en el pasado.

Hay dos estrategias principales para el trasplante haploidéntico:

- Trasplante haploidéntico de PH con reposición de linfocitos T con ciclofosfamida en la fase inmediatamente postrasplante, lo que hace factible el TPH-haplo; parece haber superado muchos de los obstáculos históricamente asociados al trasplante de donante haploidéntico, así como desventajas como las tasas elevadas de rechazo del injerto, la mortalidad relacionada con el trasplante y las infecciones postrasplante (Bashey y Solomon 2014; Fitzhugh *et al.*, 2017), potencia las ventajas terapéuticas del injerto contra la leucemia (ICL) con una mejora de la supervivencia (Maziarz y Slater 2021; Sano *et al.*, 2021), aun cuando sigue representando un riesgo más alto de EICR aguda y crónica y exige una profilaxis prolongada de la EICR (Bertaina *et al.*, 2017).
- Existe el trasplante haploidéntico con disminución del número de linfocitos T en el protocolo de acondicionamiento inmunorreductor agresivo y grave seguido de la infusión de megadosis de PHSP altamente purificado, por lo que no es necesario ningún tratamiento inmunodepresor postrasplante adicional, pero la recuperación de los linfocitos T es prolongada y requiere laboratorios especializados y mayores costes que el TPH convencional sin manipulación (Bashey y Solomon 2014; Bertaina *et al.*, 2017; Aversa *et al.*, 2019).

#### 2.2.2.5 Trasplante singénico

El singénico es un tipo de trasplante en el que el donante es el gemelo monocoriónico del receptor y genéticamente idéntico al paciente. No hay ningún conflicto inmunitario como la EICR (enfermedad injerto contra receptor) (véase el capítulo 12), pero al mismo tiempo no hay ningún efecto beneficioso del ICL (injerto contra leucemia) (Mackall *et al.*, 2009).

(Para obtener información sobre las complicaciones del TPH, véanse los capítulos 10 y 12).

## 2.3 Fuentes de progenitores hematopoyéticos

Es posible aislar PH de la MO, PHSP tras la movilización y SCU (Maziarz y Slater 2021).

Los PH son capaces de repoblar todas las poblaciones hematopoyéticas y linfocíticas a la vez que mantienen la capacidad de autorregeneración, garantizando la viabilidad inmunológica y hematopoyética a largo plazo (Carreras *et al.*, 2019; Maziarz y Slater 2021).

La elección de los progenitores hematopoyéticos depende de la accesibilidad al donante, el diagnóstico de la enfermedad, la urgencia del trasplante y la preferencia del centro (Elfeky *et al.*, 2019).

### 2.3.1 Progenitores hematopoyéticos en sangre periférica

Los PHSP se utilizan cada vez más tanto en el TPH-auto como en el TPH-alo. La movilización de progenitores hematopoyéticos a la sangre periférica puede lograrse mediante la administración de factores de crecimiento como el G-CSF o quimioterapia mielosupresora (Carreras *et al.*, 2019).

Una ventaja del TPH con PHSP es una recuperación relativamente rápida de la hematopoyesis en comparación con la MO y mayores supervivencia sin enfermedad y supervivencia global en las neoplasias malignas hematológicas de alto riesgo. La desventaja es un mayor riesgo de EICR crónica en el TPH alogénico debido al mayor número de linfocitos T circulantes (Maziarz 2015).

### 2.3.2 Médula ósea

Tradicionalmente, la MO se recolecta en las crestas ilíacas posteriores bajo anestesia general o epidural en un quirófano en el que hematólogos o cirujanos formados recolectan progenitores hematopoyéticos y sangre directamente de la cavidad de la médula ósea en la región de la cresta ilíaca posterior bilateral utilizando agujas de aspiración.

El TPH realizado con MO da lugar a menos EICRc que la fuente de PHSP, pero tiene la desventaja de que el prendimiento de los neutrófilos y las plaquetas es más lento (Maziarz 2015). La MO es la fuente más utilizada en niños.

### 2.3.3 Sangre de cordón umbilical

Las células de SCU se recolectan en el cordón umbilical y se criopreservan inmediatamente después del nacimiento, pero, en general, antes de la expulsión de la placenta para evitar coágulos (Demiriz *et al.*, 2012). Se han utilizado en trasplantes alogénicos emparentados y no emparentados con HLA compatible y con HLA no compatible en niños y adultos (Demiriz *et al.*, 2012; Carreras *et al.*, 2019). La ventaja es que el criterio de compatibilidad es menos estricto (es aceptable una coincidencia de 4/6), lo que aumenta la probabilidad de identificar uno o varios cordones adecuados en cuestión de días. A menudo se observa menos EICR. Dos desventajas clave suelen ser un prendimiento del injerto más lento en comparación con la MO y los PHSP y el mayor número de complicaciones de la infección debido a la lentitud de la recuperación hematopoyética (Maziarz y Slater 2021) (véanse los cap. 3 y 5).

### 2.3.4 Fases del TPH

#### 2.3.4.1 Fase neutropénica

La neutropenia se produce cuando el recuento absoluto de neutrófilos es  $<500$  células/mm<sup>3</sup>. Tras la quimioterapia, el hemograma desciende, y la duración de la fase neutropénica varía en función de diversos factores, como el origen de las células, el tipo de trasplante y el protocolo de acondicionamiento, e influirá en la reconstitución inmunitaria tanto a corto como a largo plazo (Carreras *et al.*, 2019). La recuperación de los neutrófilos es más rápida en los PHSP (12-19 días) y la MO (15-23 días) que en la sangre de un solo cordón umbilical (20-30 días) (véase el capítulo 14).

Durante este periodo, pueden producirse varias complicaciones, tales como:

Mayor riesgo de infecciones debido a un sistema inmunológico ineficaz. La infección posterior a TPH se asocia con una morbilidad y una mortalidad elevadas, por lo que la prevención es fundamental para mejorar los resultados (Duarte *et al.*, 2019) (véase el capítulo 10).



- Hemorragia debida a trombocitopenia (las plaquetas se recuperan lentamente después del trasplante).
  - Cansancio causado por la disminución de los niveles de hemoglobina.
  - Dolor debido a mucositis.
- Nutrición. La ingestión oral suele reducirse en gran medida debido, por un lado, a la mucositis oral que experimentan muchos pacientes y, por otro, a las náuseas prolongadas posteriores al acondicionamiento. Cuando se reduce la ingestión oral y disminuye el índice de masa corporal, se puede administrar nutrición enteral/parenteral total, especialmente en niños (véanse los capítulos 10 y 11).

## 2.4 Indicaciones para el trasplante de PH

El uso de protocolos de acondicionamiento con toxicidad reducida, un mejor control y manejo de las infecciones, técnicas de tipificación de tejidos moleculares más sensibles y los avances en los cuidados de soporte han mejorado la seguridad y la eficacia del TPH. A medida que mejoraba el resultado del TPH, el número de neoplasias no malignas tratadas con TPH no ha dejado de crecer (Bertaina *et al.*, 2017).

La evaluación del paciente para un procedimiento de trasplante es compleja e incluye varios factores, como la salud general y el estado funcional del paciente, las enfermedades concomitantes, el riesgo/estado de la enfermedad (p. ej., estado de remisión y capacidad de respuesta al tratamiento), el injerto y la fuente del donante. Por ejemplo, el trasplante autólogo no es útil para las enfermedades en las que no se pueden recolectar PH normales, como la LMC o la mielodisplasia (Rowley 2013).

Las indicaciones del trasplante se basan en la mejor evidencia disponible de los ensayos clínicos o, cuando no hay ensayos clínicos disponibles, de los estudios observacionales de registro, multicéntricos o unicéntricos, de la experiencia local en las prioridades de investigación de cada centro, los aspectos a tener en cuenta sobre los costes y la facilidad de acceso a modalidades de trasplante concretas (Majhail *et al.*, 2015; Duarte *et al.*, 2019). El especialista en TPH determina si el trasplante debe considerarse una opción para la consolidación de la enfermedad, pero la decisión final se tomará junto con el paciente (Maziarz y Slater 2021).

Ha habido cambios importantes en las indicaciones, como el aumento y el descenso del TPH autólogo para algunos tumores sólidos o del TPH alogénico para la leucemia mieloide crónica (LMC), así como en la tecnología, como muestra el cambio de la médula ósea a la sangre periférica, el rápido aumento del uso de donantes no emparentados y la introducción de un acondicionamiento de intensidad reducida. Es evidente que está justificado ofrecer algo de orientación a los equipos de trasplantes, administradores de hospital y profesionales sanitarios, además de a los pacientes (Apperley *et al.*, 2012).

Las indicaciones del TPH no son las mismas en niños y adultos (tabla 2.1).

En la tabla 2.1 se recoge un esquema de las principales indicaciones para el trasplante autólogo y alogénico que combinan las recomendaciones para los DANC, incluidos SCU, haploidéntico y DNENC, en una única categoría separada de donantes emparentados y no emparentados con buena compatibilidad (Duarte *et al.*, 2019).

### 2.4.1 Indicaciones del TPH autólogo

La mayoría de los trasplantes autólogos se dirigen al mieloma múltiple y los linfomas no hodgkinianos de diagnóstico reciente. El TPH-auto sigue siendo el tratamiento de referencia para los pacientes con linfoma de Hodgkin con recaída quimiosensible en el primer autólogo, mientras que en la recaída quimiosensible tras el fracaso de un autoinjerto previo debe considerarse la posibilidad de recurrir al TPH-alo, así como en el LDLBG posterior a recaída quimiosensible después de la terapia de primera línea.

El TPH-auto es el tratamiento de referencia para los pacientes con mieloma múltiple (MM) de diagnóstico reciente, pero es necesario tener en cuenta la edad y la salud general; se ha demostrado que el autoinjerto doble es superior a un único TPH autólogo, los fármacos inmunomoduladores y el bortezomib previos al trasplante han llevado a su uso como terapias de consolidación y mantenimiento después del TPH autólogo y pueden ser una opción alternativa para estos pacientes; recientemente también se ha demostrado que el TPH alogénico con ciclofosfamida posterior al trasplante es un posible tratamiento para el MM, aunque las recaídas siguen siendo problemáticas.

**Tabla 2.1** Indicación del trasplante: tratamiento de referencia (TR); opción clínica (OC); evolutivo (E); DANC, donantes alternativos no compatibles; DHC, donante hermano compatible; DNEC, donante no emparentado compatible

Enfermedad	Estado de la enfermedad	Adulto				Pediátrico			
		DHC Alo	DNEC Alo	DANC Alo	Auto	DHC Alo	DNEC Alo	DANC Alo	Auto
Leucemias									
LMA (leucemia mielóide aguda)	RC1 (riesgo favorable y EMR+)	OC	OC	OC					
	RC1 (riesgo intermedio)	TR	OC	OC	OC				
	RC1 (riesgo adverso)	TR	TR	TR					
	RC1 (riesgo alto y muy alto)				TR	TR	OC	OC	
	RC2	TR	TR	TR	OC	TR	TR	OC	
	RC >2					TR	TR	OC	
	LPA molecular RC2	TR	OC		TR				
	Recaída o resistente al tratamiento	OC	OC	OC					
LLA (leucemia linfoblástica aguda)	Fase (-), RC1 (riesgo alto)	TR	TR	OC					
	Fase (+), RC1 (EMR -)	TR	TR	OC	OC				
	Fase (+), RC1 (EMR+)	TR	TR	TR					
	RC2	TR	TR	TR					
	Recaída o resistente al tratamiento	OC	OC	OC					
LMC (leucemia mielogena crónica)	Primera FC, fallo de segunda o tercera línea TKI/fase acelerada, crisis blástica o >primera FC	TR	TR	OC	OC				
	Primera FC, fallo de segunda o tercera línea TKI					TR	TR	OC	
	TKI/fase acelerada, crisis blástica o >primera FC					TR	TR	OC	
Mielofibrosis	Primario o secundario con puntuación intermedia o alta en el DIPSS	TR	TR	TR					
SMD (síndromes mielodisplásicos)	Estadios más avanzados	TR	TR	TR					
SMD y LMMJ (leucemia mielomonocítica juvenil)									
LLC (leucemia linfocítica crónica)	Enfermedad de riesgo bajo, no transformada	TR	TR	OC					
Neoplasias malignas linfóides									
LDLGB (linfoma difuso de linfocitos B grandes)	Recaída quimiosensible, RC ≥2	OC	OC	E	TR				
	Recaída quimiosensible después de fracaso de auto-TPH	TR	TR	OC					
	Enfermedad resistente al tratamiento	OC	OC	OC	OC				







Neuroblastoma	Riesgo alto o RC >1								OC	OC	E	TR
Tumores cerebrales												OC
Tumor de Wilms	RC >1											OC
TA (trastornos autoinmunitarios)	Incluidos los TA monogénicos								OC	OC	OC	OC

*CLIA* componente inflamatorio activo, *LPA* leucemia promielocítica aguda, *SNC* sistema nervioso central, *FC* fase crónica, *RCL*, 2, 3 primera, segunda, tercera remisión completa, *D/PSS* Sistema internacional de puntuación pronóstica dinámica (Dynamic International Prognostic Score System), *TME* tratamientos modificadores de la enfermedad, *AAG* inespecífica (incluye anemia de Fanconi, disqueratosis congénita, anemia de Black fan-Diamond, otros síndromes hereditarios de insuficiencia de la médula ósea [SHIMO] y otros), *IPf* Índice pronóstico internacional (International Prognostic Index), *EMR* enfermedad mínima residual, *RO* remisión parcial, *EM-RR* esclerosis múltiple recurrente-remitente, *TKI* inhibidores de la tirosina cinasa (tyrosine kinase inhibitors)

Adaptado de: Duarte RF *et al.* Indications for haematopoietic stem cell transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe, 2019

El tratamiento autólogo también es el tratamiento de consolidación para el LF con transformación quimiosensible de alto grado.

Hay una mayor evidencia sobre el TPH autólogo en algunas indicaciones, como la esclerosis múltiple (EM), la esclerosis sistémica (ES), la enfermedad de Crohn y el lupus eritematoso sistémico (LES), mientras que el TPH alogénico se ha utilizado en el ámbito pediátrico.

En los tumores sólidos, el TPH autólogo es el método de referencia para pacientes adultos con tumor de células germinales primario resistente al tratamiento y para el neuroblastoma de alto riesgo en el marco pediátrico (Duarte *et al.*, 2019). El neuroblastoma es el tumor sólido extracraneal más frecuente en la infancia y en el primer año de vida (Tolbert y Matthyay 2018). En niños con un alto riesgo de consolidación del neuroblastoma que reciben quimioterapia en dosis altas con trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TAPH) representa un componente importante de la terapia de primera línea (Meaghan Granger *et al.*, 2021).

La terapia en dosis altas con trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos puede considerarse una posible opción clínica en algunos pacientes con sarcoma de Ewing y meduloblastoma (Duarte *et al.*, 2019). Para obtener más información sobre el TPH en las indicaciones pediátricas no malignas, véase el apartado 2.5.

#### 2.4.2 Indicaciones del TPH alogénico

La gran mayoría de los trasplantes alogénicos se dirigen a neoplasias hematológicas malignas (Epperla *et al.*, 2018).

Los pacientes adultos con leucemia mieloide aguda (LMA), linfoma de Hodgkin (LH) y linfomas de linfocitos T siempre deben tenerse en cuenta para el TPH-alo o el TPH-auto, en función de la categoría de riesgo, la remisión completa (RC), los tratamientos previos y la enfermedad mínima residual (EMR). No se recomienda el trasplante alogénico en pacientes con LMA de riesgo favorable, mientras que es la opción preferente en la LMA en la RC2 y posteriores.

El TPH-alo es el tratamiento de referencia en la leucemia linfoblástica aguda (LLA) de alto riesgo, aun cuando el uso de programas de CAR-T está revolucionando el tratamiento de las formas avanzadas de LLA. El TPH sigue siendo

el tratamiento de referencia para niños con LLA RC1 con características de alto riesgo predictoras de recurrencia de la leucemia y para quienes experimentan una primera recaída o múltiples recaídas de alto riesgo (Merli *et al.*, 2019).

Dada la eficacia de la terapia de primera línea con inhibidores de la tirosina cinasa (TKI) como el dasatinib, el nilotinib o el ibrutinib, no se puede recomendar como tratamiento de primera línea para la leucemia mieloide crónica (LMC) ni la leucemia linfocítica crónica (LLC).

En este momento, el TPH-alo es la única opción curativa potencial para los pacientes con trastornos mieloproliferativos y se considera el tratamiento de elección para los pacientes adultos con síndromes mielodisplásicos (SMD), especialmente antes de la progresión a LMA, gracias a un DNEC, un DANC y al acondicionamiento de intensidad reducida (reduced intensity conditioning, RIC). En la LMA pediátrica, la práctica actual restringe el uso del TPH en RC1 a los pacientes con LMA con características de alto riesgo (AR), así como LMA secundaria o LMA que evoluciona de SMD. Hay un consenso general en que los pacientes con riesgo normal no deben ser trasplantados en RC1, sino solo después de la primera recaída y del logro de una segunda remisión completa. En la LMA en recaída, el TPH alogénico ofrece la mejor probabilidad de curación, idealmente después de lograr una segunda RC (Algeri *et al.*, 2021).

El TPH alogénico está indicado en varios tipos diferentes de linfomas, como el linfoma difuso de linfocitos B grandes (DLDLBG) con recaída después de TPH autólogo o en caso de enfermedad resistente a la quimioterapia.

El TPH-alo posterior al fracaso del tratamiento con ibrutinib puede ser una opción en el linfoma de células del manto (LCM) y en el linfoma folicular (LF) con recaída quimiosensible posterior a TPH autólogo.

En enfermedades no malignas, el TPH-alo de un hermano con HLA idéntico es el tratamiento de referencia en los pacientes adultos, mientras que el DNEC se considera una opción de primera línea en los pacientes jóvenes (<18) con anemia aplásica grave (AAG) adquirida. Puede plantearse la posibilidad de usar un DANC tras la ausencia de respuesta a la terapia inmunosupresora en los pacientes jóvenes de hasta 20 años de edad en ausencia de DHC o DNEC, y es el único tratamiento para la AAG inespecífica como anemia de Fanconi.

El TPH alogénico ha revolucionado por completo la evolución espontánea de varios trastornos no malignos potencialmente mortales o debilitantes, como las inmunodeficiencias primarias (IDP), los síndromes de insuficiencia de la médula ósea y las hemoglobinopatías (Duarte *et al.*, 2019; Epperla *et al.*, 2018).

## 2.5 Indicaciones del trasplante en enfermedades no malignas (en niños)

Más del 20 % de los TPH alogénicos se llevan a cabo en pacientes menores de 20 años. Sin embargo, al menos un tercio de los TPH en niños se realizan para indicaciones raras (Sureda *et al.*, 2015b). El TPH alogénico puede curar varios trastornos no malignos en niños.

### 2.5.1 Trasplante en errores congénitos de la inmunidad

Los errores congénitos de la inmunidad (ECI) son un grupo de trastornos genéticos heterogéneos raros (Lankester *et al.*, 2021) caracterizados por un defecto o una alteración de la inmunidad congénita o adaptativa. De estos, los más graves son las inmunodeficiencias combinadas graves (IDCG), ya que provocan la muerte en la lactancia o la primera infancia a menos que se traten adecuadamente (Sureda *et al.*, 2015b).

### 2.5.2 Inmunodeficiencias combinadas graves

Las inmunodeficiencias combinadas graves (IDCG) son un grupo genéticamente heterogéneo de defectos hereditarios raros caracterizados por anomalías graves del desarrollo y la función del sistema inmunológico (Gaspar *et al.*, 2013; Gennery 2015) con alteración de la diferenciación de los linfocitos T (Lankester *et al.*, 2021). La mayoría de los defectos genéticos responsables de la IDCG tienen un patrón de herencia autosómico recesivo y, por tanto, son más frecuentes en los lactantes nacidos de padres consanguíneos (Rivers y Gaspar 2015). La incidencia de las IDCG varía según el origen étnico (Booth *et al.*, 2016). Las diferentes formas de IDCG pueden

tener distintos patrones de desarrollo linfocítico. En casi todas las IDCG los linfocitos T están ausentes, aunque se dividen también por la presencia o ausencia de linfocitos B y NK (Rivers y Gaspar 2015; Booth *et al.*, 2016). Si no se detecta en un programa de *screening* neonatal o con unos antecedentes familiares informativos (Lankester *et al.*, 2021), los pacientes con IDCG suelen manifestar la enfermedad en la primera infancia con infecciones recurrentes, graves u oportunistas. Pueden coexistir múltiples patógenos y son frecuentes las infecciones oportunistas; por ejemplo, por *Pneumocystis jiroveci* (Gennery 2015). También puede ir acompañada de falta de crecimiento con diarrea y candidiasis oral persistentes. Los lactantes que presentan linfopenia deben ser evaluados en mayor profundidad (Rivers y Gaspar 2015).

La gravedad de la situación clínica e inmunitaria requiere una intervención inmediata y, en la mayoría de los pacientes, el único tratamiento curativo es el TPH alogénico (Gaspar *et al.*, 2013; Gennery 2015). La terapia génica y la terapia de sustitución enzimática están disponibles para algunos subtipos genéticos concretos (Gennery 2015). El objetivo del TPH en los pacientes con IDCG es conseguir una hematopoyesis normal, lo que facilita la corrección del defecto inmunitario. Por tanto, es fundamental minimizar los posibles efectos a largo plazo del tratamiento, al tiempo que se desarrolla una función inmunitaria eficaz a largo plazo (Gennery 2015). Una vez obtenido el diagnóstico de IDCG, es urgente encontrar un donante adecuado (Gaspar *et al.*, 2013) y proceder con el trasplante. Los factores que influyen en el pronóstico son la edad, el tipo de IDCG y el estado clínico en el momento del diagnóstico; en concreto, la presencia de infección y el grado de compatibilidad de HLA con el donante (Sureda *et al.*, 2015b).

### 2.5.3 Errores congénitos de inmunidad distintos de la IDCG

Los tres trastornos por ECI distintos de la IDCG más frecuentes son los siguientes:

1. Enfermedad granulomatosa crónica (EGC). Los fagocitos (especialmente los neutrófilos) de los pacientes con EGC presentan una menor capacidad para eliminar patógenos bacterianos y fúngicos.

2. El síndrome de Wiskott-Aldrich (SWA) es una inmunodeficiencia ligada al cromosoma X causada por mutaciones en el gen WAS, que se manifiesta con trombocitopenia, eccema e inmunodeficiencia.
3. La linfocitosis hemofagocítica (LHH) es una enfermedad potencialmente mortal de hiperinflamación grave provocada por la proliferación no controlada de linfocitos y macrófagos activados (Booth *et al.*, 2016).

### 2.5.3.1 Acondicionamiento

Existe cierto debate sobre cuál es la mejor estrategia de tratamiento. Los diferentes centros utilizan una amplia variedad de protocolos de acondicionamiento (Booth *et al.*, 2016). La EBMT/ESID (Sociedad Europea de Inmunodeficiencias [European Society for Immunodeficiencies]) ha publicado en 2021 directrices actualizadas para el TPH para ECI. Siempre que sea posible, recomiendan que el protocolo de trasplante individual siga estas directrices (Lankester *et al.*, 2021). En presencia de un donante familiar con HLA idéntico, el TPH se puede realizar en algunos tipos de IDCG (especialmente en las que cursan con ausencia de linfocitos NK) sin ningún protocolo de acondicionamiento. Estos pacientes pueden obtener la reconstitución de los linfocitos T del donante (y, en ocasiones, de los linfocitos B), lo que podría reducir la toxicidad a corto y largo plazo (Dvorak *et al.*, 2014; Gennery 2015; Sureda *et al.*, 2015b). El acondicionamiento general aumenta la probabilidad de prendimiento mieloide, producción tímica e independencia de la Ig en los pacientes con IDCG. Por tanto, se recomienda el acondicionamiento como posición predeterminada en la mayoría de los casos. Si el estado del paciente no permite la quimioterapia, se puede realizar una infusión de rescate sin acondicionamiento, con cierto riesgo de ausencia de reconstitución de los linfocitos B, disminución de la timopoyesis a lo largo del tiempo y alto riesgo de fallo del injerto en la IDCG T-B-NK+. En estos casos, el paciente podría necesitar un segundo trasplante con acondicionamiento cuando se recupere y no presente evidencia de reconstitución inmunitaria duradera (Lankester *et al.*, 2021).

A diferencia de los trastornos por IDCG, el TPH en ECI sin IDCG siempre requiere terapia de acondicionamiento. A lo largo de los años, se ha explorado el uso de estrategias de acondicionamiento de intensidad reducida para minimizar los efectos agudos y tardíos (Booth *et al.*, 2016; Lankester *et al.*, 2021).

### 2.5.3.2 Resultado

En los últimos años, el resultado del TPH ha mejorado considerablemente, y en la actualidad las tasas de supervivencia global están próximas al 90 % en circunstancias óptimas (Gennery 2015). Es muy probable que esto se deba al diagnóstico temprano; a los mejores cuidados de soporte, incluido el inicio de profilaxis bacteriana y fúngica; y a una derivación temprana para el TPH (Booth *et al.*, 2016). En muchos pacientes con ECI, el quimerismo parcial del donante es suficiente para conseguir la curación si el linaje celular del receptor afectado es sustituido total o parcialmente por las células del donante, aunque en algunas enfermedades lo mejor es un quimerismo completo del donante (Gennery 2015). Pai *et al.* publicaron los resultados de 240 lactantes que recibieron un trasplante para la IDCG en 25 centros de EE. UU. entre enero de 2000 y diciembre de 2009. La tasa de supervivencia global a los 5 años fue del 74 %; la mayoría de las muertes tuvieron lugar en el año posterior al trasplante y se debieron a infecciones (39 %) o complicaciones pulmonares (37 %). La mortalidad fue mayor en los pacientes con infección activa en el momento del trasplante.

### 2.5.4 Screening neonatal

El *screening* neonatal (SN) para la IDCG se introdujo por primera vez en Estados Unidos. Se han puesto en marcha programas en varios países de todo el mundo, entre otros, un número cada vez mayor de países europeos (Elliman y Gennery 2021). Las pruebas de SN permiten la identificación de lactantes con trastornos potencialmente mortales que requieren una intervención temprana poco después del nacimiento (Giżewska *et al.*, 2020). Esto mejorará considerablemente los resultados de los pacientes con IDCG, lo que permitirá pasar rápidamente a la terapia curativa antes de que se acumulen los síntomas y las infecciones (Gaspar *et al.*, 2013; Booth *et al.*, 2016). La detección de la IDCG en el nacimiento permite una protección inmediata con la sustitución profiláctica de inmunoglobulinas y antibióticos, que mantienen a los niños libres de infecciones hasta que se pueda realizar un procedimiento definitivo (Gaspar *et al.*, 2013). El *screening* se basa en un análisis mediante qPCR de los círculos de escisión del receptor de linfocitos T (T-cell receptor excision circles, TREC) que se puede realizar en análisis de sangre en gota seca: la prueba de Guthrie ya se considera parte del

*screening* universal del recién nacido para otras afecciones hereditarias. Fundamentalmente, los TREC son un marcador de la producción tímica, y sus niveles están muy reducidos en la IDCG y en algunas otras afecciones. Si se detectan niveles bajos de TREC, el análisis se repite antes de llamar al paciente para una evaluación inmunológica adicional (Booth *et al.*, 2016).

Aún no se ha determinado la forma óptima de abordar el trasplante en los lactantes identificados mediante programas de SN (Booth *et al.*, 2016). Una vez emitido el diagnóstico de IDCG, es urgente identificar a un donante adecuado. El uso de quimioterapia en niños presintomáticos con IDCG resulta difícil de aceptar para médicos y familias (Booth *et al.*, 2016) y el reto es la evaluación del mejor protocolo de acondicionamiento a una edad temprana con el fin de reducir la toxicidad inducida por la quimioterapia (Haddad y Hoenig 2019).

### 2.5.5 Insuficiencia hereditaria de la médula ósea

Los síndromes hereditarios de insuficiencia de la médula ósea (IMO) constituyen un grupo infrecuente de síndromes caracterizados por un deterioro de la hematopoyesis y predisposición al cáncer. La mayoría de los síndromes hereditarios de IMO se asocian también con una serie de anomalías congénitas (Mehta *et al.*, 2010). Los pacientes con síndromes hereditarios de IMO suelen identificarse cuando experimentan complicaciones hematológicas, como insuficiencia medular grave, síndrome mielodisplásico o leucemia mieloide aguda (Alter 2017).

La anemia de Fanconi (AF) es el síndrome hereditario de IMO más frecuente (Alter 2017; Dufour 2017). Se trata de un trastorno autosómico recesivo que se caracteriza por una amplia variedad de anomalías congénitas, hematopoyesis defectuosa y un alto riesgo de experimentar leucemia mieloide aguda y ciertos tumores sólidos. La indicación del TPH en la AF es la aparición de insuficiencia de la médula ósea (Tischkowitz y Hodgson 2003). Prácticamente todos los pacientes con AF necesitarán tratamiento con TPH alogénico (Mehta *et al.*, 2010).

La anemia de Diamond-Blackfan (ABD) se caracteriza por defecto eritroideo, presencia de anomalías congénitas y predisposición al cáncer. La forma de presentación clásica de la ABD suele

consistir en anemia con recuentos de neutrófilos y plaquetas fundamentalmente normales en un niño menor de 1 año (Vlachos y Muir 2010). En la actualidad, el TPH es la única opción de curación, y la posibilidad de utilizarlo debe plantearse pronto en los niños con dependencia transfusional (Da Costa *et al.*, 2019).

La disqueratosis congénita (DC) es un trastorno multisistémico, con una alteración en la biología de los telómeros que da lugar a los telómeros muy cortos subyacentes a la fisiopatología. La insuficiencia de médula ósea es una característica clave de la DC y constituye la causa principal de mortalidad (Barbaro y Vedi 2016). Muchos pacientes reciben el diagnóstico durante la infancia debido a trombocitopenia o anemia aplásica (Alter 2017). La DC es genéticamente heterogénea con subtipos ligados al cromosoma X, autosómicos dominantes y autosómicos recesivos. Las características clínicas incluyen manifestaciones cutáneas de pigmentación anormal de la piel, distrofia ungueal, leucoplaquia de la mucosa e IMO, fibrosis pulmonar y predisposición a sufrir neoplasias malignas (Mehta *et al.*, 2010; Alter 2017).

La trombocitopenia congénita amegacariocítica (TCAM) es un trastorno autosómico recesivo raro caracterizado por trombocitopenia grave al nacer debido a megacariopenia ineficaz y progresión a anemia aplásica durante los primeros años de vida (Germeshausen y Ballmaier 2021). El TPH sigue siendo el único tratamiento curativo conocido para la TCAM (Mehta *et al.*, 2010; Germeshausen y Ballmaier 2021).

### 2.5.6 Enfermedades hereditarias: errores congénitos del metabolismo

La mayoría de las enfermedades metabólicas para las que se plantea la posibilidad de recurrir al TPH son enfermedades del almacenamiento lisosomal que dependen de la transferencia de enzimas de glóbulos sanguíneos derivados de donantes al sistema reticuloendotelial y a órganos sólidos (Sureda *et al.*, 2015b). Este grupo de enfermedades raras incluye mucopolisacaridosis (MPS) como el síndrome de Hurler y leucodistrofias como la adrenoleucodistrofia ligada al cromosoma X (ALD-X) y la enfermedad de Krabbe infantil. El éxito del TPH en las enfermedades metabólicas viene determinado especialmente por el grado de daño tisular presente en el momento del trasplante



y la tasa de progresión de la enfermedad (Steward y Jarisch 2005). Los pacientes trasplantados de forma temprana o en fase presintomática obtienen mejores resultados que los niños con enfermedad avanzada (Chiesa *et al.*, 2016). En caso de daños en el sistema nervioso central, estos son irreversibles y, por tanto, una contraindicación para el trasplante (Boelens *et al.*, 2008).

### 2.5.7 Hemoglobinopatías

Cada vez más, en los últimos años se ha trasplantado a pacientes pediátricos con talasemia dependiente de transfusiones (TDT) y anemia drepanocítica (AD) (Passweg *et al.*, 2014). Las dos son enfermedades autosómicas recesivas de la hemoglobina. La detección precoz de las enfermedades mediante el *screening* neonatal ofrece la posibilidad de iniciarse de forma temprana con una terapia profiláctica, prevenir el daño orgánico y reducir la morbilidad y la mortalidad (Lees *et al.*, 2000; Peters *et al.*, 2012). En la TDT, un defecto de la  $\beta$ -globina provoca anemia que lleva a los pacientes a necesitar frecuentes transfusiones de sangre. La transfusión de sangre crónica conlleva riesgos de sobrecarga de hierro y aloinmunización, que requieren controles estrictos. El cumplimiento de la terapia quelante es importante debido a los riesgos de la sobrecarga de hierro, como la miocardiopatía y la cirrosis hepática (Peters *et al.*, 2012). La AD se caracteriza por la presencia de glóbulos rojos falciformes que provocan oclusión vascular y degradación prematura. Los pacientes pueden enfrentarse a complicaciones como anemia, crisis vasooclusivas dolorosas, síndrome torácico agudo y daños orgánicos. Los cuidados de soporte para la AD consisten en el estricto cumplimiento terapéutico, las recomendaciones sobre el estilo de vida y la supervisión, y también podría incluir transfusiones de sangre o intercambio sanguíneo frecuentes (Houwing *et al.*, 2019). A pesar de la mejora de los cuidados de soporte, tanto la TDT como la AD son enfermedades que afectan principalmente a la calidad de vida y a la esperanza de vida; un TPH ofrece una opción curativa demostrada para estas hemoglobinopatías. En el caso de los pacientes con TDT con un hermano con HLA idéntico disponible, el TPH debe ofrecerse pronto con el fin de evitar la sobrecarga de hierro y las complicaciones (Angelucci *et*

*al.*, 2014). En caso de no haber un donante con HLA idéntico disponible, se puede considerar la posibilidad de recurrir a un DNEC. Gracias a los ajustes del preacondicionamiento y a su menor toxicidad, los resultados posteriores al TPH han mejorado. Además, el uso de donantes haplo en la TDT es cada vez más habitual después de la ciclofosfamida y ofrece la posibilidad de curación con fácil acceso a un donante si no hay donante con HLA idéntico o DNEC (Oikonomopoulou y Goussetis 2021). Además, el TPH ofrece una opción curativa para los pacientes con AD. Los resultados son excelentes en los niños pequeños trasplantados con donante con HLA idéntico. Se recomienda trasplantar a los pacientes jóvenes con AD sintomática que tengan un donante con HLA idéntico lo antes posible (Angelucci *et al.*, 2014). Cuando no hay donante con HLA idéntico y en caso de enfermedad con síntomas graves de acuerdo con criterios específicos respetados internacionalmente (Walters *et al.*, 1996), se puede considerar la opción de recurrir a fuentes de donantes alternativas (Angelucci *et al.*, 2014). La seguridad de los trasplantes haplo idénticos en la AD ha mejorado gracias a los ajustes del preacondicionamiento, el acondicionamiento, la disminución del número de linfocitos T después del TPH y los cuidados de soporte; sin embargo, el fallo del injerto sigue siendo preocupante (Aydin *et al.*, 2021; Iqbal *et al.*, 2021). Hasta hace unos años, el TPH se realizaba en adultos con hemoglobinopatías; ahora, a los pacientes adultos con AD con complicaciones de la AD se les ofrece un TPH no mieloablativo cuando se dispone de un donante con HLA idéntico (Hsieh *et al.*, 2009). Como perspectiva para el futuro, debería incluirse la terapia génica, que ofrece la oportunidad de tratar a los pacientes con progenitores hematopoyéticos autólogos modificados sin necesidad de donante y eliminando los riesgos de EICR. Los ensayos son prometedores, especialmente en el caso de la TDT (Thompson *et al.*, 2018).

## Bibliografía

- Algeri M, Merli P, Locatelli F, Pagliara D. The role of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in pediatric leukemia. *J Clin Med.* 2021;10:3790. <https://doi.org/10.3390/jcm10173790>.
- Apperley J, Carreras E, Gluckman E, Masszi T. *ESHEBMT handbook*; 2012. p. 111, 309, 311.



- Aversa F, Pierini A, Ruggeri L, Martelli MF, Velardi A. The evolution of T cell depleted haploidentical transplantation. *Front Immunol.* 2019;10:2769. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.02769>. Published 2019 Nov 27.
- Ballen K. Update on umbilical cord blood transplantation. *F1000Res.* 2017;6:1556. <https://doi.org/10.12688/f1000research.11952.1>. Published 2017 Aug 24.
- Bashey A, Solomon SR. T-cell replete haploidentical donor transplantation using post-transplant CY: an emerging standard-of-care option for patients who lack an HLA-identical sibling donor. *Bone Marrow Transplant.* 2014;49:999–1008.
- Bertaina A, Pitisci A, Sinibaldi M, Algeri M. T cell-depleted and T cell-replete HLA-haploidentical stem cell transplantation for non-malignant disorders. *Curr Hematol Malig Rep.* 2017;12(1):68–78. <https://doi.org/10.1007/s11899-017-0364-3>. PMID: 28116633.
- Carreras E, Dufour C, Mohty M, Kröger N. The EBMT handbook: hematopoietic stem cell transplantation and cellular therapies. 7th ed. Cham: Springer Open; 2019. p. 49–50–55–69. <https://link.springer.com/book/10.1007%2F978-3-030-02278-5>.
- Copelan EA. Hematopoietic stem-cell transplantation. *N Engl J Med.* 2006;354:1813–26.
- Demiriz IS, Tekgunduz E, Altuntas F. What is the most appropriate source for hematopoietic stem cell transplantation? Peripheral stem cell/bone marrow/cord blood. *Bone Marrow Res.* 2012;2012:834040.
- Duarte RF, Labopin M, Bader P, Basak GW, Bonini C, Chabannon C, Corbacioglu S, Dreger P, Dufour C, Gennery AR, Kuball J, Lankester AC, Lanza F, Montoto S, Nagler A, Peffault de Latour R, Snowden JA, Styczynski J, Yakoub-Agha I, Kröger N, Mohty M, European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). Indications for haematopoietic stem cell transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe, 2019. *Bone Marrow Transplant.* 2019;54(10):1526. <https://doi.org/10.1038/s41409-019-0516-2>. Epub 2019 Apr 5. PMID: 30953028.
- Elfeky R, Lazareva A, Qasim W, Veys P. Immune reconstitution following hematopoietic stem cell transplantation using different stem cell sources. *Expert Rev Clin Immunol.* 2019;15(7):735–51. <https://doi.org/10.1080/1744666X.2019.1612746>.
- Epperla N, Hamadani M, Horowitz MM. Indications for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in adults. In: Gluckman É, Niederwieser D, Aljurf M, editors. Establishing a hematopoietic stem cell transplantation unit. Cham: Springer; 2018. [https://doi.org/10.1007/978-3-319-59358-6\\_7](https://doi.org/10.1007/978-3-319-59358-6_7). First Online 07 July 2017 Publisher Name, Springer.
- Fitzhugh CD, Abraham A, Hsieh MM. Alternative donor/unrelated donor transplants for the  $\beta$ -thalassemia and sickle cell disease. *Adv Exp Med Biol.* 2017;1013:123–53. [https://doi.org/10.1007/978-1-4939-7299-9\\_5](https://doi.org/10.1007/978-1-4939-7299-9_5).
- Gagelmann N, Bacigalupo A, Rambaldi A, et al. Haploidentical stem cell transplantation with post-transplant cyclophosphamide therapy vs other donor transplantations in adults with hematologic cancers: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Oncol.* 2019;5(12):1739–48. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2019.3541>.
- Gratwohl A. Global perspectives on hematopoietic stem cell transplants (HSCTs). In: Gluckman É, Niederwieser D, Aljurf M, editors. Establishing a hematopoietic stem cell transplantation unit. Cham: Springer; 2018. p. 1–11. [https://doi.org/10.1007/978-3-319-59358-6\\_1](https://doi.org/10.1007/978-3-319-59358-6_1).
- Mackall, et al. Background to hematopoietic cell transplantation, including post transplant immune recovery. *Bone Marrow Transplant.* 2009;44:457–62. <https://doi.org/10.1038/bmt.2009.255>.
- Maedler-Kron C, Marcus VA, Michel RP. Hematopoietic stem cell transplantation. In: Michel R, Berry G, editors. Pathology of transplantation. Cham: Springer; 2016. [https://doi.org/10.1007/978-3-319-29683-8\\_10](https://doi.org/10.1007/978-3-319-29683-8_10).
- Majhail NS, Farnia SH, Carpenter PA, Champlin RE, Crawford S, Marks DI, Omel JL, Orchard PJ, Palmer J, Saber W, Savani BN, Veys PA, Bredeson CN, Giralt SA, LeMaistre CF. Indications for autologous and allo-geneic hematopoietic cell transplantation: guidelines from the American Society for Blood and Marrow Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2015;21(11):1863–9.
- Maziarz RT. Blood and marrow transplant handbook. 2nd ed. Cham: Springer; 2015. p. 3–11, 29–33.
- Maziarz RT, Slater SS. Blood and marrow transplant handbook: comprehensive guide for patient care. Cham: Springer; 2021. p. 1–4, 37–54.
- Meaghan Granger M, Naranjo A, Bagatell R, DuBois SG, McCune JS, Tenney SC, Weiss BD, Mosse YP, Asgharzadeh S, Grupp SA, Hogarty MD, Gastier-Foster JM, Mills D, Shulkin BL, Parisi MT, London WB, Han-Chang J, Panoff J, von Allmen D, Jarzembowski JA, Park JR, Yanik GA. Myeloablative busulfan/melphalan consolidation following induction chemotherapy for patients with newly diagnosed high-risk neuroblastoma: Children’s Oncology Group Trial ANBL12P1. *Transplant Cell Ther.* 2021;27(6):490.e1–8. <https://doi.org/10.1016/j.jctt.2021.03.006>. ISSN 2666-6367.
- Merli P, Algeri M, Del Bufalo F, et al. Hematopoietic stem cell transplantation in pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Curr Hematol Malig Rep.* 2019;14:94–105. <https://doi.org/10.1007/s11899-019-00502-2>.
- Michel RP, Berry GJ, editors. Pathology of transplantation. Cham: Springer; 2016. p. 401–40.
- Mosaad YM. Immunology of hematopoietic stem cell transplant. *Immunol Investig.* 2014;43:871–3.
- Passweg J, Baldomero H, Bader P, 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;52:811–7. <https://doi.org/10.1038/bmt.2017.34>.
- Poirel HA, Vanspauwen M, Macq G, et al. Providing both autologous and allogeneic hematopoietic stem cell transplants (HSCT) may have a stronger impact on the outcome of autologous HSCT in adult patients

- than activity levels or implementation of JACIE at Belgian transplant centres. *Bone Marrow Transplant.* 2019;54:1434–42. <https://doi.org/10.1038/s41409-019-0458-8>.
- Rowley S. Hematopoietic stem cell transplantation for malignant diseases. New York: Elsevier; 2013. p. 1020–1.
- Sano H, Mochizuki K, Kobayashi S, Ohara Y, Takahashi N, Kudo S, Waragai T, Ikeda K, Ohto H, Kikuta A. Effectiveness of T-cell replete haploidentical hematopoietic stem cell transplantation for refractory/relapsed B cell acute lymphoblastic leukemia in children and adolescents. *Front Pediatr.* 2021;9:743294. <https://doi.org/10.3389/fped.2021.743294>.
- Sureda A, Bader P, Cesaro S, Dreger P, Duarte RF, Dufour C, Falkenburg JHF, Farge-Bancel D, Gennery A, Kröger N, Lanza F, Marsh JC, Nagler A, Peters C, Velardi A, Mohty M. A Madrigal for the European Society for Blood and Marrow Transplantation. Indications for allo- and auto-SCT for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe, 2015. *Bone Marrow Transplant.* 2015a;50:1037–56. <https://doi.org/10.1038/bmt.2015.6>. Published online 23 March 2015.
- Tolbert VP, Matthay KK. Neuroblastoma: clinical and biological approach to risk stratification and treatment. *Cell Tissue Res.* 2018;372:195–209. <https://doi.org/10.1007/s00441-018-2821-2>.
- ## Indicaciones para el trasplante en enfermedades no malignas en niños
- Alter BP. Inherited bone marrow failure syndromes: considerations pre- and posttransplant. *Blood.* 2017;130(21):2257–64.
- Angelucci E, Matthes-Martin S, Baronciani D, Bernaudin F, Bonanomi S, Cappellini MD, Dalle JH, Di Bartolomeo P, de Heredia CD, Dickerhoff R, Giardini C, Gluckman E, Hussein AA, Kamani N, Minkov M, Locatelli F, Rocha V, Sedlacek P, Smiers F, Thuret I, Yaniv I, Cavazzana M, Peters C. Hematopoietic stem cell transplantation in thalassemia major and sickle cell disease: indications and management recommendations from an international expert panel. *Haematologica.* 2014;99(5):811–20.
- Aydin M, Dovern E, Leeftang MMG, de la Fuente J, Kassim AA, Biemond BJ, Nur E. Haploidentical allogeneic stem cell transplantation in sickle cell disease: a systematic review and meta-analysis. *Transplant Cell Ther.* 2021;27:1004.e1.
- Barbaro P, VEDI A. Survival after hematopoietic stem cell transplant in patients with dyskeratosis congenita: systematic review of the literature. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2016;22:1152–8.
- Boelens JJ, Wynn RF, Bierings M. HSCT for inborn errors of metabolism. In: Carreras E, Gluckman E, Gratwohl A, Masszi T, Apperley J, editors. *Haematopoietic stem cell transplantation*, 5th. s.l. Paros: ESH EBMT; 2008. p. 544–53.
- Booth C, Silva J, Veys P. Stem cell transplantation for the treatment of immunodeficiency in children: current status and hopes for the future. *Expert Rev Clin Immunol.* 2016;12:713–23. <https://doi.org/10.1586/1744666X.2016.1150177>.
- Chiesa R, Wynn RF, Veys P. Haematopoietic stem cell transplantation in inborn errors of metabolism. *Curr Opin Hematol.* 2016;23(6):530–5.
- Da Costa L, Leblanc T, Mohandas N. Diamond-Blackfan Anemia DIAMOND-BLACKFAN ANEMIA AP-HP, Service d' Hématologie Biologique, Hôpital Robert-Debré, Paris. Hôpital Robert Debré Service d'Hématologie Biologique 48 Boulevard Sérurier Running title; 2019.
- Dufour C. How I manage patients with Fanconi anaemia. *Br J Haematol.* 2017;178(1):32–47.
- Dvorak CC, Hassan A, Slatter MA, Hönig M, Lankester AC, Buckley RH, Pulsipher MA, Davis JH, Gungör T, Gabriel M, Bleesing JH, Bunin N, Sedlacek P, Connelly JA, Crawford DF, Notarangelo LD, Pai SY, Hassid J, Veys P, Gennery AR, Cowan MJ. Comparison of outcomes of hematopoietic stem cell transplantation without chemotherapy conditioning by using matched sibling and unrelated donors for treatment of severe combined immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;134:935–43.
- Elliman DAC, Gennery AR. Newborn screening for severe combined immunodeficiency—coming to a region near you soon. *Clin Exp Immunol.* 2021;205(3):343–5.
- Gaspar HB, Qasim W, Davies EG, Rao K, Amrolia PJ, Veys P. How I treat severe combined immunodeficiency. *Blood.* 2013;122:3749–58.
- Gennery A. Recent advances in treatment of severe primary immunodeficiencies [version 1; referees: 2]. *F1000Res.* 2015;4:1459. <https://doi.org/10.12688/f1000research.7013>.
- Germeshausen M, Ballmaier M. Congenital amegakaryocytic thrombocytopenia – not a single disease. *Best Pract Res Clin Haematol.* 2021;34(2):101286. <https://doi.org/10.1016/j.beha.2021.101286>.
- Gizewska M, Durda K, Winter T, Ostrowska I, Oltarzewski M, Klein J, et al. Newborn screening for SCID and other severe primary immunodeficiency in the polish-German Transborder area: experience from the first 14 months of collaboration. *Front Immunol.* 2020;11:1948.
- Haddad E, Hoenig M. Hematopoietic stem cell transplantation for severe combined immunodeficiency (SCID). *Front Pediatr.* 2019;7:481.
- Houwing ME, de Pagter PJ, van Beers EJ, Biemond BJ, Rettenbacher E, Rijneveld AW, Schols EM, Philipsen JNJ, Tamminga RYJ, van Draat KF, Nur E, Cnossen MH, Beijlvelt M, Gerritsma JJ, Hartevelde CL, Heijboer H, Heitink-Polle KMJ, Kerkhoffs JLH, Lankester AC, Makelburg ABU, Mekelenkamp H, Peters M, Rab MAB, Teuben S, Smiers FJ, van Tuijn CFJ, Zwagemaker E, S. Consortium. Sickle cell disease: clinical presentation and management of a global health challenge. *Blood Rev.* 2019;37:100580.

- Hsieh MM, Kang EM, Fitzhugh CD, Link MB, Bolan CD, Kurlander R, Childs RW, Rodgers GP, Powell JD, Tisdale JF. Allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation for sickle cell disease. *N Engl J Med*. 2009;361(24):2309–17.
- Iqbal M, Reljic T, Corbacioglu S, de la Fuente J, Gluckman E, Kumar A, Yassine F, Ayala E, El-Jawahri A, Murthy H, Almohareb F, Hashmi SK, Cappelli B, Alahmari A, Scigliuolo GM, Kassim A, Aljurf M, Kharfan-Dabaja MA. Systematic review/meta-analysis on efficacy of allogeneic hematopoietic cell transplantation in sickle cell disease: an international effort on behalf of the Pediatric Diseases Working Party of European Society for Blood and Marrow Transplantation and the Sickle Cell Transplantation International Consortium. *Transplant Cell Ther*. 2021;27(2):167.e1–2.
- Lankester AC, Albert MH, Booth C, Gennery AR, Güngör T, Hönig M, et al. EBMT/ESID inborn errors working party guidelines for hematopoietic stem cell transplantation for inborn errors of immunity. *Bone Marrow Transplant*. 2021;56(9):2052–62. <https://doi.org/10.1038/s41409-021-01378-8>.
- Lees CM, Davies S, Dezateux C. Neonatal screening for sickle cell disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000;(2):CD001913.
- Mehta P, Locatelli F, Stary J. Bone marrow transplantation for inherited bone marrow failure syndromes. *Pediatr Clin N Am*. 2010;57:147–70.
- Oikonomopoulou C, Goussetis E. HSCT remains the only cure for patients with transfusion-dependent thalassemia until gene therapy strategies are proven to be safe. *Bone Marrow Transplant*. 2021;56:2882.
- Passweg JR, Baldomero H, Peters C, Gaspar HB, Cesaro S, Dreger P, Duarte RF, Falkenburg JH, Farge-Bancel D, Gennery A, Halter J, Kroger N, Lanza F, Marsh J, Mohty M, Sureda A, Velardi A, Madrigal
- A. Hematopoietic SCT in Europe: data and trends in 2012 with special consideration of pediatric transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2014;49(6):744–50.
- Peters M, Heijboer H, Smiers F, Giordano PC. Diagnosis and management of thalassaemia. *BMJ*. 2012;344:e228.
- Rivers L, Gaspar HB. Severe combined immunodeficiency: recent developments and guidance on clinical management. *Arch Dis Child*. 2015;100:667–72.
- Steward CG, Jarisch A. Haemopoietic stem cell transplantation for genetic disorders. *Arch Dis Child*. 2005;90:1259–63.
- Sureda A, Bader P, Cesaro S, Dreger P, Duarte RF, Dufour C, Falkenburg JHF, Farge-Bancel D, Gennery A, Kröger N, Lanza F, Marsh JC, Nagler A, Peters C, Velardi A, Mohty M, Madrigal. Indications for allo-and auto-SCT for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice. *Bone Marrow Transplant*. 2015b;50:1037–56.
- Thompson AA, Walters MC, Kwiatkowski J, Rasko JEJ, Ribeil JA, Hongeng S, Magrin E, Schiller GJ, Payen E, Semeraro M, Moshous D, Lefrere F, Puy H, Bourget P, Magnani A, Caccavelli L, Diana JS, Suarez F, Monpoux F, Brousse V, Poirot C, Brouzes C, Meritet JF, Pondarré C, Beuzard Y, Chrétiens S, Lefebvre T, Teachey DT, Anurathapan U, Ho PJ, von Kalle C, Kletzel M, Vichinsky E, Soni S, Veres G, Negre O, Ross RW, Davidson D, Petrusich A, Sandler L, Asmal M, Hermine O, De Montalembert M, Haccin-Bey- Abina S, Blanche S, Leboulch P, Cavazzana M. Gene therapy in patients with transfusion-dependent  $\beta$ -thalassemia. *N Engl J Med*. 2018;378(16):1479–93.
- Tischkowitz MD, Hodgson SV. Fanconi anaemia. *J Med Genet*. 2003;40:1–10.
- Vlachos A, Muir E. How I treat diamond-blackfan anemia. *Blood*. 2010;116:3715–23.
- Walters MC, Patience M, Leisenring W, Eckman JR, Scott JP, Mentzer WC, Davies SC, Ohene-Frempong K, Bernaudin F, Matthews DC, Storb R, Sullivan KM. Bone marrow transplantation for sickle cell disease. *N Engl J Med*. 1996;335(6):369–76.

**Open Access** Este capítulo cuenta con una licencia según los términos de la Creative Commons Attribution 4.0 International License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), que permite usar, compartir, adaptar, distribuir y reproducir el material en cualquier medio o formato, siempre y cuando se mencione debidamente al autor o los autores originales y la fuente, se incluya un enlace a la licencia Creative Commons y se indique si se han realizado cambios.

Las imágenes u otros materiales de terceros presentes en este capítulo se incluyen en la licencia de Creative Commons del capítulo, a menos que se indique lo contrario en una mención al material. Si hay material no incluido en la licencia de Creative Commons del capítulo y su uso previsto no está permitido por la normativa legal o excede el uso permitido, deberá obtener el permiso directamente del titular de los derechos de autor.



# Selección del donante

# 3

Mairéad NíChonghaile

## Resumen

El trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) alogénico es el tratamiento de elección para diversas afecciones malignas y no malignas. El objetivo del TPH es sustituir la hematopoyesis del paciente por la del donante, y un requisito previo para el mismo es la identificación de un donante adecuado. Se trata de un proceso intenso y exigente que supone una considerable carga tanto para los receptores como para los donantes. La elección del donante afecta al proceso del trasplante, desde la programación hasta el resultado. Hay varias consideraciones frecuentes en relación con el donante, tanto si está emparentado como si no, entre los que se incluyen la idoneidad, la confidencialidad, el consentimiento informado y el derecho a rechazar el consentimiento.

## Palabras clave

Ideidad · Confidencialidad · Consentimiento informado · Donación · Compatibilidad de HLA · Selección del donante

## 3.1. Introducción

El trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) alogénico es el tratamiento de elección para diversas neoplasias malignas y enfermedades no malignas. El objetivo del TPH es sustituir la hematopoyesis del paciente por la del donante, y un requisito previo para el mismo es la identificación de un donante adecuado. Para que un donante se considere apto han de cumplirse tres condiciones: el donante debe ser compatible, estar sano y estar dispuesto a donar (Kisch 2015). El TPH alogénico

es un proceso intenso y exigente que supone una considerable carga tanto para los receptores como para los donantes.

Los donantes pueden estar o no estar emparentados (fig. 3.1); el principal aspecto a tener en cuenta es el grado de compatibilidad del HLA del donante con el del receptor, y este se considera el factor más importante para determinar el éxito global y la mortalidad relacionada con el trasplante (adaptado de Kulkarni y Treleaven 2009).

## 3.2 Antígenos leucocitarios humanos

Los antígenos leucocitarios humanos (HLA) forman parte del complejo principal de histocompatibilidad y son altamente polimórficos, lo que significa que hay muchas variaciones del tipo de HLA en los seres humanos. Se encuentran en el brazo corto del cromosoma 6. El papel principal de las moléculas de HLA es conservar el péptido para las células T, lo que les permite reconocer y eliminar las partículas “extrañas” presentes en una persona, además de evitar reconocerse a sí mismos como extraños. Dado el patrón de herencia mendeliano<sup>1</sup> de los tipos de HLA, el primer lugar para buscar un posible donante es la familia inmediata (fig. 3.2). Nuestro tipo de HLA se hereda de nuestros padres, con un haplotipo de cada progenitor, lo que da lugar a una probabilidad entre cuatro de que un hermano sea compatible con otro.

En la tabla 3.1 se muestran la gran variedad y el enorme número de alelos (las formas variantes del gen) de HLA que se han identificado. La tipificación de HLA puede ser serológica o mediante pruebas de ADN, aunque en la

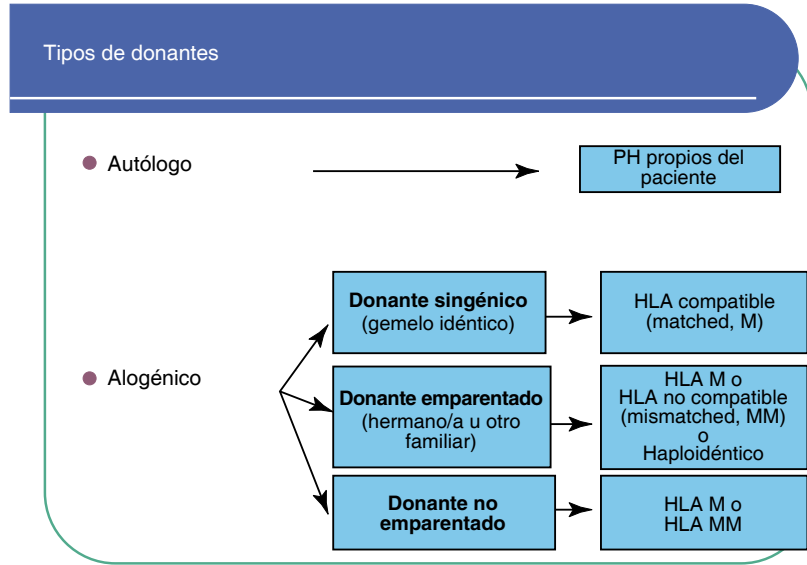
M. NíChonghaile (✉)

St James's Hospital (Hospital de St James), Dublín, Irlanda

© El (los) autor(es) 2023

M. Kenyon, A. Babic (eds.), *The European Blood and Marrow Transplantation Textbook for Nurses*, [https://doi.org/10.1007/978-3-031-23394-4\\_3](https://doi.org/10.1007/978-3-031-23394-4_3)

**Fig. 3.1** Tipos de donantes



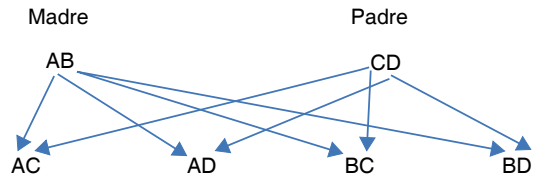
actualidad la mayoría de las veces se realiza con estas últimas.

En la tabla 3.2 se muestra un ejemplo de la nomenclatura utilizada para la tipificación de HLA. La tipificación de HLA busca receptores y donantes con HLA A, B y C (tipificación de clase I) y HLA DR, DQ y DP (tipificación de clase II) compatibles. La nomenclatura utilizada es el nombre del gen seguido de un asterisco con un nombre de alelo de cuatro dígitos; los dos primeros dígitos indican los grupos serológicos y los dos últimos dígitos, el número del alelo dentro del grupo.

Cuando hablamos de compatibilidad, describimos a los posibles donantes como totalmente compatibles (6/6 en caso de donante emparentado o 10/10 cuando se hace referencia a un donante no emparentado), una discrepancia entre uno o dos antígenos o una coincidencia entre haplotipos (es decir, 3/6 o 5/10). A continuación se muestra el ejemplo de un paciente y sus posibles hermanos donantes.

A continuación se da una lista de ejemplos donde se describen los grados de compatibilidad del HLA entre el receptor y el posible donante.

La posibilidad de disponer de un donante hermano debidamente compatible varía en función del origen étnico, ya que los distintos tipos



**Fig. 3.2** Tipificación de HLA

**Tabla 3.1** Número de alelos de HLA actualmente con denominación en cada locus (abril de 2011)

Locus de HLA	Número de alelos de clase I	Locus de HLA	Número de alelos de clase II
HLA-A	1601	HLA-DRB	1027
HLA-B	2125	HLA-DQA1	44
HLA-C	1102	HLA-DQB1	153
		HLA-DPA1	32
		HLA-DPB1	149

Adaptado de EBMT Handbook 6th Edition (2012), página 76

**Tabla 3.2** Ejemplo de nomenclatura del HLA y su relación con las técnicas de tipificación de HLA

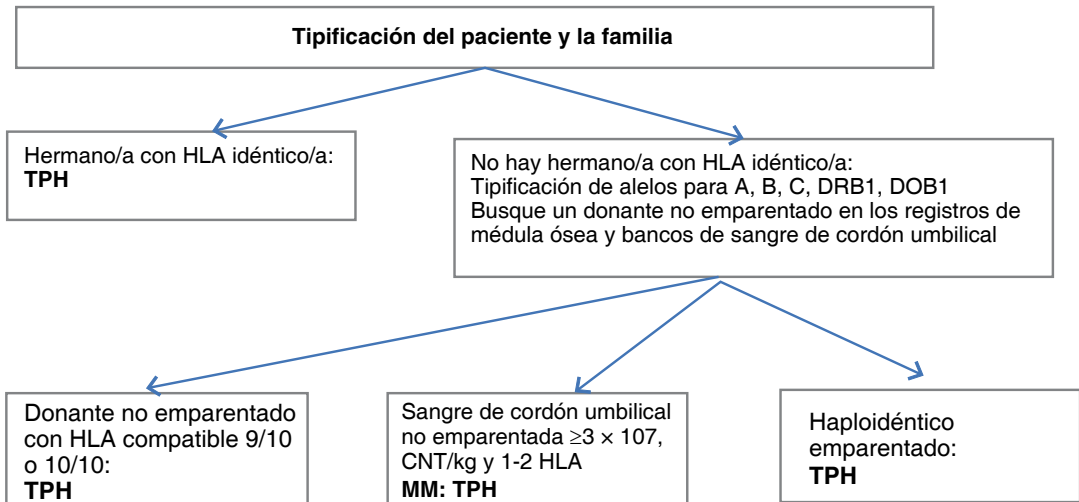
Método de tipificación	Nomenclatura
Serológico	A1
Prueba de ADN: baja resolución	A*01
Prueba de ADN: baja resolución	A*01:01/01:4 N
Prueba de ADN: baja resolución	A*01:01

Adaptado de EBMT Handbook 6th Edition (2012), página 77

<sup>1</sup> El patrón de herencia mendeliano se da cuando una persona hereda dos alelos, uno de cada progenitor. Estos alelos pueden ser iguales o diferentes.

de HLA que se dan difieren entre grupos étnicos y tamaños de la familia. Si no hay disponible ningún donante hermano adecuado compatible, se puede realizar una búsqueda en los grupos

de donantes no emparentados voluntarios que forman parte de los donantes de MO de todo el mundo. En la actualidad, hay más de 39 millones de donantes no emparentados voluntarios y de



Adaptado de EBMT Handbook 2012, página 102

sangre de cordón umbilical registrados en estos grupos.

Gragert *et al.* (2014) publicaron las posibilidades de identificar a un donante adecuado para un receptor que necesita un TPH alogénico. Aunque una persona de raza blanca tiene una probabilidad relativamente alta de encontrar un posible donante, en algunos grupos étnicos la probabilidad de encontrar un donante compatible en una búsqueda de donantes no emparentados es mucho menor. Esto ha provocado un aumento del uso de donantes alternativos, como los donantes haploidénticos, o de fuentes de células alternativas, como los progenitores hematopoyéticos de sangre de cordón umbilical. El uso de un trasplante haploidéntico con un acondicionamiento y una profilaxis de la EICR mejorados, implica que casi todos los pacientes tendrán posibilidad de encontrar un donante haploidéntico (tabla 3.3).

### 3.3 Elegibilidad para la tipificación de HLA en posibles donantes emparentados

Cada institución tendrá sus propios requisitos con respecto a la elegibilidad para la tipificación

de HLA, y debe haber un procedimiento disponible a nivel local. Los principales criterios de elegibilidad son la voluntad del donante de hacerse las pruebas (que no implica el consentimiento para la donación) y que el posible donante no sufra ninguna afección que pueda suponer una amenaza o un riesgo para el receptor o que pueda agravar el proceso de donación. En consecuencia, los posibles donantes que hayan sufrido una neoplasia maligna anteriormente o que presenten una afección autoinmune deben ser excluidos u objeto de especial consideración. Es posible encontrar más directrices al respecto en <https://share.wmda.info/display/DMSR/WMDA+Donor+Medical+Suitability+Recommendations+Main+page>

Mientras los donantes hermanos participan activamente en la búsqueda de una curación para su hermano/a, se exponen a un procedimiento médico invasivo que puede provocar estrés y ansiedad y los pone en una situación compleja. Aunque la donación puede tener un efecto beneficioso para el donante y la unidad familiar en su conjunto, muchas veces los donantes se sienten responsables del resultado del receptor.

Con respecto a los donantes no emparentados, cada registro tendrá sus propios criterios de inclusión/exclusión, aunque normalmente se siguen los consejos de la Asociación Mundial



**Tabla 3.3** Probabilidad de encontrar donantes adultos y unidades de sangre de cordón umbilical con HLA compatible

Grupo étnico y racial de EE. UU.	Probabilidad de encontrar un donante adulto <sup>a</sup>		Probabilidad de encontrar una unidad de sangre de cordón umbilical para pacientes ≥20 años <sup>b</sup>			Probabilidad de encontrar una unidad de sangre de cordón umbilical para pacientes <20 años		
	Compatibilidad de HLA 8/8	Compatibilidad de HLA ≥7/8	Compatibilidad de HLA 6/6	Compatibilidad de HLA ≥5/6	Compatibilidad de HLA ≥4/6	Compatibilidad de HLA 6/6	Compatibilidad de HLA ≥5/6	Compatibilidad de HLA ≥4/6
				Porcentaje				
Europeo blanco	75	97	17	66	96	38	87	99
De Oriente Medio o el norte de África	46	90	6	46	91	18	75	98
Afroamericano	19	76	2	24	81	6	58	95
Africano	18	71	1	23	81	5	56	95
Negro sudamericano o centroamericano	16	66	2	27	82	7	58	96
Negro caribeño	19	74	1	24	81	6	58	95
Chino	41	88	6	44	91	19	77	98
Coreano	40	87	5	39	89	17	73	98
Surasiático	33	84	4	41	90	14	73	98
Japonés	37	87	4	37	88	16	72	97
Filipino	40	83	5	42	89	19	76	98
Del Sudeste Asiático	27	76	3	37	89	12	70	98
Vietnamita	42	84	6	44	89	20	76	98
Hawaiano o de las islas del Pacífico	27	72	3	32	84	10	64	96
Mexicano	37	87	6	45	91	19	75	98
Hispano sudamericano o centroamericano	34	80	5	43	90	17	73	98
Hispano caribeño	40	83	5	40	89	17	71	98
Nativo norteamericano	52	91	10	54	93	25	80	99
Nativo de Sudamérica o América Central	49	87	11	53	93	26	79	98
Nativo caribeño	32	77	4	35	86	14	66	97
Nativo de Alaska	36	83	7	47	91	18	75	98

Gragert et al. 2014.

<sup>a</sup> Los datos indican las probabilidades de identificar a un donante adulto disponible

<sup>b</sup> Los datos indican las probabilidades de identificar una unidad con una dosis de células suficiente

de Donantes de Médula (World Marrow Donor Association, WMDA), cuyo sitio web incluye una guía exhaustiva sobre la idoneidad/elegibilidad de los donantes. Para ser incluido como donante voluntario en un registro de progenitores hematopoyéticos, debe:

- Tener entre 18 y 60 años (la edad límite puede variar según el país).
- Gozar de buena salud.

- Estar dispuesto a donar progenitores hematopoyéticos a *cualquier* paciente que lo necesite.

Para donar sangre de cordón umbilical, por lo general, la futura madre debe:

- Tener más de 18 años.
- Gozar de buena salud.
- Pasar el embarazo sin complicaciones.
- Registrarse mucho antes del inicio del parto.

### 3.4 Algoritmo de elección y selección del donante

Son muchos los factores que afectan a la elección del donante y, gracias a la variedad de fuentes de donantes disponibles en la actualidad, la posibilidad de ofrecer un TPH se ha ampliado a casi todos los pacientes que lo necesitan (Apperley *et al.*, 2012).

#### 3.4.1 Selección del donante

Los principales determinantes a la hora de seleccionar un donante, tanto si está emparentado como si no, son los siguientes:

El donante “perfecto” no existe: ningún algoritmo actual garantiza que se obtenga siempre un desenlace positivo.

#### 3.4.2 Compatibilidad de HLA

El factor más importante para el éxito y el resultado general es el grado de compatibilidad entre el donante y el receptor.

1. La mayoría de los datos indican que la mejor opción es una compatibilidad 10/10.
2. En muchas circunstancias, una compatibilidad 9/10 puede considerarse tan buena como una 10/10, pero es importante ver en qué punto se encuentra la discrepancia. Se ha demostrado que las discrepancias en HLA-DQB1 son las que conllevan menos probabilidad de un resultado adverso. Los resultados observados cuando la discrepancia se encuentra en la clase I son más desfavorables. La elección de una discrepancia HLA-A, B o C debe basarse en los estudios y las experiencias locales, ya que puede depender de la población o del origen étnico.
3. Dos o más discrepancias se asocian con un peor resultado (Shaw 2009).

#### 3.4.3 Estado del citomegalovirus (CMV)

El citomegalovirus (CMV) es un virus que está presente de forma habitual y que puede infectar a casi cualquier persona. La mayoría de las personas no saben que tienen CMV, porque rara

vez provoca síntomas. Sin embargo, si está usted embarazada o tiene el sistema inmunológico debilitado, el CMV es motivo de preocupación. Una vez infectado por el CMV, el organismo retiene el virus de por vida.

Siempre que sea posible, la pareja donante-receptor debe presentar el mismo estado del CMV y se debe dar preferencia a un donante con CMV compatible, es decir, un donante negativo para un receptor negativo para el CMV. El estado del CMV del donante es menos importante en un receptor positivo para el CMV, pero hay algunas evidencias que indican que es preferible un donante CMV positivo para un receptor CMV positivo, ya que puede proteger al paciente de la infección por CMV (Rovira *et al.*, 2012). Los estudios han revelado que la exposición previa al CMV del donante reduce considerablemente el riesgo de reactivación del CMV en los receptores positivos para el CMV, ya que las células del donante parecen conferir inmunidad contra el CMV y proteger de la reactivación a los receptores positivos para el CMV.

#### 3.4.4 Grupo sanguíneo

Un grupo sanguíneo diferente no constituye una contraindicación para el TPH; los datos sobre el papel de la discordancia de grupo sanguíneo en la recaída posterior al TPH son contradictorios, pero la mayoría de las investigaciones indican que no influye en el resultado del TPH (Kulkarni y Treleaven 2009).

La compatibilidad del grupo sanguíneo del donante y el receptor puede beneficiar a este último, ya que puede reducir el número de transfusiones y el periodo de dependencia transfusional tras el TPH. La compatibilidad del grupo sanguíneo es un aspecto importante a tener en cuenta en los trasplantes en los que el producto de elección son los progenitores hematopoyéticos de la MO, ya que se elimina el requisito de la depleción de glóbulos rojos para reducir el riesgo de hemólisis intravascular en el receptor (Wang *et al.*, 2018).

#### 3.4.5 Concordancia en el sexo

La concordancia en el sexo del donante y el receptor se considera un factor importante de la mortalidad relacionada con el trasplante (MRT);



se ha observado que la combinación de receptor de sexo masculino con donante de sexo femenino es la que conlleva un mayor riesgo de EICR crónica y más MRT, pero no necesariamente un menor riesgo de recaída de la enfermedad. Por tanto, cuando sea posible, es preferible que el donante sea de sexo masculino, especialmente para un receptor de sexo masculino. (Ayuk y Balduzzi 2019).

### 3.4.6 Paridad

Si solo se dispone de donantes de sexo femenino, se recomienda recurrir a una donante de sexo femenino que no haya tenido hijos, ya que las mujeres que han tenido hijos tienen más probabilidades de presentar anticuerpos específicos contra el HLA debido a la exposición a los antígenos fetales en el útero. Se admite que los receptores (hombres o mujeres) de un TPH de una donante que ha tenido hijos presentan un mayor riesgo de sufrir EICR crónica (Kollman *et al.*, 2001).

### 3.4.7 Edad

Cuanto más joven es el donante en el momento de la donación del TPH, más favorable es el resultado posterior al TPH. Parece que, a mayor edad del donante, mayor es el riesgo de EICR aguda (grado 3 o superior) y EICR crónica, y menor puede ser la supervivencia global (Kollman *et al.*, 2001).

### 3.4.8 Evaluación del donante

Todos los donantes deben ser objeto de una evaluación médica y dar su consentimiento con independencia del equipo médico del receptor. La máxima de “No dañar” al donante es primordial, y no se debe seleccionar a un donante cuando haya riesgo de agravar o agudizar un posible problema médico del donante.

En la tabla 3.4 se indican las pruebas a las que deben someterse todos los donantes. Un motivo de preocupación es que los donantes emparentados no siempre sean sinceros sobre su salud, ya que no desean poner en riesgo el trasplante de su familiar. Del mismo modo, pueden tener

afecciones médicas que no hayan comunicado a su familia. Debe hacerse un *screening* virológico obligatorio en todos los donantes: en algunos países, pueden ser necesarias pruebas específicas o adicionales, como por ejemplo el *screening* del virus del Nilo Occidental si el donante reside en una zona de riesgo, o cuando las normativas de los países así lo exigen, como por ejemplo el análisis Tri-NAT.

## 3.5 Aspectos especiales a tener en cuenta

### 3.5.1 *Screening* en donantes de edad avanzada

Dado que en la actualidad más del 25 % de los TPH se llevan a cabo en receptores >55 años, la probabilidad de que los donantes hermanos compatibles sean de edad avanzada también

**Tabla 3.4** Pruebas previas al trasplante del donante

Grupo sanguíneo y <i>screening</i> de anticuerpos
Estudios de coagulación
Hemograma completo
Tipificación de HLA completa/de confirmación
Pruebas funcionales hepáticas
Urea y creatinina
Prueba de embarazo
Serología vírica: citomegalovirus
Virus de Epstein-Barr
Antígeno de superficie y anticuerpo core del virus de la hepatitis B
Antígeno del virus de la hepatitis C
VIH
VLTH
<i>Screening</i> de treponema
Virus del herpes simple
Virus de la varicela zóster
Toxoplasma
Radiografía de tórax
Electrocardiograma
<i>En determinadas circunstancias</i>
Estudios citogenéticos (fragilidad cromosómica) si hay antecedentes familiares
Exploración de la médula ósea
Ecocardiograma o MUGA
Electroforesis de hemoglobina
Pruebas funcionales pulmonares
<i>Screening</i> de hemoglobinopatías

es mayor. Este grupo de donantes tiene más probabilidades de presentar afecciones médicas relacionadas con la edad y puede ser necesario realizar pruebas adicionales para reducir el riesgo de enfermedad derivada del donante (p. ej., transmisión al receptor de una afección inmunomediada como el asma o la psoriasis), así como para reducir el riesgo de la donación para el donante. Las pruebas incluyen el antígeno específico de la próstata (prostate-specific antigen, PSA) en los hombres, sangre oculta en heces, posible aspirado de MO si los resultados son anómalos, electroforesis de proteínas y TC torácica si hay antecedentes de tabaquismo. Worel *et al.* 2015.

### 3.5.2 **Screening en donantes pediátricos**

Los donantes hermanos pediátricos constituyen un grupo especial del que hay pocos datos publicados y que supone retos especiales para el equipo de TPH y la familia. Los padres del donante pediátrico se encuentran en la difícil posición de tener que dar el consentimiento tanto para la donación como para el trasplante. JACIE y otros organismos reguladores profesionales proponen recurrir a asesores independientes y defensores del donante en el caso de donantes pediátricos para garantizar que se cubran sus necesidades y que estén protegidos. Hutt *et al.* (2015) afirman que la intensa experiencia que supone el TPH tiene repercusiones a largo plazo en toda la familia, lo que apunta a la necesidad de seguimiento y apoyo psicológico. Puede haber una diferencia notable entre la visión de los donantes y los padres sobre la situación, ya que los donantes se sienten más vinculados con los receptores, además de responsables de ellos, a la vez que los receptores tienen una deuda de gratitud con ellos. Los padres están preocupados por los dos niños y a menudo creen que el proceso de donación tiene un efecto positivo en la vida familiar. No entienden el efecto negativo que puede tener sobre el donante sentir la presión de donar o soportar esa sensación de responsabilidad.

A veces no se cubren las necesidades de los donantes pediátricos, ya que los padres y los profesionales sanitarios no siempre pueden determinar el efecto que el proceso de donación tiene sobre ellos. También se puede decir que lo

mismo ocurre en los donantes adultos, aunque al menos estos cuentan con una experiencia y unos conocimientos vitales que les permiten procesar y enfrentarse a sus sentimientos de una manera que a menudo un niño es incapaz de aplicar.

### 3.5.3 **Confidencialidad**

La información y la atención de los pacientes con TPH y su donante deben mantenerse independientes. Los profesionales sanitarios deben minimizar su influencia y la del receptor y otros miembros de la familia, lo que podría complicar la decisión de donar o no a los posibles donantes. Las familias son entidades complejas y los posibles donantes y receptores pueden distanciarse o verse influidos, mientras que los donantes pueden sentirse presionados para donar. Un modelo de atención que es independiente del receptor (es decir, evaluación médica y asesoramiento del posible donante por separado) aumenta la sensación de seguridad de los posibles donantes y permite el consentimiento informado o la denegación de la donación. Es fundamental separar la atención del donante de la del receptor para poder centrarla en cada persona. Debe respetarse y protegerse la privacidad del donante, y todos los posibles donantes deben recibir información sobre el proceso general en el momento de la tipificación de HLA.

### 3.5.4 **Consentimiento y autorización del donante**

Es necesario revisar a todos los donantes y obtener su consentimiento antes de que el receptor comience la quimioterapia de acondicionamiento. Deben recibir la autorización médica y comprender las implicaciones de la retirada del consentimiento o la participación una vez iniciado el acondicionamiento del receptor.

### 3.5.5 **Fuente de los progenitores hematopoyéticos**

Aunque depende ante todo de la evaluación médica del trasplante y el tipo de TPH al que se somete el receptor, el donante también influirá en esa decisión. El donante puede elegir el tipo de método de donación que prefiere, y se debe tener

todo en cuenta. El donante también puede tener problemas médicos que influyan en la fuente celular; por ejemplo, los donantes con lesiones o problemas de espalda importantes pueden no ser aptos para la extracción de médula ósea, y los donantes no emparentados que no tienen un acceso venoso periférico adecuado pueden ser reacios a la colocación de un dispositivo de acceso central, por lo que no serían aptos para la aféresis.

### 3.6 Conclusión

El TPH alogénico es una terapia de referencia para diferentes neoplasias malignas y enfermedades no malignas. La elección del donante constituye un problema complejo con consecuencias de gran alcance tanto para el receptor como para el donante.

### Bibliografía

- Apperley J, Carreras E, Gluckman E, Masszi T. Haematopoietic stem cell transplantation. 6th ed; 2012.
- Ayuk F, Balduzzi A. Donor selection for adults and pediatrics. In: Carreras E, Dufour C, Mohty M, Kroger N, editors. The EBMT handbook. Switzerland: Springer; 2019.
- Gragert L, et al. HLA match likelihoods for hematopoietic stem-cell grafts in the U.S. registry. *N Engl J Med*. 2014;371(4):339–48.
- Hutt D, Nehari M, Munits-Shenkar D, Akalay Y, Toren A, Bielorai B. Haematopoietic stem cell donation: psychological perspectives of paediatric sibling donors and their parents. *Bone Marrow Transplant*. 2015;50:1–6.
- Kisch AM. Allogeneic stem cell transplant. In: Patient and sibling donors perspective. Malmö: Malmö University; 2015.
- Kollman C, Howe CW, Ansetti C, et al. Donor characteristics as risk factors in recipients after transplantation of bone marrow from unrelated donors. *Blood*. 2001;98:2043–51.
- Kulkarni S, Treleaven J. Patient selections: preliminary interview and screening of patient and donor. In: Treleaven J, Barrett AJ, editors. Haematopoietic stem cell transplantation in clinical practice. Churchill Livingstone: Elsevier; 2009.
- Rovira M, Mensa J, Carreras E, Infections in HSCT In: Apperley J, Carreras E, Gluckman E, Masszi T. The EBMT Handbook: Haematopoietic stem cell transplantation. 6th revised ed. 2012.
- Shaw B. Human leukocyte antigen matching, compatibility testing and donor selection. In: Treleaven J, Barrett AJ, editors. Haematopoietic stem cell transplantation in clinical practice. Elsevier; Edinburgh: Churchill Livingstone; 2009.
- Wang Y, Wu DP, Liu QF, et al. Donor and recipient age, gender and ABO incompatibility regardless of donor source: validated criteria for donor selection for haematopoietic transplants. *Leukemia*. 2018;32:492–8.
- Worel N, et al. Suitability criteria for adult related donors: a consensus statement from the worldwide network for blood and marrow transplantation standing committee on donor issues. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2015;21:2052–60.

**Open Access** Este capítulo cuenta con una licencia según los términos de la Creative Commons Attribution 4.0 International License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), que permite usar, compartir, adaptar, distribuir y reproducir el material en cualquier medio o formato, siempre y cuando se mencione debidamente al autor o los autores originales y la fuente, se incluya un enlace a la licencia Creative Commons y se indique si se han realizado cambios.

Las imágenes u otros materiales de terceros presentes en este capítulo se incluyen en la licencia de Creative Commons del capítulo, a menos que se indique lo contrario en una mención al material. Si hay material no incluido en la licencia de Creative Commons del capítulo y su uso previsto no está permitido por la normativa legal o excede el uso permitido, deberá obtener el permiso directamente del titular de los derechos de autor.



## Preparación para el trasplante

# 4

Caroline Bompont, Alberto Castagna, Daphna Hutt, Angela Leather, Merja Stenvall, Teija Schröder, Eugenia Trigos Arjona y Ton van Boxtel

### Resumen

El TPH es un procedimiento complejo que implica un camino largo y complicado para el paciente y la intervención de muchos profesionales sanitarios. En este equipo multidisciplinar, el coordinador de trasplantes, normalmente una enfermera, constituye la “médula espinal”, el corazón y la columna vertebral del procedimiento; se trata un componente fundamental del trasplante que

facilita la fluidez y la correcta transmisión de la información. Disponer de información escrita sobre el procedimiento antes de la visita a la clínica o durante la misma es beneficioso para los pacientes, ya que les permite reflexionar sobre las conversaciones tanto a ellos como a sus familiares. El trasplante conlleva un riesgo importante de morbimortalidad que debe tenerse en cuenta al valorar la “necesidad” del mismo, sobre la base del riesgo de la enfermedad en comparación con el riesgo del trasplante. Asimismo, se deben realizar evaluaciones pretrasplante, y sus resultados, junto con la aprobación médica del donante adecuado y la disponibilidad de células, son fundamentales para determinar que el trasplante es una opción válida y que puede llevarse a cabo de forma segura. Abordar la preservación de la fertilidad tras el diagnóstico del cáncer suele ser complicado, y este problema es aún más complejo en los pacientes pediátricos. El Grupo de Trabajo sobre Enfermedades Pediátricas (Paediatric Diseases Working Party, PDWP) recomienda ofrecer asesoramiento acerca de las oportunidades de preservación de la fertilidad a cada paciente que reciba un TPH.

El presente capítulo se centra también en el acceso vascular para el tratamiento óptimo de los pacientes hematológicos, puesto que el tratamiento con progenitores hematopoyéticos no se puede realizar sin él. Los avances constantes en hematología han planteado complicados dilemas éticos en relación con el final de la vida, los cuidados paliativos, la información al paciente, las dudas del donante y la imparcialidad, además de los problemas relativos al riesgo que asumimos con los pacientes. Las enfermeras desempeñan un papel clave en la educación de los pacientes, ya que ofrecen apoyo y asesoramiento antes y después del trasplante y planifican las hospitalizaciones y las consultas. Asimismo, actúan como instructoras y modelos para los estudiantes de enfermería y comparten conocimientos conforme a las políticas locales y las directrices JACIE.

C. Bompont (✉)

Unidad de TPH, Saint Eloi Hospital (Hospital Saint Eloi), Montpellier, Francia

Correo electrónico: [c-bompont@chu-montpellier.fr](mailto:c-bompont@chu-montpellier.fr)

A. Castagna

Unidad de Hematología y TPH Pediátricos, AOUI Verona, Verona, Italia

Correo electrónico: [alberto.castagna@aovr.veneto.it](mailto:alberto.castagna@aovr.veneto.it)

D. Hutt

Departamento de Hematología y TMO  
Pediátricos, Edmond and Lily Safra Children Hospital  
(Hospital Infantil Edmond y Lily Safra), Sheba  
Medical Center (Centro Médico Sheba),  
Tel-Hashomer, Israel

Correo electrónico: [daphna.hutt@sheba.health.gov.il](mailto:daphna.hutt@sheba.health.gov.il)

A. Leather

The Christie NHS Foundation Trust, Manchester,  
Reino Unido

Correo electrónico: [angela.leather@nhs.net](mailto:angela.leather@nhs.net)

M. Stenvall

Unidad de Hematología, Oncología y Trasplante de  
Progenitores Hematopoyéticos Pediátricos, University  
Hospital (Hospital Universitario), Helsinki, Finlandia

Correo electrónico: [merja.stenvall@hus.fi](mailto:merja.stenvall@hus.fi)

T. Schröder · E. T. Arjona

Hospital Universitario y Politécnico “LA FE”,  
Valencia, España

Correo electrónico: [teija.schroder@hus.fi](mailto:teija.schroder@hus.fi)

T. Van Boxtel

UMC Utrecht, Utrecht, Países Bajos

Correo electrónico: [ton@wocova.com](mailto:ton@wocova.com)

© El (los) autor(es) 2023

M. Kenyon, A. Babic (eds.), *The European Blood and Marrow Transplantation Textbook for Nurses*,  
[https://doi.org/10.1007/978-3-031-23394-4\\_4](https://doi.org/10.1007/978-3-031-23394-4_4)

### Palabras clave

Coordinador de trasplantes · Enfermera · Equipo multidisciplinar (EMD) · Ética · Procedimiento complejo · Acceso venoso

## 4.1 El papel del coordinador de trasplantes

Para que el programa de TPH funcione adecuadamente es necesario contar con uno o más coordinadores de trasplantes. El coordinador hace las veces de facilitador, instructor y punto de contacto para el paciente y su familia desde el momento en el que se plantea el trasplante hasta el ingreso del paciente en el hospital. El coordinador debe facilitar en la medida de lo posible el camino hasta el TPH al paciente y a su familia. El coordinador puede seguir participando durante la estancia hospitalaria, y a menudo intervendrá en la coordinación del seguimiento posterior al TPH.

El papel del coordinador de trasplantes (CT) es garantizar que los acontecimientos se sucedan en los plazos oportunos para cada paciente que se someta a un trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) y su familia, garantizando que los pacientes estén preparados física y psicológicamente para el tratamiento. Muchos coordinadores de trasplantes son enfermeras especialistas que se centran en las necesidades individuales del paciente y su familia; sin embargo, algunos centros tienen personal médico que organiza los trasplantes. El CT proporciona un alto nivel de organización y cuidados, informa y forma al paciente, tiene un conocimiento holístico del paciente, participa en consultas de enfermería específicas o avanzadas (recolecta de muestras de médula ósea, tipificación de HLA, atención de pacientes trasplantados) y coordina toda la logística del trasplante.

El coordinador de trasplantes se asegura de que se disponga de una fuente adecuada de células tras la quimioterapia en dosis altas o el tratamiento inmunosupresor que recibirá el paciente.

El CT actúa como apoyo en la educación del paciente y la coordinación de toda la atención, además de ejercer una función de enfermería clínica que pone énfasis en la especialización en un ámbito de la atención claramente definido.

Además, el CT atiende al donante, dándole la bienvenida y acompañándolo en los procedimientos: información, evaluación,

reembolso de gastos y seguimiento psicológico. Sin embargo, en algunos centros, este apoyo al donante debe estar a cargo de alguien que no atienda al paciente para respetar la confidencialidad y la ausencia de coacción del donante y asegurarse de que este sea tratado como una persona, y no simplemente como un producto.

Estos CT participan en la creación de herramientas de información para el paciente y el donante que se evalúan para conocer exactamente las necesidades de los pacientes. El CT participa activamente en el proceso de acreditación de centros de trasplante JACIE con la redacción y evaluación de los PNT y garantizando el cumplimiento y la aplicación de los estándares.

En la última década, los centros de trasplantes de toda Europa han invertido en nuevas funciones de enfermería que fomentan la calidad, la continuidad y la coordinación de la atención, y procuran un vínculo entre todos los miembros del equipo de trasplantes (médicos, enfermeras, terapia celular, inmunólogos y radioterapeutas, entre otros), así como la participación activa en el proceso de acreditación.

La coordinación del trasplante está en línea con el espíritu de la práctica avanzada, ya que tiene en cuenta la experiencia de la enfermera coordinadora. En hematología, representa un enlace fundamental en el proceso previo al aloinjerto para apoyar al paciente y al donante, así como en la articulación de cada una de las etapas y la coordinación de las partes interesadas. Se trata de nuevas profesiones que ofrecen a las enfermeras perspectivas estimulantes para expresar todas sus habilidades organizativas y relacionales.

## 4.2 Información y consentimiento

La información escrita se considera beneficiosa para los pacientes, ya sea antes de la visita a la clínica o durante la misma, ya que permite a pacientes y familiares reflexionar sobre las conversaciones y ofrece la oportunidad de elaborar y realizar preguntas (Patient Information Forum 2010). Mantener conversaciones profundas con los pacientes en un mínimo de dos ocasiones antes del consentimiento para el trasplante y del ingreso es una buena práctica. A menudo, el recurso para los pacientes es el CT, al que pueden llamar y plantear las preguntas que les surjan. Hay muchos buenos folletos informativos disponibles para que los pacientes y sus familiares obtengan una visión general del procedimiento,



algunos genéricos y otros específicos de la enfermedad. Se debe ofrecer información al paciente en las primeras etapas del proceso del trasplante, si procede. El consentimiento para el trasplante debe obtenerse antes del ingreso y de que el donante, en caso de trasplante alogénico, inicie cualquier terapia de movilización. Cada país tendrá una legislación diferente que seguir, y su centro dispondrá de directrices al respecto. El consentimiento debe obtenerlo personal médico que haya recibido la formación adecuada y documentada en obtención del consentimiento para tratamientos y exploraciones de carácter médico. Normalmente, teniendo en cuenta la complejidad y el importante riesgo de mortalidad que conlleva, se consideraría razonable que el consentimiento para el trasplante lo obtenga el asesor del paciente o la persona designada a fin de garantizar que se aborden debidamente todos los factores y dudas conocidos.

Es necesario sopesar el consentimiento y la información facilitada al paciente frente al riesgo de la enfermedad. Se identifican las indicaciones y la idoneidad de los posibles candidatos a trasplante, según lo establecido por las directrices de la EBMT y la política local. Sin embargo, las decisiones son responsabilidad de los equipos médicos, que recibirán aportaciones de otros miembros del equipo multidisciplinar (EMD) basadas en las directrices de la EBMT; sin embargo, el paciente debe estar de acuerdo y completamente informado del proceso y la decisión final de proceder siempre debe tomarse con el paciente, con el apoyo y la orientación adecuados.

Durante el proceso de consentimiento, se debe informar a los pacientes del motivo del trasplante y de los posibles riesgos y beneficios asociados al procedimiento; esto variará en función del acondicionamiento, los factores de riesgo individuales y el donante elegido. La información debe incluir (entre otros aspectos) el riesgo de enfermedad injerto contra receptor (EICR), infección, hemorragia, daño/fallo multiorgánico, infertilidad, caída del cabello, dolor y posibilidad de morir.

El consentimiento para la recolecta de datos también es importante y está en línea con la ley de protección de datos desde 1998; permite a la EBMT recopilar información anónima sobre el trasplante, los grupos de enfermedad y los resultados, lo que facilita la evolución hacia nuevos avances, tendencias y oportunidades de investigación en el futuro. Los pacientes deben dar su consentimiento para que el centro envíe esta información.

### 4.3 Información y consentimientos en la población pediátrica

El consentimiento informado es una parte fundamental de la práctica sanitaria. El permiso de los progenitores y el asentimiento infantil son procesos activos que implican a adultos y niños en su atención sanitaria. La práctica pediátrica es única en cuanto a que la maduración evolutiva permite, con el tiempo, incluir cada vez más la opinión del niño y el adolescente en la toma de decisiones médicas en la práctica clínica y la investigación (Katz *et al.*, 2016).

Un paciente pediátrico o menor de edad puede definirse como un paciente que no ha alcanzado la mayoría de edad legal (en la mayoría de los países, 18 años), es decir, un paciente menor de 18 años. El término “adolescente” hace referencia a una persona en la transición entre la edad infantil y la edad adulta, definida clásicamente como de los 13 a los 18 años. El término “niño” hace referencia a una persona de entre 1 y 12 años, mientras que el término “bebé” hace referencia a una persona en el primer año de vida (Katz *et al.*, 2016).

Los niños y los progenitores tienen derecho a participar con conocimiento de causa en todas las decisiones relativas a su atención médica para poder otorgar su consentimiento informado. La participación en la toma de decisiones exige información previa de todas las medidas que deben tomarse. El derecho de los niños a participar en su atención sanitaria requiere que los miembros del personal creen un entorno basado en la confianza. Los miembros del personal tendrán la capacidad de escuchar, compartir información y ofrecer una orientación sólida. Tienen que respetar el derecho de los niños a expresar su opinión en todos los asuntos que les afectan, dar el debido peso a su opinión de acuerdo con su competencia, interpretar culturalmente la opinión del niño y aceptar que los niños tienen derecho a no expresar una opinión o a expresar sus puntos de vista a través de los progenitores (Asociación Europea para los Niños Hospitalizados 2016).

El estatuto de la Asociación Europea para los Niños Hospitalizados (European Association for Children in Hospital, EACH) señala que los derechos de los niños y los progenitores en cuanto al consentimiento informado exigen que los miembros del personal respeten la capacidad y la competencia del niño y de los padres. El personal debe dar información adecuada y oportuna al niño y a los progenitores sobre el estado de salud

de su hijo, el propósito y el valor del tratamiento, el proceso y los riesgos. Tiene que ofrecer información adecuada y fiable sobre formas alternativas de tratamiento. Tiene que asesorar y apoyar al niño y a los progenitores para evaluar el curso de acción propuesto y reconocer y tomarse en serio el conocimiento y la experiencia del niño y de los padres en relación con el estado de salud general o el estado actual de su hijo (Asociación Europea para los Niños Hospitalizados 2016).

Los niños tienen derecho a expresar su opinión y pueden no estar de acuerdo con sus progenitores. Siempre que sean lo suficientemente maduros como para tomar decisiones en su propio interés, el personal debe respetar la opinión del niño, conforme a lo estipulado por las leyes nacionales. El personal debe proceder con el máximo cuidado para evaluar correctamente la situación. El personal del hospital debe asegurarse también de que se presten el asesoramiento y el apoyo necesarios a los progenitores (Asociación Europea para los Niños Hospitalizados 2016).

#### 4.4 Función de la evaluación del riesgo y las puntuaciones de comorbilidad

El trasplante conlleva un riesgo importante de morbimortalidad que debe tenerse en cuenta al valorar la “necesidad” del mismo, sobre la base del riesgo de la enfermedad en comparación con el riesgo del trasplante; muchas veces, el equilibrio puede ser delicado. La idoneidad debe individualizarse según las necesidades y los requisitos de cada paciente, y se ha de comentar detalladamente con el paciente a la hora de tomar las decisiones.

Algunos pacientes no padecen únicamente la enfermedad o el trastorno hematológico y pueden presentar otros factores a tener en cuenta. La presencia de una o varias enfermedades o trastornos junto con un diagnóstico primario se denomina comorbilidad. Puede ser psicológica o física e incluir enfermedades como la diabetes o enfermedades cardíacas, respiratorias o renales. A veces, las consideraciones sociales y prácticas pueden impedir a un paciente someterse a un trasplante de progenitores hematopoyéticos, pero, en tanto que enfermeras, debemos intentar apoyarlo siempre que sea posible a fin de garantizar que se le ofrezcan las mejores opciones de tratamiento.

Desde hace varios años se utilizan herramientas para calcular el índice de comorbilidad con el fin de predecir los resultados en pacientes con cáncer, y algunos índices validados como el índice de comorbilidad de Charlson (Charlson Co-morbidity Index, CCI) tienen en cuenta los antecedentes médicos para calcular el pronóstico o la mortalidad a 1 año. A cada factor se le asigna un número de puntos, que puede ser de 1, 2, 3 o 6. Los pacientes pueden tener más de un trastorno de cada grupo, lo que aumenta claramente el riesgo; sin embargo, el CCI no se consideró necesariamente de interés para los pacientes con TPH, porque a menudo los factores dentro de los grupos ya se considerarían motivo de exclusión para el trasplante y no reflejaban las frecuentes morbilidades que presentan los pacientes hematológicos (Sorrer *et al.*, 2005). Posteriormente, se creó el índice de comorbilidad en el trasplante hematopoyético (Hematopoietic Transplant Comorbidity Index, HCTI), que se considera más importante para el TPH. Esta herramienta refleja las afecciones a las que se enfrentan algunos de los pacientes antes del trasplante, que pueden ser consecuencia de los tratamientos utilizados para tratar la enfermedad con anterioridad o, de hecho, de la propia enfermedad, y pueden usarse para evaluar el riesgo de la posible comorbilidad antes del trasplante alogénico.

El estado funcional de Karnofsky, también conocido como KPS, tiene puntuaciones que van de 0 a 100 (donde 0 significa muerto y 100 significa normal, sin problemas en las actividades de la vida o presencia de enfermedad).

El KPS se puede utilizar para inferir el pronóstico y la capacidad para realizar las actividades de la vida normal de un paciente. En función de la indicación del trasplante y del bienestar del paciente antes de comenzar el acondicionamiento, un KPS puede limitar

100	Normal; sin síntomas; sin evidencia de enfermedad
90	Capaz de llevar a cabo una actividad normal; signos o síntomas leves de enfermedad
80	Actividad normal con esfuerzo; algunos signos o síntomas de enfermedad
70	Cuida de sí mismo; incapaz de llevar a cabo una actividad normal o de realizar un trabajo activo
60	Requiere ayuda ocasional, pero es capaz de atender la mayoría de sus necesidades personales
50	Requiere una ayuda considerable y atención médica frecuente
40	Discapacitado; requiere atención y ayuda especiales



30	Gravemente discapacitado; el ingreso hospitalario está indicado, aunque la muerte no es inminente
20	Muy enfermo; es necesario el ingreso hospitalario; necesita tratamiento de apoyo activo
10	Moribundo; los procesos mortales evolucionan con rapidez
0	Muerto

las opciones y ser indicativo del resultado (Karnofsky *et al.*, 1948).

Las puntuaciones del rendimiento postrasplante pueden utilizarse para determinar

100	Completamente activo, normal
90	Limitaciones sin importancia en la actividad física extenuante
80	Activo, pero se cansa más rápido
70	Mayores limitaciones a la hora de jugar y menos tiempo dedicado a actividades lúdicas
60	Despierto y caminando, pero el juego activo es mínimo; se mantiene ocupado participando en actividades más tranquilas
50	Tumbado la mayor parte del día, aunque se viste; ningún juego activo, participa en todas las actividades y juegos tranquilos
40	Principalmente en la cama; participa en actividades tranquilas
30	Encamado; necesita ayuda incluso para el juego tranquilo
20	Duerme a menudo; juego completamente limitado a actividades muy pasivas
10	No juega; no sale de la cama
0	No responde

el tratamiento en curso. Similar al KPS, la puntuación de Lansky es específica para los niños y sus actividades (Lansky *et al.*, 1987) y puede ser la herramienta de elección en el entorno pediátrico.

La escala del ECOG también es de uso habitual en el centro, y a menudo constituye una medida del funcionamiento, especialmente en los ensayos clínicos y las terapias con CAR-T.

#### 4.4.1 Estado funcional del ECOG

Desarrollado por el Grupo Oncológico Cooperativo de la Costa Este (Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG), Robert L. Comis, MD, presidente del grupo<sup>a</sup>

Grado	Estado funcional del ECOG
0	Completamente activo, capaz de llevar a cabo todas las actividades previas a la enfermedad sin limitaciones

Grado	Estado funcional del ECOG
1	Con limitaciones al realizar actividades físicas extenuantes, pero ambulatorio y capaz de realizar trabajos de naturaleza ligera o sedentaria, p. ej., tareas domésticas ligeras, trabajo de oficina
2	Ambulatorio y capaz de cuidar de sí mismo, pero incapaz de realizar actividades laborales; activo más del 50 % de las horas de vigilia
3	Capaz de cuidar de sí mismo solo de forma limitada; confinado a la cama o a una silla más del 50 % de las horas de vigilia
4	Completamente discapacitado; no puede llevar a cabo los cuidados personales; totalmente confinado a la cama o a una silla
5	Muerto

<sup>a</sup> Oken M, Creech R, Tormey D, *et al.* Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol.* 1982;5:649-655

## 4.5 Preservación de la fertilidad

Con el avance de los tratamientos, cada vez son más las mujeres y niñas que superan un cáncer o una enfermedad hematológica, pero que posteriormente pueden verse privadas de la función ovárica o se exponen a una menopausia prematura debido a la toxicidad ovárica de los tratamientos. Toda paciente que se someta a una terapia que tenga probabilidades elevadas de afectar a la fertilidad debe ser derivada según la vía de derivación local.

La fertilidad es un problema conocido e importante para las pacientes que reciben quimioterapia en dosis altas, acompañada o no de radioterapia. Sin embargo, el riesgo para la fertilidad depende del tratamiento recibido y de la edad de la persona en el momento del trasplante. La evidencia indica que algunos pacientes jóvenes menores de 16 años en el momento del trasplante pueden recuperar parte de la función gonadal en etapas posteriores de la vida (Suhag *et al.*, 2015); sin embargo, esto depende de la terapia de acondicionamiento, y la mayoría de los pacientes tratados quedarán estériles como consecuencia del tratamiento. En los pacientes de sexo masculino, hay evidencias de que es posible recuperar la espermatogénesis posterior a la terapia de inducción al cabo de 5-10 años desde el tratamiento, aunque es algo muy variable (Tal *et al.*, 2000; Viviani *et al.*, 1999). Las tasas de azoospermia posterior al trasplante de progenitores hematopoyéticos oscilan entre el 10 % y el 70 % en los hombres; de nuevo,

esto depende a menudo de los fármacos de acondicionamiento empleados (Anserini *et al.*, 2002; Jacob *et al.*, 1998).

Es necesario hablar de las opciones de fertilidad antes del inicio de CUALQUIER pauta de quimioterapia y, en consecuencia, muchos pacientes deberían haber mantenido una conversación sobre la preservación de la fertilidad mucho antes de las conversaciones sobre el trasplante, especialmente si se les ha administrado terapia de inducción para el diagnóstico. Sin embargo, también es fundamental aclarar y comentar dichas opciones en detalle antes del acondicionamiento del trasplante.

Aunque la quimioterapia y, sin duda, las pautas de dosis altas afectan en mayor medida a la función ovárica, la preservación de la fertilidad femenina sigue siendo un reto. Los óvulos recolectados no suelen ser viables para su fecundación posterior. La FIV seguida de la conservación embrionaria puede resultar más eficaz, pero lleva 2-3 semanas en torno al ciclo menstrual y no siempre es factible, especialmente en las pacientes con diagnóstico reciente de enfermedad agresiva. Tras el trasplante, los óvulos de donante pueden ser una opción para algunas mujeres con opciones limitadas, y debe explorarse la posibilidad de utilizarlos en una conversación completa con un especialista en fertilidad.

A los pacientes de sexo masculino se les debe ofrecer la opción de conservar el esperma antes de iniciar cualquier tratamiento. La radioterapia y los agentes alquilantes, entre otros, tienen graves efectos sobre los espermatozoides. Suponiendo que la masturbación sea posible, el procedimiento resulta mucho más sencillo que en el caso de las pacientes de sexo femenino. Normalmente se puede organizar y realizar rápidamente en el departamento de andrología. Una vez recolectado el semen, se analizan el número, la movilidad y la calidad de los espermatozoides. La calidad del esperma puede verse afectada por varios factores, como la enfermedad y el bienestar actual del paciente.

#### 4.6 Preservación de la fertilidad en la población pediátrica

Las cifras de supervivientes a largo plazo tras el trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) han aumentado de forma notable en los últimos años. Las pautas preparatorias se

asocian con un riesgo elevado de infertilidad. La infertilidad se considera un efecto tardío importante en los pacientes que reciben un trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) (Borgmann-Staudt *et al.*, 2012).

La infertilidad inducida por fármacos citostáticos depende del tipo y la posología del fármaco utilizado, así como de la edad de los pacientes en el momento del tratamiento.

Más de dos terceras partes de los antiguos pacientes pediátricos que recibieron un TPH alogénico mostraban signos de alteración de la fertilidad. Los factores de riesgo significativos eran la irradiación corporal total (ICT) en los hombres y el busulfán (Bu) en las mujeres (Borgmann-Staudt *et al.*, 2012).

En el caso de la radioterapia, las variables para el riesgo de infertilidad incluyen también:

- Edad y madurez evolutiva del paciente.
- Dosis y fraccionamiento de la terapia.
- Lugar de la radioterapia.

La dosis media de radioterapia letal para los ovocitos es inferior a 2 Gy, mientras que la producción de esperma es susceptible a daños a dosis superiores a 1,2 Gy; la función de las células de Leydig testiculares parece estar presente a dosis de radiación de hasta 20 Gy (Fallat *et al.*, 2008).

Los agentes alquilantes, como la ciclofosfamida y el busulfán, utilizados con frecuencia en el tratamiento del cáncer infantil, son mucho más gonadotóxicos que otros fármacos quimioterápicos (Schmidt *et al.*, 2010).

El hipogonadismo es frecuente después del TCH (Sklar *et al.*, 2001; Smith *et al.*, 2014). Tanto en niños como en niñas, el hipogonadismo hipergonadotrópico (insuficiencia gonadal primaria) es más frecuente que el hipogonadismo hipogonadotrópico (debido a disfunción hipotalámica hipofisaria) (Baker *et al.*, 2009).

Los niños con hipogonadismo hipogonadotrópico presentan ausencia de producción de hormonas sexuales, retraso de la pubertad, retraso del crecimiento puberal y disminución de la estatura final como adultos (Bourguignon *et al.*, 1988).

El tipo de presentación clínica depende del estado puberal en el momento del TCH (Dvorak *et al.*, 2011; Sanders *et al.*, 2011). El estado de la pubertad se divide en dos categorías: “prepúberes” para niños de hasta 12 años y “púberes” para niños de 13 años o más en el momento del TPH (Borgmann-Staudt *et al.*, 2012).

La primera manifestación del deterioro de la producción de hormonas sexuales es el retraso de la pubertad en los pacientes prepúberes, pero los pacientes mayores pueden mostrar desarrollo puberal asincrónico o incompleto, amenorrea primaria o secundaria e infertilidad debido a azoospermia o menopausia prematura. Los esteroides sexuales también son necesarios para el crecimiento acelerado durante la adolescencia. Aproximadamente el 57 % de las mujeres y el 53 % de los hombres sufren pubertad tardía o incompleta (Dvorak *et al.*, 2011; Sanders *et al.*, 2011).

En los hombres prepúberes, la única opción es la congelación del tejido testicular. Las opciones de uso son trasplante autólogo, xenoinjerto o maduración *in vitro*. No ha nacido ningún niño a partir del uso de tejido de prueba prepuberal. En los varones pospúberes, la opción más frecuente es la congelación del esperma eyaculado, aunque la conservación del tejido testicular también constituye una posibilidad (Shenfield 2004).

#### 4.6.1 Asesoramiento sobre fertilidad

Los estudios hacen hincapié en la necesidad de un asesoramiento integral a los pacientes que se someten a TPH, especialmente a quienes reciben pautas preparatorias con ICT o busulfán, y a sus progenitores sobre las medidas de preservación de la fertilidad (Borgmann-Staudt *et al.*, 2012).

Es difícil, pero extremadamente importante, asesorar a los pacientes en edad fértil o a sus progenitores sobre la futura fertilidad cuando se enfrentan a un diagnóstico de cáncer potencialmente mortal. Por tanto, el equipo de atención sanitaria tiene la responsabilidad de hacer un *screening* para identificar a estos pacientes, facilitar la educación para que puedan tomar una decisión informada lo más rápido posible y contar con un equipo preparado para preservar la fertilidad una vez tomada la decisión.

#### 4.6.2 ¿Cuándo?

Lo ideal sería realizar un asesoramiento en el momento del diagnóstico primario.

En la era de tratamiento actual, la atención óptima de los pacientes pediátricos con cáncer incluiría opciones de preservación de la fertilidad en el momento del diagnóstico, antes de las exposiciones terapéuticas que pueden causar azoospermia. La preservación de espermatozoides

se puede ofrecer incluso a los pacientes con pubertad precoz, mientras que el desarrollo de métodos para preservar la espermatogénesis de los pacientes prepúberes constituye un ámbito de investigación activo (Dilley 2007).

#### 4.6.3 Problemas

La preservación de la fertilidad suele ser posible, pero para mantener todas las opciones es necesario analizar las estrategias disponibles lo antes posible, antes del inicio del tratamiento. En última instancia, la conversación puede reducir el sufrimiento y mejorar la calidad de vida. Las conversaciones deben quedar documentadas en la historia clínica (Loren *et al.*, 2013).

En 2015, la *Red Nórdica para la Preservación Gonadal después del Tratamiento del Cáncer en Niños y Adultos Jóvenes* revisó sus Recomendaciones sobre la preservación de la fertilidad (Recommendations on Fertility Preservation, RTP) para niñas y mujeres jóvenes con cáncer infantil:

“Se debe examinar a todas las niñas para determinar su desarrollo puberal (estadio de Tanner y antecedentes menstruales) en el momento del diagnóstico e informarlas del riesgo de alteración de la fertilidad tras el tratamiento previsto”.

#### 4.6.4 ¿Quién?

A este respecto, en 2013 se revisó el texto original de la Sociedad Americana de Oncología Clínica (American Society of Clinical Oncology, ASCO): La palabra “oncólogo” se sustituyó por “profesional sanitario” para incluir a los oncólogos médicos, radiooncólogos, oncólogos ginecológicos, urólogos, hematólogos, oncólogos pediátricos y cirujanos, así como a las enfermeras, los trabajadores sociales, los psicólogos y otros profesionales no médicos.

En relación con el papel de los profesionales sanitarios en el asesoramiento de los pacientes sobre las opciones de preservación de la fertilidad, la ASCO recomienda lo siguiente:

- Todos los profesionales sanitarios oncológicos deben estar preparados para hablar de la infertilidad como posible riesgo de la terapia. Esta conversación debe tener lugar tan pronto como sea posible una vez emitido el diagnóstico de cáncer y antes de formular

el plan de tratamiento. (Loren *et al.*, 2013 Recommendations for Fertility Preservation for Patients with Cancer).

- Sin embargo, sigue sin estar claro cómo se inician estas conversaciones, si se entablan con todos los pacientes y qué miembros del equipo de oncología son responsables de comunicarles a los pacientes los riesgos y las opciones disponibles (Nobel Murray *et al.*, 2015).

En 2008, el comité de bioética, 2006-2007, de la Academia Americana de Pediatría (American Academy of Paediatrics, AAP) publicó en este informe técnico las revisiones de la Guía para el asesoramiento de progenitores y pacientes sobre la preservación de las opciones de fertilidad en niños y adolescentes con cáncer.

“En la evaluación de las posibilidades de preservación de la fertilidad debe intervenir un equipo de especialistas que incluya un oncólogo pediátrico o un radiooncólogo, un especialista en fertilidad, un anestesiista y un profesional de la salud mental.

1. Siempre que sea posible, se debe ofrecer la criopreservación de espermatozoides a los pacientes masculinos o a la familia de los adolescentes de sexo masculino.
2. Las opciones actuales de preservación de la fertilidad para niñas y mujeres adolescentes deben considerarse experimentales y solo se ofrecen en determinados centros en el marco de un protocolo de investigación.
3. A la hora de considerar las medidas para preservar la fertilidad de un niño, los progenitores deben tener en cuenta el asentimiento del niño, los detalles del procedimiento implicado y si dicho procedimiento tiene una utilidad demostrada o es de naturaleza experimental.

En algunos casos, tras tener esto en cuenta, puede ser adecuado actuar para preservar la fertilidad de un niño.

4. A pesar de que no es una opción para los niños, todas las partes, incluido el paciente, siempre que sea posible, deben comprender las instrucciones recogidas legalmente en relación con la eliminación de los gametos, los embriones o el tejido gonadal almacenados en caso de muerte, falta de disponibilidad u otra contingencia del paciente.
5. Las dudas sobre el bienestar de la descendencia resultante con respecto al riesgo futuro de cáncer no deben ser causa para negar la

asistencia reproductiva a un paciente” (Fallat *et al.*, 2008).

Sin embargo, en 2015, la Red Nórdica y la Sociedad Nórdica de Hematología y Oncología Pediátrica (Nordic Network and Nordic Society of Paematology and Oncology, NOPHO) revisó la recomendación emitida en 2012.

#### **4.6.5 Recomendaciones sobre la preservación de la fertilidad en niñas y mujeres jóvenes con cáncer infantil**

##### **4.6.5.1 Después del tratamiento**

A todas las niñas que hayan recibido agentes alquilantes o irradiación abdominal se les debe ofrecer después de la maduración sexual la derivación a un ginecólogo o especialista en fertilidad para la evaluación, el asesoramiento y la consideración de la posibilidad de una hiperestimulación ovárica y criopreservación de ovocitos.

##### **4.6.5.2 Niñas menstruantes**

Si la niña menstrúa, está lo suficientemente madura como para dar su consentimiento informado y se enfrenta a una terapia antineoplásica con un riesgo muy alto de infertilidad, la terapia puede retrasarse entre 1 y 2 semanas para considerar la posibilidad de una hiperestimulación ovárica y criopreservación de ovocitos. Se debe consultar al oncólogo responsable para asegurarse de que no haya contraindicaciones para la realización de dichos procedimientos, como trastornos hemorrágicos o una postergación excesiva de la terapia antineoplásica. La niña debe recibir información adecuada a su edad.

##### **4.6.5.3 Todas las niñas, con independencia del estadio madurativo**

Se debe intentar minimizar en la medida de lo posible la exposición de los ovarios a la radiación; p. ej., mediante la planificación óptima de la dosis y la modalidad de irradiación, la protección con pantalla y la ooforopexia. Los conocimientos actuales indican que una dosis de radiación inferior a 10 Gy puede preservar parte de la función ovárica.

A las niñas que se enfrentan a o reciben tratamientos oncológicos asociados con un riesgo

muy alto de infertilidad se les podría ofrecer el procedimiento experimental de criopreservación del tejido cortical ovárico.

En las niñas menstruantes, la criopreservación del tejido ovárico puede preceder a la hiperestimulación ovárica controlada (véase arriba). Se debe consultar al oncólogo responsable para asegurarse de que no haya contraindicaciones para estos procedimientos.

#### **4.6.6 Recomendaciones sobre la preservación de la fertilidad para niños y hombres jóvenes con cáncer infantil**

##### **4.6.6.1 Hombres púberes y pospúberes**

A todos los varones con una madurez física suficiente como para producir esperma se les debe ofrecer la criopreservación de esperma antes de iniciar un tratamiento oncológico con efectos potencialmente gonadotóxicos (es decir, toda la quimioterapia y la radioterapia con las gónadas en el campo radiológico).

Se debe examinar a todos los niños para determinar su desarrollo puberal (estadio de Tanner y volumen testicular). Si el volumen de los testículos está entre 6 y 8 ml, hay una probabilidad razonable de presencia de esperma en el eyaculado.

El niño debe ser informado por un profesional, especialmente asignado para este fin (p. ej., un andrólogo, endocrinólogo pediátrico o especialista en fertilidad), de acuerdo con la disponibilidad y las pautas locales. Es importante respetar la autonomía del niño y ofrecerle la oportunidad de realizar una consulta individual.

Si el niño no es capaz de producir un eyaculado, se podrían ofrecer métodos alternativos como la estimulación vibratoria o la electroestimulación durante la anestesia.

Si el niño no puede producir eyaculado o tiene azoospermia, se puede considerar la posibilidad de recurrir a un procedimiento invasivo para recuperar el esperma testicular, siempre que el niño esté motivado. Se debe consultar primero al oncólogo pediátrico responsable para asegurarse de que estos procedimientos no presenten contraindicaciones (como riesgo de diseminación tumoral [por ejemplo, en la LLA] o trastornos hemorrágicos).

El niño, así como sus progenitores, deben obtener información verbal y escrita sobre los procedimientos y las implicaciones legales. La información debe adaptarse a la edad del niño,

que debe dar su consentimiento informado para la criopreservación.

##### **4.6.6.2 Niños prepúberes**

A los niños que se enfrentan a o reciben tratamientos oncológicos asociados con un riesgo muy alto de infertilidad se les podría ofrecer el procedimiento experimental de biopsia testicular con criopreservación. En la actualidad no hay métodos que garanticen la fertilidad tras estos procedimientos; por tanto, hay que seguir investigando. Dado que el número de pacientes es limitado, la criopreservación y la investigación deben ser centralizadas.

Los progenitores y el niño, si es lo suficientemente mayor, deben obtener información verbal y escrita sobre el proyecto de investigación y dar su consentimiento informado para la criopreservación y para participar en la investigación.

##### **4.6.7 Técnicas**

El objetivo de la criopreservación de los tejidos ováricos es mantener la viabilidad del tejido tras su conservación a largo plazo. Esta es la base de todas las formas de preservación de la fertilidad para las personas con cáncer. La criopreservación requiere enfriar el tejido de 37 °C a la temperatura del nitrógeno líquido (-196 °C), almacenarlo a esta temperatura y volver a calentarlo hasta los 37 °C en algún momento posterior.

Los segmentos de corteza ovárica congelados pueden descongelarse y trasplantarse posteriormente, ya sea de vuelta al lugar ovárico (ortotópicamente) o a algún otro lugar (heterotópicamente). Se utiliza corteza ovárica porque esta parte del ovario es especialmente rica en folículos primordiales. Para que los crioprotectores penetren en el tejido, las tiras corticales no deben tener más de 2 mm de grosor. Las muestras de tejido de pacientes con cáncer deben ser evaluadas por un anatomopatólogo para detectar la presencia de cualquier célula cancerosa metastásica (Agarwal y Chang 2007).

La espermarquia tiene lugar en un amplio intervalo de edad y se asocia con un volumen testicular muy variable, incluyendo a individuos con volumen testicular inferior a 5 ml, estadio I del vello púbico o ambos. En consecuencia, según se indica, la evaluación intraoperatoria de la muestra de biopsia en el momento de la recuperación del tejido es útil para asignar el tejido a un protocolo de congelación concreto (Anderson *et al.*, 2015).



En los pacientes púberes con espermatogénesis completa, la criopreservación del semen es una opción consolidada. Las recomendaciones dictan que se debe ofrecer criopreservación del semen a todos los hombres y adolescentes; en el caso de pacientes prepúberes y púberes que no pueden producir una muestra de semen, las estrategias para la preservación de la fertilidad son experimentales (Anderson *et al.*, 2015).

La criopreservación del esperma después de la masturbación es el método más consolidado y eficaz para la preservación de la fertilidad en los hombres. Debido al riesgo de afectación de la integridad del ADN del esperma o la calidad de la muestra, el esperma debe recolectarse antes del inicio de la terapia antineoplásica.

Sin embargo, los recientes avances en los laboratorios de andrología y las técnicas de reproducción asistida permiten la congelación con éxito y el uso futuro de una cantidad muy limitada de esperma; la vergüenza y los problemas del consentimiento informado pueden perjudicar la recolecta de semen mediante masturbación en los adolescentes. Los métodos para obtener esperma alternativos a la masturbación incluyen aspiración o extracción testicular, electroeyaculación con sedación o anestesia o una muestra de orina posterior a la masturbación. Los aspirados testiculares no se congelan bien y no se pueden utilizar como método para preservar el esperma (Fallat *et al.*, 2008).

#### 4.6.8 Opciones de preservación de la fertilidad para niños y adultos jóvenes con distinción entre las opciones consolidadas y las experimentales

- En los niños prepúberes, antes de la aparición de la espermatogénesis, encontramos las opciones (experimentales) de la biopsia testicular y la criopreservación. En los pacientes de sexo masculino púberes y postpúberes, la capacidad de producir eyaculados con esperma permite la criopreservación (consolidado); si no es posible obtenerlos, se debe realizar una biopsia testicular con criopreservación de esperma o tejido.
- En las niñas prepúberes, la estimulación ovárica resulta inadecuada, por lo que se puede ofrecer criopreservación del tejido ovárico (experimental). Tras la pubertad, una opción es la criopreservación, pero la estimulación

ovárica permite la recuperación de los ovocitos maduros para su criopreservación o la de los embriones después de la fecundación (establecido) (Anderson *et al.*, 2015).

- *Seguridad del tejido con respecto a la contaminación por células tumorales/leucémicas.* La contaminación cancerosa del tejido criopreservado es una contraindicación para el trasplante. Hay estudios experimentales en curso sobre la esterilidad *in vitro* de los ovocitos para la fecundación de dicho tejido. Está justificado realizar más investigaciones. Los progenitores y la niña, si es lo bastante mayor, deben recibir información verbal y escrita sobre el procedimiento experimental, los riesgos asociados y las implicaciones legales y dar su consentimiento informado para la criopreservación (NOPHO).
- En interés del niño, el PDWP recomienda ofrecer asesoramiento sobre las oportunidades de preservación de la fertilidad (PF) a cada paciente que reciba un trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH), como parte del estudio previo al TPH. El PDWP recomienda que el asesoramiento esté a cargo de un grupo de trabajo especializado y formado, que puede incluir personal médico de la unidad de trasplante de progenitores hematopoyéticos y especialistas en preservación de la fertilidad. En el grupo de trabajo de asesoramiento, se debe considerar la posibilidad de que haya personal de enfermería y psicólogos especializados para poder ofrecer una comunicación más amplia al paciente, que puede sentirse más cómodo con el personal no médico (Dalle *et al.*, 2017).

#### 4.6.8.1 Abordar las desigualdades

- En muchas ocasiones, los costes de la preservación de la fertilidad no están cubiertos por el seguro. (Klipstein *et al.*, 2020) En algunos casos, las opciones experimentales de preservación de la fertilidad pueden estar cubiertas por un protocolo de investigación, por lo que los costes para el paciente pueden ser mínimos o inexistentes. Las terapias en sí pueden ser caras. Una vez que dejen de considerarse experimentales, en la medida en que no lo cubra el seguro, el coste correrá a cargo de las familias de los niños que los utilicen en el futuro. (Klipstein *et al.*, 2020).
- El acceso a las opciones de tratamiento para la preservación de la fertilidad (PF), así como

su financiación, difiere en gran medida en los distintos países europeos (Dalle *et al.*, 2017).

- El PDWP de la EBMT ha establecido recomendaciones para el diagnóstico y los procedimientos preventivos que deben ofrecerse a todos los niños y adolescentes de Europa que se sometan a un TPH alogénico y para ofrecer evidencias científicas suficientes para que los sistemas sanitarios de Europa financien estos procedimientos (Dalle *et al.*, 2017).
- Habida cuenta de la complejidad y la naturaleza multidisciplinar de las técnicas de PF, el PDWP recomienda que el grupo de trabajo de PF de cada centro sea responsable de: Identificar el apoyo/las limitaciones económicas que pueden restringir la disponibilidad de las diferentes técnicas en los distintos centros, y que deben aclararse con las familias (Dalle *et al.*, 2017).

#### 4.6.9 Sexualidad en adolescentes y adultos jóvenes

Los niños con riesgo de deterioro del crecimiento como resultado de la terapia antineoplásica deben someterse a exámenes periódicos, con un seguimiento del crecimiento en la gráfica adecuada.

La supervisión debe ser más frecuente desde el momento del inicio previsto de la pubertad y hasta la fusión del cartilago de crecimiento en la maduración sexual plena (Nobel Murray *et al.*, 2015).

Aunque sabemos que, después del trasplante, algunos adultos experimentan problemas psicológicos y sociales, en la bibliografía médica no hay información sobre la población de “adolescentes y adultos jóvenes” (AAJ) con TPH (Cooke *et al.*, 2011).

La población de AAJ con cáncer es un grupo vulnerable debido a diversas razones sociales, psicológicas y del desarrollo. Los pacientes AAJ también pueden presentar alteración de la función endocrina, trastornos de la imagen corporal y problemas sexuales (Cooke *et al.*, 2011).

¿Quién debe ser el encargado de hablar con los niños? Es imposible considerar las interacciones entre progenitores e hijos sobre el tema de la fertilidad sin enmarcar el problema dentro del tema más grande y complicado de las conversaciones sobre el sexo entre padres e hijos, dado que ambas están estrechamente ligadas. La incomodidad que producen en general las conversaciones sobre sexualidad afectará a

la voluntad y a la competencia percibida de los progenitores al hablar sobre la fertilidad, especialmente en un momento de gran tensión (Clayman *et al.*, 2007). Las publicaciones sobre los debates de padres e hijos acerca del sexo, cada vez más numerosas, reflejan que las madres tienden a hablar con mayor frecuencia sobre el tema con sus hijos, especialmente con las hijas; incluso cuando intervienen los dos progenitores, es más probable que hablen sobre sexo con las hijas que con los hijos (Clayman *et al.*, 2007).

En 2006, el estudio de Sloper concluyó que se hacía hincapié en la necesidad de que los profesionales plantearan el tema antes, con mayor frecuencia, de forma discreta y sin ambigüedades. Los encuestados querían que los profesionales los trataran como interlocutores, por lo que priorizaban su aportación a la de sus progenitores.

#### 4.6.10 Conclusión

Lidiar con la preservación de la fertilidad tras el diagnóstico de cáncer es difícil incluso para el paciente adulto joven. Este problema es aún más complejo en los pacientes pediátricos, en cuyo caso la toma de decisiones suele recaer en los progenitores, pero en quienes las altas tasas de supervivencia del cáncer aumentan la posibilidad de que los supervivientes tengan que enfrentarse a la infertilidad en un momento posterior de la vida. Los progenitores y los pacientes adolescentes afirman que lo más importante es la salud y que, aunque las opciones de preservación de la fertilidad les interesan, es posible que no estén dispuestos a retrasar el tratamiento para buscar estas opciones. La atención óptima de los pacientes oncológicos pediátricos que se someten a terapias gonadotóxicas debe incluir la inscripción en los ensayos disponibles que sigan ampliando el conocimiento de los efectos del tratamiento sobre la fertilidad, tanto en los pacientes de sexo masculino como en los de sexo femenino. Los pacientes y las familias necesitan información en el momento del diagnóstico sobre los posibles efectos de la terapia en la fertilidad, así como una derivación a los especialistas adecuados para la preservación de la fertilidad cuando así lo deseen. Deberían ampliarse los estudios y recursos que permiten las intervenciones de preservación de la fertilidad, como la criopreservación ovárica; la formación y el apoyo adecuados del personal oncológico encargado del *screening* a los pacientes en riesgo



serán claves. En el caso de los pacientes que no se sometieron a procedimientos de preservación de la fertilidad antes del tratamiento, está justificado un control cuidadoso de la función reproductora, y las tecnologías actuales permitirán que muchos de esos pacientes tengan hijos biológicos (Dilley 2007).

## 4.7 Estudio pretrasplante

Muchas veces el TPH se considera parte de un plan asistencial, en función de la respuesta y de la presentación clínica inicial de la enfermedad. A menudo se propone como tratamiento de consolidación para evitar una recaída de la enfermedad del paciente. Antes de hablar sobre el trasplante, debe considerarse que el receptor puede soportar el procedimiento sin un riesgo excesivo, que no hay contraindicaciones y que el estado de la enfermedad es adecuado para someterse al procedimiento. Dados los riesgos del procedimiento, trasplantar a pacientes en recaída o con enfermedad recidivante tiene pocas probabilidades de ofrecer un beneficio suficiente para el paciente, y a menudo se considera inútil. Se deben realizar evaluaciones pretrasplante (estado de la enfermedad, análisis de sangre con estado virológico, radiología, exploraciones cardíacas, pulmonares y renales), y sus resultados, junto con la aprobación médica del donante adecuado y la disponibilidad de células, son fundamentales para determinar que el trasplante es una opción válida.

Los resultados de esta evaluación pretrasplante ayudarán a fundamentar y adaptar la modalidad del trasplante: protocolo de acondicionamiento, tipo de injerto, fuente de los progenitores hematopoyéticos y estrategia postrasplante (inmunomodulación, infusión de células de donante). También permite a los médicos detectar las anomalías que pudieran provocar complicaciones postrasplante. Esta revisión completa sirve de referencia y facilita la comparación de los resultados de las exploraciones efectuadas antes y después del trasplante. En algunos casos, tras el estudio/evaluación pretrasplante el riesgo de trasplante puede considerarse demasiado grande y, por tanto, este deja de ser una opción adecuada debido a unas tasas de morbilidad superiores a las aceptables. En tal caso, debe comentarse con el paciente. Los índices de morbilidad mencionados anteriormente son útiles para ayudar a determinar este aspecto.

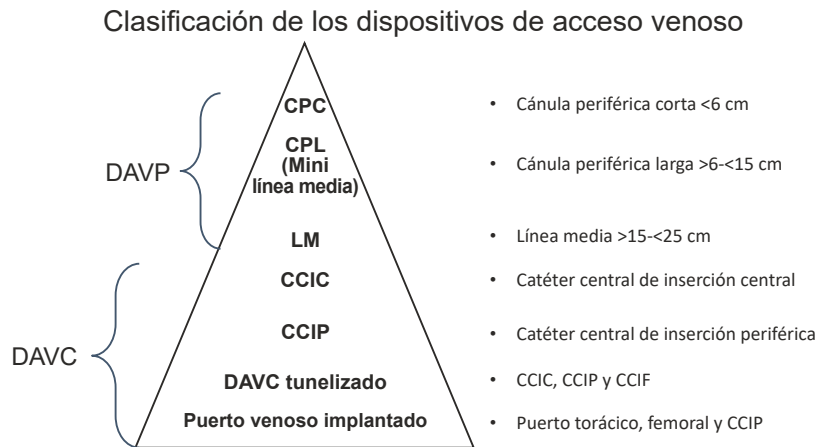
Durante el estudio pretrasplante, se debe ofrecer al paciente la posibilidad de reunirse con otros miembros del equipo multidisciplinar, como el trabajador social, el especialista en nutrición, el fisioterapeuta y el psicólogo, siempre que sea posible.

El estudio pretrasplante puede variar de un centro a otro y dependerá de la indicación clínica. La lista que aparece a continuación no es exclusiva, pero sirve de indicación del estudio necesario antes del ingreso para el trasplante. Normalmente, el coordinador de trasplantes organizaría y cotejaría esta información y los resultados.

- Hemograma completo.
- Urea y electrolitos y perfil funcional hepático.
- Evaluación virológica del trasplante, incluyendo VIH; hep. B, C y E; CMV; y estado de VEB.
- Grupo y muestra para guardar.
- *Screening* de anticuerpos contra el HLA.
- Coagulación.
- Tipificación tisular y tipificación de verificación de paciente y donante para los trasplantes alogénicos.
- En los pacientes que hayan recibido transfusiones intensas antes del trasplante se deben obtener los niveles séricos de ferritina para identificar una sobrecarga de hierro, >1000 ng/ml.
- La función cardíaca se evalúa mediante ecocardiografía (ECO) o MUGA (la ECO es favorable). Las personas sanas suelen tener fracciones de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) de entre el 50 % y el 65 %.
- Aclaramiento de creatinina o TFG estimados para calcular la función renal.
- Pruebas funcionales pulmonares.
- Aspirado de médula ósea y trépano acompañado o no de citogenética, en función de la enfermedad y la citogenética en el momento del diagnóstico.
- Punción lumbar acompañada o no de quimioterapia IT en caso de leucemia linfoblástica aguda o enfermedad del SNC/ otra indicación clínica.
- TC/TEP en los pacientes con linfoma y otro grupo de pacientes clínicamente indicado.
- Catéter venoso central con doble luz.
- ECG: electrocardiograma de 12 derivaciones.

Se necesitan suficientes extracciones de células, con al menos PHSP (CPH-A) de  $2 \times 10^6$ /kg de CD34<sup>+</sup> o MO (CPH-M) de  $2,0 \times 10^8$ /kg de células

**Fig. 4.1** Clasificación de los dispositivos de acceso venoso: central y periférico



mononucleares para infusión, a menos que el asesor de trasplante indique lo contrario para el trasplante autólogo y CMSP (CPH-A) de  $4 \times 10^6/\text{kg}$  de  $\text{CD34}^+$  o MO (CPH-M) de  $4,0 \times 10^8/\text{kg}$  de infusión celular del donante. Normalmente, los resultados de la recolecta de células del donante no se conocen antes del ingreso, ya que las células del donante no suelen criopreservarse y se coordinan un día antes de la infusión (la política local puede diferir ligeramente), pero es necesario confirmar la aprobación y el consentimiento del donante antes del ingreso del paciente.

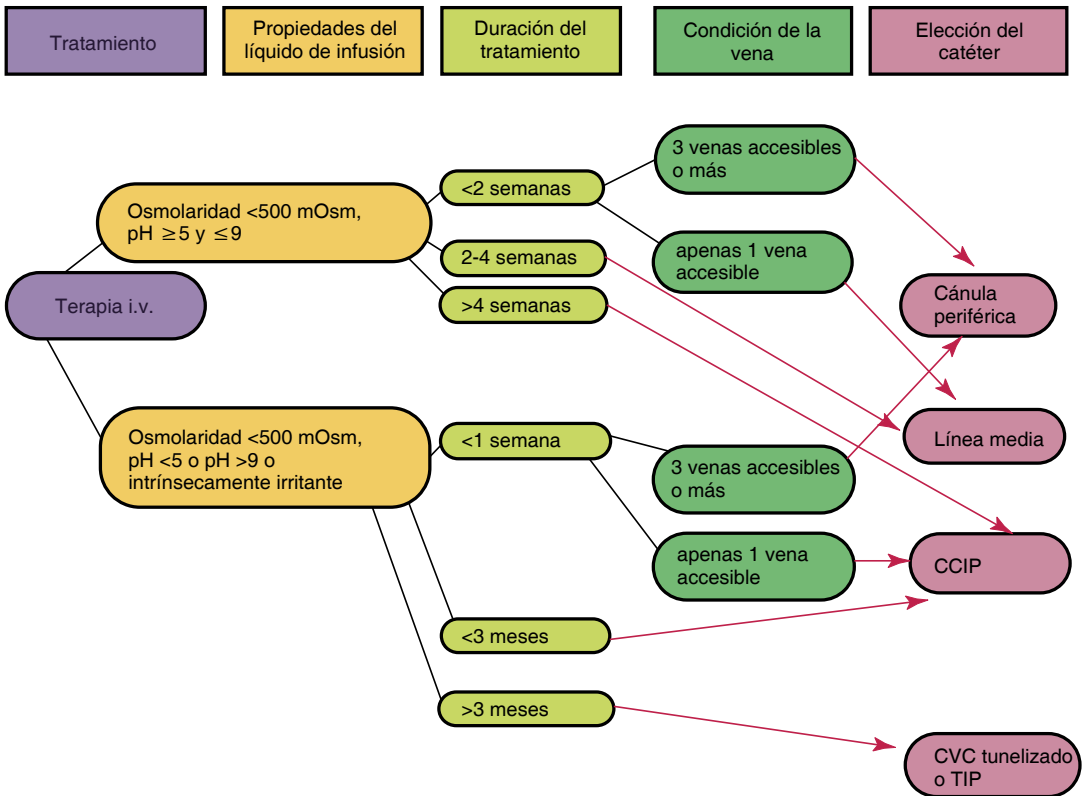
#### 4.8 Dispositivos de acceso venoso: principios de la colocación y el cuidado

Desde la introducción de dispositivos de acceso vascular (DAV) en el siglo XVII y los primeros procedimientos de infusión intravenosa (i.v.) durante la epidemia de cólera de 1832 (Rivera *et al.*, 2005), la terapia i.v. se ha convertido poco a poco en una parte del tratamiento que recibirán todos los pacientes hematológicos. En la mayoría de los países, la terapia de infusión está subestimada y tiene una alta incidencia de complicaciones. Aunque el efecto positivo de un equipo de infusión está más que demostrado (Brunelle 2003; Rutledge y Orr 2005), el tratamiento i.v. sigue siendo una carga importante para la mayoría de los pacientes. Los trabajadores sanitarios aún carecen de conocimientos y habilidades avanzados para tomar la decisión correcta para los pacientes adecuados y utilizar el DAV como deberían. En la actualidad, disponemos de varias opciones de DAV entre

las que elegir para el acceso venoso. La última perspectiva general de los DAV muestra todas las opciones disponibles en estos momentos (fig. 4.1). (sacar de la diapositiva).

En muchos centros, la primera opción para el acceso vascular consiste en la inserción de una cánula intravenosa periférica (CIVP) para la terapia i.v. inicial. En caso de inserción por profesionales sanitarios experimentados en la vena derecha para la indicación correcta, la CIVP suele ser el primer DAV que se ofrece al paciente. Lamentablemente, las CIVP siguen usándose para molestas infusiones mientras las venas sean accesibles. Se utilizan incluso las venas pequeñas de la parte posterior de las manos, las muñecas y las venas antecubitales, aun cuando esto restringe la movilidad de las manos y los brazos del paciente y suele provocar flebitis química. Una vez que las venas periféricas ya no son accesibles con técnicas convencionales y varios “expertos” del hospital han utilizado las últimas, la alternativa es un dispositivo de acceso venoso central (DAVC) subclavio o yugular tunelizado, especialmente los denominados catéteres de Broviac y Hickman, llamados así por sus inventores. En el tratamiento hematológico apenas se utiliza el puerto de acceso venoso (PAV). El procedimiento más invasivo para la implantación subcutánea de estos DAV y el alto riesgo que implica la explantación de este tipo de DAV hacen que el PAV no sea una opción real en hematología.

Durante los congresos de la EBMT, la atención al acceso vascular se limita principalmente al cuidado y el mantenimiento de los DAVC dentro del programa del congreso anual del grupo de enfermeras. Se considera que el acceso vascular recibe más atención en el programa de la EBMT,



**Fig. 4.2** Algoritmo del acceso intravenoso para el tratamiento no agudo en adultos, University Medical Center Utrecht (Centro Médico de la Universidad de Utrecht), 2008

tanto para médicos como para enfermeras, y se debería optar por una estrategia multidisciplinar. El acceso vascular no debe limitarse al cuidado y al mantenimiento tras la inserción del DAV, sino que ha de centrarse en el bienestar y la seguridad del paciente. Un algoritmo para elegir el DAV adecuado para el paciente correcto debe comenzar con el diagnóstico y el plan de tratamiento. El mejor DAV debe elegirse en función del pH y la osmolaridad de los fármacos utilizados durante todo el periodo de tratamiento y el estado de la vena y tendría que incluir la opción de tratamiento con infusión (parcialmente) a domicilio. En 2008 se introdujo un modelo para pacientes no agudos con DAV en el UMC Utrecht, Países Bajos (Giesen *et al.*, 2008) (fig. 4.2).

Para ofrecer una inserción de vanguardia del DAV de elección, se necesita una amplia experiencia, así como los mejores materiales, equipos y habilidades. Las *Normas de actuación en terapia de infusión* proponen establecer o mantener un equipo de infusión para la inserción, el manejo y la extracción del dispositivo de acceso venoso central (DAVC) y periférico (Gorski *et*

*al.*, 2016). Este capítulo se centra principalmente en la inserción y el cuidado de los DAV utilizados en pacientes hematológicos. De acuerdo con las características hematológicas del paciente, solo se abordarán los DAVC tunelizados, como los catéteres centrales de inserción central (CCIC) y los catéteres centrales de inserción periférica (CCIP).

#### 4.8.1 Dispositivos de acceso vascular

El acceso al sistema venoso es necesario en todos los pacientes hematológicos. Puede limitarse a la extracción de sangre para fines de investigación y diagnóstico o a la administración de líquidos, fármacos y hemoderivados. Para extraer sangre mediante venopunción, se utiliza una aguja de acero que se retirará inmediatamente después de la extracción de las muestras de sangre mediante un sistema de recolecta de vacío.

Para la terapia i.v. pueden usarse dos opciones. La primera opción es una CIVP (fig. 4.1a): un catéter corto y flexible que termina en una vena



**Tabla 4.2** Reducción del flujo sanguíneo en función del diámetro de la vena y el tamaño del catéter

Vena	Flujo inicial	2F		4F		6F		8F	
Cefálica (4 mm)	10	5	48 %	3	28 %	1,5	14 %	0,5	0,5 %
Braquial (5 mm)	25	13	53 %	9	36 %	6	22 %	9	12 %
Basilica (6 mm)	52	29	56 %	21	41 %	15	28 %	9	18 %
Axilar (8 mm)	164	100	61 %	79	48 %	62	38 %	47	28 %
Subclavia (10 mm)	400	256	64 %	212	53 %	175	44 %	143	36 %

Los primeros estudios revelan que el CCIP es una opción segura y fiable para el acceso venoso central (Maki *et al.*, 2006; Van Boxtel *et al.*, 2008) (tabla 4.1).

Resultados más recientes se acercan incluso a cero infecciones por CCIP cuando se toman un conjunto de medidas preventivas (Harnage 2013). Este conjunto incluye:

- Selección del lugar.
- Desinfección de la piel con clorhexidina al 2 % en gluconato al 70 %.
- Higiene de manos.
- Precauciones de barrera máximas.
- Control diario de los signos.
- Control diario de las complicaciones.

Muchos médicos mantienen la antigua idea de que el CCIP conlleva una alta incidencia de infecciones y trombosis, a menudo basándose en su propia experiencia con catéteres de tambor e Intra Cath. Desde la introducción de la inserción de CCIP guiada por ecografía en torno a 2004 y la introducción de las técnicas de confirmación de la punta con ECG, para determinar las políticas locales sobre selección e inserción de DAV solo se deben analizar y utilizar estudios bien diseñados posteriores a 2005.

La posición correcta de la punta de un DAVC es el tercio inferior de la VCS (Gorski *et al.*, 2016), la unión cavaauricular (UCA) o la aurícula derecha (AD), el tercio inferior de la VCS o la AD, la región cavaauricular o la AD y la VCS adyacente a la AD. Se puede utilizar un DAVC (CCIP y CCIC) durante un periodo de tiempo prolongado, como por ejemplo para pautas de quimioterapia múltiples, extensas o a largo plazo, terapia prolongada con antibióticos o nutrición parenteral total (NPT) prolongada. La posición de la punta del catéter es muy importante para prevenir las trombosis. La punta distal del DAVC debe colocarse en la unión entre la vena cava superior y la aurícula derecha para reducir la incidencia de trombosis (Debourdeau *et al.*, 2009). En un estudio de Cadman, los DAVC

con la punta en posición distal (tercio inferior de la VCS o aurícula derecha) se asociaron con una trombosis del 2,6 %. Los DAVC con la punta en posición proximal tenían 16 veces más probabilidades de formar trombos que aquellos con la punta en posición distal. Ninguno de los 58 DAVC con la punta situada en la aurícula derecha tuvo trombos o causó complicaciones (Cadman *et al.*, 2004).

Otro criterio importante para prevenir la trombosis es la relación vena-catéter al elegir el tamaño del catéter. Según el estudio de Nifong, la relación catéter-vena debe ser al menos de 1 a 3. Por ejemplo, para un catéter 4F, el diámetro de la vena debe ser de al menos 4 mm. Para un catéter 5F, el diámetro debe ser de al menos 5 mm, etc. (Nifong y McDevitt 2011) (tabla 4.2).

Lamentablemente, muchos estudios utilizados en la elaboración de directrices o políticas locales para la selección de DAV se basan en estudios retrospectivos mal diseñados. En el Congreso Mundial sobre Acceso Vascular (World Congress on Vascular Access, WoCoVA) de 2016, Pittiruti presentó un análisis exhaustivo de todos los artículos publicados sobre la trombosis relacionada con el catéter (TRC). Los criterios de interés, como la relación vena-catéter y la posición de la punta, a menudo no se consideran criterios de valoración. En la revisión de Pilker *et al.*, los autores incluyeron al menos cinco estudios sobre CCIP insertados sin ecografía en su análisis de la trombosis relacionada con el CCIP.

Uno de los estudios empleó el mismo tamaño de CCIP con independencia del diámetro de la vena. Solo tres de los estudios declararon el uso de criterios diagnósticos para la trombosis. Ningún estudio era prospectivo ni aleatorizado (Pikwer *et al.*, 2012). El “metanálisis” de Chopra incluyó todos los tipos de artículos clínicos (retrospectivos, no aleatorizados, etc.) e incluso resúmenes y artículos publicados en revistas sin revisión científica externa. Al menos 14 de los 64 estudios incluidos son antiguos, con CCIP insertados sin microintrodutor y sin ecografía, en la fosa antecubital (Chopra *et al.*, 2013). En

su artículo, Fallouh y colaboradores no realizaron ninguna evaluación sistemática de los estudios; solo comentaron algunos estudios publicados (Fallouh *et al.*, 2015). La revisión de Zochios no usa ninguna metodología sistemática. Describe unos cuantos estudios sobre la trombosis relacionada con el CCIP. Además, la mayoría de los estudios citados en la revisión adolecen de un sesgo relacionado con la técnica de inserción, con el tipo de dispositivo utilizado (calibre inadecuado) y con el diseño retrospectivo.

En los estudios recientes en pacientes hematológicos con CCIP, la tasa de TRC se sitúa entre el 0 y el 5,8 %. Si los estudios están bien analizados, sigue siendo evidente que la tasa esperada de TRC con CCIP no difiere realmente de la tasa esperada de TRC con CCIC. El uso de un paquete de inserción como el paquete GAVeCeLT (Gruppo Aperto di Studio ‘Gli Accessi Venosi Centrali) para la prevención de TRC ofrece las mejores opciones para prevenir la TRC:

1. Elección adecuada de la vena.
2. Traumatismo mínimo durante la venopunción.
3. Ubicación correcta de la punta.
4. Fijación adecuada.

Antes de iniciar el procedimiento de inserción real, debe examinarse bien la vena seleccionada y documentarse el diámetro de la misma.

Al igual que en todas las técnicas de inserción de DAV, los materiales y procedimientos, así como el cuidado y el mantenimiento, son muy importantes. Para ofrecer un tratamiento i.v. de alta calidad y mejorar la seguridad y la satisfacción de los pacientes, la inserción y el uso de DAV deben limitarse a profesionales sanitarios certificados con la debida formación. El acceso vascular debe ser una especialidad basada en programas de formación claros y certificados por criterios, así como en materiales y procedimientos de vanguardia (Moureau *et al.*, 2013).

Aunque el protocolo de inserción puede variar ligeramente en cada país, solo expertos en AV deben tener disponibles y ejecutar los protocolos más avanzados.

#### 4.8.2 Cuidados y mantenimiento

Si el DAVC está colocado en la vena correcta y la punta del catéter se encuentra en la posición adecuada, el DAV debería funcionar correctamente con la menor tasa de

complicaciones posible. El profesional sanitario que utilice el catéter debe estar seguro de que este sea completamente funcional antes de administrar cualquier fármaco. Es necesario asegurarse de que funcione bien para asumir la responsabilidad de cualquier infusión. El retroceso de la sangre es un buen parámetro, pero no siempre es posible con una mala posición de la punta o un trombo pequeño en la punta del catéter, que permiten la infusión, pero no la aspiración de sangre. Si el problema está presente desde la inserción del DAVC, lo más probable es que el catéter sea demasiado corto. Si aparece al cabo de un tiempo y al principio el funcionamiento era normal, podría tratarse de un trombo “pequeño” en la punta del catéter. Como parte de la evaluación podría realizarse una radiografía de tórax. Si un trombo en la punta impide la aspiración de sangre, la instilación de uroquinasa o alteplasa en el catéter ayudará a restablecer la permeabilidad. El cuidado semanal del catéter y del lugar de la inserción es diferente en el caso de un DAVC tunelizado bien cicatrizado con manguito subcutáneo. Con este DAVC de tipo Hickman no es necesario cubrir con un apósito el lugar de la inserción (Gorski *et al.*, 2016). El CCIP y otros DAVC no tunelizados requieren el cambio semanal del apósito. Si se utiliza gasa estéril en caso de irritación de la piel o alergia, el apósito se cambia cada 2 días.

#### 4.8.3 Lavado y bloqueo

El funcionamiento óptimo de un DAVC debería ser posible con un protocolo estricto de lavado y bloqueo. La mayoría de los protocolos para prevenir la oclusión de los DAVC siguen usando una solución de heparina. En un estudio reciente realizado en Lovaina, Bélgica, un ensayo aleatorizado concluyó que la solución salina normal es una solución de bloqueo segura y eficaz en los puertos implantables cuando se combina con un protocolo estricto para la inserción y el mantenimiento del dispositivo (Goossens *et al.*, 2013). Esta conclusión respalda la hipótesis de que la luz del catéter no se ocluirá si se utilizan materiales como conectores sin aguja de desplazamiento neutro o positivo, y la técnica de lavado y bloqueo no permite que la sangre o los fármacos se adhieran a la pared del catéter. Evitar las adherencias en la pared del catéter también reduce la formación de biopelícula y la bacteriemia.



#### 4.8.4 Fijación

El uso de esparadrapo o suturas no es eficaz para la fijación o la estabilización de los DAV. Deben evitarse las suturas para que no se produzcan lesiones por pinchazos e infecciones. Hay diferentes tipos de dispositivos de fijación. Con frecuencia se utiliza un adhesivo que une el catéter y la piel cubierta con una película semipermeable. Es necesario cambiar los dispositivos de fijación junto con el apósito semanalmente. Si el cambio de vendaje no se hace bien, hay un riesgo importante de avance del catéter, lo que aumenta el riesgo de infecciones en el lugar de la inserción. Un dispositivo de fijación subcutáneo introducido recientemente, un dispositivo de anclaje, mantiene el catéter en su sitio y permanece *in situ* mientras esté colocado el catéter. Este dispositivo es fácil de retirar tras la extracción del catéter, doblando la base o tirando fuerte de cada parte tras cortar la base en dos. Las piezas de anclaje de nitinol se estirarán sin dañar la piel ni causar dolor. Al igual que en todos los protocolos de inserción y cuidado, se necesita formación para la inserción y la extracción.

#### 4.8.5 Oclusión

El profesional sanitario que utilice el catéter debe estar seguro de que este sea completamente funcional antes de administrar cualquier fármaco. Es necesario asegurarse de que funcione bien para asumir la responsabilidad de cualquier infusión. El retroceso de la sangre es un buen parámetro, pero no siempre es posible con una mala posición de la punta o un trombo pequeño en la punta del catéter, que permiten la infusión, pero no la aspiración de sangre. Si el problema está presente desde la inserción del DAVC, lo más probable es que el catéter sea demasiado corto y la aspiración se bloquee cuando la abertura del DAVC succiona la pared de la vena. Es necesario obtener una radiografía para confirmar el diagnóstico. En caso de oclusión parcial (infusión fácil, pero sin retorno de sangre) justo después de la obtención de muestras de sangre de la luz del catéter, lo más probable es que la luz esté bloqueada por la hemólisis sanguínea en el catéter o que haya un trombo “pequeño” en la punta del catéter. Como parte de la evaluación podría realizarse una radiografía de tórax. Si un trombo en la punta impide la aspiración de sangre, la instilación de uroquinasa o alteplasa en

el catéter ayudará a restablecer la permeabilidad. Los DAVC deben evaluarse periódicamente para comprobar su permeabilidad y el funcionamiento adecuado, definidos por la capacidad de lavar el catéter sin resistencia y la capacidad de producir un retorno sanguíneo. Si el DAV está obstruido, debe restablecerse tras evaluar el origen de la disfunción. Si no es posible obtener el retorno de la sangre justo después de la inserción, el catéter podría ser demasiado corto.

Para restablecer la permeabilidad, puede usarse un trombolítico como la uroquinasa. Debe diluirse un vial de 10 000 UI en 2 ml de solución salina. Hay que instilar el volumen estimado de la luz del catéter y dejarlo actuar durante 30-60 min antes de aspirar la solución. También se puede realizar una infusión lenta de 10 000 UI de uroquinasa. Este protocolo puede seguirse únicamente por orden del médico y en función del estado de coagulación del paciente.

Para restablecer la luz de un catéter totalmente bloqueado, se puede utilizar un protocolo de vacío con el fin de recuperar la permeabilidad. Se coloca una llave de paso de tres vías directamente en la luz bloqueada. Se conecta una jeringa vacía de 20 ml a un lado. Al otro lado se conecta una jeringa de 2 ml con 10 000 UI de uroquinasa. Con la llave de paso abierta entre la jeringa de 2 ml y la luz, se crea un vacío firme. Durante el vacío, la llave de paso se cambia al catéter de uroquinasa. El procedimiento se repite una segunda vez. Se deja en esta situación entre 30 y 60 minutos y se comprueba la permeabilidad. Si no funciona, este procedimiento puede repetirse una vez. En la mayoría de los casos, la permeabilidad se restablecerá cuando el procedimiento se efectúe correctamente. Si no es así, podría seguir teniendo efecto después de unas horas. Este procedimiento solo debe realizarse tras una formación y por orden del médico. Evita la extracción del DAVC y constituye un método seguro, rentable y fácil para el paciente. Si el origen de la oclusión es un precipitado de fármaco ácido (pH bajo, inferior a 6), utilice una solución de ácido clorhídrico de 0,1 N para desobstruir. En caso de precipitado de fármaco alcalino (pH superior a 7), debe utilizarse bicarbonato sódico al 8,4 % o hidróxido sódico a 0,1 mmol/l. Si la oclusión se debe a un residuo lipídico, se debe utilizar etanol al 70 % en un volumen suficiente para llenar la luz del catéter; en pacientes pediátricos, se ha utilizado una dosis de 0,55 ml/kg, hasta un máximo de 3 ml. Con los DAVC de poliuretano, utilice el etanol con precaución, ya que este puede dañar el material



del catéter; consulte las instrucciones de uso del fabricante del dispositivo de acceso vascular (DAV) con respecto a la exposición a cualquier forma de alcohol (Gorski *et al.*, 2016).

#### 4.8.6 Extracción del DAVC

Si el DAV deja de estar indicado o es una fuente de complicaciones irresolubles, está indicada su extracción. En función del tipo de DAVC, la extracción puede tener lugar en el quirófano, a pie de cama o en el domicilio del paciente.

La extracción del puerto de acceso venoso (PAV) solo puede llevarse a cabo como procedimiento quirúrgico estéril, principalmente en el quirófano. La extracción de un DAVC tunelizado con manguito también es un procedimiento invasivo. Sin embargo, un CCIP, aun cuando sea tunelizado, se puede retirar a pie de cama o fuera del hospital. Una vez retirados el apósito y el dispositivo de fijación adhesivo, es posible extraer el CCIP con facilidad tirando suavemente del catéter. Después de la extracción y tras comprobar que esta ha sido completa, no saldrá mucha sangre, pero es necesario presionar el lugar de la inserción para evitar la embolia gaseosa. El lugar de la inserción se tapa con un apósito de gasa o película estéril. Si hay demasiada resistencia en la extracción, puede ser útil aplicar calor e intentarlo de nuevo cuando transcurran 10 minutos. Si aún no es posible retirar el catéter, se deberá consultar a un especialista. En caso de presunta sepsis, la punta “estéril” del DAVC debe recolectarse y enviarse para su cultivo.

Si al final de la indicación se retira un CCIP sin problemas, se podría utilizar el mismo lugar para un acceso futuro a través de la misma vena. Debe realizarse una evaluación exhaustiva, que incluya pruebas de imagen de la ruta del catéter, antes de la inserción del DAVC.

#### 4.8.7 Evaluación de la enfermedad pretrasplante

El diagnóstico y el pronóstico se basan en la exploración morfológica de la sangre y los blastocitos de la médula ósea, el inmunofenotipo y el estudio citogenético y molecular.

La remisión puede definirse como la desaparición de signos clínicos (anemia, infecciones, hemorragia, hipertrofia gingival,

hepatomegalia, leucemia cutánea, etc.), pero es necesario que las citopenias se hayan corregido y que hayan desaparecido los blastos medulares, con maduración normal/en proceso de normalización de la función de la médula ósea. Además, los métodos recientes y sofisticados (citometría de flujo, biología molecular) permiten llevar un seguimiento de la “enfermedad mínima residual” (EMR).

El diagnóstico y la remisión pueden determinarse mediante uno o más de los siguientes factores:

- Estado hematológico: La revisión de la sangre y la médula ósea indicaría el porcentaje de población celular normal/anómala.
- Citogenética: El cariotipo se vuelve normal; las anomalías citogenéticas desaparecen (sensibilidad: 1/100).
- Molecular: Biología molecular (enfermedad mínima residual), transcripción indetectable (sensibilidad: de 1/10 000 a 1/100 000).
- Estudios de imagen: TC/TEP, RM.
- Análisis de sangre y orina (mieloma).

### 4.9 El papel de apoyo de las enfermeras de TPH

La preparación del paciente para el TPH implica el uso de quimioterapia o radioterapia para erradicar la enfermedad subyacente. Este paso inicial requiere una inmunosupresión para producir una aplasia de la médula ósea y prevenir así el rechazo del injerto (Ortega *et al.*, 2004).

A lo largo del procedimiento, el paciente necesita cuidados especiales para superar las complicaciones asociadas al tratamiento. Las enfermeras deben ser conscientes de las posibles complicaciones para desempeñar un papel en la prevención o la detección temprana de signos de alarma, como sepsis, sobrecarga de líquidos y disfunción orgánica, y tomar las medidas adecuadas para minimizar los efectos adversos y restablecer el equilibrio clínico del paciente. Se trata de cuidados de gran complejidad y hace falta un alto nivel de habilidades para prestarlos (Ortega *et al.*, 2009).

Las actividades específicas de cuidados técnicos requieren conocimientos de enfermería y habilidades concretas en el campo del trasplante de progenitores hematopoyéticos, como la manipulación de instrumentos, el conocimiento de las tecnologías y el uso de protocolos especiales

para intervenir de forma eficaz en situaciones complejas que aborden complicaciones agudas (Dallaire 1999; Dallaire y Dallaire 2008).

Las enfermeras, en tanto que “profesionales sanitarios” (Loren *et al.*, 2013), deben formar parte del equipo interdisciplinar. El equipo responsable del tratamiento debe tener conocimientos de la preservación de la fertilidad para poder informar a los pacientes y a las familias de las opciones de preservación de la fertilidad disponibles. Es importante considerar y comentar todas las opciones de fertilidad disponibles con los pacientes en el momento del diagnóstico (Fernbach *et al.*, 2014).

Los profesionales sanitarios deben estar preparados para comentar los efectos negativos de la terapia antineoplásica en la salud reproductiva con sus pacientes de la misma manera que hablan de cualquier otro riesgo del tratamiento antineoplásico (Rodríguez-Wallberg y Oktay 2014).

Las enfermeras desempeñan un papel clave en la educación de los pacientes, ya que ofrecen apoyo y asesoramiento antes y después del trasplante, planifican las hospitalizaciones y las consultas y responden las llamadas telefónicas de los pacientes. Asimismo, cuando procede, actúan como instructoras y modelos para los estudiantes de enfermería y comparten conocimientos y habilidades conforme a las políticas locales y las directrices JACIE. Es obligatoria la presencia de personal de enfermería y psicólogos especializados en el grupo de trabajo de asesoramiento.

Informar o enseñar ayuda a establecer una relación para animar a la persona a tomar decisiones libres y fundamentadas. La naturaleza de la enfermedad y el trasplante en sí requieren que los pacientes reciban información al respecto para poder hacer frente a las consecuencias del tratamiento y participar en los procesos de toma de decisiones. El asesoramiento y la educación son obligatorios en todas las etapas del plan.

Las enfermeras deben poder trabajar con un equipo, comunicándose con sus compañeras y con los médicos, garantizando una atención médica excelente del paciente y facilitando información útil y clara a todo el equipo. Ayudan a identificar los síntomas tempranos y conocen los tratamientos que se deben administrar y los efectos secundarios que es necesario controlar. También ayudan a informar a los equipos médicos con exactitud de cualquier cambio o duda.

Con independencia del departamento o el lugar donde ejerza, las funciones y actividades

de la enfermera son diversas y variadas. Nuestra tarea principal es prestar cuidados destinados a mantener o recuperar la salud de la persona.

## 4.10 Dilemas éticos

La ética abarca el significado de palabras como correcto, incorrecto, bueno, malo, deber y obligación, sobre una base en la que las personas, ya sea individual o colectivamente, deciden que las acciones son correctas o incorrectas y si una persona debe hacer algo o tiene derecho a hacer algo (Rumbold 1993).

En 1994, Tschudin afirmó que los dilemas éticos se han convertido en una parte importante de la enfermería, con una atención cada vez más integral y centrada en el paciente. Muchas veces, las enfermeras participan en los debates de casos, y sus opiniones se tienen en cuenta y se valoran. La ética médica debe permitir a todos el acceso a los cuidados, sin discriminación de ningún tipo. La confidencialidad médica o la libertad del paciente forman parte de las normas de ética médica.

Los avances constantes en hematología han planteado complicados dilemas éticos en relación con el final de la vida, los cuidados paliativos, la información al paciente, las dudas del donante y la imparcialidad, además de los problemas relativos al riesgo que asumimos con los pacientes.

En 2009, según Langlois, los dilemas éticos a los que se enfrentaban con frecuencia las enfermeras de oncología y de TPH incluían:

- Ensañamiento terapéutico: continuación del tratamiento cuando el resultado es inútil.
- Intervención terminal causante de muerte y eutanasia o cese y retirada del tratamiento.
- Trasplante en situaciones complejas: enfermedad resistente y personas de edad avanzada.

Para abordar el plan asistencial del paciente, las enfermeras deben comprender estas situaciones complejas. Las reuniones periódicas del personal con un psicólogo, una unidad de cuidados paliativos y comités de ética y el debate interno en la planta de trasplantes permitirán a las enfermeras comprender mejor este complejo ámbito, aportando su punto de vista al equipo.

Las competencias éticas del equipo de trasplantes nos permiten resolver problemas morales nuevos e imprevistos sabiendo cómo innovar para dar con el comportamiento más legítimo y justo posible ante una situación contextual concreta.

El plan hematológico suele ser complejo e incierto. Los tratamientos como el TPH alogénico pueden asociarse a cambios rápidos en los cuidados de curativos a paliativos (Howell 2010).

La resolución de un dilema ético de la enfermera se asocia con el nivel de capacitación profesional y la comprensión del problema ético, que permite entender mejor el contexto y la complejidad de la situación clínica. Garantizar que el paciente otorgue el consentimiento informado completo es un dilema ético frecuente en la medicina. Brykczynska (2000) apunta que el problema al que se enfrenta con mayor frecuencia la enfermera de hematología con respecto al consentimiento informado no es la falta de comprensión de lo que constituye el “consentimiento informado”, o incluso cómo debe estar informado un paciente para que haya un “consentimiento informado”, sino la controvertida cuestión de los conflictos de intereses.

El cáncer despierta sentimientos y pasiones de gran intensidad y no es raro observar un conflicto de intereses entre los miembros de la familia, los miembros del equipo de atención sanitaria e incluso los miembros del público en cuanto a si proceder con el tratamiento o no. La teoría de Emmanuel Kant citada en Kemp Smith (Kant 1973) afirma que, para actuar de forma moral, siempre hay que tratar a los otros seres humanos como “finales en sí mismos” y nunca como “medios” únicamente; con esto, Kant quiere decir que no es ético tratar a las personas como si fueran objetos. Según Kant, es esencialmente inmoral explotar a una persona sin considerarla un fin por derecho propio. En un trasplante, en el que los efectos secundarios iniciales son extremadamente complicados y debilitantes para el paciente, a veces es difícil justificar dicho comportamiento moral, especialmente cuando las enfermeras luchan por no causar daños y promover el bien.

A menudo, sobre todo en enfermería, faltan el valor y la confianza de tomar una decisión moral, lo que básicamente constituye un problema de desarrollo moral e integridad personales (Brykczynska 1997). La integridad personal de una enfermera concreta provocará un cambio a mejor o peor en un paciente individual (Corner 1997).

#### 4.11 Cuestiones éticas en menores

Los progenitores pueden actuar para preservar la fertilidad de los pacientes con cáncer menores de edad si el niño da su asentimiento, y es probable que la intervención arroje posibles beneficios

para este último. Los progenitores pueden actuar para preservar las opciones reproductivas de los niños pequeños que se someten a tratamiento gonadotóxico siempre que el menor dé su asentimiento, la intervención no suponga un riesgo indebido y la intervención ofrezca una posibilidad razonable de beneficio neto para el niño (comité de ética, ASRM).

Cuando el niño es inmaduro, los progenitores pueden tomar la decisión de criopreservar (o no), a menos que suponga un grave perjuicio para el bienestar del niño. Por lo general, se reconoce la importancia de preservar la posibilidad de tener hijos genéticamente emparentados en el futuro, y los progenitores tendrán que decidir si este beneficio supera el riesgo actual de intervención para su hijo.

La consulta interdisciplinaria es obligatoria; es necesario escuchar a todas las especialidades presentes en el equipo de cuidadores (oncólogos, pediatras, especialistas reproductivos, psicólogos/consultores) durante la toma de decisiones sobre el mejor procedimiento. Las intervenciones experimentales en niños solo pueden ser éticas si pueden considerarse terapéuticas y en el mejor interés del niño. Estas consideraciones se aplican especialmente al desarrollo de técnicas para niños prepúberes y peripúberes; aunque es posible criopreservar el tejido testicular, en la actualidad no se sabe cómo utilizarlo (Anderson *et al.*, 2015).

#### Bibliografía

- Agarwal SK, Chang RJ. Fertility management for women with cancer. *Cancer Treat Res.* 2007;138:15–27. Review
- Anderson RA, Mitchell RT, Kelsey TW, Spears N, Telfer EE, Wallace HB. Cancer treatment and gonadal function: experimental and established strategies for fertility preservation in children and young adults. *Lancet Diab Endocrinol.* 2015;3(7):p556–67.
- Anserini P, Chiodi S, Spinelli S, Costa M, Conte N, Copello F, et al. Semen analysis following allogeneic bone marrow transplantation. Additional data for evidence-based counselling. *Bone Marrow Transplant.* 2002;30:447–51.
- Baker KS, Steffen L, Zhou X, Kelly A, Lee JM, Petryk A, Sinaiko AR, Dengel DR, Mulrooney DA, Steinberger J. Total body irradiation (TBI) increases cardio-metabolic risk and induces carotid vascular stiffness in survivors after hematopoietic cell transplant (HCT) for childhood hematologic malignancies. *Blood.* 2009;114(22):1291.
- Borgmann-Staudt A, Rendtorff R, Reinmuth S, Hohmann C, Keil T, Schuster FR, et al. Fertility after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation in childhood and adolescence. *Bone Marrow Transplant.* 2012;47(2):271–6.

- Bourguignon LYW, Jy W, Majercik MH, Bourguignon GJ. Lymphocyte activation and capping of hormone receptors. *J Cell Biochem.* 1988;37:131–50. <https://doi.org/10.1002/jcb.240370202>.
- Brunelle D. Impact of a dedicated infusion therapy team on the reduction of catheter-related nosocomial infections. *J Infus Nurs.* 2003;26(6):362–6.
- Brykczynska GM, Jolley M. *Caring: the compassion and wisdom of nursing.* 1997.
- Brykczynska G. In: Grundy M, editor. *Nursing in haematological oncology.* London: Balliere Tindall; 2000.
- Cadman A, Lawrance JA, Fitzsimmons L, Spencer-Shaw A, Swindell R. To clot or not to clot? That is the question in central venous catheters. *Clin Radiol.* 2004;59(4):349–55.
- Chopra V, Anand S, Hickner A, Buist M, Rogers MA, Saint S, Flanders SA. Risk of venous thromboembolism associated with peripherally inserted central catheters: a systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 2013;382:311–25.
- Clayman ML, Galvin KM, Arntson P. Shared decision making: fertility and pediatric cancers. *Cancer Treat Res.* 2007;138:149–60.
- Cooke L, Chung C, Grant M. Psychosocial care for adolescent and young adult hematopoietic cell transplant patients. *J Psychosoc Oncol.* 2011;29(4):394–414.
- Corner J 1997 The passion of family-focused palliative care using the delphi technique.
- Dallaire C, Dallaire C. Les grandes fonctions de la pratique infirmière. In: *Soins infirmiers et société.* Québec: Gaëtan Morin Éditeur; 1999.
- Dallaire C, Dallaire M. Le savoir infirmier dans les fonctions infirmières. In: *Le savoir infirmier : au cœur de la discipline et de la profession; Chenelière-éducation 2008;488.*
- Dalle JH, Lucchini G, Balduzzi A, Ifversen M, Jahnukainen K, Macklon KT, Ahler A, Jarisch A, Ansari M, Beohou E, Bresters D, Corbacioglu S, Dalissier A, Diaz de Heredia Rubio C, Diesch T, Gibson B, Klingebiel T, Lankester A, Lawitschka A, Moffat R, Peters C, Poirot C, Saenger N, Sedlacek P, Trigo E, Vettenranta K, Wachowiak J, Willasch A, von Wolff M, Yaniv I, Yesilipek A, Bader P. State-of-the-art fertility preservation in children and adolescents undergoing haematopoietic stem cell transplantation: a report on the expert meeting of the Paediatric diseases working party (PDWP) of the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) in Baden, Austria, 29–30 September 2015. *Bone Marrow Transplant.* 2017;52(7):1029–35. <https://doi.org/10.1038/bmt.2017.21>. Epub 2017 Mar 13
- Debourdeau P, Kassab Chahmi D, Le Gal G, Kriegel I, Desruennes E, Douard MC, Elalamy I, Meyer G, Mismetti P, Pavic M, Scrobohaci ML, Lévesque H, Renaudin JM, Farge D. Working group of the SOR; French National Federation of Cancer Centers. SOR guidelines for the prevention and treatment of thrombosis associated with central venous catheters in patients with cancer: report from the working group. *Ann Oncol.* 2009;20(9):1459–71.
- Dilley KJ. Managing fertility in childhood cancer patients. *Cancer Treat Res.* 2007;138:50–6.
- Dvorak CC, Gracia CR, Sanders JE, Cheng EY, Baker KS, Pulsipher MA, Petryk A. NCI, NHLBI/PBMT first international conference on late effects after pediatric hematopoietic cell transplantation: endocrine challenges-thyroid dysfunction, growth impairment, bone health, & reproductive risks. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2011;17(12):1725–38. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2011.10.006>.
- European Association for Children in Hospital, 2016, last update, EACH Charter & Annotations. Available: <https://www.each-for-sick-children.org/each-charter/introduction-each-charter-annotations.html>. Accessed 13 Oct 2016.
- Fallat ME, Hutter J, The Committee on Bioethics, Section on Hematology/Oncology, and Section on Surgery. Preservation of fertility in pediatric and adolescent patients with cancer. Itasca, Illinois: American Academy of Pediatric; 2008.
- Fallouh N, McGuirk HM, Flanders SA, Chopra V. Peripherally inserted central catheter-associated deep vein thrombosis: a narrative review. *Am J Med.* 2015;128:722–38.
- Fernbach MSN, Fernbach A, Lockart B, Armus CL, Bashore LM, Levine J, Kroon L, Sylvain G, Rodgers C. Evidence-based recommendations for fertility preservation options for inclusion in treatment protocols for pediatric and adolescent patients diagnosed with cancer. *J Pediatr Oncol Nursing.* 2014;31:211–22. First published on May 5, 2014
- Giesen MAM, Boxtel AJH, et al. (2008) Keuze intraveneuze toegangsweg voor niet acute behandeling bij volwassenen University Medical Centrum Utrecht. (unpublished).
- Goossens GA, Jérôme M, Janssens C, Peetermans WE, Fieuws S, Moons P, Verschakelen J, Peerlinck K, Jacquemin M, Stas M. Comparing normal saline versus diluted heparin to lock non-valved totally implantable venous access devices in cancer patients: a randomised, non-inferiority, open trial. *Ann Oncol.* 2013;24(7):1892–9.
- Gorski LA, Hadaway L, Hagle ME, et al. Infusion therapy standards of practice. *J Infus Nurs.* 2016;44(suppl 1):S1–S224.
- Harnage S. Seven years of zero central-line-associated bloodstream infections. *Br J Nurs.* 2013;21(21):S6. (IV Therapy Supplement)
- Hoshal VL. Total intravenous nutrition with peripherally inserted silicone elastomer central venous catheters. *Arch Surg.* 1975;110(5):644–6.
- Howell DA, Roman E, Cox H, Smith AG, Patmore R, Garry AC, Howard MR. Destined to die in hospital? Systematic review and meta-analysis of place of death in haematological malignancy. *BMC Palliative Care.* Vol 9.
- Jacob A, Barker H, Goodman A, Holmes J. Recovery of spermatogenesis following bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 1998;22:277–9.
- Kant I. Critique of pure reason. In: Kemp Smith N, editor. *Immanuel Kant's critique of pure reason.* London: Macmillian; 1973.
- Karnofsky DA, Abelmann WH, Craver LF, Burchenal JH. The use of the nitrogen mustards in the palliative treatment of carcinoma - with particular reference to bronchogenic carcinoma. *Cancer.* 1948;1(4): 634–56.

- Katz SL, Webb SA, Bioethics Committee. Informed consent in decision-making in pediatric practice. *Pediatrics*. 2016;138(2):e20161484.
- Klipstein S, Fallat ME, Savelli S, Committee on Bioethics; Section on Hematology/Oncology; Section on Surgery. Fertility preservation for pediatric and adolescent patients with cancer: medical and ethical considerations. *Pediatrics*. 2020;145(3):e20193994. <https://doi.org/10.1542/peds.2019-3994>. Epub 2020 Feb 18. PMID: 32071259
- Lansky SB, List MA, Lansky LL, Ritter-Sterr C, Miller DR. The measurement of performance in childhood cancer patients. *Cancer*. 1987;60(7):1651–6.
- Loren AW, Mangu PB, Beck LN, Brennan L, Magdalinski AJ, Partridge AH, Quinn G, Wallace WH, Oktay K. Fertility preservation for patients with cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol*. 2013;31(19):2500–10. <https://doi.org/10.1200/JCO.2013.49.2678>. Epub 2013 May 28. Review
- Maki DG, Kluger DM, Crnich CJ. The risk of bloodstream infection in adults with different intravascular devices: a systematic review of 200 published prospective studies. *Mayo Clin Proc*. 2006;81:1159–71.
- Moureau N, Lamperti M, Kelly LJ, Dawson R, Elbarbary M, van Boxtel AJH, Pittiruti M. Evidence-based consensus on the insertion of central venous access devices: definition of minimal requirements for training. *Br J Anaesth*. 2013;110:347–56.
- Nifong TP, McDevitt TJ. The effect of catheter to vein ratio on blood flow rates in a simulated model of peripherally inserted central catheters. *Chest*. 2011;140(1):48–53.
- Nobel Murray A, Chrisler JC, Robbins ML. Adolescents and young adults with cancer: oncology nurses report attitudes and barriers to discussing fertility preservation. *Clin J Oncol Nurs*. 2015;20(4):E93–9.
- Ortega ETT, et al. Compêndio de enfermagem em transplante de células-tronco hematopoéticas : rotinas e procedimentos em cuidados essenciais e em complicações. Curitiba: Maio; 2004.
- Ortega ETT, et al. Assistência de enfermagem em transplante de células-tronco hematopoéticas. In: *Transplante de células-tronco hematopoéticas*. São Paulo; 2009.
- Patient Information Forum. Making a case for nformation. [www.pifonline.org.uk](http://www.pifonline.org.uk). 2010.
- Pikwer A, Åkeson J, Lindgren S. Complications associated with peripheral or central routes for central venous cannulation. *Anaesthesia*. 2012;67: 65–71.
- Rivera AM, Strauss KW, van Zundert A, Mortier E. The history of peripheral intravenous catheters: how little plastic tubes revolutionized medicine. *Acta Anaesthesiol Belg*. 2005;56(3):271–82.
- Rodriguez-Wallberg KA, Oktay K. Fertility preservation during cancer treatment: clinical guidelines. *Cancer Manag Res*. 2014;6:105–17.
- Rumbold G. *Ethics in nursing practice*. 2nd ed. London: Balliere Tindall; 1993.
- Rutledge D, Orr M. Effectiveness of intravenous therapy teams. *J Clin Innovat*. 2005;8(2):1–24.
- Sanders JE, Woolfrey AE, Carpenter PA, Storer BE, Hoffmeister PA, Deeg HJ, Flowers ME, Storb RF. Late effects among pediatric patients followed for nearly 4 decades after transplantation for severe aplastic anemia. *Blood*. 2011;118(5):1421–8.
- Schmidt KT, Larsen EC, Andersen CY, Andersena AN. Risk of ovarian failure and fertility preserving methods in girls and adolescents with a malignant disease. *BJOG*. 2010;117:163–74.
- Shenfield F. Ethical aspects of controversies in assisted reproductive technology. *Good Clinical Practice in Assisted Reproduction*. 2004;26:332.
- Sklar C, Boulad F, Small T, Kernan N. Endocrine complications of pediatric stem cell transplantation. *Front Biosci*. 2001;6:G17–22.
- Smith FO, Reaman GH, Racadio JM, et al. Hematopoietic cell transplantation in children with cancer, pediatric oncology. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag; 2014. [https://doi.org/10.1007/978-3-642-39920-6\\_7](https://doi.org/10.1007/978-3-642-39920-6_7).
- Sorror M, Maris M, Storb R, Baron F, Sandmaier B, Maloney D, Storer B. Hematopoietic cell transplantation (HCT)—specific comorbidity index: a new tool for risk assessment before allogeneic HCT. *Blood*. 2005;106(8):2912–9.
- Suhag V, Sunita BS, Sarin A, Singh AK, Dashottar S. Fertility preservation in young patients with cancer. *South Asian J Cancer*. 2015;4(3):134–9.
- Tal R, Botchan A, Hauser R, Yogev L, Paz G, Yavetz H. Follow-up of sperm concentration and motility in patients with lymphoma. *Hum Reprod*. 2000;15:1985–8.
- van Boxtel AJH, Fliedner MC, Borst DM, Teunissen SCCM. Peripherally inserted central venous catheters: first results after the introduction in a Dutch university medical center. *J Vasc Access*. 2008;13(3):128–33.
- Viviani S, Bonfante V, Santoro A, Zanini M, Devizzi L, Di Russo AD, et al. Long-term results of an intensive regimen: VEBEP plus involved-field radiotherapy in advanced Hodgkin's disease. *Cancer J Sci Am*. 1999;5:275–82.

**Open Access** Este capítulo cuenta con una licencia según los términos de la Creative Commons Attribution 4.0 International License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), que permite usar, compartir, adaptar, distribuir y reproducir el material en cualquier medio o formato, siempre y cuando se mencione debidamente al autor o los autores originales y la fuente, se incluya un enlace a la licencia Creative Commons y se indique si se han realizado cambios.

Las imágenes u otros materiales de terceros presentes en este capítulo se incluyen en la licencia de Creative Commons del capítulo, a menos que se indique lo contrario en una mención al material. Si hay material no incluido en la licencia de Creative Commons del capítulo y su uso previsto no está permitido por la normativa legal o excede el uso permitido, deberá obtener el permiso directamente del titular de los derechos de autor.





## Fuente de células y aféresis

# 5

Margherita Angelica y Eugenia Trigoso

### Resumen

La aféresis consiste en la separación de la sangre en los diferentes componentes mediante el uso de una centrifugadora de células sanguíneas automática y el proceso de centrifugación de flujo continuo. Esto permite aislar y recolectar diversas células sanguíneas, como los monocitos, los linfocitos, las células CD34+ y las células dendríticas, al tiempo que se devuelven los demás componentes sanguíneos al donante.

El trasplante de progenitores hematopoyéticos para facilitar el tratamiento de diversas enfermedades hematológicas y no hematológicas está bien arraigado (BSBMTCT, 2022) (<https://bsbmtct.org/indications-table>, consultado en octubre de 2022).

Los progenitores hematopoyéticos de sangre periférica han sustituido en gran medida a los progenitores hematopoyéticos derivados de la médula ósea tanto en el contexto del trasplante autólogo como alogénico. Por lo general, la recolección de progenitores hematopoyéticos de sangre periférica da lugar a un producto más puro, menos contaminado y más uniforme, con una mayor dosis de células CD34+ que la obtenida de la médula ósea. Esto, reduce el tiempo de prendimiento, por lo que limita el riesgo de infección y posiblemente potencia el efecto del injerto contra la leucemia en el paciente alogénico.

La sangre de cordón umbilical (SCU) ofrece una fuente de progenitores hematopoyéticos adicional que puede utilizarse en trasplantes alogénicos, si procede.

En los últimos años, la capacidad de aislar leucocitos mononucleares derivados de la sangre mediante aféresis ha sido fundamental en el desarrollo de inmunoterapias específicas para cada paciente, especialmente en la terapia con linfocitos T con receptores de antígeno quimérico (CAR-T). Este tipo de recolecciones de células se está convirtiendo rápidamente en una actividad habitual en numerosos centros de aféresis.

La recolección adecuada de productos celulares mediante aféresis no está exenta de riesgos y está influida por una gran cantidad de variables, como el estado clínico del paciente, el acceso vascular, el momento de la recolección, los protocolos de movilización, la capacidad del centro, la experiencia del personal y las normativas y acreditaciones.

La acreditación de los centros de aféresis y médula ósea por parte de FACT-JACIE (2021) exige el cumplimiento y una validación rigurosa de los estándares relativos a todas las actividades de recolección, procesamiento, almacenamiento, distribución e infusión.

En 2018, FACT-JACIE incorporó la administración de células inmunofectoras (IEC) al ámbito de las normas de acreditación, que indican que la formación adicional, las políticas para el tratamiento de los pacientes, el tratamiento de las toxicidades asociadas y el mantenimiento de la cadena de identidad del producto, así como la notificación de los resultados adicionales y el seguimiento a los organismos pertinentes, también son un requisito importante para el pleno cumplimiento.

---

M. Angelica (✉)

Unidad de Hematología y Trasplante, The Christie Hospital (Hospital Christie), Manchester, Reino Unido

E. Trigoso

Unidad de Trasplante Pediátrico, Hospital Universitario y Politécnico LA FE, Valencia, España

© El (los) autor(es) 2023

M. Kenyon, A. Babic (eds.), *The European Blood and Marrow Transplantation Textbook for Nurses*, [https://doi.org/10.1007/978-3-031-23394-4\\_5](https://doi.org/10.1007/978-3-031-23394-4_5)

### Palabras clave

Aféresis · Sangre de cordón umbilical · Movilización · Progenitores hematopoyéticos · CD34+ · Médula ósea

## 5.1 Fuente celular

La hematopoyesis (fig. 5.1) es la producción de todos los tipos de células sanguíneas, e incluye la formación, el desarrollo y la diferenciación de dichas células. En los adultos, la hematopoyesis tiene lugar principalmente en la médula ósea, que se encuentra en la pelvis, el esternón, la columna vertebral y el cráneo.

Todas las células sanguíneas derivan de progenitores hematopoyéticos: los progenitores hematopoyéticos pluripotentes.

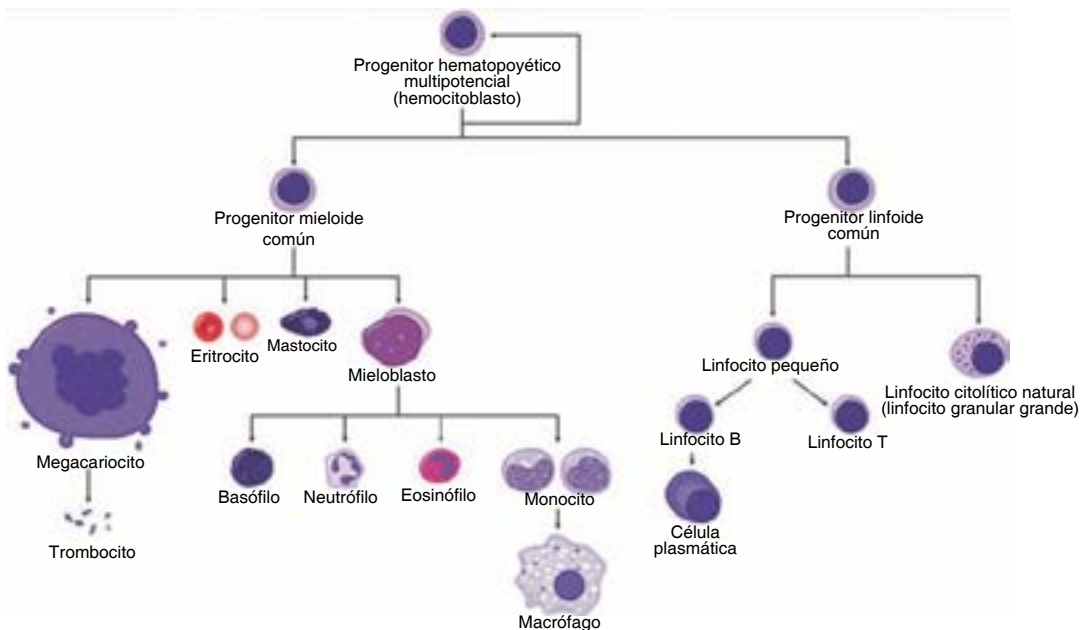
Estas células tienen la capacidad de autorrenovarse de forma ilimitada y de diferenciarse en todos los tipos de células sanguíneas maduras, empezando por el progenitor mielóide común o linfóide común. Este proceso se produce de forma continua para mantener concentraciones adecuadas de los componentes circulantes necesarios para la función normal del sistema hematopoyético y el sistema inmunológico.

Las células del linaje mielóide, como los eritrocitos, las plaquetas y los leucocitos, son

responsables de la hematopoyesis (nutrición tisular, oxigenación, coagulación) y de las funciones inmunitarias, como la inmunidad congénita y adquirida. Los componentes del linaje linfóide, es decir, los linfocitos T y los linfocitos B, constituyen la base para el sistema inmunológico adquirido.

Progenitores hematopoyéticos (PH) para el trasplante autólogo o alogénico pueden proceder de la médula ósea, sangre periférica y sangre de cordón umbilical (SCU).

El papel de la SCU en el trasplante alogénico sigue siendo importante gracias a la relativa inexperiencia inmunológica de las células del donante, que permite el uso de múltiples donantes con antígenos no compatibles, especialmente cuando no se dispone de un donante con HLA compatible. El número de células relativamente bajo que se obtiene de la SCU limitó su uso en receptores adultos hasta hace relativamente poco tiempo con problemas centrados principalmente en el mayor riesgo de retraso del prendimiento del injerto y el consiguiente aumento de las complicaciones infecciosas. La introducción de “trasplantes de doble cordón” ha mejorado hasta cierto punto algunas de estas dificultades gracias a la reducción de los tiempos de prendimiento del injerto. Sin embargo, las infecciones tardías siguen constituyendo un problema, y la falta de disponibilidad de linfocitos de donante hace que,



**Fig. 5.1** Hematopoyesis en la médula ósea. (Adaptado de Blood Cell—An Overview of Studies in Haematology Ed: T E Moschandrea 2012 Diagram.pgn A. Rad 2006)



en algunos centros muchas veces se prefieren otras fuentes celulares a la SCU (Ballen 2013).

La médula ósea era la fuente original de células para trasplante antes del desarrollo del factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) y los procedimientos de recolección mediante aféresis. Los progenitores hematopoyéticos de sangre periférica (PHSP) han sustituido en gran medida a la médula ósea en el contexto del trasplante tanto autólogo como alogénico. La cinética de prendimiento rápido del injerto de PHSP en comparación con la médula ósea cuenta con un amplio reconocimiento. La mediana de los tiempos hasta la consecución de un recuento absoluto de neutrófilos superior a 500/ $\mu$ l después del trasplante autólogo de PHSP es de aproximadamente 11-14 días en el contexto autólogo (Klaus 2007).

La elección de la fuente celular en el trasplante alogénico puede depender de diversos factores, como la disponibilidad de donante, las preferencias de donación del donante, el peso corporal del donante y del receptor y la enfermedad del receptor. En ausencia de un donante hermano con HLA idéntico, la búsqueda e identificación de un donante no emparentado lo bastante compatible puede llevar varios meses. En función de la enfermedad subyacente del receptor y de los plazos necesarios para el trasplante, podrían seleccionarse donantes haploidénticos emparentados o unidades de sangre de cordón umbilical (Ruggeri *et al.*, 2015).

La evaluación integral del donante tanto general como médica es fundamental para seleccionar a este último, y debe tener lugar antes del inicio de cualquier terapia de acondicionamiento del paciente a fin de garantizar la seguridad del donante y del paciente y un buen resultado del trasplante. Hay disponibles criterios claros de exclusión e idoneidad como referencia y orientación (WMDA, 2022) <https://share.wmda.info/display/DMSR/WMDA+Donor+Medical+Suitability+Recommendations> (consultado en octubre de 2022).

---

## 5.2 Recolección de células

### 5.2.1 Recolección de médula ósea

La médula ósea es recolectada en ambas crestas ilíacas posteriores bajo anestesia general por dos cirujanos o hematólogos uno a cada lado del donante, que estará colocado en decúbito prono. El riesgo más importante de la donación de médula ósea es el asociado a la anestesia general, que, en el

caso de un donante sano que se ha sometido a una evaluación médica detallada, probablemente sea mínimo (Gottschalk *et al.*, 2011). Otros riesgos conocidos relacionados con el procedimiento son dolor, hemorragia y lesión nerviosa; el donante recibe información al respecto como parte del proceso de consentimiento. Una revisión de los donantes de médula ósea inscritos en el Programa Nacional de Donantes de Médula Ósea indica que los acontecimientos adversos graves son raros (1,34 %) y que un pequeño número de donantes experimentan complicaciones a largo plazo (Miller *et al.*, 2008).

Cada cirujano efectúa varias aspiraciones a cada lado de la pelvis para obtener aproximadamente 5-10 ml de sangre de médula líquida en cada aspiración. Habitualmente, el volumen total extraído no debe superar los 20 ml/kg de peso del donante o 1600 ml para lograr las dosis de células CD34+ deseadas y evitar complicaciones.

Rara vez está indicado transfundir eritrocitos a donantes sometidos a extracción de médula ósea. En caso de un descenso importante de la hemoglobina, se puede considerar la posibilidad de administrar suplementos de hierro, aunque en la mayoría de los casos no es necesario. El dolor en el lugar de la aspiración de médula ósea puede durar entre varios días y semanas tras la donación de médula ósea y suele requerir analgesia simple (Miller *et al.*, 2008).

### 5.2.2 Recolección de sangre de cordón umbilical

La sangre de cordón umbilical (SCU) se recolecta de la vena placentaria tras el parto. Se corta y se pinza el cordón umbilical; la sangre se extrae del cordón con una aguja y una bolsa conectada (kit de flebotomía estéril). El momento del pinzamiento del cordón después del parto está correlacionado con el volumen de sangre del cordón que se recolecta: cuanto antes se pince el cordón, mayor será el volumen recolectado. La dosis celular es un predictor importante del resultado tras el trasplante de SCU, y muchas unidades de sangre de cordón umbilical se descartan debido al pequeño tamaño de las dosis celulares. Las mayores cantidades de células se obtienen de cordones de recién nacidos con más peso al nacer, con independencia del sexo y la edad gestacional. Muchos bancos de sangre de cordón umbilical reducen el volumen del producto mediante la depleción de los eritrocitos y el plasma con el fin de minimizar el espacio de almacenamiento

y reducir las posibles toxicidades relacionadas con la infusión de las células sanguíneas maduras presentes en las unidades de sangre de cordón umbilical no fraccionadas. La SCU mantendrá la viabilidad durante un periodo de al menos 15 años si se conserva correctamente mediante criopreservación (Schoemans *et al.*, 2006).

Encontrar un donante adulto con HLA compatible para pacientes de origen étnico diverso o mixto puede resultar complicado.

En los 525 pacientes para los que se hicieron búsquedas combinadas, se identificaron donantes no emparentados con HLA con una compatibilidad 10/10 en el 53 % de quienes tenían ascendencia europea, pero solo en el 21 % de los pacientes de origen no europeo. Cabe destacar que las búsquedas de SCU pueden identificar 5-6/6 unidades de SCU para la mayoría de los pacientes de ambos grupos (Barker *et al.*, 2010).

La disponibilidad de SCU como fuente de células de trasplante puede mejorar considerablemente las opciones de trasplante de grupos designados de pacientes que tienen un tipo HLA poco frecuente o en los que los posibles donantes están infrarrepresentados en los grupos de donantes. La naturaleza inmadura de los progenitores hematopoyéticos de la sangre de cordón umbilical permite un mayor grado de flexibilidad al examinar la compatibilidad del HLA y, por tanto, la capacidad de ofrecer un trasplante a muchas personas sin tratamiento previo.

### 5.2.3 Recolección de leucocitos mononucleares

Estas células se recolectan a través del proceso de aféresis, un término amplio que abarca la extracción y la separación de la sangre en las capas que la componen, lo que permite conservar algunas partes y devolver el resto al paciente o donante. La leucocitaféresis hace referencia específicamente a la separación de las capas de leucocitos de la sangre circulante mediante el proceso anterior.

Los progenitores hematopoyéticos de sangre periférica expresan un marcador CD34 positivo (CD34+) en la superficie celular; las células CD34+ están presentes en el cordón umbilical y la médula ósea y también se pueden encontrar en otras células como las células mesenquimales y las células progenitoras endoteliales, por mencionar solo algunas.

El desarrollo de una prueba rápida de laboratorio para medir los niveles circulantes

de células CD34+ ha sido fundamental en la capacidad de controlar las colectas celulares y mejorar la eficiencia de la extracción de progenitores hematopoyéticos de sangre periférica en el contexto del trasplante. Las células CD34+ representan entre el 1 y el 2 % del total de las células de médula ósea. La concentración en la médula ósea es notablemente mayor que en la sangre periférica: unas 18 veces aproximadamente (Korbling *et al.*, 2001).

Por tanto, con el fin de recolectar suficientes células para facilitar un procedimiento de trasplante, es necesario “mover” los progenitores hematopoyéticos CD34+ de la médula ósea para aumentar las concentraciones circulantes en la sangre. La movilización de los progenitores hematopoyéticos a la sangre periférica puede estimularse mediante diferentes protocolos de movilización específicos para la enfermedad y relativamente predecibles en combinación con el factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) con el fin de lograr un aumento relativamente predecible de los recuentos de leucocitos y las células CD34+ para su recolección.

La recolección y la separación de leucocitos mononucleares de sangre periférica mediante leucocitaféresis constituye el primer paso en un gran número de nuevas inmunoterapias. Una vez obtenidas del paciente, estas células se modifican genéticamente y se activan *ex vivo* para obtener un efecto antitumoral tras reinfundirse al paciente (Zhang 2017). Se trata de una terapia compleja, pero que básicamente consiste en reprogramar el sistema inmunológico de la persona y que puede utilizarse para tratar el cáncer de forma personalizada.

Estas nuevas modalidades de tratamiento incluyen terapias con linfocitos T con receptores de antígeno quimérico (CAR-T), terapias con linfocitos citolíticos naturales y desarrollo de vacunas antineoplásicas con células dendríticas.

La demanda de procedimientos de aféresis está aumentando con rapidez en consonancia con la creciente demanda de estas nuevas terapias dirigidas. Normalmente, estas células se recolectan mediante la leucocitaféresis del donante no movilizado o de los pacientes para diversas indicaciones clínicas y enfermedades; en función de las especificaciones, el número de células necesarias para obtener el producto final puede variar de forma importante, al igual que los parámetros exigidos por el procedimiento, como la cantidad de sangre para procesar, el volumen de producto necesario y la posibilidad de realizar recolecciones en uno o dos días para

lograr un resultado definido. Garantizar que se ha recolectado un buen producto puede suponer todo un reto (Korell *et al.*, 2020).

Dado que nos encontramos en las primeras fases de la creación de protocolos de recolección, aún no hay consenso acerca de las recomendaciones para lograr una eficiencia óptima y unas buenas prácticas. Hay numerosos grupos trabajando para elaborar directrices dirigidas a la normalización de la adquisición de los materiales celulares iniciales. Tal y como se ha indicado, el proceso de recolección requiere un procedimiento de aféresis sin estimulación en situación de equilibrio que puede plantear sus propios retos. Muchas veces los pacientes acuden a la consulta con enfermedad avanzada y progresiva, hemogramas deficientes debido a los tratamientos anteriores y mal acceso venoso (Qayed 2022).

---

### 5.3 Movilización de progenitores hematopoyéticos y aféresis

#### 5.3.1 El papel de las células CD34+

El CD34+ es el marcador de superficie celular más utilizado en la práctica clínica para determinar la extensión y la eficiencia de las extracciones de progenitores hematopoyéticos de sangre periférica (Brando *et al.*, 2000). Sin embargo, los criterios de valoración de la recolección pueden variar entre los centros de tratamiento, ya que se basan en la enfermedad subyacente, la fuente de progenitores hematopoyéticos y el tipo de trasplante previsto. En general, un nivel óptimo de  $2 \times 10^6$  células CD34+/kg de peso corporal del receptor se considera el mínimo para el trasplante, siendo los niveles óptimos  $>5 \times 10^6$  células CD34+/kg para un único trasplante y  $>6 \times 10^6$  células CD34+/kg para un trasplante en tándem (Pierelli *et al.*, 2012).

El análisis de los niveles de CD34 en sangre periférica antes de la recolección está bien correlacionado con los resultados diana finales.

#### 5.3.2 Citoquinas y protocolos de movilización

Se ha observado que varias citoquinas desempeñan un papel importante en la hematopoyesis. Cuando las células progenitoras se exponen a estas citoquinas puede producirse

la cascada de maduración que da lugar a componentes de células sanguíneas maduras especializadas. Estas citoquinas se administran a pacientes y donantes en un intento por mejorar la disponibilidad de progenitores hematopoyéticos CD34+ circulantes para su recolección.

Dada su eficacia en comparación con otras citoquinas y su bajo perfil de toxicidad, el G-CSF es la citocina que se utiliza con mayor frecuencia para aumentar el nivel de células progenitoras mieloides en la sangre. El G-CSF humano metionil recombinante (filgrastim) y el G-CSF humano recombinante (lenograstim) son las dos formas de esta citocina disponibles para uso clínico. El objetivo final de cualquier protocolo de movilización es recolectar suficientes progenitores hematopoyéticos como para que el paciente reciba el trasplante minimizando el riesgo y optimizando el resultado (Giralt *et al.*, 2014). En la práctica clínica, en caso de PHSP autólogos, el procedimiento de movilización más frecuente consiste en la administración de filgrastim en combinación con quimioterapia para quienes necesitan extracciones autólogas. Otra posibilidad es usar una dosis alta de G-CSF durante 4-5 días para la recolección de progenitores hematopoyéticos del donante. Se han utilizado diversos protocolos de quimioterapia para movilizar los progenitores hematopoyéticos de los pacientes, unos más eficientes que otros; no es infrecuente el uso de protocolos de quimioterapia dirigidos a la enfermedad, como ESHAP (etopósido, metilprednisolona, citarabina, cisplatino) o DHAP (dexametasona, citarabina, cisplatino) o protocolos de movilización específicos como la ciclofosfamida en dosis altas o en combinación con G-CSF. El momento del inicio del protocolo y el inicio de la supervisión de CD34 es fundamental para lograr una recolección satisfactoria y la recuperación/rebote del recuento de leucocitos varía de manera importante (Pierelli *et al.*, 2012). En caso de movilización con factor de crecimiento únicamente, el primer procedimiento de recolección se calcula en los días 4-5, momento en el que se espera que el recuento de células CD34+ sea máximo. Tras la movilización con protocolos de quimioterapia y factor de crecimiento, el día previsto puede situarse entre el 12 y el 15 (Pierelli *et al.*, 2012).

Algunos pacientes no obtienen suficientes progenitores hematopoyéticos para proceder a un trasplante autólogo con el uso de una combinación de G-CSF ± quimioterapia de movilización (Pusic

*et al.*, 2008). Los progenitores hematopoyéticos obtenidos después de la movilización podrían ser insuficientes. La obtención de una cantidad insuficiente de progenitores hematopoyéticos o una mala movilización de los pacientes puede deberse a la exposición previa a quimioterapia mielosupresora; los fármacos tóxicos para los progenitores hematopoyéticos como la ciclofosfamida (dosis >7,5 g), el melfalán, la carmustina, la procarbazona, la fludarabina, la mostaza nitrogenada y el clorambucilo son especialmente perjudiciales para el volumen de progenitores hematopoyéticos extraído. Otros factores de riesgo asociados con extracciones bajas de células CD34+ son edad avanzada (>60 años), radioterapia previa, breve intervalo de tiempo entre la quimioterapia y la movilización, gran carga de la enfermedad e infiltración tumoral de la médula ósea (Olivieri *et al.*, 2012).

Estos grupos de pacientes se definen como “malos movilizadores”. En este caso, se ha demostrado que el uso de plerixafor, un antagonista de CXCR4 utilizado en combinación con G-CSF, mejora las extracciones de células CD34+ en pacientes con linfoma y mieloma múltiple (Olivieri *et al.*, 2012). Los objetivos finales de la recolección pueden estar influidos por múltiples factores como la estrategia de movilización empleada, los detalles concretos del paciente, las variables del cirujano y el equipo y las complicaciones del procedimiento.

---

## 5.4 Recolecciones con leucocitaféresis

El día óptimo para la recolección de progenitores hematopoyéticos se determina mediante la realización de un recuento de leucocitos y un recuento predictivo de células CD34+ en una muestra de sangre periférica. Estos umbrales pueden variar según el centro de recolección, pero normalmente oscilan entre 10 y 20 células CD34+/ml en el contexto de que un recuento leucocitario que aumenta rápidamente activará el procedimiento de recolección. La identificación del día correcto para la recolección debe evitar procedimientos innecesarios para el paciente, limitar el efecto en el centro de procesamiento y el almacenamiento y reducir los costes innecesarios. En general, la fecha de las recolecciones con leucocitaféresis para tratamientos con células inmunofectoras depende de la disponibilidad de espacios de fabricación y de si el producto se va a

enviar recién obtenido o criopreservado.

Cuando se recolectan progenitores hematopoyéticos, el objetivo es recolectar un producto con la dosis de progenitores hematopoyéticos prescrita, que tenga poca contaminación celular cruzada, en el volumen más pequeño posible (aprox. 100 ml para minimizar la toxicidad por DMSO) y en el menor número de procedimientos posible. Esto garantizará la optimización de costes del producto final y mejorará la comodidad y la seguridad del paciente.

El papel de la enfermera de aféresis clínica varía de un centro a otro, pero debe incluir una estrecha supervisión del proceso de recolección y de los pacientes para detectar cualquier reacción adversa, así como el conocimiento de los requisitos normativos y las prácticas habituales que se deben seguir en el centro de recolección.

Los pacientes están conectados a la centrifugadora de células de aféresis mediante catéteres venosos de inserción central o periférica. Una luz se utiliza para extraer la sangre del paciente e introducirla en el equipo, que centrifuga la sangre en un cuenco situado dentro del cuerpo del equipo. Las células deseadas se apartan antes de que el resto de los componentes sanguíneos se devuelvan al paciente a través de la segunda luz del catéter. Esta segunda luz puede utilizarse para administrar líquidos intravenosos, suplementos de electrolitos y medicamentos al paciente si es necesario. Cada sesión de aféresis lleva de media entre 4 y 6 horas, aunque la duración puede variar de forma notable y depende del tamaño del paciente, el acceso venoso, las complicaciones del procedimiento como la toxicidad por citrato y los resultados requeridos del procedimiento que es necesario cumplir. Durante el procedimiento se procesa un promedio de 7-12 l de sangre, o el doble del volumen total medio de sangre (calculado por peso, estatura y sexo).

---

## 5.5 Complicaciones y dificultades

### 5.5.1 Reacciones adversas

Los procedimientos de aféresis son relativamente seguros para el paciente y se utilizan para diversas indicaciones; en general, las complicaciones se clasifican como leves o moderadas, siendo los acontecimientos adversos graves poco frecuentes (Henriksson *et al.*, 2016). En su revisión de los datos del Registro Mundial de Aféresis, se describe claramente el alcance de los efectos

**Tabla 5.1** Ventajas e inconvenientes de los métodos de recolección de progenitores hematopoyéticos

Método de recolección	Ventajas	Inconvenientes
Médula ósea	Recolección única No es necesario colocar un catéter especial No se necesitan factores de crecimiento	Se realiza en cuidados intensivos, ya que requiere anestesia general Prendimiento de neutrófilos y plaquetas más lento Se asocia con tasas de morbilidad más elevadas
Sangre periférica	No requiere anestesia general y se puede llevar a cabo de modo ambulatorio Prendimiento de neutrófilos y plaquetas del receptor más rápido Asociado con tasas más bajas de morbilidad del donante La contaminación por células tumorales del producto puede ser inferior	La recolección puede llevar varios días A veces requiere la colocación de un catéter grande de doble luz para la recolección Toxicidad por citrato

Adaptado de EBMT NG Haematopoietic stem cell mobilisation and apheresis: a practical guide for nurses and other allied health care professionals (EBMT NG 2009)

secundarios que pueden producirse durante los procedimientos de aféresis para que se puedan evaluar los riesgos pertinentes y se tomen precauciones. Los más frecuentes se describen a continuación:

En la tabla 5.1 también se recolectan algunas de las ventajas e inconvenientes de los dos métodos de recolección.

Los más frecuentes se describen a continuación:

### 5.5.2 Acceso vascular

Es necesario programar una selección y colocación del catéter adecuadas antes de la primera recolección de progenitores hematopoyéticos (Toro *et al.*, 2007). Un buen acceso venoso es fundamental para el éxito de un procedimiento que facilite un flujo sanguíneo estable óptimo a través de la centrifugadora celular.

Los catéteres utilizados para los procedimientos de aféresis deben tolerar grandes fluctuaciones del volumen de sangre circulante; el acceso periférico es deseable siempre que sea

posible para minimizar la necesidad de emplear procedimientos invasivos con los pacientes. Para recolectar las células se necesitan dos puntos de acceso diferentes e independientes. Uno es para extraer la sangre y el otro para devolver la sangre al paciente de forma simultánea, con el fin de mantener un flujo continuo a través del equipo. Hay diversos dispositivos periféricos disponibles para su uso; sin embargo, para extraer sangre del paciente es preferible una aguja corta de mayor calibre adecuada al tamaño de la vena, como por ejemplo una aguja fija para diálisis de 16-17 g en una vena grande como la fosa antecubital. Para devolver la sangre al paciente pueden usarse cánulas periféricas de gran calibre, que idealmente se situarán en el otro brazo o en dispositivos venosos centrales.

En ausencia de venas periféricas adecuadas, se puede insertar un dispositivo de doble luz y gran calibre para la aféresis. Un médico experimentado puede insertarlo en la vena femoral o en la yugular interna temporalmente solo para la extracción o colocarlo y usarlo para el proceso de trasplante.

### 5.5.3 Toxicidad por citrato

Uno de los efectos adversos más frecuentes observados durante todos los procedimientos de aféresis es la toxicidad por citrato, que suele manifestarse con hipocalcemia.

El citrato de sodio se utiliza durante la aféresis para evitar que la sangre se coagule mientras la procesa el equipo. Se sabe que el citrato se une al calcio sérico ionizado y provoca hipocalcemia. Los signos y síntomas de esta complicación pueden ser:

- Sensación de quemazón.
- Entumecimiento y hormigueo en las extremidades o en la zona de alrededor de la boca.
- Contracciones musculares, tetania y temblores generalizadas.
- Calambres abdominales y náuseas.
- Temblores y escalofríos.
- En casos graves, arritmia/parada cardíaca y dolor torácico.

La toxicidad por citrato puede tratarse mediante la ralentización del flujo de la aféresis y la administración de suplementos de calcio por vía oral a los pacientes. En los casos graves,



puede administrarse un suplemento intravenoso de calcio al paciente para evitar reacciones graves como tetania, convulsiones y arritmia cardíaca. La supervisión sérica de los niveles de calcio antes de cada sesión de aféresis suele resultar de utilidad para reducir la probabilidad de hipocalcemia.

Otros efectos derivados de la toxicidad por citrato son hipomagnesemia, hipopotasemia y alcalosis metabólica. El magnesio, al igual que el calcio, es un ion bivalente unido por citrato. Los descensos de los niveles séricos de magnesio suelen ser más pronunciados y tardan más en normalizarse que las anomalías de los niveles de calcio. Los signos y síntomas de hipomagnesemia son debilidad muscular o espasmos, disminución del tono vascular y contractilidad cardíaca anormal. El aporte complementario de magnesio y potasio por vía oral e intravenosa suele ser eficaz.

### 5.5.4 Hipovolemia

En general, las recolecciones celulares de menos de 200 ml se asocian con un volumen extracorporeal bajo, y algunos pacientes experimentan síntomas de hipovolemia. Debido a las fluctuaciones en el volumen sanguíneo antes de iniciar un procedimiento, es necesario medir el pulso y la presión arterial iniciales y volver a comprobarlos continuamente a los intervalos especificados. También se recomienda controlar la hemoglobina y el hematocrito después del procedimiento. Los pacientes en riesgo de experimentar hipovolemia son los anémicos, aquellos con antecedentes de afectación cardiovascular y los niños o adultos de constitución pequeña. Las medidas preventivas tienen como objetivo minimizar el cambio de volumen extracorporeal cebando el equipo de aféresis con eritrocitos y plasma recién obtenido congelado en lugar de solución salina normal. Las manifestaciones clínicas de la hipovolemia pueden ser mareos, aturdimiento, taquicardia, hipotensión y diaforesis. Lo más preocupante es la aparición de una disritmia cardíaca que puede ser potencialmente mortal.

Es necesario interrumpir las sesiones y esperar a la remisión de los síntomas antes de proceder con las recolecciones. La hipovolemia también puede controlarse con bolos de líquido intravenoso y ralentizando la velocidad del flujo del equipo de aféresis.

### 5.5.5 Trombocitopenia

La trombocitopenia es una posible complicación observada durante las extracciones de células. Las plaquetas pueden adherirse al recipiente utilizado durante el proceso de centrifugación o agregarse en el circuito durante la recolección. La necesidad de hemograma antes de las intervenciones puede minimizar la probabilidad de hemorragia relacionada con la pérdida de plaquetas durante la aféresis. La pérdida puede analizarse e inspeccionarse mediante una evaluación del hemograma completo posterior al procedimiento. La necesidad de transfusiones antes o después de los procedimientos debe guiarse por la política local.

## 5.6 Estándares y gestión de la calidad del centro de recolección de aféresis

El Comité Conjunto de Acreditación de la ISCT Europa y la EBMT (<http://www.ebmt.org>) ofrece orientación y acreditación de las mejores prácticas y calidad a los centros que efectúan procedimientos de terapia celular con productos celulares de origen hematopoyético, incluida la recolección de células inmunoefectoras (IEC y productos celulares modificados genéticamente). La acreditación exige que el programa clínico tenga acceso al personal que cuente con formación, experiencia y competencia en el manejo de pacientes que se someten a procedimientos de terapia celular. El centro de recolección de aféresis deberá contar con la licencia, el registro o la acreditación que exijan las autoridades gubernamentales correspondientes para las actividades realizadas e incorporar un plan de gestión de la calidad que incluya y haga referencia a políticas y procedimientos normalizados de trabajo que aborden los requisitos de formación del personal para cada puesto clave del centro de recolección de aféresis. También debe incluir políticas para abordar la correcta selección alógena y autóloga, la idoneidad y la gestión antes, durante y después de los procedimientos de recolección.

### 5.6.1 Formación y competencias

Los estándares JACIE especifican las competencias básicas, y debe documentarse la evidencia de la formación en estas competencias.



Para este fin, se facilitarán evidencias de formación durante el servicio, asistencia a congresos, etc. Aunque la formación inicial supervisada resulta fácil de documentar, el mantenimiento anual de las competencias puede ser difícil de demostrar. La formación continua para el personal clínico debe reflejar su experiencia, sus competencias y sus aptitudes individuales, la orientación para el personal nuevo y la formación necesaria. Además, deben hacerse los cursos de formación oportunos para demostrar la competencia continua en la práctica.

### 5.6.2 Etiquetado y cadena de identidad

Todos los productos de terapia celular deben ser etiquetados en la fuente de la recolección por personal cualificado y competente para evitar errores de identificación, de acuerdo con la terminología normalizada ISBT 128 y siguiendo un proceso definido y validado, lo que incluye la aplicación de las etiquetas de advertencia que correspondan. A cada producto de terapia celular se le asigna un identificador único para poder rastrearlo hasta el donante, la documentación pertinente y el resultado final.

## 5.7 Fuente celular y aféresis en la población pediátrica

### Resumen

El trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) se ha convertido en un tratamiento consolidado para numerosas neoplasias malignas y enfermedades no malignas en niños. El pequeño peso corporal, el acceso venoso y los dilemas éticos que se asocian con los menores representan un reto en la población pediátrica.

### Palabras clave

Aféresis • Fuente celular • Niños • Población pediátrica • TPH

### 5.7.1 Introducción

Las indicaciones del TPH pediátrico se han ampliado considerablemente y estos cambios han fundamentado la toma de decisiones en la

planificación y el asesoramiento en atención sanitaria (Miano *et al.*, 2007; Merli *et al.*, 2019). El TPH, la inmunoterapia más antigua utilizada en la práctica clínica, sigue siendo el tratamiento de consolidación de referencia para diversas enfermedades pediátricas, como la leucemia aguda de alto riesgo/recidivante (Merli *et al.*, 2019). Sin embargo, ahora también hay un conjunto creciente de evidencias sobre el papel del TPH en los trastornos no hematológicos como las enfermedades autoinmunitarias (Sureda *et al.*, 2015).

A continuación se recolectan otras enfermedades no malignas frecuentes en pediatría que se tratan con trasplante de progenitores hematopoyéticos (Nuss *et al.*, 2011):

- *Hematológicas* (anemia aplásica grave, anemia de Fanconi, talasemia, drepanocitosis, anemia de Diamond-Blackfan, síndrome de Chédiak-Higashi, enfermedad granulomatosa crónica, neutropenia congénita).
- *Tumores sólidos* (sarcoma de Ewing, sarcoma de partes blandas, neuroblastoma y tumor de Wilms de alto riesgo o con 4CR1, sarcoma osteogénico y tumores cerebrales).
- *Inmunodeficiencia* (enfermedad por inmunodeficiencia combinada grave, síndrome de Wiskott-Aldrich, deficiencia funcional de linfocitos T).
- *Genéticas* (adrenoleucodistrofia, leucodistrofia metacromática, síndrome de Hurler, enfermedad de Hunter, síndrome de Gaucher).

### 5.7.2 Fuentes celulares en la población pediátrica

La proporción de TPH autólogos y alogénicos en la población pediátrica (29 % de autólogos) es diferente a la de los adultos (62 % de autólogos). Las fuentes de células autólogas constituyen la fuente de células primaria en el tratamiento de tumores sólidos (Passweg *et al.*, 2013).

El TPH-alo en niños y adolescentes representa más del 20 % de la actividad global del TPH-alo, con un uso particular en enfermedades congénitas y no malignas, muchas de las cuales son raras (Snowden *et al.*, 2022).

Las mejoras de la determinación de alta resolución de la compatibilidad del HLA en la identificación de donantes no emparentados, los protocolos de acondicionamiento y los cuidados de soporte para las complicaciones infecciosas y no infecciosas han reducido progresivamente la mortalidad e influido en la preferencia por el

trasplante alogénico en todos los contextos. Se ha dado un paso hacia el trasplante alogénico en una etapa más temprana del curso de las enfermedades, cuando los pacientes muestran un mejor estado funcional, en lugar de ser una “última oportunidad de curación”. La enfermedad injerto contra receptor (EICR) sigue siendo el principal factor de riesgo de los pacientes sin donantes compatibles óptimos. Las nuevas estrategias de TPH-alo deberían mejorar los resultados de los donantes alternativos no compatibles (DANC) (Snowden *et al.*, 2022).

Los progenitores hematopoyéticos para uso en trasplante pediátrico pueden recolectarse en la médula ósea (MO), la sangre periférica (PHSP) o la sangre de cordón umbilical (SCU), al igual que para la población de pacientes adultos. Cada una de estas fuentes tiene sus propias ventajas e inconvenientes, algunos de los cuales se han mencionado anteriormente. A pesar del mayor uso de sangre de cordón umbilical y periférica, la médula ósea sigue siendo la fuente del injerto de elección en el entorno pediátrico, donde los donantes no emparentados representan el 49 % de las fuentes celulares utilizadas en 2013 (Sureda *et al.*, 2015). Esto puede explicarse en parte por la mayor incidencia de trasplantados con afecciones no malignas en este grupo y el mayor riesgo de EICR crónica que se observa con la sangre periférica como fuente de progenitores hematopoyéticos (Passweg *et al.*, 2013).

La opinión clínica sobre la fuente celular óptima para el trasplante alogénico en la población pediátrica parece estar dividida. En niños y adolescentes de entre 8 y 20 años, el trasplante alogénico de un hermano con HLA idéntico con uso de progenitores hematopoyéticos de sangre periférica se asoció con una mayor mortalidad que el uso de médula ósea como fuente celular (Eapen *et al.*, 2004). Angelucci *et al.* (2014); la evidencia indica que deben evitarse los progenitores hematopoyéticos de sangre periférica debido al aumento del riesgo de EICR crónica. Por el contrario, el trabajo anterior mostró que la sangre periférica era superior a la médula ósea como fuente de progenitores hematopoyéticos para adultos y adolescentes (entre 12 y 55 años) (Bensinger *et al.*, 2001).

Sin embargo, el estudio aleatorizado de Anasetti en 2012 para el Programa Nacional de Donantes de Médula Ósea (National Marrow Donor Program, NMDP)/Centro para la Investigación Internacional de Trasplantes de Sangre y Médula Ósea (Center for International Blood and Marrow Transplant Research, CIBMTR),

en el que se comparaba el uso de médula ósea de donante no emparentado con los PHSP y que incluía pacientes pediátricos, no halló diferencias significativas en la mortalidad entre los receptores de PHSP y quienes recibieron la médula ósea. No obstante, según Angelucci (2012), deben evitarse los progenitores hematopoyéticos de sangre periférica debido al mayor riesgo de EICRc.

Más recientemente, se han observado un aumento y una mejora de los resultados en el número de trasplantes que recurren a donantes haploidénticos de la familia en lugar de hermanos con HLA idéntico. A esto ha contribuido la estrategia exitosa de administrar ciclofosfamida tras la infusión celular en los protocolos de acondicionamiento haploidéntico. En 2014, el número de trasplantes en EE. UU. que utilizaron donantes familiares haploidénticos superó el número total de trasplantes de cordón umbilical realizados, con el 11 % de la totalidad de los trasplantes alogénicos estadounidenses (Pasquini y Zhu 2022).

La sangre de cordón umbilical (SCU) difiere característicamente de la médula ósea en varios aspectos. La mediana de las dosis de células nucleadas totales (CNT), células CD34+ y células CD3+ por unidad de SCU es aproximadamente diez veces inferior a la del injerto de médula ósea (Moscardo *et al.*, 2004; Barker y Wagner 2003). Las indicaciones del uso de SCU como fuente de progenitores hematopoyéticos en niños son idénticas a las indicaciones de trasplantes de donantes no emparentados compatibles (Sureda *et al.*, 2015).

Sin embargo, en la actualidad, el uso de sangre de cordón umbilical parece estar disminuyendo de manera constante desde el máximo alcanzado en 2009, y ha pasado del 46 % al 32 % de la totalidad de los trasplantes de donantes no emparentados realizados en este grupo de edad (Sureda *et al.*, 2015, Merli *et al.*, 2019).

### 5.7.3 Aféresis en la población pediátrica

La experiencia con extracciones pediátricas de progenitores hematopoyéticos de sangre periférica es limitada. Las dificultades de la aféresis en niños pequeños (<20 kg) son:

- Volumen total de sangre pequeño.
- Problemas de acceso vascular.
- Inquietud con las dosis de anticoagulantes tolerables.

- Limitaciones en el volumen de producto que es seguro recolectar.

En muchos países de todo el mundo, no se permite que los niños menores de 18 años donen progenitores hematopoyéticos (PH) a receptores no emparentados (Sørensen *et al.*, 2013).

Es difícil conseguir un acceso vascular periférico adecuado en los niños pequeños y muchas veces hace falta un catéter venoso central para aféresis (5-7 F con luces de doble compensación) con los riesgos que comporta, como dolor y hemorragia. Además, a menudo este grupo de edad necesitará anestesia general o sedación consciente para la colocación del catéter, lo que conlleva riesgos adicionales. La colocación de la vía central debe realizarla un equipo de expertos con guía ecográfica o radiología intervencionista.

El equipo de aféresis debe tener en cuenta el tamaño y el tipo de catéter que dará lugar al mayor caudal durante la aféresis, así como la comodidad del paciente o el donante. Muchas veces, el catéter utilizado para la aféresis puede usarse para el acceso venoso durante la terapia en dosis altas/trasplante, la reinfusión de progenitores hematopoyéticos y las fases de recuperación. Es imprescindible contar con un equipo de expertos con formación en aféresis pediátrica para que el procedimiento resulte satisfactorio y seguro.

### 5.7.4 Diferencias clave: aféresis pediátrica frente a aféresis en adultos

#### 5.7.4.1 Cebado con eritrocitos

El cebado de los tubos de recolección de aféresis con concentrado de eritrocitos heterólogos es habitual cuando los donantes pesan menos de 20 kg para evitar los riesgos comparativos de cambio del volumen extracorporal frente a los relacionados inherentemente con el pequeño volumen total de sangre del paciente o donante pediátrico. El cebado ayuda a evitar el choque hipovolémico cuando se empieza a extraer sangre del paciente para introducirla en el equipo.

Siempre debe tenerse en cuenta el riesgo de administración de hemoderivados heterólogos en donantes sanos, como reacción a la transfusión, y el riesgo de sobrecarga del sistema en caso de reinfundirse sangre cebada por algún motivo.

Normalmente, el circuito de aféresis se ceba con eritrocitos que son compatibles, irradiados y sometidos a depleción de leucocitos.

En el entorno pediátrico, el *acontecimiento adverso* más frecuente relacionado con la aféresis es el dolor, observado después de colocar el catéter venoso central (CVC).

El dolor en el lugar de la punción es más frecuente en los donantes que necesitan una vía central (58 %) que en aquellos en los que se utiliza acceso a las venas periféricas (38 %) (Hequet, 2015).

Otros efectos secundarios notificados después de la aféresis pediátrica son:

- Formación de hematomas.
- Hipotensión y cianosis.
- Reacción alérgica a los eritrocitos.
- Trombocitopenia.

Algunos efectos secundarios más raros son:

- Febrícula durante la movilización.
- Signos hipovolémicos: taquicardia >120 (la mayoría de los casos), hipotensión, presión arterial sistólica <80 mmHg, palidez y diaforesis.
- Náuseas relacionadas con los efectos del citrato durante el procedimiento de aféresis.

En ausencia de consenso y para evitar signos y síntomas de hipocalcemia, algunos centros pediátricos administran gluconato de calcio por vía oral o lo sustituyen por una infusión continua de calcio por vía intravenosa durante el procedimiento de aféresis. Las enfermeras que realizan procedimientos pediátricos deben dominar la configuración del equipo para garantizar la anticoagulación segura y eficaz del paciente durante el procedimiento. La enfermera debe ser competente en el cebado de la sangre y el uso de concentrados de eritrocitos, diluidos o no diluidos, así como en la prevención de la hipocalcemia y el mantenimiento del balance hídrico, etc.

### 5.7.5 Aspectos éticos a tener en cuenta

La estrategia aplicada a los donantes menores difiere en muchos países. Un donante es una persona, sin importar lo pequeña que sea (Styczynski *et al.*, 2012).

Styczynski *et al.*, (2012) compararon la edad del donante y del receptor, los donantes de menor peso corporal que el receptor y, por tanto, con mayor riesgo de necesitar una transfusión de sangre, los procedimientos de aféresis adicionales, el dolor y las complicaciones cardiovasculares tras la anestesia. La mayoría de los hematólogos pediátricos que realizan trasplantes creen que es aceptable exponer a los menores a los riesgos de una donación de progenitores hematopoyéticos cuando esta ofrece una posibilidad considerable de beneficio para un familiar cercano y cuando se obtiene el consentimiento correspondiente (a menudo de los progenitores del donante y el receptor).

La cuestión clave que debe abordarse en los procedimientos infantiles es la capacidad del donante para comprender y dar su consentimiento voluntario para participar en el procedimiento. La comprensión aumenta con la edad hasta convertirse en capacidad de asentimiento y, finalmente, de consentimiento legal. Dado que la donación de progenitores hematopoyéticos puede beneficiar al receptor más que cualquier otra fuente celular, y como el procedimiento puede realizarse con riesgo limitado, la donación de hermanos pediátricos con el consentimiento de los padres se ha considerado adecuada hasta la fecha (Bitan *et al.*, 2016).

Resumen:

- Se recomienda encarecidamente la defensa y la revisión médica de los donantes por parte de un médico independiente del receptor.
- Está recomendado centrarse en evitar daños psicológicos al donante en lugar de predecir si la donación le beneficiará psicológicamente.
- Los donantes pediátricos pueden tenerse en cuenta para las investigaciones que conlleven un riesgo mínimo por encima del que presenta el procedimiento habitual o los estudios que buscan mejorar la seguridad y la eficacia del proceso de donación.
- Los donantes con afecciones médicas que puedan aumentar el riesgo de complicaciones asociadas con la donación no deben considerarse nunca aptos para la donación.
- Para empezar, no se debe proceder a la tipificación del tejido del antígeno leucocitario humano en posibles donantes con motivos médicos/psicológicos para no donar (Bitan *et al.*, 2016).

## 5.7.6 Riesgos y beneficios psicosociales

El principal beneficio para el donante es el valor psicosocial de ayudar a un hermano u otros familiares cercanos. Este beneficio puede aumentar incluso si el trasplante no tiene éxito, porque el donante y la familia al menos están seguros de “haberlo intentado todo”. Hay publicaciones, escasas pero cada vez más numerosas, sobre los riesgos y los daños psicosociales derivados de la donación de progenitores hematopoyéticos por parte de niños. Los datos revelan que muchos niños experimentan la angustia relacionada con su papel como donantes. Numerosos donantes pediátricos creen que no tienen elección y se sienten poco preparados para los procedimientos; además, describen la sensación de ser responsables del resultado del trasplante del receptor (Weisz 1996). La seguridad y el bienestar del donante son aspectos a tener muy en cuenta para la comunidad de trasplantes, especialmente en el caso de donantes hermanos de jóvenes receptores que son niños y, por tanto, no pueden dar su pleno consentimiento (Bitan 2016).

## Bibliografía

- Angelucci E, Matthes-Martin S, Baronciani D, Bernaudin F, Bonanomi S, Cappellini MD, Dalle JH, Di Bartolomeo P, de Heredia CD, Dickerhoff R, Giardini C. Hematopoietic stem cell transplantation in thalassemia major and sickle cell disease: indications and management recommendations from an international expert panel. *Haematologica*. 2014;99(5):811.
- Anasetti C, Logan BR, Lee SJ, Waller EK, Weisdorf DJ, Wingard JR, Cutler CS, Westervelt P, Woolfrey A, Couban S, Ehninger G, Johnston L, Maziarz RT, Pulsipher MA, Porter DL, Mineishi S, McCarty JM, Khan SP, Anderlini P, Bensinger WI, Leitman SF, Rowley SD, Bredeson C, Carter SL, Horowitz MM, Confer DL. Peripheral-blood stem cells versus bone marrow from unrelated donors. *N Engl J Med*. 2012;367:1487–96. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1203517>.
- Ballen K, Gluckman E, Broxmeyer H. Umbilical cord blood transplantation: the first 25 years and beyond. *Blood*. 2013;122(4):491–8.

- Barker JN. Availability of cord blood extends allogeneic hematopoietic stem cell transplant access to racial and ethnic minorities. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2010;16(11):1541–8. <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1083879110003502>
- Barker JN, Wagner WJ. Umbilical-cord blood transplantation for the treatment of cancer (review). *Nat Rev Cancer.* 2003;3(7):526–32.
- Bensinger WI, Martin PJ, Storer B, Clift R, Forman SJ, Negrin R, Kashyap A, Flowers ME, Lilleby K, Chauncey TR, Storb R. Transplantation of bone marrow as compared with peripheral-blood cells from HLA-identical relatives in patients with hematologic cancers. *New England Journal of Medicine.* 2001;344(3):175–181.
- Bitan M, van Walraven SM, Worel N, Ball LM, Styczynski J, Torradabella M, Witt V, Shaw BE, Seber A, Yabe H, Greinix HT, Peters C, Gluckman E, Rocha V, Halter J, Pulsipher MA. Determination of eligibility in related pediatric hematopoietic cell donors: ethical and clinical considerations. Recommendations from a working Group of the Worldwide Network for blood and marrow transplantation association. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2016;22(1):96–103.
- Brando B, Barnett D, Janossy G, et al. Cytofluorimetric methods for assessing absolute numbers of cell subsets in blood. European working group on clinical cell analysis. *Cytometry.* 2000;42(6):327–46.
- British Society of Blood and Marrow Transplantation and Cellular Therapy (2022) Indications table available at <https://bsbmtct.org/indications-table>. Accessed October 2022.
- Eapen M, Horowitz MM, Klein JP, Champlin RE, Loberiza Jr FR, Ringdén O, Wagner JE. Higher mortality after allogeneic peripheral-blood transplantation compared with bone marrow in children and adolescents: the Histocompatibility and Alternate Stem Cell Source Working Committee of the International Bone Marrow Transplant Registry. *J Clin Oncol.* 2004; 22(24):4872–80.
- FACT-JACIE (2021) International Standards for Hematopoietic Cellular Therapy Product Collection, Processing, and Administration, Eighth Edition.
- Gottschalk A, Van Aken H, Zenz M, Standl T. Is anesthesia dangerous? *Dtsch Arztebl Int.* 2011;108(27): 469–74.
- Giralt S, Costa L, Schriber J, Persio D, Maziarz R, et al. Optimizing Autologous stem cell mobilisation strategies to improve patient outcomes: consensus guidelines and Recommendations. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2014;20(3):295–308.
- Klaus J. Effect of CD34. Cell dose on hematopoietic reconstitution and outcome in 508 patients with multiple myeloma undergoing autologous peripheral blood stem cell transplantation. *Eur J Haematol.* 2007;78(1):21–8.
- Haematopoietic stem cell mobilisation and apheresis: a practical guide for nurses and other allied health care professionals (EBMT NG), 2009.
- Hequet OJ. Hematopoietic stem and progenitor cell harvesting: technical advances and clinical utility. *J Blood Med.* 2015;6:55–67.
- Henriksson M, Newman E, Witt V, Derfler K. Leitner et al adverse events in apheresis: an update of the WAA registry data. *Transfus Apher Sci.* 2016;54:2–15.
- Korell F, Laier S, Sauer S, Veelken K, Hennemann H, Schubert ML, Sauer T, Pavel P, Mueller-Tidow C, Dreger P, Shmitt M, Scmitt A. Current challenges in providing good Leukaphereis products for manufacturing of CAR-T cells for patients with Relapsed/refractory NHL or ALL. *Cells.* 2020;9:1225.
- Korbling M, Anderlini P. Peripheral blood stem cell versus bone marrow all transplantation: does the source of haemopoietic stem cells matter? Review article. *Blood.* 2001;98(10):2900–80. <https://doi.org/10.1182/blood.V98.10.2900>.
- Merli P, Algeri M, Del Bufalo F, Locatelli F. Hematopoietic stem cell transplantation in pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Curr Hematol Malig Rep.* 2019;14(2):94–105. <https://doi.org/10.1007/s11899-019-00502-2>.
- Miano M, Labopin M, Hartmann O, Angelucci E, Cornish J, Gluckman E, Locatelli F, Fischer A, Egeler RM, Or R, Peters C, Ortega J, Veys P, Bordigoni P, Ior AP, Niethammer D, Rocha V, Dini G. Haematopoietic stem cell transplantation trends in children over the last three decades: a survey by the paediatric diseases working party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation for the Paediatric diseases working Party of the European Group for blood and marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2007;39:89–99. <https://doi.org/10.1038/sj.bmt.1705550>.
- Miller J, Perry E, Price T, Bolan C, et al. Recovery and safety profiles of marrow and PBSC donors: experience of the National Marrow Donor Program. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2008;14(9 suppl):29–36.
- Moscardo F, Sanz GF, Sanz MA. Unrelated-donor cord blood transplantation for adult haematological malignancies (review). *Leuk Lymphoma.* 2004;45(1):11.
- National Marrow Donor Programme n.d.. Available at: <https://bethematch.org/>
- Nuss S, Barnes Y, Fisher V, Olson E, Skeens M. Hematopoietic cell transplantation. In: Baggott C, Fochtman D, Foley GV, Kelly KP, editors. *Nursing care of children and adolescent with cancer and blood disorders.* 4th ed. APHON Association of Pediatric Hematology/Oncology Nurses; 2011. p. 405–66.
- Olivieri A, Marchetti M, Lemoli R, et al. Proposed definition of “poor mobilizer” in lymphoma and multiple myeloma: an analytic hierarchy process by ad hoc working group Gruppo Italiano trapianto di Midollo Osseo. *Bone Marrow Transplant.* 2012;47(3):342–51.
- Pasquini MC, Zhu X 2022. CIBMTR. Summary slides – HCT trends and survival data current uses and outcomes of hematopoietic stem cell transplantation: CIBMTR summary slides. Available <http://www.cibmtr.org>. Accessed October 2022.
- Passweg JR, Baldomero H, Bregni M, Cesaro S, Dreger P, Duarte RF, Falkenburg JH, Kröger N, Farge-Bancel D, Gaspar HB, Marsh J, Mohty M, Peters C, Sureda A, Velardi A, Ruiz de Elvira C, Madrigal A, European



- Group for Blood and Marrow Transplantation. Hematopoietic SCT in Europe: data and trends in 2011. *Bone Marrow Transplant.* 2013;48(9):1161–7. <https://doi.org/10.1038/bmt.2013.51>.
- Pierelli L, Perseghin P, Marchetti M, et al. Best practice for peripheral blood progenitor cell mobilization and collection in adults and children: results of a Società Italiana Di Emaferesi e Manipolazione Cellulare (SIDEM) and Gruppo Italiano Trapianto Midollo Osseo (GITMO) consensus process. *Transfusion.* 2012;52(4):893–905.
- Pusic I, Jiang SY, Landua S, Uy GL, Rettig MP, Cashen AF, Westervelt P, Vij R, Abboud CN, Stockerl-Goldstein KE, Sempek DS, Smith AL, DiPersio J. Impact of mobilization and remobilization strategies on a sufficient stem cell yields for autologous transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2008;14(9):1045–56.
- Qayed M, McGuiirk J, Myers G, Parameswaran V, Waller E, et al. Leukapheresis guidance and best practices for optimum chimeric antigen receptor T cell manufacture. *Cytotherapy.* 2022;24:869–78. <https://doi.org/10.1016/j.jcyt.2022.05.003>.
- Ruggeri A, Labopin M, Sanz G, et al. Comparison of outcomes after unrelated cord blood and unmanipulated haploidentical stem cell transplantation in adults with acute leukemia. *Leukemia.* 2015;29(9):1891–900. Epub 2015 Apr 17
- Schoemans H, Theunissen K, Maertens J, et al. Adult umbilical cord blood transplantation: a comprehensive review. *Bone Marrow Transplant.* 2006;38:83–93.
- Snowden JA, Sánchez-Ortega I, Corbacioglu S, et al. Indications for haematopoietic cell transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe, 2022. *Bone Marrow Transplant.* 2022;57:1217–39. <https://doi.org/10.1038/s41409-022-01691-w>.
- Sörensen J, Jarisch A, Smorta C, Köhl U, Bader P, Seifried E, Bönig H. Pediatric apheresis with a novel apheresis device with electronic interface control. *Transfusion.* 2013;53(4):761–5.
- Styczynski J, Balduzzi A, Gil L, Labopin M, Hamladji R, Markt S, Akif Yesilipek M, Fagioli F, Ehlert K, Matulova M, Dalle J-H, Wachowiak J, Miano M, Messina C, Diaz MA, Vermynen C, Eyrich M, Badell I, Dreger P, Gozdzik J, Hutt D, Rascon J, Dini G, Peters C. Risk of complications during hematopoietic stem cell collection in pediatric sibling donors: a prospective European Group for Blood and Marrow Transplantation Pediatric Diseases Working Party study. *Blood.* 2012;119(12):2935–42.
- Sureda A, Bader P, Cesaro S, Dreger P, Duarte RF, Dufour C, Falkenburg JH, Farge-Bancel D, Gennery A, Kröger N, Lanza F, Marsh JC, Nagler A, Peters C, Velardi A, Mohty M, Madrigal A. Indications for Allo- and auto-SCT for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe, 2015. *Bone Marrow Transplant.* 2015;50(8):1037–56. Epub 2015 Mar 23
- Toro JJ, Morales M, Loberiza F, Ochoa-Bayona JL, Freytes CO. Patterns of use of vascular access devices in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation: results of an international survey. *Support Care Cancer.* 2007;15:1375–83.
- Weisz VR. Risks and benefits of pediatric bone marrow donation: a critical need for research. *Behav Sci Law.* 1996;14(4):375–91. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9156419>
- World Marrow Donor Association 2022. WMDA recommendations for donor selection. Accessed 10 2022 [www.wmda.info](http://www.wmda.info)
- Zhang C, Liu J, Zhong JF, Shang X. Engineering CAR-T cells. *Biomarker Res.* 2017;5:22.

**Open Access** Este capítulo cuenta con una licencia según los términos de la Creative Commons Attribution 4.0 International License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), que permite usar, compartir, adaptar, distribuir y reproducir el material en cualquier medio o formato, siempre y cuando se mencione debidamente al autor o los autores originales y la fuente, se incluya un enlace a la licencia Creative Commons y se indique si se han realizado cambios.

Las imágenes u otros materiales de terceros presentes en este capítulo se incluyen en la licencia de Creative Commons del capítulo, a menos que se indique lo contrario en una mención al material. Si hay material no incluido en la licencia de Creative Commons del capítulo y su uso previsto no está permitido por la normativa legal o excede el uso permitido, deberá obtener el permiso directamente del titular de los derechos de autor.





# Principios del esquema de acondicionamiento y la infusión celular

## 6

Sara Zulu y Michelle Kenyon

### Resumen

Antes del trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH), se utiliza un esquema de acondicionamiento para eliminar la enfermedad, crear espacio para el injerto y para la inmunosupresión. El esquema de acondicionamiento consiste en combinaciones de quimioterapia, radioterapia o inmunoterapia y se puede administrar en los días inmediatamente anteriores y, a veces, en los días inmediatamente posteriores a la infusión celular. La irradiación corporal total (ICT) se utiliza de forma habitual como parte de los protocolos de acondicionamiento previos al TPH alogénico y es capaz de actuar en lugares protegidos a los que no llegan algunos fármacos. El tratamiento con inmunoterapia aprovecha las defensas naturales del organismo para combatir el cáncer integrando componentes del sistema inmunológico. El esquema de acondicionamiento puede tener efectos secundarios agudos y crónicos que varían en función de la intensidad del acondicionamiento. Las implicaciones para los cuidados de enfermería incluyen la información y la educación terapéutica dirigida al paciente, las evaluaciones de la toxicidad, una supervisión estrecha y planes de actuación protocolizados y basados en la evidencia. La infusión de progenitores hematopoyéticos

suele ser un procedimiento seguro, pero puede dar lugar a reacciones adversas que van desde enrojecimiento y náuseas hasta una anafilaxia potencialmente mortal. Debe haber directrices escritas para la administración de productos de terapia celular, y las enfermeras deben haber recibido formación y haber logrado la competencia necesaria para administrar progenitores hematopoyéticos de forma segura.

### Palabras clave

Trasplante de progenitores hematopoyéticos · TPH · Esquema de acondicionamiento · Quimioterapia · Irradiación corporal total · ICT · Inmunoterapia · Infusión de progenitores hematopoyéticos

## 6.1 Acondicionamiento

En el trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH), el esquema de acondicionamiento es fundamental para la preparación o el “acondicionamiento” del paciente para el trasplante. Los tres objetivos principales del esquema de acondicionamiento son:

1. Eliminación de la enfermedad
2. Creación de “espacio” en la médula ósea para el injerto de los progenitores hematopoyéticos del donante
3. Inmunosupresión para reducir el riesgo de rechazo de las células del donante por parte de las células del receptor

Los esquemas de acondicionamiento consisten en combinaciones de quimioterapia, radioterapia o inmunoterapia para crear diferentes protocolos. El objetivo de los protocolos de acondicionamiento es reducir la recaída y el rechazo, y se pueden ajustar para disminuir la toxicidad relacionada con el tratamiento. Los

S. Zulu

Cancer Services, Royal Free Hospital, Londres, Reino Unido

Correo electrónico: [sara.zulu@nhs.net](mailto:sara.zulu@nhs.net)

M. Kenyon (✉)

Department of Haematological Medicine, King's College Hospital NHS Foundation Trust, Londres, Reino Unido

Correo electrónico: [michelle.kenyon@nhs.net](mailto:michelle.kenyon@nhs.net)

© El (los) autor(es) 2023

M. Kenyon, A. Babic (eds.), *The European Blood and Marrow Transplantation Textbook for Nurses*, [https://doi.org/10.1007/978-3-031-23394-4\\_6](https://doi.org/10.1007/978-3-031-23394-4_6)

**Tabla 6.1** Ejemplos de protocolos mieloablativos, no mieloablativos y de intensidad reducida

Mieloablativos	No mieloablativos	Intensidad reducida
Bu/Cy/Mel (busulfán, ciclofosfamida, melfalán)	Flu/Cy/ATG (fludarabina, ciclofosfamida, ATG)	Flu/Bu (fludarabina, busulfán)
ICT/TT/Cy (ICT, tiotepa, ciclofosfamida)	Flu/ICT (fludarabina, ICT)	Flu/Mel (fludarabina, melfalán)
Ara-C/VP/ICT (citarabina, etopósido, ICT)	ILT/ATG (irradiación linfoide total, ATG)	Flu/Ara-C (fludarabina, citarabina)

Adaptado de EBMT (2021)

componentes, los días de administración y las dosis pueden depender de la enfermedad y del tipo de donante del trasplante. Otros factores a tener en cuenta a la hora de decidir el protocolo de acondicionamiento óptimo son la edad del paciente, las comorbilidades y los tratamientos previos que podrían influir en el riesgo de toxicidad. Los protocolos de acondicionamiento mieloablativo (MA) son los más intensos y tóxicos y, aunque aún se utilizan con frecuencia, ahora también disponemos de protocolos de acondicionamiento no mieloablativo (no MA) y de intensidad reducida (reduced intensity conditioning, RIC). Son menos tóxicos y, por tanto, están mejor diseñados para quienes no toleran o no necesitan protocolos MA. Además, la valoración y la investigación continua de la quimioterapia del acondicionamiento han respaldado la acreditación de la ciclofosfamida postrasplante como vehículo para facilitar el injerto en los trasplantes de donantes emparentados haploideénticos sin la amplia EICR que se asociaba previamente a la estrategia haplo (Luznik *et al.*, 2008).

En la tabla 6.1 se ofrecen ejemplos de algunos de los protocolos de uso más frecuente adaptados de EBMT Handbook (Carreras *et al.*, 2019)

## 6.2 Quimioterapia

Las células en división, como los progenitores hematopoyéticos de la médula ósea, proliferan y se replican para conservar su función. La quimioterapia citotóxica actúa destruyendo las células que se dividen con rapidez, incluidas las células malignas. Esto se consigue evitando que las células se dividan o causando la muerte celular (apoptosis) durante diferentes fases del ciclo celular.

El ciclo celular consta de cinco fases:

1. Fase G0: Es la fase de reposo, que puede durar meses.

2. Fase G1: Es la fase de crecimiento, en la que se produce la síntesis de ARN y proteínas.
3. Fase S: El ADN se replica de modo que, cuando la célula se divide, la nueva célula tendrá una copia de la información genética. Esta fase dura de 18 a 20 h.
4. Fase G2: Tiene lugar una mayor síntesis de proteínas que prepara para la célula para la mitosis; esta fase dura entre 2 y 10 h.
5. Fase M: La célula se divide en dos células nuevas. Esta fase dura unos 30-60 minutos.

Hay tres maneras diferentes de clasificar los fármacos de quimioterapia: según la actividad en el ciclo celular, el grupo químico o el mecanismo de acción. Este capítulo se centra en la clasificación del mecanismo de acción que se resume en la tabla 6.2 que aparece a continuación.

### 6.2.1 Quimioterapia combinada

Tal y como se ha mencionado anteriormente, todas las células pasan por cinco fases durante el ciclo celular. Algunas quimioterapias citotóxicas actúan en una única fase del ciclo, mientras que otros no son específicos de una fase. En combinaciones de fármacos citotóxicos como las utilizadas en el acondicionamiento previo al TMO, es lógico atacar varias fases del ciclo de replicación celular para evitar que se produzcan mutaciones y resistencias. La quimioterapia combinada permite la máxima destrucción celular, ya que cada fármaco aborda las células de forma independiente en diferentes etapas del ciclo celular. Si el uso de los fármacos quimioterápicos no amplifica las toxicidades, es posible administrar la dosis óptima sin un alto grado de toxicidades. Por tanto, se puede optar por el uso de una quimioterapia combinada con diferentes mecanismos de acción y toxicidades no solapadas para reducir la resistencia y la toxicidad (Amjad *et al.*, 2022).

**Tabla 6.2** Fármacos utilizados habitualmente en los protocolos de acondicionamiento

Clasificación citotóxica	Mecanismo de actuación	Ejemplos
Agentes alquilantes	Evitan la replicación sustituyendo grupos alquilo por átomos de hidrógeno en las células. Esto inhibe la replicación y la transcripción del ADN	Melfalán Ifosfomida Busulfán
Antimetabolitos	Estos fármacos alteran el metabolismo celular, lo que provoca alteración del ADN y apoptosis. Actúan en la fase S del ciclo celular	Metotrexato Citarabina Fludarabina
Fármacos antimicrotubulares	Inhiben la síntesis de ARN y ADN e inhiben la reparación del ADN, lo que bloquea la síntesis de ADN y ARN	Daunorubicina Doxorubicina
Epipodofilotoxinas	Estos fármacos provienen de la raíz de la planta de la mandrágora y actúan en las fases G2 y S, interfiriendo en la reacción enzimática de la topoisomerasa II	Etopósido
Alcaloides de la vinca	Son extractos de la planta de la vincapervinca. Se unen a las proteínas microtubulares y provocan apoptosis, principalmente en la fase M	Vincristina Vinblastina

Adaptado de Amjad *et al.*, (2022)

Para comprender los principios de la quimioterapia del acondicionamiento, es importante entender las estrategias de administración de quimioterapia y el papel que desempeñan en la consecución de los resultados previstos.

## 6.2.2 Ciclos y pautas

La quimioterapia se administra en ciclos de acuerdo con una pauta, con el fin de permitir la recuperación de la médula ósea y el sistema inmunológico tras la administración (Brown y Cutler 2012; Grundy 2006). Se espera que el tiempo de recuperación de las células malignas sea mayor que el de las células normales. De esta manera, al tener un tratamiento pautado, las células “normales” pueden recuperarse de la toxicidad, mientras que las células malignas se reducirán con ciclos de tratamiento continuos. La administración de quimioterapia en ciclos ofrece la posibilidad de usar una mayor dosis de fármacos durante un breve periodo de tiempo.

En el tratamiento de la leucemia y el linfoma, la quimioterapia se divide normalmente en diferentes fases:

- **Inducción:** el primer objetivo del tratamiento es lograr la remisión. La quimioterapia se administra para erradicar las células malignas.
- **Consolidación (intensificación):** una vez lograda la remisión, se administra más tratamiento para prevenir la recidiva de las células malignas. La quimioterapia de consolidación puede consistir en radioterapia o trasplante de progenitores hematopoyéticos.
- **Mantenimiento:** el tratamiento se administra para “mantener” la remisión y evitar la recaída.

El tratamiento de mantenimiento puede consistir en quimioterapia, hormonoterapia o terapia dirigida.

## 6.2.3 Formas de administración

La terapia citotóxica puede administrarse por diferentes vías. Las cuatro más utilizadas en el TPH son:

1. **Intravenosa (I.V.):** se trata de la vía de administración más frecuente en el TPH. El fármaco se administra directamente en el torrente circulatorio a través de una cánula o un dispositivo de acceso venoso central. Los riesgos de la administración I.V. incluyen extravasación y flebitis química (reacción química que provoca induración o formación de cordón fibroso).
2. **Subcutánea:** se administra en forma de inyección bajo la piel. Los riesgos incluyen irritación del tejido circundante, traumatismo (que podría deberse a un recuento bajo de plaquetas) o infección.
3. **Oral:** esta vía suele ser autoadministrada. Es importante que el paciente sea capaz de tragar, tenga la destreza manual suficiente y cumpla con el tratamiento. Los riesgos que incluyen vómitos después de la administración de una dosis, pueden reducir la biodisponibilidad.
4. **Intratecal (IT):** se trata de la administración mediante punción lumbar en el líquido cefalorraquídeo para tratar o prevenir enfermedades del sistema nervioso central (SNC). La administración intratecal puede ser mortal si se utiliza un fármaco citotóxico incorrecto, por ejemplo, alcaloides de la vinca.

Se han publicado directrices nacionales para la administración segura de quimioterapia IT.

### 6.2.4 Efectos secundarios e implicaciones en los cuidados de enfermería

- Los efectos secundarios de la quimioterapia pueden ser agudos o crónicos.
- La quimioterapia no solo destruye las células malignas, sino también las células “normales” que se dividen rápidamente. Las células “normales” que se ven afectadas con mayor frecuencia son las células de la médula ósea, los folículos pilosos, la mucosa del tubo digestivo y la piel, las células responsables de la fertilidad y las células germinales.
- Las implicaciones en los cuidados de enfermería incluyen la información y educación terapéutica dirigida al paciente, las evaluaciones de la toxicidad, una supervisión estrecha y los planes de acción.
- En los capítulos 10 y 11 se describen en más detalle las complicaciones agudas y los cuidados de soporte.

## 6.3 Radioterapia

En el TPH, la radioterapia se utiliza como parte del tratamiento del linfoma, como profilaxis y tratamiento de la enfermedad y como tratamiento paliativo para el mieloma y el linfoma. La radioterapia emplea radiación ionizante para controlar o eliminar las células malignas.

### 6.3.1 Irradiación corporal total

La irradiación corporal total (ICT), junto con la quimioterapia a dosis altas, ayuda a eliminar la leucemia, el linfoma o las células de mieloma en la médula ósea. Esto permite al paciente entrar en la fase de preparación para recibir los progenitores hematopoyéticos del donante como parte de la etapa de recuperación del tratamiento.

La ICT se utiliza comúnmente como parte de los protocolos de acondicionamiento mieloablativo, de intensidad reducida y no mieloablativos previos al TPH. Además de eliminar la enfermedad, del efecto inmunosupresor y de crear espacio para que

injerter las células del donante, la ICT es capaz de actuar en lugares protegidos, como el SNC o las gónadas, a los que no llegan algunos fármacos.

La mayoría de los centros utilizan un acelerador lineal como fuente de radiación. Los pacientes se colocan de lado o en posición lateral a una distancia calculada del equipo. La ICT se administra en varias dosis y pautas. La dosis puede ser única (dosis total de 1-8 Gy), fraccionada (dosis total de 10-14 Gy a lo largo de 3 días) o hiperfraccionada (dosis total de 14-15 Gy a lo largo de 4 días). Al igual que las pautas de la quimioterapia, las dosis fraccionadas de ICT minimizan la toxicidad (Carreras *et al.*, 2019).

Algunos centros utilizan bloques de protección de plomo para proteger partes del cuerpo como los pulmones y los ojos; sin embargo, la protección de los órganos podría servir como defensa para las células leucémicas, por lo que muchos centros optan por no hacerlo.

### 6.3.2 Efectos secundarios e implicaciones en los cuidados de enfermería

Los efectos secundarios de la ICT pueden ser agudos o crónicos. Dado que la ICT se administra normalmente en combinación con quimioterapia, puede resultar complicado diferenciar la causa de las toxicidades. Los efectos secundarios inmediatos de la ICT son la aplasia medular, alopecia, náuseas, vómitos, inflamación de la parótida y eritema.

Los efectos secundarios crónicos de la ICT son cataratas, infertilidad y neumonitis intersticial. Las implicaciones en los cuidados de enfermería se refieren a la información y educación terapéutica dirigida al paciente, las evaluaciones de la toxicidad, una supervisión estrecha y los planes de acción (Carreras *et al.*, 2019).

En los capítulos 9 y 10 se describen en más detalle las complicaciones agudas y los cuidados de soporte.

## 6.4 Anticuerpos monoclonales en el esquema del acondicionamiento

Hay dos fármacos principales que pueden utilizarse para actuar en los linfocitos T antes de la infusión celular para facilitar el injerto y reducir el riesgo de EICR.

El **alemtuzumab**, también denominado CAMPATH-1H, es un anticuerpo monoclonal humanizado dirigido contra el antígeno CD52 de los linfocitos (linfocitos T) para reducir los linfocitos T del donante y el receptor con el fin de prevenir la enfermedad injerto contra receptor y el rechazo del injerto.

La **globulina antitimocítica (ATG)** es una importante estrategia para reducir *in vivo* los linfocitos T que disminuye el riesgo de enfermedad injerto contra receptor en el aloinjerto de un donante HLA compatible o no compatible.

Sin embargo, aunque estas estrategias actúan de forma eficaz sobre los linfocitos T alorreactivos, lo hacen a expensas de aumentar potencialmente el riesgo de infecciones posteriores al trasplante de progenitores hematopoyéticos y retraso de la reconstitución inmune (Nishihori *et al.*, 2016).

---

## 6.5 Consideraciones pediátricas

### 6.5.1 Acondicionamiento

Hay diferencias entre el acondicionamiento de los pacientes adultos y pediátricos. Por lo general, los niños toleran los efectos secundarios mejor que los adultos y con ellos se pueden utilizar dosis más elevadas. Por otro lado, los protocolos de acondicionamiento afectan al crecimiento y al desarrollo endocrino del niño.

Los estudios realizados hasta la fecha indican que el acondicionamiento de intensidad reducida (RIC) en el trasplante de progenitores hematopoyéticos puede tener un papel importante en el tratamiento de los niños con inmunodeficiencias primarias: estos esquemas pueden utilizarse sin producir una toxicidad grave en pacientes con infecciones previas al trasplante o enfermedad pulmonar o hepática grave. El RIC se ha convertido en un tratamiento de referencia y ha ampliado la oferta de trasplante alogénico a muchos pacientes que anteriormente se consideraban no aptos para este procedimiento (Chiesa y Veys 2014).

Los esquemas de tratamiento específicos de la enfermedad se describen en el EBMT Handbook (capítulo 13) (Carreras *et al.*, 2019). Los efectos secundarios de la quimioterapia y la radioterapia se analizan con más detalle en este manual, dentro del capítulo 8.

### 6.5.2 Quimioterapia

En general, los niños toleran mejor los efectos secundarios que los adultos, por lo que se pueden usar dosis totales más elevadas (Satwani *et al.*, 2008).

Al tratar a pacientes pediátricos, la prescripción depende de la superficie corporal (SC) en mg/m<sup>2</sup> o mg/kg, para cuyo cálculo se usarán *el peso y la estatura recientes*.

### 6.5.3 Irradiación corporal total

La ICT tiene efectos secundarios graves cuando se administra a niños y adolescentes, y debe evitarse siempre que sea posible. El riesgo de neoplasias malignas secundarias es considerablemente mayor en comparación con el acondicionamiento basado en fármacos. La mayoría de los equipos utilizan protocolos de acondicionamiento que no incluyen ICT (Carreras *et al.*, 2019).

Cuando se utiliza la ICT, se administra habitualmente en fracciones (dos dosis al día) para minimizar los efectos secundarios.

Los pacientes pediátricos necesitan una preparación adecuada a su edad para la administración de la radioterapia. Esto puede hacerlo un terapeuta de juegos, pero, de no haberlo, debe encargarse una enfermera. Cuando sea posible, la preparación debe iniciarse con mucha antelación para que el paciente y los progenitores puedan formular preguntas. Los niños pueden elegir escuchar música o cuentos mientras reciben la ICT. La inmovilización es un requisito previo para la exactitud de la radioterapia, por lo que los niños más pequeños necesitan anestesia.

---

## 6.6 Infusión celular

Los procesos y procedimientos de infusión celular son en gran medida los mismos en adultos y niños y se analizan juntos en este capítulo.

Los progenitores hematopoyéticos (PH) pueden obtenerse del paciente (autólogos) o de un donante (alogénicos o de sangre de cordón umbilical).

Los PH procedentes del paciente casi siempre se obtienen de sangre periférica durante la aféresis (véase el capítulo 5).

Los PH procedentes de donante pueden obtenerse en sangre periférica (aféresis), médula ósea o cordón umbilical.

Tras la recolección, los PH se pueden conservar mediante criopreservación. El dimetilsulfóxido (DMSO) es un criopreservante de uso frecuente en el almacenamiento de PH.

Antes de comenzar el esquema del acondicionamiento, es necesario confirmar y documentar la idoneidad del donante de TPH o de la disponibilidad del producto de terapia celular para garantizar que el esquema del acondicionamiento vaya seguido de la infusión del producto celular previsto. La única excepción es la infusión de linfocitos de donante, aunque evidentemente sigue siendo necesario confirmar la fecha de la donación y de la disponibilidad del producto para planificar la infusión al paciente. En esta sección se describen los principios básicos que deben seguirse para una infusión segura. Sin embargo, cada centro tiene su propio procedimiento normalizado de trabajo (PNT) que debe consultarse como guía local.

Las dos categorías principales de productos son los productos en fresco o los criopreservados, y en cada una de ellos se han de tener en cuenta aspectos diferentes.

Hay unos requisitos mínimos de documentación. Los documentos deben estar firmados y debe haber copias archivadas o escaneadas en la historia clínica del paciente:

- Prescripción: La prescripción del producto celular indicará el número de bolsas que se deben infundir
- Registro de infusión celular: Cada infusión de producto debe documentarse en un registro de infusión celular u hoja de trabajo con la información del producto celular, la duración de la infusión de cada bolsa o unidad y los problemas de infusión a pie de cama o los efectos secundarios observados por la enfermera.

Antes de comenzar la infusión celular, deben darse varios pasos de preparación a pie de la cama del paciente. La siguiente lista es un ejemplo del equipo necesario; cada centro tendrá su propia lista de comprobación para garantizar que se haya realizado la preparación correcta.

Manguito automático para la presión arterial	Bolsa de 250 ml de solución salina normal (bolsa de 500 ml si el paciente va a recibir más de 5 bolsas del producto)
Monitor de saturación del O <sub>2</sub>	Sistema en Y para la infusión de hemoderivados con filtro de 170 micras
O <sub>2</sub> y cánulas nasales	Carro de parada

Ejemplo de los equipos incluidos en los procedimientos entre los profesionales de enfermería de la unidad de trasplantes y el laboratorio de progenitores hematopoyéticos

### **PROCEDIMIENTO de preparación del paciente para la enfermera**

- El día de la infusión celular, póngase en contacto con el laboratorio de progenitores hematopoyéticos para confirmar la hora de la infusión celular (esta puede depender de la eliminación de la quimioterapia o de la llegada de las células en caso de infusión de células recién obtenidas de un donante no emparentado)
- Administre la premedicación según el protocolo
- Purgue el sistema mediante una de las conexiones en Y con solución salina normal y conecte el sistema a la luz de mayor calibre del Dispositivo de Acceso Venoso Central del paciente. (DAVC)
- Registre la saturación de oxígeno, el pulso, la presión arterial y la temperatura iniciales
- Una vez que el producto llega a la unidad, una enfermera comprueba el registro de infusión o la hoja de trabajo que acompaña a las células para verificar la información del paciente, con las observaciones del paciente, el paciente y la pulsera identificativa del paciente

### **PROCEDIMIENTO de preparación para el técnico de laboratorio de progenitores hematopoyéticos**

- Prepare el contenedor seco de nitrógeno para el transporte y el baño de agua fuera de la habitación del paciente.
- El técnico de progenitores hematopoyéticos verifica el producto de terapia celular con la enfermera o el médico



**Infusión: Puntos clave**

*En caso de productos criopreservados, descongele una única bolsa cada vez*

*Una vez finalizada la descongelación, inspeccione visualmente la bolsa y el contenido*

*Infunda las células rápidamente después de la descongelación para optimizar la viabilidad y documente la hora de inicio y finalización de la infusión de cada bolsa en el registro de infusión celular con el objetivo de acabar cada bolsa en <10 minutos*

*Monitorice las constantes vitales durante la infusión celular y continúe la monitorización después de la infusión*

**6.6.1 Reacciones adversas**

*Una reacción adversa se define como una respuesta nociva y no intencionada que se sospecha o se demuestra que está causada por la recolecta o la administración de un producto de terapia celular o por el propio producto (EBMT 2021).*

En general, la infusión de progenitores hematopoyéticos es un procedimiento seguro, pero puede dar lugar a diversas reacciones adversas que van desde el enrojecimiento generalizado y las náuseas hasta reacciones potencialmente mortales. Es imprescindible que el equipo de atención sanitaria esté capacitado para identificar y tratar de inmediato las posibles reacciones adversas. Las enfermeras deben obtener las constantes vitales iniciales, lo que incluye la temperatura, los ruidos respiratorios, la pulsioximetría, el peso y el balance hídrico antes y durante la infusión celular.

Las posibles reacciones adversas asociadas con la infusión de progenitores hematopoyéticos varían en función de si las células se han criopreservado o se han infundido en fresco:

- *En fresco*
  - Reacción alérgica
  - Reacción hemolítica a la transfusión
  - Sobrecarga de líquidos
  - Microembolias pulmonares
  - Infección
- *Criopreservadas*
  - Mal sabor de boca, náuseas y vómitos (DMSO)
  - Hipertensión por arritmia

- Hemoglobinuria
- Reacción alérgica
- Reacción hemolítica a la transfusión
- Sobrecarga de líquidos
- Microembolias pulmonares
- Infección (Costa Bezerra Freire *et al.*, 2014; Tomlinson y Kline 2010; Truong *et al.*, 2016; Vidula *et al.*, 2015)

**6.6.2 Cuidados de enfermería: antes, durante y después de la infusión de progenitores hematopoyéticos****6.6.2.1 Evaluación previa a la infusión****Mantener un entorno seguro**

Asegúrese de que el paciente esté preparado y de que la habitación esté organizada de forma que haya acceso al paciente y a todo lo que se necesite, incluidos el oxígeno y la succión. Durante la infusión de progenitores hematopoyéticos, el paciente debe estar en la cama por si se produjera una reacción alérgica grave.

**Monitorización inicial**

Anote la monitorización inicial para evaluar el estado fisiológico del paciente durante la infusión y después de ésta.

**Preparación del paciente para la infusión**

Si los pacientes van a recibir células previamente criopreservadas con DMSO, se les debe administrar premedicación con antihistamínicos, antipiréticos y antieméticos. La enfermera debe describir el procedimiento, incluyendo la duración, cómo puede sentirse el paciente y qué debe comunicar a la enfermera si experimenta alguno de los efectos secundarios frecuentes. Anime al paciente a transmitirle cómo se siente durante todo el procedimiento para asegurarse de que se detecten los incidentes adversos, ofrecer tranquilidad o garantizar el control de los efectos secundarios.

**Cuidado de la vía I.V.**

Compruebe la permeabilidad de la vía I.V. En general, los pacientes que se someten a una infusión de progenitores hematopoyéticos tendrán una vía central permanente *in situ*. Los accesos venosos de uso frecuente para este tratamiento

son los PICC y el Hickman. Asegúrese de que se utilice una técnica aséptica sin contacto para prevenir el riesgo de infección.

### Uso del baño

Hable con el paciente y anímelo a usar el baño antes de iniciar el procedimiento para minimizar las interrupciones en la infusión de progenitores hematopoyéticos y también para garantizar su seguridad.

### Apoyo psicológico

El día cero puede ser un momento trascendental para alguien que necesita un trasplante de progenitores hematopoyéticos. Los pacientes pueden experimentar diversas emociones, desde euforia hasta angustia, ansiedad, vulnerabilidad e impotencia. El uso de técnicas sencillas como hablar del procedimiento, escuchar y tranquilizar puede ayudar a reducir la ansiedad del paciente.

## 6.6.2.2 Durante la infusión de progenitores hematopoyéticos

### Cuidado de la vía I.V.

Asegúrese de que se utilice una técnica aséptica sin contacto para prevenir el riesgo de infección.

### Monitorización

Debe realizarse al menos cada 10-15 min e incrementarse en caso de dudas sobre el estado del paciente durante la infusión. Las saturaciones de O<sub>2</sub> se controlan en todo momento durante la infusión. Notifique y trate los problemas a medida que surjan (es decir, en caso de descenso de las saturaciones, administre O<sub>2</sub> según lo prescrito)

### Evaluación de los posibles efectos secundarios

Los pacientes pueden presentar reacciones de leves a graves a la infusión celular. Normalmente los progenitores hematopoyéticos autólogos se criopreservan. Los pacientes pueden experimentar reacciones alérgicas, como náuseas, rubor, erupción cutánea, opresión torácica, dificultad para respirar y escalofríos. En caso de anafilaxia, siga las directrices de su centro para el tratamiento de anafilaxia. En caso de otros efectos secundarios, la infusión se puede ralentizar en función de cómo la tolere el paciente. Tranquilice al paciente y trate los efectos secundarios a medida que surjan.

## 6.6.2.3 Después de la infusión de progenitores hematopoyéticos

### Monitorización

Evalúe los efectos tardíos de la infusión celular. Las observaciones deben realizarse cada media hora durante las 2 horas siguientes, luego cada hora durante otras 2 horas y cada cuatro horas a partir de entonces.

### Documentación

Además de rellenar el registro de infusión celular y firmar la prescripción de la infusión celular, la enfermera debe documentar los cuidados en la historia clínica de los pacientes.

## 6.6.3 Estándares JACIE

El proceso JACIE se ha explicado en detalle en el capítulo 1. Los estándares JACIE ofrecen información clara y detallada sobre la administración segura de productos de terapia celular. Las enfermeras deben tener formación y competencia en la administración de productos de terapia celular.

Cada centro debe disponer de directrices escritas que traten la administración segura de productos de terapia celular. Estas incluyen directrices para determinar el volumen y la dosis adecuadas de hematíes, crioprotectores y otros aditivos, además de la incompatibilidad ABO en productos de terapia celular alogénica. Dos personas cualificadas verificarán la identidad del receptor, el producto y la orden (prescripción) para la administración (estándar B7.6 JACIE).

Para obtener información más detallada, visite [www.jacie.org](http://www.jacie.org).

## Bibliografía

- Amjad MT, Chidharla A, Kasi A. Cancer chemotherapy. [Updated 2022 Mar 3]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island: StatPearls Publishing; 2022. Available from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK564367/>.
- Carreras E, Dufour C, Mohty M, Kröger N, editors. The EBMT handbook hematopoietic stem cell transplantation and cellular therapies. Berlin: Springer Open; 2019. <https://doi.org/10.1007/978-3-030-02278-5>.

- Brown M, Cutler T. *Haematology nursing*. Hoboken: Wiley-Blackwell; 2012.
- Chiesa R, Veys P. Reduced-intensity conditioning for allogeneic stem cell transplant in primary immune deficiencies. *Expert Rev Clin Immunol*. 2014;8:255–67. <https://doi.org/10.1586/eci.12.9>.
- Costa Bezerra Freire N, et al. Adverse reactions related to hematopoietic stem cell infusion. *J Nurs UFPE Online*. 2014;9:391–8.
- EBMT, editor. *FACT-JACIE International Standards for hematopoietic cellular therapy product collection, processing, and administration*. 8th ed. Paris: EBMT; 2021. <https://www.ebmt.org/8th-edition-fact-jacie-standards>.
- Grundy M. *Nursing in haematological oncology*. 2nd ed. Edinburgh: Ballière Tindall; 2006.
- Luznik L, O'Donnell PV, Symons HJ, Chen AR, Leffell MS, Zahurak M, Gooley TA, Piantadosi S, Kaup M, Ambinder RF, and Huff CA. HLA-haploidentical bone marrow transplantation for hematologic malignancies using nonmyeloablative conditioning and high-dose, posttransplantation cyclophosphamide. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2008;14(6):641–50.
- Nishihori T, Al-Kadhimi Z, Hamadani M, Kharfan-Dabaja MA. Antithymocyte globulin in allogeneic hematopoietic cell transplantation: benefits and limitations. *Immunotherapy*. 2016;8(4):435–47. <https://doi.org/10.2217/imt.15.128>. PMID: 26973125.
- Satwani P, Cooper N, Rao K, et al. Reduced intensity conditioning and allogeneic stem cell transplantation in childhood malignant and non-malignant diseases. *Bone Marrow Transplant*. 2008;46:173–82.
- Tomlinson D, Kline NE. *Pediatric oncology nursing: advanced clinical handbook*. 2nd ed. New York: Springer; 2010.
- Truong TH, Moorjani R, Dewey D, Guilcher GMT, Prokopenko NL, Lewis VA. Adverse reactions during stem cell infusion in children treated with autologous and allogeneic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2016;51:680–6.
- Vidula N, et al. Adverse events during hematopoietic stem cell infusion: analysis of the infusion product. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2015;15:157–62.

## Lecturas adicionales

- Systemic Anti Cancer Therapy (SACT) Passport – a standardised and portable approach to training and competency. [https://www.england.nhs.uk/atlas\\_case\\_study/systematic-anti-cancer-therapy-sact-passport-a-standardised-and-portable-approach-to-training-and-competency/](https://www.england.nhs.uk/atlas_case_study/systematic-anti-cancer-therapy-sact-passport-a-standardised-and-portable-approach-to-training-and-competency/).
- Good practice guide for pediatric radiotherapy. The Royal College of Radiologists, 2018. <https://www.rcr.ac.uk/publication/good-practice-guide-paediatric-radiotherapy-second-edition>.

**Open Access** Este capítulo cuenta con una licencia según los términos de la Creative Commons Attribution 4.0 International License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), que permite usar, compartir, adaptar, distribuir y reproducir el material en cualquier medio o formato, siempre y cuando se mencione debidamente al autor o los autores originales y la fuente, se incluya un enlace a la licencia Creative Commons y se indique si se han realizado cambios.

Las imágenes u otros materiales de terceros presentes en este capítulo se incluyen en la licencia de Creative Commons del capítulo, a menos que se indique lo contrario en una mención al material. Si hay material no incluido en la licencia de Creative Commons del capítulo y su uso previsto no está permitido por la normativa legal o excede el uso permitido, deberá obtener el permiso directamente del titular de los derechos de autor.



# Terapia celular, cuidados e implicaciones para el personal de enfermería

## 7

Ruth Clout, John Murray, Maria Farrell,  
Daphna Hutt y Michelle Kenyon

### Resumen

En los últimos años, la terapia celular ha experimentado un importante avance en Europa, especialmente la inmunoterapia celular/células inmunoefectoras (IEC), con la autorización de productos con CAR-T CD19 autólogos para pacientes con neoplasias malignas de linfocitos B en recaída/refractarios-linfoma difuso de células B grandes, leucemia linfoblástica aguda (pediátrica, en adolescentes y en adultos jóvenes) y linfoma de células del manto. Aunque este avance ha resultado ventajoso para los pacientes con enfermedad de riesgo desfavorable, existe la posibilidad de toxicidades asociadas que exigen atención en la selección de los pacientes, la evaluación, la supervisión, el tratamiento y los cuidados de seguimiento. Las enfermeras desempeñan un papel fundamental en el apoyo a los pacientes durante todo el trayecto. Este capítulo se centra en el proceso de las inmunoterapias con células autólogas (CAR-T), la infusión, las toxicidades, el manejo y el itinerario del paciente, a la vez que explora las inmunoterapias no celulares, la terapia celular en tumores sólidos y el papel de los ensayos clínicos.

R. Clout (✉) · J. Murray · M. Farrell  
The Christie NHS Foundation Trust, Manchester, Reino Unido. Correo electrónico: [ruthelizabeth.clout@nhs.net](mailto:ruthelizabeth.clout@nhs.net); [j.murray10@nhs.net](mailto:j.murray10@nhs.net); [maria.farrell1@nhs.net](mailto:maria.farrell1@nhs.net)

D. Hutt  
Departamento de Hematología-Oncología y TMO  
Pediátricas, Edmond and Lily Safra Children Hospital  
(Hospital Infantil Edmond y Lily Safra), Sheba Medical Center (Centro Médico Sheba), Tel-Hashomer, Israel  
Correo electrónico: [dhutt@sheba.health.gov.il](mailto:dhutt@sheba.health.gov.il)

M. Kenyon  
Departamento de Medicina Hematológica, King's  
College Hospital NHS Foundation Trust, Londres,  
Reino Unido  
Correo electrónico: [michelle.kenyon@nhs.net](mailto:michelle.kenyon@nhs.net)

### Palabras clave

Terapia con receptor de antígeno quimérico (CAR-T) · Linfocitos infiltrantes tumorales (LIT) · Receptor de células T (RLT) · Inmunoterapia · Células inmunoefectoras (IEC) · Síndrome de liberación de citoquinas (SLC) · Síndrome de encefalopatía asociada a células inmunoefectoras (ICANS) · Cuidados de enfermería

## 7.1 Qué es la terapia celular

La expresión terapia celular es una etiqueta que se puede aplicar a los tratamientos que buscan introducir células nuevas y sanas en el cuerpo del receptor para sustituir a las enfermas o ausentes. Las células pueden ser progenitores hematopoyéticos, progenitores o células maduras, como células T; y estas células T pueden no estar manipulados, como en la infusión de linfocitos del donante (ILD), o bien estar seleccionados, cultivados o manipulados genéticamente, como las células CAR-T.

Las inmunoterapias celulares se engloban en el campo más amplio de las inmunoterapias, que en la actualidad emplean anticuerpos monoclonales, como los inhibidores del punto de control inmunitario, los inmunocombinados y los anticuerpos biespecíficos y trispecíficos (Kröger *et al.*, 2022), que se describen brevemente a continuación.

La terapia con células T con receptor de antígeno quimérico (CAR-T) representa una nueva clase de medicamentos que se han modificado genéticamente a partir de células T. Se trata de un campo en rápida evolución, tal y como se describe en la cronología de la figura 7.1, con el TPH como telón de fondo. Se espera que le sigan muchas otras formas de terapias con células inmunoefectoras.



**Tabla 7.1** Cuatro tipos diferentes de anticuerpos monoclonales (de Bayer 2019)

Tipo	Conceptos clave	Ejemplo
Murinos	Utilizan linfocitos B extraídos de ratones que se fusionan con una línea celular de mieloma inmortal sin el gen de la hipoxantina-guanina-fosforribosil transferasa. Las reacciones alérgicas son frecuentes en los humanos, y la corta semivida limita las posibles ventajas	Blinatumomab
Quiméricos	Aproximadamente el 65 % es de origen humano y el 35 %, de origen murino. Utilizan la región variable específica del antígeno murino y las cadenas pesadas y ligeras humanas. Muestran una semivida prolongada en humanos con capacidad inmunógena reducida; siguen siendo capaces de inducir anticuerpos antifármaco	Rituximab
Humanizados	Las regiones hipervariables murinas de las cadenas ligeras y pesadas se fusionan en una estructura de anticuerpo humano, con aproximadamente el 95 % humano. Se ha reducido la producción de anticuerpos antifármaco; limitaciones debidas a la dificultad del proceso de elaboración	Alemtuzumab
Humanos	Anticuerpos monoclonales totalmente humanos. Menos antigénicos y con una mejor tolerancia; parecen tener la semivida más larga en humanos	Daratumumab

estén bloqueadas, los “frenos” del sistema inmunológico se liberen y este vuelva a comportarse con normalidad, destruyendo las células cancerosas.

Los inhibidores del punto de control inmunitario con anticuerpos dirigidos al antígeno 4 asociado a células T citotóxicos (cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4, CTLA-4) y a la vía de la proteína 1 de muerte celular programada (PD-1/PD-L1) han mostrado resultados prometedores en diversas neoplasias malignas. Algunos ejemplos son el nivolumab-CTLA-4 y el pembrolizumab-PD-1, ambos activos en el linfoma de Hodgkin.

### Anticuerpos terapéuticos

Los anticuerpos terapéuticos son anticuerpos “farmacológicos” creados para destruir las células cancerosas.

Un grupo de anticuerpos terapéuticos está formado por el denominado conjugado anticuerpo-fármaco (CAF). Un anticuerpo se une con un ingrediente tóxico, como un fármaco, una toxina o una sustancia radioactiva. Cuando el conjugado anticuerpo-fármaco (CAF) se une a la célula cancerosa, este se absorbe y se libera la sustancia tóxica, que destruye la célula.

No todos los anticuerpos terapéuticos se unen a sustancias tóxicas. Algunos provocan el suicidio de las células cancerosas (apoptosis) y otros pueden hacer que las células cancerosas sean más reconocibles para algunas células inmunitarias (complemento) y facilitan la muerte celular. Algunos ejemplos son el inotuzumab (CAF anti-CD22) y la gemcitabina (CAF anti-CD33).

### Vacunas terapéuticas antineoplásicas

Otra estrategia de la inmunoterapia consiste en el uso de vacunas contra el cáncer. Estas vacunas se fabrican normalmente a partir de las células cancerosas del propio paciente o de sustancias producidas por las células cancerosas. Se busca que, al inyectar una vacuna que contenga antígenos específicos del cáncer a un paciente, estos antígenos estimulen al sistema inmunológico para que ataque a las células cancerosas sin dañar las células normales.

### Inmunoterapia celular o terapia con células inmunoefectoras

La inmunoterapia celular utiliza las células del sistema inmunológico para eliminar el cáncer. Algunas estrategias usan determinadas células inmunitarias propias y amplían su número, mientras que otras consisten en diseñar células inmunitarias mediante terapia génica para mejorar su capacidad de combatir el cáncer.

Hay varios tipos diferentes de inmunoterapias celulares (véase la tabla 7.2) (adaptada de Waldman *et al.*, 2020, Cancer Research Institute, consultado en febrero de 2021 en <https://www.cancerresearch.org/en-us/immunotherapy/treatment-types/adoptive-cell-therapy>).

El capítulo se centra principalmente en la terapia con células CAR-T.



**Tabla 7.2** Diferentes tipos de inmunoterapias celulares (adaptado de Waldman *et al.*, 2020, Cancer Research Institute, consultado en febrero de 2021 en <https://www.cancerresearch.org/en-us/immunotherapy/treatment-types/adoptive-cell-therapy>)

Terapia	Descripción
Linfocitos infiltrantes tumorales (LIT)	Utiliza células T naturales que ya han infiltrado un tumor. Se aíslan de la biopsia, se activan y se expanden
Receptores de células T (RLT) modificados genéticamente	Utiliza células T del paciente y los equipa con un nuevo receptor de células T para que puedan dirigirse a antígenos cancerosos específicos
Células T del receptor de antígeno quimérico (CAR-T)	Utiliza células T del paciente y los modifica genéticamente para que expresen un receptor sintético conocido como CAR. Así, los CAR evaden la restricción del CMH y pueden unirse a las células cancerosas aun cuando sus antígenos no se presenten en la superficie gracias al uso de una molécula diana (p. ej., CD19) en la superficie de la célula maligna
Linfocitos citotóxicos naturales (NK)	Utiliza linfocitos NK en lugar de células T. Se está investigando la posibilidad de equipar a los linfocitos NK con CAR

## 7.2 Indicaciones de uso

Se trata de un campo en evolución en el que las nuevas indicaciones, productos y experiencia resultante siguen en crecimiento. En esta sección se ofrece un resumen de los avances realizados hasta la fecha.

En 2018 se autorizaron en Europa dos productos de CAR-T CD19 para pacientes con neoplasias malignas de linfocitos B:

- Tisagenlecleucel (Kymriah<sup>®</sup>, Novartis) para la LLA-B pediátrica en recaída/refractario y el linfoma de células B grandes en adultos;
- Axicabtagén ciloleucel (Yescarta<sup>®</sup>, Gilead), para el linfoma de células B grandes en adultos R/R o el linfoma mediastínico primario

### Autorizaciones europeas en 2021

Brexucabtagén autoleucel (Tecartus, Gilead) para el linfoma de células del manto R/R en adultos (Hayden *et al.*, 2022).

- Idecabtagén vicleucel (Abecma, BMS) para el mieloma múltiple R/R. Se utiliza en adultos que han recibido al menos tres tratamientos previos, incluidos un inmunomodulador, un inhibidor del proteosoma y un anticuerpo anti-CD38, y cuya enfermedad ha empeorado

desde el último tratamiento (Agencia Europea de Medicamentos, 2021)

### Autorizaciones europeas en 2022

- Lisocabtagén maraleucel (Breyanzi, BMS) para el linfoma difuso de células B grandes (LDLBG); linfoma mediastínico de linfocitos B grandes (LMLBG); linfoma folicular de grado 3B (Agencia Europea de Medicamentos 2022a)
- Ciltacabtagén autoleucel (Carvykti, Janssen-Cilag) para el mieloma múltiple R/R. Se utiliza en adultos que han recibido al menos tres tratamientos previos, incluidos un inmunomodulador, un inhibidor del proteosoma y un anticuerpo anti-CD38, y cuya enfermedad ha empeorado desde el último tratamiento (Agencia Europea de Medicamentos 2022b)

En las neoplasias malignas de células B (LDLBG, linfoma de células del manto y LLA), la diana es el CD19. En cambio, en el mieloma múltiple, la diana es la proteína denominada antígeno de maduración de linfocitos B (BCMA).

Los CAR-T y otras terapias celulares también se están investigando en ensayos clínicos para otras neoplasias malignas hematológicas como el mieloma múltiple, la leucemia linfocítica crónica y los tumores sólidos. Se espera que próximamente lleguen al mercado otras formas de terapias con células inmunoefectoras (Kröger *et al.*, 2022).

## 7.3 El papel de la terapia celular en los tumores sólidos: RLT/LIT

En el contexto de los tumores sólidos, los productos de células inmunoefectoras que se utilizan con mayor frecuencia son los conocidos como RLT (receptores de células T modificados) y LIT (linfocitos infiltrantes tumorales) (Li *et al.*, 2019).

**Receptores de células T modificados** Al igual que la terapia con células CAR-T, los RLT se diseñan genéticamente con un vector vírico para producir un receptor extracelular que reconoce las moléculas de superficie de las células cancerosas. Para lograr este fin, la terapia con RLT utiliza el antígeno leucocitario humano (HLA) de la célula,

ya que los tumores sólidos no tienen “CD” en la superficie celular como los que se observan en los cánceres hematológicos. Se crearán receptores de células T modificados genéticamente que reconozcan una combinación concreta de HLA y neoantígenos de la superficie celular específica del tumor al que se dirigen (Zhao y Cao 2019). La recolección de células T para este producto es igual que para las CAR-T, y se realiza a través del proceso de aféresis. En la actualidad, la terapia con RLT se ha utilizado en ensayos clínicos en pulmón, melanoma y sarcoma sinovial (ensayos clínicos 2022a).

**Linfocitos infiltrantes de tumor (LIT)** La terapia con LIT utiliza linfocitos naturales que ya están presentes en el propio tumor y se expanden en el laboratorio de fabricación para elaborar un producto específico para el tumor y el paciente. Dado que los LIT provienen directamente del tumor del paciente, están equipados para reconocer muchas de las dianas de su superficie (Boldt 2021).

Los LIT se elaboran de forma bastante diferente a los productos antes descritos. Inicialmente, se extraen muestras de tejido tumoral y se envían al laboratorio de fabricación. En el laboratorio, el tumor se corta en muchos fragmentos y se rompe para liberar los linfocitos. A continuación, estos linfocitos se cultivan y expanden con el tiempo, en un medio llamado interleucina 2 (IL-2), siendo el resultado un producto infundible (Boldt 2021). En la actualidad, los LIT se han utilizado en ensayos clínicos en melanoma, cáncer de pulmón y cáncer de mama (ensayos clínicos 2022b).

Los dos productos anteriores se devolverán congelados al lugar de tratamiento y, tras la descongelación, se infundirán de nuevo a los pacientes del mismo modo que el CAR-T o una infusión de progenitores hematopoyéticos. Se espera que el perfil de toxicidad, que incluye el síndrome de liberación de citoquinas y el síndrome de neurotoxicidad asociada a células inmunitarias, sea similar y, en algunos casos, más leve que el de la terapia con células CAR-T.

En la actualidad, las células CAR-T no se utilizan en tumores sólidos, excepto en ensayos clínicos, debido a diversos factores que limitan su éxito. Entre estos factores se incluye la incapacidad de desplazarse con éxito por el complejo microentorno tumoral, la evidencia cada vez mayor sobre toxicidades “en la diana fuera del tumor”, y también el desplazamiento

y la infiltración en el tejido tumoral. Aunque hay muchos ensayos clínicos trabajando para superar estos obstáculos mediante el bloqueo de las citoquinas y las células inmunosupresoras, todavía se encuentran en las etapas iniciales (Zhao y Cao 2019).

## 7.4 El papel de los ensayos clínicos/ productos académicos

El lanzamiento de productos comerciales de células CAR-T no habría sido posible sin los prometedores datos clínicos obtenidos en los ensayos de fases iniciales. Muchos de los tratamientos administrados diariamente en hematología y en trasplante de terapia celular tienen su origen en los ensayos clínicos.

Los ensayos clínicos son importantes por diversos motivos. Inicialmente, su objetivo principal es determinar si un tratamiento funciona de la forma prevista y los efectos secundarios que puede causar. Esto se hace en fases progresivas, que empiezan en los ensayos con modelos animales y continúan en los ensayos clínicos en humanos de fases I, II y III. Algunos tratamientos se probarán también en un ensayo controlado aleatorizado para determinar si funcionan mejor que los tratamientos disponibles en ese momento.

Además, los ensayos también desempeñan un papel importante en el establecimiento de la logística de un nuevo tratamiento; por ejemplo, hasta qué punto es factible una nueva forma de administración del medicamento a los pacientes tanto para los pacientes como para el equipo responsable del tratamiento (HealthTalk.org 2019).

En la actualidad hay más de 2000 ensayos clínicos en curso en todo el mundo de los tres productos más habituales en el campo de las IEC (1051 de las CAR-T, 606 de los LIT y 652 de los RLT), sin contar otros productos en investigación como las células CAR-NK (ensayos clínicos 2022b). Los LIT son los que cuentan con un historial más largo de actividad en ensayos, y su importancia clínica ya se demostró en 1994 (Rohaan *et al.*, 2019).

El objetivo actual y futuro de los ensayos clínicos de IEC es continuar desarrollando productos de terapia celular personalizados de manera exclusiva para una amplia gama de neoplasias malignas, a la vez que se elimina el

perfil de toxicidad conocido y los obstáculos para la eficacia de los productos individuales. El panorama actual de los ensayos clínicos muestra una serie de oportunidades de desarrollo, como la ingeniería genética de la terapia con LIT para mejorar su funcionalidad, el desarrollo continuo de CAR de 4.<sup>a</sup> generación para mejorar su durabilidad *in vivo*, y también ensayos controlados aleatorizados, utilizados para determinar si los productos de IEC son más eficaces que los tratamientos disponibles actualmente (Rohaan *et al.*, 2019). La investigación se centra también en el acceso a productos CAR-T alogénicos “genéricos” (off-the-shelf), que simplificaría el proceso de fabricación y reduciría los efectos secundarios, entre otros objetivos (Kröger *et al.*, 2022).

Los ensayos clínicos han arrojado una gran cantidad de datos importantes, desde el punto de vista tanto científico como holístico, sobre la mejora de la eficacia de los productos de IEC. Sin embargo, estos datos también han puesto de relieve los ámbitos en los que todavía se necesitan importantes avances.

## 7.5 Selección y derivación de pacientes:

Los pacientes que se consideren aptos para la terapia con CAR-T deben evaluarse y comentarse en las reuniones de equipos multidisciplinares locales y derivarse al centro tratante con CAR-T. Se pueden establecer comités de *screening* a nivel nacional para determinar si el paciente es adecuado, revisar los estudios de imagen y la histología y aprobar la entrada del paciente en el programa. En algunos países, es posible que sea necesario cumplir las condiciones de los seguros de salud. Los criterios para la autorización han sido descritos por EBMT/EHA/JACIE (Hayden *et al.* 2022), e incluyen una condición física que debe ser ECOG <2, Karnofsky o Lansky >60 %. Tener una esperanza de vida de más de 6-8 semanas, ausencia de una neoplasia maligna activa y no estar recibiendo tratamiento inmunosupresor. No presentar infecciones, en especial de carácter vírico.

La aceptación en el programa activa la derivación al equipo de aféresis, la reserva de las franjas o slots de fabricación, la notificación al laboratorio de fabricación y la selección provisional de la fecha de la infusión.

## 7.6 Aféresis/fabricación/laboratorio/cadena de identidad

### 7.6.1 Aféresis

Para producir células CAR-T autólogas es necesario recolectar linfocitos maduros no movilizados mediante aféresis de células mononucleares (CMN) (Tuazon *et al.*, 2019; Mahadeo *et al.*, 2019). Los umbrales del recuento absoluto de linfocitos (RAL) para proceder con la leucaféresis pueden variar entre los diferentes productos CAR-T (Mahadeo *et al.*, 2019). La leucaféresis es similar a la aféresis para la fotoaféresis extracorpórea o para la recolección de células mononucleares alogénicas destinadas a la inmunoterapia postrasplante (infusiones de linfocitos de donante); hasta el momento, los fabricantes de procesadores celulares o los fabricantes de células CAR-T no han propuesto protocolos específicos de aféresis (Yakoub-Agha *et al.*, 2018). El procedimiento de aféresis puede ser técnicamente complicado, ya que los pacientes están intensamente pretratados con múltiples líneas de terapia previa y, a menudo, presentan recuentos bajos de leucocitos y linfocitos (Ceppi *et al.*, 2018). La dosis celular objetivo para la leucoaféresis puede variar en función del producto concreto y del proceso de fabricación (Mahadeo *et al.*, 2019).

El momento de la aféresis es fundamental en la mayoría de los pacientes y debe coordinarse estrechamente con el médico responsable y el equipo de células CAR-T, ya que la aféresis debería tener lugar cuando los pacientes se recuperan, pero antes de que necesiten más quimioterapia y tras un periodo de lavado farmacológico adecuado. Esto resulta especialmente complicado en los pacientes con enfermedad recidivante y un recuento elevado de blastocitos. La aféresis debe coordinarse con la empresa farmacéutica para garantizar la disponibilidad de la franja o slot de producción. Algunos productos se envían en fresco a la planta de producción, mientras que otros se envían congelados.

Los procedimientos de aféresis pediátrica se consideran seguros, pero complicados, ya que pueden provocar más efectos secundarios que en los adultos debido a la pequeña masa corporal y a la fisiología específica de los niños. Los problemas principales son el volumen extracorpóreo del separador celular, el acceso

venoso pobre y las complicaciones metabólicas debidas a la toxicidad del citrato (Del Fantea *et al.*, 2018).

- El volumen extracorpóreo del separador celular es estático. En niños de bajo peso (inferior a 20-25 kg) es necesario purgar con sangre el separador celular de acuerdo con la política del centro.
- Para el éxito del procedimiento de aféresis es imprescindible un buen acceso venoso. Las bajas velocidades de entrada pueden provocar retrasos en el establecimiento y el mantenimiento de una interfaz estable, lo que aumenta tanto los volúmenes totales procesados como el tiempo del procedimiento. Los centros de aféresis disponen de políticas diversas con respecto al acceso venoso necesario. Los pacientes pediátricos pueden necesitar un catéter de leucoaféresis para la recolección de células (Mahadeo *et al.*, 2019).
- Toxicidad del citrato: En niños, los síntomas de hipocalcemia inducida por citrato deben reconocerse y tratarse de inmediato. Aparte de los síntomas clásicos de hipocalcemia, en los niños de bajo peso corporal, el dolor abdominal y la agitación pueden ser los primeros signos. Los niños necesitan un suplemento de calcio i.v. o por vía oral durante todo el procedimiento.

### Consulta previa a la aféresis

- Preparación del procedimiento según la edad
- Verificación del consentimiento/asentimiento antes de la aféresis
- Coordinación del mejor momento para la aféresis
- Evaluación de la idoneidad de las venas periféricas del paciente por parte de enfermeras especializadas en aféresis
- En los niños con bajo peso, evaluación de la necesidad de purgado con sangre, de acuerdo con la política del centro
- Contaje de los CD3 para una posible evaluación de la duración y el momento de la aféresis.

### 7.6.2 Fabricación/laboratorio/farmacia/cadena de identidad

El centro Memorial Sloan Kettering Cancer de Nueva York describe cómo crear un programa

de células CAR-T a través de ocho tareas fundamentales para lograr el éxito: Admisión del paciente; servicio de consulta de células CAR-T; recolección, pedido, envío y recepción; terapia puente; infusión celular; cuidados los días 0-30 después de la infusión; cuidados del día 30 después de la infusión en adelante; requisitos de financiación, regulatorios y de notificación (Perica *et al.*, 2018). Este proceso puede diferir según el país y el continente, pero, en general, esta pauta ofrecería un resultado positivo para el paciente y la institución.

Los procedimientos definidos facilitan el seguimiento y la verificación de la identidad del producto desde el momento de la recolecta y durante la manipulación en el centro y el almacenamiento antes del envío para la producción. Una vez entregadas las células T al laboratorio de producción/la empresa farmacéutica, el producto se manipula, se expande, se criopreserva y se devuelve al centro de origen para su infusión al paciente. Los fabricantes trabajan en contacto estrecho con cada centro para garantizar el mantenimiento y la exactitud de la cadena de identidad; con este fin, es necesario un amplio programa de calidad y la participación de varios miembros del equipo multidisciplinar (Perica *et al.*, 2018).

La fabricación de células CAR-T tiene lugar después de la leucoaféresis. Una vez aisladas, las células T se transducen con el gen CAR. Las células se tratan, se expanden en cultivo durante 1 mes aproximadamente y se devuelven al centro de trasplantes para su reinfusión. Durante las etapas del procesamiento, se monitoriza la viabilidad de las células y estas se analizan para detectar posibles contaminaciones bacterianas. En ocasiones, el producto obtenido puede no resultar suficiente y es necesario repetir la aféresis. Una vez fabricadas y modificadas genéticamente, las células CAR-T se convierten en un medicamento de terapia avanzada (MTA) y son responsabilidad de la farmacia del hospital. En virtud de la regulación actual de la Unión Europea, las terapias con células CAR-T se encuadran en el marco de los medicamentos de terapia avanzada (MTA). Los MTA representan una categoría de medicamentos definidos en el Reglamento (CE) n.º 1394/2007 (Kröger *et al.*, 2022). Por tanto, el proceso implica una coordinación estrictamente regulada entre el equipo médico y de enfermería, el laboratorio de terapia celular, el centro de fabricación y la farmacia.

## 7.7 Preparación y consentimiento del paciente

Todos los pacientes aptos deben recibir asesoramiento en la consulta, así como información escrita y verbal sobre el procedimiento. Es importante que tengan oportunidades de formular preguntas, y las aportaciones del equipo de enfermería especializado es fundamental. Antes de la aféresis, los pacientes deben someterse a una serie de pruebas y evaluaciones: el work-up. Este incluirá un examen exhaustivo del historial de tratamiento, una evaluación física, estudios de imagen, examen de la médula ósea y análisis de sangre sistemáticos, con virología incluida. Es necesaria realizar una prueba de COVID-19 válida en los 30 días anteriores a la recolección. Se recomienda un recuento absoluto de linfocitos  $>0,2 \times 10^9/l$  para garantizar que la recolección sea suficiente. El personal de enfermería llevará a cabo una evaluación del acceso venoso y cabe la posibilidad de que el paciente necesite la inserción de un catéter venoso central si el acceso periférico es deficiente. Una vez superadas todas las pruebas de la evaluación previa, el paciente se considerará apto y adecuado para el tratamiento y dará su consentimiento en la consulta.

## 7.8 Terapia puente

Entre la aféresis y la infusión de CAR-T transcurren 4-6 semanas aproximadamente. Esto conlleva problemas evidentes para los pacientes, especialmente en aquellos que presentan enfermedad de progresión rápida y agresiva. Para poder recibir la terapia con CAR-T, puede que los pacientes necesiten una terapia puente después de la aféresis y antes del tratamiento de acondicionamiento linfodepletivo. Lo ideal es que la terapia puente se inicie en los 3 días siguientes a la aféresis. La elección de la terapia es determinada por el equipo multidisciplinar, teniendo en cuenta la carga tumoral y la localización anatómica de la enfermedad. El objetivo es controlar la enfermedad y los síntomas, más que inducir la remisión. La terapia puente puede dividirse en cuatro categorías: quimioterapia en dosis altas, quimioterapia en dosis bajas, radioterapia y fármacos nuevos. Debe centrarse en minimizar la toxicidad de órganos y las infecciones (Hayden *et al.*, 2022). Se podría utilizar cualquiera de estas terapias y cada

institución tendrá sus preferencias; consulte su propio PNT. Algunos ejemplos de terapia puente son: en el linfoma de alto grado, las terapias puente de uso frecuente son la radioterapia para la enfermedad con gran masa tumoral y el polatuzumab con rituximab y bendamustina; en el linfoma de células del manto, las terapias puente habituales son un inhibidor de la BTK con radioterapia para la enfermedad con gran masa tumoral; en la leucemia aguda, las terapias puente de uso frecuente son el inotuzumab o los inhibidores de la tirosina cinasa. Sin embargo, deben evitarse las terapias puente contra CD19.

## 7.9 Recepción del producto

Una vez modificados genéticamente los productos CAR-T, se coordinarán la planta de fabricación y el centro de terapia celular. La unidad que recibe los productos de células CAR-T deberá contar con tanques de almacenamiento e instalaciones adecuados para materiales manipulados genéticamente; en función de la legislación nacional, un centro de almacenamiento puede necesitar la aprobación de las autoridades reguladoras, ya que los medicamentos de terapia génica son también organismos modificados genéticamente (Yakoub-Agha *et al.*, 2018). Al recibir las células de la planta de fabricación, el laboratorio deberá comprobar lo siguiente: (1) inspección de la estanqueidad del tanque seco por si hubiera roturas; (2) revisión del registro de temperatura durante el transporte; (3) inspección de la integridad del producto; (4) comprobación de la etiqueta de identificación de CAR-T, antes de rellenar los formularios de recepción (Hayden *et al.*, 2022).

## 7.10 Quimioterapia linfodepletiva (LD), descongelación del producto e infusión

### 7.10.1 Quimioterapia linfodepletiva (LD)

El paciente ingresará en atención ambulatoria o en planta en una unidad de terapia celular cualificada. Si el centro no cuenta con políticas e infraestructuras definidas para permitir la administración segura en pacientes ambulatorios, se recomienda la hospitalización durante este periodo para garantizar una supervisión estrecha



y una hidratación óptima (Yakoub-Agha *et al.*, 2018).

El paciente recibirá quimioterapia linfodepletiva (también denominada quimioterapia de acondicionamiento), que se utiliza antes de la infusión del producto. El objetivo de la LD es ayudar a crear espacio en el sistema inmunológico para que las células CAR-T infundidas se expandan y proliferen. En la mayoría de los protocolos, los pacientes recibirán quimioterapia linfodepletiva, que crea un entorno inmunitario favorable para la transferencia adoptiva de células CAR-T, que mejora su expansión *in vivo*, su persistencia posterior y su actividad clínica (Hay y Turtle 2017).

La elección de la LD depende del producto de CAR-T o del protocolo del ensayo clínico. La fludarabina y la ciclofosfamida en combinación son los dos principales fármacos quimioterápicos utilizados. La posología de la fludarabina es la misma para todos los productos e indicaciones (25-30 mg/m<sup>2</sup>/día × 3 días), mientras que las pautas de la ciclofosfamida difieren. En función del producto o del ensayo, pueden utilizarse otros fármacos quimioterápicos como la bendamustina o la citarabina y el etopósido. Normalmente, el acondicionamiento LD se administra entre 3 y 5 días antes de la infusión de las células CAR-T (Yakoub-Agha *et al.*, 2018), con dos días de descanso antes de la infusión del producto.

El equipo médico y de enfermería debe asegurarse de que el paciente se haya hecho todas las pruebas necesarias en el ingreso antes del inicio de la LD. Las directrices de la EBMT establecen las consideraciones previas al inicio de la LD para el tratamiento de adultos y niños que reciben terapia con células CAR-T (Hayden *et al.*, 2022); estas abarcan los parámetros sanguíneos, el estado de la enfermedad, la función cardíaca, el estado clínico y la recepción del producto de CAR-T.

### 7.10.2 Descongelación e infusión del producto

El paciente será objeto de una revisión médica y se le debe considerar apto para continuar. Pueden surgir complicaciones tras la LD; las directrices de la EBMT (Hayden *et al.*, 2022) describen aquellas que es necesario descartar antes de la infusión.

El laboratorio, la farmacia y el área clínica se coordinarán y acordarán el momento de la

infusión. Se habrá informado a los pacientes, que habrán dado el consentimiento antes del ingreso. Sin embargo, la preparación posterior del paciente y la reconfirmación de la información antes de la infusión del producto se consideran buenas prácticas. El paciente dispondrá de un acceso intravenoso adecuado (una vía central o periférica), información escrita y verbal y confirmación del consentimiento, así como una explicación del procedimiento que garantice la respuesta a todas sus preguntas.

La infusión del producto presenta algunas diferencias con respecto a la infusión de progenitores hematopoyéticos, que se deben describir en el procedimiento normalizado de trabajo local. Los centros tendrán un dispositivo de descongelación y un proceso acordado sobre dónde se lleva a cabo y qué personal es responsable y competente para hacerlo. La descongelación del producto tiene lugar en una sala limpia de farmacia, una unidad de terapia celular o a pie de cama del paciente, con un envoltorio doble dentro de una bolsa de plástico impermeable, utilizando dispositivos de descongelación de acuerdo con las instrucciones del fabricante y las normativas locales (dispositivo de descongelación automática, baño María a  $37 \pm 2$  °C o método de descongelación seca) (Hayden *et al.*, 2022). Los productos autorizados actuales vienen en bolsas; sin embargo, los ensayos clínicos pueden diferir con el uso de viales que requieran el uso de jeringa. Es necesario seguir el protocolo del ensayo para garantizar que la descongelación y la infusión cumplan los requisitos del ensayo.

### Infusión del producto

El proceso de infusión del producto se describe en la tabla 7.3.

---

## 7.11 Posibles complicaciones e implicaciones para el personal de enfermería

Los pacientes presentan riesgo de sufrir complicaciones tras la infusión de CAR-T; algunas son a corto plazo (hasta 30 días) y otras, a largo plazo (después de 30 días). La enfermera necesita tener conocimientos y comprensión de cuándo pueden producirse, qué supervisión hace falta y las intervenciones y la escalada apropiadas, ya que desempeña un papel fundamental en la instrucción y el cuidado del paciente.



**Tabla 7.3** Proceso de infusión del producto

Confirmación de la hora de la infusión, idealmente durante el día
Premedicación con paracetamol y antihistamínicos (evitando los corticoesteroides)
Conecte el equipo de administración adecuado a la vía central o catéter (son aceptables los equipos de transfusión de sangre habituales de 170-200 micras). No debe haber filtros de reducción de leucocitos; los equipos de infusión de líquidos i.v. no son adecuados
Compruebe si los identificadores del paciente coinciden con la prescripción y la documentación del producto
Extraiga el producto y verifique si se corresponde con el paciente, la prescripción y la documentación
El producto debe inspeccionarse antes de la descongelación para garantizar la integridad de la bolsa y colocarse en una bolsa exterior estéril
Si la descongelación se lleva a cabo al baño María, los conectores de aguja que sobresalgan del agua deberán masajearse con cuidado para garantizar que se descongelen en sincronía con el resto del producto. Además, los volúmenes muy pequeños de los productos de células CAR-T necesitan tiempos de descongelación muy cortos. (Yakoub-Agha <i>et al.</i> , 2018)
Una vez descongelado el producto, la bolsa debe acoplarse con cuidado al equipo de administración, utilizando la técnica aséptica sin contacto ANTT
Es necesario recoger las constantes del paciente antes, durante y después de la infusión, intentando reconocer las reacciones. Se recoge la documentación de los tiempos, lo que incluye la retirada del producto del envase, la hora de inicio y finalización de la descongelación y la hora de inicio y finalización de la infusión
Tras la infusión, el vial/bolsa y el equipo de administración deben desecharse como material biopeligroso u OMG de conformidad con las políticas institucionales y las normativas concretas del país (Hayden <i>et al.</i> , 2022)
Confirmación de la hora de la infusión, idealmente durante el día

### Efectos a corto plazo

Durante la fase inmediatamente posterior a la infusión, hay toxicidades claramente documentadas que las enfermeras deben conocer. Estas incluyen síndrome de lisis tumoral, infección, neutropenia, anemia, trombocitopenia, síndrome de liberación de citoquinas (SLC), síndrome de neurotoxicidad asociada a células inmunofectoras (immune effector cell associated neurological syndrome, ICANS) y linfocitosis hemofagocítica (LHH)/síndrome de activación macrofágica (SAM). Se recomienda ingresar a los pacientes en el hospital durante el periodo inicial posterior a la infusión, a menos que la atención ambulatoria de alto nivel y las vías de reingreso rápido estén ya bien implantadas, como en los centros que ya ofrecen trasplante de células hematopoyéticas ambulatorio (Yakoub-Agha *et al.*, 2018).

### 7.11.1 Síndrome de lisis tumoral (SLT)

En los ensayos pivotaes de CAR-T se notificaron algunos casos de SLT (Maude *et al.*, 2018; Neelapu *et al.*, 2017; Schuster *et al.*, 2019). En los pacientes con una carga de enfermedad significativa, especialmente LLA con infiltración extensa de la médula o linfoma no Hodgkin con adenopatía de gran volumen, muchos inician el tratamiento con alopurinol para la profilaxis del SLT antes de la quimioterapia o la infusión celular (Burdno y Kochenderfer 2016). El paciente debe ser objeto de una estrecha supervisión con protocolos normalizados para detectar SLT después de la infusión de CAR-T.

### 7.11.2 Riesgo de infección, neutropenia, anemia y trombocitopenia

La mayoría de los pacientes que reciben inmunoterapia con células CAR-T CD19 tienen una mala función inmunitaria debido a los efectos de la neoplasia maligna y a los tratamientos citotóxicos previos (Hill *et al.*, 2017).

Los pacientes habrán recibido quimioterapia linfodepletiva y, por tanto, presentarán neutropenia, anemia y trombocitopenia. Es necesario evaluar sus factores de riesgo e iniciar los cuidados y el tratamiento de soporte adecuados durante esta fase. A lo largo del periodo de neutropenia, el paciente presenta un riesgo especialmente elevado de infecciones bacterianas o infección respiratoria vírica. Las infecciones micóticas invasivas son raras; sin embargo, hay factores de riesgo aumentados para pacientes con LLA-B y TPH-alo previo, para infección fúngica previa y para exposición previa a corticoesteroides a largo plazo/en dosis altas (Gudiol *et al.*, 2021). La medicación profiláctica se iniciará en el momento del ingreso según la política local de los centros de terapia celular y deberá incluir antivirales (aciclovir) y fármacos anti-Pneumocystis (cotrimoxazol o pentamidina). Profilaxis antimicótica sistémica si el paciente tiene factores de riesgo de infección fúngica. Las recomendaciones para la profilaxis y el momento para utilizarla se detallan en las directrices de prácticas recomendadas de la EBMT (Hayden *et al.*, 2022).

La enfermera debe responder con prontitud a la aparición de fiebre u otros signos de infección y asegurarse de que se inicie la administración de los antibióticos intravenosos adecuados. Esto es

especialmente importante dada la superposición de algunas de las toxicidades relacionadas con la terapia celular.

### 7.11.3 Síndrome de liberación de citoquinas (SLC)

La enfermera desempeña un papel fundamental en la comprensión, el reconocimiento y el tratamiento del SLC. El SLC es el acontecimiento adverso agudo que se asocia con mayor frecuencia a la terapia con células CAR-T. Se trata de una respuesta inflamatoria sistémica desencadenada por la liberación de citoquinas por parte de las células CAR-T activadas tras el reconocimiento tumoral *in vivo* (Lee *et al.*, 2018). Las citoquinas implicadas en el SLC pueden estar producidas directamente por las células CAR-T infundidas o por otras células inmunitarias como los macrófagos, que podrían producir citoquinas en respuesta a las citoquinas producidas por las células CAR-T infundidas (Brudno y Kochenderfer 2016). Existen muchas citoquinas que pueden liberarse en el SLC; entre ellas destaca la interleucina 6, que se ha demostrado que está relacionada con el SLC grave. También se ha demostrado que otras citoquinas y quimiocinas como IL-8, IL-10, IL-15, IFN- $\gamma$  y MCP-1 se asocian con el SLC grave (Neelapu 2019); además, el SLC puede provocar un aumento de la proteína C reactiva (C-reactive protein, CRP), que junto con la hiperferritinemia es un marcador de laboratorio útil. El SLC puede progresar a shock distributivo potencialmente mortal, fuga capilar, hipoxia y daño de órganos diana (Frey y Porter 2019).

Los casos de SLC varían según el producto, las características de la enfermedad y el sistema de calificación utilizado: la incidencia notificada oscila entre el 30 % y el 100 % y, en caso de SLC de grados 3 o 4, entre el 10 % y el 30 % (Frey y Porter 2019). Estas variaciones continuarán debido al aumento de los ensayos clínicos y a los posibles futuros productos autorizados.

Para reconocer y calificar el SLC se han utilizado diversos sistemas de calificación. La calificación de consenso de la Sociedad Estadounidense para el Trasplante y la Terapia Celular (American Society for Transplantation and Cellular Therapy, ASTCT) (2018) modificó otros sistemas de calificación y se utiliza de manera generalizada en los centros de terapia

celular; sin embargo, en los ensayos clínicos, por ejemplo, pueden usarse otros sistemas de calificación. Las directrices de la ASTCT para el diagnóstico del SLC son aplicables tanto a adultos como a niños; sin embargo, un alto grado de vigilancia para detectar el diagnóstico podría ser especialmente importante en los niños y los adultos jóvenes (Ragoonanan *et al.*, 2021).

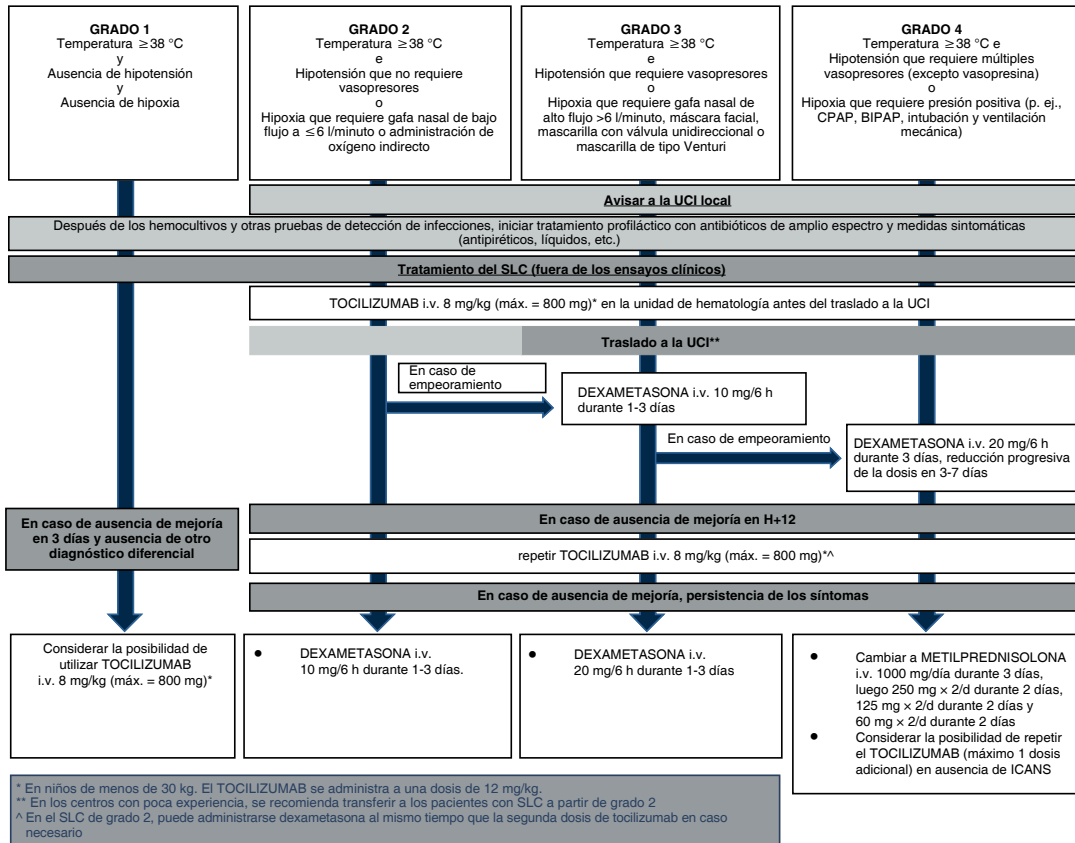
Criterios terminológicos comunes para acontecimientos adversos (Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE). Las enfermeras que atienden a pacientes con terapia celular necesitarán saber cómo utilizar el sistema de calificación, así como la escalada y las intervenciones necesarias.

El SLC se caracteriza por fiebre  $\geq 38$  °C, inestabilidad hemodinámica e hipoxemia. La gravedad se califica según los criterios de consenso de la ASTCT (a continuación), y el diagnóstico diferencial incluye la sepsis neutropénica. Debe iniciarse la administración de antibióticos *i.v.* empíricos de amplio espectro (Hayden *et al.*, 2022). Los procedimientos normalizados de trabajo locales describirán el tratamiento, la intervención y la escalada adecuada. Los síntomas frecuentes del SLC no son exclusivos de este. Los médicos deben ser cautelosos y descartar otras causas de fiebre, hipotensión, inestabilidad hemodinámica o dificultad respiratoria, como una infección fulminante (Lee *et al.*, 2018).

El SLC puede ser autolimitado (solo necesita cuidados de soporte con antipiréticos y líquidos intravenosos) o requerir intervención con una terapia dirigida contra las citoquinas, como los corticoesteroides o el tocilizumab (Frey y Porter 2019).

El tocilizumab es un tratamiento con anticuerpos monoclonales contra el receptor de IL6 autorizado para uso como tratamiento de primera línea. Se ha demostrado que es eficaz en la mayoría de los pacientes; quienes no responden a una dosis inicial a menudo mejoran clínicamente con una segunda administración o asociando corticoesteroides. Además de ser una herramienta eficaz para tratar el SLC, el tocilizumab resulta atractivo porque el bloqueo del receptor de IL-6 puede manejar la toxicidad sin afectar al efecto antitumoral de las CAR-T (Frey y Porter 2019).

Los centros de terapia celular deben disponer de dosis de tocilizumab para los pacientes con riesgo de experimentar SLC. Los



**Fig. 7.2** Algoritmo que describe la calificación y el manejo del síndrome de liberación de citoquinas (SLC) (adaptado de Hayden *et al.*, 2022)

corticoesteroides se utilizan para el tratamiento de segunda línea. En los primeros estudios de las CAR-T, se observó reducción de la expansión y falta de persistencia de las células CAR-T en pacientes que recibieron corticoesteroides (Davila *et al.*, 2014). Sin embargo, en estudios posteriores, el uso temprano de corticoesteroides no se ha asociado con efectos perjudiciales sobre las tasas de remisión clínica o la persistencia de células CAR-T (Topp *et al.*, 2019; Liu *et al.*, 2020). En la figura 7.2 se muestra un algoritmo que describe la calificación y el manejo del síndrome de liberación de citoquinas (SLC) (directrices de prácticas recomendadas de EBMT/EHA/JACIE; Hayden *et al.*, 2022).

**Grado 1** El paciente tendrá una temperatura  $>38^{\circ}\text{C}$ , sin hipotensión ni hipoxia.

Los cuidados de enfermería consistirán en hemocultivos y tratamiento de las infecciones con inicio de la administración de antibióticos

de amplio espectro, registro frecuente de las constantes vitales, calificación del SLC y supervisión del equilibrio hídrico. Se le realizarán controles de sangre al paciente con hemograma completo, urea y electrolitos, así como función hepática, proteína C reactiva, ferritina y coagulación.

**Grado 2** El paciente tendrá una temperatura  $>38^{\circ}\text{C}$  e hipotensión (que no requiera vasopresores) o hipoxia que requiera un flujo bajo de gafas nasales a  $<6$  l/min u oxígeno indirecto.

Los cuidados de enfermería serán los mismos que en el grado 1, con justificación para aumentar la frecuencia de la supervisión de las constantes vitales y los líquidos. La hipotensión puede gestionarse con una reposición de líquidos cuidadosa, que debe supervisarse con precaución debido al riesgo de vasodilatación, fuga capilar y consiguiente edema en los pacientes con SLC progresivo (Schuster *et al.*, 2019). En los niños,

la hipotensión debe tener en cuenta la edad y la situación inicial individual del paciente. Las indicaciones del tocilizumab se cumplen en el grado 2. El paciente puede recibir tratamiento en la unidad de CAR-T; sin embargo, es necesario comentar el caso con los compañeros de cuidados intensivos y realizar una supervisión atenta para evaluar el deterioro. Cuando tras dos dosis de tocilizumab (8 mg/kg) no se controla el SLC, se debe administrar dexametasona (Hayden *et al.*, 2022).

**Grado 3** El paciente presentará una temperatura >38 °C e hipotensión que requiera vasopresores o hipoxia que requiera cánula nasal de alto flujo a >6 l/min, máscara facial, mascarilla con válvula unidireccional o mascarilla de tipo Venturi. El paciente debe recibir tratamiento en una unidad de cuidados intensivos donde haya soporte para administrar vasopresores y oxígeno de alto flujo.

**Grado 4** El paciente tendrá una temperatura >38 °C e hipotensión que requiera múltiples vasopresores (excepto vasopresina) o hipoxia que requiera presión positiva (p. ej., CPAP, intubación con BiPAP y ventilación mecánica). El paciente estará en cuidados intensivos para más intervenciones debidas al síndrome de fuga capilar causante de edema pulmonar y deterioro de la respiración, además de la oxigenación. Estos pacientes tienden a responder a la ventilación con presión positiva, que puede realizarse de varias formas, incluso con intubación y ventilación mecánica (Lee *et al.*, 2018).

Si el SLC no responde al tocilizumab/corticoesteroides, otras opciones terapéuticas son el siltuximab y la anakinra, aunque los datos clínicos disponibles son limitados (Maus *et al.*, 2020). La dosis de los corticoesteroides debe reducirse progresivamente con rapidez una vez controlado el SLC (Hayden *et al.*, 2022).

El consenso de la ASTCT establece que la resolución del SLC es menos clara que el inicio, ya que muchas veces la temperatura se normaliza en las horas posteriores a la administración de tocilizumab, mientras que los demás componentes del SLC tardan más tiempo en desaparecer. Una vez usadas estas terapias, se considera que el paciente sigue teniendo SLC, incluso en ausencia de fiebre, hasta la resolución de todos los signos y síntomas que llevaron al diagnóstico de SLC (Lee *et al.*, 2018). La mayoría de los pacientes logran la resolución del SLC en el plazo de 14 días.

### 7.11.4 Linfocitosis hemofagocítica o síndrome de activación macrófaga (LHH/SAM)

La LHH/SAM es un síndrome hiperinflamatorio potencialmente mortal que puede darse en los pacientes con infecciones graves, neoplasias malignas o enfermedades autoinmunitarias. Asimismo, es una complicación poco frecuente del trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH), con una mortalidad elevada, y se ha observado también en la terapia con CAR-T (Sandler *et al.*, 2020).

Los pacientes pueden presentar síntomas que se solapan, lo que significa que hay un diagnóstico diferencial. La LHH/SAM es un síndrome que puede solaparse con el SLC. Además, la LHH es un síndrome inflamatorio con origen en la activación patológica de las células T y los macrófagos. Por tanto, la imagen del SLC de células CAR-T se solapa con el escenario clínico habitualmente conocido de la LHH, que incluye niveles elevados de ferritina (niveles máximos de ferritina >10 000 ng/ml), coagulopatía, disfunción hepática y otras afectaciones de órganos diana (Shalabi *et al.*, 2021). Puede darse al mismo tiempo que el SLC o tras su resolución. Es necesario supervisar atentamente a los pacientes con elevaciones en el análisis de sangre, lo que incluye el hemograma completo, la función hepática, la ferritina, la CRP y la coagulación. La LHH/SAM puede observarse en el SLC grave y es probable que el paciente deba ingresar en cuidados intensivos si se necesita soporte orgánico.

Una encuesta en centros de la EBMT reveló la ausencia de protocolos normalizados (Sandler *et al.*, 2020). Neelapu *et al.* (2019) notificaron también que en la actualidad no hay directrices oficiales para el tratamiento de la LHH/SAM asociada a CAR-T. En la bibliografía médica, las recomendaciones generales abogan por el uso de anakinra (un antagonista humanizado recombinante del receptor de la IL-1) y corticoesteroides. En las directrices de prácticas recomendadas de EBMT se recoge una tabla de opiniones de expertos basada en una revisión bibliográfica en la que se detallan los plazos y la posología. La función de la enfermera es fundamental para la detección del posible cuadro y su comunicación inmediata al equipo médico.

### 7.11.5 Síndrome de neurotoxicidad asociada a células inmunoefectoras (ICANS):

La toxicidad neurológica es la segunda toxicidad más notificada tras el tratamiento con CAR-T (Neelapu *et al.*, 2017). Las incidencias varían en función de las notificaciones de los ensayos clínicos y se sitúan entre el 20 % y el 60 % de los pacientes con CAR-T CD19 (grado  $\geq 3$ , 12-30 %). Normalmente, el inicio tiene lugar entre 3 y 5 días después del CAR-T, pero puede darse simultáneamente o poco después del SLC; el 10 % de los pacientes experimentan “ICANS tardío” más de 3 semanas después de la infusión (Hayden *et al.*, 2022). Los pacientes con SLC temprano y grave presentan riesgo de ICANS, lo que apunta a que la gravedad y la aparición temprana del SLC, medidas por la extensión de la fiebre en las 36 h siguientes a la infusión, la inestabilidad hemodinámica, la taquipnea y la hipoalbuminemia, son reflejo de pérdida de integridad vascular y fuga capilar (Yakoub-Agha *et al.*, 2018). Por tanto, resulta fundamental realizar una supervisión y una vigilancia atentas de los pacientes en los cuidados de enfermería.

Inicialmente, la toxicidad neurológica se denominaba síndrome de encefalopatía relacionada con células CAR-T (CAR-T cell-related encephalopathy syndrome, CRES); sin embargo, la calificación consensuada de la ASTCT de 2018 le dio el nuevo nombre de síndrome de neurotoxicidad asociada a células inmunoefectoras (Immune Effector Cell-Associated Neurotoxicity Syndrome, ICANS). Este incluía otros síntomas y reconocía otras inmunoterapias y tratamientos celulares, como los anticuerpos biespecíficos, que pueden tener efectos secundarios neurológicos similares (Lee *et al.*, 2018).

El ICANS no se conoce bien y es probable que la fisiopatología se deba a la combinación de citoquinas inflamatorias que aumentan la permeabilidad vascular y a la activación endotelial causante de la ruptura de la barrera hematoencefálica (Hayden *et al.*, 2022).

El ICANS pueden manifestarse con un inicio sutil. El uso de la puntuación de encefalopatía por células inmunoefectoras (ECI) de la ASTCT es una herramienta fundamental para que las enfermeras puedan determinar de manera eficaz el grado de las ICANS. De forma similar a la calificación del SLC, consta de los grados 1-4.

Esta calificación consiste en una serie de nueve preguntas y una frase escrita, con 1 punto por cada pregunta que el paciente responda correctamente. Por lo general, las preguntas se le harán al paciente dos veces al día o con más frecuencia en caso de empeoramiento. A continuación se muestra un ejemplo de evaluación (tabla 7.4):

El grado se calculará en función de la puntuación del paciente. Los primeros signos, por ejemplo, podrían ser la dificultad de encontrar palabras y los cambios en la escritura. La enfermera desempeña un papel fundamental a la hora de garantizar una documentación clara y una comunicación eficaz entre cada turno y con el equipo médico.

Grado 1: Representa una puntuación de ECI de 7-9, lo que significa que el paciente ha respondido incorrectamente 1-3 preguntas. El paciente requiere una supervisión atenta y pruebas complementarias como RM, EEG y PL según esté clínicamente indicado.

Grado 2: La puntuación de ECI es 3-6. Las pruebas complementarias serán las mismas que en el grado 1. Se deben revisar los medicamentos por si hubiera dificultades para tragarlos o un aumento de la confusión. El ICANS de grado  $\geq 2$  tiene indicada una terapia con corticoesteroides con reducción progresiva rápida de la dosis (Hayden *et al.*, 2022). Será necesario comentarlo con un neurólogo y también con cuidados intensivos.

Grado 3: La puntuación de ECI es 0-2. El paciente debe recibir tratamiento en cuidados intensivos debido a la alteración del nivel de consciencia y a la posibilidad de convulsiones. Los pacientes con ICANS de grado 3 tienen afasia global grave y no hablan ni siguen órdenes aun cuando están completamente despiertos, por lo que es posible que no puedan responder a ninguna de las preguntas de la ECI (Lee *et al.*, 2018). Los estudios de imagen pueden revelar edema local/focal. Los corticoesteroides están indicados en el grado 2 y el paciente debe empezar a tomar levetiracetam si sufre convulsiones clínicas o en el EEG y benzodiacepinas si estatus epiléptico (Hayden *et al.*, 2022)

Grado 4: La puntuación de ECI es 0 en la evaluación de ECI porque no se despierta y no es posible realizar la evaluación de ECI. Este nivel de consciencia deprimido no puede atribuirse a ninguna otra causa, como por ejemplo un sedante (Lee *et al.*, 2018). Las convulsiones se describen como una crisis convulsiva prolongada ( $>5$  min)



**Tabla 7.4** Tabla de evaluación del ICANS

ECI	Pregunta
1	Año
2	Mes
3	Población
4	Hospital
5	Siga las instrucciones (p. ej., cierre los ojos)
6-8	Nombre 3 objetos (un punto por cada uno)
9	Escriba una frase normal (el paciente puede elegir, pero use la misma cada vez)
10	Cuenta hacia atrás desde 100 en intervalos de 10
Grado	Puntuación
0	10
1	7-9
2	3-6
3	0-2 (ver también otros signos a continuación)
4	Paciente crítico/embotado
Grado 1	
Puntuación de ECI 7-9	
Nivel de consciencia–AVPU A	
Grado 2	
Puntuación de ECI 3-6	
Nivel de consciencia–AVPU V	
Grado 3	
Puntuación de ECI 0-2	
Nivel de consciencia–AVPU P	
Crisis convulsiva: Cualquier crisis convulsiva clínica focal o generalizada que se resuelve rápidamente o crisis no convulsiva en el EEG que se resuelve con intervención	
PIC elevada/edema cerebral: Edema focal/local en neuroimagen	
Grado 4	
Puntuación de ECI de 0 (no se puede hacer)	

potencialmente mortal o crisis convulsivas clínicas o eléctricas repetitivas sin recuperación del estado inicial entre una y otra. Pueden ser una debilidad motora focal profunda, como hemiparesia o paraparesia. También existe la posibilidad de PIC elevada/edema cerebral difuso en neuroimagen; postura de descerebración o decorticación; parálisis del par craneal VI; papiledema; o triada de Cushing (Lee *et al.*, 2018). El paciente debe recibir tratamiento en cuidados intensivos y puede necesitar ventilación mecánica para la gestión de las vías respiratorias y las crisis convulsivas.

Aunque el tocilizumab resulta eficaz para el SLC, tiene una eficacia limitada para el ICANS porque no atraviesa la barrera hematoencefálica (Schubert *et al.*, 2020) y solo debe administrarse si el paciente tiene SLC concurrente. Los corticosteroides son el principal tratamiento recomendado, con fármacos como el siltuximab y la anakinra, pero los datos clínicos sobre su utilidad en el ICANS son limitados (Hayden *et al.*, 2022).

El ICANS es una toxicidad compleja y difícil, y los pacientes pueden empeorar con rapidez. Sin embargo, la mayoría de los pacientes responden al tratamiento, y se considera una toxicidad reversible. Dada la posibilidad de ICANS tardío, se debe advertir a los pacientes que no conduzcan en las primeras 8 semanas tras la infusión del producto; esta recomendación se aplica a todos los productos autorizados actualmente.

En las directrices de prácticas recomendadas de la EBMT (Hayden *et al.*, 2022) ilustradas en la figura 7.3 se describe el tratamiento del paciente con ICANS.

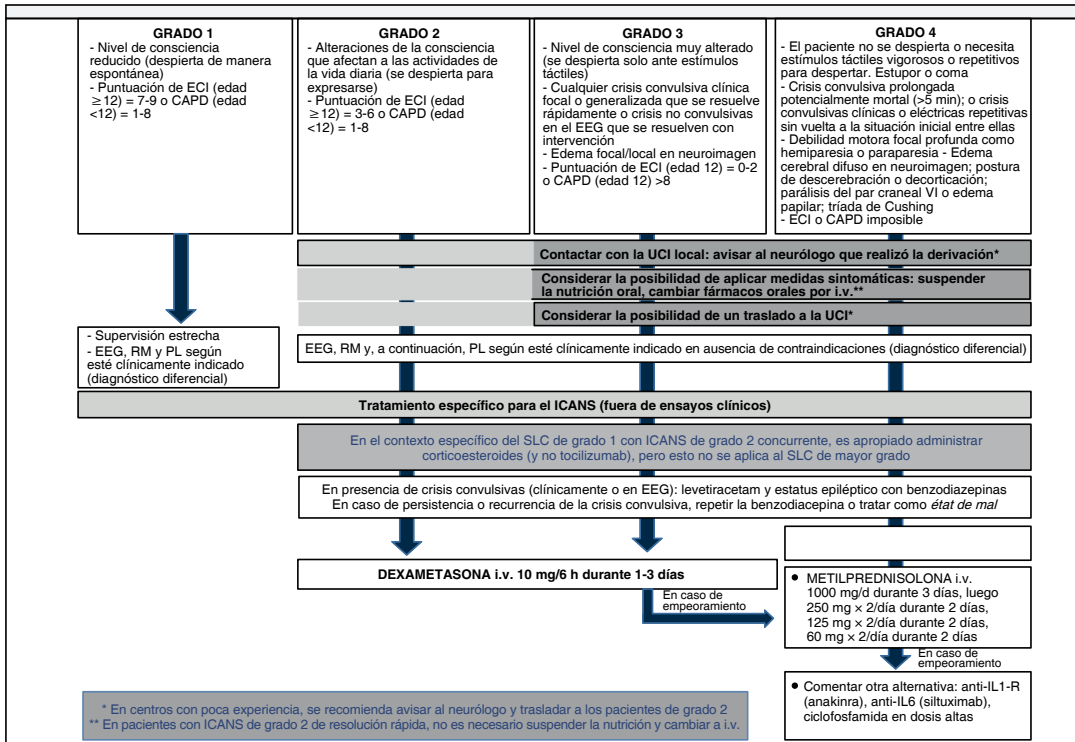
El uso de la ECI en niños puede limitarse a personas de  $\geq 12$  años con suficiente capacidad cognitiva para responder. En niños de  $< 12$  años, se recomienda la evaluación del delirio confusional pediátrico de Cornell (Cornell Assessment of Pediatric Delirium, CAPD) como ayuda en la calificación general del ICANS (Lee *et al.*, 2018) (véase la figura 7.4).

## 7.12 Alta hospitalaria

Se puede dar de alta al paciente cuando se considere que es médicamente apto y se haya recuperado de las toxicidades. El paciente y la familia deben estar debidamente preparados y recibir información de apoyo para irse a casa.

- En el alta, se les debe indicar que permanezcan a un máximo de 1 hora de distancia del hospital donde recibieron el tratamiento durante al menos 4 semanas después de la infusión y que durante este tiempo siempre debe haber presente un cuidador (Yakoub-Agha *et al.*, 2018).
- Deben recibir toda la medicación para casa con instrucciones escritas y verbales sobre qué son los medicamentos, para qué sirven y cuándo y cómo tomarlos.
- Se les debe aconsejar que no conduzcan en las primeras 8 semanas desde la infusión del producto celular.





**Fig. 7.3** Directrices de prácticas recomendadas de la EBMT (adaptado de Hayden *et al.* 2022)

	siempre	a menudo	a veces	rara vez	nunca
Contacto visual con el cuidador	0	1	2	3	4
Acciones intencionadas	0	1	2	3	4
Consciente de lo que le rodea	0	1	2	3	4
Estar inquieto	4	3	2	1	0
Estar inconsolable	4	3	2	1	0
Estar hipoactivo	4	3	2	1	0
Respuesta lenta a las interacciones	4	3	2	1	0
Comunicar necesidades y deseos	4	3	2	1	0

**Fig. 7.4** Evaluación del delirio confusional pediátrico de Cornell (CAPD) para evaluar la encefalopatía en niños <12 años. Adaptado de Lee *et al.* (2018)

- Deben someterse a una revisión en una unidad de atención ambulatoria o centro de día para evaluar la analítica de sangre y de las posibles toxicidades, como por ejemplo el ICANS. Esta debe tener lugar unos días después del alta. Además, debe concertarse una cita ambulatoria en la consulta. Los centros deben contar con una política local de seguimiento para respaldar este proceso.
- Deben tener el número de contacto del equipo clínico (p. ej., de la enfermera especialista), así como del contacto fuera del horario laboral.
- Se debe aconsejar a los pacientes que lleven consigo la Tarjeta de Asesoramiento para

Pacientes en todo momento y que se la enseñen a cualquier profesional sanitario que los atienda, especialmente si ingresan en otro hospital (Yakoub-Agha *et al.*, 2018).

### 7.13 Proceso de seguimiento

El seguimiento de los receptores de CAR-T se puede dividir en tres fases

Corto plazo	Ingreso hasta el D+28
Medio plazo	Desde el D+28 hasta el D+100
Largo plazo	A partir del D+100

El proceso desde el ingreso hasta el D+28 se describe en las secciones anteriores.

### 7.13.1 Seguimiento a medio plazo

La información facilitada al paciente y a los cuidadores en el momento del alta hospitalaria debe incluir las complicaciones, los signos que se deben comunicar y a quién y el asesoramiento sobre el SLT/SLC y el ICANS. Aunque son infrecuentes, pueden darse en esta etapa y deben gestionarse de acuerdo con los protocolos habituales de la unidad.

Las pruebas pueden variar según la enfermedad, el producto y la unidad; no obstante, la tabla para la supervisión de los pacientes durante el seguimiento a medio plazo (Hayden *et al.*, 2022) ofrece una estrategia normalizada en línea con las recomendaciones de la EBMT/EHA.

### 7.13.2 Complicaciones infecciosas

El tratamiento previo con TCH, la terapia puente y la terapia para el SLC/ICANS contribuyen al riesgo de infección. La neutropenia prolongada más allá del D+30 afecta aproximadamente a un tercio de los pacientes, mientras que la linfopenia puede tardar hasta 2 años en resolverse (Burstein *et al.*, 2018), e incluso en ese momento solo ocurre en el 86 % de los pacientes.

La mayoría de las infecciones en los primeros 30 días son bacterianas y por virus respiratorios; más allá del D+30 predominan las infecciones víricas (Strati *et al.*, 2021).

Se recomienda una profilaxis sistemática antivírica y anti-*Pneumocystis*, mientras que solo se plantea la posibilidad de recurrir a los antibióticos en casos de neutropenia prolongada.

Citopenias prolongadas: Los pacientes que reciben tratamientos con terapia celular pueden experimentar problemas con las citopenias prolongadas. La recuperación hematológica posterior a la linfodepleción y la infusión de células CAR-T varía según el producto de células CAR-T; sin embargo, la recuperación hematológica de los tratamientos con células CAR-T contra CD19 puede tardar más (Maus *et al.*, 2020). Las citopenias tempranas pueden atribuirse a la quimioterapia LD, aunque la fisiopatología sigue siendo poco conocida y

puede haber factores intrínsecos del producto o específicos de la enfermedad. La biopsia de médula ósea puede ser útil después del día 28 para descartar enfermedad recurrente, hemofagocitosis y, en raras ocasiones, mielodisplasia (Hayden *et al.*, 2022)

Se han notificado casos de citopenias de más de 30 días de evolución en pacientes que recibieron axicabtagén ciloleucl y tisagenlecleucl (Neelapu *et al.* 2017; Schuster *et al.* 2019). Lo que conlleva posibles retos importantes tanto para el paciente como para los equipos clínicos. Se debe considerar la posibilidad de usar antimicrobianos profilácticos contra las infecciones bacterianas o micóticas en pacientes con neutropenia prolongada de grado 4. Además, si la terapia de acondicionamiento incluía fludarabina, se recomienda una profilaxis contra el herpes zóster y la neumonía por *Pneumocystis jiroveci* durante al menos 1 año (Neelapu 2019). Los centros de terapia celular tendrán una política local para respaldar el uso de medicamentos profilácticos con CAR-T.

El paciente seguirá recibiendo soporte de manera ambulatoria y necesitará análisis de sangre y evaluación de las toxicidades de manera periódica. El G-CSF puede utilizarse en las citopenias prolongadas; puede usarse para la neutropenia grave ( $<0,5 \times 10^9/l$ ) a partir del día +14 en adelante, siempre que se haya resuelto el SLC/ICANS (Hayden *et al.*, 2022). Es necesario seguir los procedimientos locales para el tratamiento de soporte de la anemia o la trombocitopenia. Estas citopenias suelen resolverse en la mayoría de los pacientes y no parecen suponer un riesgo importante de complicaciones de inicio tardío (Locke *et al.*, 2019).

El paciente debe recibir seguimiento de manera periódica, así como información sobre los factores de riesgo de las citopenias, como son las complicaciones infecciosas. La atención sanitaria puede compartirse entre el centro de derivación y el centro de terapia celular o tratante, por lo que se necesitan vías de comunicación claras entre ambos y el paciente.

### 7.13.3 Aplasia de linfocitos B e hipogammaglobulinemia

Aproximadamente una cuarta parte de los pacientes con respuesta a los 12 meses presentan

aplasia de linfocitos B (Frigault *et al.*, 2019) y la hipogammaglobulinemia puede dar lugar a infecciones graves o recurrentes/crónicas que requieran terapia sustitutiva. Tanto la aplasia de linfocitos B como la hipogammaglobulinemia pueden ocurrir en los pacientes sometidos a terapia celular y están bien documentadas en la terapia con CAR-T dirigida contra CD-19. El efecto sobre la diana fuera del tumor de las células CAR-T contra CD19 en los linfocitos B normales, la aplasia de linfocitos B y la hipogammaglobulinemia son toxicidades esperadas después del tratamiento con células CAR-T contra CD19 (Schubert *et al.*, 2020). Esto significa que las células CAR-T se dirigen a los linfocitos B normales además de a los malignos. Es una situación que ocurre en todos los pacientes con respuesta y puede persistir durante varios años (Yakoub-Agha *et al.*, 2018).

#### 7.13.4 Vacunaciones

Las directrices de vacunación siguen principios similares a los que se usan después del TPH, comenzando con la vacuna antigripal y contra el SARS-COV-19, a partir de 3 meses después de la infusión; las vacunas con virus inactivados, a partir de 6 meses; y las vacunas con virus vivos, a partir del primer año o más, en función del estado de reconstitución inmunitaria, antecedentes de TPH-alo o reposición de inmunoglobulina. Es probable que las respuestas a las vacunas sean menores en este grupo; sin embargo, la opinión de consenso es que la vacunación puede reducir las tasas de infección y mejorar los resultados clínicos (Hayden *et al.*, 2022).

#### 7.14 Atención psicológica

Los resultados notificados por 40 pacientes entre 1 y 5 años después de la terapia con CAR-T mostraron la presencia de depresión, ansiedad o dificultad cognitiva en 19/40: 7/19 notificaron dificultad en dos ámbitos y 2/19 notificaron dificultad en los tres ámbitos (Ruark *et al.*, 2020). En este estudio, presentar más dificultades cognitivas después de la terapia CAR-T pareció estar asociado a una peor salud mental global y a una peor salud física global. Además, casi el 50 % de los pacientes de esta cohorte notificaron al menos 1 resultado neuropsiquiátrico clínicamente

significativo, lo que indica claramente que es probable que un número importante de pacientes se beneficiase de algún tipo de apoyo psicológico o servicio de salud mental tras la terapia con CAR-T.

La intervención de un equipo multidisciplinar que adopte una visión clínica e integral de estos pacientes resulta fundamental. Dicho equipo debe incluir médicos de CAR-T, médicos especialistas en la enfermedad, enfermeras especialistas, gestores de datos y personal de ensayos clínicos, así como profesionales de la salud psicosocial, para recabar las diversas necesidades que pueden tener estos pacientes en el periodo de seguimiento a largo plazo.

Con este fin, es fundamental y complementario establecer una relación y una colaboración continuas con los centros remitentes, algo tan básico para la atención al paciente como en el momento inicial de la derivación. Distribuir protocolos y políticas y ofrecer oportunidades continuas de instrucción al personal de la derivación puede ayudar a mantener acuerdos de atención compartida que son especialmente importantes para los pacientes derivados desde una mayor distancia.

---

#### 7.15 Después de 30-100 días: Recaída/Sin respuesta/ Progresión de la enfermedad/ Terapia

Los pacientes deben someterse a revisiones periódicas después del día 28. A diferencia de los pacientes postrasplante autólogo y alogénico, hay poca información de los efectos a largo plazo de la terapia con células CAR-T más allá de los 1-2 años. Solo se ha hecho un seguimiento de más de 2 años a una pequeña cohorte de pacientes. Las complicaciones identificadas incluyen citopenias prolongadas, hipogammaglobulinemia y reconstitución inmunitaria tardía de los linfocitos B y T, con las infecciones atípicas consiguientes. Con un seguimiento a largo plazo de cohortes más grandes de pacientes, pueden surgir otras toxicidades a largo plazo. El momento exacto del alta se basará en el estado clínico del paciente, la disponibilidad de cuidadores, las enfermedades concurrentes preexistentes, la distancia desde el domicilio hasta el hospital y la idoneidad para la atención ambulatoria en el alta.

Se obtendrán sistemáticamente análisis de sangre en la consulta de seguimiento en los primeros 100 días, que deben incluir: hemograma completo, bioquímica, perfil hepático, fibrinógeno, PCR, carga viral del CMV y VEB y niveles de inmunoglobulina. Se recomienda evaluar la recuperación inmunitaria con inmunofenotipado mensual durante 3 meses, para pasar luego a una vez cada 3 meses durante 1 año junto con citometría de flujo para la persistencia de CAR-T (Hayden *et al.*, 2022). El mayor riesgo es una recaída de la enfermedad original, pero los pacientes pueden experimentar nuevos problemas como una segunda neoplasia maligna o trastornos neurológicos, inmunitarios o hematológicos. Al igual que los pacientes con aloinjerto, los receptores de CAR-T también necesitan hemoderivados irradiados de por vida y deben recibir información para el paciente y una tarjeta de alerta en el momento del alta. Los pacientes deben ser conscientes de los posibles síntomas de toxicidad neurológica tardía y abstenerse de conducir o utilizar máquinas pesadas o potencialmente peligrosas hasta al menos 8 semanas después de la infusión o hasta la resolución de las reacciones adversas neurológicas, si duran más tiempo. Los pacientes que sufran una crisis convulsiva deben informar a la autoridad de tráfico de su país y abstenerse de conducir hasta que reciban la autorización para hacerlo.

Para prevenir infecciones oportunistas, se emplea una profilaxis con antivirales, antibióticos y antimicóticos habituales para el paciente con TCH durante al menos 12 meses o hasta que el recuento de linfocitos sea de forma mantenida  $>1$  y  $CD4 >200$ ; lo que dure más. Las inmunoglobulinas i.v. se utilizan de forma sistemática en los niños (para niveles de IgG  $<400$ ) y se consideran en los adultos con infecciones recurrentes por microorganismos encapsulados e hipogammaglobulinemia  $<4$  g/l (Hayden *et al.*, 2022).

Una vez que el paciente esté clínicamente estable y haya respondido al tratamiento, se le puede derivar a los equipos locales para su seguimiento. Los requisitos de la supervisión y el seguimiento deben compartirse con el equipo que realiza la derivación. También se hará un seguimiento de los pacientes en el centro de tratamiento (presencial o mediante consulta remota) cada 6 meses (en el primer año) y, a continuación, anualmente para supervisar el progreso y recopilar los datos necesarios para la EBMT. Es posible que se necesiten otras visitas de seguimiento en el centro tratante en caso de complicaciones derivadas del tratamiento o presunta recaída o si lo solicita el equipo derivador.

La tabla 7.5 recoge un ejemplo de supervisión sistemática después del D+30, sin ánimo de exhaustividad. Los centros tendrán que seguir los PNT y las políticas locales.

**Tabla 7.5** Supervisión sistemática después del día 30

Día	Supervisión de la enfermedad/complicaciones	Supervisión de CAR-T
+30	LNH: PET (y médula ósea o EMR si está indicado) LLA: médula ósea, EMR, estudios de imagen si está indicado Ferritina/Proteína C reactiva/LDH Virología (parvovirus, JC/BK, HVH 6/7/8) si es positivo en la visita de consentimiento	Supervisión inmunitaria Carga vírica de VIH PCR CMV/VEB Inmunoglobulinas
+60	LLA: médula ósea, ERM, estudios de imagen si está indicado Ferritina/CRP/LDH	Supervisión inmunitaria Carga vírica de VIH PCR CMV/VEB Inmunoglobulinas
+100	LNH: TEP (y médula ósea o ERM si está indicado) LLA: médula ósea, ERM, estudios de imagen si está indicado Vitamina B12, vitamina D, folato	Supervisión inmunitaria Carga vírica de VIH PCR CMV/VEB Inmunoglobulinas
Seguimiento posterior	LLA: médula ósea, ERM, estudios de imagen si está indicado cada 3 meses hasta 24 meses después del tratamiento LNH: PET a los 12 meses y a partir de entonces solo en caso de signos de progresión de la enfermedad	Supervisión inmunitaria Carga vírica de VIH PCR CMV/VEB Inmunoglobulinas Todas las evaluaciones se realizan de 3 a 24 meses después del tratamiento
Se podrán realizar más pruebas específicas si está clínicamente indicado		

LNH linfoma no hodgkin, LLA leucemia linfoblástica aguda

De los pacientes que sufren una recaída (aproximadamente el 40-60 %), muchos presentan enfermedad con CD19 indetectable y CAR-T todavía presentes en la sangre periférica (Perica *et al.*, 2018). No hay ningún tratamiento de referencia en el contexto de recaída posterior a CAR-T. Los pacientes deberían participar en ensayos clínicos, si estuvieran disponibles. Otras opciones pueden incluir quimioterapias de rescate o inhibidores del punto de control inmunitario. Puede considerarse la posibilidad de recurrir a un segundo tratamiento con CAR-T si la recaída tiene lugar pasados al menos 3 meses y la biopsia de tejido revela que sigue habiendo una diana viable evidente.

---

## 7.16 Seguimiento a largo plazo (SLP):

A diferencia del TPH, el periodo de seguimiento a largo plazo comienza mucho antes, en el D+100. La hipogammaglobulinemia, la infección y la citopenia prolongada son frecuentes (Cordeiro *et al.*, 2020). En el mismo artículo sobre acontecimientos tardíos, con pacientes que sobrevivieron al menos 1 año después del tratamiento, se observaron neoplasias malignas posteriores en el 15 % de los pacientes, incluido un 5 % con SMD.

Se recomienda realizar un *screening* de segundas neoplasias malignas a través de los programas habituales de *screening* del cáncer (de cuello de útero, mamario, colorrectal) con seguimiento del hemograma completo para detectar citopenia tardía y un umbral bajo en la biopsia de médula ósea para descartar SMD/LMA secundarios (Hayden *et al.*, 2022).

---

## 7.17 JACIE

Los estándares se han modificado para recoger la autorización de las CAR-T en Europa y el creciente papel de las células inmunoefectoras. En el capítulo 1 se habla sobre JACIE y la gestión de la calidad en el TPH: Implicaciones para la enfermería.

## 7.18 EBMT/EHA/GoCART: Formación continuada

El uso de las células inmunoefectoras ha experimentado una progresión en los últimos años. La complejidad y los rápidos cambios en el campo de las terapias celulares exigen una amplia colaboración para mantener actualizada la formación sobre la totalidad del proceso, desde la recolección hasta el fabricante y de vuelta a la unidad clínica. GoCART, una coalición de múltiples partes interesadas que pusieron en marcha la EBMT y la EHA, ofrece una plataforma para facilitar la formación múltiple y específica que se necesita sobre tratamientos con células CAR-T (Kröger *et al.*, 2022). Hay muchos recursos disponibles para que las enfermeras conozcan mejor esta compleja esfera de actividad. La EBMT/EHA y GoCART ofrecen excelentes oportunidades instructivas a nivel europeo sobre las células CAR-T y otros tratamientos de inmunoterapia.

- [www.ebmt.org/education/e-learning](http://www.ebmt.org/education/e-learning)
- [www.ehacampus.ehaweb.org](http://www.ehacampus.ehaweb.org)
- <https://thegocartcoalition.com/>

---

## Bibliografía

- Bayer V. An overview of monoclonal antibodies. *Semin Oncol Nurs.* 2019;35:150927. <https://doi.org/10.1016/j.soncn.2019.08.006>.
- Boldt C. What is tumour infiltrating lymphocyte therapy – 6 things to know. MD Anderson – Cancerwise. 2021. Available <https://www.mdanderson.org/cancerwise/what-is-tumor-infiltrating-lymphocyte-til-therapy-6-things-to-know.h00-159460056.html>. Accessed 14 January 2022.
- Brudno JN, Kochenderfer JN. Toxicities of chimeric antigen receptor T cells: Recognition and management. *Blood.* 2016;127:3321–30. <https://doi.org/10.1182/blood-2016-04-703751>.
- Burstein DS, Maude S, Grupp S, Griffis H, Rossano J, Lin K. Cardiac profile of chimeric antigen receptor T cell therapy in children: a single-institution experience. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2018;24(8): 1590–5.
- Cancer Research Institute. 2021. <https://www.cancer-research.org/en-us/immunotherapy/treatment-types/adoptive-cell-therapy>. Accessed February 2021.
- Ceppi F, Rivers J, Annesley C, et al. Lymphocyte apheresis for chimeric antigen receptor T-cell manufacturing in children and young adults with leukemia and neuroblastoma. *Transfusion.* 2018;58:1414–20.



- Clinical Trials. T Cell receptor Clinical Trials. 2022a. Available <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=&term=TCR&cntry=&state=&city=&dist>. Accessed 14 January 2022.
- Clinical Trials. Tumour infiltrating lymphocyte clinical trials. 2022b. Available <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=&term=TILs&cntry=&state=&city=&dist>. Accessed 14 January 2022.
- Cordeiro A, Bezerra ED, Hirayama AV, Hill JA, Wu QV, Voutsinas J, Sorrow ML, Turtle CJ, Maloney DG, Bar M. Late events after treatment with CD19-targeted chimeric antigen receptor modified T cells. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2020;26(1):26–33.
- Davila ML, Riviere I, Wang X, et al. Efficacy and toxicity management of 19-28z CAR T cell therapy in B cell acute lymphoblastic leukemia. *Sci Transl Med*. 2014;6:224–5.
- Del Fantea C, Seghatchianb J, Perotti C. Reflections on methodical approaches to hematopoietic stem cell collection in children. *Transfus Apher Sci*. 2018;57:425–7.
- European Medicines Agency. 2021. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/abecma>. Accessed September 2022.
- European Medicines Agency. 2022a. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/breyanzi>. Accessed September 2022.
- European Medicines Agency. 2022b. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/carvykti>. Accessed September 2022.
- Frey N, Porter D. Cytokine release syndrome with chimeric antigen receptor T cell therapy. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2019;25(4):e123–7.
- Frigault MJ, Dietrich J, Martinez-Lage M, Leick M, Choi BD, DeFilipp Z, Chen YB, Abramson J, Crombie J, Armand P, Nayak L. Tisagenlecleucel CAR T-cell therapy in secondary CNS lymphoma. *Blood*. 2019;134(11):860–6.
- Guan M, Zhou Y-P, Sun J-L, Chen S-C. Adverse events of monoclonal antibodies used for cancer therapy. *Biomed Res Int*. 2015;2015:428169. <https://doi.org/10.1155/2015/428169>.
- Gudiol C, Lewis RE, Strati P, Kontoyiannis DP. Chimeric antigen receptor T-cell therapy for the treatment of lymphoid malignancies: is there an excess risk for infection? *Lancet Haematol*. 2021;8:e216–28.
- Hay K, Turtle C. Chimeric antigen receptor (CAR) T cells: lessons learned from targeting of CD19 in B cell malignancies. *Drugs*. 2017;77(3):237–45. <https://doi.org/10.1007/s40265-017-0690-8>.
- Hayden PJ, Roddie C, Bader P, Basak GW, Bonig H, Bonini C, Chabannon C, Ciceri F, Corbacioglu S, Ellard R, Sanchez-Guijo F, Jäger U, Hildebrandt M, Hudecek M, Kersten MJ, Köhl U, Kuball J, Mielke S, Mohty M, Murray J, Nagler A, Rees J, Rioufol C, Saccardi R, Snowden JA, Styczynski J, Subklewe M, Thieblemont C, Topp M, Ispizua ÁU, Chen D, Vrhovac R, Gribben JG, Kröger N, Einsele H, Yakoub- Agha I. Management of adults and children receiving CAR T Cell therapy: 2021 best practice recommendations of the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) and the Joint Accreditation Committee of ISCT and EBMT (JACIE) and the European Haematology Association (EHA). *Ann Oncol*. 2022;33(3):259–75. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.12.003>.
- HealthTalk.org. What are clinical trials and why do we need them? 2019. Available <https://healthtalk.org/clinical-trials/what-are-clinical-trials-and-why-do-we-need-them>. Accessed 16 January 2022.
- Hill JA, Li D, Hay KA, Green ML, Cherian S, Chen X, Turtle CJ. Infectious complications of CD19-targeted chimeric antigen receptor-modified T-cell immunotherapy. *Blood*. 2017;131:121–30. <https://doi.org/10.1182/blood-2017-07-793760>.
- Jain T, Knight T, Alencar MC, Davis L, Rao K, Im A, Malone AK. American Society for Transplantation and Cellular Therapy guidelines for fellowship training in hematopoietic cell transplantation and immune effector cell therapy. *Transp Cell Ther*. 2021;28(3):125–33. <https://doi.org/10.1016/j.jtct.2021.12.011>.
- Kröger N, Gribben J, Chabannon C, Yakoub-Agha I, Einsele H. The EBMT/EHA CAR-T cell handbook. Cham: Springer; 2022.
- Lee DW, et al. ASBMT consensus grading for cytokine release syndrome and neurologic toxicity associated with immune effector cells. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2018;25(4):625–38. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2018.12.758>.
- Li D, et al. Genetically engineered T cells for cancer immunotherapy. *Signal Transduct Target Ther*. 2019;4:35. Available <https://www.nature.com/articles/s41392-019-0070-9#citeas>. Accessed 14 January 2022.
- Liu S, Deng B, Yin Z, et al. Corticosteroids do not influence the efficacy and kinetics of CAR-T cells for B-cell acute lymphoblastic leukemia. *Blood Cancer J*. 2020;10:15.
- Locke FL, Ghobadi A, Jacobson CA, et al. Long-term safety and activity of axicabtagene ciloleucel in refractory large B-cell lymphoma (ZUMA-1): a single-arm, multicentre, phase 1-2 trial. *Lancet Oncol*. 2019;20(1):31–42.
- Mahadeo KM, Khazal SJ, Abdel-Azim H, et al. Management guidelines for paediatric patients receiving chimeric antigen receptor T cell therapy. *Nat Rev Clin Oncol*. 2019;16(1):45–63.
- Maude SL, Laetsch TW, Buechner J, et al. Tisagenlecleucel in children and young adults with B-Cell lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med*. 2018;378:439–48.
- Maus MV, Alexander S, Bishop MR, et al. Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) clinical practice guideline on immune effector cell-related adverse events. *J Immunother Cancer*. 2020;8:e001511.
- Neelapu SS. Managing the toxicities of CAR T-cell therapy. *Hematol Oncol*. 2019;37(1):48–52.
- Neelapu SS, Locke FL, Bartlett NL, et al. Axicabtagene ciloleucel CAR T-cell therapy in refractory large B-cell lymphoma. *N Engl J Med*. 2017;377(26):2531–44.



- Neelapu SS, Tummala T, Kebriaei P. Chimeric antigen receptor T-cell therapy - assessment and management of toxicities. *Nat Rev Clin Oncol.* 2019;15(1):47–62.
- Perica K, Curran KJ, Brentjens RJ, Giralto SA. Building a CAR garage: preparing for the delivery of commercial CAR T products at Memorial Sloan Kettering Cancer Center. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2018;24(6):1135–41. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2018.02.018>.
- Ragoonanan D, Khazal SJ, Abdel-Aziz H, McCall D, Cuglievan B, Tambaro FP, Ahmad AH, Rowan CM, Gutierrez C, Schadler K, Li S, Di Nardo M, Chi L, Gulbis AM, Shoberu B, Mireles ME, McArthur J, Kapoor N, Miller J, Fitzgerald JC, Tewari P, Petropoulos D, Gill JB, Duncan CN, Lehmann LE, Hingorani S, Angelo JR, Swinford RD, Steiner ME, Hernandez Tejada FN, Martin PL, Auletta J, Choi SW, Bajwa R, Dailey Garnes N, Kebriaei P, Rezvani K, Wierda WG, Neelapu SS. Diagnosis, grading and management of toxicities from immunotherapies in children, adolescents and young adults with cancer. *Nat Rev Clin Oncol.* 2021;18(7):435–53.
- Rohaam MW, Wilgenhof S, Haanen J. Adoptive cellular therapies: the current landscape. *Virchows Arch.* 2019;474(4):449–61. Available <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6447513/>. Accessed 16 January 2022.
- Ruark J, Mullane E, Cleary N, Cordeiro A, Bezerra ED, Wu V, Voutsinas J, Shaw BE, Flynn KE, Lee SJ, Turtle CJ, Maloney DG, Fann JR, Bar M. Patient-reported neuropsychiatric outcomes of long-term survivors after chimeric antigen receptor T cell therapy. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2020;26(1):34–43. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2019.09.037>. Epub 2019 Oct 9. PMID: 31605820; PMCID: PMC6951812.
- Sandler R, et al. Diagnosis and management of secondary HLH/MAS following HSCT and CAR-T Cell therapy in adults; a review of the literature and a survey of practice within EBMT centres on Behalf of the Autoimmune Diseases Working Party (ADWP) and Transplant Complications Working Party (TCWP). *Front Immunol.* 2020;11:534.
- Schubert M, Schmitt M, Wang L, Ramos CA, Jordan K, Muller-Tidow C, Dregar P. Side-effect management of chimeric antigen receptor (CAR) T-cell therapy. *Ann Oncol.* 2020;32(1):34–48. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.10.478>.
- Schuster SJ, Bishop MR, Tam CS, et al. Tisagenlecleucel in adult relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. *N Engl J Med.* 2019;380:45–56.
- Shalabi H, Gust J, Taraseviciute A, Wolters PL, Leahy AB, Sandi C, et al. Beyond the storm - subacute toxicities and late effects in children receiving CART cells. *Nat Rev Clin Oncol.* 2021;18(6):363–78.
- Strati P, Varma A, Adkins S, Nastoupil LJ, Westin J, Hagemester FB, Fowler NH, Lee HJ, Fayad LE, Samaniego F, Ahmed S, Chen Y, Horowitz S, Arafat S, Johny S, Kebriaei P, Mulanovich VE, Ariza Heredia E, Neelapu SS. Hematopoietic recovery and immune reconstitution after axicabtagene ciloleucel in patients with large B-cell lymphoma. *Haematologica.* 2021;106(10):2667–72. <https://doi.org/10.3324/haematol.2020.254045>.
- Topp M, Meerten T, Houot R, et al. Earlier steroid use with axicabtagene ciloleucel (axi-cel) in patients with relapsed/refractory large B cell lymphoma. *Blood.* 2019;134:243.
- Tuazon SA, Li A, Gooley T, et al. Factors affecting lymphocyte collection efficiency for the manufacture of chimeric antigen receptor T cells in adults with B-cell malignancies. *Transfusion.* 2019;59(5):1773–80.
- Waldman AD, Fritz JM, Lenardo MJ. A guide to cancer immunotherapy: from T cell basic science to clinical practice. *Nat Rev Immunol.* 2020;20:651–68. <https://doi.org/10.1038/s41577-020-0306-5>.
- Yakoub-Agha I, Chabannon C, Bader P, Basak GW, Bonig H, Ciceri F, Corbacioglu S, Duarte RF, Einsele H, Hudecek M, Kersten MJ, Köhl U, Kuball JR, Mielke S, Mohty M, Murray J, Nagler A, Robinson S, Saccardi R, Sanchez-Guijo F, Snowden JA, Srouf M, Styczynski J, Urbano-Ispizua A, Hayden PJ, Kröger N. Management of adults and children undergoing chimeric antigen receptor T-cell therapy: best practice recommendations of the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) and the Joint Accreditation Committee of ISCT and EBMT (JACIE). *Haematologica.* 2018;105(2):297–316.
- Zhao L, Cao YJ. Engineered T cell therapy for cancer in the clinic. *Front Immunol.* 2019;10:2250. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.02250>.

**Open Access** Este capítulo cuenta con una licencia según los términos de la Creative Commons Attribution 4.0 International License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), que permite usar, compartir, adaptar, distribuir y reproducir el material en cualquier medio o formato, siempre y cuando se mencione debidamente al autor o los autores originales y la fuente, se incluya un enlace a la licencia Creative Commons y se indique si se han realizado cambios.

Las imágenes u otros materiales de terceros presentes en este capítulo se incluyen en la licencia de Creative Commons del capítulo, a menos que se indique lo contrario en una mención al material. Si hay material no incluido en la licencia de Creative Commons del capítulo y su uso previsto no está permitido por la normativa legal o excede el uso permitido, deberá obtener el permiso directamente del titular de los derechos de autor.



# Unidad de Trasplante, infección y control de infecciones

# 8

John Murray, Emanuela Samarani, Chiara Renica, Iris Agreiter, Laura Orlando y Daphna Hutt

## Resumen

A pesar de las mejoras experimentadas en las últimas décadas, las infecciones siguen constituyendo un riesgo importante para todos los pacientes hematológicos en terapia. El riesgo de complicaciones infecciosas es aún mayor en quienes necesitan un trasplante alogénico, especialmente en caso de HLA incompatible o injertos con depleción de linfocitos T, debido a la recuperación tardía de la función de los linfocitos T y B. Los pacientes que reciben terapia con CAR-T presentan, además, problemas específicos relacionados con la aplasia de linfocitos B. Es fundamental realizar una detección precoz con un tratamiento eficaz inmediato para mejorar la supervivencia de todos los pacientes. La reciente pandemia ha puesto aún más de relieve la importancia de la seguridad de los pacientes mediante el cumplimiento estricto de la higiene de manos y el mantenimiento del

entorno mediante la limpieza y desinfección como ejes principales de un programa preventivo eficaz contra las infecciones. Los cuidados básicos de enfermería y una sólida base de conocimiento de los riesgos, la presentación clínica, el diagnóstico y el tratamiento mejorarán la atención al paciente.

## Palabras clave

Infección vírica · Infección bacteriana · Infección fúngica · Higiene de manos · Aislamiento

J. Murray (✉)

Unidad de Hematología y Trasplante, The Christie NHS Foundation Trust & The University of Manchester, Facultad de Ciencias Médicas, Manchester, Reino Unido  
Correo electrónico: [j.murray10@nhs.uk](mailto:j.murray10@nhs.uk)

E. Samarani · C. Renica

Unidad de Enfermedades Hematológicas y Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos Departamento de Oncología Clínica, ASST Spedali Civili di Brescia, Brescia, Italia

I. Agreiter · L. Orlando

Istituto Oncológico della Svizzera Italiana, Bellinzona, Suiza

D. Hutt

Departamento de Hematología-Oncología y TMO Pediátricos, Edmond and Lily Safra Children Hospital (Hospital Infantil Edmond y Lily Safra), Sheba Medical Center (Centro Médico Sheba), Tel-Hashomer, Israel  
Correo electrónico: [dhutt@sheba.health.gov.il](mailto:dhutt@sheba.health.gov.il)

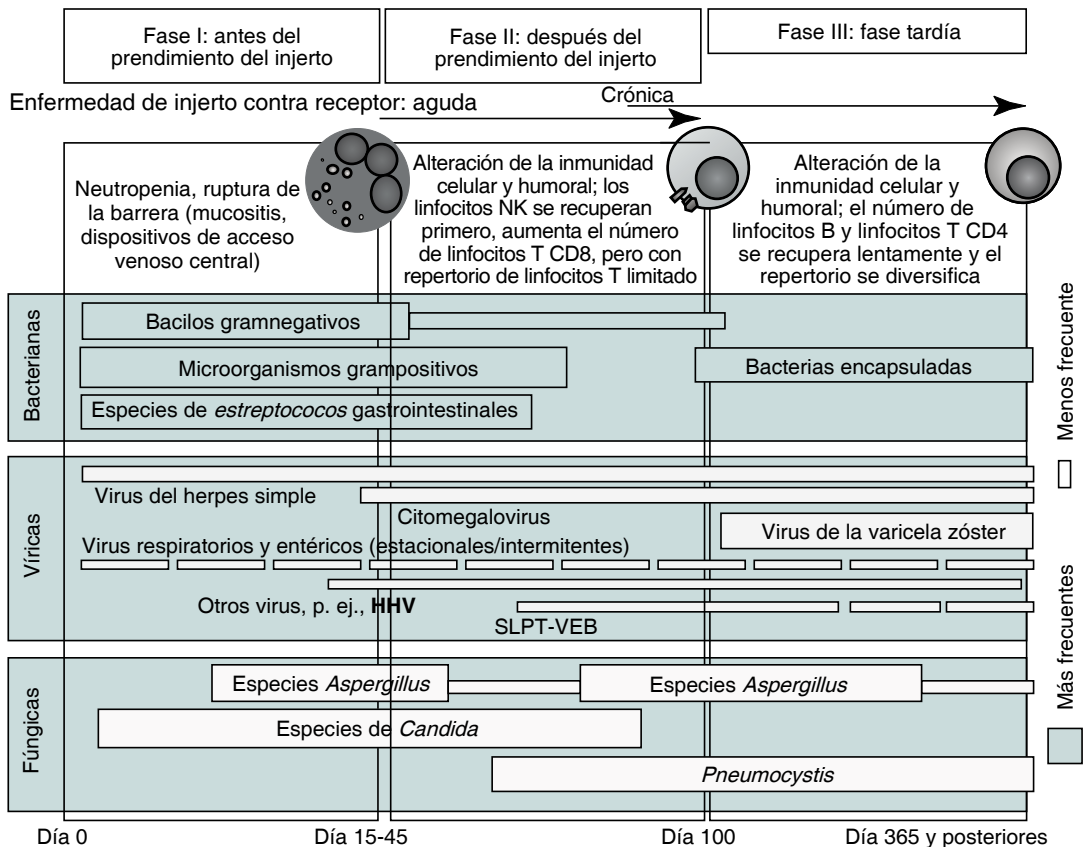
## 8.1 Introducción

Las infecciones son una causa importante de morbimortalidad en receptores de trasplantes de células hematopoyéticas (TCH) y de linfocitos T con receptor de antígeno quimérico (CAR-T) debido a la toxicidad relacionada con el protocolo. Las mejoras realizadas en el último par de decenios, especialmente en los cuidados de soporte, han ayudado a reducir este riesgo. La aparición de fiebre neutropénica es frecuente, y los centros disponen de algoritmos para identificar y tratar la infección con rapidez. En este capítulo analizamos las infecciones víricas, bacterianas y fúngicas frecuentes que desarrollan nuestros pacientes.

Mackall *et al.* (2009) muestran en la figura 8.1 las diversas infecciones posibles y el plazo aproximado de aparición, lo que puede ayudar al equipo clínico a mejorar y orientar correctamente las pruebas complementarias y los posibles tratamientos.

## 8.2 Infecciones víricas

Las infecciones víricas se transmiten por contacto estrecho con secreciones infecciosas,



**Fig. 8.1** Fases de las infecciones oportunistas en los receptores de TCH alogénico. *HHV6* herpesvirus humano 6, *NK* linfocito citolítico natural, *SLPT* síndrome linfoproliferativo postrasplante (Mackall et al., 2009)

ya sea mediante aerosoles de partículas grandes, fómites o autoinoculación posterior. La tos y los estornudos producirán partículas en aerosol y también es posible adquirir un virus después del contacto con superficies contaminadas.

## 8.2.1 Citomegalovirus

### 8.2.1.1 Introducción

La enfermedad por citomegalovirus (CMV) es una posible complicación grave del TCH que provoca alteraciones potencialmente mortales. Normalmente, el CMV se adquiere en la infancia. Se trata de un virus presente en todo el mundo y, aunque en los países desarrollados cerca del 50 % de la población es seropositiva, este porcentaje aumenta a casi el 100 % en los países en desarrollo. El CMV se disemina de forma intermitente a partir de la orofaringe y del tracto genitourinario de personas tanto inmunocompetentes como inmunodeprimidas. Antes del aloinjerto, se

evalúa el estado serológico (IgG) del paciente y los posibles donantes para medir el riesgo (Zaia et al., 2009).

El CMV pertenece a la familia del virus del herpes humano HHHV5 y proviene de la subfamilia Betaherpesvirinae. Los Betaherpesvirinae infectan los linfocitos mononucleares, entran en latencia en los leucocitos y, una vez reactivados, se replican lentamente. El CMV es capaz de permanecer latente durante largos periodos de tiempo, y en la inmunidad al complejo CMV intervienen tanto la vía humoral como la vía celular. Los pacientes tratados con TPH en el contexto de neoplasias malignas hematológicas pueden reactivar el virus latente, ya sea a partir de los leucocitos nativos del huésped, de los derivados del donante o de ambos (Girmenia et al., 2019). El riesgo de reactivación varía en función de la exposición previa del paciente o del donante al CMV. El estado de CMV se puede describir de la siguiente manera:

	Receptor	Donante
Riesgo alto	Positivo	Negativo
Riesgo medio	Negativo	Positivo
Riesgo medio	Positivo	Positivo
Sin riesgo	Negativo	Negativo

#### Factores de riesgo de *reactivación del CMV*

- Estado serológico del CMV del receptor/donante (+/- o +/- >> -/+)
- Reactivación previa del CMV
- Tiempo postrasplante: mayor en el periodo inicial postrasplante (hasta el día 100)
- Protocolos de acondicionamiento para trasplantes con depleción de linfocitos T (p. ej., Campath 1-H)
- Inmunosupresión sistémica (especialmente corticosteroides, anticuerpos dirigidos contra los linfocitos T, p. ej., ATG/Campath 1-H)
- Edad del receptor: mayor en los pacientes de edad avanzada
- Enfermedad de injerto contra receptor

#### Factores de riesgo de *infección primaria por el CMV*

- Transmisión de persona a persona
- Riesgo bajo en el uso de sangre sin *screening* negativo para el CMV (Meijer *et al.*, 2003).

### 8.2.1.2 Presentación clínica

El CMV puede manifestarse como infección primaria o como reactivación del virus previamente latente. Cuando un paciente con IgG negativo para CMV experimenta CMV, hablamos de una infección primaria. Cuando se sabe que un paciente o el donante es positivo para el anticuerpo del CMV y luego experimenta CMV, se trata de una reactivación. El diagnóstico de la enfermedad por CMV exige la presencia de síntomas y signos compatibles con daños en los órganos diana, junto con la detección del CMV. Si no se trata, la infección asintomática por CMV puede progresar a enfermedad por CMV.

### 8.2.1.3 Diagnóstico

Es importante diagnosticar de forma precoz la reactivación e iniciar el tratamiento; así, la monitorización periódica de los niveles de CMV es muy importante. La reacción en cadena de la polimerasa (PCR) es el método más sensible y cuantitativo de monitorización de los pacientes en riesgo, especialmente en el periodo inicial del

postrasplante (hasta al menos el día 100 después del trasplante), y durante más tiempo en los pacientes con inmunosupresión sistémica.

La infección por CMV afecta sobre todo al pulmón, el tracto gastrointestinal, los ojos, el hígado o el sistema nervioso central, siendo la neumonía por CMV la complicación más grave, con una mortalidad >50 % (Tomblin *et al.*, 2009).

Todos los pacientes con TCH se harán pruebas para determinar el estado del CMV en la clínica antes del trasplante, junto con el estado del CMV del donante.

### 8.2.1.4 Monitorización y vigilancia

Para monitorizar la enfermedad después del trasplante, todos los pacientes que sean seropositivos o con injerto seropositivo deberán someterse a al menos un control semanal mediante PCR de sangre completa (muestra con EDTA). Este control debe continuar realizándose mientras se considere que el paciente presenta un riesgo elevado de reactivación, los primeros 100 días postrasplante o hasta que se haya suspendido la inmunosupresión sistémica y no haya evidencia de enfermedad de injerto contra receptor (Girmenia *et al.*, 2019).

### Profilaxis

#### Letermovir

En el trasplante de órganos sólidos, el ganciclovir y el valganciclovir se utilizan con frecuencia; sin embargo, dados los altos niveles de mielosupresión, en el TCH no se sigue este tratamiento. En un ensayo pivotal de registro de fase III, la profilaxis con letermovir redujo notablemente la incidencia de infección por CMV clínicamente significativa tras un TCH-alo, y fue aprobada para uso profiláctico en receptores adultos CMV seropositivos en 2017 y se están realizando estudios adicionales en niños (Marty *et al.*, 2017). Numerosos centros han adoptado el letermovir como profilaxis <https://www.medicines.org.uk/emc/product/11798/smpc#grf> (consultado el 25 de octubre de 2021).

### 8.2.1.5 Tratamiento

El tratamiento de la reactivación del CMV se iniciará después de dos niveles consecutivos de PCR positivos para CMV por encima del límite de sensibilidad, 500 copias/ml o un resultado superior a 1000 copias/ml (o según el procedimiento institucional). El tratamiento también se iniciará con independencia de la

PCR si se identifican signos de enfermedad con afección orgánica específica. Algunos centros pueden adoptar un procedimiento de tratamiento preventivo; consulte las directrices de su propia institución para obtener asesoramiento (Girmenia *et al.*, 2019).

En muchas ocasiones la pauta de tratamiento se administra con el paciente hospitalizado. En ese caso, la terapia de primera línea consiste en ganciclovir intravenoso. Una alternativa oral ambulatoria es el valganciclovir, aunque puede provocar una inmunosupresión (recuento de neutrófilos inferior a  $1 \times 10^9/l$ ) o un fracaso terapéutico con aumento de niveles del virus o evidencia de resistencia del virus después de al menos 1 semana de tratamiento (Maffini *et al.*, 2016).

Los tratamientos de segunda y tercera línea son el foscarnet y el cidofovir. El foscarnet puede adoptarse como tratamiento de primera línea si el paciente experimenta la reactivación en el primer mes del trasplante, cuando aún no hay recuperación completa de los recuentos hematológicos, ya que es menos mielotóxico que el ganciclovir. Sin embargo, provoca más complicaciones renales y a menudo se necesita una reposición periódica de electrolitos. El maribavir es un fármaco que forma parte de un ensayo en fase III a la espera de autorización, pero que ha demostrado menos toxicidad renal o inmunosupresión y podría servir como alternativa (Maffini *et al.*, 2016).

El cidofovir provoca insuficiencia renal y es necesario analizar una muestra de orina antes de la infusión para detectar la presencia de proteínas. Si la proteinuria es superior a 2 en la tira reactiva o la función renal se ha deteriorado (consulte los procedimientos del hospital/la unidad), no se debe administrar cidofovir.

### **Ganciclovir y valganciclovir: posología y administración**

Para obtener instrucciones detalladas, consulte el resumen de la información del producto en las siguientes direcciones web

<https://www.medicines.org.uk/emc/product/10242#gref>

<https://www.medicines.org.uk/emc/medicine/9315#gref> (consultado el 15 de octubre de 2021)

El ganciclovir es irritante; es alcalino y puede causar flebitis química, por lo que es necesario observar el catéter y asegurarse de que funcione bien antes de cada uso.

El valganciclovir es el profármaco oral del ganciclovir, por lo que se le aplican las mismas consideraciones que al ganciclovir.

El tratamiento con ganciclovir y valganciclovir suele provocar citopenias y se debe usar con precaución extrema en pacientes con insuficiencia medular (neutrófilos  $<1 \times 10^9/l$  o plaquetas  $<50 \times 10^9/l$ ); el fármaco está contraindicado en caso de aplasia medular grave (neutrófilos  $<0,5 \times 10^9/l$  o plaquetas  $<25 \times 10^9/l$ ).

### **Toxicidad**

Se ha observado acción teratogénica en modelos animales y, por tanto, el fármaco debe manipularse con precaución. No debe ser administrado por embarazadas.

La toxicidad gastrointestinal es frecuente, con náuseas, vómitos y diarrea, y debe registrarse. Otros fármacos, como por ejemplo la ciclosporina, la anfotericina B o el MMF, también pueden potenciar la toxicidad del ganciclovir; para obtener información detallada, consulte el enlace electrónico al RCP o hable con su farmacéutico o médico referente.

### **Foscarnet: posología y administración**

Para obtener instrucciones detalladas, consulte el resumen de las características del producto en esta dirección web

<https://www.medicines.org.uk/emc/product/874/smpc#gref> (consultado el 15 de octubre de 2021)

El foscarnet es irritante: es alcalino y causa flebitis química; por tanto, si se administra a través de una vena periférica es necesario diluirlo; la solución no diluida puede utilizarse si se administra a través de un catéter venoso central.

### **Toxicidad**

La nefrotoxicidad es un efecto secundario importante, ya que entre el 12 y el 30 % de los pacientes muestran un deterioro importante de la función renal. Los trastornos electrolíticos son frecuentes, con niveles bajos de magnesio, calcio, fosfato y potasio, y suelen requerir de monitorización periódica al menos una vez al día durante el tratamiento y después de la terapia. Debido a los irritantes excretados en la orina, también pueden aparecer úlceras locales en la zona genital tanto en hombres como en mujeres; los pacientes deben ser informados al respecto al inicio del tratamiento y se les debe pedir que estén alerta e informen al personal en caso de producirse y cuando se produzcan. Se

debe aconsejar una higiene estricta para reducir el riesgo de úlceras cutáneas.

### **Tratamiento con cidofovir: posología y administración**

Para obtener instrucciones detalladas, consulte el resumen de las características del producto en esta dirección web

<https://www.medicines.org.uk/emc/product/11151/smpc#gref> (consultado el 15 de octubre de 2021)

El cidofovir se administra una vez por semana durante dos semanas consecutivas y, a continuación, como mantenimiento dos semanas después de la finalización del tratamiento de inducción administrándose una vez cada 2 semanas.

### **Toxicidad**

La disfunción renal es la principal toxicidad limitante de la dosis y puede ser irreversible; para minimizarla, se debe administrar hidratación y probenecid con cada dosis de cidofovir. En pacientes con hipersensibilidad al probenecid o a las sulfamidas, es probable que el cidofovir esté contraindicado. El 80 % de los pacientes experimenta proteinuria debido a disfunción tubular durante la terapia.

### **Tratamiento con maribavir: posología y administración**

Para obtener instrucciones detalladas, consulte el resumen de las características del producto en esta dirección web

<https://www.sps.nhs.uk/medicines/maribavir/> (consultado el 25 de octubre de 2021).

El maribavir inhibe la replicación del ADN, la maduración y el egreso nuclear y tiene un mecanismo de actuación característico. Se administra como medicamento oral en dosis de 400 mg dos veces al día. En el ensayo de fase III Solstice, se observó que el tratamiento con maribavir en pacientes postrasplantados con CMV resistente era superior a los tratamientos antivirales convencionales. En el momento en el que se redacta este texto, se trata de un tratamiento en investigación en espera de autorización (Marty 2021).

## **8.2.2 VEB**

### **8.2.2.1 Introducción**

El virus de Epstein-Barr (VEB) es un virus herpes simple latente que se cree que ha infectado hasta a

95 % de la población adulta al llegar a los 40 años de edad. Se trata de un herpesvirus humano 4 (HVH4) de ADN encapsulado y bicatenario. La infección primaria por VEB suele provocar una enfermedad leve y autolimitante de la orofaringe en la infancia y la mononucleosis infecciosa en adultos, y normalmente es asintomática (Hamad *et al.*, 2020).

Durante la infección primaria, una persona inmunocompetente presentará una respuesta intensa. Una vez eliminada la infección inicial, el genoma lineal del VEB se vuelve circular, formando un episoma en los linfocitos B infectados preferentemente, y se establece de por vida como una infección latente a la espera de reactivación (Hamad *et al.*, 2020). Los antivirales como el ganciclovir inhiben la replicación del ADN del VEB lineal, pero resultan ineficaces contra el ADN episomal. Por tanto, estos fármacos no previenen la proliferación de linfocitos B ni son de uso clínico en el tratamiento planificado (Rasch *et al.*, 2014).

El síndrome linfoproliferativo postrasplante producido por el virus de Epstein-Barr (SLPT-VEB) tiene su origen en la proliferación de linfocitos B infectados por el VEB (que normalmente están controlados mediante una respuesta eficaz de los linfocitos T citotóxicos específicos para el VEB) que tiene lugar en el huésped inmunodeprimido (Deeg y Socie 1998; Heslop 2009). Los SLPT se clasifican en lesiones de inicio temprano, surgidas en el plazo de 1 año, o lesiones de inicio tardío, que aparecen más de un año después del trasplante (Ibrahim y Naresh 2012).

### **8.2.2.2 Riesgos, presentación clínica y manifestaciones**

El síndrome linfoproliferativo postrasplante (SLPT) es una enfermedad rara, pero potencialmente mortal, con una incidencia del 0,5-17 %. Hay varios riesgos que aumentan la probabilidad de experimentar SLPT-VEB. Estos incluyen edad superior a 50 años, esplenectomía, acondicionamiento de intensidad reducida, HLA no compatible, incompatibilidad serológica del VEB del donante y el receptor, trasplante de cordón umbilical o haploidéntico, uso de ATG o alemtuzumab, EICR aguda y reactivación del CMV (Hamad *et al.*, 2020).

Las manifestaciones clínicas de la SLPT varían ampliamente y pueden incluir síntomas inespecíficos como fiebre, malestar general, sudores, pérdida de peso y, en algunos casos,



hipertrofia evidente del tejido linfoide (Ibrahim y Naresh 2012).

La vigilancia de la carga vírica de VEB mediante PCR en sangre está ampliamente aceptada como método de elección para la monitorización de los pacientes (Hamad *et al.*, 2020). La Conferencia Europea sobre Enfermedades Infecciosas (European Conference on Infectious Diseases, ECIL-6) no tiene recomendaciones concretas a este respecto. Sin embargo, las directrices de la ECIL aconsejan iniciar la monitorización en las 4 semanas siguientes al trasplante hasta la reconstitución celular, aproximadamente 4 meses después. Este periodo será mayor en aquellas personas a las que se les administró alemtuzumab o ATG y que recibieron un haplotrasplante o experimentaron EICR (Styczynski *et al.*, 2016). Se supone que el VEB se transmite de donante a receptor a través del injerto en el momento de inmunosupresión del receptor, o que el paciente desarrolla una infección primaria por VEB no relacionada con el estado del VEB del donante. Por tanto, es aconsejable, cuando sea posible, elegir un donante seronegativo si hay alguno disponible. La reactivación es frecuente, pero no siempre provoca enfermedad de órganos diana que requiera tratamiento (Styczynski *et al.*, 2009).

### 8.2.2.3 Diagnóstico

El diagnóstico patológico del SLPT se basa en la clasificación de la OMS, incluye cuatro categorías principales y es la base de las directrices de la BCSH del Reino Unido (Swerdlow *et al.*, 2008):

Lesiones precoces	La biopsia presenta características de mononucleosis infecciosa e hiperplasia plasmocítica. Se trata de los primeros signos del espectro del diagnóstico del SLPT
SLPT polimorfo	Se compone de linfocitos pequeños y medianos y células de Reed-Sternberg. La estructura celular subyacente se destruye y puede mostrar características malignas
SLPT monomorfo	Se compone de linfocitos de gran tamaño y células plasmáticas de aspecto uniforme, siendo la mayoría linfocitos B con una anomalía clonal
Linfoma de Hodgkin clásico	Se trata de una forma rara de SLPT que suele observarse en pacientes con trasplante renal

En la práctica, no siempre es posible separar de forma clara los diferentes subtipos. Styczynski *et al.* (2009) publicaron unas definiciones del VEB que son de uso frecuente en toda Europa.

Presencia de ADN del VEB en sangre	Detección de ADN del VEB en sangre
Infección primaria por el VEB	Detección del VEB en un paciente previamente seronegativo para el VEB
Probable enfermedad por VEB	Linfadenopatía generalizada (u otra enfermedad de órganos diana) con carga elevada de VEB en la sangre, en ausencia de otros factores etiológicos o enfermedades definidas
Enfermedad por VEB demostrada	SLPT u otra enfermedad de órganos diana: detección de VEB en un órgano mediante biopsia u otros procedimientos invasivos con una prueba con sensibilidad y especificidad adecuadas junto con síntomas o signos del órgano afectado

El diagnóstico precoz es importante para poder iniciar el tratamiento rápidamente. Aún no se han determinado del todo el número exacto de copias o logarítmico para iniciar la terapia. No está indicado actuar a partir de un análisis de sangre únicamente; la actuación debe ir en paralelo a los síntomas clínicos, como fiebre y linfadenopatía, y a los estudios de imagen (Heslop 2009).

Con independencia de si el SLPT se manifiesta en forma de enfermedad localizada o diseminada, los tumores son agresivos y progresan con rapidez y, a menudo, resultan mortales si no se tratan a tiempo (Deeg y Socie 1998).

### 8.2.2.4 Tratamiento

La retirada de la inmunosupresión en primer lugar permitiendo la recuperación del sistema inmunológico del receptor para controlar la enfermedad funciona en el 0-73 % de los pacientes; es una respuesta extremadamente variable. Además, puede conllevar un riesgo considerable de rechazo del injerto o EICR. Una opción alternativa es sustituir un inhibidor de la calcineurina por un inhibidor de la m-TOR. Si los pacientes siguen siendo positivos, puede iniciarse un tratamiento con el anticuerpo monoclonal rituximab (anti-CD20) una vez obtenidas una TC y, si es posible, una biopsia (Hamad *et al.*, 2020).

Se ha observado que, cuando la administración se inicia pronto, el rituximab mejora el resultado, ya que su objetivo diana son los antígenos de superficie específicos de los linfocitos B presentes en las células malignas transformadas por el VEB. El rituximab es un anticuerpo monoclonal quimérico murino/humano anti-CD20. Dado que las células CD20 no solo se expresan en células malignas, destruye los linfocitos B normales

en un paciente que ya estará inmunodeprimido y puede provocar otras infecciones víricas. El efecto del rituximab en el compartimento de los linfocitos B puede persistir hasta 6 meses después del tratamiento y, por tanto, debe utilizarse con precaución y bajo una estricta vigilancia en centros especializados. Con el rituximab en monoterapia se han notificado tasas de respuesta del 60-80 %.

La terapia celular adoptiva con linfocitos T citotóxicos lleva utilizándose unos años y muestra respuestas favorables del 60 %, aproximadamente. Hay ensayos en curso para explorarla en mayor profundidad, como el III MATCH. La falta de respuesta a la eliminación de la inmunosupresión y del rituximab en monoterapia, así como el fracaso de la inmunoterapia celular adoptiva, deja la opción de quimioterapia en forma de CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisolona), aunque se asocia con una mortalidad del 27 % en este contexto (Hamad *et al.*, 2020; Rasch *et al.*, 2014).

## 8.2.3 HHV6

### 8.2.3.1 Introducción

Hay dos especies de herpesvirus humano HHV6: el A y el B. El herpesvirus humano 6B (HHV6B) es un virus muy extendido y más del 90 % de la población de más de 2 años es seropositiva, ya que se transmite fácilmente de una persona a otra a través de la saliva (Ward *et al.*, 2019). A diferencia de otros virus, el HHV6B puede integrarse en los cromosomas como mecanismo de latencia. Esto da lugar a una afección denominada HHV6 integrado cromosómicamente (inherited chromosomally integrated HHV-6, icHHV-6). Casi todas las reactivaciones del HHV6 después del aloinjerto son de tipo B (Hill 2019).

### 8.2.3.2 Presentación clínica

El HHV6B puede estar asociado con la aparición de encefalitis (Ward *et al.*, 2019). Los pacientes presentan delirio, amnesia, confusión, ataxia y convulsiones entre 2 y 6 semanas después del aloinjerto. Durante el proceso de trasplante, Zerr *et al.* (2005) han citado el HHV6 como causante de un retraso en el prendimiento del injerto, con un requerimiento de plaquetas hasta un 60 % mayor en los pacientes que pasan a dar un resultado positivo.

### 8.2.3.3 Diagnóstico

El diagnóstico se basa en las pruebas de PCR en pacientes sintomáticos. En los estudios de imagen con resonancia magnética (RM) craneal, se observan lesiones hiperintensas, que se conocen como encefalitis límbica aguda postrasplante (ELAP). Tras la exploración del líquido cefalorraquídeo (LCR), se observa ADN del HHV6 (Ward *et al.*, 2019).

### 8.2.3.4 Tratamiento

El foscarnet y el ganciclovir son los tratamientos recomendados, y su administración debe iniciarse lo antes posible tras la aparición de síntomas indicativos de HHV6 (Hill 2019).

## 8.2.4 Virus de la varicela zóster

### 8.2.4.1 Introducción

La infección por el virus de la varicela zóster (VVZ) o varicela suele ser una enfermedad infantil, y se transmite por inhalación de secreciones respiratorias o contacto físico directo. Tras la exposición, el virus permanece latente en el ganglio de la raíz dorsal y, cuando se reactiva, provoca lo que se denomina “culebrilla” o herpes zóster. El herpes zóster es un grupo de lesiones vesiculares dolorosas que pueden afectar a varios dermatomas en las personas inmunocompetentes. En el contexto del TPH alogénico, el VVZ conlleva un riesgo importante de morbimortalidad con un 18-52 % de pacientes que presentan infección evidenciada clínicamente relacionada con la reactivación del virus latente; sin embargo, la cifra ha disminuido con el uso de aciclovir (Thomson *et al.*, 2005). Complicaciones como la neuralgia postherpética, la cicatrización cutánea y las sobreinfecciones bacterianas son factores de morbilidad (Steer *et al.*, 2000; Boeckh *et al.*, 2006).

### 8.2.4.2 Factores de riesgo

Todos los pacientes con TPH deben recibir profilaxis para el VVZ con aciclovir oral o valaciclovir entre 6 meses y 1 año (según el procedimiento institucional) o hasta que se suspenda la inmunosupresión (Kanda *et al.*, 2001). La transmisión del VVZ resulta difícil de prevenir, ya que el periodo presintomático en el que la persona es contagiosa puede ser de hasta 48 horas antes de la aparición de una erupción.

El periodo de incubación varía entre 10 y 21 días y la persona sigue siendo contagiosa hasta que todas las vesículas tienen costras. Si un paciente inmunodeprimido entra en contacto con una persona con infección por VVZ (varicela o HZ), tiene un riesgo importante de experimentar varicela y requerirá una actuación rápida por parte del equipo de trasplante (Styczynski *et al.*, 2009).

Es probable que el TPH destruya la inmunidad previa al VVZ. Se recomienda la inmunización de los contactos familiares, especialmente en los niños, para reducir el riesgo.

### 8.2.4.3 Presentación clínica

La infección por el VVZ alcanza el 40-50 % si la profilaxis se interrumpe a los 6-12 meses, con una incidencia máxima en torno a los 5 meses y una diseminación de 2-10 meses, normalmente en las 5 semanas posteriores al cese de la profilaxis oral (Steer *et al.*, 2000). Los factores de riesgo son los donantes no emparentados, el acondicionamiento mieloablatoivo, la EICR y el uso de corticosteroides sistémicos. En los pacientes con diseminación visceral, la erupción puede diseminarse a más de 1-3 dermatomas y es más difícil de tratar.

### 8.2.4.4 Diagnóstico

El mejor método para diagnosticar el VVZ es la prueba de PCR en sangre o un portaobjetos de vidrio que haya tocado una vesícula, ya que el ADN tiene una especificidad y una sensibilidad elevadas.

### 8.2.4.5 Tratamiento

Puede emplearse un tratamiento con aciclovir, valaciclovir o famciclovir en dosis altas (análogos nucleósidos que interfieren en la actividad de la timidina cinasa vírica).

Tras el tratamiento para el VVZ, se recomienda reiniciar el tratamiento profiláctico con aciclovir si se interrumpió con anterioridad. La duración de la profilaxis dependerá de los procedimientos de la institución y puede oscilar entre 1 año y toda la vida.

### 8.2.4.6 Vacunación

En pacientes postrasplantados inmunocompetentes y mayores de 50 años puede utilizarse Shingrix; se trata de una vacuna sin virus vivos que se administra en dos dosis con 2 meses de diferencia (Kamboj y Shah 2019). Hay una vacuna recombinante contra el zóster (VRZ) con adyuvante sin virus vivos que

se ha desarrollado para prevenir el herpes zóster, pero no se han publicado recomendaciones para su uso en pacientes alogénicos (Baumrin *et al.*, 2021). Las directrices de la EBMT de 2005 y del CIBMTR de 2009 permiten el uso de una vacuna contra la varicela con virus vivos en algunos grupos de pacientes a partir de 24 meses después del TCH (Chou *et al.*, 2011).

## 8.2.5 Hepatitis B

### 8.2.5.1 Antecedentes

El virus de la hepatitis B (VHB) es un virus de ADN perteneciente a la familia de los hepadnavirus. Los pacientes infectados por el VHB antes del trasplante presentan un riesgo elevado (70-86 %) de reactivación del VHB 5 años después del trasplante de TPH. Para evitar la reactivación del VHB se ha propuesto la inmunización activa de los donantes y la vacunación temprana de los pacientes postrasplantados. Lo óptimo es que los donantes reciban más de una inmunización, una dosis de Ag bastante elevada y una vacuna altamente inmunogénica (Lindemann *et al.*, 2016).

El uso de quimioterapia e inmunosupresión puede reactivar la hepatitis B latente. Además, la infección o la reactivación del VHB contribuyen a la morbimortalidad hepáticas, presente en el 21-53 % de los pacientes. El trasplante de progenitores hematopoyéticos de un donante infectado (positivo para HBsAg) a un paciente negativo para el VHB se asocia con un alto riesgo de transmisión; algunos pacientes experimentan hepatitis B crónica. Los donantes con VHB activo (detección de ADN) deben recibir, si es posible, tratamiento antiviral (Ullmann *et al.*, 2016).

### 8.2.5.2 Cuadro clínico

Tras el trasplante, en el momento de la reconstitución inmune o durante la reducción de los inmunosupresores, se produce un aumento de los niveles séricos de aspartato aminotransferasa (AST) y alanina aminotransferasa (ALT). Otros síntomas clínicos son ictericia e insuficiencia hepática fulminante debidas al VHB (mortalidad relacionada con el problema hepático) (Lau *et al.*, 2003).

### 8.2.5.3 Tratamiento

La lamivudina (100 mg/día) es la primera opción de terapia antiviral para el tratamiento, y su administración debe continuar durante

al menos 6 meses tras la suspensión de los inmunosupresores (Tomblin *et al.*, 2009).

#### 8.2.5.4 Prevención

Los pacientes que se someten a TCH por neoplasia maligna hematológica son una población “de riesgo” debido a la inmunosupresión prolongada tras la quimioterapia del acondicionamiento.

Los antivirales análogos de nucleósidos lamivudina, adefovir, telbivudina, entecavir y tenofovir pueden ser útiles para prevenir la reactivación del VHB en estos pacientes. La mayoría de los informes describen el uso de lamivudina o entecavir, y ambos fármacos parecen reducir la incidencia de reactivación del VHB. Sin embargo, el entecavir (y posiblemente el tenofovir) puede mostrar superioridad con respecto a la lamivudina gracias a una supresión vírica más potente y a un menor riesgo de resistencia antiviral.

En las personas susceptibles de reactivación del VHB, debe iniciarse una profilaxis con análogos de nucleósidos antivirales antes del inicio de la quimioterapia (Pattullo 2016).

### 8.2.6 Hepatitis C

#### 8.2.6.1 Antecedentes

El virus de la hepatitis C (VHC) es un virus de ARN bicatenario perteneciente a la familia Flaviviridae. Se han identificado seis genotipos principales, que van del VHC1 al VHC6. Puede ser responsable de diversas complicaciones sistémicas. Las manifestaciones extrahepáticas son vasculitis, fatiga, crioglobulinemia y trastornos autoinmunes. La replicación del VHC aumenta considerablemente con la inmunosupresión y puede tener un efecto citopático directo en las células infectadas. La identificación de la infección por VHC previa al trasplante es de interés clínico. Se ha indicado que la infección por el VHC es un factor de riesgo independiente del síndrome de obstrucción sinusoidal (SOS) postrasplante. A veces la reactivación de la infección crónica por el VHC después de la reducción gradual de la terapia inmunosupresora puede provocar insuficiencia hepática fulminante (Locasciulli *et al.*, 2009).

#### 8.2.6.2 Cuadro clínico

El VHC afecta negativamente a la recuperación de las plaquetas, la mortalidad no relacionada con la recaída y la supervivencia global. El síndrome de

obstrucción sinusoidal (SOS), la EICR hepática y los problemas hepáticos tienen más probabilidades de ser graves y mortales en los receptores con VHC. La infección por el VHC previa al trasplante se asocia con una tasa inferior de recuperación de las plaquetas. (Nakasone *et al.*, 2013).

#### 8.2.6.3 Tratamiento

Es necesario evaluar a todos los receptores de TCH con infección por el VHC para analizar la posible administración de una terapia contra el VHC antes de iniciar el esquema de acondicionamiento. Siempre que sea posible, los candidatos a TPH infectados por el VHC deben iniciar y finalizar la terapia contra el VHC antes del trasplante. Si hay un imperativo oncológico para proceder rápidamente con trasplante, una terapia con antivirales de acción directa (AAD) debería ser capaz de eliminar el VHC extrahepático en los donantes con mayor rapidez que el interferón y la ribavirina.

El tratamiento de la infección por el VHC postrasplante debe ser un aspecto a tener en cuenta de forma urgente en los pacientes con VHC colestásico fibrosante, los pacientes con cirrosis cuya afección esté empeorando y los pacientes que se sometieron a un TPH por síndrome linfoproliferativo relacionado con el VHC. Una vez iniciada la terapia contra el VHC, no se recomienda interrumpir el tratamiento, ya que esto se asocia con un mayor riesgo de fracaso terapéutico.

#### 8.2.6.4 Prevención

No hay ninguna vacuna contra el VHC. Sin embargo, para prevenir las complicaciones de las infecciones concomitantes, las personas con hepatitis C deben vacunarse contra las hepatitis A y B. Se recomienda tomar las precauciones habituales para el cuidado y el tratamiento de todos los pacientes (ASHM 2012).

Con el fin de prevenir la transmisión del VHC a los receptores no infectados, es necesario evaluar a los donantes infectados por el VHC para administrar una terapia contra el VHC antes de la recogida de células (Torres *et al.*, 2015).

### 8.2.7 Hepatitis E

#### 8.2.7.1 Antecedentes

El virus de la hepatitis E (VHE) es un virus de ARN monocatenario no encapsulado. En las zonas con unas condiciones higiénicas deficientes,

**Tabla 8.1** Manifestaciones extrahepáticas de hepatitis E aguda y crónica

Sistémicas	Sistema neurológico	Sistema hematológico	Otros órganos
Malestar general/ letargo	Síndrome de Guillain-Barré	Trombocitopenia	Pancreatitis aguda
Náuseas/vómitos	Neuritis braquial	Linfopenia	Artritis
Dolor abdominal	Mielitis transversa	Inmunoglobulina monoclonal	Tiroiditis autoinmunitaria
Pérdida de apetito	Parálisis de Bell		
Fiebre			
Pérdida de peso			
Mialgia	Neuritis vestibular		

los VHE 1 y 2 se diseminan por vía fecal-oral entre humanos, normalmente a través del agua contaminada. En los países desarrollados, el VHE 3 y el VHE 4 se transmiten a partir de reservorios animales. En Europa Occidental, la cadena alimentaria es la principal fuente de infección (Marano *et al.*, 2015).

Existen dos tipos de infecciones: agudas y crónicas.

### Agudas

El VHE agudo está causado principalmente por los genotipos 3 y 4. Presenta ictericia el 75 % de los pacientes aproximadamente.

### Crónica

No hay estudios que hayan evaluado la prevalencia o la incidencia de la infección por el VHE en pacientes hematológicos que reciben quimioterapia. Se ha observado que un pequeño número presenta infección crónica por el VHE, entre ellos un paciente con leucemia de células pilosas no tratada, un paciente con linfopenia T CD4 idiopática y pacientes tratados por linfoma, leucemia mielomonocítica crónica y leucemia linfocítica crónica de linfocitos B. (Kamar *et al.*, 2014).

#### 8.2.7.2 Cuadro clínico y países en desarrollo

El periodo de incubación oscila entre 2 y 6 semanas; el síntoma más frecuente del VHE es la ictericia (frecuencia del 40 %). Las manifestaciones extrahepáticas de la hepatitis E aguda y crónica afectan a los sistemas y órganos siguientes (Dalton *et al.*, 2015) (tabla 8.1).

#### 8.2.7.3 Tratamiento

En pacientes hematológicos, se han utilizado interferón pegilado en monoterapia y ribavirina en monoterapia durante 3 meses (Kamar *et al.*, 2014).

#### 8.2.7.4 Prevención

Los pacientes inmunodeprimidos deben hacerse pruebas de detección de ARN y anticuerpos contra el VHE no solo antes del trasplante, sino también después del mismo y durante los periodos en que las enzimas hepáticas estén alteradas (De Keukeleire y Reynders 2015).

## 8.3 Adenovirus

### 8.3.1 Introducción

El adenovirus (ADV) es un virus de ADN bicatenario no encapsulado muy extendido. En la actualidad tiene más de 100 serotipos, divididos en seis subgrupos: A-G (Lion 2019). El adenovirus tiene una mayor prevalencia en niños, aunque esta está aumentando en la población de adultos trasplantados.

### 8.3.2 Factores de riesgo

El adenovirus se transmite por aerosoles o por vía oral-fecal, y aproximadamente el 80 % de los niños de 1 a 5 años son seropositivos. Los factores de riesgo incluyen donante no compatible o no emparentado, EICR aguda y aislamiento de ADV de múltiples localizaciones (Ljungman *et al.*, 2003).

### 8.3.3 Presentación clínica

En las personas sanas, la infección es autolimitante, causa conjuntivitis e infecciones de las vías respiratorias altas, del aparato urinario o gastrointestinales, y permanece latente en los linfocitos tras la exposición. Chakrabarti *et al.* (2002) observaron una incidencia del ADV del 5-29 % después de un TPH alogénico.



La aparición postrasplante puede cursar con manifestaciones clínicas potencialmente mortales, como insuficiencia multiorgánica causando la muerte (Lion 2019).

### 8.3.4 Diagnóstico

Las muestras obtenidas de secreciones nasofaríngeas, rectales y corneales, orina y tejido de biopsia no fijado se pueden examinar mediante PCR para evaluar la carga viral. Un nivel bajo de infección por ADV no conlleva una mortalidad elevada. Sin embargo, los pacientes que experimentan enfermedad invasiva, como colitis por ADV, tienen una cifra significativa de mortalidad del 20-80 % (Robin *et al.*, 2007).

### 8.3.5 Tratamiento

Si es posible, como primer paso debe reducirse la terapia inmunosupresora de forma gradual (Lion 2019). El cidofovir, un análogo monofosfatónucleotídico de la citosina, es el tratamiento de primera línea. El cidofovir inhibe la ADN polimerasa vírica y tiene una baja biodisponibilidad, ya que el 90 % del fármaco se excreta en la orina. Los pacientes requieren hiperhidratación y probenecid oral antes, durante y después del cidofovir para proteger las nefronas.

---

## 8.4 Coronavirus

Los coronavirus (CoV) causan principalmente infecciones enzoóticas en aves y mamíferos. Los seres humanos se han infectado en las últimas décadas. Hubo un brote de síndrome respiratorio agudo severo (severe acute respiratory syndrome, SARS) en 2003, el cual se saldó con 8000 casos y 700 muertes. Posteriormente, en 2012, en Arabia Saudí se produjo un brote de síndrome respiratorio de Oriente Medio (Middle-East respiratory syndrome, MERS), que también provocó 800 muertes. Ambas infecciones demostraron ser mortales cuando atravesaron la barrera entre especies e infectaron a seres humanos (Schoeman y Fielding 2019).

La infección en los seres humanos provoca enfermedad de diversos grados, con infecciones de las vías respiratorias desde altas hasta bajas, causantes de síntomas de resfriado, bronquitis,

neumonía e incluso SARS (Schoeman y Fielding 2019).

### 8.4.1 SARS-Cov-2

#### 8.4.1.1 Introducción

El *SARS-CoV-2*, un nuevo coronavirus, fue notificado por primera vez el 1 de diciembre de 2019 en Wuhan, China, y se extendió por todo el mundo. Posiblemente, el brote estuvo relacionado con una transmisión zoonótica en un gran mercado de marisco y también se asocia con un síndrome respiratorio agudo grave derivado de los murciélagos (Fei Zhou *et al.*, 2020). Es el agente causante de la enfermedad por coronavirus de 2019 (COVID-19) (Orchard *et al.*, 2021). El 11 de marzo de 2020, la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró una pandemia de SARS-CoV-2 (director general de la OMS, 2020). La mayoría de los países impusieron restricciones en la vida cotidiana (Ljungman *et al.*, 2020).

#### 8.4.1.2 Factores de riesgo

Los factores de riesgo son la edad avanzada, la precariedad y pertenecer a grupos minoritarios negros y asiáticos. Comorbilidades como la obesidad, la diabetes, el cáncer y el asma mal controlada se asociaron con un mayor riesgo de muerte (NHS England Green Book 2021).

#### 8.4.1.3 Presentación clínica

Se transmite de una persona a otra por medio de aerosoles, contacto humano directo y fómites. Se ha descrito un amplio cuadro clínico, que va desde la ausencia de síntomas hasta la muerte (Fei Zhou *et al.*, 2020). Las estimaciones del número básico de reproducción [R] se situaron inicialmente entre 2 y 3, aunque una estimación reciente llegaba hasta 5,7 (Orchard *et al.*, 2021). En el intento por reducir la infección, se emplearon medidas como vigilancia activa, distanciamiento físico, cuarentenas precoces y rastreo de los contactos, con efectos que tuvieron más o menos éxito en todo el mundo; lo ideal era evitar la infección en primer lugar, ya que era la estrategia más eficaz. El tiempo transcurrido desde la exposición hasta la aparición de los síntomas era de 2 a 14 días (Ljungman *et al.*, 2020).

#### 8.4.1.4 Diagnóstico

Normalmente, los síntomas aparecen en un plazo de 5-6 días (periodo de administración) desde



la exposición, aunque alrededor del 20 % de los pacientes son asintomáticos mientras están infectados (NHS England Green Book 2021). Las personas con síntomas sugerentes de COVID-19 deben hacerse pruebas con PCR según las directrices nacionales. El aislamiento y el uso de EPI son necesarios hasta conocer el resultado de la prueba (Orchard *et al.*, 2021). Es probable que muchas personas presenten síntomas leves y estén asintomáticas en el momento del diagnóstico. Los síntomas son tos y fiebre de nueva aparición, cefalea, pérdida del olfato, obstrucción nasal, letargo, mialgia, disfunción del gusto, dolor de garganta, diarrea, vómitos y confusión.

#### 8.4.1.5 Tratamiento

Hasta el momento, ningún antiviral ha demostrado tener impacto en la tasa de mortalidad tras múltiples ensayos en todo el mundo. Se ha observado una menor mortalidad en los pacientes tratados con corticoesteroides (Ljungman *et al.*, 2020). Los cuidados de soporte por parte del equipo multidisciplinar tienen una importancia crucial.

Hay varias vacunas dirigidas a la proteína S autorizadas; dos emplean una plataforma de ARNm (vacuna de ARNm contra la COVID-19 de Pfizer BioNTech BNT162b2 o Comirnaty® y vacuna mRNA-1273 contra la COVID-19 de Moderna o Spikevax®) y dos utilizan un vector de adenovirus (vacuna contra la COVID-19 de AstraZeneca/Vaxzevria® y vacuna contra la COVID-19 de Janssen Ad26 COV2-S [recombinante]). Ninguno de los estudios ha incluido receptores de TPH o CAR-T (BSBMT 2021).

NHS England ha trabajado con la Sociedad Británica de Trasplante de Sangre y Médula Ósea y Terapia Celular (British Society of Blood and Marrow Transplantation and Cellular Therapy, BSBMTCT) y Anthony Nolan para garantizar que se ofrezca la revacunación contra la COVID-19 a quienes han recibido TCH o terapia con CAR-T. Es probable que los pacientes sometidos a TPH o terapia con CAR-T pierdan los anticuerpos protectores por exposición o vacunación antes del trasplante, y no está claro que el receptor adquiera la inmunidad del donante. Toda vacunación previa contra la COVID-19 no se tiene en cuenta y se recomienda volver a vacunar a la persona como si nunca hubiera recibido una vacuna contra la COVID-19. Los que deben recibir una tercera dosis de la vacunación primaria son los pacientes que están dentro de los 24 meses siguientes al trasplante, en el momento de su

primera o segunda dosis, idealmente al menos 8 semanas después de la segunda dosis. Los pacientes trasplantados hace más de 24 meses deben recibir una dosis de refuerzo un mínimo de 6 meses después de la dosis primaria (EBMT 2021; NHS England Green Book 2021).

En diciembre de 2021 se lanzaron dos nuevos fármacos dirigidos al tratamiento de pacientes no hospitalizados que usaban anticuerpos monoclonales neutralizantes o antivirales en adultos y niños >12 años. Los datos revelaron que la administración de sotrovimab a pacientes no hospitalizados con enfermedad de leve a moderada y al menos un factor de riesgo reducía el riesgo relativo de hospitalización o muerte en el 85 % (Gupta *et al.*, 2021). MOVE-OUT, un ensayo en fase III de Merck y Ridgeback (2021), también puso de manifiesto una reducción del riesgo relativo del 30 % en el resultado principal compuesto de hospitalización o muerte antes del día 29. El sotrovimab es un AcM neutralizante que bloquea la entrada del virus en las células sanas y elimina las células infectadas y se administra por vía intravenosa (500 mg una sola vez); si el sotrovimab está contraindicado o no es posible acceder a él, se administra molnupiravir (800 mg cada 12 horas durante 5 días), una terapia antiviral, por vía oral. Los criterios de inclusión son infección por SARS-CoV-2 confirmada con PCR en los 5 días anteriores. Inicio de los síntomas de COVID-19 en los últimos 5 días y pertenecer al grupo de mayor riesgo. Este grupo de riesgo incluye a los pacientes autólogos, alogénicos y con CAR-T. Los criterios de exclusión son que el paciente necesite hospitalización por la infección o un nuevo aporte complementario de oxígeno específicamente para el tratamiento de los síntomas de la COVID-19. También se excluye a los niños menores de 12 años de menos de 40 kg (NHS England Green Book 2021).

#### 8.4.1.6 Implicaciones para las enfermeras

En todo el mundo hay 43,5 millones de trabajadores sanitarios, 2 millones de los cuales son enfermeras (Organización Mundial de la Salud 2020).

Durante el periodo de la pandemia, los trabajadores sanitarios sufrieron estrés físico y emocional. El diagnóstico incluyó sufrimiento moral (Turale *et al.*, 2020), ansiedad, depresión y trastorno por estrés postraumático (TEPT) (Morley *et al.*, 2020). Estas afecciones requirieron soporte psicológico, emocional y físico. Además,

la reasignación de personal ha incrementado el estado de ansiedad, posiblemente debido a la falta de familiaridad con la nueva función (Centers for Disease Control and Prevention [Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades] 2020). Estos factores pueden dar lugar a la supresión del proceso natural de duelo y pérdida y, a largo plazo, a un agotamiento profesional más rápido (Ayanian 2020).

Durante este periodo, el Código de Ética Internacional (International Code of Ethics, ICN 2012) expone que dentro de la enfermería:

se respetan los derechos humanos, incluidos los derechos culturales, el derecho a la vida y a elegir, a la dignidad y a ser tratados con respeto (Turale *et al.*, 2020).

El trabajador sanitario intenta equilibrar sus obligaciones de beneficencia y el deber de atender a los pacientes con los derechos y las responsabilidades de abordar las deficiencias dentro de los sistemas sanitarios de manera compatible con los derechos y las obligaciones de protegerse a sí mismo y a sus seres queridos (Morley *et al.*, 2020).

La dotación de enfermería también es un aspecto crítico durante una pandemia. Aunque debe ser específica para el contexto y fluida, dada la imposibilidad de predecir exactamente cuántas enfermeras podrían enfermar o ponerse en cuarentena, hay muy pocas guías sobre la dotación de personal óptima o mínima para las fases de preparación, el inicio del triaje o la correcta prestación de cuidados de crisis (Morley *et al.*, 2020). El resultado de salud de los pacientes está directamente relacionado con el nivel de dotación de personal de enfermería (Aiken 2011, 2017).

Los sistemas sanitarios y las respuestas políticas a la COVID-19 están en rápida evolución, y las enfermeras y otros trabajadores sanitarios tienen un importante papel en ellos, adoptando un enfoque proactivo con equipos multidisciplinarios para participar en la planificación de la pandemia en el marco de sus organizaciones sanitarias. Es fundamental que las enfermeras revisen periódicamente y sigan las recomendaciones institucionales, del colegio de especialistas, estatales y gubernamentales. Las medidas deben estar sujetas a una revisión continua que refleje las políticas organizativas, locales, estatales y nacionales (incluidos los criterios de las pruebas de COVID-19, el autoaislamiento, el distanciamiento social, las cuarentenas y los equipos de protección individual [EPI]) (Paterson

*et al.*, 2020; tabla 8.2).

La aparición de la pandemia ha sorprendido a muchos sin preparación a nivel organizativo, pero, a pesar de ello, durante este periodo el manejo de los pacientes ha sido óptimo gracias a la reorganización de las actividades y a la gestión de los recursos disponibles.

Esta situación pandémica ofrece grandes oportunidades para aprender, empezando por la mejora de la práctica de enfermería y contribuyendo a la elaboración de políticas a través de la investigación basada en la evidencia y las estrategias de empoderamiento. También “necesitamos mejorar la comprensión de las expectativas éticamente justificadas con respecto a lo que el público, los empleadores y los compañeros de trabajo pueden esperar razonablemente de las enfermeras durante las emergencias de salud pública”. Las enfermeras seguirán necesitando una gran cantidad de valor moral y resiliencia para trabajar durante esta pandemia de COVID-19, en hospitales, clínicas, centros de atención y comunidades de todo el mundo, y entre fronteras y culturas (Turale *et al.*, 2020).

En el momento de redactar este texto, el SARS-CoV-2 sigue siendo un problema importante. Todos los pacientes se someten a un *screening* antes del ingreso, aunque los plazos exactos pueden diferir según la práctica local. Si un paciente da positivo en la PCR, el trasplante se suspenderá, incluso si es asintomático. En la población general, la infección se considera no infecciosa después de 10 días. En las recomendaciones del Centro para el Control y la Prevención de Enfermedades (Centers for Disease Control and Prevention, CDC) de EE. UU. Sugiere que los pacientes pueden seguir produciendo SARS-CoV-2 competente para la replicación más allá de 20 días y se recomienda una estrategia de gestión fundamentada, que incluye dos pruebas negativas con al menos 24 horas de diferencia tras la resolución de los síntomas durante al menos 24 horas y la mejora de otros síntomas, así como considerar la posibilidad de realizar otras pruebas si un paciente ha sido positivo en la PCR de forma persistente más allá de 30 días (EBMT 2021).

---

## 8.5 Complicaciones respiratorias

Las complicaciones pulmonares son una de las principales causas de complicaciones

**Tabla 8.2** Recomendaciones de Paterson *et al.* sobre EPI (2020)

Recomendaciones provisionales de la Sociedad de Enfermería Oncológica (Oncology Nursing Society, ONS) sobre el uso de EPI durante la prestación de cuidados y la administración de fármacos antineoplásicos peligrosos

EPI	Recomendación de la ONS	Recomendación provisional para la COVID-19
<b>Batas</b>	Recubierta de polietileno y desechable	Bata desechable normal (resistente al agua) Bata de tela (lavada en el centro)
<b>Mascarillas</b>	La mascarilla con protección facial y ocular solo es necesaria si es probable que haya salpicaduras y para la limpieza de derrames	Las mascarillas N95 deben reservarse a los pacientes sintomáticos o positivos para la COVID-19, derrames peligrosos y limpieza Respiradores purificadores de aire motorizados (powered air purifying respirators, PAPR)
<b>Protección ocular</b>	Mascarilla con protección ocular si es probable que haya salpicaduras y para la limpieza de derrames	Respiradores purificadores de aire o PAPR que cubran toda la cara
<b>Guantes</b>	Guantes dobles a prueba de quimioterapia	Guantes individuales a prueba de quimioterapia, guantes de exploración normales dobles o guantes de exploración normales individuales
<b>Calzas</b>	Uso solamente en las zonas de preparación de los fármacos	Zapatos lavables solo para el trabajo
<b>Manipulación segura de los fármacos indicados por el NIOSH</b>	Bata recubierta de polietileno y guantes dobles de quimioterapia (un solo uso para colgar o retirar la quimioterapia)	Utilice una bata por paciente: cuelgue la bata con la parte de dentro hacia fuera cerca del paciente y apartada de las superficies entre un uso y otro Una enfermera se encarga de todas las retiradas de quimioterapia Utilice solo guantes (sin bata) para fármacos de menor riesgo

\* Para el control de infecciones y fármacos no peligrosos.

Reproducido a partir de Seminars in Oncology Nursing, Volume 36, Issue 3, C. Paterson, *et al.* Oncology Nursing During a Pandemic: Critical Reflections in the Context of COVID-19, 151028, Copyright 2020, con permiso de Elsevier

postrasplante y muerte en los receptores de TPH (Alsharif 2009; Roychowdhury *et al.*, 2005). Las complicaciones pulmonares postrasplante se clasifican en infecciosas o no infecciosas. La tasa de complicaciones es notablemente menor en los receptores de trasplantes autólogos que en los receptores de trasplantes alogénicos. La causa es la ausencia de riesgo de EICR en los trasplantes autólogos, el uso poco frecuente de inmunosupresores como la ciclosporina o el tacrólimus y la ausencia de radioterapia en el protocolo de preacondicionamiento (Ho *et al.*, 2001; Kotloff *et al.*, 2004). Entre los métodos que los profesionales sanitarios pueden utilizar para mejorar los resultados de los pacientes en los receptores autólogos y alogénicos se encuentran aumentar la vigilancia clínica, mejorar el diagnóstico, reducir el tiempo hasta la intervención médica y continuar con la investigación multidisciplinar (Stephens 2013). El espectro de complicaciones pulmonares para los pacientes trasplantados seguirá cambiando, debido en parte a los rápidos avances en los cuidados de soporte, el aumento de la edad de los pacientes trasplantados, los nuevos antivirales y antifúngicos y el uso creciente de antibióticos profilácticos de amplio espectro postrasplante (Sharma *et al.*, 2005). Sin embargo, la verdadera clave para reducir la morbimortalidad en las poblaciones de pacientes adultos y pediátricos con TPH siguen siendo unas técnicas diagnósticas eficaces (Stephens 2013).

Las infecciones pulmonares representan la mayor causa de morbilidad infecciosa después del TPH y se han notificado en la mayoría de los receptores, con una tasa de mortalidad del 20 % (Cooke *et al.*, 2008; Zuccotti *et al.* 2005). La

causa principal de infección es el grave estado de inmunodepresión de los pacientes debido al proceso de la enfermedad (neoplasia maligna o enfermedad no maligna), los protocolos de acondicionamiento (no mieloablativo y mieloablativo) y la profilaxis inmunosupresora para prevenir y tratar la EICR. Un estudio de Escuissato *et al.* (2005) revisó los hallazgos de la TC de pacientes trasplantados y halló que las infecciones víricas (51 %) eran las más frecuentes en los pacientes postrasplante, seguidas de las infecciones bacterianas (23 %), las infecciones fúngicas (19 %) y las infecciones por protozoos (menos del 1 %). En el 5 % de los casos examinados, los pacientes tenían dos o más agentes infecciosos al mismo tiempo.

### 8.5.1 Inicio clásico de las complicaciones pulmonares tras el trasplante de progenitores hematopoyéticos

El inicio clásico de las complicaciones pulmonares posteriores a TPH se divide en tres etapas, según la información de Antin y Raley (2009), Camus y Costabel (2005), Coomes *et al.* (2010), Polovich *et al.* (2009) y Soubani y Pandya (2010).

### 8.5.2 Diagnósticos

Las técnicas diagnósticas para la enfermedad pulmonar en pacientes con TCH son similares a las de los pacientes no trasplantados.

Del día 0 al día 30	
Infecciones y complicaciones relacionadas con el protocolo de acondicionamiento y neutropenia	Edema pulmonar Derrame pleural Lesión pulmonar aguda relacionada con la transfusión Síndrome de neumonía idiopática Síndrome del injerto Hemorragia alveolar difusa Aspergilosis Candidemia (sepsis por <i>Candida</i> ) y candidiasis (infecciones generales por <i>Candida</i> ) Virus respiratorios: virus respiratorio sincitial, virus parainfluenza, influenza Bacteriemias de origen gastrointestinal Infecciones originadas en el catéter venoso central Síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) Toxicidad pulmonar asociada a quimioterapia
Del día 31 al día 100	
Infecciones y complicaciones oportunistas clásicas	Enfermedad venooclusiva pulmonar (debido a síndrome obstructivo sinusoidal hepático) Hemorragia alveolar difusa Citomegalovirus Aspergilosis Neumonía por <i>Pneumocystis carinii</i> Virus respiratorios: virus respiratorio sincitial, virus parainfluenza Toxoplasmosis SDRA Síndrome de neumonía idiopática Toxicidad pulmonar asociada a quimioterapia
Después del día 100	
Infecciones por microorganismos encapsulados	Aspergilosis Virus respiratorios: virus respiratorio sincitial, virus parainfluenza, influenza Virus de la varicela zóster Citomegalovirus Neumonía por <i>Pneumocystis carinii</i> Síndrome linfoproliferativo postrasplante Neumonía SDRA Bronquiolitis obliterante Bronquiolitis obliterante con neumonía organizada Toxicidad pulmonar asociada a quimioterapia

La radiografía de tórax y la tomografía computarizada (TC) torácica siguen siendo las opciones más populares y menos invasivas. Las TC resultan especialmente útiles en comparación con las radiografías bidimensionales, ya que pueden exponer alteraciones agudas y crónicas en el parénquima pulmonar. Las TC respiratorias consisten en la obtención de imágenes de secciones transversales de tejido pulmonar mediante reconstrucción de alta frecuencia especial durante la inhalación y la exhalación (Stephens 2013).

Alteraciones como los nódulos, el aspecto “blanco” y el aspecto “vaporoso” llevan al médico y al personal de radiología a plantear otros diagnósticos (Truong *et al.*, 2010). Esto podría incluir la recolección de muestras de esputo, broncoscopia con lavado broncoalveolar (LBA) o sin él, biopsia de pulmón abierta y biopsia por punción (Kaplan *et al.*, 2011; Truong *et al.*, 2010).

Las muestras de esputo pueden ser recolectadas por personal de enfermería, médicos o terapeutas respiratorios de acuerdo con los protocolos del programa de trasplantes. La detección de virus respiratorios depende en gran medida del tipo de muestra recolectada, el momento de la recolección tras la aparición de los síntomas clínicos, la edad del paciente y el transporte y el almacenamiento de la muestra antes de las pruebas. Para las pruebas son aplicables varias muestras diferentes de las vías respiratorias altas, incluidos los lavados nasofaríngeos (NF), los aspirados NF y los hisopos NF colocados en medios de transporte de virus (Specter 2009; Storch 2000). Las expectoraciones de primera hora de la mañana o después de un procedimiento respiratorio pueden ser las más fáciles de obtener para el paciente debido a la acumulación natural de secreciones en estos momentos. Normalmente se necesitan unos 15 ml de esputo para un análisis de laboratorio (Murray *et al.*, 2010). El esputo también se puede recolectar durante una broncoscopia. En algunos casos, se realizará un lavado broncoalveolar (LBA) durante la broncoscopia. El LBA consiste en un lavado con líquido (normalmente una solución salina estéril normal) de una zona localizada de las vías respiratorias bajas para succionar inmediatamente después el líquido con el broncoscopio y meterlo en un recipiente de muestras estéril. El LBA permite la detección y la caracterización de diversos patógenos respiratorios, como agentes víricos, fúngicos y bacterianos, y se considera un mecanismo diagnóstico importante para

**Tabla 8.3** Otros virus causantes de infecciones en pacientes con TCH-alo

Rinovirus	El papel del tratamiento está limitado por la falta de fármacos y ECA
Gripe	Oseltamivir +/- zanamivir (uso en investigación, el peramivir y el favipiravir i.v. se usan en regiones europeas limitadas)
Virus respiratorio sincitial	Ribavirina (uso de palivizumab en investigación y en Europa)
Virus parainfluenza	Ribavirina +/- IgIV en algunos centros
Metaneumovirus	Ribavirina +/- IgIV en algunos centros
Coronavirus	El papel del tratamiento está limitado por la falta de fármacos y ECA
Bocavirus	El papel del tratamiento está limitado por la falta de fármacos y ECA

la neumonía por *Pneumocystis carinii* (ahora denominada neumonía por *Pneumocystis jirovecii*) (PJP) (Forslöw et al., 2010). En pacientes con lesiones pulmonares focales, aspergilosis o EICR pulmonar, la biopsia por aspiración con aguja fina se considera el método diagnóstico de primera línea (Gupta et al., 2021).

En los pacientes que se han sometido a TCH-alo hay otros virus frecuentes causantes de infección (mencionados en la tabla 8.3) que pueden provocar una enfermedad significativa y, en última instancia, la hospitalización. Muchos centros realizan *screening* de estos virus con un panel de PCR cuando evalúan a pacientes enfermos con síntomas de coriza o respiratorios. A menudo los tratamientos disponibles son limitados y no hay datos sólidos que respalden su uso.

## 8.6 Infecciones bacterianas

### 8.6.1 Bacterias grampositivas y gramnegativas

En la primera fase posterior al TCH-alo hay dos fuentes principales de infecciones bacterianas: la flora gastrointestinal endógena (mayoritariamente gramnegativas) y los catéteres vasculares (mayoritariamente grampositivas).

En las primeras etapas, la profilaxis antibacteriana, así como la higiene de manos y la higiene bucal, desempeñan un papel muy importante.

Las estrategias recomendadas para prevenir la transmisión de bacterias asociada a la atención sanitaria son la rápida identificación en el

laboratorio, el seguimiento de las precauciones de contacto y una estricta higiene de manos. Las estrategias más caras incluyen equipos y personal especializados.

Las infecciones bacterianas se producen sobre todo en el primer mes, pero pueden aparecer en cualquier momento. Tanto los microorganismos gramnegativos como los grampositivos pueden causar neumonía y provocan una morbilidad importante en los receptores de TCH (Tripathi y Sapra 2021). Los más frecuentes son *Escherichia coli*, *Klebsiella*, *Pseudomonas*, *Enterobacter*, *Acinetobacter*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus coagulasa negativo*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus viridans* y *Enterococcus*. Además, es necesario conocer el riesgo de infección por *Mycoplasma* y clamidia, aunque el uso habitual de fluoroquinolonas constituye un tratamiento empírico de estos microorganismos. Otras causas de neumonía tardía que no deben pasarse por alto son *Nocardia*, *Listeria* y *Actinomyces*.

El grupo de los enterococos está formado por aerobios grampositivos e incluye los enterococos resistentes a la vancomicina (ERV), *Staphylococcus coagulasa negativo* (SCN), *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina (SARM), *Streptococcus viridans* y *Streptococcus pneumoniae*. Se trata de anaerobios facultativos que aparecen al microscopio en forma de parejas únicas y cadenas cortas y forman parte de la flora normal del tracto gastrointestinal. En los pacientes trasplantados, las infecciones enterocócicas suelen ser nosocomiales y en general se manifiestan con infecciones invasivas en el periodo postrasplante inmediato, sobre todo como consecuencia de una translocación grampositiva endógena.

Los organismos multirresistentes (Multi-drug Resistant Organism, MDRO) son microorganismos con resistencia a los compuestos antibacterianos y representan un nuevo problema de salud pública. La bacteriemia resistente por *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae* y *K. pneumoniae* productora de carbapenemasa (KPC) son prevalentes en las poblaciones de hematología. Hay un aumento de las tasas de *Enterococci* resistentes a la vancomicina que son responsables de hasta el 41 % de todas las bacteriemias grampositivas (Trubiano et al., 2013).

En 2020, la Organización Mundial de la Salud declaró la resistencia antimicrobiana una amenaza mundial que exige medidas urgentes.



**Tabla 8.4** Características bacterianas

	Grampositivo/ gramnegativo	MDRO (S/N)	Características principales
Enterococos	Grampositivo	S	Forma parte de la flora habitual del tracto gastrointestinal. Las infecciones suelen ser nosocomiales y en general se manifiestan en forma de infecciones invasivas en el periodo inmediatamente postrasplante
Enterococos resistentes a la vancomicina (ERV)	Grampositivo	S	Los ERV son los microorganismos predominantes causantes de bacteriemia antes del prendimiento del injerto en los receptores de TPH Las iniciativas de control de las infecciones deben incluir precauciones de contacto y necesidad de pruebas de vigilancia activas (Kamar <i>et al.</i> , 2014) El aislamiento de los contactos puede estar asociado a la ansiedad y la depresión que se observan en estos pacientes (Alanio <i>et al.</i> , 2016)
<i>Staphylococcus coagulasa negativo</i> (SCN)	Grampositivo	N	Pertencen a la familia Micrococcaceae; los pacientes con CVC son especialmente vulnerables a las infecciones por SNC
<i>Staphylococcus aureus</i>	Grampositivo	S	El <i>Staphylococcus aureus</i> susceptible a la meticilina (SASM) y el <i>S. aureus</i> resistente a la meticilina (SARM) representan la principal causa de infección después de los trasplantes (Garzoni 2009)
<i>Staphylococcus aureus</i> resistente a la meticilina (SARM)	Grampositivo	S	Cepa de <i>S. aureus</i> que resiste a la meticilina Causa lesiones cutáneas, osteomielitis, endocarditis y furunculosis Los centros de TPH deben seguir unas prácticas estrictas de control de infecciones con higiene de manos y precauciones de contacto El SARM se transmite a través de pacientes infectados o colonizados o de profesionales sanitarios colonizados
<i>Streptococcus viridans</i>	Grampositivo	N	Forma parte de la microflora normal, y se encuentra principalmente en la cavidad bucal, pero también en las vías respiratorias altas, el tubo gastrointestinal y el aparato genital femenino. La septicemia es la manifestación más frecuente en los pacientes trasplantados de médula ósea (Ihendyane <i>et al.</i> , 2004)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Grampositivo	N	Causa una morbimortalidad significativa en todos los grupos de edad Se trata de una infección extrahospitalaria, adquirida meses o años después del trasplante, como meningitis o sepsis fulminante
<i>Enterobacteriaceae</i>	Gramnegativo		Colonizadores intestinales, se dividen en dos grupos: fermentadores de lactosa y no fermentadores de lactosa
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Gramnegativo	N	Coloniza el tracto gastrointestinal, la piel y la nasofaringe <i>K. pneumoniae</i> es un notable “acumulador” de mecanismos de resistencia a múltiples fármacos, como las “carbapenemasas” (Tzouveleakis <i>et al.</i> , 2012)
<i>Klebsiella pneumoniae</i> productora de carbapenemasa (CP-kP)	Gramnegativo	S	Están surgiendo en pacientes inmunodeprimidos, suponiendo un reto en términos de resultados y tratamiento (Girmenia <i>et al.</i> , 2019). Para obtener más información, consulte la guía de los CDC <a href="https://www.cdc.gov/hai/organisms/cre/cre-facilities.html">https://www.cdc.gov/hai/organisms/cre/cre-facilities.html</a>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Gramnegativo	S	Globalmente tiene la capacidad de adquirir resistencia a todos los fármacos tradicionalmente eficaces El paciente con colonización gastrointestinal grave es un importante reservorio para la infección endógena, así como una fuente de transmisión horizontal a otros pacientes. En pacientes con neoplasias malignas hematológicas, la colonización entérica por <i>Pseudomonas aeruginosa</i> tiene lugar normalmente después de la quimioterapia
<i>Acinetobacter baumannii</i>	Gramnegativo	N	Tiene la capacidad de sobrevivir en superficies secas e inanimadas durante largos periodos de tiempo. Puede ser resistente a muchos antibacterianos Para prevenir estas bacterias, es importante identificar y eliminar las fuentes de contaminación habituales y optimizar el aislamiento de los contactos y la higiene de manos (Lin <i>et al.</i> , 2014)
<i>Clostridium difficile</i>	Gramnegativo	S	El síntoma principal de infección por <i>C. difficile</i> (ICD) es la diarrea. Los factores de riesgo de ICD son la exposición a antibacterianos de amplio espectro, la irradiación corporal total, la hospitalización prolongada, el nivel de inmunodepresión, la edad avanzada y la irritación de la mucosa intestinal debido a la quimioterapia (Gu <i>et al.</i> , 2015). La gestión de estas bacterias requiere una atención especial, tal y como se menciona en el apartado “Gestión del control de las infecciones” Para el tratamiento de primera línea se utilizan metronidazol o vancomicina oral (Kamboj y Shah 2019)



En la tabla 8.4 se describen las características principales de cada bacteria y se indica si se trata de un organismo grampositivo o gramnegativo y si está clasificado como MDRO.

## 8.7 Gestión del control de las infecciones

Adaptado de Weston (2013).

### 8.7.1 Aislamiento

- En caso de confirmación de un resultado positivo para la toxina de *Clostridium difficile* (CD) y MDRO en un paciente con diarrea que no esté ya aislado, es necesario trasladar al paciente a una habitación individual con baño privado o un inodoro portátil exclusivo.
- En la puerta debe mostrarse un aviso de aislamiento.
- La enfermera que atiende al paciente debe informar al equipo de control y prevención de infecciones.
- El aislamiento puede suspenderse una vez que el paciente haya permanecido asintomático durante 48 horas y tenga deposiciones “normales”.

### 8.7.2 Equipo y limpieza

- Debe utilizarse un equipo específico para el paciente que incluya manguitos para la presión arterial y torniquetes desechables.
- Los suelos, inodoros, cuñas y somieres de la cama están sujetos a la mayor contaminación por heces; es importante que la sala no esté abarrotada para facilitar una limpieza exhaustiva y eficaz de la misma.
- En el momento del alta o el traslado del paciente, es importante que se lleve a cabo una limpieza profunda de la sala con una solución de cloro al 1000 ppm disponible y/o un agente esporicida.

### 8.7.3 Higiene de manos

- Es necesario ayudar al paciente con la higiene de manos tras usar el inodoro normal o la cuña y antes de comer si no puede lavarse las manos de forma independiente.

- Los profesionales sanitarios deben lavarse las manos con agua y jabón después de estar en contacto con el paciente o su entorno. El alcohol gel no es eficaz contra las esporas de *Clostridium difficile* y MMR.

### 8.7.4 Equipos de protección individual (EPI)

- Usar guantes y delantal antes de entrar en la habitación del paciente.
- Retirar los guantes y el delantal antes de salir de la habitación del paciente.
- Es necesario descontaminarse las manos antes y después de ponerse los guantes.
- Asegúrese de que todos los profesionales sanitarios y las visitas utilicen y desechen los EPI correctamente.

### 8.7.5 Residuos y ropa de cama

- Cualquier residuo sanitario y ropa de cama, incluidas las sábanas y, si las hay, las cortinas, deben considerarse contaminados y tratarse según corresponda.

### 8.7.6 Traslado de pacientes

- Los pacientes con CD y MMR no deben ser trasladados a otras unidades del hospital, excepto para fines de aislamiento o si necesitan atención especializada en otra unidad.
- Cuando los pacientes necesitan acudir a un departamento para las pruebas básicas, la enfermera que los atiende es responsable de informar al área que va a recibir al paciente con antelación del estado positivo de CD del paciente; si es posible, debe atenderse a los pacientes sintomáticos al final de la sesión de trabajo e ir a buscarlos solo cuando el departamento esté listo para atenderlos; hay que evitar dejarlos en una zona de espera con otros pacientes.
- Se sabe que las esporas de CD contaminan el entorno, son resistentes a los desinfectantes habituales y pueden sobrevivir durante largos periodos de tiempo en superficies secas. Durante los brotes, deben utilizarse soluciones de lejía al 10 %, que son esporicidas, para la descontaminación ambiental.

La combinación de una estricta higiene de manos y precauciones de contacto (guantes y delantal) reduce considerablemente la incidencia de CD (Dubberke y Riddle 2009).

Otros tratamientos para la ICD recurrente son la fidaxomicina, los probióticos, la inmunoglobulina intravenosa y los trasplantes fecales.

---

## 8.8 Trasplante de microbiota fecal

La microbiota intestinal es una compleja comunidad de microorganismos que viven en el tracto gastrointestinal; en la última década, el trasplante de microbiota fecal está tomando impulso (Gomaa 2020).

En el tratamiento con terapia de microbiota fecal se usa una técnica que consiste en la transferencia de heces recién obtenidas de un donante sano al tracto gastrointestinal.

En concreto, el trasplante de microbiota fecal (TMF) se ha convertido en un tratamiento de notable éxito para la infección recurrente por *Clostridioides difficile* que no se cura solo con antibióticos (Khoruts *et al.*, 2021).

---

## 8.9 Infecciones fúngicas

Las enfermedades fúngicas invasivas constituyen un obstáculo importante para los pacientes tras el trasplante y son una causa importante de mortalidad relacionada con complicaciones pulmonares (Ji *et al.*, 2011). Los pacientes están en riesgo en varios momentos: en el periodo de neutropenia previo al prendimiento del injerto, especialmente cuando sufren mucositis oral y la barrera mucosa está afectada; durante el prendimiento del injerto, cuando no se ha recuperado la inmunidad por linfocitos T; y más tarde, en caso de EICR crónica concomitante que retrasa la reconstitución inmune. *Aspergillus* es la causa fúngica más frecuente y virulenta de neumonía posterior a TCH (Blaes *et al.*, 2009; Wilson *et al.*, 2009). Otras infecciones respiratorias fúngicas en los pacientes después de TCH, especialmente en quienes reciben acondicionamiento mieloablativo, son las causadas por las especies de *Malassezia*, *Zygomycetes* y *Candida* (Wilson *et al.*, 2009). Los signos y síntomas pueden incluir fiebre, molestias torácicas pleuríticas y disnea.

### 8.9.1 Diagnóstico

- Los estudios de imagen revelan nódulos o lesiones cavitadas.
- El clásico “signo del halo” es visible en la TC de tórax, aunque puede que los estudios de imagen no resulten útiles.
- El LBA puede ser de utilidad.
- Las pruebas de galactomanano y betaglucano pueden resultar útiles, pero no siempre son informativas.

---

## 8.10 Micobacterias

Muchas veces, los análisis del derivado proteico purificado (DPP) no son útiles después del trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos debido a la supresión y el retraso de las reacciones de hipersensibilidad. Por tanto, es probable que el DPP no produzca ninguna reacción cutánea.

### 8.10.1 Diagnóstico

Son útiles las muestras de esputo cultivadas/LBA, así como diversos análisis indirectos como Quantiferon Gold.

---

## 8.11 *Pneumocystis jirovecii*

### 8.11.1 Introducción

*Pneumocystis jirovecii* (PJP) es un hongo atípico que causa neumonía grave en pacientes inmunodeprimidos. Inicialmente considerado como un protozoo y reclasificado en 1988 como hongo, *Pneumocystis* no se puede propagar en cultivo y hay pocas opciones de tratamiento para los afectados de neumonía por PJP. Está muy extendido, con una seropositividad casi universal a la edad de 2 años (Thomas y Limper, 2004).

### 8.11.2 Factores de riesgo

Se recomienda a todos los pacientes con aloinjerto una profilaxis adecuada para el PJP durante al menos 6 meses y hasta 1 año o más si reciben inmunosupresión, con combinación de trimetoprima y sulfametoxazol (TMP-SMX), ya que esta ha reducido la incidencia de la infección

hasta el 5 % aproximadamente (Castro *et al.*, 2005). En general, la profilaxis se inicia en el momento del prendimiento del injerto o al alta, ya que la combinación de TMP-SMX puede provocar retraso del prendimiento del injerto.

Si el paciente desarrolla sensibilidad a TMP-SMX, las alternativas son nebulizador de pentamidina, atovacuona y dapsona oral. (Gea-Banacloch *et al.*, 2009).

### 8.11.3 Presentación clínica

Las personas con PJP presentan síntomas de disnea sutil de inicio, febrícula y tos no productiva y, en la exploración, el tórax está despejado en la auscultación. Sin embargo, esto puede cambiar rápidamente con la aparición de una hipoxia que requiera el ingreso en la unidad de cuidados intensivos. Los estudios de imagen del tórax mediante radiografía revelan infiltrados intersticiales perihilares bilaterales que se vuelven cada vez más homogéneos y difusos a medida que la enfermedad progresa. Las tomografías computarizadas (TC) muestran un aumento de la atenuación en vidrio esmerilado o lesiones quísticas (Thomas y Limper, 2004).

### 8.11.4 Diagnóstico

El diagnóstico y tratamiento inmediato están garantizados con la adherencia a la cobertura profiláctica. El diagnóstico no debe basarse únicamente en criterios clínicos o estudios de imagen. Dadas las dificultades del cultivo de muestras, el diagnóstico de PJP se realiza mediante examen microscópico del esputo o líquido broncoalveolar o con PCR (Alanio *et al.*, 2016).

### 8.11.5 Tratamiento

El tratamiento consiste en trimetoprima-sulfametoxazol y la incorporación de corticosteroides sistémicos para reducir los procesos pulmonares inflamatorios. En los intolerantes al tratamiento con trimetoprima-sulfametoxazol, está autorizado el uso de atovacuona o una combinación de clindamicina con primaquina (Chen *et al.*, 2003; Alanio *et al.*, 2016).

## 8.12 Unidad de Trasplante, infección y control de infecciones

### 8.12.1 Introducción

El TCH con quimioterapia y radioterapia induce una reducción y afectación del estado inmunitario. La administración de inmunosupresores para prevenir el rechazo del injerto también contribuye al alto riesgo de infecciones de este grupo de pacientes (Brown 2010).

En los últimos años, la mejora de las medidas de cuidados de soporte en el TCH ha reducido la morbimortalidad por infección. Sin embargo, sigue habiendo margen de mejora, ya que las infecciones continúan siendo una causa importante de morbilidad y mortalidad en pacientes sometidos a TCH (Gratwohl *et al.*, 2005).

### 8.12.2 Aislamiento protector

Es fundamental contar con un equipo de enfermería capacitado para evaluar, prevenir, detectar y tratar las infecciones. Los retrasos en el diagnóstico de una infección provocada por una respuesta inflamatoria deprimida pueden aumentar la susceptibilidad a una amplia gama de microorganismos potencialmente mortales. Por este motivo, además de la profilaxis antimicrobiana, hay otras estrategias importantes para prevenir las infecciones, como por ejemplo la creación de un equipo multidisciplinar en red especializado en medidas de control de infecciones (Masszi y Mank 2012).

#### 8.12.2.1 Aislamiento protector y limpieza

El gran número de pacientes considerados de riesgo exige la evaluación de la eficacia, la aplicabilidad y la rentabilidad de todos los sistemas de protección propuestos (Pizzo 1981).

En 2009, los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) emitieron unas recomendaciones muy concretas sobre las precauciones necesarias en el TCH. Estas incluyen medidas como el aislamiento protector, el uso de una única sala y la entrada de aire filtrado a través de un filtro central o portátil de alta eficiencia (HEPA) capaz de eliminar el 99,97 % de las partículas de diámetro  $\geq 0,3 \mu\text{m}$ .

**Tabla 8.5** Precauciones habituales para el control de infecciones (<https://www.dhs.wisconsin.gov/ic/precautions.htm>)

Precauciones habituales	Las precauciones habituales constituyen un conjunto de prácticas de control de infecciones que se usan para prevenir la transmisión de enfermedades que pueden adquirirse por contacto con sangre, líquidos corporales, piel no intacta (incluyendo erupciones cutáneas) y mucosas. Estas medidas deben utilizarse al atender a todas las personas, con independencia de si parecen infecciosas o sintomáticas
Higiene de manos	La higiene de manos se refiere tanto al lavado sencillo con agua y jabón antibacteriano como al uso de alcohol gel para descontaminar las manos. Cuando las manos no están visiblemente sucias, el alcohol gel es el método de higiene de manos de elección al prestar atención sanitaria a los pacientes
Equipos de protección individual (EPI)	Entre los EPI encontramos elementos como guantes, batas, mascarillas y gafas protectoras que se usan para crear barreras a fin de proteger la piel, la ropa, las mucosas y las vías respiratorias de agentes infecciosos Los EPI se utilizan como último recurso cuando las prácticas laborales y los controles de ingeniería por sí solos no pueden eliminar la exposición del trabajador Los elementos seleccionados para su uso dependen del tipo de interacción que el profesional de salud pública tendrá con el paciente y de los modos de transmisión probables de la enfermedad Use guantes cuando toque sangre, líquidos corporales, piel no intacta, mucosas y elementos contaminados. Siempre deben usarse guantes durante las actividades que impliquen un acceso vascular, como la realización de flebotomías Use mascarilla quirúrgica y gafas protectoras o protector facial si hay una posibilidad razonable de que una salpicadura o pulverización de sangre o líquidos corporales entre en contacto con los ojos, la boca o la nariz Use bata si es probable que la piel o la ropa se expongan a sangre o líquidos corporales Quítese el EPI inmediatamente después de su uso y lávese las manos. Es importante quitarse el EPI en el orden correcto para evitar la contaminación de la piel o la ropa
Prevención de pinchazos con aguja y lesiones agudas	La manipulación segura de agujas y otros dispositivos afilados es uno de los componentes de las precauciones habituales que se aplican para evitar la exposición de los profesionales sanitarios a patógenos de transmisión sanguínea. La Ley de Seguridad y Prevención de Pinchazos de Aguja (el enlace es externo) exige el uso de objetos cortopunzantes con dispositivos de seguridad diseñados cuando haya dispositivos adecuados
Limpieza y desinfección	Las zonas de atención al paciente, las zonas de espera comunes y otras zonas donde los pacientes podrían entrar en contacto con superficies u objetos potencialmente contaminados tocados con frecuencia por el personal y los pacientes (pomos, lavabos, aseos, otras superficies y objetos muy próximos a los pacientes) deben limpiarse de forma sistemática con desinfectantes registrados por la Agencia de Protección del Medioambiente (Environmental Protection Agency, EPA), siguiendo las instrucciones del fabricante en cuanto a cantidad, dilución y tiempo de contacto
Higiene respiratoria (precauciones al toser)	Los pacientes que están en salas de espera u otras zonas comunes pueden diseminar infecciones a otras personas o a los profesionales que se encuentran en la misma zona. Deben promoverse medidas para evitar la propagación de secreciones respiratorias a fin de ayudar a prevenir la transmisión de enfermedades respiratorias. Los elementos de la higiene respiratoria y las precauciones al toser son: Cubrirse la nariz/boca con un pañuelo de papel al toser o estornudar o usar el codo para contener las gotas respiratorias Usar pañuelos de papel para contener las secreciones respiratorias y desecharlos en el contenedor de residuos más cercano tras su uso Realizar una higiene de manos (lavado de manos con agua y jabón no microbiano, alcohol gel de manos o lavado de manos con antiséptico) inmediatamente después del contacto con secreciones respiratorias y objetos/materiales contaminados Pedir a los pacientes con signos y síntomas de enfermedad respiratoria que usen mascarilla quirúrgica mientras esperan en zonas comunes o colocarlos inmediatamente en salas de exploración o en zonas alejadas de otras personas. Facilitar pañuelos de papel y recipientes sin contacto para la eliminación de pañuelos usados Espacio de separación entre asientos para minimizar el contacto entre las personas en esas zonas Deben facilitarse artículos tales como pañuelos de papel, papeleras, alcohol gel y mascarillas quirúrgicas en las salas de espera y otras zonas comunes de las organizaciones locales de salud pública. Colocar carteles con las precauciones al toser (el enlace es externo) donde el público general pueda verlas
Eliminación de residuos	
Prácticas seguras en la administración mediante inyecciones	Los brotes de infección por el virus de la hepatitis B y la hepatitis C en centros de atención ambulatoria de EE. UU. han generado la necesidad de volver a recalcar las prácticas seguras de administración mediante inyecciones. Todo el personal sanitario que administre inyecciones debe seguir estrictamente las recomendaciones de los CDC

En el caso del TCH autólogo, no hay identificaciones específicas aparte de la mención de las precauciones previas “normales” (que se dan en la tabla 8.5) para cada interacción con el paciente. No está indicada la protección con bata de laboratorio, guantes y mascarilla en ausencia de sospecha o confirmación de infección de los pacientes (Tomblyn *et al.*, 2009). La eficacia de las precauciones específicas en la prevención de infecciones en pacientes sometidos a TCH autólogo no se ha evaluado, pero es necesario seguir las precauciones habituales para cada contacto con el paciente.

Algunos centros usan protecciones adicionales para reducir el riesgo de infección, pero no hay datos suficientes para recomendar dichas medidas (Tomblyn *et al.*, 2009). En consonancia con la organización del departamento, sería aconsejable hospitalizar al paciente en una habitación individual con baño integrado. El sistema de ventilación debe garantizar al menos 12 cambios de aire por hora, preferiblemente con filtros HEPA para la prevención de infecciones por hongos transportados en el aire, sobre todo *Aspergillus* (Ifversen *et al.* 2021). Debe instaurarse una presión positiva en las salas que alojen a pacientes muy inmunodeprimidos para evitar la entrada de los microbios patógenos aéreos del pasillo o los espacios adyacentes. En las salas está prohibido conservar flores frescas o plantas secas y en maceta (Tomblyn *et al.*, 2009). Aunque es poco probable que la exposición a plantas provoque infecciones fúngicas invasivas en pacientes sometidos a TCH, se recomienda no introducir plantas y flores frescas o secas en la habitación durante la hospitalización (fase de acondicionamiento incluida) por haberse aislado *Aspergillus sp.* en el sustrato de plantas y flores ornamentales. Además, se encontró una alta proporción de bacterias gramnegativas en el agua de las flores cortadas en jarrones (*Pseudomonas*) (Tomblyn *et al.*, 2009).

En caso de pacientes hospitalizados en un entorno protector, las salidas de la sala deben restringirse únicamente a la realización de pruebas diagnósticas y durante un breve periodo de tiempo. Si hay una obra cerca del hospital, está indicado el uso de una mascarilla con filtro (N95) para evitar la inhalación de esporas. No existen recomendaciones sobre el uso de mascarilla con filtro en ausencia de trabajos de construcción (Tomblyn *et al.*, 2009).

### 8.12.2.2 Higiene de manos

Lo más importante para prevenir las infecciones en pacientes hospitalizados bajo aislamiento protector sigue siendo la higiene de manos. La higiene de manos constituye un elemento clave de las precauciones habituales para todo tipo de pacientes (Tomblyn *et al.*, 2009).

Todo el personal y las visitas deben lavarse las manos antes de entrar en la habitación del paciente para reducir el riesgo de infección cruzada.

Siga las directrices de su centro sobre higiene de manos. Los cinco momentos de la higiene de manos definidos por la Organización Mundial de la Salud (2020) son:

1. antes de tocar al paciente
2. antes de un procedimiento limpio/aséptico
3. después de un riesgo de exposición a líquidos corporales (sangre, líquidos o excreciones corporales, mucosas, piel no intacta o apósito)
4. después de tocar a un paciente
5. después de tocar el entorno del paciente

Asimismo, es aconsejable no llevar uñas postizas o extensiones durante el contacto directo con el paciente y mantener las uñas cortas. Además, la higiene de manos se ve dificultada en gran medida si se usan anillos voluminosos. La recomendación de los expertos es desaconsejar enérgicamente el uso de anillos durante la asistencia (Organización Mundial de la Salud 2020).

Las enfermeras desempeñan un papel importante a la hora de instruir a la familia, el paciente y las visitas sobre una higiene de manos eficaz y de ofrecer toda la información de interés para reducir el riesgo de contraer infecciones.

### 8.12.2.3 Limpieza ambiental

La limpieza ambiental desempeña un papel importante en la prevención de las infecciones nosocomiales, especialmente en los pacientes con enfermedades y cánceres hematológicos sometidos a TCH. El personal de limpieza debe contar con una buena preparación y haber recibido información y formación, con especial atención a los problemas de los pacientes con inmunosupresión. Es preferible asignar personal estable al departamento para garantizar la continuidad del servicio. La habitación del hospital debe limpiarse más de una vez al día, con un control especial del polvo, que debe retirarse con un paño húmedo.

Los dispositivos de iluminación y las rejillas de ventilación exteriores, interiores y todas las superficies horizontales deben limpiarse con paños desechables humedecidos previamente con un desinfectante aprobado por la FDA y la Agencia de Protección Medioambiental. El diseño y la selección de los muebles de un programa de trasplante deben centrarse en crear y mantener un entorno sin polvo; los suelos y acabados deben ser fáciles de barrer, resistentes al agua, fáciles de desinfectar y antiestáticos (Tomblyn *et al.*, 2009).

Para verificar que las habitaciones de hospital tengan una carga ambiental reducida eficaz, debe garantizarse la monitorización periódica del ambiente.

#### 8.12.2.4 Gestión de la ropa de cama

Toda la ropa de cama debe cambiarse a diario, y las almohadas y los colchones deben tener revestimientos protectores. Durante la estancia hospitalaria del paciente que se somete a TCH, basta con lavar la ropa y las sábanas a altas temperaturas en una lavadora (Tomblyn *et al.*, 2009).

#### 8.12.2.5 Acceso al departamento con baja carga ambiental

Cada centro tiene su propia política sobre el número de visitas permitidas y la frecuencia de las visitas. Sin embargo, todos los centros están de acuerdo en señalar que no pueden entrar en contacto con el paciente si tienen infecciones, erupciones, náuseas o vómitos o si han estado expuestos recientemente a enfermedades exantemáticas como la varicela o el sarampión (Tomblyn *et al.*, 2009).

#### 8.12.2.6 Higiene personal

La higiene personal es un aspecto clave para el paciente que se somete a TCH. Constituye la forma más eficaz de reducir las infecciones causadas por microorganismos endógenos. Es importante explicar la importancia de la higiene personal y su función en la prevención de infecciones, tal y como se observa en la tabla 8.6.

#### 8.12.2.7 Mucositis oral y gastrointestinal

La mucositis oral y gastrointestinal causada por la quimioterapia en altas dosis o radiación sigue siendo un problema clínico importante.

**Tabla 8.6** Recomendaciones para la higiene personal (Centers for Disease Control and Prevention 2020)

Cuándo	Cómo	Qué
Ducharse todos los días con jabón líquido suave en dispensadores. Debe realizarse una higiene íntima profunda después de cada evacuación, especialmente en caso de diarrea.	Se recomienda a los pacientes que se froten con cuidado la piel y la sequen bien, especialmente en las axilas y la ingle, ya que los microorganismos corporales pueden proliferar en zonas húmedas.	No usar esponjas ni pastillas de jabón (solo si son desechables). Para lavarse los dientes, se recomienda utilizar cepillos sintéticos con cerdas blandas.
Las toallas deben cambiarse todos los días.	El material para el aseo debe ser nuevo y venir en paquetes cerrados. Para la piel seca y descamada, puede ser útil aplicar una crema hidratante en el cuerpo.	Durante el periodo de hospitalización, no deben utilizarse los siguientes productos: jabones, perfumes, desodorantes y lociones para después del afeitado con alcohol, bastoncillos de algodón para la limpieza de oídos (el paciente debe limpiarse el pabellón auricular externo solo con agua y jabón), pintalabios.
Se debe aconsejar a los pacientes que se corten las uñas de las manos y los pies antes de ingresar, ya que, durante la aplasia, son más susceptibles de sufrir las infecciones y hemorragias. Además, tener las uñas cortas facilita una buena higiene de manos. Deben eliminarse el esmalte o las uñas falsas.	Una higiene personal minuciosa permitirá al paciente evaluar diariamente el estado de su piel e informar de inmediato al médico y al personal de enfermería de cualquier cambio como eritema, descamación o hematomas.	En los hombres, se recomienda utilizar una afeitadora eléctrica; las cuchillas de afeitar y las tijeras están prohibidas debido al mayor riesgo de hemorragia.

El cuidado bucal es un aspecto importante del control de las infecciones en los pacientes trasplantados (Quinn *et al.*, 2008) (véase el capítulo 10).



**Tabla 8.7** Manipulación de los alimentos durante el trasplante alogénico de células hematopoyéticas

Pasos	Manipulación y preparación de alimentos	Selección de la opción de alimento de menor riesgo	
		Riesgo bajo	Riesgo alto
Limpiar	Lávese las manos y las superficies con frecuencia Enjuague las frutas y verduras y limpie las frutas y verduras de piel dura bajo el agua corriente	Verduras frescas lavadas, incluidas lechuga/ensaladas; verduras cocinadas	Verduras frescas no lavadas, incluidas lechuga/ensaladas
Separar	Separe la carne cruda, las aves de corral, los mariscos y los huevos de otros alimentos para evitar la contaminación cruzada (p. ej., en el frigorífico, uso de diferentes tablas de cortar para alimentos crudos y alimentos listos para comer)		
Cocinar	Cocine a temperaturas seguras, considere la posibilidad de usar un termómetro de alimentos para medir la temperatura interna (p. ej., carne de vacuno, cordero, cerdo, ternera y pescado al menos a 63 °C, carne picada al menos a 70 °C, huevos hasta que la yema y la clara estén sólidas) Recaliente los perritos calientes y fiambres hasta que humeen o a 75 °C	Carne, aves, marisco y huevos suficientemente cocinados; pescado y marisco enlatado; leche pasteurizada, productos lácteos, huevos y productos del huevo	Carne cruda o poco cocinada, aves de corral, marisco; leche sin pasteurizar (cruda) y productos lácteos Perritos calientes y fiambres no precalentados
Enfriar	Refrigere de inmediato y siga las tablas de conservación en frío en frigorífico (por debajo de 4 °C) y congelador (<-16 °C) No descongele nunca los alimentos a temperatura ambiente		

### 8.12.2.8 Dispositivos venosos centrales

El uso de catéteres venosos centrales (CVC) se debe a la necesidad de infundir tratamientos complejos durante mucho tiempo teniendo disponible un acceso válido y seguro. Los objetivos de los cuidados en el manejo de los CVC deben garantizar la prevención de infecciones y el mantenimiento de la permeabilidad (véase el capítulo 4).

### 8.12.2.9 Dieta baja en carga bacteriana

La dieta baja en carga bacteriana, también denominada dieta neutropénica o dieta baja en microbios, es una dieta que busca reducir la ingestión de contaminantes bacterianos y fúngicos al dejar de lado alimentos como frutas y verduras frescas, huevos crudos, carne y pescado crudos, productos lácteos no pasteurizados, helados y yogures, que se excluirán en cualquier tipo de dieta o alimento crudo con probióticos. El consumo de frutas con piel gruesa, si se pelan y lavan de acuerdo con las buenas prácticas higiénicas, tiene una baja probabilidad de contaminación (Todd *et al.*, 1999).

Durante décadas, la DBB implicó una limitación estricta de los alimentos permitidos para el consumo. El motivo era limitar la introducción de bacterias potencialmente perjudiciales en el tracto gastrointestinal mediante la restricción de los alimentos que pudieran contener esos microorganismos (Fox y Freifeld 2012).

Sin embargo, no hay evidencia clara de que así se reduzca el número de infecciones. Muchos estudios tienen limitaciones y concluyen que, cuando se compara una dieta normal con una neutropénica, no hay diferencias en cuanto a episodios infecciosos y supervivencia (Van Tiel *et al.*, 2007; Gardner *et al.*, 2008; Trifilio *et al.*, 2012).

Una dieta más libre podría resultar ventajosa en cuanto a palatabilidad, reducción del colesterol, uso de nutrición parenteral y mejora de la calidad de vida. Cada vez más, los centros están sustituyendo una DBB estricta por directrices seguras de manipulación de alimentos (<https://www.fda.gov/food/buy-store-serve-safe-food/safe-food-handling>). Se resaltan cuatro pasos esenciales, “limpiar, separar, cocinar y enfriar”, y se dan recomendaciones detalladas sobre cómo lavar las manos y las superficies (“limpiar”), cómo evitar la contaminación cruzada de un producto alimentario a otro (“separar”), cómo cocinar diferentes alimentos a temperaturas seguras (“cocinar”) y cómo refrigerar correctamente (“enfriar”). Un artículo reciente publicado por el Grupo de Trabajo de Enfermedades Pediátricas del EBMT concluyó que la sustitución de la dieta neutropénica estricta en receptores de TCH por una dieta más agradable no debería incrementar el riesgo de infección y sí mejoraría la calidad de vida y aumentaría la ingestión oral de calorías y proteínas, lo que ayudaría a prevenir la pérdida de peso no deseada (Ifversen *et al.*, 2021). En la

tabla 8.7 se da un ejemplo de manipulación de alimentos en el HCT.

---

### 8.13 Apoyo psicológico

El aislamiento protector puede tener importantes efectos psicológicos en el paciente. Se anima a los pacientes a personalizar sus habitaciones con fotografías familiares. Algunos pueden tener acceso al ordenador y mantener así la comunicación con familiares y amigos. Sin embargo, el tiempo en aislamiento provoca en muchos pacientes sentimientos de ansiedad, miedo al futuro, preocupación por la familia e inquietud por el prendimiento del injerto (Brown 2010). Las enfermeras deben ser conscientes del posible efecto que tanto el trasplante como el aislamiento pueden tener en los pacientes. Para obtener más información, véase el capítulo 11

La aplicación creciente del tratamiento ambulatorio podría reducir la exposición de los pacientes a MDRO en el hospital y ofrecer a los pacientes la posibilidad de pasar la fase neutropénica en su casa y facilitar el aumento de los ingresos en la unidad de hematología (Mank *et al.*, 2015).

---

### 8.14 Instrucción sanitaria en el momento del alta

Volver a casa es el “momento más difícil” del tratamiento. El paciente y la familia tendrán que enfrentarse a la vida cotidiana lejos de un entorno hospitalario seguro. De hecho, en el hospital, el soporte continuo del equipo multidisciplinar hace que se sientan protegidos; en el hospital siempre hay médicos, enfermeras y otros profesionales para aclarar dudas, dar consejos y también tratar de reducir la ansiedad y los miedos. Conocer los riesgos de infección hace que ir a casa pueda resultar estresante (Brown 2010).

Las enfermeras deben pasar tiempo con el paciente e identificar y explorar sus preocupaciones antes del alta. En algunos casos, es posible que el paciente tenga una dependencia excesiva del personal de enfermería y puede ser necesario abordarla. Los pacientes con trasplante alogénico presentan un alto riesgo de reingreso como consecuencia de una infección y es fundamental que la planificación del alta hospitalaria permita a los pacientes conocer

mejor y tener más información de la reducción del riesgo de infección (Grant *et al.*, 2005).

El paciente necesitará mucha información antes del alta y en ese momento, lo que incluye información sobre el tratamiento de seguimiento. Véase también el capítulo 11.

---

### 8.15 Implicaciones para el personal de enfermería

Todos los pacientes sometidos a TCH presentan riesgo de complicaciones pulmonares. Las enfermeras asistenciales son las que tienen más probabilidades de observar alteraciones sutiles del estado del paciente y, por este motivo, es fundamental que el personal de enfermería que trabaja con la población con TCH haya recibido una formación extensa en intervenciones oncológicas y de cuidados intensivos. La notificación inmediata de los síntomas puede garantizar una intervención médica adecuada y oportuna y facilitar la mejora de los resultados de los pacientes. Esto se ha constatado especialmente a la hora de detectar EICR, con las enfermeras clínicas liderando la identificación y la notificación de síntomas sospechosos al equipo de atención sanitaria (Mattson 2007). Las enfermeras desempeñan un papel fundamental en la educación del paciente y la familia sobre el curso del tratamiento, las complicaciones y otros componentes clave del proceso de TCH, incluido el cuidado de una vía central (Stephens 2013). Al informar a los pacientes de los síntomas preocupantes que pueden esperar después del trasplante, las enfermeras se aseguran de que los pacientes participen en la identificación precoz de las complicaciones y la mejora de los resultados del TCH. Una evaluación exhaustiva puede ayudar al personal de enfermería a detectar alteraciones indicativas de la aparición de complicaciones. Deben obtenerse las constantes vitales, incluidas la frecuencia y la valoración de la función respiratoria, y la oximetría según los protocolos del programa, normalmente cada 4 horas y con mayor frecuencia en los pacientes en riesgo de insuficiencia pulmonar. Tomar la temperatura del paciente cada 4 horas o cuando sea necesario es otra intervención respiratoria fundamental, ya que la mayoría de las complicaciones posteriores al TCH son de naturaleza infecciosa (Stephens 2013). Las enfermeras son fundamentales para evaluar a los pacientes en busca de síntomas de

infección bacteriana y deben realizar las pruebas de laboratorio sistemáticas que sean necesarias.

En relación con las infecciones pulmonares, las enfermeras deben supervisar atentamente a los pacientes para detectar síntomas de progresión de la enfermedad respiratoria, como disminución en la auscultación de los ruidos pulmonares, elevación de la temperatura y aparición de tos productiva con esputo coloreado. La administración de los antibióticos debe iniciarse lo antes posible en estos pacientes. Un estudio llevado a cabo por enfermeras sobre pacientes neutropénicos en la fase temprana del TCH reveló que el inicio de los antibióticos en la primera hora desde la aparición de los síntomas de infección puede reducir significativamente las complicaciones infecciosas, incluida la sepsis (Hyman 2005).

Es importante animar a los pacientes en el periodo postrasplante a regular el ritmo de actividad según sus posibilidades. La tos y los ejercicios de respiración profunda acompañados del uso sistemático de un espirómetro de incentivo son formas básicas de abrir el tejido alveolar profundo y favorece la limpieza del árbol traqueobronquial en pacientes propensos a la fatiga y el malestar y cuyos recuentos sanguíneos son muy bajos (Stephens 2013).

## 8.16 Unidad de Trasplante, las infecciones y el control de infecciones que deben conocerse en pacientes pediátricos

### 8.16.1 Pacientes con errores innatos de la inmunidad

La inmunización con vacunas con virus o bacterias vivos es un riesgo conocido para los pacientes con inmunodeficiencias graves (Shearer *et al.*, 2014). Carecen de respuesta inmunitaria protectora y, por tanto, están en riesgo de sufrir la enfermedad en sí (Marciano *et al.*, 2014).

Evite la inmunización con el bacilo de Calmette-Guerin (BCG) vivo, la vacuna contra el rotavirus o con poliovirus vivo, ya que pueden causar infección persistente y diseminada (Shearer *et al.*, 2014; Rivers y Gaspar 2015; Lankester *et al.*, 2021). Los pacientes con inmunodeficiencia combinada grave que recibieron la vacuna del

BCG antes del diagnóstico tendrán que iniciar un tratamiento profiláctico con dos fármacos antimicobacterianos en ausencia de síntomas (Rivers y Gaspar 2015; Lankester *et al.*, 2021).

Las madres con CMV positivo deben evitar la lactancia (Lankester *et al.*, 2021).

### 8.16.2 BCGitis

Si se administra la vacuna del BCG a lactantes con inmunodeficiencias primarias graves desarrollarán BCGitis. Esta se caracteriza por eritema local y ganglios linfáticos regionales hipertrofiados y purulentos.

BCGosis. La forma más grave es la infección diseminada, que podría resultar mortal. Afecta a ganglios linfáticos distantes, huesos, hígado y bazo (Shrot *et al.*, 2016). En caso de BCGitis, se ha recomendado la administración de cuatro fármacos antimicobacterianos (Lankester *et al.*, 2021).

## Bibliografía

- Aiken L. Effects of nurse staffing and nurse education on patient deaths in hospitals with different nurse work. *Environ Crit Med.* 2011;49(2):1047–53.
- Aiken L. Nursing skill mix in european hospitals: cross-sectional study of the association with mortality, patient ratings, and quality of care. *BMJ Qual Saf.* 2017;26:559–68.
- Alanio A, Hauser PM, Lagrou K, WJG M, Helweg-Larsen J, Matos O, Cesaro S, Maschmeyer G, Einsele H, Donnelly JP, Cordonnier C, Maertens J, Bretagne S, 5th European Conference on Infections in Leukemia (ECIL-5), a joint venture of The European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT), The European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC), the Immunocompromised Host Society (ICHS) and The European LeukemiaNet (ELN). ECIL guidelines for the diagnosis of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in patients with hematological malignancies and stem cell transplant recipients. *J Antimicrob Chemother.* 2016;71(9):2386–96.
- Alsharif M. Time trends in fungal infections as a cause of death in hematopoietic stem cell transplant recipients: an autopsy study. *Am J Clin Pathol.* 2009;132: 746–55.
- Antin JH, Raley DY. Manual of stem cell and bone marrow transplantation. New York: Cambridge University Press; 2009.
- ASHM. Nurses and hepatitis C. Darlinghurst: ASHM; 2012. <http://www.aph.gov.au/DocumentStore.ashx?id=4799afa2-cddb-46cd-a393-f23719622ef8&subId=303939>.

- Ayanian JZ. Mental health needs of health care workers providing frontline COVID 19 care. NAMA Network. 2020. Available at <https://jamanetwork.com/channels/healthforum/fullarticle/2764228>. Accessed 25 April 2020.
- Baumrin E, Izaguirre NE, Bausk B, Feeley MM, Bay CP, Yang Q, Ho VT, Baden LR, Issa NC. Safety and reactivity of the recombinant zoster vaccine after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Blood Adv*. 2021;5(6):1585–93.
- Blaes A, Cavert W, Morrison V. Malassezia: is it a pulmonary pathogen in the stem cell transplant population? *Transpl Infect Dis*. 2009;11:313–7.
- Boeckh M, Kim HW, Flowers MF, Meyers JD, Bowden RA. Long-term acyclovir for prevention of varicella zoster virus disease after allogeneic hematopoietic cell transplantation—a randomized double-blind placebo-controlled study. *Blood*. 2006;107(5):1800–5.
- Brown M. Nursing care of patients undergoing allo-genetic stem cell transplantation. *Nurs Stand*. 2010;25(11):47–56.
- BSBMT. 2021. <https://bsbmtct.org/wp-content/uploads/2021/05/BSBMTCT-SARS-CoV-2-vaccination-statement-27-5-21-FINAL.pdf>. Accessed 18 October 2021.
- Camus P, Costabel U. Drug-induced respiratory disease in patients with hematological diseases. *Semin Respir Crit Care Med*. 2005;26:458–81.
- Castro ND, Neuville S, Sarfati C, Ribaud P, Derouin F, Gluckman E, Sociè G, Molina JM. Occurrence of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia after allogeneic stem cell transplantation: a 6-year retrospective study. *Bone Marrow Transplant*. 2005;36:879–83.
- Centers for Disease Control and Prevention. Coronavirus (COVID-19). 2020. Available at <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/index.html>. Accessed 24 April 2020.
- Chakrabarti S, Mautner V, Osman H, Collingham KE, Fegan CD, Klapper PE, Moss PAH, Milligan D. Adenovirus infections following allogeneic stem cell transplantation: incidence and outcome in relation to graft manipulation, immunosuppression, and immune recovery. *Blood*. 2002;100(5):1619–27.
- Chen CS, Boeckh M, Seidel K, Clark JG, Kansu E, Madtes DK, Wagner JL, Witherspoon RP, Anasetti C, Appelbaum FR, Bensinger WI, Deeg HJ, Martin PJ, Sanders JE, Storb R, Storek J, Wade J, Siadak M, Flowers MED, Sullivan KM. Incidence, risk factors, and mortality from pneumonia developing late after hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2003;32:515–22.
- Chou J, Nancy MS, Kernan A, Prockop S, Heller G, Scaradavou A, Kobos R, Knowles MA, Papadopoulos EB, Copeland C, TorokCastanza J, Zakak N, Ruggiero J, Small TN. Safety and immunogenicity of the live attenuated varicella vaccine following T replete or T cell depleted related and unrelated allogeneic hematopoietic cell transplantation (alloHCT). *Biol Blood Marrow Transplant*. 2011;17(11):1708–13.
- Cooke KR, Jannin A, Ho V. The contribution of endothelial activation and injury to end-organ toxicity following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2008;14(Suppl 1):23–32.
- Coomes SM, Hubbard LL, Moore BB. Impaired pulmonary immunity post-bone marrow transplant. Immunologic Research. Advance online publication. 2010.
- Dalton HR, Saunders M, Woolson KL. Hepatitis E virus in developed countries: one of the most successful zoonotic viral diseases in human history? *J Virus Erad*. 2015;1(1):23–9.
- De Keukeleire S, Reynders M. Hepatitis E: an underdiagnosed, emerging infection in nonendemic regions. *J Clin Transl Hepatol*. 2015;3:288–91.
- Deeg J, Socie G. Malignancies after haematopoietic stem cell transplantation: many questions, some answers. *Blood*. 1998;91(6):1833–44.
- Dubberke ER, Riddle DJ. *Clostridium difficile* in solid organ transplantation recipients. *Am J Transplant*. 2009;9(4):S35–40.
- EBMT. COVID-19 task force guidance. 2021. <https://www.ebmt.org/covid-19-and-bmt>. Accessed 22 November 2021.
- Enrico Maffini E, Giaccone L, Festuccia M, Brunello L, Busca A, Benedetto BB. Treatment of CMV infection after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Expert Rev Hematol*. 2016;9(6):585–96.
- Escuissato D, Emerson G, Marchiori E, de Melo RG, Inoue C, Pasquini R, Muller N. Pulmonary infections after bone marrow transplantation: high-resolution CT findings in 111 patients. *Am J Roentgenol*. 2005;185:608–15.
- Fei Zhou MD, Ting Yu MD, Ronghui Du MD, Guohui Fan MS, Ying Liu MD, Zhibo Liu MD, Jie Xiang MS, Bin Song MS, Xiaoying Gu PD, Lulu Guan MD, Yuan Wei MS, Hui Li MD, Xudong Wu MS, Jiuyang Xu MD, Shengjin Tu MD, Yi Zhang MD, Hua Chen MD, Cao PB, MD. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020;395(10229):1054–62.
- Forslöv UU, Remberger M, Nordlander AA, Mattsson JJ. The clinical importance of bronchoalveolar lavage in allogeneic SCT patients with pneumonia. *Bone Marrow Transplant*. 2010;45:945–50.
- Fox N, Freifeld AG. The neutropenic diet reviewed: moving toward a safe food handling approach. *Oncology*. 2012;26(572–575):580–2.
- Gardner A, Mattiuzzi G, Faderl S, Borthakur G, Garcia-Manero G, Pierce S, Brandt M, Estey E. Randomized comparison of cooked and noncooked diets in patients undergoing remission induction therapy for acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol*. 2008;26:5684–8.
- Garzoni C. Multiply resistant gram-positive bacteria Methicillin-Resistant, Vancomycin-Intermediate and Vancomycin-Resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA, VISA, VRSA) in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant*. 2009;9(4):S41–9.

- Gea-Banacloch J, Masur H, Arns da Cunha C, Chiller T, Kirchoff L, Shaw P, Tomblyn M, Cordonnier C. Regionally limited or rare infections: prevention after hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2009;44:489–94.
- Girmentia C, Lazzarotto T, Bonifazi F, Patriarca F, Irrera G, Ciceri F, Aversa F, Citterio F, Cillo U, Cozzi E, Gringeri E, Baldanti F, Cavallo R, Clerici P, Barosi G, Grossi P. Assessment and prevention of cytomegalovirus infection in allogeneic hematopoietic stem cell transplant and in solid organ transplant: a multidisciplinary consensus conference by the Italian GITMO, SITO, and AMCLI societies. *Clin Transpl.* 2019;33(10):e13666.
- Gomaa EZ. Human gut microbiota/microbiome in health and diseases: a review. *Antonie Van Leeuwenhoek.* 2020;113:2019–40.
- Grant M, Cooke L, Bhatia S, Forman S. Discharge and unscheduled readmissions of adult patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation: implications for developing nursing interventions. *Oncol Nurs Forum.* 2005;32(1):E1–8.
- Gratwohl A, Brand R, Frassoni F, Rocha V, Niederwieser D, Reusser P, Einsele H, Cordonnier C. Cause of death after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation (HSCT) in early leukaemias: an EBMT analysis of lethal infectious complications and changes over calendar time. *Bone Marrow Transplant.* 2005;36:757–69.
- Gu SL, Chen YB, Lv T, Zhang XW, Wei ZQ, Shen P, Li LJ. Risk factors, outcomes and epidemiology associated with *Clostridium difficile* infection in patients with haematological malignancies in a tertiary care hospital in China. *J Med Microbiol.* 2015;64:209–216.
- Gupta A, Gonzalez-Rojas Y, Juarez E, et al. Early treatment for Covid-19 with SARS-CoV-2 neutralizing antibody sotrovimab. *N Engl J Med.* 2021;385(21):1941–50.
- Hamad R, Bazarbachi AH, Mohty M. Epstein-Barr virus-related post-transplant lymphoproliferative disease (EBV-PTLD) in the setting of allogeneic stem cell transplantation: a comprehensive review from pathogenesis to forthcoming treatment modalities. *Bone Marrow Transplant.* 2020;55:25–39.
- Heslop H. How I treat EBV lymphoproliferation. *Blood.* 2009;114:4002–8.
- Hill J. Human herpesvirus 6 in transplant recipients: an update on diagnostic and treatment strategies. *Curr Opin Infect Dis.* 2019;32(6):584–90.
- Ho V, Weller E, Lee S. Prognostic factors for early severe pulmonary complications after hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2001;7:223–9.
- Hyman J. Neutropenic patients—Are they receiving their antibiotics on time? *Nurs Monogr.* 2005;2005:15–8.
- Ibrahim HAH, Naresh KN. Posttransplant lymphoproliferative disorders. *Adv Hematol.* 2012;2012:230173.
- Ifversen M, Meisel R, Sedlacek P, Kalwak K, Sisinni L, Hutt D, et al. Supportive care during pediatric hematopoietic stem cell transplantation: prevention of infections. A report from workshops on supportive care of the paediatric diseases working party (PDWP) of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *Front Pediatr.* 2021;9:705179.
- International Council of Nurses. The ICN Code of Ethics. Geneva, Switzerland. 2012.
- Paterson C, Gobel B, Gosselin T, Haylock PJ, Papadopoulou C, Slusser K, Rodriguez A, Pituskin E. Oncology nursing during a pandemic: Critical reflections in the context of COVID-19. *Semin Oncol Nurs.* 2020;36(3):151028–S0749208120300437151028. <https://doi.org/10.1016/j.soncn.2020.151028>.
- Ihendyane N, Sparrelid E, Wretling B, Remberger M, Andersson J, Ljungman P, Ringden O, Henriques Normark B, Allen U, Low DE, Norrby-Teglund A. Viridans streptococcal septicaemia in neutropaenic patients: role of proinflammatory cytokines. *Bone Marrow Transplant.* 2004;33(1):79–95.
- Ji Y, Xu LP, Liu DH, Chen YH, Han W, Zhang XH, Huang XJ. Positive results of serum galactomannan assays and pulmonary computed tomography predict the higher response rate of empirical antifungal therapy in patients undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2011;17:759–64.
- Kamar N, Dalton HR, Abravanel F, Izopet J. Hepatitis E virus infection. *Clin Microbiol Rev.* 2014;1(27):116–38.
- Kamboj M, Shah M. Vaccination of the stem cell transplant (SCT) recipient and the hematologic malignancy patient. *Infect Dis Clin N Am.* 2019;33(2):593–609.
- Kanda Y, Mineishi S, Saito T, Saito A, Yamada S, Ohnishi M, Chizuka A, Niiya H, Suenaga K, Nakai K, Takeuchi T, Makimoto A, Tanosaki R, Kami M, Tanaka Y, Fujita S, Watanabe T, Kobayashi Y, Tobinai K, Takaeue Y. Long-term low-dose acyclovir against varicella-zoster virus reactivation after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2001;28:689–92.
- Kaplan R, Bashoura L, Shannon VR, Dickey BF, Stover DE. Noninfectious lung infiltrates that may be confused with pneumonia in the cancer patient. In: Safdar A, editor. *Principles and practice of cancer infectious diseases.* London: Churchill Livingstone; 2011. p. 153–65.
- Khoruts A, Staley C, Sadowsky MJ. Faecal microbiota transplantation for *Clostridioides difficile*: mechanisms and pharmacology. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2021;18:67–80. <https://doi.org/10.1038/s41575-020-0350-4>.
- Kotloff R, Ahya V, Crawford S. Pulmonary complications of solid organ and hematopoietic stem cell transplantation. *Am J Respir Crit Care.* 2004;170:22–48.
- Lankester AC, Albert MH, Booth C, Gennery AR, Güngör T, Hönig M, et al. EBMT/ESID inborn errors working party guidelines for hematopoietic stem cell transplantation for inborn errors of immunity. *Bone Marrow Transplant.* 2021;56(9):2052–62.



- Lau GKK, Strasser SI, McDonald GB. Hepatitis virus infections in patients with cancer. In: Wingard JR, Bowden RA, editors. *Management of infection in oncology patients*. London: Martin Dunitz; 2003. p. 322–3.
- Lin M, Weinstein R, Hayden MK. Multidrug-resistant organisms: epidemiology and control. In: Jarvis WR, editor. *Bennett & Brachman's hospital infections*. 6th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer Lippincott Williams & Wilkins; 2014. p. 198–9.
- Lindemann M, Koldehoff M, Fiedler M, Schumann A, Ottinger HD, Heinemann FM, Roggendorf M, Horn PA, Belen DW. Control of hepatitis B virus infection in hematopoietic stem cell (HSC) recipients after receiving grafts from vaccinated donors. *Bone Marrow Transplant*. 2016;51:428–31.
- Lion T. Adenovirus persistence, reactivation, and clinical management. *FEBS Lett*. 2019;593(24):3571–82.
- Ljungman P, Ribaud P, Eyrich M, Matthes-Martin S, Einsele H, Bleakley M, Machaczka M, Bierings M, Bosi A, Gratecos N, Cordonnier C. Cidofovir for adenovirus infections after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a survey by the infectious diseases working Party of the European Group for blood and marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2003;31:481–6.
- Ljungman P, Mikulska M, de la Camara R, Basak GW, Chabannon C, Corbacioglu S, Duarte R, Dolstra H, Lankester AC, Mohty M, Montoto S, Murray J, de Latour P, Snowden JA, Yakoub-Agha I, Verhoeven B, Kröger N, Styczynski J. The challenge of COVID-19 and hematopoietic cell transplantation; EBMT recommendations for management of hematopoietic cell transplant recipients, their donors, and patients undergoing CAR T-cell therapy. *Bone Marrow Transplant*. 2020;55:2071–6.
- Locasciulli A, Montante B, Morelli E, Gulino V, Proia A, Pinazzi MB. Hepatitis B and C in hematopoietic stem cell transplant. *Med J Hemat Infect Dis*. 2009;1:3.
- Mackall C, Fry T, Gress R, Peggs K, Storek J, Toubert A. Background to hematopoietic cell transplantation, including post transplant immune recovery. *Bone Marrow Transplant*. 2009;44:457–62.
- Maffini E, Giaccone L, Festuccia M, Brunello L, Busca A, Bruno B. Treatment of CMV infection after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Expert Rev Hematol*. 2016;9(6):585–96.
- Mank APM, Schoonenberg C, Bleeker K, Heijmenberg S, de Heer K, Marinus H, van Oers J, Kersten MJ. Early discharge after high dose chemotherapy is safe and feasible: a prospective evaluation of 6 years of home care. *Leuk Lymphoma*. 2015;56(7):2098–104.
- Marano G, Vaglio S, Pupella S, Facco G, Bianchi M, Calizzani G, Candura F, Catalano L, Farina B, Lanzoni M, Piccinini V, Liunbruno GM, Grazzini G. Hepatitis E: an old infection with new implications. *Blood Transfus*. 2015;13:6–20.
- Marciano BE, Huang CY, Joshi G, Rezaei N, Carvalho BC, Allwood Z, Ikinciogullari A, Reda SM, Gennery A, Thon V, Espinosa-Rosales F, Al-Herz W, Porras O, Shcherbina A, Szafarska A, Kiliç Ş, Franco JL, Gómez Raccio AC, Roxo P Jr, Esteves I, Galal N, Grumach AS, Al-Tamemi S, Yildiran A, Orellana JC, Yamada M, Morio T, Liberatore D, Ohtsuka Y, Lau YL, Nishikomori R, Torres-Lozano C, Mazzucchelli JT, Vilela MM, Tavares FS, Cunha L, Pinto JA, Espinosa-Padilla SE, Hernandez-Nieto L, Elfeky RA, Ariga T, Toshio H, Dogu F, Cipe F, Formankova R, Nuñez-Nuñez ME, Bezrodnik L, Marques JG, Pereira MI, Listello V, Slatter MA, Nademi Z, Kowalczyk D, Fleisher TA, Davies G, Neven B, Rosenzweig SD. BCG vaccination in patients with severe combined immunodeficiency: complications, risks, and vaccination policies. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133(4):1134–41.
- Marty F. A phase 3 randomized study of maribavir (MBV) versus investigator-assigned antiviral therapy (IAT) for the treatment (Tx) of refractory/resistant (R/R) cytomegalovirus (CMV) infection in hematopoietic cell transplant (HCT) or solid organ transplant (SOT) recipients. In: *The 2021 TCT meetings digital experience*. 2021. Abstract LBA2.
- Marty FM, Ljungman P, Chemaly RF, Maertens J, Dadwal SS, Duarte RF, Haider S, Ullmann AJ, Katayama Y, Brown J, Mullane KM, Boeckh M, Blumberg EA, Einsele H, Snyderman DR, Kanda Y, DiNubile MJ, Teal VL, Wan H, Murata Y, Kartsonis NA, Leavitt RY, Badshah C. Letermovir prophylaxis for cytomegalovirus in hematopoietic-cell transplantation. *N Engl J Med*. 2017;377:2433–44.
- Masszi T, Mank AP. Chapter 10. Haematopoietic stem cell transplantation. In: *Handbook EBMT supportive care* page. Cham: Springer; 2012. p. 157–9.
- Mattson M. Graft-versus-host disease: review and nursing implications. *Clin J Oncol Nurs*. 2007;11:325–8.
- Meijer E, Bolland GJ, Verdonck LF. Prevention of cytomegalovirus disease in recipients of allogeneic stem cell transplants. *Clin Microbiol Rev*. 2003;16:647–57.
- Merck A and Ridgeback A. Biotherapeutics provide update on results from MOVE-OUT study of molnupiravir, an investigational oral antiviral medicine, in at risk adults with mild-to-moderate COVID-19. *Business Wire*. 2021. Accessed 24 December 2021.
- Morley G, Grady C, McCarthy J, Ulrich CM. *Hastings Cent Rep*. 2020. <https://doi.org/10.1002/hast.1110>.
- Murray MP, Doherty CJ, Govan JR, Hill AT. Do processing time and storage of sputum influence quantitative bacteriology in bronchiectasis? *J Med Microbiol*. 2010;59:829–33.
- Nakasone H, Kurosawa S, Yakushijin K, Taniguchi S, Murata M, Ikegame K, Kobayashi T, Eto T, Miyamura K, Sakamaki H, Morishima Y, Nagamura T, Suzuki R, Fukuda T. Impact of hepatitis C virus infection on clinical outcome in recipients after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Am J Hematol*. 2013;88:477–84.
- NHS England Green Book. 2021. [https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment\\_data/file/1018444/Greenbook\\_chapter\\_14a\\_16Sept21.pdf](https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/1018444/Greenbook_chapter_14a_16Sept21.pdf). Accessed 18 October 2021.



- Orchard K, Dignan FL, Lee J, Pearce R, Desai M, McFarlane E, Patkin A, Shearn P, Snowden JA. The NICE COVID-19 rapid guideline on haematopoietic stem cell transplantation: development, implementation and impact. *Br J Haematol.* 2021;192:467–73.
- Pattullo V. Prevention of hepatitis B reactivation in the setting of immunosuppression. *Clin Mol Hepatol.* 2016;22:219–37.
- Pizzo PA. The value of protective isolation in preventing nosocomial infections in high risk patients. *Am J Med.* 1981;70(3):631–7.
- Polovich M, Whitford JM, Olsen M. *Chemotherapy and biotherapy guidelines and recommendations for practice.* 3rd ed. Pittsburgh: Oncology Nursing Society; 2009.
- Quinn B, Potting C, Stone R, Blijlevens NM, Fliedner M, Marquies A, Sharp L. Guidance for the assessment of oral mucositis in adult chemotherapy, radiotherapy and haematopoietic stem cell transplant patients. *Eur J Cancer.* 2008;44(1):61–72.
- Rasch L, Kapp M, Einsele H, Mielke S. EBV-induced post-transplant lymphoproliferative disorders: a persisting challenge in allogeneic haematopoietic SCT. *Bone Marrow Transplant.* 2014;49:163–7.
- Rivers L, Gaspar HB. Severe combined immunodeficiency: recent developments and guidance on clinical management. *Arch Dis Child.* 2015;100:667–72.
- Robin M, Marque-Juillet S, Scieux C, Peffault de Latour R, Ferry C, Rocha V, Molina J, Bergeron A, Devergie A, Gluckman E, Ribaud P, Socié G. Disseminated adenovirus infections after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: incidence, risk factors and outcome. *Haematologica.* 2007;92:1254–7.
- Roychowdhury M, Pambuccian S, Aslan D, Jessurun J, Rose A, Manivel J. Pulmonary complications after bone marrow transplantation: an autopsy study from a large transplantation center. *Arch Pathol Lab Med.* 2005;129:366–71.
- Schoeman D, Fielding BC. Coronavirus envelope protein: current knowledge. *Virology.* 2019;16:69. <https://doi.org/10.1186/s12985-019-1182-0>.
- Sharma S, Nadrous H, Peters S, Tefferi A, Litzow M, Aubry M, Afessa B. Complications in adult blood and marrow transplant recipients. *Chest.* 2005;128:1385–92.
- Shearer WT, Fleischer TA, Buckley RH, Ballas Z, Ballou M, Blease M, Bonilla F, Comley M, Cunningham C, Filipovich A, Fuleihan R, Gelfand E, Hernandez-Trujillo V, Holland S, Hong R, Lederman H, Malech MS, Notarangelo L, Ochs H, Orange J, Puck J, Routes J, Stiehm E, Sullivan K, Torgerson T, Winkelstein J. Recommendations for live viral and bacterial vaccines in immunodeficient patients and their close contacts medical advisory Committee of the Immune Deficiency Foundation. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;133:961–6.
- Shrot S, Barkai G, Ben-Shlush A, Soudack M. BCGitis and BCGosis in children with primary immunodeficiency—imaging characteristics. *Pediatr Radiol.* 2016;46:237. <https://doi.org/10.1007/s00247-015-3464-z>.
- Soubani AO, Pandya CM. The spectrum of noninfectious pulmonary complications following hematopoietic stem cell transplantation. *Hematol Oncol Stem Cell Ther.* 2010;3:143–57.
- Specter S. *Clinical virology manual.* 4th ed. Hoboken: Wiley; 2009.
- Steer CB, Szer J, Sasadeusz J, Matthews JP, Beresford JA, Grig A. Varicella-zoster infection after allogeneic bone marrow transplantation: incidence, risk factors and prevention with low-dose aciclovir and ganciclovir. *Bone Marrow Transplant.* 2000;25:657–64.
- Stephens JML. *Hematopoietic stem cell transplantation. A manual for nursing practice.* 2nd ed. Pittsburgh: Oncology Nursing Society; 2013.
- Storch GA. *Essentials of diagnostic virology.* 1st ed. New York: Academic; 2000.
- Styczynski J, Einsele H, Gil L, Ljungman P. Outcome of treatment of Epstein-Barr virus-related post-transplant lymphoproliferative disorder in haematopoietic stem cell recipients: a comprehensive review of reported cases. *Transpl Infect Dis.* 2009;11:383–92.
- Styczynski J, van der Velden W, Fox CP, Engelhard D, de la Camara R, Cordonnier C. Management of Epstein-Barr Virus infections and post-transplant lymphoproliferative disorders in patients after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: sixth European conference on infections in leukemia (ECIL- 6) guidelines. *Haematologica.* 2016;101:803–11.
- Swerdlow AJ, Webber SA, Chadburn A, Ferry JA. *WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues.* 4th ed. Lyon: World Health Organisation Press; 2008.
- Thomas CFJ, Limper AH. Pneumocystis pneumonia. *N Engl J Med.* 2004;350:2487–98.
- Thomson KJ, Har DP, Banerjee L, Ward KN, Peggs KS, Mackinnon S. The effect of low-dose aciclovir on reactivation of varicella zoster virus after allogeneic haemopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2005;35:1065–9.
- Todd J, Schmidt M, Christian J, Williams R. The low-bacteria diet for immunocompromised patients: reasonable prudence or clinical superstition? *Cancer Pract.* 1999;7(4):205–7.
- Tomblyn M, Chiller T, Einsele H, Gress R, Sepkowitz K, Storek J, Wingard JR, Young JH, Boeckh M. Guidelines for preventing infectious complications among Haematopoietic cell transplantation recipients: a global perspective. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2009;15:1143–238.
- Torres HA, Chong PP, Lima M, Friedman MS, Giralt S, Hammond SP, Kiel PJ, Masur H, McDonald GB, Wingard JR, Gambarin-Gelwen M. Hepatitis C virus infection among hematopoietic cell transplant donors and recipients: American Society for Blood and Marrow Transplantation Task Force Recommendations. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2015;21:1870–82.
- Trifilio S, Helenowski I, Giel M, Gobel B, Greenberg D, Mehta J. Questioning the role of a neutropenic diet following Hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2012;18(9):1385–90.

- Tripathi N, Sapra A. Gram staining. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island: StatPearls Publishing; 2021.
- Trubiano JA, Worth LJ, Thursky KA, Slavin MA. The prevention and management of infections due to multidrug resistant organisms in haematology patients. *Br J Clin Pharmacol.* 2013;79(2):195–207.
- Truong MT, Sabloff BS, Ko JP. Multidetector CT of solitary pulmonary nodules. *Radiol Clin N Am.* 2010;48:141–55.
- Turale S, Meechamnan C, Kunaviktikul W. Challenging times: ethics, nursing and the COVID-19 pandemic. *Int Nurs Rev.* 2020;67:164–7.
- Tzouveleki LS, Markogiannakis A, Psychogiou M, Tassios PT, Daikos GL. Carbapenemases in *Klebsiella pneumoniae* and other Enterobacteriaceae: an evolving crisis of global dimensions. *Clin Microbiol.* 2012;25(4):682–707.
- Ullmann AJ, Schmidt-Hieber M, Bertz H, Heinz WJ, Kiehl M, Kruger W, Mousset S, Neuburger S, Neumann S, Penack O, Silling G, Vehreschild JJ, Einsele H, Maschmeyer G. Infectious diseases in allogeneic haematopoietic stem cell transplantation: prevention and prophylaxis strategy guidelines 2016. *Ann Hematol.* 2016;95:1435–55.
- Van Tiel F, Harbers MM, Terporten PH, van Boxtel RT, Kessels AG, Voss GB, Schouten HC. Normal hospital and low-bacterial diet in patients with cytopenia after intensive chemotherapy for hematological malignancy: a study of safety. *Ann Oncol.* 2007;18(6):1080–4.
- Ward KN, Hill JA, Hubacek P, Camara R, Crocchiolo R, Einsele H, Navarro D, Robin C, Cordonnier C, Ljungman P. Guidelines from the 2017 European Conference on Infections in Leukaemia for management of HHV-6 infection in patients with hematologic malignancies and after hematopoietic stem cell transplantation. *Haematologica.* 2019;104(11): 2155–63.
- Weston D. *Clostridium difficile*. In: Fundamentals of infection prevention and control. Theory and practice. 2nd ed. Chichester: Wiley; 2013. p. 332–9.
- WHO Director General. 2020. <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19>. Accessed 27 October 2021.
- Wilson D, Drew R, Perfect J. Antifungal therapy for invasive fungal diseases in allogeneic stem cell transplant recipients: an update. *Mycopathologia.* 2009;168:313–27.
- World Health Organisation. Health workforce nursing and midwifery. 2020. Available at [https://www.who.int/hrh/nursing\\_midwifery/en/](https://www.who.int/hrh/nursing_midwifery/en/). Accessed 23 April 2020
- Zaia J, Baden L, Boeckh MJ, Chakrabarti S, Einsele H, Ljungman P, McDonald GB, Hirsch H. Viral disease prevention after hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2009;44:471–82.
- Zerr DM, Corey L, Kim HW, Huang M, Nguy L, Boeckh M. Clinical outcomes of human herpesvirus 6 reactivation after hematopoietic stem cell transplantation. *Clin Infect Dis.* 2005;40(7):932–40.
- Zuccotti G, Strasfeld L, Weinstock DM. New agents for the prevention of opportunistic infections in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Expert Opin Pharmacother.* 2005;6:1669–79.

**Open Access** Este capítulo cuenta con una licencia según los términos de la Creative Commons Attribution 4.0 International License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), que permite usar, compartir, adaptar, distribuir y reproducir el material en cualquier medio o formato, siempre y cuando se mencione debidamente al autor o los autores originales y la fuente, se incluya un enlace a la licencia Creative Commons y se indique si se han realizado cambios.

Las imágenes u otros materiales de terceros presentes en este capítulo se incluyen en la licencia de Creative Commons del capítulo, a menos que se indique lo contrario en una mención al material. Si hay material no incluido en la licencia de Creative Commons del capítulo y su uso previsto no está permitido por la normativa legal o excede el uso permitido, deberá obtener el permiso directamente del titular de los derechos de autor.



# El trasplante a través de las generaciones

# 9

Alberto Castagna, Hilda Mekelenkamp, Lisa Mcmonagle, Michelle Kenyon, Corien Eeltink y Sarah Jayne Liptrott

## Resumen

Aunque los principios básicos del TPH siguen siendo los mismos, independientemente de la edad del paciente, hay una serie de consideraciones adicionales importantes relacionadas con el trasplante de pacientes más jóvenes y más mayores, así como en pacientes adolescentes. Los principios que se describen en este capítulo sirven como un valioso recordatorio que apoya una atención centrada en el paciente y adecuada a su edad. Este capítulo se centra inicialmente en el trasplante del niño y en sus aspectos fisiológicos y psicosociales. Posteriormente, se abordarán los retos de los cuidados en la población de adolescentes y adultos jóvenes. Finalmente, en este capítulo se presentan las consideraciones para el tratamiento y la atención de los adultos de edad avanzada.

## Palabras clave

TPH · Pacientes pediátricos · Adolescentes y adultos jóvenes · Pacientes de edad avanzada · Frágiles · Problemas geriátricos · Evaluación geriátrica · Información para el paciente · Toma de decisiones

## 9.1 Trasplante pediátrico

El TPH ofrece la posibilidad de curar a pacientes pediátricos con enfermedades hematológicas. En Europa se trasplantan anualmente unos 5000 niños. Durante la infancia se pueden identificar diferentes estadios de crecimiento y desarrollo. Realizar un TPH tiene un gran impacto en los niños, sus padres y hermanos, especialmente cuando tienen un papel doble como miembro de la familia y donante familiar. La capacidad de curar a niños con trastornos del

A. Castagna  
Paediatric Hematology-Oncology and HSCT Unit,  
Ospedale Donna e Bambino – Azienda Ospedaliera  
Universitaria Integrata (AOUI) Verona, Verona, Italia  
Correo electrónico: [alberto.castagna@aovr.veneto.it](mailto:alberto.castagna@aovr.veneto.it)

H. Mekelenkamp (✉)  
Willem-Alexander Children's Hospital, Department of  
Pediatrics, Leiden University Medical Centre, Leiden,  
Países Bajos  
Correo electrónico: [h.mekelenkamp@lumc.nl](mailto:h.mekelenkamp@lumc.nl)

L. Mcmonagle  
Children and Young Peoples Cancer Service, University  
College London Hospital, Londres, Reino Unido  
Correo electrónico: [lisa-marie.mcmonagle@nhs.net](mailto:lisa-marie.mcmonagle@nhs.net)

M. Kenyon  
Department of Haematological Medicine, King's  
College Hospital NHS Foundation Trust, Londres,  
Reino Unido  
Correo electrónico: [michelle.kenyon@nhs.net](mailto:michelle.kenyon@nhs.net)

C. Eeltink  
Centrum voor Oncologie, Dijklander Ziekenhuis, Hoorn,  
Países Bajos  
Correo electrónico: [c.m.eeltink@dijklander.nl](mailto:c.m.eeltink@dijklander.nl)

S. J. Liptrott  
Ospedale Regionale Bellinzona e Valli and Istituto  
Oncologico della Svizzera Italiana. Ente Ospedaliero  
Cantonale, Bellinzona, Suiza  
Correo electrónico: [SarahJayne.Liptrott@eoc.ch](mailto:SarahJayne.Liptrott@eoc.ch)

sistema hematopoyético adquiridos o hereditarios ha mejorado radicalmente en las últimas décadas. Hoy en día, más del 80 % de los niños con cáncer se curan de su enfermedad (Gatta *et al.*, 2014). Este increíble logro es uno de los mayores triunfos en la historia de la medicina y es el resultado de numerosos factores, incluidos los desarrollos en el trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) pediátrico. Se han logrado avances terapéuticos para el niño enfermo en diversos tratamientos, incluidos quimioterapia, cirugía, radioterapia, TPH y tratamiento con linfocitos CAR-T. Aunque estos tratamientos han mejorado enormemente los resultados en las enfermedades pediátricas, sigue habiendo margen para seguir mejorando.

### 9.1.1 El papel de la EBMT en el TPH pediátrico

Los cambios en los enfoques de TPH son responsables de los avances en este ámbito concreto. El papel y el estado del trasplante han evolucionado. Ya no se considera una terapia de rescate para pacientes en circunstancias de desesperación, sino que ahora es el tratamiento de elección para muchas enfermedades. La historia del TPH pediátrico en Europa comenzó en Polonia en 1949 (Raszek-Rosenbusch), con la transfusión terapéutica de médula ósea en niños con leucemia y otras enfermedades hematológicas. Los desarrollos posteriores en el TPH pediátrico se impulsaron con la creación en 1974 de la Sociedad Europea de Trasplante de Sangre y Médula Ósea (European Society for Blood and Marrow Transplantation, EBMT). El objetivo de la Sociedad sigue siendo promover todos los aspectos asociados al TPH. Desde el lanzamiento de la Sociedad EBMT en 1974, se establecieron varios grupos de trabajo y, en 1995, la dirección de la EBMT fundó el Grupo de Trabajo de Enfermedades Pediátricas (Pediatric Diseases Working Party, PDWP). Poco después, el registro de la EBMT comenzó a analizar los resultados del trasplante en niños y adolescentes, lo que aumentó nuestros conocimientos y, a su vez, informó de cambios y desarrollos en la materia. Los continuos progresos y evolución del TPH pediátrico en Europa han dado lugar al establecimiento del TPH como procedimiento terapéutico de referencia en hematooncología e inmunología pediátricas.

El número de niños y adolescentes que se someten a TPH ha aumentado de forma constante desde la década de 1980. Indudablemente, la estrecha colaboración nacional e internacional entre las unidades de TPH ayuda a resolver las dificultades habituales de este complejo tratamiento. La escala de colaboración entre los miembros de la EBMT está respaldada por los estudios anuales sobre la actividad del trasplante de la EBMT.

En los últimos 30 años, se han notificado más de 800 000 TPH en 715 000 pacientes (Passweg *et al.*, 2021). Entre 2016 y 2020, la cantidad anual de TPH pediátricos osciló entre 4690 y 5368, de los cuales alrededor del 25 % eran trasplantes autólogos (Passweg *et al.* 2018, 2019, 2020, 2021, 2022).

Las principales indicaciones para los TPH pediátricos son neoplasias mieloides y linfoides y trastornos benignos (Passweg *et al.* 2021, 2022). La elevada proporción de alotrasplantes en pediatría se debe en gran medida a las características de las enfermedades pediátricas susceptibles de trasplante, como las hemoglobinopatías, las inmunodeficiencias, los trastornos de regulación inmunitaria y las enfermedades metabólicas.

### 9.1.2 Crecimiento y desarrollo infantil

Es importante conocer y comprender las etapas de desarrollo de los lactantes y los niños porque el reconocimiento de las edades, las etapas, los hitos y las habilidades comunes permite al personal de enfermería relacionarse adecuadamente con los niños y sus familiares. El conocimiento del crecimiento y el desarrollo normales permiten a la enfermera identificar cualquier retraso en el desarrollo. El crecimiento y el desarrollo son un proceso único que comienza durante el embarazo y continúa durante la infancia y hasta la adolescencia. El crecimiento es un cambio en el tamaño y la estructura del cuerpo, mientras que el desarrollo es un cambio en la función del cuerpo.

El crecimiento infantil hace referencia a cambios estructurales y fisiológicos progresivos en el tamaño del cuerpo de un niño. El crecimiento físico incluye el aumento de la estatura y el peso adecuados y el aumento del tamaño de todos los órganos. Las mediciones del peso, la talla, el perímetro cefálico, la composición corporal y la

erupción dental ayudan a evaluar el crecimiento físico normal y estándar (Mona 2015).

El desarrollo del niño se refiere a la capacidad del niño para llevar a cabo procesos más complejos a medida que madura. El desarrollo del niño se subdivide en áreas específicas, como motor, del lenguaje, cognitivo, conductual y emocional.

### 9.1.3 El niño y la experiencia de la enfermedad

El niño es consciente de la enfermedad y, a menudo, de su gravedad, independientemente de su edad (Badon y Cesaro 2015). Esta consciencia se deriva principalmente de su percepción del cuerpo y de los cambios en el estado de bienestar. Además, la concienciación sobre la enfermedad de un niño está determinada por su propio nivel de función cognitiva, sus experiencias previas, su estructura psicoemocional y la calidad de las relaciones establecidas con figuras de referencia. Estos factores afectan a la capacidad del niño para comprender el significado y la importancia de lo que está sucediendo y cómo responde.

#### 9.1.3.1 Hospitalización

El niño es sensible a la experiencia de desconexión que impone la enfermedad. La enfermedad actúa como un acontecimiento disruptivo en la vida del niño y altera la forma en que se considera y trata el cuerpo. La hospitalización cambia el entorno físico y relacional y modifica el clima emocional y el estilo de educación habitual.

Durante la hospitalización, el mundo del niño cambia; por ejemplo, se siente aliviado de las responsabilidades y muchas reglas desaparecen o se sustituyen. Se convierte en el objetivo de las medidas terapéuticas, a veces con poca consideración de la privacidad o la confidencialidad, y el niño se separa de su propio mundo. Si esta desconexión permanece dentro de los límites de tolerancia del niño, se integra en su desarrollo normal. Sin embargo, si esta desconexión excede su tolerancia, provoca una experiencia traumática y se convierte en una fuente propia de ansiedad y angustia (Badon y Cesaro 2015).

A menudo, el niño no tiene la capacidad de comprender las causas y la lógica de los acontecimientos que conducen de repente a ser

excluido de su entorno familiar, separado de figuras significativas y confiado al cuidado de desconocidos. El niño tenderá a experimentar la hospitalización con un sentido de peligro que deriva principalmente de la incapacidad de comprender y controlar la ausencia del progenitor (Badon y Cesaro 2015).

### 9.1.4 Experiencia en el TPH

El TPH suele ser un tratamiento programado y planificado. Los niños que padecen una enfermedad maligna y se someten a trasplante a menudo han experimentado tratamientos previos y hospitalizaciones para el tratamiento de complicaciones como fiebre, dolor, mucositis, náuseas y vómitos, así como periodos de aislamiento. Esta experiencia de la enfermedad es diferente para los pacientes con enfermedades benignas. Los niños con enfermedades benignas y sus cuidadores a veces se enfrentan a una enfermedad grave poco antes del TPH sin ninguna experiencia de tratamiento. Sin embargo, muchas enfermedades benignas tienen un componente hereditario, lo que significa que los pacientes se enfrentaron a (la carga de) la enfermedad desde la primera infancia. El niño hospitalizado recibe un apoyo importante de su familia. Se invita a los cuidadores a participar activamente en la atención de su hijo y, durante el periodo del trasplante, un cuidador suele quedarse con el niño durante toda la hospitalización. La experiencia del TPH no debe obstaculizar el crecimiento psicosocial del niño e incluso puede ayudar a promover el desarrollo y la autoestima. El personal de enfermería desempeña un papel fundamental a la hora de proporcionar apoyo emocional al niño y al cuidador de la familia, y puede ayudar al niño a comprender su afección y superar emociones negativas.

#### 9.1.4.1 La experiencia del paciente pediátrico con el TPH

El TPH es un proceso de tratamiento intensivo y ofrece la posibilidad de una cura, pero, al mismo tiempo, puede generar diversos sentimientos, como ansiedad, depresión, problemas conductuales, problemas psicosociales y reacciones de estrés postraumático (Packman *et al.*, 2010).

Muchas de estas preocupaciones surgen de largas hospitalizaciones fuera de casa, de la escuela y los amigos, el aislamiento y un futuro incierto. Estos factores contribuyen a los altos niveles de emoción en el momento del ingreso y se informa de que aumentan hasta 1 semana después del TPH (Phipps *et al.*, 2002). El paciente pediátrico con TPH puede experimentar múltiples hospitalizaciones, que ocasionalmente pueden durar hasta 1 año o más, dependiendo de la gravedad de las complicaciones. El TPH y sus consecuencias inmediatas y tardías tienen un impacto sustancial en el bienestar físico, emocional, cognitivo y social del niño y, por consiguiente, ponen en grave peligro su calidad de vida (CdV).

### CdV

La CdV se ve potencialmente afectada durante todas las etapas del TPH, incluidos el pretrasplante, el tiempo agudo después del TPH y el aislamiento y la reintegración a la vida fuera del hospital. Los factores de predicción de la CdV previos al trasplante incluyen el funcionamiento familiar y los recursos individuales. Se describe que, durante la hospitalización, los niños que se someten a un TPH presentaron niveles iniciales bajos de CdV. Sin embargo, la CdV mejora tan solo unos meses después del TPH, vuelve al valor inicial en algunos años después del TPH (Tremolada *et al.* 2009) y es comparable a la de la mayoría de los niños sanos (Di Giuseppe *et al.*, 2020).

### Impacto cognitivo

El efecto del TPH sobre las capacidades cognitivas puede diferir en función de la edad en el momento del TPH y de los protocolos de acondicionamiento, en el caso de los protocolos que incluyen irradiación corporal total (ICT) y los que no. Cuanto más joven sea el niño en el momento del TPH, mayor será el riesgo de déficits en el cociente intelectual, los logros académicos, las habilidades motoras finas y la memoria. El niño con un buen nivel de desarrollo cognitivo en el momento del TPH puede tener un menor riesgo de deterioro cognitivo (Barrera *et al.*, 2007).

### Salud mental y preocupaciones emocionales

Muchos pacientes pediátricos con TPH demuestran un ajuste psicosocial estable o una vuelta al funcionamiento inicial 1-2 años después del TPH. Sin embargo, en algunos estudios se ha descrito en los supervivientes de un TPH una morbilidad psiquiátrica mayor que en la población general y parece correlacionarse con un nivel educativo más

bajo y el periodo post-TPH más corto. Además, en el periodo post-TPH más corto, un mayor número de infecciones graves, una puntuación elevada de sintomatología y un nivel educativo bajo son factores predictivos de un mayor malestar psicosocial (Tremolada *et al.*, 2009).

Dicha angustia psicosocial no es exclusiva del periodo inmediato postrasplante. También hay preocupaciones más adelante después del TPH. Un año después del TPH, cuando muchos supervivientes regresan a la escuela, tienen un nivel académico inferior al esperado para su edad. Los compañeros pueden describirlos como ausentes de la escuela más, con menos probabilidad de ser elegidos como mejores amigos, menos atléticos y menos atractivos, y aquellos que experimentan periodos extensos de aislamiento pueden demostrar un deterioro del desarrollo en la socialización y la comunicación (Packman *et al.*, 2010). Existe una mayor posibilidad de problemas de conducta emocional y social a largo plazo.

### Depresión y ansiedad

Los niños que se someten a un TPH son un grupo de alto riesgo para el desarrollo de depresión y ansiedad (Chang *et al.*, 2012; Manookian *et al.*, 2014). Los factores contribuyentes incluyen:

- Tratamientos intensos
- Aislamiento en una habitación (Packman *et al.*, 2010)
- Preocupación parental (Asadi *et al.*, 2011)
- Incertidumbre y pérdida de control (Manookian *et al.*, 2014)

### Apoyo y fomento de estrategias de afrontamiento saludables

El trasplante debe considerarse como una oportunidad de esperanza para un futuro saludable y una felicidad duradera para el niño. Si el niño mantiene esta actitud positiva al tener esperanza sobre la recuperación, puede tener una respuesta positiva del tratamiento y superar las complicaciones (Manookian *et al.*, 2014).

Como cabe esperar, la mayoría de los niños experimentan una sensación de miedo durante el proceso de TPH. Esta sensación puede estar relacionada con la falta de información o de comprensión sobre su estado y el proceso del trasplante. Proporcionar respuestas claras y comprensibles a las preguntas del niño sobre la enfermedad, el tratamiento y el pronóstico puede ayudarle a sentirse tranquilo y más relajado. La búsqueda de información es una estrategia de



afrontamiento importante para los niños que se someten a un TPH. Se debe considerar el estado de desarrollo y el estado psicológico para establecer una comunicación y proporcionar una información adecuada.

Las estrategias de afrontamiento utilizadas para abordar un factor de estrés médico o psicosocial percibido pueden cambiar con el tiempo dependiendo de los factores y el contexto personales. El niño puede utilizar varias estrategias de afrontamiento diferentes, que a menudo se clasifican:

- Aproximación (es decir, búsqueda de información)
- Evitación (es decir, distracción o distanciamiento)
- Atención al problema (es decir, resolución de problemas)
- Atención a las emociones (es decir, búsqueda de apoyo emocional)

Además, Bingen *et al.* (2012) observaron que se utilizaban la confianza en los buenos resultados, la distracción, la reestructuración cognitiva y el apoyo social antes y después del TPH. La musicoterapia puede ayudar a los niños durante su estancia hospitalaria y puede tener un efecto positivo sobre la CdV experimentada (Ugglá *et al.* 2018, 2019; Yates *et al.*, 2018).

### Apoyo social

El apoyo social es la percepción del individuo de la consideración positiva de las relaciones con los demás, los sentimientos de ser querido, formar parte de un grupo, la seguridad en sí mismo y la alianza fiable con los demás (Barrera *et al.*, 2007). Se ha descrito que el apoyo social es lo más eficaz para un niño que se somete a un TPH, ya sea por parte de familiares, amigos, profesores, compañeros de clase y profesionales sanitarios, personal de enfermería y personal psicosocial. Es tanto instrumental como emocional y se puede proporcionar directamente al niño en forma de visitas al hospital o a través de telecomunicaciones (p. ej., videollamadas, conversación telefónica o mensajes de texto, sitios de encuentro social en línea y correo electrónico). Se ha identificado que un mayor apoyo social o una percepción más positiva del mismo se asocia a un ajuste positivo, menor angustia y mayor autoestima en pacientes pediátricos sometidos a TPH (Barrera *et al.*, 2007).

Es importante que el niño se beneficie del apoyo de los hermanos. Esto puede aumentar

la tolerancia de las afecciones difíciles que se encuentran durante el TPH y ayudar en el progreso y la recuperación. Durante este tiempo, pueden desarrollar amistades profundas con hermanos, alimentados por el deseo de ser más útiles, especialmente cuando el hermano enfermo se siente solo. Cuando las células progenitoras hematopoyéticas son donadas por un hermano, el niño enfermo experimenta sentimientos más positivos sobre el hermano donante (Manookian *et al.*, 2014).

### 9.1.4.2 Experiencia del TPH de los padres

La experiencia del TPH es una experiencia desconocida, aterradora, preocupante y estresante para los padres del niño que se somete a este tratamiento (Asadi *et al.*, 2011).

Se conocen varios motivos centrados en el paciente, como:

- Presiones familiares y económicas
- Sentimientos de culpabilidad
- Soledad
- Desesperación
- Miedo a la recurrencia de la enfermedad
- Reubicación del centro de trasplante
- Vivir en dos hogares distintos
- Traslado entre el domicilio y el centro de trasplante
- Otras responsabilidades del familiar y del cuidador
- Cambios relacionados con el trabajo
- Estancias prolongadas en el hospital
- Consentimiento informado parental para el procedimiento de TPH
- Cumplimiento terapéutico
- Complicaciones relacionadas con el TPH

Durante el TPH, los padres tienen grandes expectativas sobre un resultado satisfactorio y temen un posible fracaso. La afección del niño puede causar angustia, ansiedad y depresión en los padres. El agotamiento o el desgaste físico, emocional y cognitivo de los padres pueden afectar negativamente a su capacidad para satisfacer las necesidades de su hijo. Podrían estar en una crisis extrema y ser incapaces de cuidar de sus hijos o de llevar a cabo los papeles parentales tradicionales y, en consecuencia, tener sensación de desesperanza, preocupación y culpa. A su vez, las reacciones psicológicas parentales pueden afectar negativamente al niño. La carga psicológica de los padres continúa cuando el niño es dado de alta de la planta. El agotamiento en

madres y padres está asociado con el número de hijos y la gravedad de los efectos tardíos hasta 5 años después del TPH (Norberg *et al.*, 2014). Se recomienda hacer un seguimiento de los padres del niño que se sometieron a un TPH y que reciban apoyo psicológico especializado, especialmente para aquellos cuyo hijo sufra efectos tardíos.

La estrategia de afrontamiento habitual entre las familias es a través del apoyo social. Las interacciones de los padres con su red de apoyo pueden aliviar el estrés y permitir que los padres se adapten. Algunos padres creen que la comunicación con los miembros de la familia de otros pacientes ayuda a obtener información y a compartir experiencias, así como a tomar el control de sus emociones para reducir el miedo y adaptarse (Badon y Cesaro 2015). Los cuidadores también intentan sobrellevarlo participando activamente, implicándose y haciendo preguntas relacionadas con la enfermedad de su hijo y los procedimientos que implica ayudarle. Los padres que recibieron entrenamiento de la inoculación del estrés cognitivo-conductual en un formato de grupo presentaron puntuaciones de ansiedad más bajas y puntuaciones de autoestima positiva más altas (Packman *et al.*, 2010).

Cada vez más, los padres actúan como donantes haploidénticos para su hijo enfermo. Ser padre o madre y donante crea una doble función. Dependiendo de los resultados del TPH, esto puede experimentarse de forma diferente. La doble función de los padres requiere orientación y seguimiento específicos (van Walraven *et al.*, 2012; Aguilera *et al.*, 2022; Schaefer *et al.*, 2022).

### **Creación de una alianza terapéutica**

Los padres y el equipo de atención sanitaria deben unirse para formar una alianza terapéutica. Los padres deben estar integrados en el equipo de atención sanitaria multidisciplinar, según corresponda. Las explicaciones del equipo de atención sanitaria sobre el proceso del trasplante pueden ayudarles a comprender mejor las afecciones y, en consecuencia, pueden aliviar la ansiedad de los padres y el miedo a la incertidumbre y ayudar a reducir aún más su carga emocional. Los padres pueden contar con la ayuda de profesionales para analizar sus creencias sobre los “buenos padres”. Estas creencias incluyen definiciones personales de los padres sobre cómo ser un “buen padre” durante el proceso de tratamiento, como, por ejemplo, en la toma de decisiones (Neumann *et al.*, 2021).

### **9.1.4.3 Experiencia del donante hermano en el TPH**

Los donantes hermanos compatibles suelen ser preferibles a los donantes no emparentados debido a la reducción del riesgo de complicaciones. La mayoría de los miembros de la familia consideran que la experiencia de la donación es beneficiosa, a pesar de tener ciertas preocupaciones sobre el proceso de donación en sí (Pentz *et al.*, 2014). Los donantes hermanos participan activamente por lograr la cura para su hermano enfermo. Tienen un papel doble; como miembros de la familia, experimentan las dificultades de una enfermedad potencialmente mortal de uno de sus hermanos. Como donantes, están expuestos a un procedimiento médico invasivo, que añade ansiedad, estrés e incertidumbre y los coloca en una situación compleja (Munzenberger *et al.*, 1999; Williams *et al.*, 2003). Cuando existe una relación estrecha entre hermanos, se puede asumir de forma más segura que la donación será de beneficio psicológico para el donante (Vogel 2011). Sin embargo, los donantes hermanos están en riesgo de desarrollar trastornos emocionales como reacciones de estrés postraumático, ansiedad y baja autoestima, y pueden dar lugar al desarrollo de respuestas de angustia a largo plazo (Packman *et al.*, 2010). Se debe prestar atención a la posibilidad de estos problemas. Durante el estudio pretrasplante, los posibles donantes pueden experimentar ansiedad y miedo sobre los procesos utilizados para determinar la elegibilidad de los donantes, y también durante el proceso de donación en sí (Bauk and Andrews 2013). Aunque los hermanos compatibles pueden sentirse contentos y orgullosos de poder ser donantes, los hermanos incompatibles pueden sentirse inadecuados o rechazados y no implicados en el proceso del trasplante. Una vez que la tipificación de HLA ha confirmado una compatibilidad entre hermanos, el estudio para la mayoría de los donantes de progenitores hematopoyéticos implica determinar los riesgos tanto para el receptor como para el donante. También es importante tener en cuenta que estas diversas pruebas pueden ser abrumadoras para el donante pediátrico, y no se puede subestimar la importancia de explicar su necesidad. El proceso de pruebas puede tener un impacto significativo en la familia. En 2010, la Academia Americana de Pediatría publicó una declaración de política sobre los niños como donantes de progenitores hematopoyéticos. Los niños pueden actuar éticamente como donantes si se cumplen cinco criterios:

1. No existe un familiar adulto médicamente equivalente histocompatible que esté dispuesto y sea capaz de donar.
2. Existe una fuerte relación personal y emocionalmente positiva entre el donante y el receptor.
3. Existe una probabilidad razonable de que el receptor se beneficie.
4. Los riesgos clínicos, emocionales y psicosociales para el donante se minimizan y son razonables en relación con los beneficios que se espera conseguir para el donante y para el receptor.
5. Se obtiene el permiso de los padres y, cuando procede, el asentimiento del niño. También se recomienda que el niño donante cuente con un defensor del donante o algún mecanismo similar, con experiencia en el desarrollo pediátrico, que debería designarse para todas las personas que no hayan alcanzado la mayoría de edad (Committee on Bioethics 2010).

El proceso de TPH puede mejorar la cercanía familiar, las relaciones con el hermano enfermo y crear una sensación de orgullo y felicidad por donar (Vogel 2011; Hutt *et al.*, 2015). Wiener *et al.* (2007) observaron que los donantes más jóvenes se centran más en el dolor de la donación y tienden a experimentar baja autoestima, ansiedad y depresión. Por el contrario, los hermanos donantes más mayores refieren niveles más bajos de ansiedad, probablemente porque son capaces de pensar más a nivel global sobre el proceso de donación.

Los estudios de aspectos físicos y la seguridad de la recolecta de progenitores hematopoyéticos en hermanos pediátricos concluyeron que es un procedimiento seguro incluso en niños pequeños (Pulsipher *et al.*, 2005; Styczynski *et al.*, 2012). Existen posibles riesgos fisiológicos y efectos secundarios de la donación, siendo los más frecuentes dolor, fatiga y cambios transitorios en el recuento de leucocitos, la hemoglobina y las plaquetas. En los días inmediatamente posteriores a la donación, el personal debe evaluar estrechamente al donante para detectar signos de hemorragia, infección y otras complicaciones agudas del procedimiento de donación. Sentirse responsable del resultado del trasplante es una preocupación importante para los donantes hermanos. La inadaptación y el mal afrontamiento en los hermanos donantes pueden atribuirse en parte a la falta de información sobre el proceso de trasplante (Wiener *et al.*, 2007).

La enfermera puede tener un papel importante en la disminución del estrés y la ansiedad del donante hermano sobre la inminente donación. Al proporcionar información precisa y apropiada para la edad sobre el procedimiento, la enfermera también puede ayudar al niño a prepararse para la experiencia y adaptarse a ella más rápidamente. Esta información aumenta la previsibilidad de los procedimientos médicos que dan miedo, lo que aumenta la probabilidad de una experiencia menos estresante y una recuperación más rápida. La enfermera también puede crear oportunidades para expresar emociones, preocupaciones y plantear preguntas a fin de gestionar la ansiedad y la culpa, implicar a los padres en la preparación y el seguimiento del donante para garantizar la comunicación familiar durante el TPH y organizar una visita al hospital y una presentación del personal.

### **9.1.5 Cuidado de enfermería centrado en los pacientes que se somete a un TPH y el cuidador**

Los aspectos psicológicos y emocionales de la experiencia pediátrica son complejos e intrincados. Los profesionales que cuidan al niño enfermo deben ser los oyentes privilegiados del niño y ser receptivos a la perspectiva del niño, creando oportunidades para hablar.

#### **9.1.5.1 La relación entre la enfermera, el cuidador y el niño**

El enfoque del equipo pediátrico se caracteriza en gran medida por métodos interpersonales y de comunicación que se centran en la comprensión empática, la sonrisa, la paciencia y la amabilidad. Es difícil resumir la relación entre enfermeras y niños, pero especialmente entre enfermeras y padres. Sin embargo, esta triangulación implica muchos mecanismos, roles y funciones, y afecta a diferentes aspectos de la personalidad y el carácter.

#### **9.1.5.2 Implicaciones del personal de enfermería en la atención de niños que se someten a un TPH**

Para emplear una comunicación eficaz, los profesionales deben mejorar sus habilidades de escucha y observación y ejercer la capacidad de transmitir ideas y sentimientos a los demás.

### Información y tranquilización

Mediante un diálogo adecuado para la edad, los profesionales sanitarios pueden explicar al niño enfermo el sentido de lo que está ocurriendo, la necesidad de someterse a intervenciones que asustan y el reconocimiento y el significado de los miedos. El niño debe saber que nunca se le dejará solo y que no sucederá nada que no haya sido controlado o decidido primero por otra persona en la que él/ella confíe (Manookian *et al.*, 2014).

La oportunidad de que el niño esté debidamente informado le permite ser consciente de lo que le está sucediendo en su vida, estar más cómodo en el entorno hostil que es el hospital y poder trabajar juntos a lo largo de su tratamiento. La comunicación sobre el proceso del trasplante entre el personal sanitario, el niño y la familia puede complicarse aún más por las diferentes opiniones con respecto a lo que se va a explicar al niño enfermo. En general, es preferible adoptar una actitud que respete la voluntad de los padres, pero esto puede provocar dificultades cuando es el niño quien pregunta o busca otra información. Sin embargo, la información permite reducir la percepción del dolor, aumentar el cumplimiento por parte del niño y tener una mejora general de la calidad de vida en el hospital (Badon y Cesaro 2015). El niño con una mayor libertad de expresión de sus emociones en su familia experimenta, a su vez, niveles más bajos de angustia durante todo el periodo del trasplante. La franqueza y la honestidad en la comunicación en el entorno familiar pueden fomentar el bienestar emocional del niño y promover aún más su resiliencia una vez completado el procedimiento de TPH (Packman *et al.*, 2010).

### Escucha

La capacidad de escuchar nos permite establecer relaciones constructivas. Una actitud real de escucha implica atención, interés, tolerancia, comprensión y aceptación del otro. Todas estas son condiciones previas necesarias para el establecimiento de una relación abierta en la que sea más fácil para el niño expresar y proporcionar información sobre sí mismo. Es útil animar al paciente a expresarse libremente porque, además de contener su sufrimiento, es posible que la enfermera comprenda mejor la organización de su personalidad y las defensas puestas en marcha para afrontar la situación (Badon y Cesaro 2015).

### Servicios de apoyo psicológico

Los servicios de apoyo psicológico están bien desarrollados y se consideran el tratamiento de referencia en el contexto del TPH pediátrico. Por tanto, el apoyo psicológico se constituye como la relación de acompañamiento de un sistema familiar completo en todas las fases del proceso del trasplante. La presencia de un psicólogo con el niño que se somete a un TPH:

- Permite que se desarrollen relaciones significativas
- Facilita la comprensión de la enfermedad por parte del niño en toda su complejidad
- Da lugar a la petición de ayuda, expresa o implícita, a la luz de las dificultades prácticas, organizativas, relacionales y emocionales que puedan surgir.

La intervención dependerá de la edad y, aunque el progenitor esté siempre presente en la sala de aislamiento, se pueden intentar encontrar momentos privados entre el paciente y el psicólogo. La atención a los aspectos psicológicos y psicopatológicos no se realiza solo a través de intervenciones especializadas, sino que todos los miembros del personal deben realizarla todos los días. Incluso el personal de enfermería, si está formado, puede realizar su trabajo como asesor u orientador (Barrera *et al.*, 2007).

### 9.1.5.3 Toma de decisiones

Una parte esencial del tratamiento y la atención de los niños que se someten a un TPH y sus cuidadores es la toma de decisiones. Se tomarán diferentes decisiones sobre el tratamiento y la atención, empezando por la decisión del TPH. Los padres pueden vivir la toma de decisiones sobre el TPH como plan guiado por el médico, que siguen (Pentz *et al.*, 2012; Mekelenkamp *et al.*, 2020). Para otros, la decisión se aborda o vive como un modelo más compartido, como en la enfermedad de células falciformes (Bakshi *et al.*, 2017; Khemani *et al.*, 2018; Mekelenkamp *et al.*, 2021). Dado que un TPH es un tratamiento intensivo que incluye posibles riesgos graves, es importante comentar las preferencias personales para la atención actual y futura con los niños y sus cuidadores. Es necesario dedicar el tiempo adecuado a hablar sobre todas las opciones, incluidas sus ventajas y desventajas, seguido de una conversación sobre preferencias y valores, para incluirlas en la decisión.

## 9.2 Trasplante en las diferentes edades: Adolescentes y adultos jóvenes

### 9.2.1 Introducción

En los años posteriores al inicio de la pubertad, una persona joven experimentará, quizá, los cambios más rápidos y formativos de su vida. La transición de niño a adulto puede verse gravemente afectada cuando se va a recibir un TPH en el hospital. Los pacientes adolescentes o adultos jóvenes representan una serie de retos únicos para los profesionales sanitarios, y es importante que los entornos de atención estén diseñados para abordar y responder a las necesidades particulares de los jóvenes y sus familias. La definición de adolescente o adulto joven en entornos sanitarios varía en diferentes lugares del mundo. En el Reino Unido, se considera adolescentes y adultos jóvenes a sujetos de entre 13 y 24 años o entre 16 y 24 años; sin embargo, en algunos países, puede incluir a personas de 30 a 39 años. Un diagnóstico de cáncer en personas jóvenes es raro, representando menos del 1 % de todos los cánceres de nuevo diagnóstico en el Reino Unido, pero es la segunda causa principal de muerte en este grupo de edad (TCT 2016). Las cifras han aumentado un 10 % desde 1990, pero se han mantenido estables en el último decenio (Cancer Research 2022). Los cánceres en este grupo de edad se presentan de forma diferente en comparación con los de los niños y los adultos de edad avanzada y pueden ser más difíciles de tratar. El hecho de que sea poco frecuente que un adolescente y adulto joven tenga cáncer cuando acude a los servicios locales provoca retrasos en el diagnóstico: los profesionales sanitarios no reconocen las señales de alerta (NHS England 2013). Los adolescentes y adultos jóvenes requieren apoyo adaptado a este grupo de edad; el tratamiento de los mismos dentro de los servicios pediátricos o para adultos no ofrece un abordaje holístico. En respuesta a esto, la guía como la publicada por el Instituto Nacional de Salud y Excelencia Clínica (National Institute for Health and Care Excellence, NICE) tiene como objetivo adaptar los servicios y la atención a las necesidades del paciente adolescente y adulto joven, que abarcan las edades de 13 a 24 años (National Institute for Health and Clinical Excellence 2014). Los pacientes que se someten a un TPH requieren seguimiento a largo plazo más allá de la fase aguda del trasplante y estarán en contacto periódico con los médicos encargados

del trasplante y el equipo multidisciplinar (EMD) durante un tiempo significativo después de la recuperación de la médula ósea y del alta hospitalaria. La atención debe prestarse en entornos adecuados para la edad y a cargo de profesionales sanitarios con experiencia en el cuidado de adolescentes y adultos jóvenes.

### 9.2.2 Indicaciones especiales para el TPH en adolescentes y adultos jóvenes

La indicación más frecuente para el TPH es el tratamiento de enfermedades hematológicas malignas, como el linfoma y la leucemia aguda (Sureda *et al.*, 2015). En el caso de los pacientes con linfoma no hodgkin, leucemia linfoblástica aguda o leucemia mieloide aguda, se considerará el TPH si se clasifica de alto riesgo, si es refractaria al tratamiento o se trata de una recaída de la enfermedad. En el caso del linfoma de Hodgkin, las directrices para pacientes en edad puberal indican que se debe evitar el TPH si el paciente consigue alcanzar la remisión completa (RC) después de la primera línea de quimioterapia, ya que sola o combinada con radioterapia suele tener resultados satisfactorios a largo plazo. Sin embargo, una vez que un paciente requiere tratamiento de segunda o tercera línea, la necesidad de TPH cobra importancia o relevancia (Sureda *et al.*, 2015). Las recomendaciones estándar son de trasplante autólogo después de haber alcanzado RC tras el tratamiento de segunda línea. No entrar remisión en esta etapa abre la posibilidad al alotrasplante, pero esto requeriría más debates en las reuniones del EMD local. Los alotrasplantes de intensidad mieloablativa se utilizan con más frecuencia en los pacientes adultos más jóvenes que en la población de edad avanzada, ya que tienden a no presentar comorbilidades asociadas al envejecimiento, como cardiopatía, y, por tanto, pueden tolerar un acondicionamiento más fuerte.

Cada año se lleva a cabo un pequeño número de TPH para tumores sólidos. De acuerdo con los datos de la Sociedad Británica de Trasplante de Médula Ósea (British Society for Bone Marrow Transplant, BSMT), se realizaron 117 trasplantes en pacientes con tumores sólidos de cualquier edad en 2020 dentro del Reino Unido e Irlanda, todos ellos con autotrasplante (BSBMT 2020). Los tumores sólidos más frecuentes para los que está indicado el TPH incluyen el neuroblastoma, el sarcoma de células germinales y el sarcoma



de Ewing, los médicos utilizan los trasplantes para aumentar la intensidad de la dosis, aunque esta práctica cada vez es menor, conforme se abren otras líneas de tratamiento para estas enfermedades (Gratwohl *et al.*, 2004).

## 9.2.3 Consideraciones para los cuidados

### 9.2.3.1 Conductas arriesgadas y falta de cumplimiento

Convertirse en adolescente puede ser sinónimo de una época de comportamientos arriesgados, ya que los adolescentes superan los límites de su mayor independencia. En un momento en el que sus iguales conquistan mayores libertades, a menudo, un diagnóstico de cáncer devuelve la relación de dependencia entre la persona joven y su familia. Fumar, beber alcohol, consumir drogas recreativas y participar en prácticas sexuales inseguras puede permitir que la persona joven recupere cierto control, así como determinar el grado de cumplimiento del tratamiento que elige establecer. En el contexto del TPH, la práctica de comportamientos inseguros puede aumentar el riesgo de toxicidad orgánica e infecciones. La falta de adherencia al tratamiento de soporte como los antiinfecciosos y los inmunosupresores aumenta la tasa de morbilidad del TPH. Puesto que, a menudo, los adolescentes se centran en los resultados a corto plazo, si los efectos de la falta de adherencia no se manifiestan de inmediato, esto puede reforzar el comportamiento. Del mismo modo, si ha habido efectos secundarios al tratamiento inmediatos, p. ej., náuseas y aumento de peso, es menos probable que el paciente siga el consejo médico. Esto tendrá un efecto sobre el éxito del tratamiento; los pacientes que cumplen con el tratamiento tienen casi tres veces más probabilidades de tener un mejor resultado que los que no cumplen (Taddeo *et al.*, 2008).

El sexo, el estatus socioeconómico y el origen étnico no influyen en la adherencia al tratamiento (Kondryn *et al.* 2011), aunque las dificultades económicas pueden afectar a los pacientes que recorren largas distancias para recibir tratamiento. La depresión y la reducción de la autoestima pueden aumentar la tasa de no adherencia al tratamiento, al igual que la percepción de la gravedad de la enfermedad. La relación entre el paciente y su familia puede afectar al grado de adherencia de un joven, aumentando el riesgo

de no adherencia existiendo conflicto familiar. Los pacientes jóvenes que reciben tratamiento en salas especializadas para adultos jóvenes tienen más probabilidades de cumplir con el tratamiento que los que reciben tratamiento en una unidad de cáncer para adultos, lo que respalda aún más el desarrollo de áreas clínicas dedicadas a la atención de adolescentes y adultos jóvenes. Esto se tratará con más detalle en el capítulo.

Los profesionales sanitarios deben ser conscientes de los signos de incumplimiento y facilitar una conversación abierta y honesta con el paciente. Se debe respetar la confidencialidad, aunque en los casos en que se detecta un comportamiento de riesgo, se debe indicar a los pacientes si es necesario informar a otros miembros del equipo o a agencias externas. Se deben promover estilos de vida saludables, pero en un entorno sin juicios. Es importante que los pacientes jóvenes sean conscientes de los límites y de mantener una conducta adecuada mientras están en el hospital. Los procedimientos locales deben ayudar al personal cuando se enfrenten a casos de conductas arriesgadas complicadas dentro del entorno de la atención (TCT 2012). Los profesionales sanitarios que tienen dificultades para conseguir que sus pacientes cumplan deben presentar el caso a los EMD psicosociales para un análisis exhaustivo.

### 9.2.3.2 Fertilidad

La fertilidad se ha cubierto en otras partes de este libro, pero hay dificultades específicas de este grupo de edad, que se abordarán en esta sección. Es muy probable que la ICT y la quimioterapia de altas dosis del acondicionamiento causen infertilidad. Como, a menudo, el tipo de trasplante que recibe el paciente adolescente y adulto joven es con un acondicionamiento de intensidad mieloablativa, esto hace que el riesgo de infertilidad sea un probable efecto secundario del trasplante. Si procede, se debe informar a los pacientes sobre las opciones de preservación de la fertilidad como parte del estudio del trasplante y se les debe dar la oportunidad de explorar las opciones de preservación de la fertilidad, aunque la urgencia del trasplante puede dificultarlo.

Johson y Kroon (2013) hallaron que hasta el 54 % de los oncólogos no hablaban sobre la fertilidad con los pacientes adolescentes y adultos jóvenes. Las barreras a la comunicación incluyen una torpeza mutua entre el paciente adolescente y adulto joven y el profesional sanitario en lo que se refiere al tema de la fertilidad. Los médicos



pueden emplear un tono divertido con los pacientes jóvenes y les resulta difícil abordar temas delicados (Quinn *et al.*, 2009). Los pacientes pueden sentirse confusos y asustados por los posibles efectos del tratamiento contra el cáncer, o no pueden imaginar cómo les afectarán los problemas de fertilidad en el futuro (TCT 2012).

En el caso de los hombres pospuberales, la preservación de la fertilidad se puede lograr mediante la obtención de una muestra de esperma. Antes de asistir a las sesiones de fertilidad, debe explicarse claramente que la muestra se obtiene mediante masturbación, para que estén preparados para el proceso. El almacenamiento de esperma puede ser un proceso embarazoso. No poder conservar una muestra puede hacer que el joven se sienta decepcionado y defraudado, y debe quedar claro que no todos los intentos de conservar el esperma tienen éxito, especialmente en el contexto de una gran carga de la enfermedad.

La preservación de la fertilidad femenina es un proceso más complejo. Puede considerarse la estimulación ovárica y la recogida de ovocitos, pero actualmente dichos métodos han obtenido un éxito limitado. La recogida de embriones puede ser difícil en este grupo de edad, ya que es poco probable que estén listas para considerar a sus parejas actuales como posibles parejas de por vida (Levine y Stern 2010). Además, existe el problema añadido del tiempo, ya que puede tardar entre 2 y 4 semanas en recoger material reproductivo de las mujeres. Una opción para otros tratamientos oncológicos es el uso de una hormona análoga liberadora de gonadotropina, la triptorelina, para suprimir la menstruación, reducir la toxicidad para la fertilidad y reducir el riesgo de hemorragia. En otros tratamientos contra el cáncer, se ha demostrado que reduce la insuficiencia ovárica, pero en la población de TPH el éxito es menor. Las pacientes deben mantener una conversación detallada sobre la preservación de la fertilidad y se les debe ofrecer la oportunidad de ser derivadas a expertos en fertilidad como parte del estudio del TPH.

Las conversaciones sobre la preservación de la fertilidad deben tener lugar lo antes posible, y se debe incluir a los padres para apoyar a los adolescentes en su toma de decisiones. Debe ofrecerse información psicológica, ya que la infertilidad puede ser uno de los aspectos más impactantes de la supervivencia a largo plazo y existen muchos estigmas culturales, religiosos y sociales asociados a la incapacidad de concebir.

### 9.2.3.3 Impacto del tratamiento en la unidad familiar

Los profesionales sanitarios que atienden a la población de adolescentes y adultos jóvenes también deben cuidar de la unidad familiar y proporcionar una atención holística. Desde los 13 hasta los 24 años, los jóvenes experimentan muchas etapas en la relación con la unidad familiar. Puede que sigan dependiendo de sus padres o que ellos mismos tengan sus propios hijos y responsabilidades. La atención se debe adaptar según corresponda.

En el caso de los pacientes adolescentes y adultos jóvenes que son padres, a menudo, los niños serán bebés y niños en edad preescolar. Moore y Rauch (2006) describieron lo que los padres pueden esperar de este grupo de edad en el contexto de un diagnóstico de cáncer; incluso con una explicación adecuada para la edad, los menores de 5 años tendrán poca conciencia del diagnóstico y los objetivos asociados al TPH. De lo que sí serán conscientes es de la ausencia de un progenitor, del estrés en el hogar y los cambios en su rutina. En lugar de entender que se debe a una enfermedad, el niño puede creer, de alguna manera, que es responsable de la ausencia. Los padres también pueden reconocer la regresión en el comportamiento del niño, como mojar la cama en niños que ya han retirado el pañal.

Los padres de los pacientes con TPH pueden experimentar una tensión considerable en su relación con sus parejas. En el estudio de Long and Marsland (2011), los autores señalaron que las necesidades de los padres se apartaron para priorizar las necesidades del paciente adolescente o adulto joven. En caso de hospitalización, la separación de los padres supone una mayor tensión, ya que hay menor comunicación, interacción y cercanía entre los cónyuges. La reacción al proceso de tratamiento puede variar entre parejas. Un miembro de la pareja puede intentar contener la emoción para mantenerse fuerte para su familia, y hacer que el otro se sienta aislado. Las diferencias en el enfoque pueden causar distancia emocional y sentimientos de soledad. Sin embargo, en algunas parejas, pasar por la experiencia de tener un hijo con cáncer puede hacer que la unión sea más fuerte, siendo los cónyuges la principal fuente de apoyo.

Los hermanos de pacientes jóvenes con cáncer experimentan caos dentro de su vida familiar, lo que afecta a la dinámica familiar y a su autoestima (Yang *et al.*, 2013). Los hermanos deben tenerse

en cuenta en la conversación sobre el TPH. Puede que necesiten la intervención de psicólogos o trabajadores de apoyo juvenil para ayudarles a adaptarse a los cambios en la dinámica familiar. Pasar tiempo con un hermano enfermo puede aumentar la empatía del niño sano y mejorar la relación familiar. Los centros que cuidan de adolescentes y adultos jóvenes deben fomentar un entorno familiar e incluir a los hermanos en las actividades cuando sea posible.

A diferencia de otras áreas de la medicina, los miembros de la familia pueden participar directamente en el tratamiento de los pacientes con TPH al convertirse en donantes de progenitores hematopoyéticos y, como tal, en un segundo paciente. Los hermanos suelen ser la primera opción como fuente de progenitores hematopoyéticos. Esto puede crear un dilema ético para los padres y el personal sanitario, especialmente si el posible donante es menor de edad. ¿Qué pasa si el niño se niega? ¿Qué limitaciones tiene la decisión parental? ¿Cuáles son las consecuencias para el niño que dona? La Autoridad de tejidos humanos (Human Tissue Authority) proporciona orientación sobre el consentimiento de un menor para la recogida de progenitores hematopoyéticos en sus directrices de 2017 (Human Tissue Authority 2015).

Puede haber un impacto psicológico significativo en los hermanos que se realizan los estudios de HLA, independientemente de si finalmente son o no compatibles. En el estudio de Macleod *et al.* (2003), los hermanos indicaron que “no tenían elección” sobre si se les realizaban o no pruebas y donar si eran compatibles. Con frecuencia, la reticencia no se debía a que no quisieran ayudar, sino al miedo a la intervención. En el caso de los hermanos que no eran compatibles, describieron sentimientos de alivio, pero también de culpa. Si eran compatibles pero el hermano moría durante o después del tratamiento, los donantes experimentaron enfado y culpa hacia sí mismos, especialmente en el contexto de fallo del injerto o de enfermedad de injerto contra receptor. Los hermanos del estudio de Pentz *et al.* (2014) sintieron que no había más opción que donar si eran compatibles, y las preocupaciones se centraron inicialmente más en los procedimientos asociados a la donación. Más de la mitad de los entrevistados consideraban que se habían beneficiado de dar sus células, aunque se les podría haber proporcionado más información.

Otra fuente familiar de progenitores hematopoyéticos es el progenitor. En caso de no

encontrar un donante adecuado en los hermanos o en el registro, a menudo, los padres se convertirán en un donante de progenitores hematopoyéticos motivado. Sin embargo, como en el caso de los hermanos, los padres también pueden llegar a tener una profunda sensación de culpa si el trasplante fracasa (Barfield y Kodish 2006).

Los profesionales sanitarios tienen el deber de cuidar de la familia como unidad. Los profesionales sanitarios deben guiar a los pacientes y a sus familias en una comunicación abierta adecuada, aunque las necesidades variarán dependiendo de la familia. Los donantes, ya sean hermanos o padres, deben participar en el proceso de TPH desde el inicio, y se deben explorar detenidamente las variables complejas asociadas al éxito del trasplante. Los miembros del EMD, como psicólogos, trabajadores de apoyo juvenil, profesores, trabajadores sociales, etc., deben estar implicados desde las primeras fases con el consentimiento del paciente. La creación de un espacio adecuado para la familia en el entorno clínico animará a los niños y hermanos a realizar visitas. Los trabajadores clave deben conocer las redes y recursos de apoyo a nivel local para derivar o indicar según corresponda.

### **Estudio del caso**

Una niña de 14 años recibió tratamiento en una unidad de adolescentes y adultos jóvenes para la leucemia linfoblástica aguda. Desde las primeras etapas del tratamiento, estaba claro que la enfermedad era de alto riesgo debido una citogenética desfavorable y una mala respuesta en la reevaluación de la enfermedad. Se le administró quimioterapia, pero experimentó complicaciones, como encefalopatía por metotrexato y reacciones farmacológicas a la asparaginasa y a la alternativa, erwinase. El tratamiento fue subóptimo. El equipo clínico decidió hacer pruebas a su hermano y hermana para planificar un alotrasplante de un hermano cuando en la repetición de la evaluación de la médula ósea se observó una cantidad significativa de enfermedad mínima residual después de 6 meses de tratamiento. Se encontró que su hermana era HLA compatible 10/10. Sin embargo, su madre luchó mucho por el hecho de que su hija “sana” tendría que someterse a procedimientos, especialmente porque solo tenía 10 años. La niña más pequeña tenía clara su intención de ayudar a su hermana, pero experimentó angustia cuando se le realizaron análisis de sangre. Esto agravó la confusión interna que sentía la madre porque estaba preocupada por

la extracción de médula ósea y habló abiertamente de la denegación del consentimiento para el procedimiento delante de su hija de 14 años, a pesar de saber que era improbable encontrar una fuente alternativa de progenitores hematopoyéticos, ya que la paciente tenía un origen étnico mixto. Con la ayuda del equipo psicológico y los trabajadores de apoyo juvenil disponibles en el centro pediátrico y de adolescentes y adultos jóvenes, la paciente, la hermana, la madre y la familia recibieron asesoramiento independiente y acceso a especialistas y trabajadores de apoyo juvenil, y la extracción resultó satisfactoria.

#### 9.2.3.4 Imagen corporal

Los efectos secundarios de los fármacos utilizados en el proceso del TPH pueden causar cambios físicos significativos en el aspecto del paciente. Esto no es exclusivo del paciente adolescentes o adulto joven, pero puede suponer más perjuicio psicológico ya que se encuentra en una edad en la que sentirse diferente de sus iguales puede tener un impacto negativo en su autoestima (Smith *et al.*, 2012). Problemas como el aumento de peso y la alopecia pueden tener un impacto psicológico, que es mayor en comparación con los adultos de edad avanzada. Las preocupaciones por el aspecto entre los pacientes con cáncer adolescentes o adultos jóvenes se han relacionado con depresión, ansiedad, sentimientos de soledad, suicidio y disminución del cumplimiento terapéutico (Fan y Eiser 2009).

La pérdida de peso a menudo forma parte de la fase aguda y de recuperación del TPH, ya que los pacientes luchan contra los efectos secundarios gastrointestinales del tratamiento. Tradicionalmente, la bibliografía sobre la imagen corporal se ha centrado en la perspectiva femenina, pero para los hombres jóvenes, el desgaste muscular que viene derivado de un tratamiento hospitalario prolongado, junto con la fatiga, el poco apetito y la tolerancia reducida al ejercicio, pueden hacer que el paciente se sienta en mala forma física. En el estudio de Rodgers *et al.* (2010), los participantes describieron la reducción del apetito hasta el día 50 después del TPH, momento en el que pudieron ver una mejora; para el día +100 se había incrementado notablemente el apetito. Los participantes fueron capaces de establecer una correlación entre la mejora de los hábitos alimentarios y el apetito y volver a su “estado normal”, y aconsejaron a futuros pacientes que tuvieran cierto control sobre lo que comían y el tamaño de las porciones en lugar de que sus padres y los profesionales sanitarios los forzaran a comer.

Para los pacientes tratados con altas dosis de corticosteroides, por ejemplo, en el tratamiento de la enfermedad de injerto contra receptor, un efecto secundario habitual incluye el desarrollo de hinchazón facial, conocida como “cara de luna” y vello facial no deseado. Esto puede alterar drásticamente el aspecto y ser devastador para una persona joven. Como consecuencia, también puede provocar la falta de adherencia al tratamiento, lo que afecta negativamente al éxito del tratamiento.

La alopecia es un efecto secundario frecuente y bien conocido de la quimioterapia. A menudo, el cabello está muy vinculado a la identidad y la idea de perderlo puede ser extremadamente angustiante a cualquier edad. Los trabajadores de apoyo juvenil y las enfermeras especialistas pueden ayudar a gestionar la sustitución antes de que comience a producirse la caída del cabello (normalmente 2 semanas después del inicio de la quimioterapia). Las pelucas hechas de pelo real pueden ser mucho más realistas en comparación con las versiones sintéticas. Sin embargo, muchas opciones de sustitución del cabello se centran en las mujeres, y en los pacientes masculinos las opciones son limitadas.

Los protocolos de acondicionamiento que contienen ICT pueden afectar al crecimiento de los pacientes que reciben tratamiento a una edad temprana (Jackson *et al.*, 2018). Esto se debe a la radiación administrada al eje hipotálamico-hipofisario y a la reducción de la hormona del crecimiento en reposo. El menor crecimiento se ve agravado por la EICR crónica, el uso de corticosteroides y la desnutrición (Chow *et al.*, 2016). El tratamiento sustitutivo puede contribuir a que no haya una mayor pérdida de estatura, pero no puede revertir la pérdida. Los médicos deben controlar cuidadosamente el crecimiento de los pacientes para garantizar una intervención temprana.

#### 9.2.3.5 Impacto en la vida

Aproximadamente el 60 % de los niños y adolescentes que son supervivientes a largo plazo al TPH experimentan efectos tardíos, tanto físicos como psicológicos (Forinder y Posse 2008). Los problemas de fertilidad y crecimiento ya se han tratado en este capítulo, y la toxicidad orgánica asociada al TPH se aborda en otras secciones de este libro. Hay otras formas en las que el TPH afecta a la vida, que son desafíos únicos para el paciente adolescente y adulto joven.

Para el adolescente y el adulto joven, sus iguales son un aspecto importante de la vida. Sin embargo, los pacientes de esta edad que se someten a un TPH experimentan aislamiento social de sus

amigos y de la comunidad. Esto no solo se debe a la ausencia física de la escuela, la universidad y el trabajo, sino también a la dificultad por parte de un joven sano para comprender y empatizar con las experiencias de su amigo enfermo (TCT 2012). Desde la perspectiva del superviviente de un TPH, puede resultar difícil relacionarse con sus iguales después de lo que han pasado. Los jóvenes pueden sentir que someterse a tratamientos médicos tan graves cambia su perspectiva de la vida y hace que sea más difícil relacionarse con sus compañeros (Forinder y Posse 2008). Además, son conscientes de su cambio de aspecto y les molesta verse diferentes de los de su red social, lo que puede causar más aislamiento.

La relación entre los padres y el adolescente enfermo es difícil de transitar. El aumento de la dependencia es contrario a la necesidad de autonomía que es característica de esta edad. Esto puede dar lugar a un conflicto directo entre las dos partes, especialmente una vez que el paciente adolescente y adulto joven ha completado la fase aguda del trasplante. Puede existir una gran diferencia de prioridades entre los padres y el paciente (Grinyer 2009). Es posible que los pacientes adolescentes y adultos jóvenes no tengan una función ejecutiva totalmente desarrollada debido a la regresión y al retraso en el desarrollo cognitivo, lo que aumenta la tensión en la relación entre los padres y el paciente (Kaufman 2006).

La supervivencia es un área de investigación en crecimiento a medida que mejoran los resultados del tratamiento contra el cáncer. Los profesionales sanitarios y los investigadores reconocen que la finalización del tratamiento contra el cáncer es el inicio de un difícil viaje de adaptación y transición. El personal clínico debe considerar los efectos colaterales del tratamiento, y los pacientes deben ser conscientes de que pueden seguir recibiendo ayuda. El tratamiento en áreas clínicas específicas de adolescentes o adultos jóvenes puede ayudar a los pacientes a acceder al apoyo de sus compañeros, que se adapta más a sus necesidades de desarrollo.

#### 9.2.4 Adolescente como niño o como adulto

Los menores de 18 años presentan desafíos legales para los profesionales sanitarios, ya que la persona joven debe ser evaluada en función de su capacidad para tomar decisiones apropiadas

sobre su atención de forma individual. En la siguiente sección, se comentan los problemas de consentimiento, confidencialidad y funciones de tutor. En gran medida se abordará la legislación actual dentro del Reino Unido. Los profesionales sanitarios deben consultar la legislación de su país para tener mayor claridad.

##### 9.2.4.1 Consentimiento para el tratamiento

El consentimiento informado es una piedra angular de la práctica médica. El incumplimiento tiene implicaciones legales para los médicos, pero lo que es más importante, pone en peligro los derechos éticos del paciente (Bayer *et al.*, 2011). Para satisfacer los principios del consentimiento informado, debe darse libremente y con plena comprensión. Se debe proporcionar a los pacientes la información adecuada en términos comprensibles. Deben revisarse las opciones de tratamiento y debe mantenerse y documentarse una conversación sobre los riesgos, beneficios y alternativas al tratamiento propuesto. La firma de un formulario de consentimiento es simbólica, y representa la finalización del proceso de consentimiento.

El consentimiento informado es un proceso relativamente sencillo cuando se trata de personas mayores de 18 años, siempre que la persona tenga capacidad. En el Reino Unido, los pacientes de entre 16 y 18 años pueden dar su consentimiento para el tratamiento, pero es posible que no puedan rechazarlo si se trata de salvarles la vida o evitar daños graves. Los menores de 16 años pueden dar su consentimiento legal si cumplen ciertos criterios de competencia de Gillick. Este principio se basa en un caso en la década de 1980 en el que Victoria Gillick llevó a su autoridad local ante un tribunal para evitar que proporcionaran métodos anticonceptivos a sus hijas sin su conocimiento (Wheeler 2006). El tribunal superior determinó que los menores de 16 años pueden dar su consentimiento de forma independiente para el tratamiento si se consideran competentes para hacerlo. Sin embargo, es una buena práctica involucrar a la familia de la persona joven en el proceso. En el caso de menores de 18 años que se consideren competentes según las condiciones Gillick, pero que rechacen el tratamiento, es posible anular la decisión si puede provocar la muerte o lesiones graves (Department of Health, 2009).

En el caso de que un menor no pueda otorgar su consentimiento de forma independiente y se requiera la participación de los padres, el Convenio de Oviedo recomienda el uso del término

“autorización” en lugar de “consentimiento en nombre de un menor”, ya que el primero se refiere al concepto de una autoridad externa, es decir, el progenitor, y es ligeramente diferente del consentimiento informado. Dado que el consentimiento informado es una expresión de elección personal, solo puede estar relacionado con la persona que recibe tratamiento. Autorizar el tratamiento es reconocer que es lo mejor para el joven. Además, el Convenio de Oviedo requiere que se siga teniendo en cuenta la opinión del menor. Por lo tanto, el proceso de toma de decisiones implica a tres partes: los médicos, la persona con responsabilidad parental y el niño que se somete a tratamiento (Nicolussi 2015). De acuerdo con la Ley de Niños (Children Act) de 2004, la responsabilidad parental se extiende a ambos progenitores si están casados en el momento de la concepción o el nacimiento, al padre del niño si no está casado con la madre, pero figura en el certificado de nacimiento o al tutor legalmente designado del niño o a una autoridad local a quien se haya concedido una orden de cuidado del niño.

Las disputas entre las partes implicadas en las decisiones de tratamiento son infrecuentes, pero también se producen. Pueden ser entre los pacientes y sus padres, entre los profesionales sanitarios y la familia o entre progenitores. Un ejemplo es cuando los padres que son testigos de Jehová rechazan las transfusiones de sangre en nombre de su hijo. Deben respetarse las creencias culturales, pero fallo medular puede ser una complicación potencialmente mortal del TPH. En casos como este, que se pueden evitar, se debe planificar cómo tratar la complicación antes de que surja, es decir, el uso de eritropoyetina como alternativa. Lamentablemente, no se pueden considerar todas las posibilidades y puede que sea necesario buscar asesoramiento a través de los canales legales, que proporcionarán protección al paciente, la familia y los profesionales sanitarios afectados.

### 9.2.4.2 Comunicación

Independientemente de si un menor es capaz o no de dar su consentimiento, debe estar presente para participar en conversaciones sobre su atención médica, y la información debe dirigirse a ellos. Los profesionales sanitarios deben dedicar el mismo tiempo y respeto a los pacientes jóvenes que a los pacientes adultos. La información debe proporcionarse utilizando un lenguaje comprensible, que proporcione a todas las partes implicadas la oportunidad de hacer preguntas. Las conversaciones deben ser precisas y abiertas, teniendo en cuenta la

confidencialidad. La información proporcionada debe ser apropiada para la edad del joven e incluir una conversación sobre:

- Su enfermedad y el tratamiento propuesto
- El objetivo de las investigaciones y los tratamientos y lo que implican
- Los beneficios y los riesgos, incluido no recibir tratamiento
- Quién será responsable de su atención
- El derecho a pedir una segunda opinión o retirar el consentimiento si se considera capaz (GMC 2007)

Está justificado reservarse la información anterior ante la persona joven si se cree que les causará un daño grave (lo que no incluye la preocupación por disgustarles) o si el paciente le pide que no se lo diga, si preferiría que otra persona tome la decisión por ellos. El equipo encargado del tratamiento debe continuar revisando esta decisión por parte del joven, ya que la participación en su atención le permitirá procesar mejor el recorrido de su tratamiento.

A menudo, los tutores y los jóvenes pueden tener dificultades para tener conversaciones honestas juntos, ya que tienen miedo de disgustarse entre sí, especialmente en el contexto de temas delicados. Aunque el joven tiene derecho a realizar consultas por sí mismo, es mejor que alguien pueda apoyarle, ya que el proceso del TPH puede ser difícil y solitario. El EMD está en posición de romper las barreras de la comunicación y ayudar al joven y a su red de apoyo a navegar por este momento difícil.

### 9.2.4.3 Confidencialidad

Respetar la confidencialidad es importante para mantener buenas relaciones con los jóvenes, lo que les hace sentirse seguros a la hora de buscar atención y asesoramiento. Si es necesario compartir información con los padres u otros profesionales sanitarios, se debe informar al joven y acordarlo con él/ella. Si se niega, sigue habiendo circunstancias en las que la información debe divulgarse, incluido cuando sea lo mejor para el interés público, cuándo sea lo mejor para el joven, cuándo carece de capacidad y cuándo la ley exige su divulgación. Entre los ejemplos se incluye si la información ayudaría a prevenir o a enjuiciar a alguien en caso de un delito grave (normalmente en contra del joven) y si el paciente participa en actividades que podrían ponerle en riesgo, p. ej., adicción grave o autolesión.



### 9.2.5 Atención de adolescentes y adultos jóvenes con cáncer en Europa: Una revisión general

En Europa, el cáncer es la segunda causa de muerte entre los niños de 15 a 24 años (Gatta *et al.*, 2009). A pesar de esto, los servicios para esta población siguen estando en fase de desarrollo en comparación con los de niños o adultos de edad avanzada. Esta es una lucha por el cambio, y un ejemplo de esto es el programa de la Red Europea para la Investigación del Cáncer en Niños y Adolescentes (European Network for Cancer Research in Children and Adolescents, ENCCA), que tiene como objetivo compartir conocimientos y servicios en todo el continente. Stark *et al.* (2016) resumieron el trabajo en los distintos países y establecieron directrices con objetivos de colaboración para:

- Los límites de edad establecidos en toda Europa no se han definido necesariamente, sino que se tratan de acuerdo con las necesidades de su población.
- Proporcionar un entorno adecuado a la edad para que los pacientes adolescentes y adultos jóvenes reciban su atención, con servicios adaptados a las necesidades del paciente y la familia.
- Mantener una relación activa entre los oncólogos pediátricos y de adultos o un equipo especializado en adolescentes y adultos jóvenes, incluidos profesionales sanitarios especializados como enfermeras, trabajadores sociales, psicólogos, profesores y coordinadores de actividades.
- Tener un programa de preservación de la fertilidad.
- Disponer de un programa de transición para aquellas personas que pasan de servicios pediátricos a servicios para adolescentes y adultos jóvenes y de estos a atención para adultos de mayor edad.
- Disponer de ensayos clínicos para la población de adolescentes y adultos jóvenes en diversos grupos de tumores.

Stark *et al.* (2016) también resumieron el progreso de los países individuales con respecto a la atención de adolescentes y adultos jóvenes.

El Reino Unido fue pionero en el modelo de adolescentes y adultos jóvenes ya en la década de 1990 mediante la colaboración entre el Teenage Cancer Trust (TCT) y el Servicio Nacional de Salud (National Health Service, NHS). En sí, el

procedimiento está bien definido. El caso de todos los pacientes adolescentes y adultos jóvenes con un diagnóstico de cáncer deben analizarse en una reunión de un EMD de adolescentes y adultos jóvenes, y aquellos con edades comprendidas entre los 13 y los 18 años deben tratarse en un centro especializado en adolescentes y adultos jóvenes. El servicio se somete a revisión anual realizada por sus iguales y los jefes médicos lideran las redes de especialistas. Existe un grupo de estudios clínicos de adolescentes y adultos jóvenes aparte que tiene como objetivo incluir la disponibilidad de ensayos para este grupo de pacientes. Los profesionales sanitarios de adolescentes y adultos jóvenes tienen su propia organización de afiliación profesional en el Reino Unido, que proporciona apoyo entre iguales e intercambio de información entre servicios. Hay 25 centros de adolescentes y adultos jóvenes en el país. En la siguiente sección se describe el desarrollo de dichos servicios.

En Alemania, existe una infraestructura aparte para pacientes pediátricos y adultos con cáncer con un estricto límite de edad de 18 años que los separa. La mayor parte de la atención de adolescentes se realiza dentro de la oncología pediátrica. Sin embargo, la práctica está cambiando y se está creando un enfoque colaborativo: algunos centros están creando programas de EMD específicos de adolescentes y adultos jóvenes.

En Italia, la Associazione Italiana di Ematologia e Oncologia Pediatrica formó en 2010 el Comité de Adolescentes para garantizar que los pacientes oncológicos adolescentes y adultos jóvenes tuvieran un acceso rápido, adecuado y justo a la mejor atención. Desde entonces, se han abierto dos unidades de adolescentes y adultos jóvenes. En 2013 se estableció un grupo de trabajo nacional dedicado a adolescentes y adultos jóvenes con cáncer para impulsar aún más la agenda de atención de adolescentes y adultos jóvenes.

En Francia, la investigación realizada por Desandes *et al.* (2012) mostró que el 82 % de los jóvenes de 15 a 18 años con cáncer se trataban en un entorno adulto y pocos se incluían en ensayos clínicos. Esto puso en marcha un plan de mejora. Desde entonces, se han abierto ocho unidades de adolescentes y adultos jóvenes y tres centros especializados con equipos concretos; se han realizado mejoras en la inclusión de pacientes adolescentes y adultos jóvenes en ensayos clínicos y se ha iniciado un programa psicosocial específico. El Institut de France planeó crear vías de atención localizadas y ha puesto en marcha una asociación nacional centrada en la atención oncológica de pacientes de entre 15 y 25 años de edad.



En España, en 2011, la Sociedad Española de Hematología y Oncología Pediátrica creó el Comité de Adolescentes con Cáncer; sin embargo, en 2014 se demostró que los mayores de 14 años seguían recibiendo tratamiento en entornos de atención para adultos (Lassaletta *et al.*, 2013). Los oncólogos de adolescentes y adultos jóvenes y los pacientes han fundado la organización benéfica “Asociación Española de Adolescentes y Adultos Jóvenes con Cáncer” para ayudar a personas jóvenes con cáncer e impulsar la agenda de adolescentes y adultos jóvenes.

En Dinamarca, en el año 2000, personal de enfermería inició un proyecto de adolescentes y adultos jóvenes en la Universidad de Aarhus. También se está ideando una iniciativa nacional para recoger la opinión colectiva de los pacientes jóvenes, a fin de crear una unidad centrada en adolescentes y adultos jóvenes y especializar el tratamiento.

En 2013, en los Países Bajos, los profesionales sanitarios iniciaron un proyecto nacional de adolescentes y adultos jóvenes dedicado a la atención de niños de 18 a 35 años y centrado en la calidad de vida, los efectos tardíos y la fertilidad.

En Portugal, todavía no hay un proyecto nacional, pero en Lisboa, ha comenzado un proyecto para crear una unidad de adolescentes y adultos jóvenes para pacientes de entre 16 y 25 años.

### 9.2.6 Desarrollo de unidades oncológicas para adolescentes y adultos jóvenes: La experiencia en el Reino Unido

Se reconoció por primera vez que los pacientes jóvenes del Reino Unido tenían necesidades específicas en la década de 1950 con la publicación del informe Platt (Ministry of Health 1959). La publicación del informe de Calman-Hine en 1995 reconoció especialmente los problemas a los que se enfrentan los pacientes jóvenes con cáncer. El tratamiento de niños de 13 a 18 años de edad en las mismas unidades que niños pequeños o de mayores de 18 años con adultos mayores no proporciona la atención acorde a sus necesidades. El Reino Unido ha estado en primera fila de desarrollo de áreas de tratamiento específicas de adolescentes y adultos jóvenes; sin embargo, la atención adecuada para la edad sigue sin estar disponible para todos.

La organización benéfica Teenage Cancer Trust se creó hace más de 10 años para ayudar y defender a los jóvenes que se enfrentan al cáncer.

Junto con otras organizaciones benéficas a nivel internacional, incluidas CanTeen Australia, CanTeen Nueva Zelanda, LIVESTRONG y SeventyK, se crearon los Estatutos internacionales de derechos para jóvenes con cáncer, que establecen que los jóvenes con cáncer deberían:

- Recibir formación sobre el cáncer y su prevención.
- Ser tenidos en cuenta cuando buscan atención médica para garantizar que reciben el diagnóstico y la derivación más tempranos posibles en caso de sospecha de cáncer.
- Tener acceso a profesionales sanitarios cualificados adecuados con experiencia significativa en el tratamiento de pacientes con cáncer en este grupo de edad.
- Acceder a ensayos clínicos adecuados.
- Recibir apoyo adecuado para cada edad.
- Estar empoderados para tomar decisiones.
- Preservación de la fertilidad.
- Acceder a tratamientos y servicios especializados en instalaciones adecuadas para su edad.
- Recibir apoyo económico.
- Recibir apoyo para la supervivencia a largo plazo.

El Teenage Cancer Trust se creó hace más de una década y trabaja en colaboración con el Servicio Nacional de Salud para abrir unidades oncológicas para pacientes hospitalizados y ambulatorios y proporcionar educación, personal especializado y reuniones anuales para concienciar sobre los problemas asociados con el cuidado de este grupo de edad. En 1990, abrieron la primera unidad especializada en el Hospital Middlesex de Londres y actualmente cuentan con 28 unidades que operan en todo el Reino Unido. El desarrollo de unidades específicas de adolescentes y adultos jóvenes se reduce principalmente a iniciativas en respuesta a las necesidades locales en lugar de a una política sanitaria coordinada general.

Durante la etapa de desarrollo de una nueva unidad, a menudo, se pedirá a los pacientes su opinión y aportación a las instalaciones y al diseño. El uso de Internet es importante en este grupo de edad como medio para mantener el contacto con la normalidad mientras permanecen en el hospital, por lo que se deben proporcionar instalaciones para ello. Los pacientes tienen acceso a equipos como consolas de juegos, mesas de billar, ordenadores, etc. Las áreas recreativas designadas pueden proporcionar un espacio para

que los pacientes socialicen y se relajen alejados de sus camas de hospital. Esto también puede fomentar el apoyo de los compañeros cuando los pacientes interactúan en espacios comunes. Puede ser de ayuda para la persona joven que alguien se quede con ella, y las áreas clínicas deberían posibilitarlo. Esto suele ser posible en entornos pediátricos y adolescentes, pero puede ser difícil de proporcionar en unidades de adultos.

La ética de la atención de adolescentes y adultos jóvenes consiste en un abordaje holístico. Esto se consigue presentando cada paciente nuevo al EMD de adolescentes y adultos jóvenes. Durante las reuniones de los EMD de adolescentes y adultos jóvenes, asisten profesionales sanitarios de todo el servicio para hablar sobre nuevos pacientes y sus tratamientos previstos. En las reuniones del EMD de adolescentes y adultos jóvenes deben abordarse los casos de todos los pacientes adolescentes y adultos jóvenes, independientemente del lugar del tratamiento, para garantizar que tengan la oportunidad de recibir el apoyo correcto. Los obstáculos para establecer un EMD de adolescentes y adultos jóvenes incluyen las restricciones de tiempo, la percepción de duplicación y los recursos (TCT 2012). Sin embargo, se cree que el uso de EMD mejora el reclutamiento en ensayos clínicos, los resultados y el trabajo de varios organismos.

Debido a la duración del seguimiento después del TPH, es posible que se pida a los pacientes que realicen la transición a medida que cumplan años de referencia. Debe ser un proceso planificado que aborde las necesidades de los pacientes adolescentes y adultos jóvenes con problemas de salud crónicos a medida que pasan de la atención pediátrica al entorno de adolescentes y adultos jóvenes o al sistema sanitario para adultos. Puede ser un momento difícil para los pacientes y sus familias, ya que dejan atrás el equipo que les ha acompañado en la fase aguda del proceso de TPH y con el que han desarrollado un fuerte vínculo. La planificación puede tardar varios meses y debe abordarse con sensibilidad. Puede ayudar al proceso que los pacientes visiten las nuevas unidades y que haya buena comunicación entre todas las partes.

### 9.2.7 Cuidados de adolescentes y adultos jóvenes: Un enfoque de EMD

En el Reino Unido, la atención de adolescentes y adultos jóvenes se produce en redes. Dentro de

cada red, hay al menos un centro de tratamiento principal (CTP), que trabaja con otros hospitales (denominados hospitales designados) para garantizar que los jóvenes puedan acceder a la atención tanto en centros especializados (CTP) como en los hospitales más cercanos a ellos, ahorrando así tiempo y costes asociados con los desplazamientos para las citas. Anteriormente, la relación dentro de la red se regía por principios laxos, que eran difíciles de auditar y regular, pero en 2022, el NHS de Inglaterra colaboró con los equipos de adolescentes y adultos jóvenes para crear especificaciones de servicios para la atención oncológica de adolescentes y adultos jóvenes en CTP y hospitales designados. De este modo, se formalizarán las redes y se trabajará para garantizar que todos los pacientes adolescentes y adultos jóvenes de todo el Reino Unido reciban los cuidados de soporte estándar una vez diagnosticados de cáncer.

Las especificaciones del servicio incluyen recomendaciones sobre (entre otras cosas):

- Banco de tumores
- Disponibilidad de secuenciación del genoma completo
- Mejora del acceso a ensayos clínicos
- Atención adecuada según la edad y el diagnóstico
- Atención holística de adolescentes y adultos jóvenes
- Fertilidad
- Supervivencia
- Transición a través de servicios pediátricos y para adultos

Una recomendación es que todos los adolescentes y adultos jóvenes tratados por cáncer en toda la red se analicen en EMD psicosociales, alojados en el CTP, y en los que participen los médicos de los tumores habituales de adolescentes y adultos jóvenes, enfermeras especializadas, psicólogos, trabajadores sociales, trabajadores de apoyo juvenil, investigadores de ensayos o enfermeras. Los obstáculos para establecer un EMD de adolescentes y adultos jóvenes incluyen las restricciones de tiempo, la percepción de duplicación y los recursos (Smith *et al.* 2012). Sin embargo, se cree que el uso de EMD mejora el reclutamiento en ensayos clínicos, los resultados y el trabajo de varios organismos. Cada paciente se analiza utilizando la herramienta de asignación de evaluación integrada (Integrated Assessment Mapping, IAM). Aparte del diagnóstico, el tratamiento y los ensayos presentados, la enfermera



Puede consultarse en <https://iamportal.co.uk>. (Reproducido con permiso de Teenage Cancer Trust, 2022)

especialista también comentará con el paciente el resultado de la evaluación de las necesidades sanitarias que se habrá realizado. Se centra en áreas específicas de la vida del joven en las que este otorga una puntuación en función de la angustia que esté causando el dominio en concreto y añade comentarios adicionales. Se ponen de manifiesto áreas de preocupación particulares para el joven y pueden centrar la conversación durante la reunión del EMD. Esto es independiente de la reunión del EMD de diagnóstico y se centra exclusivamente en las necesidades holísticas del joven y su familia.

**9.2.8 Resumen**

- Los pacientes oncológicos adolescentes y adultos jóvenes incluyen a aquellos con edades comprendidas entre los 13 y los 24 años.
- A menudo, las indicaciones del TPH en este grupo de edad son neoplasias malignas, incluidas recaídas de leucemias o leucemias refractarias y linfomas.

- Este grupo de edad se enfrenta a desafíos únicos cuando recibe un diagnóstico y se somete a tratamiento.
- Un reto significativo es el impacto que tiene un diagnóstico de cáncer en la unidad familiar, especialmente en los hermanos más jóvenes que proporcionan los progenitores hematopoyéticos.
- Incluso cuando se consideran menores de edad, es necesario evaluar la competencia de los pacientes y ofrecer el mismo respeto que a los pacientes adultos.
- La colaboración entre el NHS y las organizaciones benéficas como Teen Cancer Trust puede proporcionar un entorno adecuado a la edad de los pacientes y sus familias.
- Todavía queda mucho trabajo por hacer en toda Europa para garantizar que cada paciente recibe la atención que responde a sus necesidades.

### 9.3 Trasplante del adulto y del adulto de edad avanzada: Consideraciones del cuidado de enfermería

Las personas más mayores suelen identificarse por su edad cronológica, y las personas mayores de 65 años se denominan a menudo “personas de edad avanzada” (OMS 2010). La mediana de edad en el momento del diagnóstico de los pacientes con leucemia mieloide aguda (LMA), síndromes mielodisplásicos (SMD), leucemia linfática crónica (LLC), mieloma múltiple (MM) y linfoma no hodgkiniano (LNH) es de más de 65 años (Eichhorst *et al.*, 2011; NCI 2003; Palumbo y Anderson 2011; Sekeres 2010; Smith *et al.* 2011; Siegel *et al.*, 2015). La mayoría de estas enfermedades hematológicas no son curables a menos que se pueda realizar un trasplante alogénico o autólogo de células hematopoyéticas.

En la actualidad, cada vez está más indicado el uso del trasplante de células hematopoyéticas como opción de tratamiento en adultos de edad avanzada con neoplasias malignas hematológicas, aunque la mayor parte de nuestra experiencia es con pacientes menores de 65 años.

Sin embargo, los pacientes de edad avanzada representan un grupo muy heterogéneo con respecto al estado de salud general; algunas personas se mantienen en forma, mientras que otras están frágiles o se vuelven frágiles de repente.

Con el fin de ayudar a los profesionales sanitarios a decidir la mejor opción de tratamiento para sus pacientes de edad avanzada, la evaluación geriátrica (EG) (Extermann *et al.* 2005) puede identificar problemas médicos, funcionales, cognitivos y sociales desconocidos, lo que permite planificar intervenciones tempranas. El deterioro geriátrico, como la polimedicación, la malnutrición y el deterioro de las actividades instrumentales de la vida diaria, es frecuente entre los pacientes hematológicos mayores (Scheepers *et al.*, 2020). Aunque la EG sigue necesitando validación prospectiva en cohortes más grandes, los estudios en poblaciones oncológicas han demostrado que los planes de tratamiento se han modificado en el 28 % de los casos basándose en la evaluación geriátrica completa (EGC), dando lugar a menudo a opciones de tratamiento menos intensivas. Un porcentaje sustancial de adultos de edad avanzada tiene más dificultades para procesar y recordar información que los más jóvenes. Es importante asegurarse de que los adultos de edad avanzada también entienden su enfermedad, el pronóstico

y el plan de tratamiento para tomar una decisión informada. Por lo tanto, es fundamental evaluar la función cognitiva y, en caso de deterioro cognitivo leve, adaptar la información a las necesidades de la persona. Hay estudios que sugieren que la fisioterapia y el asesoramiento nutricional podrían mejorar la calidad de vida y la finalización del tratamiento. En consecuencia, sería más interesante mejorar los déficits o deterioros geriátricos. Por desgracia, la mayoría de los profesionales sanitarios que trabajan en entornos hematológicos no están formados en geriatría.

El objetivo de esta sección es describir la EG, proporcionar información sobre la mayor prevalencia de ciertos factores de riesgo (función cognitiva disminuida, incumplimiento de la medicación) y cómo se puede ajustar la información de los pacientes a las necesidades de los pacientes de edad avanzada.

#### 9.3.1 Diferencias entre los pacientes mayores y los más jóvenes

La incidencia de leucemia mieloide aguda (LMA), síndromes mielodisplásicos (SMD), leucemia linfática crónica (LLC), mieloma múltiple (MM) y linfoma no hodgkiniano (LNH) aumenta con la edad, y la mayoría de los pacientes tienen más de 65 años (Eichhorst *et al.*, 2011; National Cancer Institute 2003; Palumbo y Anderson 2011; Sekeres 2010; Smith *et al.* 2011; Siegel *et al.*, 2015). La mayoría de estas enfermedades hematológicas no son curables a menos que se realice el adecuado trasplante, alotrasplante o autotrasplante de células hematopoyéticas.

La edad cronológica cada vez es menos impedimento para el acondicionamiento de intensidad reducida en el alotrasplante de células hematopoyéticas (TCH) y, como resultado, el TCH en la población adulta de edad avanzada está aumentando. Sin embargo, la mayor parte de la experiencia con el trasplante de progenitores hematopoyéticos sigue correspondiendo a adultos más jóvenes.

#### La edad avanzada todavía se asocia a:

- Cambios farmacocinéticos y farmacodinámicos
- Un mayor riesgo de toxicidades y complicaciones infecciosas de los fármacos quimioterápicos
- Un sistema inmunológico alterado

- Una alta prevalencia de enfermedades concomitantes y un peor estado funcional general

Estos factores pueden dar lugar a mayor riesgo de mortalidad no relacionada con la recaída después del TCH autólogo y alogénico (Artz and Chow 2016; Mamdani *et al.* 2016).

Los pacientes de edad avanzada representan un grupo muy heterogéneo en términos de salud y funcionamiento; mientras que algunas personas están en forma, otras están frágiles o se vuelven frágiles de repente.

Más de la mitad de los adultos mayores de 65 años tienen tres o más problemas médicos (Boyd *et al.* 2012) y pueden estar tomando varios medicamentos, lo que hace que la atención sea más compleja.

En los pacientes de edad avanzada, las decisiones terapéuticas se amplían basándose en la edad, la salud general, las características de la enfermedad, así como en los deseos personales y el criterio clínico del paciente. Sin embargo, incluso entre los pacientes de edad avanzada con un buen estado funcional, se han notificado trastornos geriátricos (Scheepers *et al.*, 2020; Extermann *et al.*, 2005). Con el fin de ayudar a los profesionales sanitarios (PS) que no han recibido formación en geriatría a trabajar con pacientes de edad avanzada y cuidadores para decidir la mejor opción de tratamiento, la EG se puede utilizar para evaluar de forma objetiva a los pacientes, identificar problemas médicos, funcionales, cognitivos y sociales, y así descubrir posibles áreas problemáticas y planificar intervenciones tempranas. Aunque la EG todavía requiere validación prospectiva en cohortes más grandes y en el contexto de los trasplantes (Elsawy y Sorror 2016), esta evaluación permite predecir la supervivencia y las toxicidades (Artz *et al.*, 2006; Palumbo *et al.* 2015) y detectar problemas geriátricos desconocidos, con lo que se pueden planificar intervenciones tempranas e influir en las decisiones de tratamiento (Kenis *et al.*, 2013). Sin embargo, la realización de un EG es relevante y estudios recientes en poblaciones oncológicas muestran que los planes de tratamiento se han modificado en un 28 % en función de la EGC, dando lugar a menudo a opciones de tratamiento menos intensivas (Hamaker *et al.*, 2018). Entre los pacientes hematológicos de edad avanzada (incluso con un buen estado funcional), los deterioros geriátricos son frecuentes (entre el 17 % y el 68 %), y la polimedicación, el estado nutricional y las AIVD fueron los aspectos más afectados (Scheepers *et al.*, 2020).

### 9.3.2 Evaluación geriátrica

Las estrategias para la EG deben implementarse de forma temprana en la trayectoria del paciente para facilitar la toma de decisiones en relación con el enfoque óptimo del tratamiento. Puede ayudar a identificar a los pacientes con más probabilidades de beneficiarse de los tratamientos de inducción y posteriores a la remisión estándar, así como a considerar la realización de TCH. Para determinar el mejor tratamiento para el paciente, es necesaria la EG para descubrir sistemáticamente problemas médicos, funcionales, cognitivos y sociales que puedan comprometer el tratamiento. En la tabla 9.1 se incluye una descripción general de los dominios y las herramientas que se utilizan con frecuencia. Los dominios se evalúan mediante herramientas utilizadas habitualmente para medir el estado funcional, la función cognitiva, el estado nutricional, las comorbilidades, la polimedicación y el estado socioeconómico. Algunos lo utilizan en combinación con una herramienta de *screening* sistemático corto para detectar vulnerabilidades. Un profesional sanitario debidamente formado puede realizar la evaluación y, en algunos casos, puede ser una enfermera. Los instrumentos de EG ayudan a identificar posibles problemas; sin embargo, cuando el problema se identifica como grave, se requiere una evaluación exhaustiva para comprender la causa. Para optimizar los resultados del paciente de edad avanzada, puede ser necesaria una intervención geriátrica o derivación, por ejemplo, al geriatra, dietista, fisioterapeuta, trabajador social o psicólogo. Hay varios estudios que indican que el deterioro de la función física, la función cognitiva y la salud mental, la desnutrición y la polimedicación se asocian a una disminución de la supervivencia global (Kennedy y Olin 2021), pero para los profesionales sanitarios que no cuentan con formación en geriatría, sería más interesante saber si mejorar los deterioros o los déficits mejoraría la calidad de vida y la finalización del tratamiento. Sin embargo, es demasiado pronto para extraer conclusiones y, sobre todo, la calidad de vida apenas se aborda en la mayoría de los estudios.

Una EG completa puede llevar mucho tiempo y ser una carga para los profesionales sanitarios que no están formados en la evaluación de adultos de edad avanzada. En una aproximación inicial, pueden utilizarse herramientas de *screening* sistemático más simplificadas como la encuesta de ancianos vulnerables (Vulnerable Elders Survey, VES) (Saliba *et al.* 2001) y la herramienta



**Tabla 9.1** Dominios completos de evaluación geriátrica y herramientas de uso habitual y herramientas de *screening* sistemático

Dominio	Herramientas	Bibliografía
Estado funcional	Estado funcional (EF)	Karnofsky y Burchenal (1949), Mor <i>et al.</i> (1984)
	Actividades de la vida diaria (AVD)	Mahoney y Barthel (1965)
	Actividades instrumentales de la vida diaria (AIVD)	Graf (2008)
	Número de caídas autonotificado	Peeters <i>et al.</i> (2010)
Comorbilidades	Índice de comorbilidad del trasplante de células hematopoyéticas (HCT-CI)	Sorror <i>et al.</i> (2005)
Polimedicación	Revisión farmacológica integral	
Síndromes geriátricos	Minexamen del estado mental (MMSE)	Folstein <i>et al.</i> (1975)
	Escala de depresión geriátrica (GDS-15)	Almeida y Almeida (1999)
Estado nutricional	Herramienta universal de <i>screening</i> sistemático de desnutrición (MUST)	Stratton <i>et al.</i> (2004)
	Cuestionario simplificado de evaluación nutricional (SNAQ)	Kruizenga <i>et al.</i> (2005)
	Miniformulario abreviado de evaluación nutricional (MNA)	Guigoz (2006)
Herramienta de <i>screening</i>		
Encuesta de ancianos vulnerables	Edad	Saliba <i>et al.</i> (2001)
	Salud autoevaluada	
	Seis limitaciones de la función física	
	Cinco ítems de AIVD/AVD	
Herramienta de <i>screening</i> G8	Apetito, pérdida de peso, IMC	Soubeyran <i>et al.</i> (2011)
	Movilidad	
	Estado de ánimo y función cognitiva	
	Número de medicamentos	
	Salud relacionada con el paciente	
	Categorías de edad	

de *screening* sistemático G8 (Soubeyran *et al.* 2011), para identificar a las personas que más se beneficiarían de una EG más detallada y completa. Una de las últimas recomendaciones de la Sociedad Internacional de Oncología Geriátrica

(International Society of Geriatric Oncology, SIOG) informó de que de entre el 68 y el 82 % de los pacientes con cáncer >70 años obtuvo una puntuación anómala en el G8 ( $\leq 14$ ). Además, el 74–94 % de estos pacientes eran frágiles según una EG (Decoster *et al.*, 2015).

### 9.3.2.1 Estado funcional

Un determinante importante de la fragilidad es el estado funcional, incluido el estado funcional (EF) de Karnofsky (Karnofsky y Burchenal 1949; Mor *et al.* 1984), las actividades de la vida diaria (AVD) (Mahoney y Barthel 1965) y las actividades instrumentales de la vida diaria (AIVD) (Graf 2008). La EF se utiliza de forma rutinaria en el TCH y es una estimación global de la salud general de los pacientes según su médico. Las AVD miden el nivel de independencia o dependencia de los pacientes y, en términos de limitaciones para el cuidado personal, la movilidad y la capacidad para caminar y el estado de continencia.

Las AIVD describen las AVD más complejas necesarias para vivir en la comunidad y evalúa la competencia en habilidades como comprar, cocinar y manejar finanzas, que son necesarias para vivir de forma independiente.

La evaluación de la dificultad de la marcha y el número de caídas autonotificado también puede ser útil cuando se examina el estado funcional. Los problemas pueden estar causados por fatiga, debilidad muscular, mareos o neuropatías inducidas por el cáncer o su tratamiento y pueden causar una morbilidad significativa.

### 9.3.2.2 Deficiencias visuales y auditivas

Muchos adultos de edad avanzada presentan discapacidad visual, discapacidad auditiva o ambas. Existen pruebas de una asociación entre el deterioro auditivo y el deterioro cognitivo entre los adultos de edad avanzada (Valentijn *et al.*, 2005). Se debe realizar una evaluación de la agudeza visual y auditiva de cualquier paciente durante la evaluación física. Cuando sea posible, las deficiencias auditivas y visuales deben corregirse para que los ancianos tengan un mejor funcionamiento y para promover así una mayor independencia.

### 9.3.2.3 Comorbilidad y polimedicación

Los adultos de edad avanzada característicos presentan múltiples comorbilidades. Para el TCH, la comorbilidad se puede evaluar utilizando el índice de comorbilidad del trasplante de células hematopoyéticas (haematopoietic cell transplantation comorbidity index, HCT-CI)



introducido por Sorrow *et al.* en 2005, como evaluación de la disfunción orgánica para posibles receptores de TCH. El HCT-CI se desarrolló a partir del histórico índice de comorbilidad de Charlson (Charlson *et al.*, 1987).

Debido a las comorbilidades existentes, el paciente de edad avanzada a menudo toma múltiples medicamentos, cada uno con sus propios efectos secundarios, interacciones y contraindicaciones. La polimedicación (definida como un número excesivo de medicamentos  $\geq 5$ ) a veces es incluso mayor con los medicamentos que pueden comprarse sin receta. Algunos de estos medicamentos pueden interactuar con tratamientos antineoplásicos recetados o incluso medicamentos complementarios, como los inmunosupresores que se utilizan después de un TCH. Se recomienda encarecidamente realizar una revisión farmacológica exhaustiva antes de iniciar la terapia y, a continuación, de forma regular a lo largo del tratamiento de los pacientes para mantener registros precisos de los fármacos concomitantes y garantizar que se eviten medicamentos potencialmente inadecuados.

### 9.3.2.4 Función cognitiva

Aunque se reconoce que el deterioro cognitivo aumenta con la edad, se observa una variabilidad significativa entre la población de edad avanzada (Greene y Adelman 2003). Estos definen el deterioro cognitivo leve como “déficits de memoria que no afectan al funcionamiento diario”.

Sin embargo, las consecuencias de incluso un deterioro cognitivo leve son significativas porque estos pacientes pueden tener más dificultades para comprender los riesgos y beneficios del tratamiento y también para cumplir pautas de tratamiento neoplásico complejas. Debe recordarse que un diagnóstico de deterioro cognitivo no significa necesariamente que el paciente sea incapaz de tomar decisiones y dar su consentimiento. La mayoría de los pacientes siguen siendo capaces de entender los riesgos y beneficios del tratamiento y de participar en la investigación. Es importante que los investigadores no excluyan automáticamente a los pacientes con deterioro cognitivo del tratamiento, sino que se haga todo lo posible para garantizar que los pacientes estén plenamente informados para poder dar su consentimiento.

La evaluación de la función cognitiva se incluye como un dominio en la EG. Además, el minexamen del estado mental (Mini-Mental State Examination, MMSE) se utiliza ampliamente

como sistema de *screening* sistemático para el deterioro cognitivo y para la demencia en personas de edad avanzada (Folstein *et al.*, 1975).

### 9.3.2.5 Síndromes geriátricos

Los síndromes geriátricos incluyen demencia, depresión, delirio, osteoporosis, caídas y fatiga. Los síndromes geriátricos específicos pueden evaluarse con instrumentos como el MMSE y la escala de depresión geriátrica (Geriatric depression scale, GDS-15) (Almeida y Almeida 1999). El MMSE evalúa hasta qué punto la persona está alerta, orientada y es capaz de concentrarse y realizar tareas mentales y funciones afectivas complejas, y detecta signos de demencia (Folstein *et al.*, 1975; Sattar *et al.*, 2014). La escala de depresión geriátrica (GDS-15) busca signos de depresión (Sheikh y Siavage 1986; Almeida y Almeida 1999). La presencia de demencia o depresión se asocia con un impacto negativo en la supervivencia (Pallis *et al.*, 2010).

### 9.3.2.6 Adherencia al tratamiento

Durante el TCH, es imprescindible que los pacientes se adhieran al tratamiento prescrito. La falta de adherencia da lugar a peores resultados en salud, como el aumento de la incidencia de morbimortalidad relacionada con el trasplante, mayores tasas de recurrencia del cáncer y una menor supervivencia (Puts *et al.*, 2014).

La edad avanzada no se ha identificado como un factor de riesgo de falta de adherencia, a menos que el propio adulto de edad avanzada perciba un apoyo social insuficiente. En el caso de los adultos de edad avanzada, se sabe que ciertos factores afectan a la falta de adherencia terapéutica, como por ejemplo, factores relacionados con el sistema sanitario y el equipo encargado del tratamiento:

- Alto coste de la medicación mientras que los ingresos del paciente son bajos
- Cobertura de seguro incompleta
- Falta de atención coordinada
- Factores individuales, como malentendido de las instrucciones, elección intencionada de la medicación y incumplimiento para adaptarse al estilo de vida y las actividades diarias de las personas (Van Cleave *et al.*, 2016)

Aunque actualmente no existe una herramienta de *screening* sistemático para la falta de adherencia en pacientes gerooncológicos, existen varias escalas de adherencia al tratamiento para evaluar la misma por parte de los pacientes (Lam y Fresco 2015).

### 9.3.2.7 Estado nutricional

La deficiencia nutricional y la desnutrición son frecuentes en los adultos de edad avanzada. La presencia de pérdida de peso o anorexia apunta hacia la desnutrición, lo que aumenta la vulnerabilidad a la enfermedad. Para determinar el estado nutricional, están disponibles instrumentos de *screening* sistemático como la herramienta universal de *screening* sistemático de desnutrición (Malnutrition Universal Screening Tool, MUST) (Stratton *et al.* 2004) o el cuestionario simplificado de evaluación nutricional (Simplified Nutritional Assessment Questionnaire, SNAQ) (Kruizenga *et al.* 2005). En todos estos instrumentos de *screening* sistemático, la pérdida de peso involuntaria en un breve periodo de tiempo es un parámetro de ítem fijo para evaluar la desnutrición. Para diagnosticar la desnutrición, se puede utilizar la Minievaluación nutricional (Mini Nutritional Assessment, MNA) (Guigoz 2006). La MNA evalúa:

- Deterioro de la ingesta de alimentos
- Pérdida de peso y movilidad
- Problemas neuropsicológicos
- Índice de masa corporal
- Número de medicamentos tomados al día
- Evaluación del estado de salud de los pacientes en relación con otros de su misma edad

Siempre que sea posible, se debe defender un enfoque multidisciplinar para la evaluación de la nutrición, la planificación de la atención, la intervención y la evaluación en pacientes con TCH, con la participación de profesionales sanitarios como dietistas y equipos de especialistas en nutrición en colaboración con el equipo médico y de enfermería.

### 9.3.2.8 Socioeconómico

El apoyo social, las condiciones de vida generales de las personas, así como la disponibilidad y adecuación de los cuidadores deben ser parte integral de la EG. Existen diferentes tipos de apoyo, como:

- Apoyo emocional cotidiano
- Apoyo emocional con problemas
- Apoyo de agradecimiento
- Apoyo práctico
- Acompañamiento social
- Apoyo informativo

Todo el mundo necesita apoyo diario de cierta manera. El tipo y la cantidad de apoyo necesario

dependerán de la persona y también de la fase de la enfermedad y del tratamiento. También se debe tener en cuenta el bienestar del cuidador, ya que la calidad de vida y la calidad de atención del paciente también dependen de este factor.

### 9.3.2.9 Toma de decisiones

Las personas de edad avanzada pueden haber crecido en una cultura sanitaria en la que la toma de decisiones era más paternalista. Como consecuencia, el paciente puede solicitar menos información o puede haber un riesgo de mala comunicación general. Para la mayoría de los pacientes jóvenes, la decisión y el deseo de recibir un trasplante suelen estar claros. Sin embargo, para los pacientes de edad avanzada, la decisión suele ser mucho menos clara, y la elección del TCH es compleja (Randall *et al.*, 2016). Los pacientes pueden pensar que son “demasiado mayores” para el TCH o estar preocupados por si pueden encontrar un cuidador disponible y si tienen dinero suficiente para los costes adicionales generales o si esto afectará a su calidad de vida (Randall *et al.*, 2016). Normalmente, se proporciona información médica sobre el proceso general y los resultados del trasplante, las fuentes de los donantes, los medicamentos, los plazos y los riesgos y beneficios del procedimiento después de que la terapia de inducción haya tenido éxito. No obstante, las personas de edad avanzada tienen más dificultades para procesar y recordar la información que las más jóvenes (Posma *et al.* 2009), y la función cognitiva puede haberse visto afectada aún más por la quimioterapia administrada (Williams *et al.*, 2016). Por lo tanto, es importante proporcionar información sobre el TCH, que sea gradual y repetida durante la inducción y, posteriormente, presentarla utilizando un lenguaje sencillo, de modo que permita al paciente de edad avanzada tomar la decisión sobre el trasplante (Randall *et al.*, 2016). Con el fin de mejorar la capacidad de los pacientes para participar activamente en el proceso de toma de decisiones y aumentar el cumplimiento del tratamiento, se debe considerar un enfoque progresivo (Posma *et al.* 2009) y limitarse a lo que es significativo para tomar una decisión (D'Souza *et al.*, 2015; Posma *et al.*, 2009). Con respecto a los riesgos y el conocimiento general de los procedimientos médicos, la información escrita, las intervenciones multimedia, los debates ampliados y las técnicas

de prueba/retroalimentación pueden mejorar la comprensión de los pacientes (Schenker *et al.*, 2011). Se debe prestar especial atención a la implementación de intervenciones accesibles para pacientes con una alfabetización o visión limitadas. Estos grupos presentan un mayor riesgo de comprensión deficiente.

## Bibliografía

### Trasplante infantil

- Aguilera V, Schaefer MR, Parris K, Long A, Triplett B, Phipps S. Psychosocial outcomes of parents in pediatric haploidentical transplant: parental hematopoietic cell donation as a double-edged sword. *Bone Marrow Transplant.* 2022;57(3):377–83.
- Asadi M, Manookian A, Nasrabadi AN. Parent' experiences of their children bone marrow transplantation: a qualitative study. *Int J Hema Oncol Stem Cell Res.* 2011;5:264.
- Bakshi N, Sinha CB, Ross D, Khemani K, Loewenstein G, Krishnamurti L. Proponent or collaborative: physician perspectives and approaches to disease modifying therapies in sickle cell disease. *PLoS One.* 2017;12(7):e0178413.
- Badon P, Cesaro S. *Asistencia enfermerística en pediatría.* 2nd ed. New Delhi: CEA; 2015.
- Barrera M, Andrews GS, Burners D, Atenafu E. Age differences in perceived social support by paediatric haematopoietic progenitor cell transplant patients: a longitudinal study. *Child Care Health Dev.* 2007;34(1):19–24.
- Bauk K, Andrews A. The pediatric sibling donor experience in hematopoietic stem cell transplant: an integrative review of the literature. *J Pediatr Nurs.* 2013;28:235–42.
- Bingen K, Kent MW, Rodday AM, Ratichek SJ, Kupst MJ, Parsons SK. Children's coping with hematopoietic stem cell transplant stressors: results from the journeys to recovery study. *J Child Health Care.* 2012;41(2):145–61.
- Chang G, Recklitis SJ, Recklitis C, Syrjala K, Patel SK, Harris L, Rodday AM, Tighiouart H, Parsons SK. Children's psychological distress during pediatric HSCT: parent and child perspectives. *Pediatr Blood Cancer.* 2012;58:289–96.
- Committee on Bioethics. Children as hematopoietic stem cell donors. *Pediatrics.* 2010;125:392.
- Di Giuseppe G, Thacker N, Schechter T, Pole JD. Anxiety, depression, and mental health-related quality of life in survivors of pediatric allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a systematic review. *Bone Marrow Transplant.* 2020;55(7):1240–54.
- Gatta G, Botta L, Rossi S, Aareleid T, Bielska-Lasota M, Clavel J, Peris-Bonet R. Childhood cancer survival in Europe 1999-2007: results of EURO CARE—a population-based study. *Lancet Oncol.* 2014;15(1):35–47. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(13\)70548-5](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(13)70548-5).
- Hutt D, Nehari M, Munitz-Shenkar D, Alkalay Y, Toren A, Bielorai B. Hematopoietic stem cell donation: psychological perspectives of pediatric sibling donors and their parents. *Bone Marrow Transplant.* 2015;50(10):1337–42.
- Khemani K, Ross D, Sinha C, Haight A, Bakshi N, Krishnamurti L. Experiences and decision making in hematopoietic stem cell transplant in sickle cell disease: 'patient and caregiver' perspectives. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2018;24(5):1041–8.
- Manookian A, Nikbakht Nasrabadi A, Asadi M. Children's lived experiences of hematopoietic stem cell transplantation. *Nurs Health Sci.* 2014;16:314–20.
- Mekelenkamp H, Lankester AC, Bierings MB, Smiers FJW, de Vries MC, Kars MC. Parental experiences in end-of-life decision-making in allogeneic pediatric stem cell transplantation: "Have I been a good parent?". *Pediatr Blood Cancer.* 2020;67:e28229.
- Mekelenkamp H, van Zanten H, de Vries M, Lankester A, Smiers F. How to facilitate decision-making for hematopoietic stem cell transplantation in patients with hemoglobinopathies. The perspectives of healthcare professionals. *Front Pediatr.* 2021;9:690309.
- Munzenberger N, Fortanier C, Macquart-Moulin G, Faucher C, Novakovitch G, Maraninchi D, et al. Psychosocial aspects of haematopoietic stem cell donation for allogeneic transplantation: how family donors cope with this experience. *Psychooncology.* 1999;8(1):55–63.
- Mona M. 2015. <http://nursingexercise.com/child-growth-development-overview>.
- Neumann ML, Weaver MS, Lord B, Wiener L, Hinds PS. Care provider behaviors that shape parent identity as a "Good Paren" to their seriously ill child. *Palliat Med Rep.* 2021;2(1):113–21.
- Norberg L, Mellgren K, Winiarski J, Forinder U. Relationship between problems related to child late effects and parent burnout after pediatric hematopoietic stem cell transplantation. *Pediatr Transplant.* 2014;18:302–9.
- Packman W, Weber S, Wallace J, Bugescu N. Psychological effects of hematopoietic SCT on pediatric patients, siblings and parents: a review. *Bone Marrow Transplant.* 2010;45:1134–46.
- Passweg JR, Baldomero H, Bader P, Basak GW, Bonini C, Duarte R, Mohty M. Is the use of unrelated donor transplantation European off in Europe? The 2016 European Society for Blood and Marrow Transplant activity survey report. *Bone Marrow Transplant.* 2018;53(9):1139–48. <https://doi.org/10.1038/s41409-018-0153-1>.
- Passweg JR, Baldomero H, Basak GW, Chabannon C, Corbacioglu S, Duarte R, Kuball J, Lankester A, Montoto S, de Latour RP, Snowden JA, Styczynski J, Yakoub-Agha I, Arat M, Mohty M, Kroger N. The EBMT activity survey report 2017: a focus on allogeneic HCT for nonmalignant indications and on the use of non-HCT cell therapies. *Bone Marrow Transplant.* 2019;54(10):1575–85.
- Passweg JR, Baldomero H, Chabannon C, Basak GW, Corbacioglu S, Duarte R, Dolstra H, Lankester AC, Mohty M, Montoto S, Peffault de Latour R,

- Snowden JA, Styczynski J, Yakoub-Agha I, Kröger N. The EBMT activity survey on hematopoietic-cell transplantation and cellular therapy 2018: CAR-'s come into focus. *Bone Marrow Transplant.* 2020;55(8):1604–13.
- Passweg JR, Baldomero H, Chabannon C, Basak GW, de la Cámara R, Corbacioglu S, Dolstra H, Duarte R, Glass B, Greco R, Lankester AC, Mohty M, Peffault de Latour R, Snowden JA, Yakoub-Agha I, Kröger N. Hematopoietic cell transplantation and cellular therapy survey of the EBMT: monitoring of activities and trends over 30 years. *Bone Marrow Transplant.* 2021;56(7):1651–64.
- Passweg JR, Baldomero H, Chabannon C, Corbacioglu S, de la Cámara R, Dolstra H, Glass B, Greco R, Mohty M, Neven B, Peffault de Latour R, Perić Z, Snowden JA, Yakoub-Agha I, Sureda A, Kröger N. Impact of the SARS-CoV-2 pandemic on hematopoietic cell transplantation and cellular therapies in Europe 2020: a report from the EBMT activity survey. *Bone Marrow Transplant.* 2022;57(5):742–52.
- Peeters G, Pluijm SMF, van Schoor NM, Elders PJM, Bouter LM, Lips P. Validation of the LASA fall risk profile for recurrent falling in older recent fallers. *J Clin Epidemiol.* 2010;63(11):1242–8.
- Pentz RD, Pelletier W, Alderfer MA, Stegenga K, Fairclough DL, Hinds PS. Shared decision-making in pediatric allogeneic blood and marrow transplantation: what if there is no decision to make. *Oncologist.* 2012;17(6):881–5.
- Pentz RD, Alderfer MA, Pelletier W, Stegenga K, Haight AE, Hendershot KA, et al. Unmet needs of siblings of pediatric stem cell transplant recipients. *Pediatrics.* 2014;133(5):e1156–62.
- Phipps S, Dunavant M, Lensing S, Rai SN. Acute health related quality of life in children undergoing stem cell transplant: II. Medical and demographic determinants. *Bone Marrow Transplant.* 2002;29:435–42.
- Pulsipher MA, Levine JE, Hayashi RJ, Chan KW, Anderson P, Duerst R, et al. Safety and efficacy of allogeneic PBSC collection in normal pediatric donors: the pediatric blood and marrow transplant consortium experience (PBMTC) 1996–2003. *Bone Marrow Transplant.* 2005;35(4):361–7.
- Schaefer MR, Aguilera V, Parris K, Long A, Triplett B, Phipps S. “Giving the gift of life twice”: understanding the lived experiences of parent donors and nondonors in pediatric haploidentical hematopoietic cell transplantation. *Pediatr Blood Cancer.* 2022;69(2):e29480.
- Styczynski J, Balduzzi A, Gil L, Labopin M, Hamladji RM, Marktel S, et al. Risk of complications during hematopoietic stem cell collection in pediatric sibling donors: a prospective European Group for Blood and Marrow Transplantation Pediatric Diseases Working Party study. *Blood.* 2012;119(12):2935–42.
- Tremolada M, Bonichini S, Pillon M, Messina C, Carli M. Quality of life and psychosocial sequelae in children undergoing hematopoietic stem-cell transplantation: a review. *Pediatr Transplant.* 2009;12:955–70.
- Uggla L, Bonde LO, Hammar U, Wrangsjö B, Gustafsson B. Music therapy supported the health-related quality of life for children undergoing haematopoietic stem cell transplants. *Acta Paediatr.* 2018;107(11):1986–94.
- Uggla L, Mårtensson Blom K, Bonde LO, Gustafsson B, Wrangsjö B. An explorative study of qualities in interactive processes with children and their parents in music therapy during and after pediatric hematopoietic stem cell transplantation. *Medicine.* 2019;6(1):28.
- van Walraven SM, Ball LM, Koopman HM, Switzer GE, Ropes-de Jong CM, de Jong A, Bredius RG, Egeler RM. Managing a dual role—experiences and coping strategies of parents donating haploidentical G-CSF mobilized peripheral blood stem cells to their children. *Psychooncology.* 2012;21(2):168–75.
- Vogel R. The management of the sibling hematopoietic stem cell transplant donor. *J Pediatr Oncol Nurs.* 2011;28(6):336–43.
- Wiener LS, Steffen-Smith E, Fry T, Wayne A. Hematopoietic stem cell donation in children: a review of the sibling donor experience. *J Psychosoc Oncol.* 2007;25(1):45–66.
- Williams S, Green R, Morrison A, Watson D, Buchanan S. The psychosocial aspects of donating blood stem cells: the sibling donor perspective. *J Clin Apher.* 2003;18(1):1–9.
- Yates GJ, Beckmann NB, Voss ME, Anderson MR, Silverman MJ. Caregiver perceptions of music therapy for children hospitalized for a blood and marrow transplant: an interpretivist investigation. *Glob Adv Health Med.* 2018;7:2164956118788853.

## Trasplante en las diferentes edades: Adolescente y adultos jóvenes

- Barfield R, Kodish E. Ethical considerations in pediatric hematopoietic stem-cell transplantation. *Pediatr Hematopoiet Stem Cell Transpl.* 2006;2006:251–70.
- Bayer SR, Alper MM, Penzias AS. *The Boston Ivf handbook of infertility: a practical guide for practitioners who care for infertile couples.* Boca Raton: CRC Press; 2011.
- Department of Health. Reference guide to consent for examination or treatment. London: Department of Health; 2009.
- Desandes E, Bonnay S, Berger C, Brugieres L, Demeocq F, Laurence V, Sommelet D, Tron I, Clavel J, Lacour B. Pathways of care for adolescent patients with cancer in Europe from 2006 to 2007. *Pediatr Blood Cancer.* 2012;58:924–9.
- Fan S-Y, Eiser C. Body image of children and adolescents with cancer: a systematic review. *Body Image.* 2009;6:247–56.
- Forinder U, Posse E. A life on hold?: adolescents’ experiences of stem cell transplantation in a long-term perspective. *J Child Health Care.* 2008;12:301–13.
- Gatta G, Zigon G, Capocaccia R, Coebergh JW, Desandes E, Kaatsch P, Pastore G, Peris-Bonet R, Stiller CA. Survival of European children and young adults with cancer diagnosed 1995–2002. *Eur J Cancer.* 2009;45:992–1005.
- GMC. 0-18 years: guidance for all doctors. London: GMC; 2007.



- Gratwohl A, Baldomero H, Demirer T, Rosti G, Dini G, Ladenstein R, Urbano-Ispizua A. Hematopoietic stem cell transplantation for solid tumors in Europe. *Ann Oncol.* 2004;15:653–60.
- Grinyer A. Contrasting parental perspectives with those of teenagers and young adults with cancer: comparing the findings from two qualitative studies. *Eur J Oncol Nurs.* 2009;13:200–6.
- Human Tissue Authority. Guidance to bone marrow and peripheral blood stem cell transplant teams and accredited assessors. London: HTA; 2015.
- Kaufman M. Role of adolescent development in the transition process. *Prog Transplant.* 2006;16:286–90.
- Kondryn HJ, Edmondson CL, Hill J, Eden TOB. Treatment non-adherence in teenage and young adult patients with cancer. *Lancet Oncol.* 2011;12:100–8.
- Lassaletta A, Andión M, Garrido-Colino C, Gutierrez-Carrasco I, Echebarria-Barona A, Almazán F, López-Ibor B, Ortega-Acosta MJ. The current situation of adolescents with cancer in pediatric hematology-oncology units in Spain. Results of a national survey. *Anales Pediatr.* 2013;78:268.
- Levine J, Stern CJ. Fertility preservation in adolescents and young adults with cancer. *J Clin Oncol.* 2010;28:4831–41.
- Long KA, Marsland AL. Family adjustment to childhood cancer: a systematic review. *Clin Child Fam Psychol Rev.* 2011;14:57–88.
- Macleod KD, Whittsett SF, Mash EJ, Pelletier W. Pediatric sibling donors of successful and unsuccessful hematopoietic stem cell transplants (HSCT): a qualitative study of their psychosocial experience. *J Pediatr Psychol.* 2003;28:223–30.
- Ministry of Health. The welfare of children in hospital. Platt report. London: Ministry of Health; 1959.
- Moore C, Rauch P. Addressing parenting concerns of bone marrow transplant patients: opening (and closing) Pandora's box. *Bone Marrow Transplant.* 2006;38:775–82.
- National Institute for Health and Clinical Excellence. Children and young people with cancer. London: Nice; 2014.
- Nicolussi A. Informed consent and minors. *Ital J Pediatr.* 2015;41:1.
- Quinn GP, Vadaparampil ST, Fertility Preservation Research Group. Fertility preservation and adolescent/young adult cancer patients: physician communication challenges. *J Adolesc Health.* 2009;44:394–400.
- Rodgers C, Young A, Hockenberry M, Binder B, Symes L. The meaning of adolescents' eating experiences during bone marrow transplant recovery. *J Pediatr Oncol Nurs.* 2010;27:65–72.
- Smith S, Vogel CL, Waterhouse K, Pettitt N, Beddard L, Oldham J, Hubber D, Simon S, Siddall J. A blueprint of care for teenagers and young adults with cancer. London: Guidelines for Health Professionals; 2012.
- Stark D, Bielack S, Brugieres L, Dirksen U, Duarte X, Dunn S, Erdelyi DJ, Grew T, Hjorth L, Jazbec J, Kabickova E, Konsoulova A, Kowalczyk JR, Lassaletta A, Laurence V, Lewis I, Monrabal A, Morgan S, Mountzios G, Olsen PR, Renard M, Saeter G, Van Der Graaf WT, Ferrari A. Teenagers and young adults with cancer in Europe: from national programmes to a European integrated coordinated project. *Eur J Cancer Care.* 2016;25:419–27.
- Taddeo DM, Egedy MM, Frappier JYM. Adherence to treatment in adolescents. *Paediatr Child Health.* 2008;13(1):19–24.
- Wheeler R. Gillick or Fraser? A plea for consistency over competence in children. *BMJ.* 2006;332:807.

## Trasplante del adulto y del adulto de edad avanzada: Consideraciones del cuidado de enfermería

- Almeida OP, Almeida SA. Short versions of the geriatric depression scale: a study of their validity for the diagnosis of a major depressive episode according to ICD-10 and DSM-IV. *Int J Geriatr Psychiatry.* 1999;14(10):858–65.
- Artz AS, Chow S. Hematopoietic cell transplantation in older adults: deciding or decision-making? *Bone Marrow Transplant.* 2016;51(5):643–4.
- Artz AS, Pollyea DA, Kocherginsky M, Stock W, Rich E, Odenike O, Zimmerman T, Smith S, Godley L, Thirman M, Daugherty C, Extermann M, Larson R, van Besien K. Performance status and comorbidity predict transplant-related mortality after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2006;12(9):954–64.
- Boyd CM, McNabney MK, Brandt N, Correa-de-Araujo R, Daniel M, Eplin J, Fried TR, Goldstein MK, Holmes HM, Ritchie CS, Shega JW. Guiding principles for the care of older adults with multimorbidity: an approach for clinicians: American Geriatrics Society expert panel on the care of older adults with multimorbidity. *J Am Geriatr Soc.* 2012;60(10):E1–E25.
- Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis.* 1987;40:373–83.
- Decoster L, Van Puyvelde K, Mohile S, Wedding U, Basso U, Colloca G, Rostoft S, Overcash J, Wildiers H, Steer C, Kimmick G, Kanesvaran R, Luciani A, Terret C, Hurria A, Kenis C, Audisio R, Extermann M. Screening tools for multidimensional health problems warranting a geriatric assessment in older cancer patients: an update on SIOG recommendations. *Ann Oncol.* 2015;26(2):288–300.
- D'Souza A, Pasquini M, Spelley R. Is 'informed consent' an 'understood consent' in hematopoietic cell transplantation? *Bone Marrow Transplant.* 2015;50(1):10–4.
- Elsawy M, Sorror ML. Up-to-date tools for risk assessment before allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2016;51(10):1283–300.
- Eichhorst B, Dreyling M, Robak T, Montserrat E, Hallek M. Chronic lymphocytic leukemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2011;22(Suppl 6):vi50–4.

- Extermann M, Aapro M, Bernabei R, Cohen HJ, Droz JP, Lichtman S, Mor V, Monfardini S, Repetto L, Sørbye L, Topinkova E. Task Force on CGA of the International Society of Geriatric Oncology. Use of comprehensive geriatric assessment in older cancer patients: recommendations from the task force on CGA of the International Society of Geriatric Oncology (SIOG). *Crit Rev Oncol Hematol*. 2005;55(3):241–52.
- Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. Mini-mental state: a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res*. 1975;12:189–98.
- Graf C. The Lawton instrumental activities of daily living scale. *AJN*. 2008;108(4):52–62.
- Greene MG, Adelman RD. Physician-older patient communication about cancer. *Patient Educ Couns*. 2003;50(1):55–60.
- Guigoz Y. The Mini Nutritional Assessment (MNA) review of the literature: what does it tell us? *J Nutr Health Aging*. 2006;10:466–87.
- Hamaker ME, Te Molder M, Thielen N, van Munster BC, Schiphorst AH, van Huis LH. The effect of a geriatric evaluation on treatment decisions and outcome for older cancer patients - a systematic review. *J Geriatr Oncol*. 2018;9(5):430–40.
- Karnofsky DA, Burchenal JH. The clinical evaluation of chemotherapeutic agents in cancer. In: MacLeod CM, editor. *Evaluation of chemotherapeutic agents*. New York: Columbia Univ Press; 1949. p. 191–205.
- Kenis C, Bron D, Libert Y, Decoster L, Van Puyvelde K, Scalliet P, Cornette P, Peppersack T, Luce S, Langenaeken C, Rasschaert M, Allepaerts S, Van Rijswijk R, Milisen K, Flamaing J, Lobelle JP, Wildiers H. Relevance of a systematic geriatric screening and assessment in older patients with cancer: results of a prospective multicentric study. *Ann Oncol*. 2013;24(5):1306–12.
- Kennedy VE, Olin RL. Haematopoietic stem-cell transplantation in older adults: geriatric assessment, donor considerations, and optimisation of care. *Lancet Haematol*. 2021;8(11):e853–61.
- Kruizenga HM, Seidell JC, de Vet HC, Wiersma NJ, van Bokhorst-Schueren MA. Development and validation of a hospital screening tool for malnutrition: the Short Nutritional Assessment Questionnaire (SNAQ). *Clin Nutr*. 2005;24:75–82.
- Lam WY, Fresco P. Medication adherence measures: an overview. *Biomed Res Int*. 2015;2015:217047. <https://doi.org/10.1155/2015/217047>.
- Mamdani H, Santos CD, König H. Treatment of acute myeloid leukemia in elderly patients-a therapeutic dilemma. *J Am Med Dir Assoc*. 2016;17(7):581–7.
- Mahoney FI, Barthel DW. Functional evaluation: the Barthel Index. *Md State Med J*. 1965;1461–5
- Mor V, Laliberte L, Morris JN, Wiemann M. The Karnofsky performance status scale. *Cancer*. 1984;2002–7.
- National Cancer Institute. MDS, median age 71 years, Sekeres MA. The epidemiology of myelodysplastic syndromes. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2003;24(2):287–94.
- Pallis AG, Wedding U, Lacombe D, Soubeyran P, Wildiers H. Questionnaires and instruments for a multidimensional assessment of the older cancer patient: what clinicians need to know? *Eur J Cancer*. 2010;46:1019–25.
- Palumbo A, Anderson K. Multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2011;364:1046–60. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1011442>.
- Palumbo A, Brinchen S, Mateos MV, Larocca A, Facon T, Kumar SK, Offidani M, McCarthy P, Evangelista A, Lonial S, Zweegman S, Musto P, Terpos E, Belch A, Hajek R, Ludwig H, Stewart AK, Moreau P, Anderson K, Einsele H, Durie BG, Dimopoulos MA, Landgren O, San Miguel JF, Richardson P, Sonneveld P, Rajkumar SV. Geriatric assessment predicts survival and toxicities in elderly myeloma patients: an International Myeloma Working Group report. *Blood*. 2015;125(13):2068–74.
- Posma ER, van Weert JC, Jansen J, Bensing JM. Older cancer patients' information and support needs surrounding treatment: an evaluation through the eyes of patients, relatives and professionals. *BMC Nurs*. 2009;8:1.
- Puts MT, Tu HA, Tourangeau A, Howell D, Fitch M, Springall E, Alibhai SM. Factors influencing adherence to cancer treatment in older adults with cancer: a systematic review. *Ann Oncol*. 2014;25(3):564–77.
- Randall J, Keven K, Atli T, Ustun C. Process of allogeneic hematopoietic cell transplantation decision making for older adults. *Bone Marrow Transplant*. 2016;51(5):623–8.
- Saliba D, Elliott M, Rubenstein LZ, Solomon DH, Young RT, Kamberg CJ, Roth C, MacLean CH, Shekelle PG, Sloss EM, Wenger NS. The vulnerable elders survey: a tool for identifying vulnerable older people in the community. *J Am Geriatr Soc*. 2001;49: 1691–9.
- Sattar S, Alibhai SM, Wildiers H, Puts MT. How to implement a geriatric assessment in your clinical practice. *Oncologist*. 2014;19(10):1056–68.
- Scheepers ERM, Vondeling AM, Thielen N, van der Griend R, Stauder R, Hamaker ME. Geriatric assessment in older patients with a hematologic malignancy: a systematic review. *Haematologica*. 2020;105(6):1484–93.
- Schenker Y, Fernandez A, Sudore R, Schillinger D. Interventions to improve patient comprehension in informed consent for medical and surgical procedures: a systematic review. *Med Decis Mak*. 2011;31(1):151–73.
- Sekeres MA. The epidemiology of myelodysplastic syndromes. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2010;24(2):287–94.
- Sheikh JA, Yesavage JA. Geriatric Depression Scale (GDS): recent findings and development of a shorter version. In: Brink TL, editor. *Clinical gerontology: a guide to assessment and intervention*. New York: Howarth Press; 1986.
- Siegel RL, Miller KD, Jemal A. *Cancer statistics, 2015*. *CA Cancer J Clin*. 2015;65:5–29.
- Smith A, Howell D, Patmore R, Jack A, Roman E. *Br J Cancer*. 2011;105(11):1684–92.



- Sorrer ML, Maris MB, Storb R, Baron F, Sandmaier BM, Maloney DG, Storer B. Hematopoietic cell transplantation (HCT)-specific comorbidity index: a new tool for risk assessment before allogeneic HCT. *Blood*. 2005;106(8):2912–9.
- Soubeyran P, Bellera C, Goyard J, et al. Validation of the G8 screening tool in geriatric oncology: the ONCODAGE project. *J Clin Oncol*. 2011;29(Suppl):9001.
- Stratton RJ, Hackston A, Longmore D, Dixon R, Price S, Stroud M, et al. Malnutrition in hospital outpatients and inpatients: prevalence, concurrent validity and ease of use of the “malnutrition universal screening tool” (“MUST”) for adults. *Br J Nutr*. 2004;92(5):799–808.
- Valentijn SA, van Boxtel MP, van Hooren SA, Bosma H, Beckers HJ, Ponds RW, Jolles J. Change in sensory functioning predicts change in cognitive functioning: results from a 6-year follow-up in the maastricht aging study. *J Am Geriatr Soc*. 2005;53(3):374–80.
- Van Cleave JH, Kenis C, Sattar S, Jabloo VG, Ayala AP, Puts M. A research agenda for gero-oncology nursing. *Semin Oncol Nurs*. 2016;32(1):55–64.
- Williams AM, Zent CS, Janelins MC. What is known and unknown about chemotherapy-related cognitive impairment in patients with haematological malignancies and areas of needed research. *Br J Haematol*. 2016;174(6):835–46.
- WHO. Definition of an older or elderly person. Geneva: World Health Organisation; 2010. <http://www.who.int/healthinfo/survey/ageingdefnolder/en/index.html>. Accessed 14 April 2017.

**Open Access** Este capítulo cuenta con una licencia según los términos de la Creative Commons Attribution 4.0 International License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), que permite usar, compartir, adaptar, distribuir y reproducir en cualquier medio o formato, siempre y cuando se mencione debidamente al autor o autores originales y la fuente, incluya un enlace a la licencia Creative Commons e indique si se han realizado cambios.

Las imágenes u otros materiales de terceros presentes en este capítulo se incluyen en la licencia de Creative Commons del capítulo, a menos que se indique lo contrario en una mención al material. Si el material no se incluye en la licencia de Creative Commons del capítulo y su uso previsto no está permitido por la normativa legal o excede el uso permitido, deberá obtener el permiso directamente del titular de los derechos de autor.



# Complicaciones tempranas y agudas y principios de la atención de enfermería del TPH

# 10

Elisabeth Wallhult, Michelle Kenyon y Barry Quinn

## Resumen

Por lo general, el trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) incluye protocolos preparatorios o de acondicionamiento que contienen combinaciones de quimioterapia o radioterapia y, en ocasiones, inmunoterapia. Estos protocolos, así como otros tratamientos previos y posteriores al TPH, como los fármacos inmunosupresores para prevenir la enfermedad de injerto contra receptor (EICR) (véase el capítulo 11), pueden afectar a los órganos y tejidos del paciente y causar complicaciones tanto tempranas como a largo plazo. En el campo en evolución de los tratamientos con progenitores hematopoyéticos, algunas complicaciones que tradicionalmente se habían considerado complicaciones tempranas, ahora, debido a los cambios en los protocolos preparativos y la elección de la fuente de progenitores hematopoyéticos, a veces se observan más adelante en el entorno ambulatorio postrasplante. Las complicaciones tratadas en este capítulo suelen producirse en los 100 días posteriores al TPH y, por tanto, se clasifican como complicaciones tempranas. Dos de las complicaciones tempranas más frecuentes

son complicaciones bucales/mucositis y sepsis. Aquí también se cubren otras complicaciones relativamente infrecuentes: cistitis hemorrágica (CH), síndromes de daño endotelial, incluido el síndrome de prendimiento del injerto (SP), síndrome de neumonía idiopática (IPS), hemorragia alveolar difusa (HAD), microangiopatía trombótica (MAT) y síndrome de obstrucción sinusoidal/enfermedad venooclusiva (SOS/EVO). Para todas las complicaciones, se presentan recomendaciones para la prevención y principios para la atención de enfermería, ya que la supervisión cuidadosa de enfermería y la intervención y la atención rápidas pueden influir en la morbilidad de los pacientes.

## Palabras clave

Complicaciones bucales · Mucositis · Sepsis · Cistitis hemorrágica · SOS/EVO · Síndromes de daño endotelial

## 10.1 Cuidado bucal durante el trasplante

### 10.1.1 Introducción

Consciente de los avances progresivos dentro del campo del trasplante de progenitores hematopoyéticos, con el objetivo de mejorar la supervivencia y la calidad de vida de las personas, el enfoque correcto y coherente para tratar los problemas de cuidado bucal sigue siendo un reto en muchos centros de trasplante (Quinn *et al.*, 2021). Existen numerosas pruebas que demuestran que, en lugar de adoptar un enfoque proactivo para este aspecto de la atención, muchos equipos de trasplantes simplemente reaccionan a las complicaciones orales una

E. Wallhult  
Section of Hematology and Coagulation, Department of Medicine, Sahlgrenska University Hospital, Gotemburgo, Suecia  
Correo electrónico: [elisabeth.wallhult@vregion.se](mailto:elisabeth.wallhult@vregion.se)

M. Kenyon (✉)  
Department of Haematological Medicine, King's College Hospital NHS Foundation Trust, Londres, Reino Unido  
Correo electrónico: [michelle.kenyon@nhs.net](mailto:michelle.kenyon@nhs.net)

B. Quinn  
Woking and Sam Beare Hospices, Surrey, Reino Unido  
Correo electrónico: [Barry.Quinn@qub.ac.uk](mailto:Barry.Quinn@qub.ac.uk)

© El/Los autor(es) 2023

M. Kenyon, A. Babic (eds.), *The European Blood and Marrow Transplantation Textbook for Nurses*, [https://doi.org/10.1007/978-3-031-23394-4\\_10](https://doi.org/10.1007/978-3-031-23394-4_10)

vez que se producen con una metodología anecdótica y a veces poco consistente (Quinn *et al.*, 2019). Los problemas y daños bucales pueden ser temporales o permanentes, lo que puede afectar considerablemente a la salud de la persona y suponer una carga sustancial para los limitados recursos sanitarios. Sin embargo, las complicaciones orales no siempre son inevitables y se puede hacer mucho para reducir o minimizar la gravedad de los síntomas adoptando un enfoque más proactivo en este aspecto de la atención (Hannen *et al.*, 2017). Trabajar como un equipo multidisciplinar con el paciente en el centro de la atención y el plan de tratamiento y la detección temprana de problemas y tratamientos posibles y efectivos pueden ayudar a reducir los problemas bucales y evitar interrupciones del tratamiento al tiempo que se maximiza la seguridad y el confort del paciente (National Cancer Institute 2013).

### 10.1.2 Mucositis oral (MO)

La mucositis oral (MO) ha sido definida por Al-Dasoogi *et al.* (2013) y otros como la inflamación de la membrana mucosa, caracterizada por ulceración, que puede provocar dolor, dificultades para tragar y deterioro de la capacidad para hablar. La lesión de la mucosa causada por la MO es un caldo de cultivo para las infecciones y pone al paciente gravemente inmunosuprimido en el contexto del TPH en riesgo de sepsis y septicemia (Quinn *et al.*, 2020). Sin embargo, la MO no es la única complicación bucal observada en el contexto del trasplante (tabla 10.1), y la mayoría de los pacientes que se someten a un TPH autólogo y alogénico experimentarán cambios en su cavidad oral (Quinn *et al.*, 2016, 2021). Con el creciente uso de tratamientos farmacológicos dirigidos y enfoques en el contexto del cáncer y la hematología, los problemas en la cavidad oral aumentarán y se convertirán en un reto cada vez mayor (Quinn *et al.*, 2020; ESMO 2017).

Las complicaciones bucales del TPH (tabla 10.1) conducen a dificultades para comer, dormir y hablar, así como a una reducción de la calidad de vida.

### 10.1.3 Principios clave del tratamiento

Todas las estrategias de tratamiento dirigidas a mejorar la atención bucal siguen dependiendo de

**Tabla 10.1** Complicaciones bucales del TPH

Mucositis oral	Halitosis
Xerostomía	Hemorragia
Infecciones bucales	Labios secos
Enfermedad de injerto contra receptor oral	Dolor
Úlcera	Caries
Trismo	Osteonecrosis
Alteraciones del gusto	Fibrosis

Quinn *et al.* (2019, 2021)

cuatro principios clave: evaluación precisa de la cavidad oral, plan de atención individualizado, inicio de medidas preventivas oportunas y tratamiento correcto (Quinn *et al.*, 2020). El proceso de evaluación debe comenzar antes de iniciar el tratamiento con la determinación de todos los riesgos del paciente con mayor probabilidad de daño bucal (tabla 10.2). Cada paciente debe ser evaluado en relación con los factores de riesgo que puedan ponerle en mayor riesgo de padecer complicaciones bucales durante el tratamiento.

Los pacientes que se encuentren a punto de iniciar cualquier tratamiento hematológico deben someterse a una evaluación dental por parte de un especialista (Elad *et al.*, 2015). El objetivo es establecer el estado general de salud bucal e identificar y gestionar la fuente existente o potencial de infección, traumatismo o lesión. Cuando sea posible, cualquier problema dental detectado debe corregirse antes de iniciar la pauta de tratamiento. Se debe realizar una evaluación inicial adicional de la mucosa oral lo más cerca posible de la administración de la primera dosis de tratamiento (tabla 10.3). La cavidad oral debe ser evaluada por profesionales sanitarios formados utilizando un sistema de clasificación reconocido para garantizar una supervisión y un mantenimiento de registros precisos. La herramienta elegida debe contener elementos tanto objetivos como subjetivos. La evaluación debe incluir cambios en la mucosa oral, la presencia o ausencia de dolor y el estado nutricional del paciente (Quinn *et al.*, 2019). Deben realizarse evaluaciones diariamente durante el proceso de TPH y a intervalos regulares después del tratamiento para controlar las complicaciones. Algunos pacientes necesitarán un seguimiento dental regular después del tratamiento. Se puede animar a los pacientes a que evalúen su boca utilizando instrumentos de medida informados por el propio paciente y a que notifiquen al equipo

de trasplantes cualquier cambio que observen o experimenten (Gussgard *et al.*, 2014).

**Tabla 10.2** Factores de riesgo de daño bucal

Problemas bucales/dentales preexistentes	Antecedentes de consumo de alcohol o tabaco
Tratamientos previos	Nutrición e hidratación deficitaria
Comorbilidades	Alimentación de soporte (nasogástrica, PEG, GRP)
Pacientes de edad avanzada y mujeres (con mayor riesgo de daño bucal)	Tratamientos de soporte (diuréticos opiáceos, sedantes, oxigenoterapia) que pueden causar sequedad de la mucosa

**Tabla 10.3** Criterios de evaluación bucal inicial

Inspección de la cavidad oral
Equipamiento médico: buena fuente de luz, guantes, depresor de la lengua y gasa seca
Asegúrese de que el paciente se encuentra en una posición cómoda
Utilice un instrumento de evaluación válido y fiable que sea fácil de interpretar
Zonas bucales que deben evaluarse (mejillas, labios, paladar blando, suelo de la boca, lengua)

### 10.1.4 Cuidado de la cavidad oral

El cuidado de la cavidad oral es fundamental para ayudar a prevenir o reducir las complicaciones bucales durante el tratamiento y después de este (British Dental Health Foundation, 2021). El equipo de cuidado bucal en el entorno del TPH incluye a profesionales dentales, dietistas, enfermeras, médicos y farmacéuticos. El apoyo proporcionado por el equipo junto con una buena comunicación y el paciente como centro de todos los planes de atención es esencial para mantener la salud bucodental del paciente. A todos los pacientes se les deben dar instrucciones claras y se les debe animar a mantener una buena higiene bucal. La educación también debe incluir posibles complicaciones bucales para permitir a los pacientes identificarlas y notificarlas de manera temprana (British Dental Health Foundation, 2021; Quinn *et al.*, 2019). Todos los pacientes deben recibir información por escrito, así como instrucciones verbales, sobre el cuidado bucal como parte de la prevención y el tratamiento de los cambios orales.

Una buena nutrición es vital para ayudar a combatir las infecciones, mantener la integridad de la mucosa, mejorar la reparación del tejido de la

mucosa y reducir la exacerbación de la mucositis existente. Deben abordarse los problemas que pueden afectar a la nutrición, como la pérdida del apetito, las alteraciones del gusto y la disfagia. Hay ciertos alimentos que pueden dañar la mucosa oral, como son alimentos irregulares, afilados y duros, y deben evitarse. Los alimentos picantes, muy salados y ácidos pueden causar irritación de la mucosa, pero algunos pacientes pueden preferirlos o tolerarlos.

El cepillado de dientes, encías y lengua debe realizarse de dos a cuatro veces al día preferiblemente después de las comidas y antes de acostarse (British Dental Health Foundation 2021; Peterson *et al.*, 2015). Se recomienda un cepillo de dientes de cerdas blandas (manual o eléctrico) para evitar lesiones en la mucosa oral y debe enjuagarse bien con agua después de cada uso. Si la boca les duele o los pacientes no pueden abrir completamente la boca, se pueden usar esponjas orales blandas, pero con precaución. Para evitar infecciones, el cepillo de dientes debe guardarse con el cabezal hacia arriba y no sumergirse en solución desinfectante. También se debe revisar para detectar indicios de colonización fúngica/bacteriana. Para proteger el esmalte, se debe utilizar pasta de dientes no abrasiva que contenga fluoruro en dosis altas (Quinn *et al.*, 2021).

La limpieza interdental diaria con cepillos puede reducir la formación de placa entre los dientes (Sambunjak *et al.*, 2011). Sin embargo, el uso de limpiadores interdetales debe utilizarse con precaución en pacientes con trombocitopenia o trastornos de la coagulación. Después de cada comida, se deben enjuagar las prótesis. Al menos dos veces al día debe realizarse una limpieza exhaustiva mediante un cepillado con agua y jabón. Las prótesis deben limpiarse, secarse y almacenarse en un recipiente cerrado durante la noche (Duyck *et al.*, 2013).

El objetivo de utilizar colutorios puede incluir higiene bucal, prevención/tratamiento de infecciones, humectación de la cavidad oral o alivio del dolor. Como mínimo para mantener la boca limpia, se recomienda hacer gárgaras y enjuagues con solución salina normal (NaCl al 0,9 %) o agua salada al menos cuatro veces al día (Lalla *et al.*, 2014; Quinn *et al.*, 2019). Algunos pacientes necesitarán ayuda; puede ser necesario que los profesionales sanitarios realicen/complementen los cuidados bucales mediante el enjuague con solución salina normal (NaCl al 0,9 %) (Elad *et al.*, 2015), con o sin succión.

Se pueden utilizar lubricantes, bálsamo labial o crema labial para humedecer los labios. Los pacientes deben mantener una hidratación adecuada y beber agua con frecuencia para mantener la boca húmeda. Hay varios factores que podrían contribuir a la sequedad, como la oxigenoterapia y los medicamentos de cuidados de soporte (p. ej., antidepresivos, antihistamínicos, sedantes y opioides). Para mantener la mucosa oral hidratada, puede ser útil beber sorbos o pulverizar agua de forma regular. Se puede utilizar un aerosol de solución salina y colutorio, así como un sustituto de la saliva. Existen indicios anecdóticos de que los trozos de piña fresca también pueden ayudar a estimular la saliva, pero deben utilizarse con precaución, ya que su acidez podría irritar la mucosa oral y afectar a los dientes (Lalla *et al.*, 2014).

### 10.1.5 Prevención de daños bucales

La elección de las pautas de prevención debe tener en consideración las intervenciones basadas en la evidencia y la opinión de expertos, en colaboración con el paciente individual y teniendo en cuenta el riesgo potencial de daño bucal, que puede incluir lo siguiente (adaptado Quinn *et al.*, 2020):

- Educar al paciente y fomentar la autonotificación de cualquier cambio bucal.
- Higiene bucal al menos dos veces al día, incluida la realización de gárgaras para eliminar cualquier residuo no deseado.
- Limpieza interdental.
- Crema dental/espuma/gel/cubeta con fluoruro a dosis altas.
- Enjuague con cloruro sódico/agua salada al 0,9 %.
- Apoyo nutricional temprano.
- Crioterapia/succión de fragmentos de hielo durante la infusión de melfalán.
- Considerar colutorios (Caphosol®, Benzydamine®).
- Considerar protectores de la mucosa/enjuagues de barrera autorizados para su uso como medida preventiva/analgésico (Mugard®, Episil®).
- Profilaxis antiinfecciosa.
- Palifermina.
- Tratamiento con láser de bajo nivel.

### 10.1.6 Profilaxis antiinfecciosa

Aunque una buena higiene bucal es fundamental, se recetarán tratamientos antimicóticos y antivirales para reducir las infecciones en pacientes en el contexto de hematología y trasplante. Los pacientes deben recibir un agente antifúngico administrado por vía oral o intravenosa. También se debe administrar profilaxis antiviral. La elección del fármaco dependerá de las políticas/directrices locales.

### 10.1.7 Tratamiento de las complicaciones bucales

Todos los planes de tratamiento deben basarse en la clasificación del daño bucal y en los informes de los pacientes. Pueden incluir lo siguiente.

#### 10.1.7.1 Mucositis leve/moderada

Una vez que se desarrolla el daño bucal, los pacientes deben recibir apoyo para continuar con el cuidado bucal, y se puede aumentar la frecuencia del enjuague bucal. El objetivo es mantener las superficies bucales limpias y húmedas (Elad *et al.*, 2014). El equipo debe considerar los protectores de la mucosa para evitar más daños y proporcionar comodidad a la cavidad oral (Quinn *et al.*, 2019).

El equipo debe comprobar si hay infecciones bucales, recoger una muestra de la zona sospechosa y tratarla adecuadamente. Puede ser necesaria una revisión del tratamiento antifúngico, local o sistémico (ESMO, 2017; Watson *et al.*, 2011).

Deben evaluarse los requisitos alimenticios y evitarse los alimentos que causan molestias. Deben controlarse los problemas de deglución, la desnutrición y la pérdida de peso, y los pacientes deben recibir apoyo/asesoramiento. Deben evaluarse los ajustes en la consistencia de los alimentos, los métodos de ingesta, la fortificación de los alimentos y los métodos de ingesta, y debe ofrecerse apoyo y educación a los pacientes. Se debe considerar el uso de bebidas suplementarias o de alimentación por PEG (por sus siglas en inglés), GRP (gastrostomía radiológica percutánea) o nasogástrica (Quinn *et al.*, 2019). Se debe evaluar la ingesta de líquidos del paciente y se debe monitorizar continuamente la vía de administración de la analgesia.

Cada paciente necesitará medicación adecuada para el dolor, incluida la analgesia tópica y sistémica como paracetamol, codeína, enjuagues con morfina, colutorio con bencidamina, trimecaína y lidocaína. Se debe ofrecer a los pacientes información sobre el uso y los posibles efectos secundarios, incluido el entumecimiento de la mucosa oral.

### 10.1.7.2 Mucositis grave

Se debe considerar un aumento de la medicación contra el dolor y el apoyo nutricional. Es posible que el equipo que trabaja con el paciente desee considerar un aumento de los enjuagues bucales y el cuidado bucal. Cuando el daño bucal aparece y progresa, se requiere una vigilancia estrecha y más apoyo para el paciente.

Un aspecto importante de la atención es proporcionar comodidad bucal, ayudando así al paciente a continuar con la ingesta de alimentos y líquidos, y permitir el sueño y el descanso.

Para las complicaciones bucales, se puede intensificar el uso de analgésicos tópicos. Aunque no hay evidencia suficiente de que muchos productos reduzcan la gravedad del daño bucal, muchos productos pueden proporcionar comodidad al paciente. Las instituciones sanitarias pueden ofrecer al equipo médico una gama de colutorios para seleccionar el más adecuado para la situación clínica y que los pacientes prueben cuál funciona mejor en su caso. El uso de colutorios, geles tópicos o películas puede considerarse individualmente. Se puede utilizar cualquiera que presente una seguridad y experiencias positivas suficientes: Caphsol®, Mugard®, Oralife®, Gelclair® y Episil® son solo algunos de los productos disponibles en el mercado. Generalmente se acepta que no se recomienden sustancias antibacterianas tópicas.

En cuanto a la medicación sistémica contra el dolor, es útil observar un aumento progresivo, con el objetivo de que el paciente deje de sentir dolor en un plazo de 24 horas. Puede ser útil controlar la eficacia de la medicación contra el dolor con herramientas de evaluación del dolor (Watson *et al.*, 2011). Las instituciones deben seguir un patrón estandarizado de analgésicos siguiendo las recomendaciones cuando proceda. En caso de mucositis grave, debe considerarse el uso de opiáceos con la vía de administración óptima. La mejor vía de administración depende de la persona y de los factores del entorno y puede ser oral, subcutánea, intravenosa o transdérmica con parches. Los pacientes pueden requerir una

combinación de fármacos de liberación lenta y de acción rápida. Debe considerarse la analgesia controlada por el paciente. La vigilancia estrecha debe incluir el alivio del dolor y cualquier posible efecto secundario, e incluir a miembros de la familia puede resultar útil para obtener una visión más amplia de cómo se maneja el paciente fuera de la unidad de tratamiento (Quinn *et al.*, 2021; Watson *et al.*, 2011).

## 10.1.8 Tratamiento de complicaciones bucales específicas

### 10.1.8.1 Hemorragia por MO

Debe continuarse haciendo gárgaras. El ácido tranexámico se ha utilizado ampliamente en la cirugía oral, y puede ser conveniente realizar gárgaras/enjuagues enérgicos con ácido tranexámico (500 mg) como colutorio (Quinn *et al.*, 2020; Watson *et al.*, 2011).

### 10.1.8.2 Xerostomía (boca seca)

Como esto puede deberse a la medicación concomitante o aumentar por la acción de esta, se necesita una revisión de la medicación del paciente y, si es posible, realizar ajustes. Se debe animar a los pacientes a aumentar la ingesta de líquidos a sorbos. Se debe considerar la posibilidad de utilizar saliva artificial, soluciones viscosas y geles para proteger y humedecer la mucosa; se debe asesorar a los pacientes sobre la aplicación correcta. En la xerostomía crónica relacionada con la radioterapia, se puede usar pilocarpina.

### 10.1.8.3 Lesiones aftosas

Puede observarse la presencia de lesiones aftosas derivadas de algunos de los tratamientos dirigidos más recientes. Al principio pueden parecerse a las úlceras, pero se reconocen por la presencia de una especie de "halo". Estas lesiones no deben tratarse como úlceras y pueden requerir el uso tópico de un gel de dexametasona (Hannen *et al.*, 2017).

### 10.1.8.4 Trismo (espasmo de los músculos maxilares)

Este es un efecto secundario observado durante y después de la radioterapia en dosis altas. Se debe recomendar realizar ejercicios que ayuden a mejorar la situación y el equipo puede considerar la utilización de dispositivos mecánicos para ayudar a aliviar el problema.



### 10.1.8.5 Enfermedad de injerto contra receptor (EICR)

El daño bucal puede ser una característica distintiva de la enfermedad de injerto contra receptor (EICR) tras un trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos y la presencia de placas liquenoides hiperqueratósicas (signo diagnóstico), gingivitis, mucositis, eritema, dolor, xerostomía y úlceras pueden indicar EICR. Shorrer *et al.* (2014) sugieren que se usen soluciones de dexametasona u otros corticoesteroides como tratamiento de primera línea; la segunda línea puede incluir soluciones de corticoesteroides en combinación con otros fármacos inmunosupresores.

### 10.1.9 Atención posterior al tratamiento y seguimiento

El daño bucal en hematología y TPH requerirá varias semanas/meses y, en algunos casos, años para curarse, y los pacientes necesitan apoyo y atención continuados durante este periodo. Deberá continuar el asesoramiento y el apoyo de profesionales sanitarios debidamente cualificados durante todo el periodo. El apoyo para controlar los efectos secundarios, incluidos el dolor y la reducción gradual de la analgesia es extremadamente importante. Los efectos secundarios crónicos pueden incluir caries, trismo, fibrosis, linfedema, xerostomía crónica y dolor crónico, y requerirán un tratamiento cuidadoso y que los equipos de hematología y odontología colaboren más estrechamente (Quinn *et al.*, 2021). Todos los pacientes deben ser evaluados individualmente y deben recibir la atención y el tratamiento adecuados. Se debe planificar y supervisar la atención de seguimiento para abordar las complicaciones a largo plazo y tardías.

### 10.1.10 Conclusión

Los principios que aquí se presentan están pensados para servir de apoyo y de ninguna manera deben reemplazar la toma de decisiones clínicas relacionadas con el paciente y la situación clínica en particular. Dependiendo de la gravedad de las complicaciones bucales y del impacto en el paciente, el equipo tendrá que revisar el plan de atención.

## 10.2 Sepsis y principios de la atención

### 10.2.1 Introducción

Es bien conocido el mayor riesgo de infecciones en pacientes sometidos a trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH), y la infección es una de las principales causas de morbimortalidad. Los pacientes con TPH tienen un riesgo especial, sobre todo durante el periodo neutropénico posterior al tratamiento de acondicionamiento. En los pacientes con TPH, los signos y síntomas de sepsis pueden ser sutiles y difíciles de reconocer debido a la neutropenia u otras complicaciones del procedimiento del trasplante. Se deben aplicar medidas preventivas, pero la vigilancia y la estrecha supervisión del paciente, la sólida colaboración del equipo y la acción inmediata permitirán una gestión rápida y adecuada de los pacientes sépticos.

### 10.2.2 Definición de sepsis

Existen múltiples definiciones y criterios clínicos para la sepsis. A continuación se recogen todos los términos para denominar la infección grave, en la que pueden identificarse o no bacterias en hemocultivos.

- Sepsis
- Sepsis grave
- Septicemia
- Síndrome séptico
- Shock séptico

De acuerdo con el Tercer documento internacional de consenso para la definición de sepsis y shock séptico (Sepsis-3) (Singer *et al.*, 2016), la sepsis se define como

disfunción orgánica que pone en peligro la vida, causada por una respuesta mal regulada del receptor a la infección. El shock séptico se define como un subconjunto de sepsis en el que anomalías circulatorias, celulares y metabólicas particularmente profundas aumentan sustancialmente la mortalidad.

Los avances en la fisiopatología, el tratamiento y la epidemiología de la sepsis han contribuido a comprender mejor el fenómeno.

### 10.2.3 Criterios clínicos de sepsis

Sospecha o documentación de infección y aumento agudo de SOFA  $\geq 2$  puntos.

La SOFA (evaluación secuencial de disfunción orgánica) utiliza ocho criterios para describir la gravedad de la disfunción y la insuficiencia orgánicas. Sin embargo, Singer *et al.* (2016) consideraron que los criterios positivos de qSOFA (quick SOFA) también deberían tener en cuenta una posible infección en pacientes no reconocidos previamente como infectados.

Criterios de qSOFA:

- Alteración del estado mental (puntuación GCS  $< 15$ )
- Presión arterial sistólica  $< 100$  mmHg
- Frecuencia respiratoria  $> 22$  respiraciones por min.

El shock séptico puede identificarse con un constructo clínico de sepsis con hipotensión persistente, que requiere terapia vasopresora para elevar la PAM (presión arterial media)  $\geq 65$  mmHg y el lactato  $> 2$  mmol/l a pesar de una reanimación adecuada con líquidos.

La consecuencia de la respuesta inflamatoria y la evolución de la sepsis se denominan cascada séptica y se ilustra en la fig. 10.1. La cascada séptica comienza con una respuesta inflamatoria

que causará lesión microvascular, vasodilatación e hipoxia tisular. La lesión microvascular provoca una fuga capilar que da lugar a edema, disminución de la producción urinaria, taquicardia, con un pulso saltón inicial que se debilita y aumento de la frecuencia respiratoria. La hipotensión es otro síntoma causado tanto por lesión microvascular como por vasodilatación. La vasodilatación también provocará una disminución del flujo sanguíneo renal. Posteriormente, la hipovolemia conduce a una mala perfusión tisular, lo que desencadena hipoxia tisular con metabolismo anaeróbico. En este proceso, se liberan oxígeno y lactato para su metabolismo, lo que provoca acidosis metabólica. E-learning package Sepsis and Sepsis Six (<http://sonet.nottingham.ac.uk/>)

### 10.2.4 Factores de riesgo

En la fase temprana del TPH, es decir, los primeros 100 días, los principales factores de riesgo de infecciones son (Rovira *et al.*, 2012):

- Neutropenia
- Degradación de la barrera
- Depresión de la función de los linfocitos T y B
- Presencia de enfermedad de injerto contra receptor aguda (EICRa)

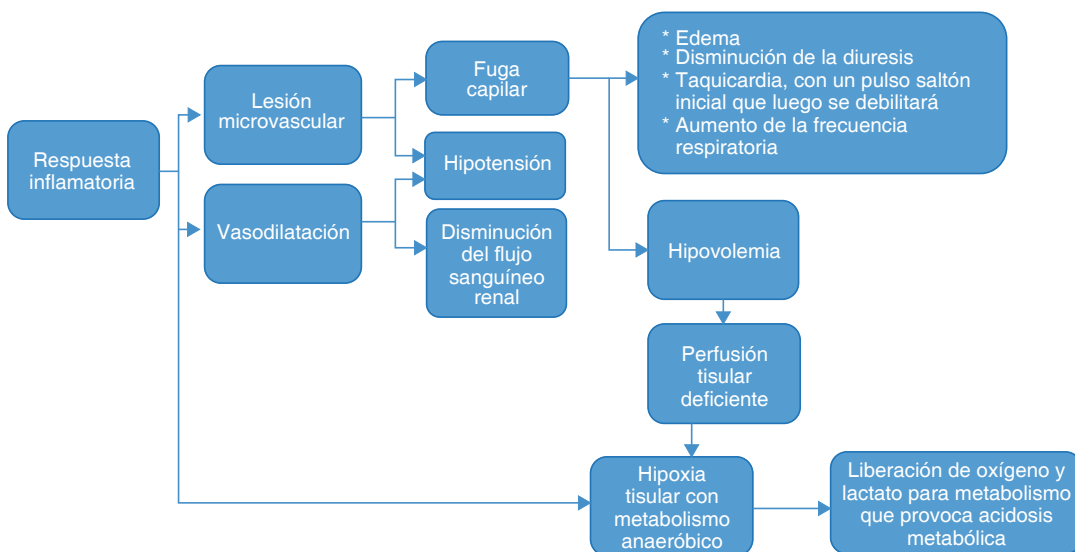


Fig. 10.1 E-learning package Sepsis and Sepsis Six 2017 (<http://www.sonet.nottingham.ac.uk/>)

#### 10.2.4.1 Neutropenia

A menudo cabe esperar un periodo de neutropenia más largo después del alotrasplante que después del autotrasplante. La fuente de progenitores hematopoyéticos también afecta a la duración del periodo neutropénico, en el que la sangre periférica (CMSP) tiene una fase neutropénica esperada de unas 2 semanas, la médula ósea (MO) de 3 semanas y la sangre del cordón umbilical (CU) de 4 semanas.

El tratamiento de acondicionamiento mieloablatoivo (AMA) causará una fase neutropénica más prolongada que el acondicionamiento de intensidad reducida (AIR).

#### 10.2.4.2 Degradación de la barrera

Cualquier degradación de la piel o de la barrera mucosa aumentará el riesgo de infección, y se produce mucositis en casi todos los pacientes trasplantados. La degradación de la piel puede estar causada, por ejemplo, por fármacos y EICRa. Los catéteres permanentes, como catéteres periféricos, catéteres centrales, sondas urinarias y sondas de pielostomía, son un posible puerto de entrada de microorganismos en el torrente sanguíneo.

#### 10.2.4.3 Inmunodeficiencia e inmunosupresión de las células T y B

El alotrasplante va seguido de una inmunodeficiencia duradera. El tratamiento de acondicionamiento puede incluir agentes depletores de linfocitos T, e incluso las pautas no mieloablativas causan linfodepleción con periodos prolongados de incompetencia inmunitaria. El tipo de donante y el grado de histocompatibilidad (coincidencia del antígeno leucocitario humano [HLA]) son otros factores que influyen en el tiempo hasta la reconstitución inmunitaria. Se precisa inmunosupresión para la profilaxis de EICR en el TPH alogénico y retrasará la reconstitución inmunitaria (Toubert, 2012). Del mismo modo, los receptores autólogos pueden verse inmunosuprimidos por su enfermedad o por el tratamiento que recibieron antes del trasplante.

#### 10.2.4.4 Presencia de enfermedad de injerto contra receptor aguda (EICRa)

La necesidad de profilaxis o tratamiento inmunosupresor para la EICR aumentará el

riesgo de infecciones. La degradación de la mucosa o de la barrera cutánea debido a la EICR puede aumentar aún más el riesgo.

#### 10.2.4.5 Mal estado general

Si el paciente no está en remisión en el momento del TPH, está físicamente frágil o desnutrido, existe un mayor riesgo de infección y sepsis. Las comorbilidades, como la diabetes y la insuficiencia renal, son otros factores de riesgo.

### 10.2.5 Estrategias para la prevención de infecciones y sepsis

El personal de enfermería desempeña un papel fundamental en la prevención y el control de las infecciones. Todos los contactos de los pacientes deben adoptar las siguientes medidas básicas de PCI:

- Higiene de manos
- Higiene respiratoria y de la tos
- EPI
- Gestión segura de los equipos de cuidado
- Gestión segura del entorno
- Gestión de la lavandería
- Gestión de los derrames de sangre y líquidos corporales
- Gestión de residuos
- Gestión de la exposición

Cada país elabora las directrices nacionales, pero los principios básicos siguen siendo los mismos. La higiene de manos es posiblemente la acción más importante para evitar infecciones adquiridas por organismos exógenos (patógenos que entran en el cuerpo del paciente desde su entorno). La higiene de manos es una forma de limpiar las manos que reduce los posibles patógenos presentes en las manos. Para tener éxito, la higiene de manos debe realizarse en el momento adecuado, con el producto adecuado, utilizando la técnica adecuada, que facilita su realización.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) describe los “momentos” en que los trabajadores deben realizar la higiene de manos:

- Antes de tocar a una persona
- Antes de un procedimiento limpio o aséptico (cuando proceda)
- Después de la exposición a sangre o líquidos corporales

- Después de tocar a una persona o de contacto significativo con su entorno

Hay otras situaciones en las que debe realizarse la higiene de manos, como:

- Después de retirar el EPI
- Después de usar el inodoro
- Entre diferentes actividades de atención con la misma persona (como alimentarla, ayudarlo con el aseo)
- Después de limpiar o manipular residuos
- Antes y después de manipular alimentos

(Fuente consultada el 09/10/2022 <https://www.gov.uk/government/publications/infection-prevention-and-control-in-adult-social-care-settings/infection-prevention-and-control-resource-for-adult-social-care>).

El personal clínico debe llevar un uniforme limpio y de manga corta. Se recomienda el aislamiento protector o inverso durante la fase neutropénica, y el paciente no debe estar en contacto con ningún miembro del personal o visitantes con síntomas de infección.

Para la prevención de infecciones endógenas (el paciente está expuesto a su propia flora microbiana), las acciones más importantes son la higiene bucal y el cuidado de la piel, para mantener la barrera mucosa y cutánea, y el uso de antibióticos profilácticos. El manejo correcto de cualquier catéter permanente es una responsabilidad de enfermería clave en el control de infecciones.

Otras áreas en las que se pueden prevenir infecciones son la calidad del aire y del agua, la higiene alimentaria y la limpieza ambiental, incluido el equipamiento médico. Para obtener orientaciones más detalladas sobre el control de infecciones, véase el capítulo 7.

El *screening* sistemático de infecciones por cultivos bacterianos o fúngicos, es decir, sangre, orina, heces, exudado de nasofaringe y lugar de inserción del catéter central y análisis galactomanano en suero, puede permitir la identificación y la implantación tempranas de terapia, aunque el beneficio de dichas rutinas puede ser discutible (Nesher *et al.*, 2014; Mikulska, 2019). El control periódico mediante análisis de sangre como hemograma completo, electrolitos, urea o creatinina y proteína C reactiva (PCR) puede ayudar a detectar cualquier cambio que pueda indicar una infección.

En la mayoría de los pacientes con TPH se utilizarán antibióticos profilácticos, p. ej., fluoroquinolonas y medicamentos antimicóticos y antivirales, al menos durante la fase neutropénica (Martino, 2019).

## 10.2.6 Diagnóstico y tratamiento

El reconocimiento y el tratamiento tempranos son vitales para un resultado satisfactorio de la sepsis. La temperatura, el pulso, la presión arterial, las respiraciones y la saturación (constantes vitales) se deben monitorizar con frecuencia. Los signos de infección no siempre son evidentes, pero si el paciente tiene una temperatura  $\geq 38,0$  °C, se deben tomar cultivos, iniciar o aumentar la administración de antibióticos i.v. y líquidos i.v. e iniciar la oxigenoterapia. El objetivo es siempre iniciar el *tratamiento antibiótico en el plazo de 1 hora* desde la detección de la fiebre (Swedish “Pro Sepsis” Programme Group Sepsis, 2015). Esto se conoce a veces como “la hora de oro” (o “tiempo desde la llegada al hospital hasta recibir tratamiento” para los pacientes ingresados procedentes de fuera del hospital) y es el periodo más crítico en la supervivencia del paciente a la sepsis.

Reconocer la sepsis puede suponer un reto en los pacientes con TPH durante el período inmediatamente postrasplante, en el que a menudo hay una gran cantidad de síntomas, pero también después del alta, en el entorno ambulatorio, ya que algunos síntomas son bastante inespecíficos. Aparte de la fiebre, escalofríos o rigidez, sentirse mal o diferente (sin explicación clara), los cambios en el comportamiento o los cambios en el estado mental, la sensación de desmayo o los cambios en el tono de la piel pueden indicar sepsis. Se puede observar un aumento de la frecuencia respiratoria incluso si la saturación es normal. Puede observarse un aumento del pulso y una disminución de la presión arterial. Algunos pacientes pueden no desarrollar fiebre, y la hipotermia, es decir,  $<36$  °C, también pueden ser un signo de sepsis. Si un paciente ambulatorio con síntomas que podrían estar relacionados con la sepsis notifica una temperatura corporal normal, debe comprobarse de nuevo en el centro sanitario con un termómetro fiable y un método correcto. La diarrea y los vómitos se observan con frecuencia en la sepsis, pero pueden confundirse fácilmente con gastroenteritis, mucositis o enfermedad de

injerto contra receptor aguda (EICRa). El dolor difuso o local, p. ej., en el abdomen, es frecuente. Las caídas suelen ser con frecuencia secundarias a una sepsis, especialmente en los pacientes de edad avanzada. Cualquiera de estos índices necesita una evaluación rápida y exhaustiva.

El concepto de “*Sepsis Six*” se ha desarrollado como guía para priorizar las intervenciones y ofrecer un paquete de reanimación en pacientes en los que se sospecha sepsis (Daniels *et al.*, 2011).

1. Oxigenoterapia
2. Hemocultivos
3. Antibióticos i.v.
4. Reanimación con líquidos
5. Lactato en suero
6. Evaluar la cantidad de orina (diuresis) (puede requerir sondaje)

Cuando se sospecha de sepsis, deben realizarse todos los cultivos antes de comenzar con los antimicrobianos, si es posible (Rhodes *et al.*, 2017). Las muestras para cultivo deben recogerse de catéteres centrales, heridas, nasofaringe, orina y heces. También es prudente considerar el catéter i.v. periférico como posible fuente de infección. A pesar de la práctica convencional de recoger hemocultivos en un pico de fiebre con el fin de aumentar las posibilidades de detectar bacteriemia, hasta el momento no hay datos que respalden este principio (Kee *et al.*, 2016). Las pruebas podrían incluir la virología de la reacción en cadena de la polimerasa (RCP) (p. ej., citomegalovirus [CMV] o virus de Epstein-Barr [VEB]) y el *screening* sistemático de hongos (p. ej., frotis oral), dependiendo de los síntomas y de la sospecha de agente microbiano. Para consultar los procedimientos de diagnóstico de infecciones del torrente sanguíneo asociadas al catéter central (CLABSI por su sigla en inglés), véase el capítulo 4. Se deben realizar análisis de laboratorio para controlar el estado de los electrolitos, la función orgánica, el hemograma y los signos de infección.

Es posible que no siempre se identifique un lugar de infección. Si se confirma una fuente de infección, o hay una sospecha fundamentada, se deben tomar las medidas pertinentes, p. ej., cuidado de las heridas o retirada de un catéter i.v. periférico con signos de tromboflebitis (Schorr *et al.*, 2014).

Al inicio del tratamiento antimicrobiano, normalmente se utiliza un antibiótico de amplio espectro. Dependiendo de los resultados de los

cultivos realizados, puede que sea necesario cambiar el fármaco elegido más adelante.

La fiebre y la infección afectarán al hemograma y con frecuencia provocarán el consumo de plaquetas; por lo tanto, puede ser necesario aumentar las transfusiones.

### 10.2.7 Consideraciones y atención de enfermería

El reconocimiento e intervención tempranos se logran mediante el control frecuente de las constantes vitales y el estado general del paciente y prestando atención a los cambios sutiles que deben notificarse rápidamente.

Como se ha descrito anteriormente, se requiere una acción inmediata ante la primera indicación de sepsis. Cuando se haya iniciado el tratamiento, se debe monitorizar al paciente continuamente para determinar el efecto del tratamiento o el empeoramiento de la afección. Esto incluye las constantes vitales, el balance hídrico, incluido el peso y la evaluación de los lugares de infección identificados o potenciales (boca, piel, cualquier catéter permanente o tunelizado, orina, heces, etc.), estado mental, signos de hemorragia, dolor y aspecto general y bienestar. La implantación de herramientas de puntuación de alerta temprana ofrece un enfoque estandarizado para la derivación a cuidados intensivos de pacientes clínicamente inestables, incluidos aquellos con sepsis (Royal College of Physicians, 2019).

Los antibióticos deben administrarse siguiendo estrictamente el calendario prescrito. Deben evitarse los antipiréticos, ya que pueden enmascarar la fiebre, pero en determinadas circunstancias, pueden usarse para aliviar las molestias y el dolor del paciente.

Los resultados de los análisis de laboratorio guiarán la necesidad de reposición de electrolitos y transfusión de hemoderivados que se pueden solicitar de forma profiláctica o en caso de hemorragia. Es posible que sea necesario repetir los cultivos para confirmar la infección o la respuesta al tratamiento. Debe administrarse oxígeno según sea necesario para garantizar una saturación adecuada (es decir,  $\geq 94\%$  u 88-92 % en los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica [EPOC]) (Royal College of Physicians, 2019). Si el estado del paciente empeora y se requiere soporte orgánico, como ventilación asistida o hemodiálisis, es posible

que el paciente tenga que estar preparado para la transferencia a la unidad de cuidados intensivos (UCI).

El apoyo extrapsicológico es importante tanto para el paciente como para la familia. Educar al paciente y al cuidador sobre la afección y las acciones tomadas o previstas evitará preocupaciones innecesarias y les permitirá alertar al personal sobre los síntomas o cambios. La información y la educación también pueden facilitar la preparación mental si la afección empeora y se necesita un nivel de atención más alto, la UCI.

Es probable que los pacientes con sepsis necesiten atención de enfermería adicional, como asistencia con el cuidado bucal y la higiene personal. Es importante asegurarse de que se satisfacen las necesidades de información, educación y apoyo del paciente y los cuidadores. En el momento del alta hospitalaria, debemos asegurarnos de que el paciente y su cuidador son conscientes de cuándo, por qué y cómo ponerse en contacto con el centro de salud o el hospital, de que tienen un termómetro para la fiebre en casa, de que saben cuándo tomar la temperatura y de que son conscientes del nivel que determina una fiebre.

## 10.3 Cistitis hemorrágica

### 10.3.1 Introducción

A veces, se observa cistitis hemorrágica (CH) en pacientes con TPH y puede causar morbilidad e incluso la muerte por sí misma o por complicaciones posteriores.

### 10.3.2 Definición

Según los términos del Diccionario del cáncer del NCI, se define como:

Una afección en la que el revestimiento de la vejiga se inflama y comienza a sangrar. La sangre se puede ver en la orina. Los síntomas incluyen dolor y sensación de quemazón al orinar, necesidad de orinar con frecuencia e incapacidad para controlar el flujo de orina. La cistitis hemorrágica puede estar causada por fármacos antineoplásicos, radioterapia, infección o exposición a sustancias químicas, como colorantes o insecticidas. (NCI Dictionary of Cancer Terms, 2022)

**Tabla 10.4** La hematuria se clasifica de la siguiente manera

Grado	Hallazgos de hematuria
I	Microscópica
II	Macroscópica
III	Macroscópica con coágulos
IV	Necesidad de instrumental para la evacuación de coágulos
	Provoca retención urinaria
	Requiere intervención quirúrgica
	También puede incluir niveles elevados de creatinina e insuficiencia renal

Droller *et al.* (1982)

La hematuria puede ser sintomática o asintomática. Puede describirse como microscópica (no visible para el ojo, pero detectada en una tira reactiva y en el microscopio) o macroscópica (orina roja o sangre o coágulos visibles) (tabla 10.4). Normalmente, se excretan aproximadamente un millón de eritrocitos diariamente en la orina. Esto es igual a uno a tres eritrocitos por campo de alta potencia (ampliación  $\times 400$ ) bajo el microscopio. La hematuria se define como la presencia anormal de sangre en la orina, es decir, más de tres eritrocitos por campo de alta potencia en el microscopio. Para confirmar que se trata de una hematuria microscópica, se necesitan dos muestras positivas en días consecutivos. La hematuria se puede detectar visualmente (macroscópica) como orina roja a niveles tan bajos como 1 ml de sangre por litro de orina. Sin embargo, la sangre visible no se corresponde necesariamente con el grado de pérdida de sangre a través de la orina. La orina roja también puede tener otras causas, que no se describirán aquí. Originariamente se clasificaba según la escala de Droller (1982), aunque más recientemente se han desarrollado y validado diversas escalas visuales en un esfuerzo por mejorar la comunicación en torno a la hematuria.

Cistitis es el término que se utiliza para describir la inflamación de la vejiga. La inflamación puede estar causada por una infección o por reacción a determinados fármacos o radioterapia.

Pueden observarse los siguientes síntomas en todos los tipos de cistitis:

- Urgencia y frecuencia urinarias.
- Quemazón o escozor al orinar o justo después.
- Dolor, disuria (dolor al orinar), dolor en la parte inferior del abdomen o suprapúbico.
- Nicturia, cuando el sueño se altera dos o más veces por la noche debido a la necesidad de orinar.



- Incontinencia urinaria.
- Sensación general de enfermedad.

### 10.3.3 Incidencia

Las incidencias notificadas de CH después del TPH oscilan entre el 5 % y el 70 %, dependiendo de los factores de riesgo y del uso de medidas preventivas o no, pero la mayoría de las publicaciones describen una incidencia entre el 5 % y el 30 %.

### 10.3.4 Patogenia

No se conoce en su totalidad la patogenia que provoca la CH, pero es probable que sea multifactorial. El inicio se observa pronto, en las 2 primeras semanas después del inicio del tratamiento de acondicionamiento, o tarde, más de 2 semanas después del TPH. El tratamiento de acondicionamiento con quimioterapia, irradiación, citopenia, infecciones víricas debidas a inmunosupresión y reacciones aloinmunitarias (inmunización por desarrollo de anticuerpos en respuesta a un antígeno, es decir, una proteína de un donante, p. ej., mediante la recepción de un TPH o transfusión) puede contribuir a la CH en el periodo postrasplante. Una mayor incidencia de CH de inicio tardío en el TPH con donantes no emparentados, pacientes de edad avanzada y pacientes con enfermedad de injerto contra receptor (EICR) y trombocitopenia respalda la conclusión de que la patogenia es multifactorial (de Padua Silva, 2010).

#### 10.3.4.1 CH relacionada con fármacos

La CH de inicio temprano suele ser un efecto directo e inmediato del tratamiento de acondicionamiento, que normalmente se produce durante o en las 48 horas posteriores al final del protocolo de acondicionamiento y es el resultado de un efecto tóxico directo de los metabolitos del fármaco y la radioterapia en la mucosa de la vejiga (Cesaro, 2019). La ciclofosfamida o la ifosfamida son la causa más frecuente de CH relacionada con fármacos. Cuando la ciclofosfamida o la ifosfamida se metabolizan en el organismo, producen un metabolito llamado acroleína. La acroleína causará toxicidad directa en el revestimiento interior de las vías urinarias, el urotelio. El grado de daño depende de la dosis

y la toxicidad puede aumentar con la radioterapia previa o concomitante y si se incluye busulfán en el protocolo de acondicionamiento junto con ciclofosfamida. El tiempo de duración de la exposición a la acroleína en la vejiga también contribuye al grado de daño. En el caso de la ciclofosfamida, la concentración máxima de metabolitos activos se alcanza después de 2-4 h de la administración oral o intravenosa. La mayor parte de la ciclofosfamida, entre el 35 y el 80 % de la dosis, se excreta en la orina como metabolitos, y hasta el 20 % se excreta como fármaco intacto (Hassan y Ljungman, 2003). En los pacientes con disminución de la función renal, especialmente en los casos graves, la disminución de la excreción renal puede provocar un aumento de los niveles plasmáticos de ciclofosfamida y sus metabolitos, lo que conduce a un aumento de la toxicidad (Cesaro, 2019).

#### 10.3.4.2 CH no relacionada con fármacos

Cuando se produce CH más de 2 semanas después del TPH, una causa frecuente en el receptor inmunosuprimido puede ser la infección vírica (Cesaro, 2019). Con frecuencia, se identifican partículas víricas en la orina de los receptores de TPH. La reactivación del poliovirus BK (VBK) es el factor de riesgo más frecuente y más consistente para la CH después de un TPH, ya que el virus está presente casi invariablemente en la orina de los pacientes con CH (Leung *et al.*, 2005). Las células uroteliales dañadas proporcionan un medio para la replicación viral. La inmunosupresión provoca la reactivación vírica y causa viruria. Sin embargo, la relación patógena exacta entre el VBK y la CH sigue siendo un enigma. Otros agentes víricos como adenovirus, citomegalovirus (CMV) y otros poliovirus similares al VBK también pueden causar CH, pero con menos frecuencia.

No se ha confirmado que la aloinmunidad posterior al injerto por ataque de las células linfoides del donante a las células uroteliales infectadas provoque CH, pero puede ser un factor potencial adicional para el desarrollo de esta complicación.

### 10.3.5 Diagnóstico

El diagnóstico de CH se confirma por la presencia de hematuria y síntomas de cistitis. Se han notificado varios factores predisponentes en el contexto del TPH (Lunde *et al.*, 2015):

- Tipo de trasplante
- Edad en el momento del trasplante
- Presencia de enfermedad de injerto contra receptor (EICR)
- Origen del donante
- Componentes e intensidad del protocolo de acondicionamiento

Para confirmar la hematuria microscópica, se necesitan dos muestras de orina positivas en días consecutivos. La infección de las vías urinarias (IVU) debe confirmarse mediante cultivo de orina para la detección de bacterias y prueba de RCP para el virus. Sin embargo, ocasionalmente el diagnóstico se obtiene tras la exclusión de causas alternativas.

### 10.3.6 Pronóstico

En la mayoría de los casos de CH inducida por quimioterapia con inicio previo al injerto y en la poliomasiviruria, la afección es autolimitante y el pronóstico es bueno. Si la viruria está causada por un adenovirus, el pronóstico es peor, con el riesgo de progresión a infección sistémica por adenovirus. En estos casos, se recomienda la intervención farmacológica temprana con fármacos antivirales, p. ej., cidofovir.

### 10.3.7 Prevención de la CH inducida por quimioterapia (ciclofosfamida/ ifosfamida)

La acción preventiva más importante es la hiperhidratación con diuresis forzada, es decir, 3 l/m<sup>2</sup>/24 h, con el objetivo de una diuresis >250 ml/h, durante y hasta el día después de la administración de un agente alquilante. Si la diuresis es insuficiente, se deben administrar diuréticos. La diuresis forzada no solo diluirá la orina, sino que acortará el tiempo de duración de la exposición a la acroleína de la vejiga y, por tanto, evitará los efectos tóxicos. Durante los días de hiperhidratación, se vigilará estrechamente al paciente para comprobar el balance hídrico, incluido el peso, a intervalos regulares. Se debe realizar y aprobar un electrocardiograma (ECG) antes de iniciar el tratamiento, y se deben comprobar las constantes vitales (tensión arterial, pulso, saturación de oxígeno y frecuencia respiratoria) a lo largo del día para

determinar la estabilidad circulatoria. Se deben obtener muestras de sangre para controlar los electrolitos y la función renal y administrar una solución electrolítica cuando sea necesario. No es infrecuente la necesidad de restitución de potasio. También se debe evaluar al paciente para detectar cualquier dolor o molestia urinaria o abdominal baja. Todas las evaluaciones mencionadas anteriormente deben realizarse al menos cada 6 horas. Informar al paciente sobre el tratamiento y los objetivos del tratamiento, así como la importancia de notificar cualquier síntoma de CH, ayudará a garantizar que se puedan aplicar sin demora las acciones adecuadas y la intervención temprana.

En el caso de los pacientes que reciben tratamientos basados en ciclofosfamida o ifosfamida, se puede utilizar el fármaco mesna (2-mercaptoetanosulfonato de sodio) como profilaxis farmacológica, aunque no se ha demostrado científicamente el beneficio adicional en el contexto del TPH en comparación con la hiperhidratación y la diuresis forzada. Mesna se une al metabolito tóxico acroleína y forma un compuesto no tóxico. Mediante acciones adicionales, mesna también reduce la formación de acroleína en la orina. El fármaco en sí presenta una toxicidad baja (Mesna Summary of Product Characteristics, 2017 (SPC) [en sueco]).

En el acondicionamiento para el TPH con ciclofosfamida, la dosis recomendada de mesna de acuerdo con el Resumen de las características del producto (RCP) es del 20 % de la dosis de ciclofosfamida, y la primera dosis de mesna debe administrarse inmediatamente antes de la ciclofosfamida. Las dosis posteriores se administrarán 3, 6, 9 y 12 h después de la administración de ciclofosfamida (lo que supone un total del 120 % de la dosis de ciclofosfamida). Es importante cumplir con la cronología de administración de las dosis de mesna para garantizar la eficacia del tratamiento. El tratamiento con mesna debe continuar durante el periodo de tratamiento con ciclofosfamida más el tiempo previsto para que los metabolitos alcancen niveles no tóxicos. Esto suele ocurrir entre 8 y 12 h después de completar el tratamiento de administración de ciclofosfamida. Sin embargo, esta pauta de tratamiento para mesna puede variar según el protocolo y las dosis de acondicionamiento, así como según los factores individuales del paciente.

El uso de quinolonas (p. ej., ciprofloxacino) para la CH inducida por el virus BK se ha

analizado ampliamente (Dropulic y Jones, 2008; Umbro *et al.*, 2013). Sin embargo, actualmente no existe consenso sobre este enfoque como tratamiento o profilaxis y un aumento general de los microorganismos multirresistentes lo convierte en una cuestión de atención muy cuidadosa.

### 10.3.8 Tratamiento

La primera intervención es la hiperhidratación con diuresis forzada para evitar la formación de coágulos. La CH suele ser dolorosa y se debe administrar analgesia. Si el paciente está trombocitopénico, se debe aplicar un nivel umbral más alto de transfusión de plaquetas y soporte plaquetario intensivo, en particular en la hematuria de grados III–IV. Puede ser necesario el sondaje y la irrigación de la vejiga con cloruro sódico al 0,9 % (solución salina normal) para evitar la obstrucción por el coágulo. La inserción de una sonda debe realizarse de forma que se reduzca al mínimo el riesgo de lesiones adicionales en el urotelio. Si se produce una obstrucción, se puede realizar una cistoscopia. En casos graves, se pueden embolizar de forma selectiva las arterias de la vejiga y realizar un cateterismo de ambos uréteres para permitir descansar la vejiga. La cistectomía sigue siendo el último recurso si todos los demás intentos de tratamiento fracasan.

Pueden iniciarse antivirales sistémicos, p. ej., cidofovir y ribavirina, si se confirma la CH o es probable que pueda atribuirse a adenovirus o el virus BK. En los casos de cistitis vírica recidivante se podría considerar en particular una disminución de la inmunosupresión. Tenga en cuenta que los anticoagulantes como el ácido tranexámico y el ácido aminocaproico están contraindicados en la CH debido al riesgo de formación y retención de coágulos.

Algunos estudios han demostrado la efectividad del oxígeno hiperbárico (OHB) (Savva-Bordalo *et al.*, 2012; Hosokawa *et al.*, 2021) en la CH después del TPH, en el que el paciente recibe oxígeno al 100 % en una cámara hiperbárica. Sin embargo, esto no se ha establecido fuera de estudios unicéntricos con un número reducido de pacientes. Además, el acceso limitado a las cámaras hiperbáricas y la probable necesidad e incapacidad del paciente

para trasladarse a otra unidad de tratamiento hacen que, a menudo, esta intervención no sea una opción.

### 10.3.9 Aspectos de enfermería

Durante el tratamiento con hiperhidratación, se aplica la misma necesidad de supervisión y evaluaciones estrictas que en el entorno profiláctico (véase más arriba). La necesidad de transfusión de plaquetas debe evaluarse antes y después del sondaje vesical. También pueden precisarse transfusiones de sangre con una pérdida de sangre significativa. Es importante la supervisión estándar de los signos de infección, lesiones, dolor, formación de coágulos y otras posibles complicaciones del catéter urinario. En casos de irrigación de la vejiga, mantener los líquidos para irrigación a temperatura ambiente puede aliviar las molestias. Las complicaciones de la irrigación pueden prevenirse o minimizarse mediante una estrecha supervisión y un registro del balance hídrico. También es importante mantener la comodidad del paciente mediante un tratamiento adecuado del dolor e intervenciones de enfermería generales, como un posicionamiento cómodo y asistencia con la higiene personal. Debe observarse la necesidad de información y apoyo psicológico tanto para el paciente como para la familia.

Dado que, en particular, puede producirse CH vírica después del alta hospitalaria, una evaluación cuidadosa de cualquier signo y síntoma relacionado con las vías urinarias que pueda indicar una infección bacteriana o vírica urinaria es igual de importante en el entorno ambulatorio.

---

## 10.4 Síndrome de obstrucción sinusoidal/enfermedad venooclusiva

### 10.4.1 Introducción

El síndrome de obstrucción sinusoidal (SOS) también se conoce como enfermedad venooclusiva (EVO) y se denomina SOV/EVO a partir de ahora. De las primeras complicaciones que se consideran de origen endotelial vascular,

estas son las descritas con mayor frecuencia. Existen criterios de diagnóstico y gravedad (McDonald *et al.*, 1984, 1993; Jones *et al.*, 1987; deLeve *et al.*, 2009; Mohty *et al.*, 2016), siendo los criterios de la EBMT los propuestos más recientemente, y criterios para el desarrollo de la enfermedad de inicio tardío (Mohty *et al.*, 2016). La monitorización cuidadosa de los pacientes con TPH permite la detección temprana de SOS/EVO. El tratamiento puede iniciarse sin demora, lo que en última instancia mejora los resultados de los pacientes. Desde la evaluación previa al trasplante hasta el manejo clínico y la atención general del paciente, el personal de enfermería desempeña un papel esencial como parte de un equipo multidisciplinario (Wallhult *et al.*, 2017).

Existen diferencias específicas entre la presentación clínica de la SOS/EVO en adultos y en niños que no se reflejan en los criterios de diagnóstico y gravedad más antiguos. Por este motivo, la EBMT también ha desarrollado una clasificación para los criterios de diagnóstico y gravedad del SOS/EVO en pacientes pediátricos (Corbacioglu *et al.*, 2018). La información que se presenta a continuación está relacionada con adultos. Para la población pediátrica, consulte el artículo original (Corbacioglu *et al.*, 2018) y, para obtener más información sobre la EVO, visite el programa de aprendizaje electrónico (2021) (<https://www.ebmt.org/hepatic-veno-occlusive-disease-vod>).

#### 10.4.2 Definición y patogenia

Cuando los fármacos utilizados en los protocolos de acondicionamiento de trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) se metabolizan en el hígado, los hepatocitos producen metabolitos tóxicos. Los metabolitos desencadenan la activación, el daño y la inflamación de las células endoteliales que revisten los sinusoides (los sinusoides son vasos sanguíneos pequeños similares a los capilares en el hígado). Este mecanismo de activación puede comenzar tan pronto como se administre el tratamiento de acondicionamiento. Las células endoteliales sinusoidales activadas liberan citocinas inflamatorias, quimiocinas y la enzima heparanasa, que descompone la matriz extracelular que sostiene la estructura de los sinusoides. A continuación, las células

endoteliales se fuerzan a reunirse y se forman espacios entre las células. Los espacios permiten que los glóbulos rojos, los glóbulos blancos y otros residuos celulares salgan de las paredes de los sinusoides hacia el espacio de Disse. (El espacio del Disse es el espacio perisinusoidal que se encuentra entre el endotelio y los hepatocitos.) Cuando las células y los residuos se acumulan en este espacio, los sinusoides se vuelven más estrechos. Debido al daño sinusoidal, las células endoteliales pueden diseccionarse y embolizarse a partir de entonces, contribuyendo así al estrechamiento. El daño también provoca un aumento en la expresión del factor tisular (FT) y del inhibidor del activador del plasminógeno-1 (PAI-1). Esta coagulopatía provoca que se formen más coágulos y que disminuya su degradación. El depósito de fibrina y la formación de coágulos contribuirán al estrechamiento de los sinusoides y, en última instancia, pueden provocar una obstrucción sinusoidal hepática. El resultado es el SOS/EVO, que se caracteriza por la obstrucción de los sinusoides, hipotensión de la vena porta y disminución del flujo venoso hepático de salida. Los casos graves pueden progresar a disfunción multiorgánica (DMO)/insuficiencia multiorgánica (IMO) y muerte.

El SOS/EVO normalmente se desarrolla antes del día +21 después del TPH con una incidencia máxima alrededor del día 12, pero aproximadamente el 15-20 % de los casos de SOS/EVO tiene una aparición tardía, después del día +21.

#### 10.4.3 Incidencia y pronóstico

Aunque es relativamente raro, el SOS/EVO es una de las principales causas de mortalidad no relacionada con recaídas en el trasplante. La incidencia de SOS/EVO después del trasplante varía sustancialmente del 2 al 60 % en los distintos contextos de los pacientes y los procedimientos de trasplante, así como en la aplicación de diferentes criterios diagnósticos (Bonifazi *et al.*, 2020).

También dependerá de los factores de riesgo, incluida la intensidad del protocolo de acondicionamiento y el tipo de trasplante. Después del TPH alogénico con acondicionamiento mieloablativo (AMA), la incidencia es de aproximadamente el 10-15 %, pero si se utiliza un acondicionamiento de intensidad reducida

(AIR), la incidencia es <5 %. Esta es la misma incidencia que para el TPH autólogo.

Es posible que el SOS/EVO leve no se reconozca especialmente bien, ya que los síntomas son sutiles, puede no requerir tratamiento y puede resolverse espontáneamente en pocas semanas. Sin embargo, el SOS/EVO no reconocido puede progresar, a veces muy rápidamente, a moderado o grave. El SOS/EVO grave se asocia a disfunción multiorgánica/insuficiencia multiorgánica (DMO/IMO) y a una tasa de mortalidad del 84 %.

#### Relacionados con el hígado

- Transaminasas >2,5 LSN
- Bilirrubina sérica >1,5 LSN
- Cirrosis
- Hepatitis vírica activa
- Irradiación abdominal o hepática
- Uso previo de gemtuzumab ozogamicina o inotuzumab ozogamicina
- Fármacos hepatotóxicos
- Sobrecarga de hierro

#### Relacionados con el paciente y con la enfermedad

- Edad avanzada
- Puntuación de Karnofsky por debajo del 90 %
- Síndrome metabólico
- Mujer que recibe noretisterona
- Enfermedad avanzada (más allá de la segunda RC o recidiva/resistencia al tratamiento)
- Talasemia
- Factores genéticos (polimorfismo de GSTM1, alelo C282Y, haplotipo 677CC/1298CC de *MTHFR*)

#### Relacionados con el trasplante

- Donante no emparentado
- Donante no compatible con HLA
- Trasplante sin reducción de linfocitos T
- Protocolo de acondicionamiento mieloablativo
- Pauta basada en busulfán por vía oral o en dosis altas
- Pauta basada en ICT en dosis altas
- Segundo TPH

### 10.4.5 Diagnóstico

A pesar de que los criterios diagnósticos se desarrollaron en la década de 1980 y se han utilizado en estudios de práctica clínica e investigación, a menudo es difícil detectar casos tempranos o leves de SOS/EVO antes de que progrese a una forma más grave. Algunos motivos son la falta de sensibilidad y especificidad de los criterios, las manifestaciones dinámicas que dificultan la definición de la afección y que los signos y síntomas tempranos a menudo son sutiles y dificultan la diferenciación de otras complicaciones de los trasplantes. Sin embargo, dado el mal pronóstico del SOS/EVO grave, es vital detectar los casos leves antes de que progresen a moderados, con signos de lesión hepática y que requieran una intervención más agresiva, o progresen aún más a SOS/EVO

### 10.4.4 Factores de riesgo

Los factores de riesgo de SOS/EVO se pueden dividir en factores de riesgo relacionados con el paciente, con la enfermedad y con el trasplante (Mohty *et al.*, 2015). Como se ha mencionado anteriormente, los factores de riesgo, así como la presentación clínica de SOS/EVO, difieren entre la población adulta y pediátrica, y los factores de riesgo presentados aquí están relacionados con los adultos.

Los factores de riesgo se dividen en tres categorías.

grave con DMO/IMO. Los criterios diagnósticos más recientes propuestos por la EBMT (Mohty *et al.*, 2016) son los mismos que los criterios de Baltimore (Jones *et al.*, 1987) para el SOS/EVO clásico con aparición en las primeras 3 semanas después del TPH, pero si el SOS/EVO se desarrolla después del día +21, no siempre se observa un nivel elevado de bilirrubina sérica, por lo que se puede utilizar una versión modificada de los criterios para el diagnóstico del SOS/EVO tardío (Moh *et al.*, 2016) (tabla 10.5). Los criterios de la EBMT también detectan mejor las manifestaciones dinámicas de la enfermedad y, por tanto, facilitan un diagnóstico temprano, así como una evaluación más precisa de la gravedad. El tratamiento puede iniciarse en una etapa con mayores probabilidades de respuesta al tratamiento.

**Tabla 10.5** Criterios de diagnóstico de SOS/EVO

Criterios originales de Seattle (1984) <sup>a</sup>	Criterios de Seattle modificados (1993) <sup>b</sup>	Criterios de Baltimore (1987) <sup>c</sup>	Criterios de la EBMT para adultos (2016) <sup>d</sup>	
Presentación antes del día 30 después del TPH	Presentación antes del día 20 después del TPH	Bilirrubina $\geq 2$ mg/dl (~34 $\mu$ mol/l) antes del día 21 después del TPH	SOS/EVO clásica en los primeros 21 días después del TPH <b>con</b> bilirrubina $\geq 2$ mg/dl (~34 $\mu$ mol/l)	SOS/EVO de inicio tardío >21 días después del TPH
				SOS/EVO clásico
y al menos dos de los siguientes:	<b>de</b> dos de los siguientes:	y al menos dos de los siguientes:	y dos de los siguientes:	<b>O</b>
Ictericia	Bilirrubina >2 mg/dl (~34 $\mu$ mol/l)	Hepatomegalia	Hepatomegalia dolorosa	SOS/EVO confirmado mediante biopsia hepática <b>O</b> dos o más de los siguientes:
Hepatomegalia y dolor en el cuadrante superior derecho	Hepatomegalia o dolor en el cuadrante superior derecho de origen hepático	Ascitis	Ascitis	Bilirrubina $\geq 2$ mg/dl (~34 $\mu$ mol/l)
Ascitis $\pm$ aumento de peso inexplicable	Aumento de peso inexplicable >2 % al inicio debido a la acumulación de líquido	Aumento de peso $\geq 5$ % con respecto al inicio	Aumento de peso >5 %	Hepatomegalia dolorosa Ascitis Aumento de peso >5 % <b>Y</b> Evidencia hemodinámica o de ecografía de SOS/EVO

<sup>a</sup>McDonald *et al.* (1984)

<sup>b</sup>McDonald *et al.* (1993)

<sup>c</sup>Jones *et al.* (1987)

<sup>d</sup>Mohty *et al.* (2016)

Los diagnósticos diferenciales deberán excluirse mediante la evaluación de los factores de riesgo, los síntomas y las pruebas analíticas, ya que también puede observarse disfunción hepática en la sepsis, la infección vírica, la enfermedad de injerto contra receptor (EICR) y la sobrecarga de hierro, y como efecto secundario de muchos de los fármacos utilizados en el contexto del TPH. Además de los signos y síntomas necesarios para el diagnóstico de complicaciones hemorrágicas, la trombocitopenia con resistencia plaquetaria, la disfunción pulmonar, la disfunción renal y la encefalopatía son signos “tardíos” que se pueden observar en casos más graves de SOS/EVO. Además, cabe destacar que todos los síntomas también se observan en otras afecciones y que muchas otras complicaciones pueden coexistir con SOS/EVO (Eisenberg, 2008). En la tabla 10.6 se enumeran ejemplos de diagnóstico diferencial de síntomas clásicos de SOS/EVO.

Cuando se diagnostica SOS/EVO, es importante clasificar el grado de gravedad para intensificar la monitorización e identificar a los pacientes que necesitarán intervención terapéutica. Los criterios de clasificación de

**Tabla 10.6** Síntomas de SOS/EVO

Síntoma	También se observa en
Ictericia	Infeción biliar
	Colestasis
	EICR aguda
	Ciclosporina
	Lesión por medicamentos o NPT
	Hemólisis
Hepatomegalia y ascitis	Insuficiencia cardíaca congestiva
	Infeción fúngica
	Enfermedad linfoproliferativa por VEB
	Pancreatitis
	Trombosis de la vena porta
Aumento de peso rápido	Insuficiencia cardíaca congestiva
	Insuficiencia renal
	Síndrome de sepsis
	Síndrome de fuga capilar

Eisenberg (2008)



**Tabla 10.7** Criterios de la EBMT para la clasificación de la gravedad de una sospecha de SOS/EVO en adultos

	Leve <sup>a</sup>	Moderada <sup>a</sup>	Grave	Muy grave—DMO/IMO <sup>b</sup>
Tiempo desde los primeros síntomas clínicos de SOS/EVO <sup>c</sup>	>7 días	5-7 días	≤4 días	En cualquier momento
Bilirrubina (mg/dl)	≥2 y <3	≥3 y <5	≥5 y <8	≥8
Bilirrubina (μmol/l)	≥34 y <51	≥51 y <85	≥85 y <136	≥136
Cinética de la bilirrubina			Duplicación en 48 h	
Transaminasas	≤2 × el valor normal	>2 y ≤5 × el valor normal	>5 y ≤8 × el valor normal	>8 × el valor normal
Aumento de peso	<5 %	≥5 % y <10 %	≥5 % y <10 %	≥10 %
Función renal	<1,2 × el valor inicial en el momento del trasplante	≥1,2 y <1,5 × el valor inicial en el momento del trasplante	≥1,5 y <2 × el valor inicial en el momento del trasplante	≥2 × el valor inicial en el momento del trasplante u otros signos de DMO/IMO

Los pacientes pertenecen a la categoría que cumple dos o más criterios. Si los pacientes cumplen dos o más criterios en dos categorías diferentes, deben clasificarse en la categoría más grave. El aumento de peso de los pacientes ≥5 % y <10 % se considera por defecto un criterio de SOS/EVO grave; sin embargo, si los pacientes no cumplen otros criterios de SOS/EVO grave, un aumento de peso ≥5 % y <10 % se considera, por tanto, un criterio de SOS/EVO moderado

EBMT Sociedad Europea de Trasplante de Sangre y Médula Ósea (European Society for Blood and Marrow Transplantation), DMO disfunción multiorgánica, IMO insuficiencia multiorgánica, SOS síndrome de obstrucción sinusoidal, EVO enfermedad venooclusiva

<sup>a</sup> En caso de presencia de dos o más factores de riesgo de SOS/EVO, los pacientes deben estar en el grado superior

<sup>b</sup> Los pacientes con disfunción multiorgánica deben clasificarse como muy graves

<sup>c</sup> El tiempo desde la fecha en que comenzaron a aparecer los primeros signos/síntomas de SOS/EVO (determinado de forma retrospectiva) y la fecha en que los síntomas cumplieron los criterios diagnósticos de SOS/EVO

la gravedad de la EBMT (Mohty *et al.*, 2016) resaltan la importancia de anotar el tiempo transcurrido desde la aparición de los síntomas. Una rápida progresión de los síntomas, y en particular una cinética de la bilirrubina (la tasa de aumento) con un tiempo de duplicación de 48 h, debe clasificarse como un grado más grave que si los síntomas se desarrollan más lentamente durante varios días (tabla 10.7).

### 10.4.6 Prevención

La primera estrategia para la prevención es conocer los factores de riesgo preexistentes e intentar eliminarlos lo máximo posible y establecer potencialmente medidas de apoyo o tratamiento antes del trasplante. Los factores de riesgo relacionados con el paciente y la enfermedad, incluidos los hepáticos, suelen ser difíciles o imposibles de cambiar, pero los factores de riesgo relacionados con el trasplante deben considerarse detenidamente en el contexto previo al trasplante.

No existe ninguna profilaxis médica probada, pero se han probado la heparina sódica, la

prostaglandina E1, el ácido ursodesoxicólico y la heparina de bajo peso molecular, aunque los datos sobre la efectividad siguen siendo inconcluyentes (Carreras, 2012, 2015). El defibrotide, aprobado para el tratamiento de SOS/EVO grave, también se ha utilizado como profilaxis (Dignan *et al.*, 2013), y un estudio aleatorizado en niños ha demostrado una reducción en la incidencia de SOS/EVO (Corbacioglu *et al.*, 2012).

### 10.4.7 Tratamiento

En cuanto se sospeche de SOS/EVO, debe iniciarse el tratamiento de soporte. En los casos leves de SOS/EVO, a menudo es suficiente con una estrecha monitorización para detectar la progresión y el tratamiento de soporte.

La monitorización debe incluir:

- Peso diario
- Ingesta y salidas de líquidos
- Perímetro abdominal
- Análisis de sangre, incluidos urea y electrolitos
- Evaluación de todas las localizaciones para detectar hemorragia
- Evaluación de la fuente y el nivel de dolor

El tratamiento de soporte consiste en:

- Restringir la ingesta de líquidos
- Evitar fármacos hepatotóxicos si es posible
- Diuréticos
- Analgesia
- Hemoderivados
- Electrolitos
- Posición cómoda
- Apoyo psicológico

El defibrotide está autorizado para el tratamiento del SOS/EVO hepático grave. El defibrotide protege las células endoteliales, reduce la inflamación y restaura el equilibrio trombofibrinolítico (Richardson *et al.*, 2013). La dosis recomendada es de 6,25 mg/kg de peso corporal administrados en forma de infusión i.v. de 2 h cada 6 h (a una dosis total de 25 mg/kg/día). La recomendación para la duración del tratamiento es de al menos 21 días, pero debe continuar hasta que se resuelvan los síntomas y signos de la EVO. Por lo general, el defibrotide se tolera bien (Keating, 2014), pero no debe utilizarse con productos que afecten a la agregación plaquetaria, p. ej., fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE), tratamiento anticoagulante u otros productos que aumenten el riesgo de hemorragia.

#### 10.4.8 Aspectos de enfermería

Es importante realizar una evaluación de cada paciente nuevo teniendo en cuenta los factores de riesgo mencionados anteriormente y tomar las mediciones de referencia, incluida la definición de un umbral  $>5\%$  para el aumento de peso. La mayoría de las mediciones iniciales serán estándar para los pacientes con TPH, pero en los pacientes con alto riesgo de SOS/EVO, pueden añadirse evaluaciones del perímetro abdominal y del dolor en el cuadrante superior derecho (CSD) y la inspección de la esclerótica.

La monitorización diaria estándar debe incluir temperatura, pulso, presión arterial, frecuencia respiratoria y saturación. Uno de los aspectos más importantes de la monitorización diaria es un balance hídrico preciso, que incluye entradas y salidas de líquidos y peso, ya que el desequilibrio hidroelectrolítico es uno de los primeros signos de SOS/EVO. La retención de líquidos que no responde a los diuréticos representa un signo temprano de daño endotelial.

Al realizar la medición del perímetro abdominal, se recomienda marcar una línea para colocar la cinta métrica y elegir una posición (es decir, en sedestación/bipedestación/decúbito) para el paciente, que se utilizará para cada medición posterior. Las molestias abdominales, la sensibilidad, el dolor (en particular el dolor en el CSD) y la inspección de la circulación colateral o las arañas vasculares siempre deben incluirse en la evaluación abdominal. En el caso de personal de enfermería con formación en palpación y percusión por ascitis, voluminosidad, márgenes hepáticos y tamaño, también deben realizarse estas evaluaciones.

Debe evaluarse la esclerótica y la piel para detectar hemorragias/hematomas y decoloración (ictericia).

Conocer los intervalos de referencia relevantes de los valores analíticos diarios, especialmente enzimas hepáticas, bilirrubina sérica, hemograma, electrolitos, urea y creatinina sérica, permitirá la detección temprana de cambios o tendencias significativos en los valores, ya que es probable que el personal de enfermería tome muestras de sangre y vea los resultados en primer lugar y pueda alertar a los compañeros médicos.

Todos los hallazgos deben documentarse con precisión y cualquier cambio debe notificarse inmediatamente. Esto es especialmente importante en pacientes identificados como de alto riesgo, ya que la detección temprana de SOS/EVO puede afectar al resultado general.

Si se sospecha SOS/EVO, la monitorización debe intensificarse y debe establecerse un acceso vascular adecuado. Además de las pruebas analíticas estándar, deben obtenerse parámetros de coagulación diariamente. Si es posible, se deben evitar los fármacos hepatotóxicos y se deben administrar diuréticos y analgésicos según sea necesario. Puede ser necesaria la reposición de electrolitos y, en caso de trombocitopenia o hemorragia, se administrarán hemoderivados. Si se aplica la restricción de líquidos, es importante conocer los volúmenes más pequeños que se pueden administrar de forma segura.

El paciente también puede necesitar ayuda para colocarse cómodamente.

Cuando se haya diagnosticado SOS/EVO, se intensificarán aún más los cuidados de soporte y la monitorización, incluida la evaluación de la insuficiencia respiratoria, cardíaca y renal. Es muy probable que se inicie el tratamiento con defibrotide, y los pacientes que necesiten

asistencia ventilatoria deben estar preparados para su traslado a la unidad de cuidados intensivos (UCI).

Se debe informar y educar a los pacientes para que notifiquen al personal cualquier signo y síntoma que pueda precisar una vigilancia más estrecha o una intervención. En caso de que se diagnostique SOS/EVO, tanto el paciente como la familia necesitarán tranquilidad y apoyo.

---

## 10.5 Otras complicaciones tempranas de origen endotelial

### 10.5.1 Introducción

El daño en el endotelio vascular podría desencadenar varias complicaciones tempranas del TPH. La complicación mejor definida y descrita de estas complicaciones es el síndrome de obstrucción sinusoidal (SOS)/enfermedad venooclusiva (EVO), descrito en la sección anterior de este capítulo. Otros síndromes de este grupo se han denominado síndrome de prendimiento del injerto (SP), hemorragia alveolar difusa (HAD), síndrome de neumonía idiopática (IPS) y microangiopatía asociada a trasplante (MAT). Las similitudes en sus manifestaciones clínicas y la falta de criterios diagnósticos establecidos a menudo dificultan la determinación de la incidencia y el diagnóstico diferencial (Soubani y Pandya, 2010; Afessa *et al.*, 2012). Aunque muchas veces son leves y con recuperación espontánea, estas complicaciones también comparten el riesgo de progresión a insuficiencia multiorgánica (IMO)/disfunción multiorgánica (DMO), cuyo resultado es desfavorable.

La investigación y los esfuerzos continuos para lograr una mejor caracterización y tratamiento indican que habrá cambios futuros en la terminología y los criterios diagnósticos, así como en las intervenciones, para las complicaciones tempranas del TPH mencionadas aquí.

### 10.5.2 Patogenia

Varios factores en el entorno del TPH activan las células endoteliales que recubren los vasos sanguíneos. Los factores contribuyentes son

el tratamiento de acondicionamiento y el uso de otros fármacos como factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) e inhibidores de la calcineurina (CNI), p. ej., ciclosporina A, y productos microbianos translocados a través de las barreras mucosas. El resultado es que el líquido y las proteínas se filtran a través de pequeños vasos sanguíneos y salen a los tejidos circundantes. Si no se reconoce, puede provocar una tensión arterial peligrosamente baja y, posteriormente, IMO y shock. Los síntomas suelen aparecer alrededor del momento de la recuperación de los neutrófilos, es decir, cuando el recuento absoluto de neutrófilos (RAN) aumenta a  $\geq 0,5 \times 10^9/l$ , por lo que el complejo proceso del injerto también puede desempeñar un papel en la activación del daño de las células endoteliales. La activación de las células endoteliales provoca un mayor daño e inflamación por la liberación de citocinas proinflamatorias. Dado que la incidencia de síndromes endoteliales vasculares es mayor después del trasplante alogénico, se considera que la alorreactividad (la respuesta inmunitaria a las células que no son propias) interviene en la activación y el daño de las células endoteliales.

---

## 10.6 Síndrome de prendimiento del injerto (SP)

### 10.6.1 Definición

El SP suele producirse después del TPH autólogo, aunque también se describe en el TPH alogénico, en particular cuando se han utilizado acondicionamiento de intensidad reducida (AIR) y sangre del cordón umbilical (CU).

Debido a la falta de criterios diagnósticos, el término SP se ha utilizado como sinónimo de síndrome de fuga capilar (SFC), síndrome de autoagresión, síndrome de dificultad respiratoria periinjerto (SDRPI), síndrome de shock séptico y enfermedad de injerto contra receptor autóloga (EICRA). A pesar de las diferencias, su denominador común es que comparten algunos o todos los síntomas que se han atribuido al SP.

El prendimiento del injerto se define como el aumento de neutrófilos en la sangre del paciente hasta un recuento absoluto de neutrófilos (RAN)  $\geq 0,5 \times 10^9/l$ .

El periinjerto puede definirse como el periodo de los 5 días siguientes al prendimiento del injerto según los neutrófilos.

### 10.6.2 Incidencia y pronóstico

Debido a las dificultades del diagnóstico, no se han publicado cifras de incidencia fiables, aunque se han notificado cifras entre el 10 % y el 70 %. También faltan datos relativos a la supervivencia. La mayoría de los casos son leves y responden bien a la terapia con corticoesteroides, pero el SP puede progresar y provocar mortalidad relacionada con el trasplante y una disminución de la supervivencia global. Los pacientes que requieren respiración mecánica tienen un mal pronóstico.

### 10.6.3 Factores de riesgo

Hay una serie de posibles factores de riesgo relacionados con las características de los pacientes, la enfermedad, el tratamiento previo, el tratamiento de acondicionamiento, la fuente de progenitores hematopoyéticos y el tratamiento farmacológico de apoyo, pero no existe consenso, lo que puede contribuir, en parte, a la falta de criterios diagnósticos. Los cambios en las prácticas del TPH con nuevos fármacos y fuentes alternativas de progenitores hematopoyéticos pueden afectar a los factores de riesgo en el futuro.

Entre los factores de riesgo descritos se encuentran:

- Sexo femenino
- Edad avanzada
- Quimioterapia previa escasa o nula
- Uso previo de bortezomib y lenalidomida en pacientes con mieloma múltiple
- Trasplante de sangre del cordón
- Recuento de linfocitos CD34+ y tasa de prendimiento del injerto
- Tratamiento con G-CSF
- Tratamiento con anfotericina
- Tratamiento con ciclosporina (CyA)
- TPH autólogo para amiloidosis, mieloma múltiple, síndrome POEMS (polineuropatía, organomegalia, endocrinopatía, proteínas monoclonales y anomalías cutáneas) y enfermedades autoinmunitarias

### 10.6.4 Diagnóstico

Existen dos herramientas para ayudar al diagnóstico del SP: los criterios diagnósticos de Spitzer (2001) y de Maiolino *et al.* (2003). Las

**Tabla 10.8** Criterios para el síndrome de prendimiento del injerto

Criterios principales	Fiebre no infecciosa	Fiebre nueva (>38 °C) sin infección documentada o sin respuesta al tratamiento antiinfeccioso
	Erupción cutánea	Exantema maculopapular en >25 % de la superficie corporal
	Edema pulmonar	Confirmado por radiografía o TAC Sin signos de infección, insuficiencia cardíaca o embolia pulmonar
Criterios menores	Aumento de peso	>2,5 % con respecto al inicio
	Disfunción hepática	Bilirrubina $\geq 2$ mg/dl (34 $\mu$ mol/l) o transaminasas (ASAT/ALAT) con un aumento $\geq 2$ veces con respecto al inicio
	Disfunción renal	Aumento de la creatinina $\geq 2$ veces con respecto al inicio
	Encefalopatía transitoria	Sin otra causa
	Diarrea	$\geq 2$ deposiciones líquidas al día sin infección documentada

**Tabla 10.9** Criterios de Spitzer y Maiolino

	Criterios de Spitzer	Criterios de Maiolino
Síntomas	3 mayores o 2 mayores y 1 menor	Fiebre no infecciosa y 1 menor
Cronología en relación con el prendimiento del injerto	En las 96 h posteriores	24 h antes o en cualquier momento después

manifestaciones clínicas se dividen en criterios clínicos mayores o menores (tabla 10.8), pero Maiolino solo tiene un criterio mayor, fiebre no infecciosa. La cronología de los síntomas en relación con el injerto también difiere entre los dos, ya que Maiolino tiene un intervalo de tiempo más estricto desde 24 h antes hasta cualquier momento después de la recuperación de los neutrófilos en comparación con las 96 h de Spitzer (tabla 10.9). Sin embargo, en algunos pacientes, otros han descrito el inicio de los síntomas desde 7 días antes (para los pacientes con POEMS) hasta 7 días después del prendimiento del injerto y, en los casos con síntomas más graves, los síntomas tempranos pueden haberse pasado por alto, razón por la cual a veces podrían utilizarse

los criterios clínicos independientemente de la aparición de los síntomas en relación con el tiempo de prendimiento del injerto (Chang *et al.*, 2014). La proteína C reactiva (PCR) no se utiliza para el diagnóstico en ninguno de los criterios, pero se ha descubierto un aumento repentino y significativo del nivel de PCR que respalda el diagnóstico.

### 10.6.5 Prevención

El reconocimiento temprano de los signos y síntomas es el aspecto más importante, ya que no existe profilaxis estándar para el SP, aunque existe evidencia de que los corticoesteroides pueden prevenir esta complicación.

### 10.6.6 Tratamiento

Antes de iniciar el tratamiento, deben excluirse otros diagnósticos como infección, erupción cutánea, diarrea asociada a infección o medicación e hipervolemia relacionada con la vía intravenosa (i.v.). Deben utilizarse antibióticos de amplio espectro hasta que se descarte la infección (Cornell *et al.*, 2015). Si los cultivos son negativos, los síntomas permanecen después de 48-72 h de tratamiento antibiótico y se pueden excluir otras etiologías, se puede iniciar el tratamiento con corticoesteroides.

Se recomienda metilprednisolona en dosis de 1-3 mg/kg/día i.v. hasta que los síntomas comiencen a desaparecer. La respuesta al tratamiento se observa normalmente en un plazo de 2 a 3 días. Los corticoesteroides pueden cambiarse a la administración oral y deben ir disminuyendo gradualmente. La intervención temprana con corticoesteroides evita la progresión a manifestaciones más graves y, en la gran mayoría (80 %) de los pacientes, se produce la resolución completa en menos de 6 días. En los casos sin respuesta al tratamiento con corticoesteroides después de 72 h, puede ser necesarias biopsias de los órganos afectados. Si se realizan biopsias para la evaluación de la diarrea, es posible que los hallazgos no puedan distinguirse de la EICR. Sin embargo, esto no excluye el SP, ya que es posible el solapamiento y la coexistencia de EICR. Si una biopsia respalda el diagnóstico de SP, se debe iniciar un tratamiento con inmunosupresores adicionales y

continuar hasta la respuesta. Si el resultado de la biopsia es un diagnóstico alternativo, se debe tratar al paciente en consecuencia.

**Tabla 10.10** Evaluaciones y acciones de enfermería

Evaluación	Acción
Temperatura	Vigilar con frecuencia, y en casos de fiebre $\geq 38$ °C, obtener cultivos de sangre, orina, heces u otros lugares sospechosos de infección y mantener al paciente cómodo.
Pulso y presión arterial	Realizar un control frecuente para detectar, p. ej., síntomas circulatorios de hipervolemia, infección y disfunción pulmonar.
Respiraciones y saturación	Vigilar con frecuencia y, si hay síntomas de disfunción pulmonar, p. ej., disnea, taquipnea, cambio en el patrón de respiración, dolor torácico o tos, se puede realizar una radiografía de tórax o una TAC pulmonar. Para garantizar una oxigenación adecuada, puede ser necesaria la administración de oxigenoterapia.
Peso y balance hídrico	Evaluar el peso del paciente a diario y calcular el balance hídrico al menos una vez al día para anotar cualquier tendencia. Si se produce edema, ascitis u otros síntomas de retención de líquidos, se deben administrar diuréticos según lo indicado.
Piel	Evaluar al menos a diario y anotar cualquier erupción cutánea. Si se detecta una erupción cutánea, revisar la historia clínica del paciente para ver si hay medicación que pueda causar erupción cutánea.  La ictericia y la esclerótica amarilla son signos de disfunción hepática y se deben comprobar los niveles de bilirrubina.
Deposiciones	Supervisar la frecuencia y la consistencia, y obtener cultivos y pruebas para <i>Clostridium difficile</i> en casos de diarrea con el fin de descartar una infección. Las deposiciones pálidas son un signo de disfunción hepática y se deben comprobar los niveles de bilirrubina.
Pruebas analíticas	Estar alerta ante cualquier tendencia o cambio en el RAN, la bilirrubina, las transaminasas y la creatinina, así como ante los resultados de los cultivos.
Estado mental	Evaluar regularmente la confusión, el letargo, el dolor de cabeza, las alteraciones visuales y la afasia, y anotar cualquier cambio.
Información y educación del paciente	Explicar al paciente los signos y síntomas del SP y explicar por qué es importante informar de cualquier síntoma sin demora. Explicar las acciones adoptadas en el diagnóstico y tratamiento del SP, y proporcionar apoyo emocional tanto al paciente como a la familia.

Thoele (2014)



Además del tratamiento farmacológico, pueden ser necesarios cuidados de soporte con líquidos i.v., con suplemento de electrolitos según sea necesario, y oxigenoterapia dependiendo de los síntomas.

En casos de encefalopatía o SP grave con IMO, se puede considerar la plasmaféresis (Yeoung-Hau y Syed, 2014).

### 10.6.7 Aspectos de enfermería

Las evaluaciones diarias de enfermería son críticas en la detección y el diagnóstico precoz de todas las complicaciones del TPH. Debe evaluarse el bienestar general del paciente. En la tabla 10.10 se enumeran las evaluaciones de enfermería que deben realizarse con frecuencia, los hallazgos que podrían indicar SP y las medidas que se pueden tomar para detectar o descartar el diagnóstico de SP. Todos los hallazgos deben documentarse y cualquier anomalía debe notificarse inmediatamente al médico responsable del tratamiento.

Si se inicia el tratamiento con corticoesteroides, se debe evaluar al paciente para detectar posibles efectos secundarios como hiperglucemia e insomnio. La glucemia debe controlarse diariamente.

---

## 10.7 Síndrome de neumonía idiopática

### 10.7.1 Definición

Las complicaciones pulmonares (CP) son la principal causa de ingreso de los pacientes en la unidad de cuidados intensivos (UCI) después del TPH. Las CP se pueden dividir en infecciosas o no infecciosas. Una de las CP no infecciosas es el síndrome de neumonía idiopática (IPS por sus siglas en inglés).

Para los fines de este capítulo, el IPS se definirá y describirá de acuerdo con la definición de la Sociedad Torácica Americana (American Thoracic Society) (Panoskaltis- Mortari *et al.*, 2011):

Síndrome idiopático de neumopatía después de un TPH, con evidencia de lesión alveolar generalizada y en el que se han excluido etiología infecciosa y disfunción cardíaca, insuficiencia renal aguda o hipervolemia iatrogénica.

La lesión alveolar es el resultado de la liberación de citocinas proinflamatorias durante el prendimiento del injerto, que aumenta la permeabilidad alveolar y provoca infiltrados alveolares o intersticiales difusos.

El IPS también incluye un subconjunto de diagnósticos de lesiones pulmonares primarias clasificadas según los lugares anatómicos de inflamación. Pueden estar relacionadas con el parénquima pulmonar (p. ej., neumonitis intersticial aguda y síndrome de dificultad respiratoria aguda [SDRA]), el endotelio de las vías respiratorias (p. ej., síndrome de bronquiolitis obliterante [BO]), el endotelio vascular (p. ej., diferentes formas de SP [SDRPI, SFC]) o no ser clasificable. También se han identificado otras CP no infecciosas menos frecuentes. Ninguna de estas entidades se describirá aquí.

### 10.7.2 Incidencia y pronóstico

Las CP son frecuentes en los receptores de TPH y son una causa importante de morbimortalidad. El IPS se observa con más frecuencia en pacientes sometidos a TPH alogénico, con una incidencia estimada media del 1-10 % (6 % en el TPH autógeno) (Chi *et al.*, 2013). El resultado general es diferente entre los receptores de TPH autógeno y alogénico, y si bien en los pacientes con ISP que se han sometido a un TPH autógeno suele haber un pronóstico favorable, la mortalidad en el contexto del alotrasplante es del 60–80 % (Carreras, 2012). El IPS tiene una naturaleza progresiva, y los pacientes con progresión a insuficiencia respiratoria y necesidad de ventilación mecánica tienen un pronóstico muy desfavorable con una mortalidad del 95 %.

### 10.7.3 Factores de riesgo

Para el IPS, se han identificado los siguientes factores de riesgo (Diab *et al.*, 2016):

- Edad avanzada
- Estado funcional bajo (puntuación de Karnofsky)
- Protocolo de acondicionamiento de alta intensidad
- Irradiación corporal total (ICT)
- TPH alogénico



- Enfermedad de injerto contra receptor aguda (EICRa)
- Enfermedad maligna

Las anomalías de la función pulmonar antes del trasplante también se han asociado a insuficiencia respiratoria temprana y mortalidad (Chien *et al.*, 2005).

#### 10.7.4 Diagnóstico

Los signos y síntomas más frecuentes son fiebre, tos no productiva, estertores, disnea, taquipnea y baja saturación, con una necesidad creciente de oxígeno.

El diagnóstico se basará en la lesión alveolar confirmada clínica, radiológica o funcionalmente. La radiografía revelará infiltrados pulmonares difusos. Debe haberse descartado infección mediante cultivos negativos y pruebas de lavado broncoalveolar (BAL) o biopsias pulmonares (Zhu *et al.*, 2008), y no debe haber evidencia de disfunción cardíaca, insuficiencia renal aguda o hipervolemia relacionada con el tratamiento. Sin embargo, se considera posible que algunos casos de IPS puedan estar causados por una infección subyacente no identificada, ya que las infecciones pueden no presentar los signos y síntomas característicos en el paciente neutropénico. Por tanto, el diagnóstico del IPS puede estar respaldado por la falta de mejora a pesar de los antibióticos de amplio espectro y otros fármacos antimicrobianos.

La aparición característica será alrededor del día +20, pero el IPS también puede presentarse más tarde después del TPH, por lo que es importante estar alerta por esta complicación, incluso después del alta hospitalaria, en el entorno ambulatorio.

No existen directrices estándar para el diagnóstico y la evaluación de la CP después del TPH, pero debe considerarse la evolución de la enfermedad a la hora de excluir los diagnósticos diferenciales. Cuando se producen síntomas, el IPS puede progresar rápidamente a disfunción pulmonar que requiere ventilación mecánica.

#### 10.7.5 Prevención

Para los pacientes en riesgo de IPS, puede ser beneficioso considerar detenidamente

las opciones de tratamiento pretrasplante y postrasplante, como evitar el acondicionamiento con ICT o pautas de alta intensidad y elegir la profilaxis para la EICR. La monitorización de la función pulmonar y los síntomas después del trasplante permitirá una intervención inmediata.

En pacientes con función pulmonar reducida antes del TPH y sospecha de lesión pulmonar en el contexto postrasplante, la estrecha colaboración con el neumólogo o el equipo de cuidados intensivos puede prevenir la progresión de la disfunción pulmonar (Elbahlawan *et al.*, 2016).

#### 10.7.6 Tratamiento

Más allá de los cuidados de soporte, no existe ningún tratamiento probado para el IPS. En los pacientes con TPH autólogo, los corticoesteroides pueden ser eficaces, a diferencia del caso de los pacientes con alotrasplante, independientemente de la dosis de corticoesteroides. Los estudios con etanercept, una proteína de unión al TNF- $\alpha$ , administrada en combinación con corticoesteroides, han descrito una mejora de la función pulmonar en pacientes con IPS tras un TPH alogénico y puede considerarse (Carreras, 2012), aunque en un estudio pequeño pero posterior (Yanik *et al.*, 2014) no pudo confirmarse el beneficio de este tratamiento.

#### 10.7.7 Aspectos de enfermería

Deben realizarse la vigilancia estricta y las valoraciones de enfermería diarias aplicables a todos los pacientes con TPH. Dependiendo de los factores de riesgo, puede ser necesario prestar más atención a los síntomas tempranos y sutiles de la disfunción pulmonar, como la disminución de la saturación, la falta de aliento y la tos. El control del peso diario y del balance hídrico, con la administración de diuréticos si es necesario, evitará y descartará la hipervolemia. Se pueden realizar varias pruebas y exploraciones diferentes para establecer o descartar el diagnóstico de IPS. Quizá sea necesario realizar cultivos de esputo y pruebas analíticas, como la reacción en cadena de la polimerasa (RCP) para micoplasma y galactomanano sérico para *Aspergillus*, y una radiografía de tórax o tomografía axial computarizada (TAC) para descartar una infección. En caso de que se realice un BAL,

con o sin biopsia transbronquial, es importante la información para el paciente y la preparación antes del procedimiento, así como el apoyo tanto antes como después de la monitorización del procedimiento. El BAL puede añadir molestias sustanciales, en particular a un paciente ya grave. También se pueden repetir otras pruebas de la función pulmonar para compararlas con los resultados previos al trasplante.

Cuando se administran corticoesteroides, se debe hacer un seguimiento diario de los niveles de glucosa en sangre y se debe informar al paciente de otros efectos secundarios y evaluarlos, p. ej., insomnio. Es posible que sea necesario administrar oxigenoterapia y que sea necesaria ventilación con presión positiva no invasiva. Las dificultades respiratorias generan ansiedad y se debe ofrecer al paciente apoyo psicológico, así como ayuda con el posicionamiento y las técnicas y los ejercicios de respiración. Puede ser necesario tomar medicamentos para la ansiedad. Debe derivarse a un fisioterapeuta, terapeuta respiratorio u otro personal con experiencia en enfermedades pulmonares para obtener asesoramiento sobre herramientas y ejercicios que puedan ayudar al paciente a mantener la función pulmonar y prevenir el empeoramiento de la afección.

Si la afección no muestra signos de mejoría, el paciente debe estar preparado para la transferencia a la UCI.

La identificación de los pacientes en riesgo, la intervención inmediata ante signos y síntomas de disfunción pulmonar y la estrecha colaboración dentro del equipo aumentarán las posibilidades de un resultado positivo.

## 10.8 Hemorragia alveolar difusa

### 10.8.1 Definición

La hemorragia alveolar difusa (HAD) es una complicación pulmonar potencialmente mortal que se produce después de un TPH alogénico sin una etiología explícita o un tratamiento de referencia (Park, 2013; Wu *et al.*, 2021). Se diferencia del síndrome de neumonía idiopática (IPS) por la confirmación de la hemorragia pulmonar mediante broncoscopia y lavado broncoalveolar (BAL). La hemorragia puede ser insidiosa, y provocar una disfunción pulmonar gradual o una hemorragia más aguda en el espacio

alveolar. El daño a la barrera alveolo-capilar por el tratamiento de acondicionamiento y el proceso de prendimiento del injerto con recuperación de neutrófilos provoca la entrada de sangre en el espacio alveolar.

### 10.8.2 Incidencia y pronóstico

Se ha notificado una incidencia aproximada de alrededor del 2 % hasta el 20 %, con una tasa de mortalidad que oscila entre el 50 % y el 100 %, para los receptores de TPH (Afessa *et al.*, 2002; Majhail *et al.*, 2006; Carreras, 2012; Wu *et al.*, 2021). La incidencia es similar entre el TPH autólogo y el TPH alogénico.

La implicación de los factores pronósticos no se ha estudiado bien, pero la HAD de inicio temprano (en los primeros 30 días después del trasplante) en pacientes sometidos a TPH autólogo tiene un pronóstico favorable.

### 10.8.3 Factores de riesgo

Los factores de riesgo para el desarrollo de HAD en receptores de TPH incluyen:

- Edad avanzada
- Irradiación corporal total (ICT)
- Tratamientos de acondicionamiento mieloablativo (AMA)
- Enfermedad de injerto contra receptor aguda (EICRa)

### 10.8.4 Diagnóstico

Entre los síntomas iniciales de HAD, la disnea (90,2 %) aparece primero, seguida de hemoptisis (45,7 %) y fiebre en el 29,3 % de los pacientes (Wu *et al.*, 2021). Puede haber hipoxemia, y pueden encontrarse infiltrados intersticiales o alveolares difusos o focales en la radiografía de tórax o en la tomografía axial computarizada (TAC). Con estos hallazgos, está indicada la broncoscopia con BAL y biopsia transbronquial, aunque realizar estas pruebas invasivas en pacientes con enfermedad grave y estado respiratorio inestable es un reto.

El diagnóstico se basa en los hallazgos del BAL, que se tiñen progresivamente con más sangre, lo que indica la presencia de sangre en los alvéolos. Deben excluirse otras causas, como

la insuficiencia cardíaca y la hipervolemia. Debe descartarse infección mediante cultivos relevantes. La presencia de macrófagos cargados de hemosiderina en el líquido del BAL no es diagnóstica de HAD, pero puede confirmar el diagnóstico.

A menudo es muy difícil diferenciar la HAD del IPS y la forma de SP de dificultad respiratoria (SDRPI). El SIP es más frecuente en el TPH alógeno, después del prendimiento del injerto, no responde a los corticoesteroides y tiene una naturaleza más progresiva. En la SDRPI, la mayoría de los pacientes no presentan hallazgos del BAL, y el sangrado es cada vez mayor.

La media de aparición de HAD se ha notificado el día 24 después del trasplante y 6 días después de la recuperación del recuento absoluto de neutrófilos (RAN).

### 10.8.5 Prevención

Puede ser posible revertir algunos factores de riesgo, p. ej., la elección del tratamiento de acondicionamiento, pero, por lo demás, no existe profilaxis.

### 10.8.6 Tratamiento

Los corticoesteroides, que utilizan metilprednisolona seguida de una reducción gradual lenta, se consideran tratamiento de primera línea incluso si la eficacia es cuestionable. Con el diagnóstico y el tratamiento tempranos con corticoesteroides, a menudo se puede prevenir la insuficiencia respiratoria. La respiración no invasiva puede reducir la mortalidad, aunque la mayoría de los pacientes con HAD requieren ventilación mecánica, y la sepsis y la IMO/DMO provocarán la muerte en una gran proporción de pacientes (Rabe *et al.*, 2010).

Se han probado otras terapias farmacológicas, así como la plasmaféresis, para el tratamiento de la HAD. Se ha administrado factor VIIa recombinante (rFVIIa) y se ha logrado un control temporal de la hemorragia. Se han utilizado ácido tranexámico o el inhibidor del TNF $\alpha$  etanercept, además de los corticoesteroides, pero no se ha demostrado su eficacia.

Puede ser necesaria una transfusión de plaquetas y eritrocitos.

### 10.8.7 Aspectos de enfermería

Los pacientes necesitan un control frecuente para la detección temprana de cualquier síntoma pulmonar. La frecuencia respiratoria y la saturación deben evaluarse junto con la temperatura y otras evaluaciones estándar. Si se observa tos, se debe informar al equipo y al médico responsable del tratamiento. Pueden ser necesarios cultivos y análisis de sangre para descartar infecciones. Los cultivos deben realizarse basándose en los signos y síntomas, pero pueden recogerse cultivos de detección sistemática para identificar, posiblemente, infecciones ocultas. El estado circulatorio y el equilibrio hidroelectrolítico del paciente deben controlarse a través el pulso, la presión arterial, el peso y las entradas y salidas de líquidos.

Se debe indicar al paciente que informe de todos los síntomas y, si se van a realizar el BAL y la biopsia pulmonar, son fundamentales la información y el apoyo del paciente durante todo el procedimiento. La administración de transfusiones, oxigenoterapia y respiración no invasiva deben realizarse según sea necesario y, dado que la disnea y otras dificultades respiratorias se asocian a una gran ansiedad, es crucial el apoyo del paciente, a veces con tratamiento farmacológico. Una postura adecuada, junto con ejercicios de respiración que utilicen la técnica respiratoria adecuada, puede aliviar algunas molestias.

Durante el tratamiento con corticoesteroides en dosis altas, se debe controlar la glucemia y es importante estar alerta a los cambios relacionados con los corticoesteroides en el estado mental del paciente.

---

## 10.9 Microangiopatía trombótica asociada al trasplante (MAT-AT)

### 10.9.1 Definición

La microangiopatía trombótica asociada al trasplante (MAT-AT) es una complicación cada vez más reconocida del trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) con alta morbimortalidad (Young *et al.*, 2021). Se caracteriza por una tríada de activación de las células endoteliales, alteración del complemento y anemia hemolítica microvascular y puede

provocar disfunción de los órganos diana, síndrome de disfunción multiorgánica y la muerte, aunque las características clínicas imitan otros trastornos posteriores al TPH, lo que retrasa el diagnóstico.

### 10.9.2 Incidencia

La incidencia variará con los criterios utilizados para diagnosticar la MAT. En los datos retrospectivos, la incidencia es de aproximadamente el 4 % en el TPH autólogo

y del 7 % en el TPH alogénico (Carreras, 2012), mientras que en un estudio prospectivo se ha mostrado una incidencia cercana al 40 % (Jodele *et al.*, 2015). La intensidad del acondicionamiento, mieloablativo (AMA) frente al acondicionamiento de intensidad reducida (RIC por sus siglas en inglés), no ha mostrado ninguna diferencia en la incidencia en el TPH alogénico. El método de referencia para el diagnóstico de MAT-AT se basa en hallazgos histológicos característicos, aunque el riesgo de hemorragia a menudo impide el diagnóstico tisular (Young *et al.*, 2021).

**Tabla 10.11** Criterios diagnósticos de la MAT

	Definición consensuada del Comité de toxicidad de la Red de ensayos clínicos de trasplantes de sangre y médula ósea para la MAT (BBMT 2005) <sup>a</sup>	Definición de Grupo de trabajo internacional para la MAT (Haematologica 2007) <sup>b</sup>	Probable MAT (Transplantation 2010) <sup>c</sup>	Criterios diagnósticos para la MAT-AT (Blood Rev. 2015) <sup>d</sup>
				Biopsia de tejido que confirma la microangiopatía o los criterios siguientes
1.	Frotis de sangre periférica con fragmentación de eritrocitos y $\geq 2$ esquistocitos por campo de alta potencia	$>4$ % de esquistocitos en sangre periférica	$>4$ % de esquistocitos en sangre periférica	LDH por encima del límite superior de la normalidad (LSN)
2.	Aumento concomitante de LD	Trombocitopenia $<50 \times 10^9/l$ o disminución del 50 % con respecto al inicio	Aumento concomitante de LD	Proteinuria en análisis aleatorio con $\geq 30$ mg/dl
3.	Disfunción renal concomitante (duplicación de la creatinina sérica desde el inicio) o disfunción neurológica sin otras explicaciones	Aumento repentino y persistente de la LD	Trombocitopenia $<50 \times 10^9/l$ o disminución del 50 % con respecto al inicio	Hipertensión
4.	PAD y PAI negativas	Disminución de la concentración de Hb o aumento de la necesidad de transfusión de eritrocitos	PAD y PAI negativas	Trombocitopenia $<50 \times 10^9/l$ o disminución del 50 % con respecto al inicio
5.		Disminución de la haptoglobina sérica	Disminución de la haptoglobina sérica	Hgb por debajo del límite inferior de la normalidad (LIN) o anemia con necesidad de transfusión
6.			Ausencia o coagulopatía	Esquistocitos en sangre periférica o microangiopatía en muestras de tejido
7.				sC5b-9 por encima del LSN
				<b>1 + 2 + 3:</b> Considerar el diagnóstico de TAM y controlarlo muy de cerca
				<b>2 + 7:</b> Si está presente en el momento del diagnóstico, se auguran los malos resultados. Considere el tratamiento activo.

<sup>a</sup> Ho *et al.* (2005)

<sup>b</sup> Ruutu *et al.* (2007)

<sup>c</sup> Cho *et al.* (2010)

<sup>d</sup> Jodele *et al.* (2015)

### 10.9.3 Pronóstico

Al igual que ocurre con muchas complicaciones tempranas en el TPH, un reconocimiento rápido de los signos y síntomas tempranos con diagnóstico e intervención precoces aumentará las posibilidades de un resultado positivo. Los casos de MAT leve causados por el inhibidor de la calcineurina (ICN), p. ej., ciclosporina, tacrólimus y sirólimus, suelen tener un buen pronóstico si se puede interrumpir la administración del ICN. Si la MAT no está relacionada con el tratamiento con ICN, el pronóstico es peor debido a la falta de opciones de tratamiento eficaces. Las cifras exactas de la tasa de mortalidad son difíciles de establecer, pero en pacientes con MAT y afectación multiorgánica, la mortalidad podría ser hasta >90 %.

### 10.9.4 Factores de riesgo

El uso de irradiación corporal total (ICT) en el tratamiento de acondicionamiento, ICN, enfermedad de injerto contra receptor (EICR), infecciones (p. ej., citomegalovirus [CMV] e infecciones fúngicas) y trasplante de donante no emparentado (en particular si no hay compatibilidad) se consideran factores de riesgo o desencadenantes de MAT, aunque los datos notificados son contradictorios (Nadir y Brenner, 2012; Rosenthal, 2016).

### 10.9.5 Diagnóstico

La MAT suele iniciarse entre 1 y 2 meses después del TPH, pero se puede observar tanto antes como después.

Se están utilizando varios criterios ligeramente diferentes para el diagnóstico de la MAT (Sahin *et al.*, 2016). Véase la tabla 10.11 adaptada. El diagnóstico es difícil, pero puede confirmarse con una muestra de tejido de biopsia, aunque esta prueba invasiva no siempre es una opción para el receptor de TPH gravemente enfermo. La MAT tiene similitudes clínicas con la púrpura trombocitopénica trombótica (PTT) idiopática y se pueden realizar pruebas analíticas para el regulador del factor de von Willebrand ADAMTS13 para confirmar el diagnóstico. En la PTT clásica, existe una deficiencia grave, mientras que no se observa una disminución significativa de ADAMTS13 en la MAT (Graf y Stern, 2012).

Se debe sospechar MAT renal si el paciente requiere dosis más altas de antihipertensores de lo que cabría esperar teniendo en cuenta la situación y la medicación concomitante o nefrotóxica. Un ejemplo de diagnóstico diferencial es la nefropatía relacionada con virus.

Los síntomas como taquicardia, dolor torácico e hipoxemia deben dar lugar a sospechas de afectación pulmonar e hipertensión pulmonar. El diagnóstico puede estar respaldado por los hallazgos de cardiomegalia en la radiografía torácica, derrame pericárdico en la ecocardiografía transtorácica y análisis de sangre.

La MAT intestinal presenta los mismos síntomas que la EICR aguda (EICRa): dolor abdominal, diarrea, vómitos y hemorragia gastrointestinal. Los síntomas también pueden confundirse con colitis infecciosa, pero en la MAT, la causa de la hemorragia es isquemia en los intestinos debido a microangiopatía. Además de los criterios diagnósticos generales, se han propuesto criterios específicos para la MAT gastrointestinal. Además de los síntomas clínicos, los hallazgos radiográficos con signos de íleo y pared mucosa gruesa y de la endoscopia con erosiones mucosas y hemorragias se incluyen en los criterios diagnósticos de MAT gastrointestinal, pero la única prueba diagnóstica definitiva es una muestra de tejido de biopsia.

Como resultado de una lesión vascular generalizada en la MAT, pueden producirse poliserositis con derrame pericárdico y pleural y ascitis. Se puede confundir fácilmente con la EICR, pero si bien la EICR se asocia con menos frecuencia a anemia microangiopática, proteinuria e hipertensión, estos síntomas son frecuentes en la MAT.

### 10.9.6 Prevención

No existe ninguna profilaxis específica, por lo que es necesario un control estricto de los signos y síntomas clínicos. Se debe realizar un estrecho seguimiento de la concentración de ICN en sangre, lactato deshidrogenasa (LD o LDH) y creatinina sérica, es decir, de dos a tres veces por semana, mediante análisis de laboratorio. Se deben realizar análisis de sangre adicionales con frotis de sangre periférica, haptoglobina y pruebas de antiglobulina directa e indirecta (PAD y PAI) si se observa un aumento en los niveles de ICN, LD y creatinina.

### 10.9.7 Tratamiento

Actualmente no existe ningún tratamiento establecido para la MAT, pero siempre se deben tomar medidas de apoyo. Tradicionalmente, el primer paso es interrumpir el ICN, a pesar de la escasez de pruebas en este sentido. También es importante tratar las infecciones, la EICR y la hipertensión. El cambio a otra profilaxis para la EICR y el uso de fármacos antimicrobianos deben basarse en una evaluación de riesgo-beneficio en la que, por ejemplo, se considere la nefrotoxicidad. Puede ser necesario administrar diuréticos para tratar la retención de líquidos y sodio debido al tratamiento con corticoesteroides. También pueden utilizarse vasodilatadores y antagonistas de la renina-angiotensina para tratar la hipertensión.

Se recomienda restringir la transfusión plaquetaria en la enfermedad microangiopática, pero esto a menudo es imposible debido a la necesidad de prevenir las complicaciones hemorrágicas.

Un posible tratamiento para la MAT es el eculizumab. El eculizumab detiene la cascada activadora del complemento, lo que evita la formación de C5b-9. Como consecuencia, se obstaculiza la hemólisis intravascular. Eculizumab ha demostrado eficacia cuando se inició de forma temprana después del diagnóstico (Jodele *et al.*, 2015). Es importante monitorizar el efecto mediante el seguimiento de los niveles séricos, y puede ser necesario ajustar la dosis para alcanzar y mantener los niveles terapéuticos y el efecto deseados.

En un pequeño número de casos, se ha notificado un tratamiento satisfactorio con rituximab y otros anticuerpos monoclonales.

También se han intentado tratamientos con defibrotide con la misma dosis que la aprobada para el tratamiento del síndrome de obstrucción sinusoidal/enfermedad venooclusiva (SOS/EVO) grave, pero con resultados variables.

Se ha probado la plasmaféresis total (FTP) debido a las similitudes clínicas entre la MAT y la PTT, pero si bien la PTT se puede tratar con éxito con FTP, no se recomienda para la MAT debido a las bajas tasas de respuesta.

### 10.9.8 Aspectos de enfermería

Una evaluación exhaustiva facilitará el diagnóstico precoz de la MAT o descartará esta enfermedad, con

la consiguiente mejora del resultado. La vigilancia estrecha de las constantes vitales y estar alerta ante cualquier cambio o tendencia es el procedimiento de referencia. Asimismo, es importante mantener un seguimiento del balance hídrico y el peso. La presión arterial debe mantenerse por debajo de 140/90 en pacientes adultos (Jodele *et al.*, 2015). Debe vigilarse la proteinuria en orina del paciente y debe indicarse al paciente qué hallazgos anómalos y síntomas debe buscar y que debe notificar al personal cualquier molestia, incluidos los signos de hemorragia gastrointestinal. Si se van a realizar pruebas invasivas como biopsias, es fundamental una preparación y un apoyo adecuados.

Si se inicia tratamiento farmacológico con eculizumab, es necesario seguir la concentración sérica. El tratamiento con rituximab y defibrotida debe administrarse según lo indicado, y se debe supervisar al paciente en consecuencia para observar eficacia y efectos secundarios.

Dado que la aparición de MAT puede producirse después del alta hospitalaria de la unidad de trasplante, es importante observar los síntomas y considerar este diagnóstico incluso en el ámbito ambulatorio.

**Agradecimientos** Nordic Oral Care in Cancer Group, United Kingdom Oral Management in Cancer Group, European Oral Care in Cancer Group.

### Bibliografía

- Afessa B, Tefferi A, Litzow MR, et al. Outcome of diffuse alveolar hemorrhage in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;166:1364–8. <https://doi.org/10.1164/rccm.200208-792OC>. Originally Published in Press as on September 25, 2002.
- Afessa B, Abdulai RM, Kremers WK, et al. Risk factors and outcome of pulmonary complications after autologous hematopoietic stem cell transplant. *Chest.* 2012;141(2):442–50. <https://doi.org/10.1378/chest.10-2889>.
- Al-Dasoogi N, Sonis ST, Bowen JM, Bateman E, Blijlevens N, Gibson RJ, Logan RM, Nair RG, Stringer AM, Yazbeck R, Elad S, Lalla RV. Emerging evidence of the pathology of mucositis. *Support Care Cancer.* 2013;21:3233–41.
- 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;11:489. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00489>. PMID: 32318059; PMCID: PMC7147118.
- British Dental Health Foundation. 2021. <https://www.dentalhealth.org/tell-me-about/topic/caring-for-teeth>. Accessed 22 Apr 2022.



- Carreras E. How I manage sinusoidal obstruction syndrome after haematopoietic cell transplantation. *Br J Haematol.* 2015;168:481–91. <https://doi.org/10.1111/bjh.13215>. First published online 17 November 2014.
- Cesaro S. Haemorrhagic cystitis and renal dysfunction. In: Carreras, et al., editors. *EBMT hand-book*. Berlin: Springer Open; 2019. [https://www.ebmt.org/sites/default/files/2019-01/2019\\_Book\\_TheEBMTHandbook.pdf](https://www.ebmt.org/sites/default/files/2019-01/2019_Book_TheEBMTHandbook.pdf).
- Chang L, Frame D, Braun T, et al. Engraftment syndrome after allogeneic hematopoietic cell transplantation predicts poor outcomes. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2014;20:1407–17. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2014.05.022>.
- Chi AK, Soubani AO, White AC, et al. An update on pulmonary complications of hematopoietic stem cell transplantation. *Chest.* 2013;144(6):1913–22. <https://doi.org/10.1378/chest.12-1708>.
- Chien JW, et al. Pulmonary function testing prior to hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2005;35(5):429–35.
- Cho BS, et al. Validation of recently proposed consensus criteria for thrombotic microangiopathy after allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation. *Transplantation.* 2010;90(8):918–26.
- Corbacioglu S, et al. Defibrotide for prophylaxis of hepatic veno-occlusive disease in paediatric haemopoietic stem-cell transplantation: an open-label, phase 3, randomised controlled trial. *Lancet.* 2012;379:1301–9.
- Corbacioglu S, et al. Diagnosis and severity criteria for sinusoidal obstruction syndrome/veno-occlusive disease in pediatric patients: a new classification from the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2018;53:138–45.
- Cornell RF, et al. Engraftment syndrome after autologous stem cell transplantation: an update unifying the definition and management approach. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2015;21:2061–8.
- Daniels R, et al. The sepsis six and the severe sepsis resuscitation bundle: a prospective observational cohort study. *Emerg Med J.* 2011;28:507–12. E-pub 2011, October 29.
- de Padua SL. Hemorrhagic cystitis after allogeneic hematopoietic stem cell transplants is the complex result of BK virus infection, preparative regimen intensity and donor type. *Haematologica.* 2010;95:1183–90.
- deLeve LD, et al. Vascular disorders of the liver. *Hepatology.* 2009;49:1729–64.
- Diab M, et al. Major pulmonary complications after hematopoietic stem cell transplant. *Exp Clin Transplant.* 2016;14(3):259–70.
- Dignan FL, et al. BCSH/BSBMT guideline: diagnosis and management of veno-occlusive disease (sinusoidal obstruction syndrome) following haematopoietic stem cell transplantation. *Br J Haematol.* 2013;163: 444–57.
- Droller MJ, Saral R, Santos G. Prevention of cyclophosphamide- induced hemorrhagic cystitis. *Urology.* 1982;20:256–8.
- Dropulic LK, Jones RJ. Polyomavirus BK infection in blood and marrow transplant recipients. *Bone Marrow Transplant.* 2008;41:11–8.
- Duyck J, Vandamme K, Muller P, Teughels W. Overnight storage of removable dentures in alkaline peroxide-based tablets affects biofilm mass and composition. *J Dent.* 2013;41(12):1281–9.
- Eisenberg S. Hepatic sinusoidal obstruction syndrome in patients undergoing hematopoietic stem cell transplant. *Oncol Nurs Forum.* 2008;35:385–97.
- Elad S, Raber-Durlacher J, Brennan MT, et al. Basic oral care for hematology-oncology patients and hematopoietic stem cell transplantation recipients: a position paper from the joint task force of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer/International Society of Oral Oncology (MASCC/ISOO) and the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *J Support Care.* 2014;23(1):223–36.
- Elad S, Raber-Durlacher JE, Brennan MT, et al. Basic oral care for hematology–oncology patients and hematopoietic stem cell transplantation recipients: a position paper from the joint task force of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer/International Society of Oral Oncology (MASCC/ISOO) and the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Support Care Cancer.* 2015;23:223–36.
- Elbahlawan L, et al. A critical care and transplantation-based approach to acute respiratory failure after hematopoietic stem cell transplantation in children. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2016;22:617–26.
- E-learning package Sepsis and Sepsis Six. <http://sonet.nottingham.ac.uk/>. Accessed online 11 Sep 2017.
- European Society for Medical Oncology. Immunotherapy-related side effects and their management: an ESMO guide for patients. [esmo.org](http://esmo.org); 2017.
- Graf L, Stern M. Acute phase after haematopoietic stem cell transplantation - bleeding and thrombotic complications 2012. *Hamostaseologie.* 2012;32(1):56–62.
- Gussgard AM, Hope AJ, Jokstad A, Tenenbaum H, Wood R. Assessment of cancer therapy-induced oral mucositis using a patient-reported oral mucositis experience questionnaire. *PLoS One.* 2014;9:e91733.
- Hannen JB, Carbonnel F, Robert C, et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up ESMO guidelines committee. *Ann Oncol.* 2017;1(28):119–42.
- Hassan M, Ljungman P. *Cytostatika*. Stockholm: Liber; 2003.
- Ho VT, et al. Blood and marrow transplant clinical trials network toxicity committee consensus summary: thrombotic microangiopathy after hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2005;11:571–5.
- Hosokawa K, Aoki G, Ohata K, et al. Effectiveness of hyperbaric oxygen therapy for virus-associated hemorrhagic cystitis after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Int J Hematol.* 2021;114:109–15. <https://doi.org/10.1007/s12185-021-03120-y>.
- Jodele S, et al. A new paradigm: diagnosis and management of HSC-associated thrombotic microangiopathy as multi-system endothelial injury. *Blood Rev.* 2015;29(3):191–204.

- Jones RJ, Lee KS, Beschoner WE, Vogel VG, Grochow LB, Braine HG, et al. Venooclusive disease of the liver following bone marrow transplantation. *Transplantation*. 1987;44:778–83.
- Keating GM. Defibrotide: a review of its use in severe hepatic veno-occlusive disease following haematopoietic stem cell transplantation. *Clin Drug Investig*. 2014;34:895–904.
- Kee PPL, et al. Diagnostic yield of timing blood culture collection relative to fever. *Pediatr Inf Dis J*. 2016;35(8):846–50.
- Lalla RV, Bowen J, Barasch A, et al. Mucositis Guidelines Leadership Group of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer and International Society of Oral Oncology (MASCC/ISOO). MASCC/ ISOO clinical practice guidelines for the management of mucositis secondary to cancer therapy. *Cancer*. 2014;120(10):1453–61.
- Leung AYH, et al. Polyoma BK virus and haemorrhagic cystitis in haematopoietic stem cell transplantation: a changing paradigm. *Bone Marrow Transplant*. 2005;36:929–37.
- Lunde LE, Dasaraju S, Cao Q, Cohn CS, Reding M, Bejanyan N, Trottier B, Rogosheske J, Brunstein C, Warlick E, Young JA, Weisdorf DJ, Ustun C. Hemorrhagic cystitis after allogeneic hematopoietic cell transplantation: risk factors, graft source and survival. *Bone Marrow Transplant*. 2015;50(11):1432–7. <https://doi.org/10.1038/bmt.2015.162>. Epub 2015 Jul 13. PMID: 26168069; PMCID: PMC5343753.
- Maiolino A, et al. Engraftment syndrome following autologous hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2003;31:393–7.
- Majhail NS, et al. Diffuse alveolar hemorrhage and infection-associated alveolar hemorrhage following hematopoietic stem cell transplantation: related and high-risk clinical syndromes. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2006;12:1038–46.
- Martino R. Other life-threatening infections. In: Carrera, et al., editors. *EBMT handbook*. Berlin: Springer Open; 2019. [https://www.ebmt.org/sites/default/files/2019-01/2019\\_Book\\_TheEBMTHandbook.pdf](https://www.ebmt.org/sites/default/files/2019-01/2019_Book_TheEBMTHandbook.pdf).
- McDonald GB, et al. Venooclusive disease of the liver after bone marrow transplantation: diagnosis, incidence and predisposing factors. *Hepatology*. 1984;4:116–22.
- McDonald GB, et al. Veno-occlusive disease of the liver and multi organ failure after bone marrow transplantation: a cohort study of 355 patients. *Ann Intern Med*. 1993;118:255–67.
- Mesna Summary of Product Characteristics (SPC) [in Swedish]. <https://lakemedelsverket.se/LMF/Lakemedelsinformation/?nplid=19900208000063&type=product>. Accessed online 11 Sep 2017.
- Mikulska M. Infection control and isolation procedures. In: Carrera, et al., editors. *EBMT hand-book*. Berlin: Springer Open; 2019. [https://www.ebmt.org/sites/default/files/2019-01/2019\\_Book\\_TheEBMTHandbook.pdf](https://www.ebmt.org/sites/default/files/2019-01/2019_Book_TheEBMTHandbook.pdf).
- Mohty M, et al. Sinusoidal obstruction syndrome/veno-occlusive disease: current situation and perspectives—a position statement from the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Bone Marrow Transplant*. 2015;(50):781–9. <https://doi.org/10.1038/bmt.2015.52>. Published online 23 March 2015.
- Mohty M, et al. Revised diagnosis and severity criteria for sinusoidal obstruction syndrome/veno-occlusive disease in adult patients: a new classification from the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *BMT*. 2016;51:906–12. Published online 2016, May 16.
- Nadir Y, Brenner B. Thrombotic complications associated with stem cell transplantation. *Blood Rev*. 2012;26:183–7.
- National Cancer Institute (US). Oral mucositis chemotherapy and hematopoiesis stem cell transplantation patients management of mucositis. 2013. <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/supportivecare/oralcomplications/>. Accessed online 3 Apr 2016.
- NCI Dictionary of Cancer Terms. <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms?cdrid=695987>. Accessed 10 Oct 2022.
- Nesher L, et al. Utility of routine surveillance blood cultures in asymptomatic allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients with indwelling central venous catheters at a comprehensive cancer center. *Am J Infect Control*. 2014;42:1084–8.
- Panoskaltis-Mortari A, et al. American Thoracic Society Committee on idiopathic pneumonia syndrome. An official American Thoracic Society research statement: noninfectious lung injury after hematopoietic stem cell transplantation: idiopathic pneumonia syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;183(9):1262–79.
- Park MS. Diffuse alveolar Hemorrhage. *Tuberc Respir Dis*. 2013;74:151–62.
- Peterson DE, Boers-Doets CB, Bensadoun RJ, Herrstedt J. Management of oral and gastrointestinal mucosal injury: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment, and follow-up. *Ann Oncol*. 2015;26(Suppl 5):v139–51.
- Quinn B, Botti S, Kurstjens M, et al. European oral care in cancer group: oral care guidance and support: first edition; 2016.
- Quinn B, Kelly C, Harding J (2019) Oral care in the cancer setting. *Dentistry*. <https://dentistry.co.uk/2019/07/24/oral-care-cancer-setting/>. Accessed 22 Apr 2022.
- Quinn B, Campbell F, Fulmann L, et al. Oral care of patients in the cancer setting. *Cancer Nurs Pract*. 2020;19(5):35–42. <https://journals.rcni.com/cancer-nursing-practice/cpd/oral-care-of-patients-in-the-cancer-setting-cnp.2020.e1706/print/abs>. Accessed 22 Apr 2022.
- Quinn B, Berthelsen A, Brandt L, Wallhult E. Oral care support and guidance in cancer (Nordic countries). 1st ed. 2021. <http://www.eoccc.co.uk/wp-content/uploads/2022/03/Nordic-Oral-Care-Guidance-November-2021-English-V.pdf>. Accessed 22 Apr 2022.
- Rabe C, et al. Severe respiratory failure due to diffuse alveolar hemorrhage: clinical characteristics and outcome of intensive care. *J Crit Care*. 2010;25: 230–5.
- Rhodes A, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016. *Intensive Care Med*. 2017;43:304–77.

- Richardson PG, et al. Drug safety evaluation of defibrotide. *Expert Opin Drug Saf.* 2013;12(1):123–36.
- Rosenthal J. Hematopoietic cell transplantation-associated thrombotic microangiopathy: a review of pathophysiology, diagnosis, and treatment. *J Blood Med.* 2016;7:181–6.
- Rovira M, et al. Chapter 12: Infections after HSCT. In: EBMT-ESH handbook. Berlin: Springer Open; 2012. p. 196–215.
- Royal College of Physicians. National Early Warning Score (NEWS) 2 standardising the assessment of acute-illness severity in the NHS. 2019. <https://www.rcplondon.ac.uk/projects/outputs/national-early-warning-score-news-2>.
- Ruutu T, et al. Diagnostic criteria for hematopoietic stem cell transplant-associated microangiopathy: results of a consensus process by an international working group. *Haematologica.* 2007;92:95–100.
- Sahin U, et al. An overview of hematopoietic stem cell transplantation related thrombotic complications. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2016;107:149–55.
- Sambunjak D, Nickerson JW, Poklepovic T, Johnson TM, Imai P, Tugwell P, Worthington HV. Flossing for the management of periodontal diseases and dental caries in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;(12):CD008829.
- Savva-Bordalo J, et al. Clinical effectiveness of hyperbaric oxygen therapy for BK-virus-associated hemorrhagic cystitis after allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2012;47(8):1095–8.
- Schorr CA, et al. Severe sepsis and septic shock management and performance improvement. *Virulence.* 2014;5(1):226–35.
- Shorrer MC, Woo SB, Treister NS. Oral graft versus host disease. *Dent Clin N Am.* 2014;58(2):351–68.
- Singer M, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). *JAMA.* 2016;315(8):801–10.
- Soubani AO, Pandya CM. The spectrum of non-infectious pulmonary complications following hematopoietic stem cell transplantation. *Hematol Oncol Stem Cell Ther.* 2010;3(3):143–57.
- Spitzer TR. Engraftment syndrome following autologous hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2001;27:893–8.
- Swedish “Pro Sepsis” Programme Group Sepsis. Care Program Severe Sepsis and Septic Shock – Early identification and initial intervention [För Svenska Infektionsläkarföreningen “Pro Sepsis” Programgrupp Sepsis. Vårdprogram svår sepsis och septisk chock – tidig identifiering och initial handläggning. Reviderat oktober 2015] 2015 edition; 2015.
- Thoele K. Engraftment syndrome in hematopoietic stem cell transplantations. *Clin J Oncol Nurs.* 2014;18(3):349–54.
- Toubert A. Chapter 14. Immune reconstitution after allogeneic HSCT. In: EBMT-ESH handbook on haematopoietic stem cell transplantation. 6th ed. Genova: Forum Service Editore; 2012. p. 235–47.
- Umbro I, et al. Possible antiviral effect of ciprofloxacin treatment on polyomavirus BK replication and analysis of non-coding control region sequences. *Virology.* 2013;10:274.
- Wallhult E, et al. Management of veno-occlusive disease: the multidisciplinary approach to care. *Eur J Haematol.* 2017;98:322–9.
- Watson M, et al. Palliative adult network guidelines. 3rd ed. London: Tricord; 2011.
- Wu J, Fu HX, He Y, et al. Risk factors and outcomes of diffuse alveolar haemorrhage after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2021;56:2097–107. <https://doi.org/10.1038/s41409-021-01293-y>.
- Yanik GA, et al. Randomized, double-blind placebo-controlled trial of soluble tumor necrosis factor receptor: Enbrel (Etanercept) for the treatment of idiopathic pneumonia syndrome after allogeneic stem cell transplantation: blood and marrow transplant clinical trials network protocol. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2014;20:858–64.
- Yeoung-Hau HL, Syed AA. Brain teaser: encephalopathy after stem cell transplantation. *Am J Med.* 2014;127(4):281–3.
- Young JA, Pallas CR, Knovich MA. Transplant-associated thrombotic microangiopathy: theoretical considerations and a practical approach to an unrefined diagnosis. *Bone Marrow Transplant.* 2021;56:1805–17. <https://doi.org/10.1038/s41409-021-01283-0>.
- Zhu K-E, et al. Incidence, risks, and outcome of idiopathic pneumonia syndrome early after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Eur J Haematol.* 2008;81:461–6.

**Open Access** Este capítulo cuenta con una licencia según los términos de la Creative Commons Attribution 4.0 International License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), que permite usar, compartir, adaptar, distribuir y reproducir en cualquier medio o formato, siempre y cuando se mencione debidamente al autor o autores originales y la fuente, incluya un enlace a la licencia Creative Commons e indique si se han realizado cambios.

Las imágenes u otros materiales de terceros presentes en este capítulo se incluyen en la licencia de Creative Commons del capítulo, a menos que se indique lo contrario en una mención al material. Si el material no se incluye en la licencia de Creative Commons del capítulo y su uso previsto no está permitido por la normativa legal o excede el uso permitido, deberá obtener el permiso directamente del titular de los derechos de autor.



## Cuidados de soporte

# 11

S. J. van der Linden, M. E. G. Harinck, H. T. Speksnijder, Teija Schröder, Ien Schlösser, Vera Verkerk, Michaela van Bohemen, A. M. Rusman-Vergunst, J. C. Veldhuijzen y W. J. A. Quak

### Resumen

La atención en el trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) es muy compleja. Este capítulo se centra en los aspectos de los cuidados de soporte necesarios tras el TPH.

Las herramientas de evaluación son un componente clave de la práctica de enfermería y son necesarias para planificar y proporcionar atención centrada en el paciente. La atención del TPH debe planificarse, implementarse y evaluarse, y se sustenta en la colaboración con todo el equipo sanitario multidisciplinar.

Con los cuidados de soporte posteriores al TPH, lo que se busca en última instancia es mejorar la calidad de vida de nuestros pacientes en el contexto postrasplante.

Los cuidados de soporte van más allá del tratamiento de los síntomas e incluyen la atención social, psicológica y espiritual. Las

necesidades del paciente son multifactoriales y pueden ser complejas, ya que hay que tener en cuenta muchas cuestiones al mismo tiempo e implica múltiples disciplinas.

A través de los cuidados de soporte de enfermería, nuestra capacitación clínica es fundamental y se complementa con la experiencia, el conocimiento y la concienciación.

### Palabras clave

Cuidados de soporte · Evaluación · Escalas de alerta temprana · Cuidado bucal · Nutrición · Profesionales sanitarios afines · Transfusión · Fisioterapia · Cuidado espiritual · Terapias complementarias · Música · Tacto terapéutico · Masaje · Pediátrico

S. J. van der Linden (✉) · M. E. G. Harinck · I. Schlösser · V. Verkerk · M. van Bohemen · A. M. Rusman-Vergunst · J. C. Veldhuijzen · W. J. A. Quak  
Erasmus MC, Rotterdam, Países Bajos  
Correo electrónico: [s.vanderlinden@erasmusmc.nl](mailto:s.vanderlinden@erasmusmc.nl); [m.harinck@erasmusmc.nl](mailto:m.harinck@erasmusmc.nl); [h.schlosser@erasmusmc.nl](mailto:h.schlosser@erasmusmc.nl); [v.verkerk@erasmusmc.nl](mailto:v.verkerk@erasmusmc.nl); [m.vanbohemmen@erasmusmc.nl](mailto:m.vanbohemmen@erasmusmc.nl); [a.vergunst@erasmusmc.nl](mailto:a.vergunst@erasmusmc.nl); [j.c.veldhuijzen@erasmusmc.nl](mailto:j.c.veldhuijzen@erasmusmc.nl); [W.quak@erasmusmc.nl](mailto:W.quak@erasmusmc.nl)

H. T. Speksnijder  
Rotterdam University of Applied Sciences,  
Rotterdam, Países Bajos  
Correo electrónico: [h.t.speksnijder@erasmusmc.nl](mailto:h.t.speksnijder@erasmusmc.nl)

T. Schröder  
Helsinki University Hospital for Children and Adolescents, Helsinki, Finlandia  
Correo electrónico: [Teija.Schroder@hus.fi](mailto:Teija.Schroder@hus.fi)

© El/los autor(es) 2023

M. Kenyon, A. Babic (eds.), *The European Blood and Marrow Transplantation Textbook for Nurses*, [https://doi.org/10.1007/978-3-031-23394-4\\_11](https://doi.org/10.1007/978-3-031-23394-4_11)

### 11.1 Valoración de enfermería

Los cuidados de enfermería altamente especializados y complejos son esenciales para los problemas de salud relacionados con la enfermedad y el tratamiento de los pacientes con diagnósticos hematológicos (Kluin-Nelemans y Tanasale-Huisman 2013). Los diagnósticos en hematología son diversos, aunque generalmente se asocian a un conjunto específico de síntomas. Las enfermedades hematológicas se pueden dividir, a grandes rasgos, en enfermedades hematológicas malignas y benignas. La enfermedad hematológica subyacente y los efectos acumulados de la terapia previa pueden influir en el grado y la variedad de efectos secundarios y síntomas experimentados después del tratamiento de acondicionamiento del TPH. Estos efectos pueden manifestarse como molestias físicas como fatiga, fiebre, infección y

hemorragia, y pueden dar lugar a enfermedades complejas que requieren atención y tratamiento especializados. Las preocupaciones psicológicas son frecuentes y pueden manifestarse con frecuencia como ansiedad y depresión de bajo nivel y con menos frecuencia como características de un trauma significativo. Como elemento clave del equipo multidisciplinar, las enfermeras se encuentran en una posición ideal para identificar y evaluar los síntomas debidos a la enfermedad o al tratamiento en una fase temprana. Las enfermeras especializadas en TPH poseen amplios conocimientos que contribuyen a la optimización del tratamiento. La valoración se realiza con frecuencia para reflejar la naturaleza dinámica y la rápida evolución del cuadro clínico, y tendrá en cuenta las constantes vitales, los resultados sanguíneos y los síntomas del paciente, así como el conocimiento de su función física basal. Teniendo en cuenta los antecedentes médicos y sociales del paciente, podemos aumentar nuestra concienciación sobre los posibles problemas de cuidados que puedan surgir. La comprensión y la asimilación de la información derivada de estas fuentes, junto con herramientas e instrumentos de evaluación estandarizados, permiten la prestación de cuidados objetiva y medible.

## 11.2 Valoración del dolor

En ciertas enfermedades hematológicas como el linfoma o el mieloma múltiple, los pacientes experimentan dolor como resultado de la compresión de los ganglios linfáticos o de la destrucción ósea. En algunos casos, los pacientes son reacios a notificar los síntomas de dolor a los médicos que les atienden por si se interpreta como una mala respuesta al tratamiento. Es imprescindible considerar tanto los signos como los síntomas verbales y no verbales del dolor para realizar una evaluación completa.

La enfermera a pie de cama está en una posición privilegiada para evaluar a su paciente y explicarle la importancia de un tratamiento adecuado del dolor utilizando medidas farmacológicas y de soporte. Mejorar el bienestar del paciente le permitirá tolerar mejor el tratamiento y mejorar su experiencia.

En el contexto del TPH, con frecuencia se experimenta dolor como consecuencia de la mucositis, pero los pacientes también informarán de otros dolores como dolor óseo asociado al

G-CSF, dolor abdominal debido a la diarrea o molestias generales por la retención de líquidos.

No todos los síntomas o molestias de dolor notificados se tratan de la misma manera. Al explicar a nuestros pacientes la posible causa del dolor y el tratamiento, también podemos ayudar a gestionar sus expectativas sobre la analgesia y otras intervenciones de soporte. Debemos informar a nuestros pacientes de los efectos secundarios frecuentes de la analgesia, como la somnolencia y el estreñimiento, y de cómo disminuir estos efectos.

Al evaluar el dolor, se debe aplicar una herramienta estandarizada para garantizar la coherencia entre los pacientes y entre las evaluaciones. Se debe incluir una valoración completa del dolor, la localización, las características, el inicio, la duración, la frecuencia, la intensidad del dolor y los factores exacerbantes y de alivio. Esta evaluación debe estar respaldada por las reacciones no verbales del paciente, como la expresión facial, la palidez, el ritmo al hablar, la posición corporal, etc., así como las constantes vitales.

Según Kluin-Nelemans y Tanasale-Huisman (2013), una enfermera puede darle al paciente información, consejos y sugerencias sobre cómo aliviar el dolor:

- Comprobar en qué medida está presente el dolor al realizar su rutina diaria (levantarse, ir a la ducha o vestirse). El uso de una escala de dolor puede proporcionar información sobre el grado de dolor que soporta el paciente. Pregunte al paciente cómo puntúa el dolor desde 0 (sin dolor) hasta 10 (dolor máximo). Si se administra analgesia, puede controlar el efecto reevaluando la escala del dolor.
- Considerar el pretratamiento con analgesia antes de iniciar la rutina diaria puede permitir al paciente moverse de forma independiente o con más comodidad.
- *No deben* recetarse antiinflamatorios no esteroideos (AINE) a los pacientes con TPH, ya que pueden reducir la función de las plaquetas y provocar daño renal, así como complicar la monitorización de las infecciones.
- Si el paciente permanece inmóvil durante largos periodos, el dolor puede aumentar. Las enfermeras deben evaluar el riesgo en los puntos de presión y considerar ofrecer un colchón antiescaras o una almohadilla de gel para aumentar la comodidad y reducir el deterioro en las zonas de presión.



- Además del tratamiento farmacológico del dolor, también se pueden ofrecer terapias complementarias para reducir el dolor: compresas de frío-calor, relajación mediante musicoterapia, distracción o masajes suaves (si es posible con plaquetas bajas).

### 11.3 El papel de las escalas de alerta temprana

#### 11.3.1 Escalas de alerta temprana en el entorno adulto

Observar las constantes vitales es una tarea crucial en la atención del paciente con TPH. El estado del paciente puede cambiar drásticamente en un breve periodo de tiempo debido al tratamiento y la enfermedad. Varios instrumentos de medición nos permiten monitorizar las funciones vitales. Las escalas de alerta temprana se utilizan como modelo de predicción de acontecimientos adversos. Cuando un paciente muestra signos de deterioro, supuestamente la escala de alerta temprana lo identifica y advierte a la enfermera (Morgan *et al.*, 1997). La escala de alerta temprana modificada (Modified Early Warning Score, MEWS), uno de los modelos más citados (Subbe *et al.*, 2001), muestra cuándo se desvían los valores de las funciones vitales e indica cuándo se requiere intervención.

La MEWS (Subbe *et al.*, 2001) puntúa varios ítems (tabla 11.1):

- Frecuencia cardíaca
- Presión arterial (sístole)
- Frecuencia respiratoria
- Temperatura
- Conciencia (escala de AVPU, por sus siglas en inglés para alerta, comunicación verbal, dolor y falta de respuesta)

Además, la disminución de la diuresis, la SaO<sub>2</sub> <90 % con una oxigenoterapia adecuada, y la concienciación o el “instinto” de las enfermeras proporcionan un mayor valor a las escalas existentes (Ludikhuizen *et al.*, 2012). Si la puntuación es moderadamente elevada, es aconsejable controlar las constantes vitales con más frecuencia e informar al médico responsable. Cuando la puntuación aumenta, es necesario realizar una monitorización continua, y debe solicitarse la evaluación por parte de la unidad de cuidados intensivos (UCI). Estos equipos están disponibles en la mayoría de los centros de TPH y normalmente constan de un médico y una enfermera de la unidad de cuidados intensivos (UCI). En comparación con la MEWS tradicional, se estudió una escala de MEWS-SF para identificar aún mejor a los pacientes con deterioro con neoplasias malignas hematológicas. En la MEWS-SF, se ha añadido el cociente SpO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> (SF) para identificar el índice de oxigenación como indicación de funcionamiento pulmonar (Lee *et al.*, 2020).

Las técnicas de comunicación estandarizadas y estructuradas pueden ayudar a las enfermeras a proporcionar una visión general adecuada y clara del estado actual de un paciente (Dayton y Henriksen 2007). La regla mnemotécnica SBAR (Situación, Antecedentes, Evaluación, Recomendación [Situation, Background, Assessment, Recommendation]) es la técnica más conocida utilizada en la atención sanitaria (Riesenberg *et al.*, 2009). Sin embargo, en una revisión sistemática reciente (Lo *et al.*, 2021), la mejora de la comunicación medida utilizando la regla SBAR en entornos clínicos tuvo efectos de pequeños a moderados. Cuando el SBAR se utilizó junto con intervenciones multifacéticas como las escalas de alerta temprana o los sistemas de respuesta rápida, se midieron las mejoras en los resultados de los pacientes.

**Tabla 11.1** Escala de alerta temprana modificada

Escala	3	2	1	0	1	2	3
Tensión arterial sistólica (mmHg)	<70	71–80	81–100	101–199		≥200	
Frecuencia cardíaca (lpm)		<40	41–50	51–100	101–110	111–129	≥130
Frecuencia respiratoria (lpm)		<9		9-14	15-20	21–29	≥30
Temperatura (°C)		<35		35–38,4		≥38,5	
Escala de AVPU				Alerta	Reacciona a ordenes verbales	Reacciona al dolor	No responde

Subbe (2001)



### 11.3.2 TPH y cuidados intensivos

Los resultados de los pacientes de TPH han mejorado mucho en las últimas décadas gracias a las nuevas terapias y a las mejoras en los cuidados de soporte (Saillard *et al.*, 2016). A veces es necesario ingresar en la UCI para tratar situaciones potencialmente mortales que pueden surgir después del TPH.

Los motivos del ingreso pueden incluir:

- Insuficiencia respiratoria secundaria a infección
- Sepsis que requiere cuidados intensivos
- Insuficiencia multiorgánica
- Insuficiencia renal
- Complicaciones como enfermedad de injerto contra receptor después de trasplante de progenitores hematopoyéticos alogénico

El tratamiento en la UCI consta de:

- Ventilación mecánica
- Soporte de las funciones vitales
- Tratamiento de la sepsis/shock séptico
- Continuación de la quimioterapia

La supervivencia tanto a corto como a largo plazo de los pacientes críticos con TPH han mejorado significativamente en los últimos años (Lueck *et al.*, 2018; Netters *et al.*, 2010; Ven van der *et al.*, 2009). Cuando un paciente hematológico es ingresado en la UCI al principio de su cuadro clínico, la probabilidad de supervivencia es mayor (Peigne *et al.*, 2009). El ingreso precoz reduce la disfunción orgánica adicional y aumenta la probabilidad de revertir el fallo orgánico existente mediante un soporte vital oportuno y adecuado. La escala de alerta temprana modificada (MEWS) puede contribuir a este diagnóstico temprano y a la derivación inmediata a la UCI.

Cuando el paciente se encuentra lo suficientemente bien como para volver a la unidad de TPH, puede sentir miedo a que se produzca el traslado. Esto puede suceder porque cesa la monitorización continua de las funciones vitales y el entorno de la planta es muy diferente al de los cuidados intensivos. El paciente puede experimentar estrés y ansiedad y debe prepararse en la UCI para el traslado a la unidad de TPH, teniendo en cuenta el efecto psicológico del traslado tanto para el paciente como para la familia (Coyle 2001).

### 11.3.3 Escalas de alerta temprana en el entorno pediátrico

Como indican Agulnik *et al.* (2016), los pacientes oncológicos y con TPH hospitalizados son una población de alto riesgo con un deterioro clínico frecuente que requieren traslados no programados a la UCIP y tasas de mortalidad elevadas. Se sabe que las complicaciones que desarrollan estos pacientes, como sepsis e insuficiencia respiratoria, tienen mejores resultados con una identificación y un tratamiento más tempranos.

Es importante conocer las constantes vitales normales en niños de diferentes edades. Esta es la base que ayuda a reconocer los signos de alerta temprana en niños. El uso de las escalas de PEWS como herramienta de evaluación permite cuantificar la gravedad de la enfermedad en niños (Murray *et al.*, 2015).

En referencia a Agulnik *et al.* (2016), la PEWS se ha implementado en muchas instituciones pediátricas. Su estudio demuestra que la herramienta PEWS es válida en la identificación de pacientes oncológicos pediátricos y de TPH que requieren traslado no programado a la UCIP. En un estudio reciente, concluyeron que los pacientes hospitalizados de hematooncología pediátrica y post-TPH presentan un deterioro frecuente que provoca una mortalidad elevada (Agulnik *et al.*, 2022). El deterioro crítico va precedido de un largo periodo de alteraciones en las constantes vitales. Esto implica el uso de la PEWS para predecir de forma temprana el deterioro crítico.

El uso de las escalas de PEWS como herramienta de evaluación permite cuantificar la gravedad de la enfermedad en niños. Se espera que esto facilite la identificación temprana de los pacientes en riesgo de deterioro clínico y la intervención inmediata para evitar la necesidad de trasladarlos a un nivel de atención más complejo (Murray *et al.*, 2015).

## 11.4 Valoración nutricional

La herramienta de *screening* universal de la desnutrición (MUST) es una herramienta de *screening* validada para el reconocimiento y tratamiento de la desnutrición (Elia 2003). El formulario MUST debe rellenarse de manera precisa en el momento del ingreso, con la talla, el peso y la pérdida de peso y si el paciente no ha ingerido alimentos durante varios días.



**Fig. 11.1** Dinamómetro manual

A menudo, el paciente con TPH presenta una disminución de la ingesta de alimentos durante y después del tratamiento de acondicionamiento, pero a menudo esto no se tiene en cuenta en el momento del ingreso.

A veces es difícil evaluar la pérdida de peso debido al aumento de líquidos. No siempre es posible determinar qué proporción de masa muscular o de grasa son responsables de la pérdida de peso utilizando métodos convencionales.

Los instrumentos de medición implantados para obtener información sobre la función muscular y la masa muscular son el dinamómetro manual y el análisis de impedancia bioeléctrica (AIB).

El dinamómetro manual (véase la fig. 11.1) se puede utilizar para medir la fuerza de prensión máxima. La fuerza de prensión manual máxima proporciona una buena estimación de la función muscular periférica y está relacionada con la cantidad total de masa muscular en el cuerpo. La fuerza manual depende de la edad y el sexo. También puede verse influida por otros factores, como la enfermedad. Al obtener diferentes mediciones de la prensión de las manos durante el transcurso del tratamiento, se puede determinar si aumenta o disminuye la función muscular del paciente (Norman *et al.*, 2011).

Un análisis de impedancia bioeléctrica (AIB) (ver las figs. 11.2 y 11.3) es una herramienta que mide la resistencia que el cuerpo proporciona a una corriente alterna de 50 kHz (Ursula 2004). La masa libre de grasa se calcula utilizando una



**Fig. 11.2** Análisis de impedancia bioeléctrica (AIB)



**Fig. 11.3** Resistencia a AIB. (Crédito de fotos [nutritionalassessment.azm.nl/algorithmena/onderzoek/](http://www.nutritionalassessment.azm.nl/algorithmena/onderzoek/) <http://www.lichaamsamenstelling/bia.htm>)

fórmula que incorpora la resistencia, la talla, el peso, el sexo y la edad. Con esta medición, podemos evaluar si un paciente con pérdida de peso ha perdido masa muscular o masa grasa. Determinar la masa libre de grasa con el AIB no es fiable si existe un estado de hidratación anómalo (Kylea *et al.*, 2004).

## 11.5 El papel de los profesionales afines a la actividad sanitaria

En el cuidado del paciente de TPH, la colaboración entre las diferentes disciplinas de soporte es de gran importancia. No solo es esencial la atención médica y de enfermería, sino que es necesaria la atención física, mental y psicosocial para facilitar la recuperación del paciente. Los profesionales afines a la actividad sanitaria (PAAS) son

miembros esenciales del equipo multidisciplinar (EMD) e incluyen:

- Nutricionista
- Fisioterapeuta
- Terapeuta ocupacional
- Enfermera práctica avanzada en heridas o viabilidad de los tejidos
- Enfermera práctica avanzada en dolor
- Consejero espiritual
- Trabajador social
- Orientador/psicólogo
- Enfermera especialista en salud mental
- Psiquiatra

## 11.6 Principios del soporte nutricional

Los pacientes que se someten a un TPH reciben tratamiento intensivo con quimioterapia, a veces en combinación con irradiación corporal total (ICT), lo que aumenta su riesgo de pérdida de peso y de desnutrición. Además, algunos receptores pueden estar ya desnutridos antes del trasplante como consecuencia de la terapia de inducción o de una infección y están en riesgo de un compromiso nutricional significativo durante y postrasplante.

### 11.6.1 Problemas nutricionales en el tratamiento de quimioterapia intensiva

#### 11.6.1.1 Disminución de la resistencia a la infección

Tras la quimioterapia intensiva, el paciente presenta una menor tolerancia debido a la neutropenia y/o un aumento de la permeabilidad intestinal. En la neutropenia, el número de glóbulos blancos disminuye significativamente, lo que provoca la denominada aplasia con un aumento del riesgo de infección. El paciente está neutropénico si los neutrófilos (subdivisión de los leucocitos) son inferiores a  $0,5 \times 10^9/l$ . El aumento de la permeabilidad de la pared intestinal está causado por una quimioterapia intensiva que daña la mucosa gastrointestinal. Como resultado, las bacterias patógenas (bacterias del cuerpo o bacterias alimentarias) pueden entrar en el torrente sanguíneo (sepsis o intoxicación de la sangre). El paciente tiene un mayor riesgo

de infección debido a la menor resistencia. Si se espera que el paciente esté neutropénico durante más de 7-10 días después de la quimioterapia, se puede administrar profilaxis antimicrobiana debido al alto riesgo de infección. En algunos centros, el paciente puede comenzar esta profilaxis (descontaminación intestinal selectiva, DIS) en el momento del tratamiento de acondicionamiento. Estos antibióticos específicos descartan la propia flora intestinal aeróbica y potencialmente patógena del paciente y la eliminan (Bouakline *et al.*, 2014).

Para prevenir infecciones mediadas por alimentos, se implementan las directrices de la Directiva de Higiene nutricional o “dieta neutropénica” o “dieta sin gérmenes” (Sonbol *et al.*, 2019). Esta directiva suele seguirse desde el inicio del tratamiento de acondicionamiento hasta la interrupción de la DIS o la recuperación de los neutrófilos. El National Consultation Dietitian Hematology and Stem Cell Transplantation en los Países Bajos ha redactado la Directiva de higiene alimentaria, que es la base para todos los hospitales de los Países Bajos. Existen pequeñas diferencias entre varios hospitales (LODHS 2020).

#### 11.6.1.2 Aversión alimentaria, cambios en el gusto y el olfato y mal sabor en la boca

La quimioterapia intensiva, así como otros medicamentos como los antibióticos y los agentes antimicóticos, afectan negativamente a los sentidos del gusto y del olfato. La influencia de la enfermedad en sí también puede afectar al gusto, y el sentido del gusto puede reducirse, o puede haber una mayor sensibilidad a todos los sabores y olores. Con frecuencia, se notifican aversión a alimentos específicos, una mayor sensación de sabor o gusto, o un mal sabor (metal, cartón o sabor a arena). A veces, la percepción del gusto no coincide con la memoria del gusto. Los pacientes también pueden estar más sensibles a los olores y pueden encontrar que muchos alimentos o productos como el perfume o los agentes limpiadores tienen un olor desagradable.

#### 11.6.1.3 Náuseas y vómitos

A menudo, el tratamiento citotóxico se asocia a molestias de náuseas y vómitos. Se administran medicamentos para reducir las náuseas y los vómitos (antieméticos) y perfusiones de hidratación, que a menudo se ajustan. Las náuseas

y los vómitos después de la quimioterapia pueden producirse de forma aguda (4-24 h) y a menudo son graves. Los síntomas también pueden producirse más tarde (de 2 días o varios días a algunas semanas después de la quimioterapia) (Hesketh *et al.*, 2018). Por lo general, no existe ninguna asociación entre los vómitos y el tipo de dieta utilizada. Cuando el paciente se somete a múltiples ciclos de quimioterapia, pueden producirse vómitos anticipatorios. En este caso, los vómitos se producen antes del tratamiento en respuesta a quimioterapias previas y se desencadenan por la memoria, la experiencia, el olfato, el gusto y, a veces, las señales visuales.

#### **11.6.1.4 Disminución del apetito y saciedad temprana (sensación plena)**

La quimioterapia intensiva, así como otros medicamentos, infecciones y fiebre, pueden causar una disminución del apetito y sensación de saciedad o saciedad temprana. Como resultado, puede producirse una reducción de la ingesta de alimentos, que puede afectar negativamente al estado nutricional.

#### **11.6.1.5 Mucositis (Consulte la sección Complicaciones bucales para obtener más información)**

Con frecuencia, se produce mucositis (oral y gastrointestinal) después del tratamiento de acondicionamiento. El grado depende del tipo y la intensidad de la quimioterapia. Los citostáticos asociados a la mucositis son busulfán, etopósido, melfalan y metotrexato (van Sebillie *et al.*, 2015). La mucositis puede producirse en la boca y la garganta (oral) y en el resto del tracto digestivo (gastrointestinal).

La mucositis oral puede variar ampliamente, empezando por encías sensibles (mucositis de grado 1); el paciente a menudo puede comer todo, hasta que aparecen ampollas y úlceras en la boca y, luego, el paciente tiene incluso dificultad para beber sorbos de agua (mucositis de grado 4, según la escala de la OMS) (Özlem y Sümeye 2021). Una buena higiene bucal es muy importante para limitar las complicaciones asociadas a la mucositis oral. La mucositis suele producirse 4-10 días después del acondicionamiento y dura alrededor de 2-3 semanas. En cuanto los leucocitos comienzan a subir a valores normales, la mucositis se cura rápidamente.

En la mucositis grave, la ingesta de alimentos por vía oral suele ser insuficiente y se recomienda dar soporte nutricional al paciente. Se prefiere la alimentación enteral con una sonda nasogástrica a la nutrición parenteral, porque es fisiológicamente más natural y reduce el riesgo de atrofia intestinal (Lieshout *et al.*, 2020). La principal contraindicación de la alimentación por sonda es el riesgo de hemorragia debido a úlceras en el tracto digestivo.

La inserción de una sonda de alimentación nasogástrica es segura cuando hay mucositis de grado 1 o 2 y si hay suficientes plaquetas (al menos  $40 \times 10^9/l$ ). De lo contrario, el paciente primero necesita una transfusión de plaquetas para colocar la sonda. Cuando la gravedad de la mucositis es demasiado severa para introducir una sonda, la nutrición parenteral es el último recurso.

La diarrea, debida a mucositis gastrointestinal, es una molestia frecuente después del tratamiento de acondicionamiento. Es importante prestar atención a la fibra alimentaria, los electrolitos y la hidratación. Los pacientes con diarrea acuosa grave tienen una absorción nutricional reducida a través del intestino, y puede estar indicada la nutrición parenteral.

Cuando el paciente recibe el alta hospitalaria después del TPH, la ingesta de alimentos a menudo sigue sin ser óptima y, especialmente, después de un trasplante de progenitores hematopoyéticos alogénico con acondicionamiento mieloablativo (AMA). A menudo, el paciente notifica sequedad de boca, náuseas, vómitos y saciedad temprana. Estos pacientes se benefician de la valoración nutricional continua y del soporte durante algún tiempo en el ámbito ambulatorio. Además, estos pacientes pueden tener una mayor demanda de energía debido al tratamiento, y es posible que sea necesario considerar más intervenciones, como la alimentación domiciliar por sonda, para limitar la pérdida de peso adicional y restablecer la nutrición.

En general, después de un TPH autólogo, hay menos complicaciones y problemas relacionados con la infección. Sin embargo, después de un TPH alogénico, el sistema inmunológico tarda varios meses en recuperarse; por lo tanto, estos pacientes son susceptibles a infecciones durante bastante tiempo. Además, el sistema inmunológico está suprimido con medicación para prevenir el rechazo del injerto y para prevenir o tratar la EICR.

## 11.7 Transfusión

### 11.7.1 Introducción

La transfusión de sangre es un elemento esencial de los cuidados de soporte de muchos trastornos hematológicos, y los receptores de TPH casi siempre necesitarán soporte transfusional durante la aplasia. Es importante destacar que los receptores de TPH suelen necesitar irradiación del producto para prevenir la EICR asociada a transfusiones (EICRt). Esta sección cubre información general sobre las transfusiones de sangre. Consulte su directiva o política de transfusión local y nacional para obtener más detalles.

### 11.7.2 Hemoderivados e indicación

Se pueden transfundir diferentes tipos de hemoderivados: concentrado de hematíes, concentrado de plaquetas y plasma. El hemoderivado utilizado con mayor frecuencia es el concentrado de hematíes (Sanquin 2016). El concentrado de hematíes se administra en la anemia grave, en la que una hemoglobina insuficiente reduce la capacidad de transporte de oxígeno. Puede haber anemia aguda, por ejemplo, debida a hemorragia, o anemia crónica, por ejemplo, por una enfermedad crónica.

Se administra concentrado plaquetario para corregir la trombocitopenia y prevenir o tratar las hemorragias. La indicación para la administración de plaquetas profilácticas depende de la afección del paciente y de si el paciente necesita un recuento de plaquetas en circulación mayor para tratar, limitar o prevenir hemorragias. Para conocer el umbral de transfusión correcto, consulte las directrices de transfusión locales. Se utilizan diferentes umbrales de transfusión a nivel internacional.

El plasma se administra para ayudar a corregir los factores de coagulación. La indicación para la transfusión de plasma se basa generalmente en el TP/TTPA y el contenido de fibrinógeno en la sangre.

En resumen, la indicación de transfusión depende de la situación clínica del paciente y del diagnóstico de laboratorio.

### 11.7.3 Grupos sanguíneos e investigaciones previas a la transfusión

Para seleccionar el hemoderivado correcto para un paciente, es necesario determinar el grupo sanguíneo ABO y el factor Rh. Para la transfusión de concentrados de plaquetas y plasma, basta con esto. Además de los sistemas de grupo sanguíneo ABO y factor Rh, existen muchos más sistemas como *Duffy*, *Kidd* y *MNS*. Para la administración de hematíes, es importante evaluar al paciente antes de la transfusión para detectar anticuerpos irregulares, además de conocer el grupo sanguíneo ABO y el factor Rh. En condiciones normales, estos anticuerpos no están presentes en la sangre, pero pueden adquirirse en cada embarazo y pueden aumentar con la necesidad de transfusiones crónicas. Dependiendo del número y tipo de anticuerpo, puede ser difícil encontrar el concentrado de hematíes adecuado. Tras el trasplante de progenitores hematopoyéticos alogénico o de sangre de cordón umbilical, también se debe tener en cuenta el (los) grupo(s) sanguíneo(s) del donante progenitor hematopoyético y el grupo sanguíneo del receptor. Por ejemplo, en caso de trasplante de sangre de cordón doble, puede ser necesario tener en cuenta hasta tres grupos sanguíneos ABO diferentes. En caso de urgencia y si no hay tiempo para determinar un grupo sanguíneo, se deben administrar hematíes con grupo sanguíneo "O negativo". El grupo sanguíneo O negativo es el donante universal de hematíes (tabla 11.2).

También es posible que sea necesario considerar el uso de anticuerpos plaquetarios como los anticuerpos HLA (antígeno leucocitario humano). Estos anticuerpos pueden desarrollarse después de transfusiones o embarazos previos.

**Tabla 11.2** Compatibilidad del grupo sanguíneo para los hematíes

Pacien- te	Grupo sanguíneo del donante O	Grupo sanguíneo del donante A	Grupo sanguíneo del donante B	Grupo sanguíneo del donante AB
O	Sí	No	No	No
A	Sí	Sí	No	No
B	Sí	No	Sí	No
AB	Sí	Sí	Sí	Sí



**Tabla 11.3** Compatibilidad de grupos sanguíneos para plasma

Pacien- te	Grupo sanguíneo del donante O	Grupo sanguíneo del donante A	Grupo sanguíneo del donante B	Grupo sanguíneo del donante AB
O	Sí	Sí	Sí	Sí
A	No	Sí	No	Sí
B	No	No	Sí	Sí
AB	No	No	No	Sí

A veces, los anticuerpos HLA dan lugar a un incremento mínimo o nulo después de la transfusión de plaquetas. Para estos pacientes, los donantes de plaquetas se seleccionan como la mejor coincidencia posible a nivel de HLA. Este es un proceso intensivo y, a veces, solo se identifica un número muy pequeño de donantes de plaquetas para un paciente en particular. En estos casos, se puede tardar más de lo habitual en obtener plaquetas para el paciente y, en caso de urgencia, se pueden recetar plaquetas de “donantes aleatorios” hasta que las plaquetas correspondientes estén disponibles. Para la transfusión de plasma, solo es importante el grupo sanguíneo ABO (tabla 11.3). Nota: El grupo sanguíneo AB es el donante universal. En el plasma, no es necesario considerar el factor Rh, ya que el factor Rh está en la membrana del eritrocito.

Se sabe que algunos fármacos pueden interferir en la exactitud de las investigaciones previas a la transfusión en el banco de sangre. Un ejemplo de esto es daratumumab (anticuerpo monoclonal anti-CD38). Por lo tanto, es importante, previa solicitud de pruebas serológicas, proporcionar al banco de sangre toda la información médica relevante y los antecedentes de transfusiones, incluidos trasplantes, embarazos, reacciones transfusionales graves previas y el uso de medicamentos relevantes como fludarabina (análogo de la purina).

## 11.7.4 Hemoderivados procesados

A veces, es necesario procesar los hemoderivados. Además, los hematíes y los concentrados plaquetarios deben irradiarse y pueden lavarse en algunos casos. Los hematíes y las plaquetas se lavan en caso de reacción transfusional anafiláctica grave previa o en un paciente con deficiencia de IgA. Al lavar los hemoderivados, se eliminan las proteínas plasmáticas en la medida de lo posible. En plasma, esta operación no es posible. Los hematíes y las plaquetas se irradian para dañar los linfocitos T en el hemoderivado, lo que evita que estos linfocitos T causen enfermedad de injerto contra receptor asociada a la transfusión en pacientes con factores de riesgo como TPH, globulina antitimocítica (GAT), alemtuzumab y fludarabina. Solo se pueden irradiar los productos sanguíneos de plaquetas y hematíes.

## 11.7.5 Reacciones transfusionales

Aunque los hemoderivados actuales son muy seguros, a veces un paciente experimenta efectos secundarios por la transfusión. En la tabla 11.4 se muestran los síntomas de una posible reacción transfusional que puede producirse durante la transfusión y hasta varias horas después.

Las reacciones transfusionales agudas pueden estar causadas por la administración de un hemoderivado incorrecto, la hipervolemia o la contaminación bacteriana o vírica del producto transfundido. Además, puede producirse una reacción inesperada del paciente. Si se observan síntomas de transfusión durante una reacción transfusional, se debe interrumpir inmediatamente la transfusión y se debe avisar al médico. Deje siempre el acceso intravenoso colocado y luego siga las instrucciones del médico. Es muy importante informar al banco de sangre sobre la posible reacción transfusional para que se

**Tabla 11.4** Síntomas que pueden indicar una posible reacción transfusional

Leve	Moderada	Grave
Aumento de temperatura >1 o <2 °C	Deterioro clínico moderado durante la transfusión	Deterioro clínico grave durante la transfusión
Urticaria	Escalofríos	Disnea
Picor	Aumento de temperatura >2 °C	Insuficiencia respiratoria
Exantema/eritema		Hipotensión/shock
		Dolor lumbar



pueda investigar la causa. Esto puede evitar una reacción transfusional en una transfusión posterior (Federatie Medisch Specialisten 2022).

Además de las reacciones agudas, las transfusiones de sangre pueden crear efectos a largo plazo. Por ejemplo, si un paciente recibe una gran cantidad de concentrados de hemáties durante un periodo de tiempo más largo, desarrollar una sobrecarga de hierro puede aumentar las reservas de hierro en órganos como el corazón, el hígado y los riñones, y causar daños graves. Este proceso se produce porque el concentrado de hemáties contiene hierro y el organismo no tiene un sistema para descomponer este exceso de hierro y eliminarlo. Sin embargo, esto se puede tratar mediante flebotomía mensual cuando los recuentos sanguíneos se hayan normalizado después del TPH y, si la hemoglobina no es suficiente, mediante medicamentos como Exjade o Desferal.

### 11.7.6 Hemovigilancia

La hemovigilancia es la monitorización sistemática de los efectos secundarios y los incidentes adversos a lo largo de la cadena de transfusión de donante a paciente, así como cualquier aspecto que contribuya al uso más seguro y eficaz de hemoderivados (Tripnet 2017). En este contexto, los hospitales notifican las reacciones transfusionales y los incidentes a su Organización Nacional de Hemovigilancia. Anualmente, la Organización Nacional de Hemovigilancia notifica a la UE los incidentes de transfusión graves.

### 11.7.7 Conclusión

Para una transfusión de sangre segura, es importante establecer la indicación correcta. El banco de sangre debe tener toda la información médica relevante para seleccionar el hemoderivado correcto. La enfermera debe verificar:

1. Prescripción: la prescripción de la transfusión
2. Producto: la identificación del hemoderivado
3. Paciente: el propio paciente. Esta labor deben realizarla siempre dos enfermeras.

Además, el paciente debe vigilarse atentamente durante la transfusión y debe informarse inmediatamente al médico de los síntomas de una posible reacción transfusional. La sangre es un órgano, y la transfusión de sangre es un trasplante de órgano, que requiere la máxima atención.

## 11.8 Fisioterapia y ejercicio

En los últimos años, varios ensayos clínicos han contribuido al creciente conjunto de evidencia que muestra los efectos beneficiosos del ejercicio en pacientes con cáncer y también en el contexto del TPH. Las intervenciones de ejercicio en diferentes momentos durante y después del TPH pueden mejorar el rendimiento físico, la calidad de vida, el control de los síntomas y la fatiga. Sin embargo, todavía no es posible dar consejos claros sobre el mejor tipo, la intensidad, el inicio y la duración de un programa de ejercicios (Steinberg *et al.*, 2015; Wiskemann *et al.*, 2015; Wiskemann y Huber 2008; Cramp y Byron-Daniel 2012; Knols *et al.*, 2005; Spence *et al.*, 2010; Speck *et al.*, 2010).

En el periodo de tiempo anterior y posterior al TPH, un fisioterapeuta oncológico especializado puede ser útil para asesorar, orientar y ayudar en el ejercicio (bajo supervisión). Con la actividad física, se pueden prevenir complicaciones y optimizar los efectos del tratamiento. Dependiendo de la fase en la que se encuentre el paciente, el fisioterapeuta establecerá objetivos (utilizando el “modelo de decisión compartido” con los pacientes). El objetivo puede ser mantener el mismo nivel durante el tratamiento o mejorar el estado antes, durante o después del tratamiento.

Debido a la larga hospitalización en aislamiento y a los efectos secundarios del tratamiento, el ejercicio puede suponer un reto. A la mayoría de los pacientes no se les permite salir de su habitación, por lo que proporcionar equipamiento como pesas ligeras, bandas de ejercicio o bicicletas estáticas puede ser útil. El estado del paciente cambia de día en día, por lo que el fisioterapeuta tendrá que ajustar las expectativas para asegurarse de que siguen siendo realistas. Es importante no forzar el ejercicio para mantener la seguridad y evitar sobrecargas o lesiones.

## 11.9 Atención psicológica/espiritual

### 11.9.1 Introducción

Los problemas psicosociales pueden provocar una pérdida de energía tal que los pacientes se hagan dependientes de su pareja o cuidadores. Esto se ve agravado por la fatiga. Además, los síntomas físicos como el dolor pueden aumentar la sensación de dependencia. La disminución del apetito, el insomnio y los efectos secundarios de la medicación pueden causar sentimientos de depresión, mientras que la ansiedad y el miedo pueden contribuir a la inquietud, al olvido, a las náuseas y a la tensión. Es importante evaluar periódicamente las necesidades de cuidado de estos pacientes y cualquier atención adicional o necesidad de cuidados posteriores.

- A menudo, los pacientes experimentan miedo e impotencia y una sensación de pérdida de control sobre la enfermedad y sus consecuencias. Es importante explicar la información objetiva sobre el diagnóstico y los procedimientos de tratamiento, los posibles efectos secundarios y las directrices prácticas para mejorar la comprensión.
- Los pacientes a menudo experimentan etapas de duelo (negación, ira, negociación y aceptación) y reaccionan a su manera al diagnóstico. También pueden experimentar estas emociones durante el trasplante. La ansiedad, la tristeza, la impotencia o una imagen del cuerpo alterada pueden causar disfunción, y es esencial apoyar al paciente para reducir el miedo o comentar sus sentimientos. Habilitar una red social en torno al paciente proporcionará una fuente vital de apoyo tanto durante como después de la hospitalización. Puede ser necesaria la derivación inmediata a un psicólogo o, posiblemente, a una enfermera especialista en salud mental o a un psiquiatra para aquellos pacientes con antecedentes de problemas psicológicos, en aquellos que parecen incapaces de sobrellevar la situación desde un punto de vista emocional, o cuando haya alguna preocupación por el bienestar psicológico.
- Se aconseja a los pacientes con hijos o nietos más jóvenes que comenten su diagnóstico y tratamiento con ellos. Existen diferentes materiales informativos dirigidos a niños de diferentes edades.

- Dentro de la unidad familiar, puede haber un cambio en el papel del paciente o de los miembros de la familia. Disponer de un trabajador social puede ser útil para encontrar apoyo para gestionar estos cambios.
- A través del diagnóstico y el tratamiento, los pacientes pueden desarrollar una autoestima baja. El tratamiento puede afectar a su aspecto físico y hacer que se sientan incómodos. Deben proporcionarse consejos sobre el cuidado personal. Hay varias organizaciones que pueden ayudar en el asesoramiento. Aconseje al paciente y proporcione recursos y recomendaciones cuando sea posible.
- Encontrar a una persona de confianza o hablar con otros pacientes puede ayudar al paciente con TPH a hablar de sus sentimientos o temores. Se debe dirigir a los pacientes a las asociaciones de pacientes pertinentes antes de iniciar el tratamiento con TPH.

### 11.9.2 Información básica sobre la atención psicológica para el receptor del TPH

Además del impacto físico del tratamiento del TPH, hay un gran impacto en todo el bienestar psicosocial del paciente (y sus familiares). Los problemas físicos interactúan continuamente con el estado psicológico. La naturaleza duradera de muchos problemas físicos requiere una gran cantidad de resiliencia. En esta sección se describe el impacto emocional de la terapia con TPH y la importancia de la atención integrada, centrándose en el papel del psicólogo o de la enfermera especialista en salud mental y en el papel de la enfermera a pie de cama del TPH.

Pueden producirse problemas emocionales, como depresión y miedo a la recaída, y pueden afectar negativamente a la calidad de vida (CdV) de los pacientes (Syrjala *et al.*, 2012). Las preocupaciones emocionales se denominan con frecuencia malestar psicológico, lo que se ha definido en la Distress Management Version I (Guía práctica de la Oncology of National Comprehensive Cancer Network [NCCN] 2002) como “una experiencia emocional desagradable multideterminada de naturaleza psicológica (cognitiva, conductual, emocional), social o espiritual que puede interferir en la capacidad de afrontar eficazmente el cáncer, sus síntomas físicos y su tratamiento”.

El malestar se extiende a lo largo de un continuo, y va desde sentimientos frecuentes de vulnerabilidad, tristeza y miedo a problemas que pueden llegar a ser incapacitantes, como depresión, ansiedad, pánico, aislamiento social y crisis espiritual (NCCN 2002).

Esta descripción proporciona razones suficientes para organizar un equipo interdisciplinar de cuidadores en torno a este grupo especial de pacientes. “Satisfacer las necesidades de un paciente requiere las múltiples capacitaciones que muchos cuidadores de diferentes profesiones tendrán que compartir para ofrecer la mejor calidad de bienestar y atención. Es una práctica común en la que cada miembro del equipo aportará sus propias capacitaciones. Esta es la esencia de la interdisciplinaridad” (Porchet 2006). Braamse, psicólogo de la Vrije Universiteit, Amsterdam (VUmc), escribió su tesis doctoral sobre los aspectos psicológicos del TPH en pacientes con neoplasias malignas hematológicas (2015). Las neoplasias malignas hematológicas, así como los procedimientos de tratamiento, se asocian con el deterioro de la CdV de los pacientes. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), la CdV refleja un concepto subjetivo, definido como una “percepción individual de su posición en la vida en el contexto de la cultura y los sistemas de valor en los que vive y en relación con sus objetivos, expectativas, estándares y preocupaciones” (OMS 2017). Los trastornos están causados por la enfermedad original, el tratamiento previo y el tratamiento de acondicionamiento intensivo. Ciertos subgrupos de pacientes tienen más dificultades para adaptarse a su enfermedad y tratamiento y, en consecuencia, experimentan un deterioro más de la CdV relacionada con la salud postrasplante en comparación con otros subgrupos de pacientes. Padece EICR (crónica) provoca problemas de CdV en general y en el bienestar físico. Braamse afirma (2015): “Otros subgrupos que están en riesgo de peor comportamiento psicológico y social son las mujeres, los pacientes que reciben un bajo apoyo social y los pacientes que experimentan angustia psicológica antes del trasplante”. Esto es coherente con otras investigaciones (Hill *et al.*, 2011; Nordin *et al.*, 2001) sobre el comportamiento psicológico y social en pacientes con cáncer. Se ha demostrado que tener bajo apoyo social aumenta el riesgo de depresión y ansiedad. Braamse (2015) indica que la mayoría de los pacientes con TPH no

necesitaban intervenciones activas para mejorar el malestar psicológico: la mayoría de los pacientes eligieron la actitud expectante en lugar de un programa especial de intervención online o atención psicológica adicional. Braamse (2015) concluyó que parece existir una discrepancia entre los síntomas comunicados por los pacientes en el año posterior al trasplante y su necesidad de atención adicional: parece que un número sustancial de pacientes que comunican problemas emocionales después de un TPH autólogo no participan en un comportamiento de búsqueda de ayuda. Esto destaca la gran resiliencia de los pacientes que pasan por todos los aspectos relacionados con un TPH y su fuerza para sobrellevarlo sin ayuda profesional adicional.

### 11.9.3 Función de la enfermera especialista en salud mental para el paciente de TPH

La enfermera especialista en salud mental visita a los pacientes con TPH en la consulta ambulatoria, durante el “tiempo de espera” antes del ingreso. Se realiza una evaluación de los pacientes por protocolo, y se les pide que compartan sus experiencias sobre:

- Escuchar el diagnóstico
- Tratamiento
- Impacto en diferentes aspectos de la vida
- Estado físico
- Patrón de sueño
- Influencia en las relaciones y el trabajo
- Comunicación con los cuidadores

La enfermera especialista en salud mental proporciona psicoeducación sobre varios temas, por ejemplo, afrontamiento, pérdida de control y pérdida de roles sociales. La evaluación de *screening* incluye algunas preguntas, que indican si existe riesgo de descompensación psiquiátrica u otros problemas crecientes. La enfermera especialista en salud mental comenta el resultado de la evaluación y las posibles necesidades con el paciente, así como recursos útiles. También puede sugerirse el apoyo adicional de profesionales afines a la actividad sanitaria u otras disciplinas.

Cuando exista una psicopatología previa, se describirá un plan de atención especial en colaboración con el médico, el psiquiatra y las enfermeras de la planta. La enfermera especialista

en salud mental escribe las conclusiones y el asesoramiento en el registro del paciente.

Durante la hospitalización de estos pacientes, la enfermera especialista en salud mental los visita para una breve consulta y observa su afrontamiento de la situación. Esta es una forma informal de asesoramiento. Las enfermeras especialistas en salud mental participan en la reunión interdisciplinaria semanal para hablar de los casos complejos con las enfermeras y otras disciplinas. El objetivo principal de la reunión es proporcionar consejos prácticos sobre la comunicación y la estructuración de la atención de enfermería diaria. La reunión también funciona como un mecanismo para apoyarnos mutuamente en nuestro trabajo con este grupo de pacientes, lo que tiene un gran impacto en todos los cuidadores.

La experiencia de la enfermera especialista en salud mental es que muchos pacientes de TPH, después de escuchar la noticia sobre su diagnóstico, tienen una “sensación de estar en una montaña rusa”. En este momento, a menudo hay menos tiempo para pensar en el impacto de las opciones de tratamiento debido a la presión para comenzar la terapia. En las semanas entre la quimioterapia con sus efectos (adversos) y la espera para el TPH, los pacientes a menudo comienzan a considerar su dilema y a contemplar su situación. Mientras tanto, su estado físico está mejorando, y tienen miedo de perderlo a medida que comienzan su experiencia con el TPH. La mayoría de los pacientes comparten su experiencia (mientras visitan a la enfermera especialista en salud mental en el ámbito ambulatorio) sobre las dos vertientes emocionales: darse cuenta de que pueden morir y tratar de mantenerse fuertes y positivos con respecto al tratamiento. Pierden su inocencia por mantenerse aislados y se enfrentan a muchos problemas físicos. Por último, pero no menos importante, luchan con su rol social y con cómo gestionar la pérdida o los cambios.

Los pacientes describen muchos ejemplos de situaciones en las que se sentían comprendidos por sus médicos y enfermeras. Sin embargo, muchos pacientes también comunican haber experimentado malentendidos y una comunicación difícil y complicada con los cuidadores.

Deweirdt y Vincke (2008) afirmaron cómo para los pacientes es importante que se permita a un miembro de la familia permanecer en la consulta mientras el paciente está ansioso. Para

el paciente, es importante que sus cuidadores proporcionen una atención básica y personal, que aporten su experiencia y lo que les preocupa o les molesta.

La fase de recuperación varía entre pacientes. Algunos de ellos tienen la sensación de ser muy mayores. Otras personas usan su primera energía para pasar tiempo en el trabajo o con amigos, lo que puede afectar a las relaciones en el hogar y a la interacción con los compañeros.

Con frecuencia, los pacientes con TPH reingresan debido a infecciones, EICR u otras complicaciones. Después de una larga estancia en el hospital, cada nuevo reingreso puede sumar una enorme carga psicológica. Es comprensible que los pacientes a veces se desmotiven. En algunos casos, los pacientes hablan sobre sus límites, que se ven, además, amenazados por el tratamiento. Les resulta difícil hablar de ello porque el médico hizo un trabajo muy bueno y puede significar que no quieren rechazar el tratamiento posterior. La enfermera especialista en salud mental puede ayudar a los pacientes a comunicar sus deseos.

### **Colaboración entre la enfermera especialista en salud mental y las enfermeras de hematología en las plantas de TPH**

#### *Ejemplos de casos para esta población*

##### Caso 1

Paciente A, varón, 21 años, linfoma no-Hodgkin (LNH).

LNH con recaída (diagnóstico inicial a la edad de 16 años). Es estudiante y vive de forma independiente cerca del campus. Tiene una relación estable desde hace un año, pero debido a su tratamiento y deterioro funcional, se ha mudado a casa para vivir con su madre. Sus padres están divorciados y no tienen buena relación. Le gusta jugar online hasta tarde por la noche y, por lo tanto, se despierta tarde por la mañana.

Durante su hospitalización, tuvo cierta dificultad con la rutina de la planta, como despertarse temprano por la mañana y no se mostró amable con las enfermeras. Su madre estaba muy preocupada, así que dejó de trabajar. Visitaba a su hijo a diario y permanecía junto a su cama durante toda la visita, incluso cuando llegaba su novia.

Tuvo fiebre durante varios días y mucositis que requirió la administración de opioides, y experimentó pesadillas debido a la analgesia.

Sus pensamientos y reacciones se enlentecieron y, por la noche, se ponía más ansioso. No podía comer con normalidad.

En este caso, la enfermera especialista en salud mental puede ayudar a las enfermeras a coordinar la comunicación y la rutina diaria y a observar los signos de confusión o alucinaciones que podrían producirse a pesar de su temprana edad.

#### Caso 2

Mujer B, 44 años, leucemia mieloide aguda (LMA).

Tiene un diagnóstico de personalidad bipolar conocido para el que se le receta litio. El litio tiene un intervalo terapéutico específico y debe controlarse estrechamente a través de los niveles de litio en sangre. Las enfermeras de las plantas generales a menudo no están seguras sobre la atención de los pacientes con un diagnóstico psiquiátrico y sobre sus propias herramientas y habilidades (de comunicación). Es comprensible que no estén seguras de sus observaciones porque el cambio de comportamiento puede producirse como resultado del TPH y la psicopatología existente. El paciente y la enfermera especialista en salud mental pueden trabajar juntos para procesar esto y ayudar al equipo de planta en la atención de estos pacientes.

En estos casos, los patrones de reacción a las situaciones psicosociales cambiantes son muy comprensibles. Los pacientes no están haciendo las cosas mal, pero a veces sus reacciones o su comportamiento pueden no tener un efecto positivo en la recuperación. Para cada caso, es importante que las enfermeras del TPH utilicen sus propias observaciones para contribuir a la atención del paciente.

En la práctica de enfermería, puede ser útil considerar lo siguiente:

- El patrón de actividades cambia significativamente en comparación con la vida normal, y la habitación del hospital y el entorno pueden inhibir la movilidad.
  - El patrón y la rutina de sueño se ven alterados debido a las terapias intravenosas, lo que puede estimular la necesidad de ir al baño. Otros factores que contribuyen son la preocupación por los diagnósticos y el impacto social en sus vidas.
  - Algunos pacientes no entienden su pauta de tratamiento, ya sea debido a una pérdida preexistente de la función cognitiva, demencia, CI bajo o la naturaleza puramente compleja de su terapia. Esto puede provocar un aumento de la ansiedad y pérdida de control.
  - La imagen de uno mismo es a menudo una preocupación: los roles y las relaciones cambian rápidamente, y a menudo hay sentimientos de estar “en espera”, en el banquillo.
  - ¿Cómo facilitamos las relaciones íntimas y abordamos las preocupaciones relacionadas con el funcionamiento sexual?
- Las enfermeras entienden que el cuerpo y la mente interactúan continuamente y necesitan desarrollar habilidades para estructurar e interpretar sus observaciones. Deben hablar de esto en reuniones multidisciplinarias y considerar intervenciones adecuadas. Se debe enseñar a las enfermeras cómo utilizar herramientas basadas en la evidencia que evalúen y aborden este aspecto de la atención.
- El paciente es la mejor fuente de información sobre el impacto de sus preocupaciones, el afrontamiento en una vida sana normal y lo que podría ayudarle en ese momento. Para promover la autogestión y la toma de decisiones compartida, es necesario que las enfermeras conozcan los diversos recursos y cómo utilizarlos en su propio entorno de trabajo. Incluso cuando hay muchos profesionales implicados en la atención de un paciente, no implica necesariamente que trabajarán de forma multidisciplinaria. El trabajo interdisciplinario requiere tiempo: tiempo para reuniones, diálogos y preguntas de trabajo en equipo (Porchet 2006).
- Coolbrandt (2005) escribió una tesis sobre la conservación y la pérdida del valor, una investigación cualitativa en pacientes con TPH en el Gent University Hospital. Coolbrandt
- ¿Entiende el paciente realmente la necesidad de seguir estrictamente una pauta de medicación establecida después del TPH?
  - ¿Cómo es la higiene en casa en relación con el riesgo de infección?
  - En una vida normal, disfrutar de los alimentos influye en la calidad de vida: ¿Cómo puede ayudar la enfermera a su paciente con las dificultades que experimenta en relación con la comida?
  - La diarrea causada por la EICR tiene diversos efectos sobre el bienestar psicológico del paciente. ¿Cómo puede ayudar usted?



(2005) observó el papel activo de las enfermeras en la historia de recuperación de los pacientes de TPH. Al igual que sus homólogos médicos, las enfermeras contribuyen a la historia positiva y apoyan a los pacientes en su terapia. Las enfermeras protegen el relato positivo al aconsejar al paciente qué puede esperar. Cuando las cosas van mal, intervienen explicando la situación. A veces, es adecuado normalizar una situación y los pacientes sienten menos pánico. Las enfermeras ofrecen comentarios positivos; los pacientes afirman que les ayudó que las enfermeras fueran optimistas. Las enfermeras transmiten tranquilidad cuando aseguran que los síntomas se resolverán e identifican las soluciones que mejoren los síntomas. Las enfermeras a menudo buscan el equilibrio entre “esperanza realista y realismo esperanzador”. Este estudio de Coolbrandt (2005) va seguido de un estudio en la misma planta sobre la forma en que las enfermeras de hematología atienden a los pacientes con TPH durante la parte más difícil del tratamiento (Deweirdt y Vincke 2008). Es bien conocido, pero este estudio confirma la gran importancia de una actitud empática y de la experiencia. Esta actitud empática se caracteriza por comprender por lo que está pasando el paciente, estar dispuesto a ajustar el calendario si es necesario para el paciente y prestar atención a la persona que está detrás del paciente. La experiencia demostrada, que las enfermeras pueden normalizar las preocupaciones y las complicaciones, genera confianza en la colaboración entre el paciente y los cuidadores.

El psicólogo Braamse (2015) descubre que, en algunos pacientes, a menudo no hay una solución inmediata para los problemas. Los pacientes tienen que pasar por la situación, y lo saben muy bien. No esperan que sus enfermeras y familiares lleven su carga. Los pacientes saben que el aislamiento es inherente a su enfermedad y tratamiento. Pero todavía necesitan la presencia de cuidadores y familiares cercanos o sentirlos cerca. De esta forma, pueden sentir la autonomía de elegir su propia forma de afrontar la situación. A menudo, esa autonomía se ve afectada por la enfermedad y el tratamiento.

Las enfermeras siempre pueden reflexionar sobre las siguientes preguntas básicas (derivadas de la experiencia del autor):

- ¿Qué observo?
- ¿Qué noto?

- ¿Qué intervenciones puedo hacer?
- ¿De qué informo en la historia clínica?
- ¿A quién puedo pedir más apoyo?
- ¿Qué actitud se necesita? ¿La tengo?
- ¿Qué conocimientos se necesitan? ¿Los tengo?
- ¿Qué habilidades necesito? ¿Las tengo?
- ¿Qué necesito de mis compañeros?
- ¿A quién puedo pedir asesoramiento y orientación cuando lo necesite?

Estas preguntas pueden ayudarle a volver a su control de enfermería cuando la complejidad de los casos le suponga un mayor problema. Cuando se siente impotente debido a los múltiples problemas, no tiene que olvidar que su presencia también es una intervención.

---

## 11.10 Intervenciones terapéuticas, p. ej., terapias complementarias, música, tacto terapéutico y masaje

En algunos países, hay departamentos de bienestar y relajación para los pacientes oncológicos. El objetivo es proporcionar a los pacientes una amplia gama de actividades recreativas y maximizar su bienestar durante el tratamiento. La mayoría de las veces, estos equipos constan de un coordinador, un terapeuta artístico, un terapeuta musical y un grupo de voluntarios. En el hospital, pueden designar una “sala de estar” en la que los pacientes y su familia puedan relajarse y, si quieren, puedan participar en una actividad creativa o en un taller. Consta de cuatro subdivisiones diferentes: terapias de actividad, terapias artísticas, musicoterapias y terapias/cuidados complementarios. Cada división se especificará a continuación.

### 11.10.1 Terapia ocupacional

La terapia ocupacional consta de tres pilares diferentes: actividades creativas, actividades sociales y un servicio de alquiler.

#### 11.10.1.1 Actividades creativas

Los pacientes pueden elegir entre una amplia gama de actividades creativas. Pueden hacerlo



solos, con un voluntario o con otros pacientes (taller). Para este grupo de pacientes, la mayoría de las actividades tienen lugar en la habitación del paciente.

Algunas de las actividades creativas que ofrecemos incluyen mosaicos, elaboración de joyas, pintura, dibujo, mandalas y hacer punto o ganchillo. Los voluntarios creativos especiales ayudan y proporcionan al paciente material creativo. Además, los talleres pueden ofrecer actividades creativas especiales como organizar talleres de arreglos florales (secos) y talleres estacionales.

Una actividad creativa proporciona al paciente una grata distracción para pasar el día. También ayuda a mantener la mente apartada de las cosas negativas y es una forma de hacer algo agradable para sus seres queridos.

#### **11.10.1.2 Actividades sociales**

Normalmente, los pacientes permanecen ingresados durante largos periodos de tiempo mientras dura el tratamiento. Algunos de los pacientes no tienen una gran red social y corren el riesgo de quedarse solos durante su estancia. Una iniciativa de “bienestar y relajación” cuenta con voluntarios “sociales” especiales que visitan a los pacientes de forma regular. Los voluntarios trabajan con un carrito lleno de todo tipo de revistas. Con ese carrito, el voluntario visita a cada paciente de la planta. Entran en contacto con nuevos pacientes, entregan revistas y les dicen qué se les puede ofrecer durante su estancia. Reservan más tiempo para visitar a pacientes que están solos y hablar con ellos. La mayoría de los pacientes están deseando asistir a las reuniones semanales con los voluntarios.

#### **11.10.1.3 Servicio de alquiler (en algunos hospitales/ organizaciones)**

Los pacientes tienen la posibilidad de alquilar artículos que les hagan una estancia más agradable. Pueden conseguir ordenadores portátiles, consolas de videojuegos, lectores electrónicos, tabletas y reproductores de audio. Los pacientes pueden alquilar DVD directamente desde una página web. Ofrecer juegos de mesa, puzzles y herramientas prácticas como un soporte para libros (un dispositivo práctico que permite poner un libro o una tableta en la cama sin necesidad de sujetarlo) son algunas de las cosas especiales que puede ofrecer al paciente.

### **11.10.2 Terapia artística**

La terapia artística se centra en el poder de la imagen, donde el color y la forma desempeñan un papel importante. La terapia artística puede proporcionar apoyo cuando el cuerpo, la mente y el alma están desequilibrados debido a la presión física y mental que conlleva estar enfermo. Con la terapia artística, una pregunta orientativa o un tema específico constituye la base de la terapia. Algunos posibles temas son la aceptación, el acercamiento a su interior, la ilustración, la relajación y cómo manejar las emociones. Con las terapias artísticas, el proceso es el aspecto más importante. No importa si el paciente es creativo o no; solo importa que el paciente esté dispuesto y abierto a la terapia.

Hay muchas formas creativas diferentes entre las que un paciente puede elegir: dibujar, pintar, trabajar con fieltro y moldear. También pueden combinarse varias técnicas. Asimismo, se puede ofrecer hacer un collage o escribir poesía. Los materiales que se pueden utilizar son diversos: tizas pastel, lápices de colores, acuarelas y pintura acrílica. El terapeuta artístico decide, junto con el paciente, qué material y técnica utilizar.

Los pacientes hacen un uso periódico de las terapias artísticas. Debido a su larga estancia en el hospital, el terapeuta artístico puede ofrecer muchas sesiones terapéuticas a los pacientes, lo que facilita el trabajo en un determinado objetivo.

### **11.10.3 Musicoterapias**

La musicoterapia se centra en el poder de la melodía, la armonía y el ritmo. La musicoterapia puede proporcionar apoyo cuando el cuerpo, la mente y el alma están desequilibrados debido a la presión física y mental que conlleva estar enfermo. Con la musicoterapia, una pregunta orientativa o un tema específico constituye la base de la terapia. Algunos posibles temas son la aceptación, el acercamiento a su interior, la ilustración, la relajación y cómo manejar las emociones. Con la musicoterapia, el proceso es el aspecto más importante. No importa si el paciente es creativo o no; solo importa que el paciente esté dispuesto y abierto a la terapia.

Hay muchas formas musicales diferentes entre las que un paciente puede elegir, tanto en forma activa como receptora. El terapeuta musical puede tocar junto a la cama del paciente; el paciente

puede elegir escuchar, pero también puede cantar o tocar un instrumento. Es posible que el paciente tome un instrumento prestado, para que pueda disfrutar de su propia música durante la estancia en el hospital. Escuchar música junto al terapeuta también es una posibilidad (el terapeuta tiene un altavoz Bluetooth para estas ocasiones), y el paciente puede componer y grabar su propia canción en un CD. Esta es una gran oportunidad porque la música no solo es beneficiosa por el momento, sino que también es un buen recuerdo para el futuro.

Los instrumentos musicales que los pacientes pueden elegir son los siguientes: guitarra, teclado, barras de sonido y una lira (un tipo de arpa).

Los pacientes hacen un uso periódico de la musicoterapia. Muchos pacientes encuentran la música que el terapeuta musical interpreta como muy relajante y que pueden dejar que sus emociones se liberen. Algunos pacientes incluso solicitan que el terapeuta musical reproduzca música en su lecho de muerte o en su funeral.

### 11.10.4 Terapias/cuidados complementarios

Debido a los efectos secundarios de la enfermedad o del tratamiento del TPH, algunas terapias complementarias como el masaje, la manicura y la pedicura son limitados o imposibles para el grupo de pacientes. A continuación, se describen las terapias complementarias que pueden utilizar los pacientes.

#### 11.10.4.1 Aromaterapia

Con el uso de la aromaterapia, el paciente puede experimentar una amplia gama de diferentes aromas. Cada aroma tiene su propio uso. Algunos tranquilizarán o calmarán, mientras que otros activarán al paciente. El uso de difusores de aromas eléctricos en la habitación del paciente distribuye los aromas.

#### 11.10.4.2 Tacto terapéutico

El tacto terapéutico es una técnica que ayuda a las personas a relajarse, aliviar el dolor y curarse más rápido. A veces se denomina “imposición de manos” y se basa en antiguas prácticas de curación. Se cree que el tacto terapéutico promueve la curación a través del equilibrio en el cuerpo.

#### 11.10.4.3 Lámpara de colores según el estado de ánimo

La lámpara de colores puede cambiar el color de la habitación para que coincida con el estado de ánimo del paciente. Los pacientes pueden cambiar los colores con un mando a distancia para alternar entre colores. Al igual que la aromaterapia, los colores también pueden influir en el bienestar de los pacientes.

## 11.11 Cuidado de la piel (véase también el capítulo 11 EICR en relación con el cuidado de la piel)

### 11.11.1 Introducción

Nuestra piel es importante en muchos sentidos. Grégoire (1999) declaró que la piel es la primera línea de defensa contra las influencias perjudiciales de nuestro entorno. La piel evita que nos sobrecalentemos, que nos enfriemos en exceso o que nos sequemos. La piel tiene sentido del tacto, que nos permite sentir, pero también realizar acciones complejas, por ejemplo, con las manos y la cara. Nuestra piel es una característica única de cada persona y que define lo que somos como persona, reconocible para las personas que nos rodean o para la identificación mediante huellas dactilares y cicatrices.

La piel está compuesta por tres capas:

- La epidermis
- La dermis
- El tejido conjuntivo subcutáneo

Grégoire (1999) escribió su libro sobre patología y fisiología de las capas de la piel. La epidermis es la capa externa. Está formada principalmente por queratinocitos, que son células que se forman constantemente en la capa inferior de la epidermis. Las células se multiplican por división. Los queratinocitos formados siempre se mueven ligeramente hacia la superficie de la piel porque son empujadas hacia arriba por la producción continua de nuevas células. Cuando las células llegan a la parte superior de la epidermis, mueren. Nuestra piel formará una capa muy fuerte (como una armadura), que es difícil de penetrar para los patógenos y, además, contrarresta la deshidratación de la piel. Esta

capa de queratinocitos muertos es muy gruesa en algunas zonas del cuerpo, como en las plantas de los pies y en las palmas de nuestras manos.

También hay otras células en la capa inferior de la epidermis entre los queratinocitos: los melanocitos. Las células pigmentarias producen pequeños sedimentos de pigmento que pasan a los queratinocitos para colocar el pigmento como un paraguas por encima de su núcleo central. El material hereditario vulnerable en el núcleo está protegido contra el efecto perjudicial de la radiación ultravioleta en la luz solar.

Grégoire (1999) escribió sobre la dermis como una construcción sólida de tejido conjuntivo que tiene un contenido muy diferente al de la epidermis, al estar formados por varios tipos de células. La dermis también es la parte más importante del sistema de defensa activo de la piel, ya que presenta unos glóbulos blancos especiales que desempeñan un papel importante, que permite el reconocimiento de virus y bacterias y su dirección inofensiva. La dermis también garantiza la elasticidad y la resistencia a la tracción de la piel. Cuando la piel envejece o sufre daños a causa de la luz solar, la elasticidad y la resistencia disminuyen. La dermis no se renueva constantemente, como sucede con la epidermis. Por lo tanto, los daños en la dermis siempre serán visibles, como en el caso de una cicatriz. Sin embargo, si solo se daña la epidermis, se curará por completo.

El tejido conjuntivo subcutáneo es la capa que separa la piel de los músculos y tendones de nuestro cuerpo. Hay vasos sanguíneos (suministro de alimentos y oxígeno), vasos linfáticos (drenaje de residuos) y nervios (sensación de tacto, conductos, sensación de temperatura). El suministro de sangre es ingenioso y regula con precisión el suministro de nutrientes y oxígeno a la dermis y a las capas inferiores de la epidermis. Los vasos sanguíneos de la piel también desempeñan un papel importante en el control de la temperatura del organismo. Cuando los vasos sanguíneos se dilatan, trasladan el calor adicional al exterior y, con vasoconstricción, se puede reducir la liberación de calor para que no se pierda energía.

### 11.11.2 Piel y quimioterapia

Cuando un paciente recibe quimioterapia, los problemas de la piel son frecuentes. La piel contiene muchas células de crecimiento rápido

que se verán afectadas por la quimioterapia.

Las posibles molestias son:

- Una piel seca y escamosa
- Erupción cutánea
- Decoloración más rápida o daño en la piel por el sol
- Manchas marrones y decoloración marrón
- Manchas blancas sin pigmento
- Acné
- Enrojecimiento
- Picor
- Hiper/hipopigmentación

Normalmente, después del final de la quimioterapia, la piel se recuperará rápidamente.

Consejos básicos para pacientes con quimioterapia (Erasmus MC (Guía de asistencia) 2009):

- No se recomienda el uso de perfume o desodorante de bola, crema para después del afeitado y cuchilla de afeitar. Como resultado del tratamiento, la piel puede volverse más sensible a estos productos y puede sufrir irritación o daños. Cuando esto sucede, aumenta el riesgo de infección. Se permite el uso de gel de ducha, champú y loción corporal.
- Se puede usar maquillaje, siempre que se pueda observar bien la piel y el lecho ungueal. Por ejemplo, se permiten la sombra de ojos y el bálsamo labial sin color, ya que cubren una parte muy pequeña de la piel y no son específicos. No se pueden utilizar colorete, polvos ni productos similares, ya que cubren una superficie más grande de la piel y pueden enmascararse posibles anomalías cutáneas.
- Se recomienda el uso de zapatillas de casa y ropa variada. Es necesario cambiar la ropa cuando esté visiblemente sucia. Sin embargo, en presencia de fiebre (sudor), sequedad de la piel (escamas de la piel) o uso de crema, es conveniente cambiar la vestimenta. El lavado se puede hacer en una lavadora normal, con la ropa de otras personas. Sin embargo, debe lavarse al menos a 40 °C.

### 11.11.3 Respuesta cutánea en el tratamiento

Los cambios cutáneos dependen del tipo de quimioterapia que reciba el paciente. Por ejemplo,

la piel está más seca y más oscura (= problema de pigmentación) o tiene un aspecto apagado o gris. Además, las uñas pueden cambiar su estructura. Esto se debe a los efectos de la quimioterapia. Es bueno aconsejar al paciente que adapte el cuidado diario de la piel a los cambios que se hayan producido.

Puede aconsejar al paciente que (Erasmus MC (Guía de asistencia) 2009):

- No utilice agua muy caliente o muy fría durante la ducha o el baño.
- Evite los productos a base de alcohol, ya que resecarán la piel.
- No use ningún jabón perfumado durante la ducha o el baño. Un poco de aceite (almendra) en el agua del baño puede ayudar a mantener la piel suave.
- Utilice crema o loción corporal hidratante, suave y sin perfume.

#### 11.11.4 Piel y erupción cutánea

Si el paciente sufre picor, descamación, agrietamiento y quemazón, puede aconsejarle lo siguiente:

- Que utilice cremas y pomadas calmantes y protectoras. Mantienen la piel suave y evitan que se reseque. Ejemplos de cremas para pieles no secas: Lanette crema y Cetomacrogol crema. Ejemplo para pieles muy secas: Crema de vaselina Lanette.
- Que no trate la erupción cutánea con agentes antiacné.

#### 11.11.5 Piel y acné

La quimioterapia puede causar acné. Es un efecto secundario que genera incertidumbre en nuestros pacientes. Puede aconsejar lo siguiente:

- Deje la piel sin tratar.
- Lavar la piel con agua que no esté ni demasiado fría ni demasiado caliente, y no utilizar jabón. O usar un gel de ducha con pH neutro.
- Secar con cuidado la piel con la toalla.
- No rascarse ni frotarse.
- Un dermatólogo puede recomendar una terapia tópica específica.

#### 11.11.6 Consejos sobre el picor

Debido al tratamiento, la piel puede secarse, lo que puede causar picor o una sensación de pinchazos que puede ser incómoda. Puede aconsejar lo siguiente:

- No rascarse. Indique al paciente que se corte las uñas muy cortas y las mantenga limpias.
- El picor empeora a veces por el calor o por el contacto con las prendas de ropa o la ropa de cama.
- Utilice una pomada fría o polvo de mentol (en áreas localizadas) para aliviar el picor. Esto solo se aplica si la piel no está agrietada.

#### 11.11.7 Piel y riesgos de hemorragia e infecciones

La quimioterapia puede (temporalmente) aumentar el riesgo de infección y hemorragia. Observe al paciente en busca de heridas, ampollas o decoloraciones. En caso de enrojecimiento repentino de la piel o aparición de ampollas, póngase en contacto con el médico responsable. Se recomienda un poco más de cuidado para la piel.

#### 11.11.8 La piel y el sol

Aconseje tener precaución con la exposición al sol y fomente la aplicación de protector solar de FPS alto (30–50). El paciente debe tener cuidado con la exposición directa al sol y también cuando está a la sombra, por el reflejo de la luz. Durante los periodos en que los pacientes reciben quimioterapia, pueden dar un paseo o trabajar en el jardín, pero aconséjeles que no tomen el sol. Deben evitar el sol entre las 12 y las 15. La quimioterapia puede provocar la pérdida de cabello y el debilitamiento del cabello en el cuero cabelludo. El cuero cabelludo corre un mayor riesgo de sufrir quemaduras solares. Después de la quimioterapia, el sol puede provocar una mayor decoloración de la piel. Nuestros pacientes siempre deben proteger su piel. Se recomienda llevar puesto un sombrero (para el sol) o una gorra y cubrir los brazos. Es extremadamente importante usar un protector solar con un factor de protección de 30 o más.

## 11.12 Alta hospitalaria

Cuando un paciente recibe el alta después de un TPH, a menudo se produce ansiedad. Ahora abandonan el entorno “seguro” de médicos y enfermeras. Algunos de los pacientes sienten que no confían en su propio cuerpo para saber cuándo no están bien.

Es aconsejable informar al paciente sobre los aspectos generales/las normas de vida, para que puedan retomar su rutina diaria en casa: tareas domésticas o eventos sociales.

### 11.12.1 Escuela, estudio y trabajo

- Los pacientes que ya no están neutropénicos y, cuando su estado físico lo permita, pueden retomar lentamente sus estudios o actividades.

### 11.12.2 Trabajo doméstico

- Los pacientes pueden retomar y ampliar las tareas domésticas. Para la mayoría de los pacientes, un trabajo de jornada completa es demasiado pesado. Pídales que empiecen lentamente. Puede ser muy estimulante que los pacientes vuelvan a sentirse “útiles”.
- Si el paciente está neutropénico, debe desaconsejarse la tarea de limpieza de los espacios para mascotas (jaulas de pájaro, cesta para perros, etc.). Las bandejas de los gatos y las jaulas para pájaros pueden transmitir fácilmente gérmenes (toxoplasmosis). Si nadie puede encargarse de esta tarea, recomiende al paciente que limpie el espacio de los animales con guantes (domésticos).
- El paciente puede hacer algunas labores de jardinería, pero se recomienda evitar el contacto con la arena o la tierra con las manos desnudas (toxoplasmosis) y evitar el movimiento de hojas y residuos, que pueden liberar esporas fúngicas. Pídales que utilicen utensilios de jardín y guantes (domésticos).
- Las flores y plantas frescas pueden permanecer en el hogar, pero aconseje a los pacientes que cambien periódicamente el agua de las flores.

### 11.12.3 Social

- Se debe informar a los pacientes que, si desean realizar alguna salida, como vacaciones o acampadas, lo comenten con el médico que les trata. Esto es especialmente importante si el paciente desea ir al extranjero después del TPH. El paciente debe considerar las condiciones de higiene o las vacunas que puedan ser necesarias en el país al que viaja.
- El paciente debe evitar las visitas de familiares o amigos que estén enfermos (sean contagiosos) hasta que estén fuera de su fase leucopénica y mientras sigan inmunodeprimidos.

### 11.12.4 Conducción

- El paciente debe consultar con el médico responsable de su tratamiento cuándo debe reanudar la conducción. Algunos medicamentos o tener anemia pueden afectar a la capacidad para concentrarse, por lo que conducir no es seguro.

### 11.12.5 Actividades deportivas

- Informe al paciente sobre cómo desarrollar su fuerza y su condición física. Es posible que se ofrezcan algunos programas deportivos de rehabilitación en la zona de residencia del paciente. El paciente también puede buscar información de un fisioterapeuta de la zona para mejorar su estado físico.

---

## 11.13 Reingresos hospitalarios

A menudo, los pacientes no están seguros de las normas de vida y su estado físico durante y después del TPH. Es importante que los pacientes de la consulta ambulatoria reciban información clara sobre cuándo pueden reanudar ciertas actividades en su vida social y general. Es importante informar completamente al paciente sobre las normas de vida para que pueda recuperar su independencia lo antes posible después de este periodo de tratamiento intensivo.

En el domicilio, pueden producirse efectos secundarios o problemas después del TPH. El paciente debe ponerse en contacto con el hospital o el médico que le atiende. En muchos centros de TPH, los procedimientos de llamadas de urgencia están bien establecidos. El paciente debe conocerlos. De acuerdo con el Erasmus MC (2009) Zorggids (guía de asistencia), los motivos de contacto deben ser los siguientes.

### 11.13.1 Síntomas urgentes

Después del TPH, deben ponerse en contacto inmediatamente (dentro y fuera del horario de oficina) en caso de presentar los siguientes síntomas:

- Fiebre (temperatura superior a 38,5 °C)
- Escalofríos
- Sangre en heces u orina
- Hemorragia nasal
- Hematomas o moretones sin golpes
- Dificultad para mover los brazos o las piernas
- Dificultad repentina para respirar
- Vómitos persistentes y constantes
- Diarrea persistente
- Erupción cutánea repentina/nueva

### 11.13.2 Síntomas

Después del TPH, el paciente debe ponerse en contacto (en el horario laboral) en caso de:

- No haber defecado durante más de 3 días
- Síntomas de anemia, como cansancio intenso o mareos
- Dolor en la boca
- Dificultad y dolor al tragar
- Sensación de dolor y quemazón al orinar
- Quemazón o dolor en los ojos
- Beber u orinar cantidades insuficientes

---

## 11.14 Consideraciones pediátricas

Los avances en el tratamiento y la mejora del pronóstico aumentan el número de niños y familias que pasan por la experiencia del cáncer infantil. El aumento de las tasas de supervivencia se produce gracias a combinaciones agresivas de quimioterapia, radioterapia y cirugía, cada una de

las cuales puede asociarse con efectos adversos y dificultades psicosociales para las familias (Meyler *et al.*, 2010).

El trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) puede afectar a los niños y a sus familias e inducir depresión, ansiedad, síntomas de desgaste y síntomas de estrés postraumático, así como crecimiento postraumático (CPT), que incluye sentimientos de fortaleza interior, relaciones más estrechas con familiares y amigos, y una mayor apreciación de la vida, factores que podrían dar lugar a una sensación general de crecimiento (Riva *et al.*, 2014). Además, estos tratamientos pueden provocar efectos físicos tardíos, que también pueden tener consecuencias psicosociales para el paciente y la familia mucho después de que haya finalizado el tratamiento (Meyler *et al.*, 2010).

Es importante comprender el impacto general del cáncer infantil en las familias, que incluye el impacto emocional, los impactos específicos para los miembros individuales de la familia cercana y más extensa, y la alteración de la vida familiar. Se debe tener en cuenta cómo afecta la enfermedad a las vidas y redes sociales de la familia, así como las implicaciones sociales para las familias (Meyler *et al.*, 2010).

Existen muchas intervenciones psicológicas específicas para ayudar a los niños a lidiar con el tratamiento del cáncer. Según lo citado por Weinstein y Henrich (2013) en su investigación, las intervenciones que se utilizan principalmente para ayudar a los niños antes de que se sometan a un procedimiento doloroso o que provoca ansiedad son educar a los niños explicando el procedimiento, proporcionar apoyo emocional a los niños mediante la escucha y la respuesta a sus temores o cogerles de la mano, y distraerles, de formas pasivas con elementos como la música, la televisión y los libros, o de forma activa, por ejemplo, jugando, contando historias, cantando y utilizando pompas. Weinstein y Henrich (2013) explican que las estrategias que las enfermeras utilizaron con menos frecuencia fueron ejercicios de respiración para relajar al niño usando libros, cintas y vídeos para educar a los niños sobre su tratamiento y la hipnosis. Todas estas intervenciones psicológicas son eficaces para reducir el dolor y la ansiedad, además de mejorar la aceptación de los tratamientos médicos (Weinstein y Henrich 2013).

Además, Weinstein y Henrich (2013) indicaron que uno de los principales beneficios



de estas intervenciones psicológicas es que los niños pasan de un estado pasivo y de indefensión del dolor y ansiedad a un estado de control y empoderamiento con una actitud adaptativa activa hacia la vida. A través de estas intervenciones, los niños se consideran un componente activo dentro de su propio cuidado. Al preparar a los niños psicológicamente para los procedimientos médicos y enseñarles estrategias de afrontamiento, las enfermeras pueden ayudar a reducir el riesgo de desarrollar conductas inadecuadas y psicopatologías. (Meyler *et al.*, 2010) indican que los médicos y las enfermeras que trabajan en oncología pediátrica están en una posición única para identificar y tratar problemas psicosociales en la infancia.

Para evitar sentimientos de aislamiento e impotencia, los derechos de los niños en el hospital (EACH 2016) hacen hincapié en que se deben tomar medidas para mitigar el estrés físico y emocional. El personal debe evitar o reducir las situaciones o acciones que el niño describe como estresantes. El personal debe aprender a reconocer y actuar ante los temores o preocupaciones del niño y sus familias, tanto si se expresan explícitamente como si no. Para mitigar el estrés emocional, se debe ofrecer apoyo emocional al niño y a la familia.

Es importante trabajar con miembros del equipo multidisciplinar, como terapeutas infantiles, psicólogos y trabajadores sociales, que pueden ayudar a proporcionar apoyo psicológico al niño y a sus familias (Weinstein y Henrich 2013). Se deben ofrecer contactos de servicios sociales, psicólogos y profesionales sanitarios terapéuticos, así como apoyo o asesoramiento religioso cuando se solicite, teniendo en cuenta los antecedentes culturales de la familia y el contacto con grupos de autoayuda, grupos de apoyo relevantes y organizaciones de pacientes o consumidores (EACH 2016).

En el caso de los niños, es importante intentar que la vida en los hospitales sea lo más parecida posible a la vida normal. La escuela es una parte importante para los niños en edad escolar. La escuela también es una parte importante de la vida de adolescentes y adultos jóvenes, y el diagnóstico de cáncer en la infancia puede afectar a las percepciones sobre la escuela. El cáncer y su tratamiento tienen un impacto negativo en la salud mental y física y a menudo conducen a una mayor ausencia escolar. Además, los tratamientos con radioterapia y quimioterapia,

especialmente entre los pacientes diagnosticados con un tumor del sistema nervioso central (SNC), pueden afectar de forma significativa a la función neurocognitiva y a los niveles educativos (Winterling *et al.*, 2015).

Los resultados de los estudios de Winterling *et al.* (2015) muestran que los supervivientes parecen alcanzar niveles educativos comparables a los de los grupos de control, aunque algunos estudios indican que, con más frecuencia, los supervivientes repiten un año escolar y reciben apoyo académico adicional.

Además, la preocupación por faltar al colegio es una gran preocupación para los adolescentes que comienzan la quimioterapia.

## Bibliografía

- Agulnik A, Forbes PW, Stenquist N, Rodriguez-Galindo C, Kleinman M. Validation of a pediatric early warning score in hospitalized pediatric oncology and hematopoietic stem cell transplant patients. *Pediatr Crit Care Med.* 2016;17(4):e146–53.
- Agulnik A, Ferrara G, Puerto-Torres M, Gillipelli SR, Elish P, Muniz-Talavera H, Gonzalez-Ruiz A, Armenta M, Barra C, Diaz R, Hernandez C, Juárez Tobias S, de Jesus Loeza J, Mendez A, Montalvo E, Penafiel E, Pineda E, Graetz DE. Assessment of Barriers and Enablers to Implementation of a Pediatric Early Warning System in Resource-Limited Settings. *JAMA Netw Open.* 2022;5(3):e221547. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2022.1547>. PMID: 35262714; PMCID: PMC8908074.
- Bouakline A, Lacroix C, Roux N, Gangneux J, Derouin F. Fungal contamination of food in hematology. *Units Laboratoire de Parasitologie-Mycologie 1 and Service de Dietetique*, September 2000; 2014.
- Braamse AMJ. Psychological aspects of hematopoietic stem cell transplantation in patients with hematological malignancies. Amsterdam: Ipskamp Drukkers Enschede; 2015.
- Coolbrandt A. Moed houden en moed verliezen: een kwalitatief onderzoek bij stamceltransplantatiepatiënten. Masterthese; 2005.
- Coyle MA. Transfer anxiety: preparing to leave intensive care. *Intensive Crit Care Nurs.* 2001;17:138–43.
- Cramp F, Byron-Daniel J. Exercise for the management of cancer-related fatigue in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;11:CD006145.
- Dayton E, Henriksen K. Communication failure: basic components, contributing factors, and the call for structure. *Jt Comm J Qual Patient Saf.* 2007;33(1):34–47. [https://doi.org/10.1016/s1553-7250\(07\)33005-5](https://doi.org/10.1016/s1553-7250(07)33005-5). PMID: 17283940.
- Deweirdt N, Vincke J. Patiënten door het ergste heen helpen. *Een onderzoek naar de ondersteuning van hematologische verpleegkundigen aan stamceltransplantatie- en acute myeloïde leukemiepatiënten*. Gent: Universiteit Gent; 2008.

- EACH and The European Association for Children in Hospital. EACH Charter & Annotations 2016. <https://www.each-for-sick-children.org/each-charter/introduction-each-charter-annotations.html>.
- Elia M. THE 'MUST' REPORT Nutritional screening of adults: a multidisciplinary responsibility; 2003. [must-report.pdf \(bapen.org.uk\)](https://bapen.org.uk/must-report.pdf).
- Erasmus MC Zorggids (Care guide). Hematology intended for patients with hematologic disease, including acute and chronic leukemia, (non) Hodgkin lymphomas and multiple myeloma. 2nd ed. Team Patient Communication; 2009.
- Federatie Medisch Specialisten. Richtlijnen database. Startpagina Bloedtransfusie beleid; 2022.
- Grégoire L. Inleiding anatomie/fysiologie van de mens. Integraal. 1999;2:232–45.
- Hesketh PJ, Palmas M, Nicolas P. Preventing chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients with lung cancer: efficacy of NEPA (netupitant-palonosetron), the first combination antiemetic. *Support Care Cancer*. 2018;26(4):1151–59. <https://doi.org/10.1007/s00520-017-3936-9>. Epub 2017 Oct 28. PMID: 29080920; PMCID: PMC5847067.
- Hill J, Holcombe C, Clark L, Boothby MRK, Hincks A, Fisher J, Salmon P. Predictors of onset of depression and anxiety in the year after diagnosis of breast cancer. *Psychol Med*. 2011;41(7):1429–36.
- Kluin-Nelemans JC, Tanasale-Huisman EA. Hematologie. *Bohn Stafleu van Loghum*. 2013;2:156, 158, 245, 248–9, 253–5.
- Knols R, Aaronson NK, Uebelhart D, Fransen J, Aufdemkampe G. Physical exercise in cancer patients during and after medical treatment: a systematic review of randomized and controlled clinical trials. *J Clin Oncol*. 2005;23(16):3830–42.
- Kylea UG, Bosaeus I, De Lorenzo AD, Deurenberg P, Elia M, Gomez JM, Heitmann BL, Kent-Smith L, Melchior J-C, Pirlich M, Scharfetter H, Schols AMWJ, Pichard C, Composition of the ESPEN Working Group. Bioelectrical impedance analysis part I: review of principles and methods. *Clin Nutr*. 2004;23(5):1226–43.
- Lee J, Jung Y, Jung Kim H, Koh Y, Lim C, Hong S, Won HJ. Derivation and validation of modified early warning score plus SpO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> score for predicting acute deterioration of patients with hematological malignancies. *Korean J Intern Med*. 2020;35(6):1477–88. <https://doi.org/10.3904/kjim.2018.438>.
- Lo L, Rotteau L, Shojania K. Can SBAR be implemented with high fidelity and does it improve communication between healthcare workers? A systematic review. *BMJ Open*. 2021;11(12):e055247. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2021-055247>.
- LODHS National consultation dieticians hematology and stem cell transplantation, hygienic food with a weakened immune system - Nutrition and Cancer Info. 2020 hygienic food directive.
- Ludikhuizen J, Smorenburg SM, de Rooij SE, de Jonge E. Identification of deteriorating patients on general wards; measurement of vital parameters and potential effectiveness of the modified early warning score. *J Crit Care*. 2012;4:424.e7–13.
- Lueck C, Stadler M, Koenecke C, Hoepfer MM, Dammann E, Schneider A, Kielstein JT, Ganser A, Eder M, Beutel G. Improved short- and long-term outcome of allogeneic stem cell recipients admitted to the intensive care unit: a retrospective longitudinal analysis of 942 patients. *Intensive Care Med*. 2018;44(9):1483–92. <https://doi.org/10.1007/s00134-018-5347-x>.
- Meyler E, Guerin S, Kiernan G, Breatnach F. Review of family-based psychosocial interventions for childhood cancer. *J Pediatr Psychol*. 2010;35(10):1116–32. <https://doi.org/10.1093/jpepsy/jsq032>. Epub 2010 May 5. PMID: 20444851.
- Morgan R, Lloyd-Williams F, Wright M, Morgan-Warren RJ. An early warning scoring system for detecting developing critical illness. 1997. <https://www.scienceopen.com/document?vid=28251d22-8476-40a6-916d-1a34796816e4>.
- Murray JS, Williams LA, Pignataro S, Volpe D. An integrative review of pediatric early warning system scores. *Pediatr Nurs*. 2015;41(4):165–74.
- NCCN. 2002. [https://www.nccn.org/patients/resources/life\\_with\\_cancer/pdf/nccn\\_distress\\_thermometer.pdf](https://www.nccn.org/patients/resources/life_with_cancer/pdf/nccn_distress_thermometer.pdf).
- Netters FJS, Huls G, Tichelaar YIGV, Reyners AKL, Kluin-Nelemans JC, Zijlstra JG. Evidente toename in overleving van hematologische patiënten opgenomen op de intensive care. *Nederlands tijdschrift voor hematologie*. 2010;8:339–44.
- Nordin K, Berglund G, Glimelius B, Sjöden PO. Predicting anxiety and depression among cancer patients: a clinical model. *Eur J Cancer*. 2001;37(3):376–84.
- Norman K, Stobäus N, Gonzalez MC, Schulzke JD, Pirlich M. Hand grip strength: outcome predictor and marker of nutritional status. *Clin Nutr*. 2011;30(2):135–42. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2010.09.010>. Epub 2010 Oct 30. PMID: 21035927.
- Özlem F, Sümeyye A. Development and validation of the oral mucositis risk assessment scale in hematology. *Semin Oncol Nurs*. 2021;37(3):151159.
- Peigne V, Rusinova K, Karlin L, Darmon M, Ferman J, Schlemmer B, Azoulay E. Continued survival gains in recent years among critically ill myeloma patients. *Intensive Care Med*. 2009;35:512–8.
- Porchet F. Interdisciplinary communication. Berlin: Springer; 2006.
- Lieshout RV, Tick LW, Laat DD, Custers S, Dekker IM, Douma MD, Kalter D, Kranenburg S, Lee DVD, Rhoon-Bruijnzeel P, Schlösser I, Somer M, Tilborg CJV, Visser WK, Schouten HC, Beijer S. Adherence to guidelines on nutrition support during intensive treatment of acute myeloid leukemia patients: A nationwide comparison. *Clinical Nutrition ESPEN*. 2020;39:242–50.
- Riesenberg LA, Leitzsch J, Little BW. Systematic review of handoff mnemonics literature. *Am J Med Qual*. 2009;24(3):196–204. <https://doi.org/10.1177/1062860609332512>. Epub 2009 Mar 5. PMID: 19269930.
- Riva R, Forinder U, Arvidson J, Mellgren K, Toporski J, Winiarski J, Norberg A. Patterns of psychological responses in parents of children that underwent stem cell transplantation. *Psycho-Oncology*. 2014;23(11):1307–13.

- Saillard C, Bliase D, Mokart D. Critically ill allogeneic hematopoietic stem cell transplantation patients in the intensive care unit: reappraisal of actual prognosis. *Bone Marrow Transplant.* 2016;51:1050–61.
- Sanquin. 2016. [https://www.sanquin.nl/repository/documenten/nl/over-sanquin/over-sanquin/37356/Sanquin\\_jaarverslag\\_2016.pdf](https://www.sanquin.nl/repository/documenten/nl/over-sanquin/over-sanquin/37356/Sanquin_jaarverslag_2016.pdf).
- Sonbol M, Jain T, Firwana B, Hilal T, Deleon T, Murad A, Murad M, Khera N. Neutropenic diets to prevent cancer infections: updated systematic review and meta-analysis. *BMJ Support Palliat Care.* 2019;9(4):425–33.
- Speck RM, Courneya KS, Masse LC, Duval S, Schmitz KH. An update of controlled physical activity trials in cancer survivors: a systematic review and metaanalysis. *J Cancer Surviv.* 2010;4(2):87–100.
- Spence RR, Heesch KC, Brown WJ. Exercise and cancer rehabilitation: a systematic review. *Cancer Treat Rev.* 2010;36(2):185–94.
- Steinberg A, Asher A, Bailey C, Fu JB. The role of physical rehabilitation in stem cell transplantation patients. *Support Care Cancer.* 2015;23(8):2447–60.
- Subbe CP, Kruger M, Rutherford P, Gemmel L. Validation of a modified early warning score in medical admissions. *QJM.* 2001;94:521–6.
- Syrjala KL, Martin PJ, Lee SJ. Delivering care to long-term adult survivors of hematopoietic cell transplantation. *J Clin Oncol.* 2012;30(30):3746–51.
- Tripnet. Trip, hemo- en biovigilantie. 2017. [www.tripnet.nl](http://www.tripnet.nl).
- Ursula G. Kyle, Ingvar Bosaeus, Antonio D. De Lorenzo, Paul Deurenberg, Marinos Elia, José Manuel Gómez, Berit Lilienthal Heitmann, Luisa Kent-Smith, Jean-Claude Melchior, Matthias Pirlich, Hermann Scharfetter, Annemie M.W.J. Schols, Claude Pichard, Bioelectrical impedance analysis—part I: review of principles and methods. *Clinical Nutrition.* 2004;23(5):1226–43.
- Vademecum. 2020. <https://www.vademecumhematologie.nl/artikelen/transfusiebeleid/transfusiereacties/soorttransfusiereacties>.
- van Sebille Y, Stansborough R, Wardill H, Bateman H, Gibson R, Keefe D. Management of mucositis during chemotherapy: from pathophysiology to pragmatic therapeutics. *Curr Oncol Rep.* 2015;17(11):50.
- Ven van der M, Silderhuis VM, Brouwer RM. Patiënten met een hematologische maligniteit op de Intensive Care. *Ned tijdschrift Geneeskunde.* 2009;153:A582.
- Weinstein AG, Henrich CC. Psychological interventions helping pediatric oncology patients cope with medical procedures: a nurse-centered approach. *Eur J Oncol Nurs.* 2013;17(6):726–31.
- Winterling J, Jervaeus A, Sandberg Af M, Johansson E, Wettergren L. Perceptions of school among childhood cancer survivors: a comparison with peers. *J Pediatr Oncol Nurs.* 2015;32:201–8. <https://doi.org/10.1177/1043454214563405>.
- Wiskemann J, Huber G. Physical exercise as adjuvant therapy for patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2008;41(4):321–9.
- Wiskemann J, Kuehl R, Dreger P, Huber G, Kleindienst N, Ulrich CM, Bohus M. Physical exercise training versus relaxation in allogeneic stem cell transplantation (PETRA study) - rationale and design of a randomized trial to evaluate a yearlong exercise intervention on overall survival and side-effects after allogeneic stem cell transplantation. *BMC Cancer.* 2015;15:619.
- World Health Organization (WHO). 2017. [http://www.who.int/mental\\_health/publications/whoqol/en/](http://www.who.int/mental_health/publications/whoqol/en/).

**Open Access** Este capítulo cuenta con una licencia según los términos de la Creative Commons Attribution 4.0 International License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), que permite usar, compartir, adaptar, distribuir y reproducir en cualquier medio o formato, siempre y cuando se mencione debidamente al autor o autores originales y la fuente, incluya un enlace a la licencia Creative Commons e indique si se han realizado cambios.

Las imágenes u otros materiales de terceros presentes en este capítulo se incluyen en la licencia de Creative Commons del capítulo, a menos que se indique lo contrario en una mención al material. Si hay material no incluido en la licencia de Creative Commons del capítulo y su uso previsto no está permitido por la normativa legal o excede el uso permitido, deberá obtener el permiso directamente del titular de los derechos de autor.



# Enfermedad de injerto contra receptor (EICR)

# 12

John Murray, Jacqui Stringer y Daphna Hutt

## Resumen

La enfermedad de injerto contra receptor (EICR) aguda y crónica es una causa importante de morbilidad en pacientes que se someten a trasplante de células hematopoyéticas (TCH) alogénico y afecta aproximadamente al 30-40 % de los receptores. La prevención sigue siendo el objetivo, y la reciente introducción de ciclofosfamida postrasplante en el contexto del trasplante haploidéntico está cambiando el panorama. El diagnóstico de EICR es complicado, y tanto la clasificación como la gradación varían en función de la herramienta y del centro de trasplante implicado. En la mayoría de los pacientes que desarrollan EICR, los corticosteroides siguen siendo el tratamiento de primera línea para las formas aguda y crónica de la enfermedad. Los receptores que son refractarios a los corticosteroides sistémicos tienen a su disposición una gran cantidad de opciones de segunda y tercera línea. Aún no se ha acordado globalmente un “tratamiento estándar” debido a la evidencia pobre debido a ensayos controlados aleatorizados pequeños y limitados. Sin embargo, los recientes ensayos REACH (Zeiser *et al.*, *N Engl J Med.* 382(19):1800-10, 2020; Zeiser *et al.*, *N Engl J Med.* 385(3):228-38, 2021) y ROCKstar (Cutler *et al.*, *Blood.* 38(22):2278-89, 2021)

han aumentado el arsenal de los médicos de tratamientos nuevos y eficaces. Los cuidados de soporte son primordiales, y la enfermera está en el centro de la atención del paciente y en la mejor posición para guiar y aconsejar al paciente y a la familia sobre esta complicación, que a menudo es a largo plazo.

## Palabras clave

Enfermedad de injerto contra receptor aguda · Enfermedad de injerto contra receptor crónica

## 12.1 ¿Qué es la enfermedad de injerto contra receptor (EICR)?

### 12.1.1 Definiciones

La *enfermedad de injerto contra receptor aguda* (EICRa) es una reacción de las células inmunitarias del donante contra los tejidos del receptor. Los tres tejidos principales que se ven afectados en la EICR aguda son la piel, el hígado y tracto gastrointestinal (Zeiser 2019).

La *enfermedad de injerto contra receptor crónica* (EICRc) es un síndrome de características clínicas variables que se asemejan a trastornos autoinmunitarios y otros trastornos inmunológicos. Las manifestaciones de la EICR crónica pueden limitarse a un único órgano o localización, o pueden ser generalizadas, con un profundo impacto en la calidad de vida (Jagasia *et al.*, 2015).

J. Murray (✉) · J. Stringer  
The Christie NHS Foundation Trust & The University of Manchester, School of Medical Sciences, Manchester, Reino Unido  
Correo electrónico: [j.murray10@nhs.net](mailto:j.murray10@nhs.net); [jacqui.stringer3@nhs.net](mailto:jacqui.stringer3@nhs.net)

D. Hutt  
Department of Paediatric Haematology-Oncology and BMT, Edmond and Lily Safra Children Hospital, Sheba Medical Center, Tel-Hashomer, Israel  
Correo electrónico: [dhutt@sheba.health.gov.il](mailto:dhutt@sheba.health.gov.il)

## 12.2 Antecedentes de EICR

El *New England Journal of Medicine* describió la infusión de médula ósea a pacientes por parte de E. D. Thomas y colaboradores en 1957, tras

la radioterapia o la quimioterapia. Estudios preclínicos en animales revelaron que el trasplante de esplenocitos de cepas de donantes no oncogénicos facilitaba la recuperación hematopoyética, pero conducía a una enfermedad grave caracterizada por anorexia, reducción del peso, diarrea, ondulación del pelaje y, eventualmente, muerte. En ese momento se la consideró como “secundaria” o “enfermedad de animales pequeños”, pero más tarde recibió el nombre de enfermedad de injerto contra receptor (EICR). Estaba claro que el efecto no era derivado de los tratamientos de acondicionamiento, sino que estaba asociado a un síndrome mediado por el sistema inmunológico (Wolff *et al.*, 2012).

La EICR, tanto aguda como crónica, es la principal causa de mortalidad no relacionada con recaída y se asocia a una elevada morbilidad que afecta de forma creciente a la calidad de vida (Gooptu y Antin 2021). Sin embargo, el éxito del trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) alogénico depende de los efectos simultáneos del injerto contra el tumor (ICT). Existe una ligera diferencia con la EICRa. Los síntomas y efectos adversos derivados pueden ser desagradables y a veces perjudiciales y, en casos graves, potencialmente mortales. Sin embargo, está bien documentado que cierto nivel de EICRa es beneficioso. Se ha observado que las tasas de recaídas posteriores al alotrasplante fueron más bajas en los pacientes con EICRa que en aquellos sin ella (Baron *et al.*, 2012). Por lo tanto, las estrategias inmunosupresoras amplias son menos atractivas, ya que pueden reducir el beneficio del ICT. La recaída representa una proporción significativa de fracasos terapéuticos después del TPH; por lo tanto, las estrategias para la prevención de la EICR con un impacto mínimo en el ICT son el máximo objetivo del trasplante (Magenau y Reddy 2014). La introducción de la ciclofosfamida postrasplante puede ser un paso hacia una mejor profilaxis y prevención de la EICR en varios protocolos (Gooptu y Antin 2021).

Históricamente, la EICR se denomina “aguda” antes del día 100 y “crónica” en cualquier momento después del día 100. Sin embargo, se ha reconocido que a veces puede existir una “coincidencia” entre los tipos, por lo que los signos y síntomas se utilizan para ayudar y determinar el diagnóstico. La piel es el órgano afectado con mayor frecuencia, seguido del tracto gastrointestinal y, luego, del hígado.

Por lo general, la piel desarrolla una erupción cutánea, que a menudo, pero no siempre, aparece en las palmas de las manos y las plantas de los pies primero y que puede extenderse rápidamente al resto del cuerpo. Los síntomas digestivos y hepáticos de la EICR, como náuseas, vómitos, diarrea, elevación de enzimas hepáticas e ictericia, son similares en las formas aguda y crónica de la EICR.

De acuerdo con el consenso del NIH de 2014, la EICRa incluye la EICRa clásica (erupción eritematosa maculopapular, síntomas gastrointestinales o hepatitis colestásica), que se produce en los 100 días posteriores al TCH o a la infusión de leucocitos del donante. La amplia categoría de EICRa también incluye EICRa persistente, recurrente o de inicio tardío, que se produce más de 100 días postrasplante o infusión de leucocitos del donante. La presencia de EICR sin manifestaciones diagnósticas o distintivas de EICRc define la amplia categoría de EICRa (Vigorito *et al.*, 2009; Jagasia *et al.*, 2015).

---

### 12.3 EICR aguda

*Información general:* la EICRa puede producirse después de un trasplante de progenitores hematopoyéticos alogénico y es una reacción de las células inmunitarias del donante contra los tejidos del receptor, y sigue siendo una causa importante de morbimortalidad (Greinix 2008). La quimioterapia en dosis altas +/- radioterapia provoca daño celular, lo que conduce a un proceso inflamatorio; los linfocitos T activados del donante interactúan con las células epiteliales del receptor. Aproximadamente el 35-50 % de los receptores de TPH desarrollarán EICRa (Dignan *et al.*, 2012). Existen varios factores que pueden influir en el desarrollo de EICRa: la fuente de progenitores hematopoyéticos, la edad del paciente, el protocolo de acondicionamiento y la profilaxis para la EICR utilizada. Todas las EICRa pueden asociarse a fiebre con cultivo negativo. A menudo, se obtienen biopsias de la piel y/o tejido GI (con menos frecuencia del hígado), aunque el diagnóstico de EICRa se basa habitualmente en los signos y síntomas clínicos. La biopsia es útil para ayudar a descartar otros diagnósticos que pueden simular la EICR, como infecciones víricas (hepatitis, colitis) o reacciones farmacológicas (que causen erupción cutánea). Los criterios de Glucksberg-Seattle



modificados (Przepiorka *et al.*, 1995), el Registro Internacional de Trasplantes de Médula Ósea (International Bone Marrow Transplant Registry, IBMTR) (Rowlings *et al.*, 1997) y los criterios del Consorcio Internacional de la EICRa Mount Sinai (MAGIC) (Harris *et al.*, 2016) se utilizan de forma generalizada y permiten clasificar por estadio y grado (grado 0–IV) cada órgano y su afectación. La falta de estandarización de la clasificación ha llevado a dificultades para comparar grupos de pacientes en diferentes centros.

## 12.4 Fisiopatología de la EICR

En la década de 1960, Billingham (1966) propuso tres principios centrales para el desarrollo de la EICR, que son:

1. La presencia de células inmunocompetentes del donante.
2. La incapacidad del receptor de rechazar las células del donante.
3. Las diferencias de histocompatibilidad entre el donante y el receptor.

Se sabe ahora que los linfocitos T del donante ocupan un papel central en la mediación de la EICR tras las interacciones con las células presentadoras de antígenos (CPA) activadas del receptor y el donante. A continuación, una compleja red de citocinas, quimiocinas, receptores celulares y subconjuntos de células inmunitarias modula las interacciones entre los linfocitos T y las CPA, lo que provoca el inicio y el mantenimiento de la EICR (Magenau y Reddy 2014).

El proceso de tres fases para la EICRa comprende:

Daño tisular inicial debido al tratamiento de acondicionamiento



Activación de CPA del receptor



Activación y luego proliferación de los linfocitos T del donante

Por último, se liberan citocinas inflamatorias como la interleucina-1 y el factor de necrosis tisular alfa, que producen necrosis tisular.

La EICR aguda se modula en parte por la presencia de células capaces de inhibir las respuestas inmunitarias, especialmente los linfocitos T reguladores (Magenau y Reddy 2014) (fig. 12.1).

Tanto la prevención como el tratamiento de la EICRa intentan alterar el ciclo fisiopatológico de tres pasos. La mayoría de las opciones de tratamiento actuales de la EICRa afectan a más de un acontecimiento/evento en este ciclo a través de mecanismos inmunodepresores y antiinflamatorios relativamente inespecíficos (Greinix 2008).

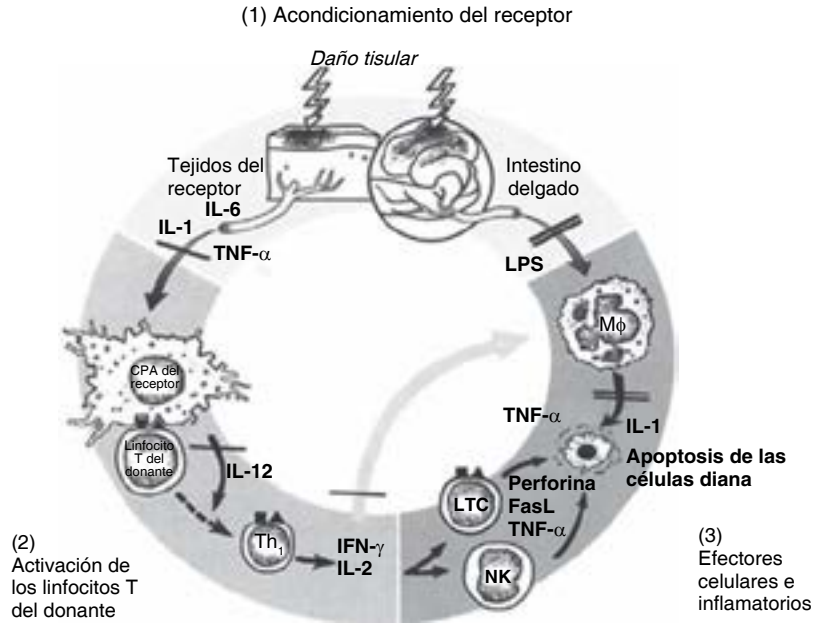
El acondicionamiento de intensidad reducida normalmente contendrá fármacos que reducen los linfocitos T, como Campath-1H o GAT. Esto reduce el riesgo inicial de EICRa, pero aumenta el riesgo de complicaciones infecciosas como el CMV y también el riesgo de EICRa de inicio tardío y EICRc. Hasta el 50 % de los pacientes desarrollará cierta EICRa a pesar de la profilaxis (Mohty *et al.*, 2020).

### 12.4.1 Factores de riesgo

Entre los factores que pueden aumentar la probabilidad de EICRa se incluyen: receptor/donante de edad avanzada, falta de compatibilidad entre sexos y, específicamente, una donante de sexo femenino múltipara a un receptor de sexo masculino. Además, la intensidad los protocolos de acondicionamiento parece correlacionarse con el aumento de la incidencia de EICRa. Este efecto puede producirse debido a un mayor daño tisular por parte del protocolo de acondicionamiento, lo que predispone a estos tejidos a una mayor inflamación de las células alorreactivas. Las dosis más altas de radiación también dan lugar a más EICR. Asimismo, el uso más reciente de protocolos de acondicionamiento no mieloablativos ha llevado a una menor incidencia de EICRa en algunos estudios (Jacobssohn y Vogelsang 2007).



**Fig. 12.1** Las tres fases de la EICR aguda, según lo descrito por Ferrara y colaboradores (de Hill y Ferrara 2000. Reproducido con permiso)



### 12.4.2 Signos y síntomas de la EICRa

#### 12.4.2.1 Piel

La EICR aguda puede causar una erupción cutánea, de aspecto normalmente plano y rojo, y que a menudo se produce en las manos, los pies, alrededor de las orejas y en la parte superior del pecho, al principio. Puede extenderse rápidamente hasta cubrir todo el cuerpo. A menudo, pero no siempre, pica y duele, y puede parecer una quemadura solar. Se puede tomar una biopsia, pero no siempre es diagnóstica. Al analizarla, las características pueden incluir apoptosis en la base de las uniones de la red epidérmica, disqueratosis, exocitosis de linfocitos, linfocitos satélite adyacentes a queratinocitos epidérmicos disqueratósicos e infiltración linfocítica perivascular en la dermis (Ferrara y Deeg 1991).

#### 12.4.2.2 Gastrointestinal

Los signos y síntomas incluyen pérdida de peso, molestias y dolor de estómago, náuseas, vómitos y diarrea. La diarrea puede ser abundante con secreciones y también pueden producirse hemorragias por ulceración de la mucosa. Tanto la infección como los efectos de los tratamientos en dosis altas deben excluirse. La biopsia en este grupo de pacientes es más informativa y puede mostrar cuerpos apoptóticos en bases de criptas,

ulceración de criptas y aplanamiento del epitelio superficial (Dignan *et al.*, 2012).

#### 12.4.2.3 Hígado

La ictericia debida a hiperbilirrubinemia es la característica distintiva de la EICR hepática avanzada, con un patrón colestásico de bilirrubina conjugada elevada, fosfatasa alcalina y gamma-glutamil transpeptidasa (GGT) y puede estar asociada a prurito. Existe una amplia gama de diagnósticos diferenciales que deben tenerse en cuenta y excluirse, como enfermedad venooclusiva, toxicidad farmacológica e infección. A menudo, es extremadamente difícil realizar la biopsia debido al aumento del riesgo de hemorragia, pero, si se toma, la histología muestra endotelialitis, infiltración linfocítica de las áreas portales, pericolangitis y destrucción de las vías biliares (Dignan *et al.*, 2012).

### 12.4.3 Clasificación de la EICR aguda: Grados I-IV

La EICR aguda conlleva una mortalidad relacionada con el trasplante (MRT) significativa, con una MRT de grados 0-I (leve) de aprox. el 28 % y de grados II, III y IV (muy grave) del 43 %, 68 % y 92 %, respectivamente (Greinix 2008).

#### 12.4.4 Prevención de la EICR

*Profilaxis:* La profilaxis de la EICR para el alotrasplante de intensidad completa se basa en los inhibidores de la calcineurina (ICN) junto con metotrexato (MTX) de corta duración (Goopu y Antin 2021). Con ello, se interfiere en la activación del gen de la interleucina-2 dependiente del calcio (IL-2) y el metabolismo de la purina de novo, respectivamente. El ICN y el MTX actúan sinérgicamente para inhibir de forma no selectiva la activación y la proliferación de los linfocitos. Se ha demostrado que la combinación de ciclosporina y MTX o tacrólimus y MTX como profilaxis para la EICRa en comparación con cualquier tratamiento en monoterapia es superior (Greinix 2008).

#### 12.4.5 Medicamentos de profilaxis para la EICR

A continuación, se enumeran los medicamentos habituales utilizados en toda la comunidad de trasplantes.

La *ciclosporina (CsA)* se administra como una infusión intravenosa que comienza normalmente 1-2 días antes de la infusión del TPH para administrar al torrente sanguíneo y finalmente se convierte en una preparación oral cuando el paciente es capaz de tolerar los comprimidos de nuevo. La ciclosporina se une a la ciclofilina y evita la generación de factor nuclear de linfocitos T activados (NF-AT), que es un factor nuclear para iniciar la transcripción génica de las linfocinas, incluidos la interleucina-2 y el interferón gamma. Esta acción lleva a la supresión de la producción de citocinas y a la inhibición posterior de la activación de los linfocitos T (Greinix 2008).

El *metotrexato (MTX)* es un agente antiproliferativo administrado por vía intravenosa los días 1, 3, 6 y 11 después del TPH en los pacientes que reciben un trasplante mieloablativo. Previene la división y la expansión clonal de los linfocitos T. Es importante recibir las cuatro dosis, pero la mucositis grave (grado IV) a menudo impide la administración de la cuarta y última dosis y se administra a discreción del médico.

El *micofenolato de mofetilo (MMF)*, utilizado principalmente en protocolos de acondicionamiento de trasplantes de intensidad reducida, es un antimetabolito que provoca una

inhibición reversible no competitiva de la inosina monofosfato deshidrogenasa. Esto provoca la inhibición selectiva de los linfocitos, la síntesis de purinas y la proliferación. Los pacientes presentan menos mucositis y una recuperación de los neutrófilos más rápida en comparación con el metotrexato (Greinix 2008).

El *tacrólimus* se une a la proteína FK506 12, una proteína diferente a la que hace la CsA, pero su vía común final es idéntica (Greinix 2008).

El *sirólimus* es un antibiótico macrólido natural que ejerce su efecto inmunodepresor al inhibir las vías de señalización impulsadas por citocinas de los linfocitos T y B mediante el bloqueo de mTOR e inhibir específicamente la progresión de las células de la fase G1 a la fase S. La ventaja es que sirólimus tiene un perfil de toxicidad completamente diferente al de los inhibidores de la calcineurina y puede usarse en combinación con ellos (Dignan *et al.*, 2012).

*Campath-1H o alemtuzumab* se administra en una variedad de dosis de 30 a 90 mg dependiendo de la fuente celular y del grado de incompatibilidad entre el donante y el receptor. Se trata de un anticuerpo monoclonal no conjugado humanizado IgG1 kappa que actúa sobre el antígeno CD52 en los linfocitos T y B, así como en monocitos, macrófagos, eosinófilos y células dendríticas. La principal desventaja de este fármaco es el aumento de las infecciones debido al periodo prolongado de linfopenia. Las reactivaciones e infecciones por CMV son especialmente problemáticas en esta cohorte de pacientes, lo que requiere una vigilancia estricta (Dignan *et al.*, 2012).

La *globulina antitimocítica (anti-thymocyte globulin, GAT)* reduce los linfocitos T y también puede conducir a infecciones víricas. Las reactivaciones del virus de Epstein-Barr (VEB) pueden ser problemáticas y pueden dar lugar a enfermedad linfoproliferativa postrasplante (SLPT).

La *ciclofosfamida postrasplante (PT-Cy)* se utiliza en trasplantes haploidénticos y permite que se realice un trasplante no compatible (mismatched), al abordar tanto el rechazo del receptor como la EICR.

*Abatacept* es una proteína de fusión que inhibe de forma selectiva la coestimulación de los linfocitos T y es eficaz como profilaxis para la EICRa (Ngwube *et al.*, 2020).

### 12.4.5.1 Tratamiento inicial de la EICR aguda

A pesar de todos los avances recientes en la comprensión y el tratamiento de la EICR, los corticoesteroides siguen siendo el mejor tratamiento y el de primera línea. El mecanismo de acción de los corticoesteroides para la EICR no está claro, pero lo más probable es que esté relacionado con la supresión de citocinas como la prevención de la síntesis de la interleucina-1 por parte de las células presentadoras de antígenos y las actividades de los linfocitos (Greinix 2008).

*Grado I:* no debe requerir tratamiento sistémico.

Si se optimizan los niveles de CsA, pueden introducirse corticoesteroides tópicos en combinación con un emoliente junto con antihistamínicos para el picor de la piel.

*Grado II:* cualquier afección de grado II o superior es probable que requiera tratamiento sistémico. Si el paciente progresa de grado I a grado II tras la optimización del ICN y del tratamiento tópico, entonces están indicados los corticoesteroides sistémicos. Los pacientes que presenten signos de grado II deben comenzar con corticoesteroides sistémicos por sus propiedades antiinflamatorias, y se deben seguir las directrices locales para la dosis. Algunos pacientes con síntomas GI pueden beneficiarse de la budesonida como tratamiento ahorrador de corticoesteroides, ya que se considera un tratamiento no absorbible.

*Grados III y IV:* requiere tratamiento con corticoesteroides sistémicos. Si los síntomas GI son la característica principal, los corticoesteroides deben administrarse por vía intravenosa para evitar problemas de absorción debido a vómitos, diarrea y recubrimiento anómalo de la mucosa.

Los corticoesteroides son un tratamiento eficaz en aproximadamente el 40 % de las personas, con un 30 % con una respuesta duradera y una probabilidad de supervivencia al cabo de 1 año del 53 %, siendo la piel la que más responde al 40 %, con una tasa de respuesta del 15-35 % para las personas con afectación hepática y del 45 % en el tracto GI. Cuanto menor sea el grado de EICR y menos órganos afectados haya, mejor será la respuesta a los corticoesteroides (Greinix 2008). Mohty *et al.* (2020) sugieren que la resistencia a los corticoesteroides se produce después de 3 días de tratamiento con 2 mg/kg de metilprednisolona

o si no mejora después de 7 días o progresa a un nuevo órgano o experimenta recurrencia durante o después de una disminución gradual.

### 12.4.6 Tratamientos de segunda línea para la EICR

Una vez que el tratamiento de primera línea ha fracasado, existen múltiples opciones como las siguientes:

*Ruxolitinib:* aprobado en EE. UU. en mayo de 2019 para la EICR resistente a los corticoesteroides en adultos y niños mayores de 12 años. El ensayo REACH 1 proporcionó la evidencia clínica (Jagasia *et al.* 2020) y estuvo reforzado por REACH 2, que analizó ruxolitinib frente al mejor tratamiento disponible. Ruxolitinib actúa sobre varias vías de señalización y puede causar neutropenia y aumentar el riesgo de infección (Wolff *et al.*, 2021).

*Fotoféresis extracorpórea (FEC):* el 8-metoxipsoraleno (8-MOP) es un fármaco fotoactivado que se une de forma covalente a bases de ADN de pirimidinas, moléculas de superficie celular y componentes citoplasmáticos en los leucocitos nucleados expuestos, lo que provoca un defecto mortal. Se añade a la sangre de un paciente después de la extracción con una máquina separadora de células; las células se exponen a la luz ultravioleta A (UVA) y se devuelven al paciente. Una vez reinfundidas, las células sufren apoptosis durante las siguientes 24-48 horas. Actualmente, el mecanismo de acción no se conoce en su totalidad (Cho *et al.*, 2018). La reinfusión y la posterior fagocitosis por parte de las células presentadoras de antígenos (CPA) pueden regular la homeostasis inmunitaria mediante la modulación de la producción de citocinas y la inducción de tolerancia de las CPA (Bladon y Taylor 2006). La FEC es un tratamiento seguro, ya que tiene efectos secundarios mínimos, como hipotensión, fiebre, descenso de la hemoglobina, fotofobia y cansancio después del procedimiento. El procedimiento lo realiza en la mayoría de los centros personal de enfermería de aféresis con mucha formación.

**A continuación, se describen otros tratamientos de segunda y tercera línea.**

<i>Tratamientos de segunda línea</i>				
Necrosis antitumoral	Infliximab	Etanercept		
Diana en mamíferos, inhibidores de la rapamicina mTOR	Sirólimus			
<i>Tratamientos de tercera línea</i>				
Progenitores hematopoyéticos mesenquimales (PHM)				
Alemtuzumab				
Pentostatina				
Metotrexato				
Inhibidor de la tirosina cinasa	Imatinib			

A menudo, se utilizarán al menos dos tratamientos de segunda línea antes de pasar a un tratamiento de tercera línea

### 12.4.7 Consideraciones sobre los cuidados de enfermería para la EICRa

Además de los tratamientos sistémicos, a menudo existen técnicas tópicos de tratamiento, así como una atención general que las enfermeras pueden ofrecer a los pacientes, con el fin de permitir el alivio de los frecuentes síntomas problemáticos de la EICRa. A continuación, se indican algunos puntos a tener en cuenta al atender a pacientes con EICRa que afecta a la piel o al aparato digestivo.

### 12.4.8 Cutáneo

#### Cuidado básico de la piel

El problema clave con los pacientes con EICRa cutánea es mantener la integridad de la piel. A continuación, se presentan algunas sugerencias que son factores clave para conseguirlo: Aplicación regular de los emolientes preferidos (p. ej., QV, Hydromol, Diprobace). Debe aplicarse una capa fina (suficiente para que la piel parezca “brillante”) en la dirección del crecimiento del cabello. Intente no “frotar”, ya que esto aumentará el dolor o el picor. Como orientación para las cantidades, se sugiere que un adulto utilice de media 500 g/ semana y un niño, 250 g/semana. Uso de preparados para baño/ducha (p. ej., Dermol, QV, Hydromol) en lugar de jabón, uso de protector solar con un FPS alto (p. ej., SunSense SPF 50+) y uso localizado de fármacos antipruriginosos tópicos (p. ej., Dermacool 0,5–1 %) si es necesario. Si la piel todavía está escamosa, se puede aconsejar al paciente que aplique lípidos (p. ej., aceite de coco) además de los emolientes. Con frecuencia, las cremas de buena calidad que contienen gel de aloe vera son muy calmantes

(nota: no use solo gel de aloe vera, ya que secará la piel). La inmunomodulación tópica (p. ej., corticoesteroides/crema de tacrólimus) debe recetarse según el protocolo local; sin embargo, existen algunas normas generales sobre el uso de corticoesteroides tópicos: piense en la potencia/duración del producto utilizado en relación con la edad del paciente y la zona del cuerpo en la que se aplica. Debe aplicarse siempre una capa fina; una vez al día suele ser suficiente. Si la piel supura, será adecuado usar una crema/loción, y si está seca/escamosa, puede ser preferible una pomada. Los corticoesteroides deben aplicarse en un momento diferente a los emolientes (con un intervalo de al menos 30 minutos) para garantizar una absorción eficaz y recuerde que el agrietamiento de la piel es una contraindicación para su uso.

Tratamiento tópico de estadios específicos de EICRa cutánea/erupción maculopapular (pruriginosa/dolorosa).

Los emolientes son clave para el tratamiento en todas las etapas. Con la piel sensible e irritada, no se usará un emoliente demasiado espeso, mientras que el que sea demasiado fino se percibirá como ineficaz.

*Corticoesteroides tópicos:* cada hospital tendrá su propio protocolo para la prescripción de corticoesteroides tópicos, y esto debe cumplirse.

La *crema de mentol* (0,5–1 %, p. ej., Dermacool) puede ser útil para el tratamiento de la piel dolorosa y pruriginosa, pero debe utilizarse con cuidado, ya que puede hacer que el paciente sienta mucho frío con un uso generalizado y, por lo tanto, es mejor utilizarlo solo en áreas focales con picor/dolor extremo.

*Ropa de seda para uso médico* (p. ej., Dermasilk, Espere Healthcare): es importante explorar la atención integral del paciente. Muchos materiales de la ropa pueden causar irritación,

incluso materiales naturales como el algodón. Si hay zonas extendidas del torso afectadas, merece la pena sugerir el uso de seda para uso médico, ya que se fabrica para provocar una irritación mínima y, en algunos países, se puede recetar. Si no está disponible, se puede sugerir la ropa hecha de bambú como alternativa.

Su hospital puede tener un protocolo específico para pacientes con descamación ampollosa, y el tratamiento sería similar al de las personas que sufren quemaduras graves. Un ejemplo sería irrigar con agua estéril, aplicar una crema antibacteriana (p. ej., Flamazine) y proteger la zona del aire para minimizar el dolor y el riesgo de infección. La crema se puede aplicar directamente en una gasa estéril y envolver al paciente con ella para evitar traumatismos.

### 12.4.9 Gastrointestinal

Los pacientes que desarrollan síntomas GI que afectan a la parte superior e inferior del tracto digestivo, así como al hígado, pueden tener múltiples problemas: disminución del apetito, hinchazón y saciedad temprana con náuseas, arcadas o vómitos frecuentes y molestias abdominales relacionadas con el dolor hepático o como consecuencia del aumento de la actividad intestinal. Las enfermeras deben asegurarse de enviar las muestras de heces para excluir componentes infecciosos. Una vez descartado e iniciado el tratamiento, la atención de enfermería puede ayudar a una recuperación y mantenimiento del peso más rápidos. Garantizar una aportación oral adecuada con suplementos ricos en calorías y un balance hídrico estricto es de vital importancia. Las opciones para la alimentación enteral o la nutrición parenteral total intravenosa a corto plazo para permitir descansar el intestino deben tenerse en cuenta si las acciones anteriores no son suficientes, con procedimientos como una gastrostomía radiológica percutánea (GRP) utilizada para problemas a largo plazo. A las personas con trastornos de la parte superior del tracto digestivo y/o con náuseas y vómitos se les debe aconsejar que realicen comidas pequeñas y frecuentes, así como que tomen suplementos. Para el picor asociado a la ictericia, se pueden usar antihistamínicos tópicos u orales. Los pacientes que desarrollen EICRa GI de grado IV se beneficiarán del uso de dispositivos de recogida de heces con cierre flexible si tienen una alta producción fecal.

## 12.5 Enfermedad de injerto contra receptor crónica

La EICR crónica es una afección grave y potencialmente mortal, y es una causa importante de morbilidad tardía después de un TPH-alo que se produce en el 30-70 % de los pacientes (Miklos *et al.*, 2017). La prevalencia y gravedad de la EICR crónica ha aumentado con el uso creciente del TPH para el tratamiento de pacientes de edad avanzada, el uso generalizado de células sanguíneas movilizadas en lugar de médula ósea para injertos y las mejoras en la supervivencia durante los primeros meses después del alotrasplante. La prevención de la EICRc sigue siendo un reto (Inamoto *et al.*, 2021). Normalmente se produce en los primeros 12 meses, se puede ver ya a los 2 meses y hasta los 7 años, aunque la aparición >1 año postrasplante se produce en <10 % de los casos (Flowers y Martin 2015). Sin embargo, el riesgo de infección debido al retraso en la reconstitución inmunitaria y el uso de terapias inmunodepresoras para tratar la EICRc sigue siendo la principal causa de muerte en este grupo de pacientes (Couriel *et al.*, 2006). Los avances en los cuidados de soporte han reducido la morbilidad, pero la supervivencia no ha cambiado de forma significativa desde la década de 1980. Los pacientes con EICRc tienen una supervivencia a los 5 años del 40-70 %, solo el 50 % puede interrumpir la inmunosupresión a los 5 años, y el 10 % necesita tratamiento más allá de este periodo. El otro 40 % o bien muere o bien desarrolla otra neoplasia maligna antes de que se resuelva la EICRc (Martin *et al.*, 2006).

## 12.6 Clasificación de la EICR crónica

Históricamente, si los pacientes desarrollaban signos y síntomas de EICR después del día 100, se consideraba crónica, incluso si el paciente parecía tener características agudas desde el punto de vista clínico. Los criterios para el diagnóstico de EICRc se basan en los cambios patológicos que se producen en la piel, los pulmones, las membranas mucosas, el tracto GI y el sistema musculoesquelético (Greinix 2008).

La EICR crónica incluye la EICRc clásica, que presenta manifestaciones que solo se pueden atribuir a la EICRc; sin embargo, también incluye un síndrome de solapamiento, que tiene manifestaciones diagnósticas o distintivas del



EICRc junto con características típicas de la EICRa (Vigorito *et al.*, 2009).

El Instituto Nacional de Salud (National Institute of Health, NIH) de EE. UU. describió un esquema de puntuación fiable y reproducible para clasificar la gravedad de los órganos individuales en cuatro grados con puntuaciones de 0 a 3:

- Ninguna; puntuación de 0.
- Afectación leve (sin alteración significativa de la vida diaria); puntuación de 1.
- Afectación moderada (deterioro significativo de la vida diaria); puntuación de 2.
- Discapacidad grave (discapacidad importante); puntuación de 3.

La puntuación clínica describe el grado de afectación del paciente por su incapacidad para realizar las actividades de la vida diaria. Esta evaluación cubre la afectación de órganos y localizaciones individuales. Por ejemplo, si no pueden trabajar debido a una pérdida ocular, se puntuarán como 3, grave (Carpenter 2011). La puntuación debe asignarse inicialmente 3 meses postrasplante y a intervalos de 3 meses y con más frecuencia si se encuentran nuevos signos o síntomas o hay un cambio en el tratamiento.

En 2014, el NIH presentó un Informe del grupo de trabajo de diagnóstico y estadificación. Revisaron los criterios diagnósticos de afectación de la boca, los ojos, los genitales y los pulmones. Se eliminó la prueba de Schirmer y se recomienda una revisión oftalmológica. Además, si se puede dar una explicación inequívoca para una anomalía específica distinta de EICR, ese órgano debe considerarse no afectado por la EICR (Jagasia *et al.*, 2015). El reconocimiento anterior es importante, y el NIH publicó una serie de artículos en 2021 (Inamoto *et al.*, 2021) para describir características que aún no cumplían los criterios del NIH 2014. Esto permitió a los profesionales sanitarios con menos experiencia reconocer y realizar las derivaciones adecuadas. También hubo descripciones del uso de herramientas electrónicas como la aplicación eGvHD para ayudar en el diagnóstico temprano (Kitko *et al.*, 2021).

La EICR crónica se produce con frecuencia en pacientes que han tenido anteriormente EICRa, aunque no es simplemente un caso de evolución de uno a otro. La EICR crónica normalmente se produce en los 3 años siguientes al alotrasplante y

es una enfermedad de alteración de la inmunidad con manifestaciones proteicas que simulan trastornos autoinmunitarios como el síndrome de Sjögren, la cirrosis biliar primaria, el síndrome consuntivo, la bronquiolitis obliterante, las citopenias inmunitarias y la inmunodeficiencia crónica (Jagasia *et al.*, 2015).

Puede afectar a órganos individuales y progresar a otros órganos; sin embargo, la EICRc casi siempre afecta a múltiples localizaciones, lo que tiene un impacto importante en la calidad de vida del paciente. Existe una amplia gama de gravedad y cómo se relaciona con la afectación de la CdV de los pacientes, siendo algunas manifestaciones más problemáticas para el tratamiento (Flowers y Martin 2015).

### 12.6.1 Diagnóstico de EICRc

Para realizar un diagnóstico de EICRc, el grupo de trabajo de NIH 2014 sugiere que haya al menos una manifestación diagnóstica de EICRc o al menos una manifestación distintiva, con la confirmación de esta última mediante la biopsia pertinente, pruebas analíticas, evaluación por parte de un especialista o radiología en el mismo órgano u otro, a menos que se indique lo contrario. Es importante con cualquier órgano considerado para un diagnóstico de EICRc que se excluyan otras causas de los síntomas, como infección o neoplasia maligna recurrente o nueva (Jagasia *et al.*, 2015). Las características también deben diferir de la dermatitis típica, la enteritis y las manifestaciones hepáticas colestásicas de la EICRa (véase el Apéndice 12.A.2 para ver las tablas de evaluación completas).

### 12.6.2 EICR crónica de la piel

Para un diagnóstico clínico de EICRc cutánea, se necesitan características de poiquilodermia, erupción similar al liquen plano, características escleróticas profundas, características escleróticas superficiales similares a la morfea o lesiones similares al liquen escleroso (Jagasia *et al.*, 2015). La evaluación de la piel se realiza para observar los cuatro niveles anatómicos de afectación, y la puntuación se basa en el porcentaje de área afectada y la diferenciación entre las características no escleróticas y escleróticas:



1. Erupción eritematosa (afectación epidérmica).
2. Esclerosis con movilidad (afectación cutánea).
3. Esclerosis sin movilidad, piel rígida o afectación del tejido subcutáneo y la fascia (afectación subcutánea).
4. Úlcera (pérdida de grosor total del tejido epidérmico).

Los puntos 1–3 se evalúan utilizando la puntuación de la superficie corporal de la “regla de los 9s”. La afectación local de la piel por debajo del 20 % de la superficie corporal y la ausencia de características escleróticas se clasifican como “leves”. La afectación de la piel de entre el 20 % y el 50 % es “moderada”, y con más del 50 % se vuelve “grave” (Greinix 2008). Este sistema de puntuación es eficaz en adultos, y menos en niños; aunque se utiliza en niños mayores de 1 año. La úlcera se registra midiendo el diámetro de la úlcera más grande (Pavletic *et al.*, 2006). La piel suele ser muy frágil y se daña fácilmente con una mala cicatrización de cualquier herida. Las características distintivas de la EICRc que no se observan en la EICRa son la despigmentación, aunque esto ocurre gradualmente y puede que solo sea perceptible durante largos periodos de tiempo, y las lesiones papuloescamosas, aunque esto por sí solo no es suficiente para un diagnóstico. Debe realizarse en combinación con otros signos o confirmarse mediante biopsia. Las características habituales de la EICR aguda y crónica son eritema, erupción maculopapular y prurito (Jagasia *et al.*, 2015). El picor es frecuente y, por lo tanto, debe registrarse utilizando una escala de 1 a 10 para la gravedad, para lo que debe preguntarse al paciente por la puntuación más alta de esa semana (Pavletic *et al.*, 2006).

Los signos distintivos de la EICRc ungueal son crestas longitudinales, fisuras o fragilidad, onicólisis y pérdida de uñas que suelen ser simétricas y afectan a la mayoría de las uñas (Jagasia *et al.*, 2015).

La pérdida de cabello puede ser un efecto devastador de la EICRc para los pacientes y, en este contexto, se considera un rasgo distintivo por sí solo. A menudo, el cabello ha reaparecido después de la quimioterapia o la radioterapia, y la pérdida suele ser irregular y se produce en todo el cuerpo. Los pacientes pueden sufrir una coloración gris, debilitamiento o fragilidad prematuros del cabello (Jagasia *et al.*, 2015).

### 12.6.3 EICR crónica de la cavidad oral

Los pacientes con EICRc oral refieren dolor bucal que no es diferente del dolor que se sufre en la mucositis oral posterior a la quimioterapia/radioterapia. La tolerancia a los alimentos picantes es mala, las quemaduras por pasta de dientes son frecuentes y las bebidas calientes como el té y el café son casi imposibles de tomar. Es importante descartar la infección, ya que esto hará que el dolor empeore. Se deben tomar muestras de hisopo frecuentes para detectar infecciones por virus, bacterias y hongos y actuar sin demora. Para ayudar con el tratamiento del dolor bucal, se pueden utilizar Caphosol, Gelclair, lidocaína, nebulización de paracetamol y colutorio Difflam.

Recomiende a los pacientes que se enjuaguen la boca con frecuencia después de comer para eliminar cualquier resto con agua corriente. Es refrescante y tiene un pH7, por lo que es muy cómodo de hacer. Fomente el uso de productos para ayudar en la producción de saliva, ya que la mucosa suele estar muy seca. Se puede usar saliva artificial o chicle sin azúcar y, en algunos centros, pilocarpina.

Muchos medicamentos tienen efectos secundarios de sequedad de boca. Compruebe si hay alguna alternativa que se pueda recetar a su paciente.

La derivación temprana al dentista es vital, ya que el riesgo de caries dental y de cáncer oral secundario es mayor en pacientes con EICR oral. Aconseje realizar ejercicios bucales regulares para reducir el riesgo de contracturas.

Para los pacientes que han recibido trasplante de progenitores hematopoyéticos derivados de la médula ósea (MO), la EICRc oral es el lugar de afectación más frecuente, y la cavidad oral es el segundo lugar más frecuente con CMSP (Meier *et al.*, 2011). Hay tres componentes en la evaluación de la boca y la mucosa oral:

1. Afectación de la mucosa.
2. Afectación de las glándulas salivales.
3. Afectación esclerótica de la boca y los tejidos circundantes (Couriel *et al.*, 2006).

Dentro de la cavidad oral, las características diagnósticas clínicas incluyen cambios similares al liquen plano. Se describen como líneas blancas y lesiones de tipo encaje o cambios en forma de placa. Esto puede ocurrir en cualquier superficie

bucal, incluidos la lengua y los labios. La boca estará seca (xerostomía) y tendrá mucocelos, atrofia mucosa, úlceras y pseudomembranas. Las características comunes de la EICR aguda y crónica son gingivitis, mucositis, eritema y dolor (Jagasia *et al.*, 2015). Si se producen nuevas lesiones >3 años postrasplante, se debe excluir mediante biopsia la neoplasia maligna secundaria. A menudo, la lesión comienza como leucoplaquia y puede confundirse con EICRc, pero puede ser un carcinoma epidermoide (CE) (Couriel *et al.*, 2006).

La EICR crónica de la boca se puntúa como 3 áreas utilizando la escala estándar de 0 a 3, con un porcentaje de área afectada:

1. Eritema.
2. Lliquenoide.
3. Úlceras.

La sensibilidad oral se mide en un sistema de autopuntuación de 1 a 10, con la peor y, por tanto, la puntuación más alta que se ha registrado en la semana anterior (Pavletic *et al.*, 2006). Las consecuencias de la EICRc oral en casos de hiposalivación y xerostomía están relacionadas con la función de la saliva y la falta de esta. Puede producirse una protección deficiente contra infecciones bucales y lesiones epiteliales mecánicas y químicas. La remineralización está alterada, lo que puede provocar caries dental, alteración del habla y problemas con la alimentación (Meier *et al.*, 2011; Treister *et al.*, 2013).

### 12.6.4 EICR crónica de los ojos

La nueva aparición de ojo seco, con arenilla o dolor con conjuntivitis cicatricial, queratoconjuntivitis seca y áreas confluentes de queratopatía puntiforme son características distintivas y pueden producirse de forma aislada sin ninguna otra manifestación de EICRc activa (Couriel *et al.*, 2006). La disfunción o destrucción lagrimal es la causa de los síntomas del ojo seco (Pavletic *et al.*, 2006). Debe excluirse la infección y tratarse si es evidente. Los pacientes pueden describir fotofobia, quemazón, irritación, dolor, sensación de cuerpo extraño, visión borrosa y, paradójicamente, lagrimeo excesivo.

La puntuación de los ojos se basa en la frecuencia de uso de colirios y la aparición de queratoconjuntivitis seca. La queratoconjuntivitis

asintomática seca o la necesidad de colirios menos de tres veces al día se clasifican como “leves”, mientras que los síntomas y la necesidad de colirios más de tres veces al día +/- tapones lagrimales son “moderados”. Las personas con EICRc ocular “grave” no pueden trabajar debido a síntomas oculares o requieren gafas especiales, como gafas oscuras, para aliviar el dolor o tienen pérdida de visión debido a queratoconjuntivitis seca (Greinix 2008).

### 12.6.5 EICR crónica de los genitales

Los pacientes que padecen EICRc oral o cutánea también tienen muchas probabilidades de presentar cierto grado de EICRc genital. Esto afecta tanto a hombres como a mujeres y está significativamente infranotificado. Algunas aportaciones básicas de enfermería pueden ayudar con los síntomas de dolor y molestias experimentados. Preguntar a los pacientes si esto es un problema para ellos es el primer paso, ya que los pacientes a menudo se muestran reticentes a mencionar los problemas genitales al equipo médico. En las mujeres, se producen cicatrices vaginales y aglutinación de clítoris/labios, y en los hombres, la fimosis y la cicatrización uretral/del meato son características. En ambos sexos, las características del liquen plano y del liquen escleroso son diagnósticas. Debido a la infranotificación de los síntomas, es fundamental examinar a los pacientes para detectar signos tempranos, especialmente si hay características bucales presentes. Los estudios sugieren que entre el 3 y el 15 % de las mujeres tienen EICRc vulvar o vaginal (Couriel *et al.*, 2006). El diagnóstico se basa en gran medida en la notificación de signos y síntomas. Los síntomas en las mujeres pueden incluir sequedad, quemazón, prurito, dolor al tacto, disuria y dispareunia. Los signos incluyen eritema parcheado o generalizado, erosiones o fisuras mucosas, reabsorción labial, bandas vaginales fibrosas circunferenciales, acortamiento vaginal y estenosis vaginal completa. La afectación del aparato genital femenino se puntúa como “leve” si hay eritema en las superficies mucosas vulvares, liquen plano vulvar o liquen escleroso vulvar. Aquellos con cualquier cambio inflamatorio erosivo de la mucosa vulvar o fisuras en los pliegues vulvares se puntúan como “moderados”. Se asignan puntuaciones de “grave” cuando existe fusión labial, aglutinación de la capucha del clítoris,

adherencias vaginales fibrinosas, banda vaginal de fibrosis circunferencial, acortamiento vaginal, sinequia, cambios escleróticos densos y estenosis vaginal completa (Couriel *et al.*, 2006).

En ausencia de manifestaciones diagnósticas de EICRc en otros órganos, se recomienda encarecidamente la evidencia histológica y descartar la deficiencia de estrógenos o infección por levaduras, VPH o bacterias (Couriel *et al.*, 2006). Se debe implementar una vía de derivación al ginecólogo y, si es posible, una vía con interés en evaluar a estos pacientes.

Existen diversos tratamientos que pueden ofrecer algún beneficio sintomático. En el caso de las pacientes, la aplicación de un emoliente en la región vulvar y el uso de dilatadores con un lubricante como aceite de oliva o aceite de coco ayudarán a minimizar el riesgo de contracturas. Los hidratantes vaginales pueden hacer que las mujeres se sientan más cómodas. El personal de enfermería puede iniciar la derivación a endocrinología para hablar sobre la terapia hormonal sustitutiva (THS) con estrógenos. Deben evitarse los irritantes mecánicos y químicos. Debe recomendarse lavarse con agua caliente, utilizar productos como Oilatum o Dermol si es necesario (en lugar de jabón), limpiarse en dirección de delante a atrás y, después, secado al aire. Pueden utilizarse geles bacteriostáticos como Replens en la vagina para mayor comodidad, ya que se adhieren a la pared vaginal y tienen un efecto duradero. El tratamiento tópico vulvar y vaginal puede incluir crema con corticoesteroides/inmunodepresores. En casos extremos, pueden ser necesarias intervenciones quirúrgicas para liberar estenosis y formación de adherencias. En cualquier caso, especialmente si la mujer no es sexualmente activa, se deben considerar dilatadores lubricados con, por ejemplo, un lípido, como el aceite de coco, como una forma de mantener la permeabilidad y capacidad vaginales. Los hombres pueden tener relaciones sexuales dolorosas y una sensación de quemazón en la micción. Entre los signos se incluyen balanopostitis no infecciosa, características similares al liquen esclerótico o al liquen plano, fimosis o cicatrización o estenosis de la uretra o el meato (Jagasia *et al.*, 2015). Los signos de características similares al liquen plano se clasifican como “leves”, las características similares al liquen esclerótico o el eritema moderado son “moderados” y los signos “graves” son fimosis o cicatrización de la uretra

o el meato. Se recomienda una buena higiene y aplicar emolientes para ayudar a reducir la tirantez del prepucio.

La imagen corporal y la disfunción sexual son problemas significativos tanto para los hombres como para las mujeres postrasplante y son especialmente problemáticos tras el desarrollo de EICRc. El asesoramiento y la participación temprana con servicios de psicooncología son importantes para ayudar a mantener la normalidad en una situación anormal.

En una primera serie de casos que describía la EICRvv en una población pediátrica y de adultos jóvenes, el 42 % de los pacientes eran asintomáticos en el momento del diagnóstico. Esto puede deberse a un malentendido e infranotificación de síntomas genitales en pacientes pediátricos. Puede indicar que los pacientes pediátricos presentan un mayor riesgo que las mujeres adultas de retraso en el diagnóstico u omisión del mismo. Se necesitan estudios prospectivos más grandes para evaluar las pautas de tratamiento y establecer directrices de atención clínica para la EICRvv pediátrica (Cizek *et al.*, 2019).

## 12.6.6 EICR crónica del tracto digestivo

Los síntomas del tracto digestivo son frecuentes, y la membrana esofágica, la estenosis o los anillos concéntricos observados mediante endoscopia o diagnóstico por imagen son características diagnósticas de la EICRc GI. Los pacientes pueden tener disfagia, odinofagia, ardor de estómago, anorexia, náuseas, vómitos, dolor abdominal, calambres, diarrea, pérdida de peso y desnutrición, y todas estas son características comunes presentes tanto en la EICR aguda como en la crónica, así como en otras etiologías. Es importante realizar un diagnóstico firme antes de comenzar el tratamiento. Debe investigarse la diarrea con un cultivo de heces y un examen virológico para excluir en particular *C. diff* y CMV (Couriel *et al.*, 2006). Los pacientes también pueden sufrir atrofia pancreática e insuficiencia exocrina que causa malabsorción y puede responder a suplementos de enzimas pancreáticas (Jagasia *et al.*, 2015). Para la parte superior del tracto digestivo, la saciedad temprana, la anorexia y las náuseas y los vómitos se puntúan como “leves” si son síntomas ocasionales con poca reducción en la ingesta oral durante la

semana anterior; una puntuación “moderada” de la EICRc son síntomas intermitentes con cierta reducción en la ingesta oral durante la semana anterior; y una puntuación “grave” es cuando el paciente tiene síntomas persistentes a lo largo del día, con una reducción marcada en la ingesta oral casi cada día. Los trastornos de la parte inferior del tracto digestivo con diarrea se puntuarán como “leves” si el paciente presenta ocasionalmente heces blandas o líquidas algunos días de la semana. Si el paciente presenta heces blandas o líquidas intermitentes a lo largo del día, casi todos los días de la semana anterior, sin necesidad de intervención para evitar o corregir la hipovolemia, se puntúa como “moderada”. Las personas con enfermedad “grave” tienen diarrea intensa casi todos los días de la semana anterior, lo que requiere intervención para prevenir o corregir la hipovolemia.

### 12.6.7 EICR crónica del hígado

El hígado no tiene características diagnósticas firmes de EICRc y deben excluirse todas las demás causas, p. ej., infecciones víricas, obstrucción biliar y toxicidad farmacológica. La biopsia, aun si es posible, puede conllevar un alto riesgo de hemorragia y, por tanto, no se realiza con frecuencia; puede ser útil realizar estudios de imágenes para excluir abscesos hepáticos, infiltración o enfermedad de la vesícula biliar (Couriel *et al.*, 2006). Los pacientes pueden tener dos formas de presentación: con una prueba de función hepática que muestra un aumento pronunciado de la alanina aminotransferasa (ALT) sérica, con o sin ictericia o transaminitis, o como un cuadro colestásico progresivo con elevación de la fosfatasa alcalina sérica y GGT seguida de ictericia (Jagasia *et al.*, 2015). Cualquier elevación de las enzimas hepáticas superior al doble de lo normal puede considerarse como “leve”; 2,5 veces el límite superior de lo normal como “moderado” y “grave” si es de cinco veces.

### 12.6.8 EICR crónica pulmonar

Históricamente, para un diagnóstico firme de EICRc pulmonar, era fundamental contar con una biopsia para demostrar la bronquiolitis obliterante (BO); sin embargo, dado que existía

un alto riesgo de hemorragia, ahora se acepta que se puede realizar un diagnóstico de síndrome de bronquiolitis obliterante (SBO) mediante prueba de función pulmonar (PFP). El *screening* previo al trasplante es esencial para obtener una PFP inicial con PFP posterior al trasplante a los 3 meses y 1 año o con más frecuencia si el paciente desarrolla signos, ya que los pacientes permanecen asintomáticos con un inicio lento de los síntomas (Flowers y Martin 2015). Un problema pulmonar obstructivo de nueva aparición es indicativo de SBO. Clínicamente, el paciente puede tener dificultad para respirar al hacer ejercicio y tener tos o sibilancias, pero estos pueden ser efectos posteriores. Existen criterios estrictos para el SBO y todos deben cumplirse para un diagnóstico:

1. FEV1/CV <0,7 o el quinto percentil del valor previsto.
2. % FEV1 <75 % del valor previsto con una disminución >10 % durante menos de 2 años. El % del FEV1 no debe corregirse a >75 % con salbutamol, y la tasa de disminución para los valores corregidos debe permanecer en una disminución >10 % durante 2 años.
3. Ausencia de infección en las vías respiratorias, documentada con exploraciones complementarias basadas en los síntomas clínicos, como estudios radiológicos (radiografías o tomografías computarizadas) o cultivos microbiológicos (aspiración sinusal, detección sistemática vírica de las vías respiratorias superiores, cultivo de esputo, lavado broncoalveolar).
4. Bien una manifestación distintiva de EICR crónica u otra característica complementaria del SBO.

El atrapamiento de aire mediante TAC torácico de alta resolución espiratoria, el engrosamiento de las vías respiratorias pequeñas, la bronquiectasia o el atrapamiento en la PFP en los que haya un volumen residual >120 % o un volumen residual/capacidad pulmonar total >120 % del valor previsto son evidencias de apoyo del SBO (Jagasia *et al.*, 2015).

La EICR pulmonar crónica puede tratarse con broncodilatadores, corticoesteroides inhalados, corticoesteroides sistémicos, montelukast y derivarse a un programa de fisioterapia (Couriel *et al.*, 2006). La EICR pulmonar tiene un resultado algo desalentador, ya que no responde muy

bien a ninguna modalidad. Las enfermeras y los fisioterapeutas pueden ayudar a los pacientes a manejar el sufrimiento y las posibles situaciones de pánico que el paciente puede sentir debido al aumento de la disnea, mediante la enseñanza de habilidades complementarias de autogestión, como técnicas de respiración, relajación enfocada y manejo del estrés.

### 12.6.9 EICR crónica del sistema musculoesquelético

Las características diagnósticas del sistema musculoesquelético incluyen afectación fascial, normalmente de los antebrazos o las piernas, pero que con frecuencia afecta al abdomen y a la pared torácica con esclerosis de la piel suprayacente y el tejido subcutáneo y rigidez o contracturas articulares que pueden desarrollarse

y afectar gravemente a la calidad de vida (Jagasia *et al.*, 2015). El grado de deterioro funcional se puntúa como “leve” si hay una leve tensión en brazos o piernas, una disminución normal o leve de la amplitud de movimiento (ADM) y no afecta a las actividades de la vida diaria (AVD). En los casos en los que exista tensión en brazos o piernas o contracturas articulares o eritema debido a fascitis, una disminución moderada de la ADM y una limitación de leve a moderada de las AVD, se puntúa como “moderada”. Para una puntuación de “grave”, el paciente tendrá contracturas con una disminución significativa de la ADM y una limitación significativa de las AVD, p. ej., no podrá atarse los cordones de los zapatos, abotonarse una camisa o vestirse.

### 12.6.10 Puntuación de la EICR crónica

El sistema de puntuación global de NIH 2014 se desarrolló para ser apto para las evaluaciones de ensayos clínicos y refleja el impacto clínico de la EICRc en el estado funcional y la afectación orgánica del paciente, definido por Jagasia *et al.* (2015) en la tabla 12.1.

Jagasia *et al.* (2015) con permiso.

**Tabla 12.1** Gravedad global de la EICR crónica según el NIH

<i>EICR crónica leve</i>
1 o 2 órganos afectados (no pulmonares) <i>más</i>
Puntuación en órganos afectados 1 <i>más</i>
Puntuación pulmonar 0
<i>EICR crónica moderada</i>
3 o más órganos afectados <i>más</i>
Puntuación de 1 en cada órgano
0
Al menos 1 órgano (no pulmón) con una puntuación de 2
0
Puntuación pulmonar 1
<i>EICR crónica grave</i>
1 órgano con una puntuación de 3
0
Puntuación pulmonar de 2 o 3
<i>Puntos clave</i>
1. En la piel: Se utiliza la puntuación más alta de las dos para calcular la gravedad global
2. En el pulmón: Se utiliza el FEV1 en lugar de la puntuación clínica para calcular la gravedad global
3. Si una causa documentada distinta de EICR explica inequívocamente la anomalía de todo el órgano, entonces el órgano no se puntúa para la gravedad global. Si se considera que la anomalía es multifactorial, se puntúa sin atribución por causas distintas a la EICR

## 12.7 Evaluación de la respuesta

Pavletic *et al.* (2006) propusieron una serie de medidas para evaluar la respuesta al tratamiento de los pacientes con EICRc. Las evaluaciones deben realizarse a intervalos de tres meses o cuando se produzca un cambio importante. Deben registrarse las medidas específicas de cada órgano a partir de los signos y síntomas clínicos y una valoración global de leve/moderada/grave. Se recomienda la evaluación con medidas auxiliares no específicas, como la fuerza de prensión, la prueba de marcha de 2 minutos (o la escala de actividad para niños [Activity Scale for Kids, ASK]) y la puntuación de Karnofsky con una puntuación de calidad de vida (CdV). Se pueden utilizar herramientas de evaluación de la calidad de vida como SF-36 o FACT-BMT en adultos o CHRI (inventarios de puntuaciones de salud infantil [Child Health Ratings Inventories]) en niños.



## 12.8 Tratamiento de la EICR crónica

El objetivo a largo plazo de la terapia de la EICRc es que el paciente desarrolle tolerancia inmunitaria y reduzca la morbilidad. Esto se reconoce por la capacidad de retirar la inmunosupresión sin un brote de síntomas. La mayoría de las opciones terapéuticas se centran en el desarrollo de inmunosupresores y en la eliminación *ex vivo* de la población de linfocitos T donantes no fraccionados del injerto de progenitores hematopoyéticos (Greinix 2008). Desde hace más de 30 años, el pilar del tratamiento es el uso de corticoesteroides sistémicos, normalmente con una dosis inicial de 1 mg/kg al día con o sin inhibidor de la calcineurina (ICN). Los corticoesteroides tienen una gran cantidad de efectos secundarios, como toxicidades, diabetes, aumento de peso, pérdida ósea, miopatía, hipertensión, cambios de humor, cataratas, necrosis avascular y aumento de infecciones (Flowers y Martin 2015).

El tratamiento de la EICRc está lejos de ser satisfactorio, ya que solo aproximadamente el 50 % de los pacientes responden a corticoesteroides sistémicos con o sin inhibidores de la calcineurina y menos del 20 % de los pacientes viven sin ninguna discapacidad a los 4 años. Las combinaciones de corticoesteroides con azatioprina, talidomida, micofenolato de mofetilo o hidroxiclороquina en ensayos aleatorizados no han proporcionado ningún beneficio sobre los corticoesteroides solos en cuanto a supervivencia o duración de la terapia (Flowers y Martin 2015). Sin embargo, los resultados recientes del ensayo REACH 3 hallaron que ruxolitinib mejoró significativamente los resultados en una serie de medidas de eficacia en comparación con la mejor terapia disponible en pacientes con enfermedad refractaria a/ dependiente de corticoesteroides (Zeiser *et al.*, 2021). Los corticoesteroides siguen ofreciendo la mejor opción de tratamiento de primera línea para las personas con EICRc y deben iniciarse tan pronto como se determine un diagnóstico.

El estudio ROCKstar examinó belumosudil en la EICRc resistente a los corticoesteroides y halló una eficacia prometedora y un perfil de seguridad favorable en pacientes con manifestaciones fibróticas que habían recibido previamente al menos tres terapias previas. Esto tiene el potencial de mejorar las perspectivas de los pacientes con síntomas pulmonares y cutáneos difíciles (Cutler *et al.*, 2021).

### 12.8.1 Segunda línea, tercera línea y otras terapias para la EICR crónica

A continuación, se muestra una breve lista de las terapias de segunda y tercera línea para la EICRc; no es exhaustiva de ningún modo y se utilizan muchos tratamientos tras evidencia limitada proveniente de ensayos pequeños no aleatorizados. La elección de terapias adicionales se rige en la mayoría de los casos por las características de la EICRc y las toxicidades que pueden haberse desarrollado, así como por la disponibilidad de fármacos a nivel local. La falta de un tratamiento eficaz sistemático en este contexto subraya la necesidad de ensayos clínicos de alta calidad. Consulte las políticas y directrices locales con respecto a las terapias de segunda línea y posteriores.

*Ruxolitinib* es un inhibidor oral de la tirosina cinasa JAK 1 y 2 utilizado originalmente para pacientes con policitemia o mielofibrosis. Se utiliza de forma generalizada como terapia de segunda línea después del ensayo REACH 3 (Zeiser *et al.*, 2021).

*Ibrutinib*, un inhibidor de la tirosina cinasa de Bruton y de la cinasa de linfocitos T inducible por la interleucina-2, se dirige a los linfocitos B y T. Puede interferir en la función plaquetaria, lo que provoca problemas hemorrágicos (Wolff *et al.*, 2021). En modelos preclínicos, retrasó la progresión y mejoró las manifestaciones clínicas (Miklos *et al.*, 2017).

La *fotoféresis extracorpórea* (FEC) se utiliza ampliamente en la EICRc mucocutánea como terapia de segunda línea en pacientes resistentes a los corticoesteroides y ha demostrado ser eficaz en hasta el 80 % de los pacientes (Couriel *et al.*, 2006). Un artículo de consenso del Reino Unido respaldó los hallazgos y recomendó el uso de FEC en este grupo, con sesiones emparejadas cada 2 semanas con reevaluación a los 3 meses (Scarlsbrick *et al.*, 2008).

*Imatinib*, un inhibidor de la tirosina cinasa con licencia para su uso en la leucemia mieloide crónica (LMC), ha devenido cada vez más popular durante los últimos años. Los experimentos han demostrado una reducción de la fibrosis, posiblemente debido a un proceso de inhibición doble del factor de crecimiento transformante beta y las vías del factor de crecimiento derivado de plaquetas (Dignan *et al.*, 2012).



*Sirólimus*, un inhibidor de mTOR, se puede utilizar en combinación con otros fármacos, pero con precaución en el caso de los ICN debido al aumento del riesgo de microangiopatía trombotica e hiperlipidemia.

*Rituximab* se utiliza habitualmente en hematología para neoplasias malignas de linfocitos B y es un potente anticuerpo monoclonal anti-CD20. Hay algunas pruebas limitadas de su uso en la EICRc para manifestaciones musculoesqueléticas y cutáneas (Dignan *et al.*, 2012).

Las *células madre mesenquimales* (CMM) (Ringden y Keating 2011) han generado un interés considerable en el tratamiento de la EICRa tras los estudios iniciales del grupo del Instituto Karolinska. En los primeros experimentos se demostró que las CMM funcionaban en los trastornos autoinmunitarios y, dado que la EICRc puede parecerse a esto de alguna manera, las CMM se han utilizado para el tratamiento de la EICRc, pero siguen reservándose principalmente a los ensayos clínicos.

*Belumosudil* (REZUROCK™), un inhibidor selectivo de ROCK2 (proteína cinasa con hélice superenrollado asociada a Rho), es importante en la respuesta tisular a la lesión. Ha obtenido la primera aprobación en EE. UU. para su uso en pacientes  $\geq 12$  años con EICRc tras el fracaso de al menos dos líneas previas de terapia sistémica, ya que ha demostrado ser capaz de restaurar la homeostasis inmunitaria y reducir la fibrosis (Zanin-Zhorov y Blazar 2021).

## 12.8.2 Tratamientos tópicos para la EICRc de los ojos

El objetivo del tratamiento es proporcionar alivio sintomático del ojo seco, y la atención debe coordinarse con un oftalmólogo experimentado. El enfoque se centra en aumentar la humedad de la superficie ocular mediante lubricación y reducción de la evaporación lagrimal y el drenaje lagrimal del ojo, así como en disminuir la inflamación de la superficie ocular. Los colirios sin conservantes recubren la superficie ocular, de modo que minimizan los puntos secos en la córnea, reducen los síntomas oculares y mejoran la visión. Puede que sea necesario probar con varios colirios para encontrar uno que funcione, ya que los pacientes pueden ser más sensibles a una solución. La oclusión temporal (con taponés

lagrimales) o permanente (con cauterización) del conducto lagrimal puede ofrecer una solución a aquellos con ojo seco grave. Cuando existe inflamación de la superficie ocular, la aplicación directa de colirios con corticoesteroides puede ser beneficiosa, especialmente si el paciente está reduciendo gradualmente la inmunosupresión sistémica y los síntomas de exacerbación ocular (Couriel *et al.*, 2006). Si está disponible, el colirio sérico autólogo o alogénico puede reducir la inflamación de la superficie.

Las gafas oscuras reducirán los irritantes como el viento y bloquearán cualquier residuo que pueda entrar en los ojos del paciente. Hay diversas gafas oscuras graduadas que se pueden obtener a través de un oculista que pueden bloquear hasta el 90 % de la luz y reducir significativamente la fotofobia. A menudo es útil llevar gafas dentro de casa para reducir las molestias. Las compresas frías con bolsas de hielo y bolsas de té de manzanilla son útiles en algunos casos.

Los colirios con ciclosporina parecen ofrecer una solución, pero causan irritación en la mayoría de los pacientes y, por tanto, el cumplimiento es a menudo deficiente. En los casos graves, las clínicas oftalmológicas especializadas pueden tener acceso a la sustitución del cristalino escleral.

## 12.8.3 Tratamientos tópicos para la EICRc oral

El tratamiento de la EICRc oral tiene como objetivo aliviar los síntomas de sequedad de boca, sensibilidad y dolor mientras se mantiene la función bucal y se restaura la integridad de la mucosa (Meier *et al.*, 2011). Puede parecer obvio, pero la acción más importante para los pacientes es mantener una buena higiene bucal (cuidado diario y visitas periódicas al dentista). La pasta de dientes infantil provoca menos irritación y debe utilizarse con un cepillo de dientes suave, con la adición de bálsamo labial, si procede. También se sugiere evitar posibles desencadenantes de brotes de EICRc, como alimentos picantes, calientes o ácidos que puedan causar daños. Se debe beber agua y masticar chicles sin azúcar para mejorar la xerostomía.

A menudo, los pacientes requieren terapia sistémica, ya que hay varias localizaciones afectadas. Sin embargo, la cavidad oral puede ser resistente a la terapia sistémica; por lo tanto, es

necesario un tratamiento tópico complementario. Existen diversos colutorios tópicos con corticoesteroides que son la primera línea de terapia, como la prednisona, la budesonida o la betametasona. El colutorio de tacrólimus al 0,1 % se tolera bien, ha demostrado ser una opción eficaz y puede utilizarse junto con colutorios con corticoesteroides como terapia de segunda línea. Es importante describir adecuadamente cómo usar estos preparados, ya que en muchos casos esta no es su vía de administración habitual.

Para aliviar el dolor bucal, se puede utilizar la aplicación tópica de anestésicos locales, como lidocaína, ya sea como gel, colutorio o spray. Estos deben utilizarse con precaución, ya que el reflejo de arcada puede verse comprometido y provocar atragantamiento y aspiración.

#### 12.8.4 Cuidados complementarios y de soporte para la EICRc de la piel

La piel sigue siendo el órgano más afectado para la EICR crónica, que a menudo es debilitante en las extremidades. Los tratamientos tópicos son una terapia vital para abordar las manifestaciones del picor, la erupción cutánea, el dolor y la despigmentación, mientras que el uso de fisioterapia ayuda a los pacientes con una amplitud de movimiento limitada a mantener cierto grado de funcionalidad. Otros profesionales sanitarios, como los equipos de control de infecciones y viabilidad de los tejidos, pueden ofrecer ayuda, orientación y apoyo cuando la piel se vuelve frágil y se descompone, y produce úlceras, erosiones e infecciones sobreañadidas. El paciente con EICRc cutánea presenta un mayor riesgo de cáncer de piel, y se aconseja una supervisión y evaluación periódicas. Debe realizarse un seguimiento con biopsia de cualquier sospecha. Se deben dar consejos con respecto a la exposición a los rayos UV con regularidad: evitar la exposición directa al sol y usar protectores solares y pantallas solares, así como ropa holgada con sombrero y gafas.

Uno de los principales desafíos para el tratamiento tópico de la EICRc cutánea son las características escleróticas, a menudo graves, caracterizadas por la piel engrosada, tensa y frágil. Esto se asocia con frecuencia a una mala cicatrización de heridas, drenaje linfático inadecuado y úlceras cutáneas por traumatismos menores u origen idiopático. A continuación,

se presentan recomendaciones importantes que deben proporcionarse y reforzarse periódicamente para todos los pacientes:

- Tenga cuidado de minimizar el riesgo de golpes o choques.
- Seque la piel con toquitos; no frote.
- Utilice ropa holgada para minimizar el riesgo de fricción/irritación.
- Evite la exposición al sol en la medida de lo posible.
- Mantenga una buena ingesta de agua.
- Minimice/evite el uso de perfumes directamente sobre la piel (aconseje rociar sobre la ropa en su lugar); si utiliza maquillaje, sugiera mínimas aplicaciones en la piel, investigue sobre productos de buena calidad y proteja la piel aplicando primero una crema hidratante.
- Proporcione refuerzo claro, coherente y repetido sobre la importancia del uso regular de emolientes.
- Póngase en contacto con el equipo clínico lo antes posible si observa lesiones cutáneas para facilitar el inicio de un plan de atención adecuado y reducir el riesgo de infección de heridas.

#### 12.8.5 Afectación del tejido conjuntivo en la EICRc

Los pacientes con EICRc que afecte a la piel, las articulaciones y el tejido conjuntivo se beneficiarán de la inclusión en un programa de rehabilitación con ejercicio junto con terapia ocupacional. Las pérdidas funcionales asociadas a pérdida muscular, debilidad, contracturas e hinchazón de las extremidades provocan fatiga y disminución de la capacidad para realizar actividades de la vida diaria y a menudo impiden a los pacientes volver al trabajo. La rehabilitación debería tener como objetivo mejorar la fuerza y movilidad de las articulaciones y los músculos, e, idealmente, debe realizarse antes de que se produzca un daño permanente y duradero (Couriel *et al.*, 2006). Dichos programas deben incluir a los miembros de la familia cuando sea posible, ya que los ejercicios deben realizarse de forma regular para que sean efectivos, y el paciente a menudo necesita apoyo para hacerlo. También puede ser útil desde el punto de vista psicológico para cualquier familia/cuidador

implicado, ya que les permite sentirse seguros de formar parte del cuidado de su ser querido.

Además del ejercicio, el masaje regular puede ayudar a mantener la flexibilidad y la función de las extremidades afectadas. Si hay afectación facial, cualquier masaje proporcionado deberá acceder a estas capas tisulares para ser eficaz. Por lo tanto, es importante que el terapeuta que proporciona este tratamiento haya recibido formación en el uso de dichas técnicas. De nuevo, es posible enseñar a los miembros de la familia las habilidades de masaje adecuadas, lo que mejorará la eficacia de la terapia proporcionada.

### 12.8.6 Calidad de vida

La CdV está gravemente comprometida en la EICRc, con notificación de fatiga, dolor y trastornos GI. Los estudios del cuestionario de CdV FACT-BMT han revelado que el funcionamiento físico, sexual y social también es menor, con mayores tasas de depresión y ansiedad y efectos adversos sobre las interacciones sociales y familiares. Los síntomas depresivos son más intensos y duran más. Se manifiestan a menudo cuando los pacientes refieren pérdida de memoria o poca concentración. La fatiga puede considerarse como una entidad independiente, pero a menudo se mezcla con la CdV, la ansiedad y la depresión. Puede describirse como un estado persistente y subjetivo del cansancio que interfiere en el funcionamiento habitual y puede continuar durante varios años postrasplante (Couriel *et al.*, 2006). El uso de cuestionarios para evaluar estos problemas con pacientes individuales es algo que las enfermeras pueden fomentar para identificar el impacto de la morbilidad psicológica en casos específicos. Pueden utilizarse como marco para permitir a los pacientes expresar sus preocupaciones y estructurar un programa de apoyo para ayudar a manejar problemas específicos, incluidas las derivaciones posteriores a profesionales adecuados. De Vere *et al.* (2021) llevaron a cabo una exploración cualitativa de los problemas de calidad de vida en pacientes con EICR. Descubrieron que había una variación significativa en los síntomas y en la medida en que los síntomas afectaban a cada paciente, un punto clave que las enfermeras deberían tener en cuenta para poder individualizar la atención.

## 12.9 El futuro

El número de TPH continúa aumentando anualmente, y la morbilidad asociada a la EICR sigue siendo un problema significativo. Hay un desarrollo emergente en la comprensión de la fisiopatología y en los últimos 2 años han surgido varias terapias nuevas que han mejorado significativamente la perspectiva de los pacientes. El éxito en la profilaxis y el tratamiento de la EICR dependerá de si la EICR puede prevenirse sin perder el efecto antitumoral. La estratificación del riesgo y la aparición de una prueba de EICR a pie de cama basada en la proteómica podrían hacerse realidad a corto plazo y mejorarán las perspectivas de este grupo de pacientes difíciles de tratar (Greinix 2008).

## 12.10 EICR en niños

Los datos y la investigación sobre la EICR en la población pediátrica son limitados, con solo unos pocos estudios centrados específicamente en los niños. La mayoría de los estudios son pequeños y los niños a menudo se agrupan en series más grandes de adultos (Baird *et al.*, 2010; Gatzka *et al.*, 2020). En esta breve revisión, haremos hincapié en los aspectos específicos de la EICR pediátrica, centrándonos principalmente en la EICRc.

En una publicación reciente, el Grupo de Trabajo de Enfermedades Pediátricas de la EBMT encuestó a centros que realizaban TPH pediátrico, y analizó enfoques de la vida real de estrategias de prevención y tratamiento en la EICRa. Los hallazgos ponen de manifiesto la necesidad de enfoques pediátricos estandarizados para la profilaxis/el tratamiento de la EICRa diferenciados para enfermedades malignas y benignas (Lawitschka *et al.*, 2020). Los adolescentes y adultos jóvenes tienen mayores tasas de EICRa en comparación con los niños, que es multifactorial y está relacionada con factores biológicos y psicosociales. Esto probablemente contribuya a un riesgo sustancialmente mayor de MRT (Friend y Schiller 2021). MacMillan *et al.* (2020) describen una amplia serie pediátrica unicéntrica de 370 pacientes que examina el fenotipo clínico de la EICRa en el momento del diagnóstico y de la respuesta a la terapia con corticosteroides en estadio inicial. Concluyen

que la EICRa es diferente en los niños, con una mayor incidencia de afectación cutánea aislada, menos afectación hepática y menos afectación multiorgánica que los adultos. Los niños responden a los corticoesteroides como terapia inicial para la EICR en un grado similar al de los adultos.

La mayoría de las publicaciones sobre la EICRc se han centrado en adultos. Aunque la manifestación clínica de la EICRc en niños es similar a la de los adultos, las consecuencias del tratamiento y de la falta de respuesta son notablemente diferentes en un organismo en crecimiento (Lawitschka *et al.*, 2012). Los niños con EICRc son de especial interés, dada su mayor esperanza de vida y los problemas de desarrollo tras las complicaciones de la EICRc y su terapia (Jacobsohn 2010; Jacobsohn *et al.*, 2011). En comparación con los supervivientes al cáncer infantil que no se sometieron a trasplante, los supervivientes de TPH presentan una carga sustancialmente mayor de afecciones crónicas graves y deterioros que afectan a todos los órganos. Los antecedentes de EICR o la presencia de EICRc contribuyen al aumento de la tasa de complicaciones a largo plazo en los supervivientes pediátricos de trasplantes (Chow *et al.*, 2016). La EICR crónica tiene efectos negativos sobre la salud física y mental de un individuo y puede dar lugar al desarrollo de deterioros funcionales y limitaciones de la actividad a lo largo de su vida (Baird *et al.*, 2010), así como a una reducción de la calidad de vida (Inagaki *et al.*, 2015). Sin embargo, la EICRc pediátrica sigue siendo un área de investigación poco estudiada (Jacobsohn *et al.*, 2011; (Cuvelier *et al.*, 2019); por lo tanto, se necesitan grandes estudios multicéntricos pediátricos (Watkins *et al.*, 2016).

### 12.10.1 Incidencia y factores de riesgo

En general, las tasas de EICRc son inferiores en niños que en adultos (Champlin *et al.*, 2000; Rocha *et al.*, 2000). Sin embargo, la incidencia de EICRc en la población pediátrica sigue siendo considerable y ha aumentado recientemente en asociación con la ampliación del uso de progenitores hematopoyéticos de sangre periférica y donantes no emparentados (Baird *et al.*, 2010). Zecca *et al.* (2002) en un amplio estudio pediátrico notificaron una probabilidad

acumulada de EICRc del 27 %; esta probabilidad es casi la mitad de la probabilidad estimada del 40-50 % descrita en adultos. Flowers *et al.* (2011) publicaron un amplio estudio unicéntrico de los factores de riesgo de EICRa y EICRc. La muestra incluyó a pacientes tanto adultos como pediátricos; la EICRc se definió de acuerdo con los criterios de EICRc del NIH (Filipovich *et al.*, 2005). La incidencia de EICRc de moderada a grave en el paciente pediátrico fue del 28 % (Watkins *et al.*, 2016).

Los factores de riesgo de la EICRc en la infancia siguen estando insuficientemente definidos. Zecca *et al.* (2002) notificaron los factores de riesgo asociados a la EICRc en niños: los pacientes de sexo masculino trasplantados de una donante de sexo femenino experimentan más EICRc. Los niños con trastornos benignos presentaron una reducción del riesgo de desarrollar EICRc. Esto podría deberse al hecho de que los niños con estas enfermedades no se benefician de la EICR, ya que no necesitan ningún efecto del injerto contra la neoplasia maligna y, por tanto, se utilizaron estrategias farmacológicas más eficaces para la prevención y el tratamiento de la EICRa en estos pacientes. El estado del quimerismo mixto de donantes se asocia a una menor susceptibilidad a la EICR. Algunos de los niños con trastornos benignos (aquellos con anemia aplásica o con inmunodeficiencias congénitas) reciben pautas preparatorias menos intensivas, y se ha planteado la hipótesis de que la tormenta de citocinas, que depende de la intensidad del protocolo de acondicionamiento, desencadena la EICR. Las enfermedades malignas y el uso de un protocolo mieloablativo, así como de ICT como parte de la pauta preparatoria, se asocian a un mayor riesgo de EICRa clásica (Faraci *et al.*, 2012). Las edades más avanzadas de los receptores y donantes son otros factores de riesgo para la EICRc (Watkins *et al.*, 2016).

### 12.10.2 Tratamiento

El énfasis principal en la EICR ha sido la prevención, ya que los resultados con el tratamiento han sido decepcionantes. En la actualidad, la mayoría de los centros utilizan una combinación de un inhibidor de la calcineurina (ciclosporina o tacrólimus) con metotrexato de corta duración (Jacobsohn 2008), con diferencias entre las enfermedades malignas y benignas y el

acondicionamiento mieloablativo y de intensidad reducida (Lawitschka *et al.*, 2020).

El tratamiento de la EICRc en pediatría es muy variable y se extrapola principalmente a partir de la experiencia en adultos. Aunque no existe una terapia estándar probada, la prednisolona y la ciclosporina se utilizan con frecuencia como tratamiento de primera línea. Dado que los corticoesteroides siguen siendo la base de la terapia de la EICRc, las consecuencias del uso de corticoesteroides a largo plazo en niños están bien descritas y los efectos perjudiciales a largo plazo sobre el crecimiento y la densidad ósea persisten incluso después de la interrupción de la terapia.

Otras posibles estrategias de tratamiento incluyen la fotoaféresis extracorpórea (como se ha comentado anteriormente en este capítulo) y la infusión de células madre mesenquimales (CMM) humanas alogénicas para el tratamiento de la EICRa y la EICRc. Las múltiples infusiones de CMM son seguras y eficaces para niños con EICRa resistente a corticoesteroides, especialmente cuando se emplean al inicio del curso de la enfermedad. El tratamiento precoz puede asociarse a una reducción de la mortalidad relacionada con el tratamiento y a una mejor supervivencia global (Ball *et al.*, 2013). Las CMM ofrecen nuevas modalidades posibles de tratamientos para la EICRc pediátrica resistente a los tratamientos de referencia (Lawitschka *et al.*, 2012). El tratamiento en pacientes pediátricos debe tener en cuenta el posible efecto sobre el crecimiento, la nutrición, la función orgánica, el metabolismo óseo, el equilibrio hormonal, los aspectos psicosociales y la reconstitución inmunitaria (Baird *et al.*, 2010; Lawitschka *et al.*, 2012).

Recientemente, la FDA ha aprobado ruxolitinib para la enfermedad de injerto contra receptor aguda resistente a corticoesteroides (EICRa-RC) en pacientes adultos y pediátricos a partir de 12 años de edad (Przepiorka *et al.*, 2020). Ruxolitinib es un tratamiento prometedor para la EICR-RC. Hay algunos estudios en niños que demostraron que es una opción eficaz en la EICR-RC aguda y crónica (Moiseev *et al.*, 2020) con un perfil de toxicidad moderada (Mozo *et al.*, 2021) y con una alta respuesta global para

la EICR aguda y crónica, con una TRO alta del 77 % y el 89 %, respectivamente (González Vicent *et al.*, 2019).

Ibrutinib es otro medicamento nuevo indicado para el tratamiento de pacientes adultos con EICRc tras el fracaso de una o más líneas de terapia sistémica. Un pequeño estudio de 22 pacientes pediátricos concluyó que la administración de ibrutinib muestra respuestas prometedoras en la EICRc como terapia de rescate y de segunda línea, pero se necesitan más estudios (Teusink-Cross *et al.*, 2020).

El tratamiento y la atención de enfermería de los niños con EICR son complejos y requieren habilidades y conocimientos expertos, así como adaptarse a la necesidad de desarrollo del niño/adolescente. Los pacientes y las familias, que inicialmente sintieron un gran alivio por curarse de su enfermedad primaria, se enfrentan ahora al reto de una enfermedad crónica devastadora, para la cual las estrategias preventivas y de tratamiento son subóptimas (Baird *et al.*, 2010). El tratamiento y el apoyo de los niños y sus familias requieren una atención del equipo multidisciplinar que pueda proporcionar una respuesta integral a todas sus necesidades.

---

## **Apéndice 1: Clasificación de los pacientes con EICR aguda**

### **Hipervínculo al documento MAGIC y evaluación de la EICR aguda**

[https://www.astctjournal.org/article/S1083-8791\(15\)00602-3/fulltext](https://www.astctjournal.org/article/S1083-8791(15)00602-3/fulltext)

Glucksberg *et al.* (1974) modified criteria taken from the EBMT 2008 revised edition of handbook with permission.

---

## **Apéndice 2: Puntuación de la EICR crónica**

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4329079/>

	PUNTUACIÓN 0	PUNTUACIÓN 1	PUNTUACIÓN 2	PUNTUACIÓN 3
<b>PUNTUACIÓN DE RENDIMIENTO:</b> <input type="text"/>	Asintomático y totalmente activo (ECOG 0; KPS o LPS 100 %)	Sintomático, totalmente deambulante, limitado solo en actividades físicas extenuantes (ECOG 1, KPS o LPS 80-90 %)	Sintomático, deambulante, capaz de cuidar de sí mismo, >50 % de las horas de vigilia en cama (ECOG 2, KPS o LPS 60-70 %)	Sintomático, cuidado personal limitado, >50 % de las horas de vigilia en la cama (ECOG 3-4, KPS o LPS <60 %)
<b>KPS ECOG LPS</b>				

**PIEL †**

**PUNTUACIÓN % SC**

*Características de la EICR que deben ser puntuadas según la SC:*

Sin afectación de la SC

1-18 % SC

19-50 % SC

>50 % SC

**Marque todas las opciones que correspondan:**

- Erupción/eritema maculopapular
- Características similares al liquen plano
- Características escleróticas
- Lesiones papuloescamosas o ictiosis
- EICR de tipo queratosis pilar

**PUNTUACIÓN DE LAS CARACTERÍSTICAS DE LA PIEL:**

Sin características escleróticas

Características escleróticas superficiales "no ocultas" (posibilidad de coger un pellizco)

**Marque todas las opciones que correspondan:**

Características escleróticas profundas "escondidas" (imposible coger un pellizco) Alteración de la movilidad Úlceras

*Otras características de la EICR cutánea (NO puntuadas por la SC)*

**Marque todas las que correspondan:**

- Hiperpigmentación
- Hipopigmentación
- Poiquilodermia
- Prurito grave o generalizado
- Afectación del cabello
- Afectación de las uñas

*Anomalía explicada por completo por una causa documentada distinta de EICR (especifique):* \_\_\_\_\_

<b>BOCA</b>	Sin síntomas	Síntomas leves	Síntomas moderados	Síntomas graves
<i>Presencia de características del tipo de liquen plano:</i>		<b>con</b> signos de enfermedad, pero sin limitar significativamente la ingesta oral	con signos de enfermedad <b>con</b> limitación parcial de la ingesta oral	con signos de enfermedad en la exploración <b>con</b> limitación importante de la ingesta oral
<b>Sí</b>				
<b>No</b>				
<i>Anomalía explicada por completo por una causa documentada distinta de EICR (especifique):</i> _____				



	PUNTUACIÓN 0	PUNTUACIÓN 1	PUNTUACIÓN 2	PUNTUACIÓN 3
<b>OJOS</b>	Sin síntomas	Síntomas leves de ojo seco que no afectan a las AVD (necesidad de colirio lubricante ≤3 veces al día)	Síntomas moderados de ojo seco que afectan parcialmente a las AVD (necesidad de colirio lubricante >3 veces al día o tapones lagrimales), <b>SIN</b> nuevos problemas de visión debidos a la QCS	Síntomas graves de ojo seco que afectan de forma significativa a las AVD (protección ocular especial para aliviar el dolor) <b>O</b> incapacidad para trabajar debido a síntomas oculares <b>O</b> pérdida de visión debida a la QCS
<i>Queratoconjuntivitis seca (QCS) confirmada por el oftalmólogo:</i>	<b>Sí</b> <b>No</b> <b>No examinado</b>			

*Anomalía explicada por completo por una causa documentada distinta de EICR (especifique):* \_\_\_\_\_

<b>Tracto digestivo</b> <b>Marque todo lo que corresponda:</b> Membrana esofágica/estenosis o anillo proximal Disfagia Anorexia Náuseas Vómitos Diarrea Pérdida de peso ≥5 %* Retraso del crecimiento	Sin síntomas	Síntomas sin pérdida de peso significativa* (<5 %)	Síntomas asociados con pérdida de peso de leve a moderada* (5-15 %) <b>O</b> diarrea moderada sin interferencia significativa en la vida diaria	Síntomas asociados a una pérdida de peso significativa* >15 %, que requieren un suplemento nutricional para la mayoría de las necesidades calóricas <b>O</b> dilatación esofágica <b>O</b> diarrea intensa con interferencia significativa en la vida diaria
--	--------------	--	---	--

*Anomalía explicada por completo por una causa documentada distinta de EICR (especifique):* \_\_\_\_\_

<b>HÍGADO</b>	Bilirrubina total y ALT o AP normales <3 x LSN	Bilirrubina total normal y ALT ≥3 a 5 x LSN o AP ≥3 x LSN	Bilirrubina total elevada pero ≤3 mg/dl o ALT >5 LSN	Bilirrubina total elevada >3 mg/dl
---------------	--	---	--	------------------------------------

*Anomalía explicada por completo por una causa documentada distinta de EICR (especifique):* \_\_\_\_\_

<b>PULMONES**</b> <b>Puntuación de síntomas:</b>	Sin síntomas	Síntomas leves (falta de aliento después de subir un tramo de escaleras)	Síntomas moderados (falta de aliento después de caminar en terreno llano)	Síntomas graves (falta de aliento en reposo: requiere O <sub>2</sub> )
---	--------------	--	---	--

<b>Puntuación pulmonar:</b> % FEV1 <input type="text"/>	FEV1 ≥80 %	FEV1 60-79 %	FEV1 40-59 %	FEV1 ≤39 %
--	------------	--------------	--------------	------------

*Pruebas de la función pulmonar*

No realizado

*Anomalía explicada por completo por una causa documentada distinta de EICR (especifique):* \_\_\_\_\_

	PUNTUACIÓN 0	PUNTUACIÓN 1	PUNTUACIÓN 2	PUNTUACIÓN 3
<b>ARTICULACIONES Y FASCIA</b>	Sin síntomas	Tensión leve de brazos o piernas, amplitud de movimiento (ADM) normal o levemente reducida <b>Y</b> sin afectación de las AVD	Tensión de brazos o piernas <b>O</b> contracturas articulares, eritema debido a fascitis, disminución moderada de la ADM <b>Y</b> limitación de leve a moderada de las AVD	Contracturas <b>CON</b> una disminución significativa de la ADM <b>Y</b> una limitación significativa de las AVD (incapaz de atarse los zapatos, atarse los botones, vestirse, etc.)
<u>Puntuación P-ROM</u> (véase a continuación)				
Hombro (1-7): ____				
Codo (1-7): ____				
Muñeca/dedo (1-7): ____				
Tobillo (1-4): ____				

Anomalía explicada por completo por una causa documentada distinta de EICR (especifique): \_\_\_\_\_

<b>APARATO GENITAL</b> (véase la figura complementaria <sup>‡</sup> ) No examinado Actualmente sexualmente activo Sí No	Sin signos	Signos leves <sup>†</sup> y mujeres con o sin molestias en la exploración	Signos moderados <sup>†</sup> y pueden tener síntomas con molestias en la exploración	Signos graves <sup>†</sup> con o sin síntomas
--	------------	---	---	---

Anomalía explicada por completo por una causa documentada distinta de EICR (especifique): \_\_\_\_\_

<b>Otros indicadores, características clínicas o complicaciones relacionadas con la EICR crónica (Marque todas las que correspondan y asigne una puntuación a la gravedad (0-3) según el impacto funcional cuando corresponda: ninguno-0, leve-1, moderado-2, grave-3)</b>			
Ascitis (serositis) ____	Miastenia grave ____		Eosinofilia >500/μl ____
Derrame pericárdico ____	Neuropatía periférica ____		Plaquetas <100 000/μl ____
Derrame(s) pleural(es) ____	Polimiositis ____		Otros (especifique): _____
Síndrome nefrótico ____	Pérdida de peso >5 %* sin síntomas GI ____		

<b>Gravedad general de la EICR</b> (Opinión del evaluador)	<input type="checkbox"/> Sin EICR	<input type="checkbox"/> Leve	<input type="checkbox"/> Moderada	<input type="checkbox"/> Grave
---	-----------------------------------	-------------------------------	-----------------------------------	--------------------------------

**Amplitud de movimiento fotográfica (P-ROM)**

† La puntuación cutánea debe utilizar tanto el porcentaje de SC afectada por signos de enfermedad como las escalas de características cutáneas. Cuando existe una discrepancia entre el porcentaje de la puntuación de la superficie corporal (SC) total y la puntuación de las características cutáneas, **O** si hay características escleróticas superficiales (puntuación 2), pero hay deterioro de la movilidad o ulceración (puntuación 3), se debe utilizar el nivel más alto para la puntuación final de la piel.

\* Pérdida de peso en un plazo de 3 meses.

\*\* La puntuación pulmonar debe realizarse utilizando los síntomas y las puntuaciones de FEV1 siempre que sea posible. Debe utilizarse el FEV1 para la puntuación pulmonar final cuando haya discrepancias entre los síntomas y las puntuaciones de FEV1.

Abreviaturas: ECOG: Grupo Oncológico Cooperativo del Este (Eastern Cooperative Oncology Group); KPS: estado funcional de Karnofsky (Karnofsky Performance Status); LPS: estado funcional de Lansky (Lansky Performance Status); SC: superficie corporal; AVD: actividades de la vida diaria; PFH: pruebas de función hepática; FA: fosfatasa alcalina; ALT: alanina aminotransferasa; LSN: límite superior de la normalidad.

‡ Deben cumplimentarlo un especialista o profesionales médicos formados (véase la figura complementaria).

Nombre: \_\_\_\_\_ Fecha de nacimiento: \_\_\_\_\_ Fecha de evaluación: \_\_\_\_\_

	PUNTUACIÓN 0	PUNTUACIÓN 1	PUNTUACIÓN 2	PUNTUACIÓN 3
<b>APARATO GENITAL (hombre o mujer)</b>	<input type="checkbox"/> Sin signos	<input type="checkbox"/> Signos leves y las mujeres pueden tener síntomas* CON molestias en la exploración	<input type="checkbox"/> Signos moderados y pueden tener síntomas* con molestias en la exploración	<input type="checkbox"/> Signos graves con o sin síntoma*
Actualmente sexualmente activo:	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No			
<b>Marque todos los signos que correspondan:</b>				
<input type="checkbox"/> Características similares al liquen plano				
<input type="checkbox"/> Características similares al liquen escleroso				
<input type="checkbox"/> Cicatrización vaginal (mujer)				
<input type="checkbox"/> Aglutinación litoral/labial (mujer)				
<input type="checkbox"/> Reabsorción labial (mujer)				
<input type="checkbox"/> Erosiones				
<input type="checkbox"/> Fisuras				
<input type="checkbox"/> Úlceras				
<input type="checkbox"/> Fimosis (hombre)				
<input type="checkbox"/> Cicatrización/estenosis del meato uretral (hombre)				
<input type="checkbox"/> Hay anomalía, pero <b>NO</b> se cree que represente EICR (especifique la causa): _____				
<input type="checkbox"/> Anomalía que se cree que representa EICR <b>MÁS</b> otras causas (especifique la causa): _____				

\*Los síntomas genitales no son específicos de la EICRc y pueden representar insuficiencia gonadal prematura o infección del aparato genital.

**Si no hay un ginecólogo disponible, se puede realizar una** exploración externa para determinar “molestias en la exploración” de la siguiente manera:

- Separe los labios mayores para inspeccionar la vulva y detectar los signos anteriores. Toque suavemente las aberturas de la glándula vestibular (de Skene y de Bartholin), los labios menores y los mayores suavemente con un hisopo de algodón. El dolor vulvar provocado por el tacto suave de un hisopo de algodón se clasifica como malestar en el examen. Palpe las paredes vaginales con un solo dedo para detectar bandas, acortamiento, estrechamiento u otros signos de cicatrización vaginal.
- Si la mujer es sexualmente activa, determine si la palpación con el hisopo de algodón o la palpación suave de crestas cicatrizadas provoca dolor similar al que experimenta la mujer durante las relaciones sexuales.

**Genitales femeninos:** Gravedad de los signos:

- Leve (cualquiera de los siguientes); eritema en las superficies mucosas vulvares, liquen plano vulvar o liquen escleroso vulvar
- Moderada (cualquiera de los siguientes); cambios erosivos inflamatorios de la mucosa vulvar, fisuras en los pliegues vulvares
- Grave (cualquiera de los siguientes); fusión labial, aglutinación de la capucha del clítoris, adherencias vaginales fibrinosas, bandas vaginales fibrosas circunferenciales, acortamiento vaginal, sinequia, cambios escleróticos densos y estenosis vaginal completa

**Genitales masculinos:** Las características diagnósticas incluyen características similares al liquen plano o similares al liquen escleroso y fimosis o estenosis o cicatrización uretral. Gravedad de los signos: **Leve:** característica similar al liquen plano; **Moderada:** característica similar al liquen escleroso o eritema moderado; **Grave:** fimosis o cicatrización de la uretra/el meato

<b>Biopsia obtenida:</b> <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <b>Localización de la biopsia:</b> _____ <b>EICR confirmada por histología:</b> <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <b>Cambio respecto a la evaluación anterior:</b> <input type="checkbox"/> Sin EICR previa o actual <input type="checkbox"/> Mejor <input type="checkbox"/> Estable <input type="checkbox"/> Peor <input type="checkbox"/> N/P (inicio)
---

Jagasia et al. (2015) con permiso.

## Bibliografía

Baird K, Cooke K, Schultz KR. Chronic graft-versus-host disease (GvHD) in children. *Pediatr Clin N Am.* 2010;57:297–322.

Ball LM, et al. Multiple infusions of mesenchymal stromal cells induce sustained remission in children with steroid-refractory, grade III–IV acute graft-versus-host disease. *Br J Haematol.* 2013;163:501–9.

Baron F, Labopin M, Niederwieser D, Vigouroux S, Cornelissen JJ, Malm C, Vindelov LL, Blaise D, Janssen JJWM, Petersen E, Socie G, Nagler A, Rocha

- V, Mohty M. Impact of graft-versus-host disease after reduced-intensity conditioning allogeneic stem cell transplantation for acute myeloid leukemia: a report from the acute leukemia working Party of the European group for blood and marrow transplantation. *Leukemia*. 2012;26:2462–8.
- Bladon J, Taylor P. The down regulation of IL1 and IL6, in monocytes exposed to ECP treated lympho-cytes, is not dependent on lymphocyte phosphati-dylserine externalisation. *Transpl Int*. 2006;19(4): 319–24.
- Billingham RE. The biology of graft-versus-host reactions. *Harvey Lect*. 1966;62:21–78.
- Carpenter P. How I conduct a comprehensive chronic graft-versus-host disease assessment. *Blood*. 2011;118(10):2679–87.
- Cho A, Jantschitsch C, Knobler R. Extracorporeal photopheresis—an overview. *Front Med*. 2018;5:236.
- Chow EJ, Anderson L, Baker KS, et al. Late effects surveillance recommendations among survivors of childhood hematopoietic cell transplantation: a children’s oncology group report. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2016;22:782–95.
- Champlin RE, Schmitz N, Horowitz MM, et al. Blood stem cells compared with bone marrow as a source of hematopoietic cells for allogeneic transplantation. IBMTR histocompatibility and stem cell sources working committee and the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Blood*. 2000;95:3702–9.
- Couriel DR, Hosing C, Saliba R, Shpall EJ, Anderlini P, Rhodes B, Smith V, Khouri I, Giral S, de Lima M, Hsu Y, Ghosh S, Neumann J, Andersson B, Qazilbash M, Hymes S, Kim S, Champlin R, Donato M. Extracorporeal photochemotherapy for the treatment of steroid-resistant chronic GVHD. *Blood*. 2006;107:3074–80.
- Cizek SM, El-Bietar J, Rubinstein J, Dandoy C, Wallace GH, Nelson A, et al. Pediatric and Young adult vulvo-vaginal graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2019;25(12):2408–15.
- Cutler C, Lee SJ, Arai S, Rotta M, Zoghi B, Lazaryan A, Ramakrishnan A, De Filipp Z, Salhotra A, Chai-Ho W, Mehta R, Wang T, Arora M, Pusic I, Saad A, Shah N, Abhyankar S, Bachier C, Galvin J, Im A, Langston A, Liesveld J, Juckett M, Logan A, Schachter L, Alavi A, Howard D, Waksal HW, Ryan J, Eiznhamer D, Aggarwal SK, Ieyoub J, Schueller O, Green L, Yang Z, Krenz H, Jagasia M, Blazar BR, Pavletic S, on behalf of the ROCKstar Study Investigators. Belumosudil for chronic graft-versus-host disease (cGVHD) after 2 or more prior lines of therapy: the ROCKstar study. *Blood*. 2021;38(22):2278–89. <https://doi.org/10.1182/blood.2021012021>.
- Cuvellier GDE, Nemecek ER, Wahlstrom JT, Kitko CL, Lewis VA, Schechter T, et al. Benefits and challenges with diagnosing chronic and late acute GVHD in children using the NIH consensus criteria. *Blood*. 2019;134(3):304–16.
- de Vere HI, Kilgour JM, Danby R. Peniket A and matin RA “is this the GVHD?” A qualitative exploration of quality of life issues in individuals with graft-versus-host disease following allogeneic stem cell transplant and their experiences of a specialist multidisciplinary bone marrow transplant service. *Health Qual Life Outcomes*. 2021;19:11.
- Dignan FL, Clark A, Amrolia P, Cornish J, Jackson G, Mahendra P, Scarisbrick JJ, Taylor PC, Hadzic N, Shaw BE, Potter MN. On behalf of the Haematology task force of the British Committee for Standards in Haematology and the British Society for Blood and Marrow Transplantation. Diagnosis and management of acute graft-versus-host disease. *Br J Haematol*. 2012;158(1):30–45.
- Ferrara JL, Deeg HJ. Graft-versus-host disease. *N Engl J Med*. 1991;324:667–74.
- Flowers MED, Inamoto Y, Carpenter PA, Lee SJ, et al. Comparative analysis of risk factors for acute graft-versus-host disease and for chronic graft-versus-host disease according to National Institutes of Health consensus criteria. *Blood*. 2011;117:3214–9.
- Flowers MED, Martin PJ. How we treat chronic graft versus host disease. *Blood*. 2015;125(4):606–15.
- Filipovich AH, Weisdorf D, Pavletic S, et al. National Institutes of Health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: I. diagnosis and staging working group report. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2005;11(12):945–56.
- Faraci M, Caviglia I, Biral E, et al. Acute graft-versus-host disease in pediatric allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Single-center experience during 10 yr. *Pediatr Transplant*. 2012;16:887–93.
- Friend BD, Schiller GJ. Beyond steroids: A systematic review and proposed solutions to managing acute graft-versus-host disease in adolescents and young adults. *Blood Rev*. 2022;52:100886. <https://doi.org/10.1016/j.blre.2021.100886>.
- Gatza E, Reddy P, Choi SW. Prevention and treatment of acute graft-versus-host disease in children, adolescents, and Young adults. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2020;26(5):e101–12.
- Glucksberg H, Storb R, Fefer A, Buckner CD, Neiman PE, Clift RA, Lerner KG, Thomas ED. Clinical manifestations of graft-versus-host disease in human recipients of marrow from HL-A-matched sibling donors. *Transplantation*. 1974;18:295–304.
- González Vicent M, Molina B, González de Pablo J, Castillo A, Díaz MÁ. Ruxolitinib treatment for steroid refractory acute and chronic graft vs host disease in children: clinical and immunological results. *Am J Hematol*. 2019;94(3):319–26.
- Gooptu M, Antin JH. GVHD Prophylaxis 2020. *Front Immunol*. 2021;12:605726.
- Greinix HT. Graft-versus-host disease. Bremen: UNI-MED Verlag AG; 2008.
- Harris AC, Young R, Devine S, Hogan WJ, Ayuk F, Bunworasate U, Chanswangphuwana C, Efebera YA, Holler E, Litzow M, Ordemann R, Qayed M, Renteria SA, Reshef R, Wölf M, Chen YB, Goldstein S, Jagasia M, Locatelli F, Mielke S, Porter D, Schechter T, Shekhovtsova Z, Ferrara JLM, Levine JE. International, multicenter standardization of acute graft-versus-host disease clinical data collection: A report from the Mount Sinai acute GVHD international consortium. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2016;22:4–10.

- Hill GR, Ferrara JLM. The primacy of the gastrointestinal tract as a target organ of acute graft-versus-host disease: rationale for the use of cytokine shields in allogeneic bone marrow transplantation. *Blood*. 2000;95:2754–9.
- Inagaki J, Moritake H, Nishikawa T, et al. Long-term morbidity and mortality in children with chronic graft-versus-host disease classified by National Institutes of Health consensus criteria after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2015;21:1973–80.
- Inamoto WK, Im Y, Hamilton B, Koreth J, Arora M, Pusic I, Mays JW, Carpenter PA, Luznik L, Reddy P, Ritz J, Greinix H, Paczesny S, Blazar BR, Pidala J, Cutler C, Wolff D, Schultz KR, Pavletic SZ, Lee SJ, Martin PJ, Socie G, Sarantopoulos S. National Institutes of Health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: I. the 2020 etiology and prevention working group report transplant and cellular. *Therapy*. 2021;27(6):452–66.
- Jacobsohn DA. Acute graft-versus-host disease in children. *Bone Marrow Transplant*. 2008;41:215–21.
- Jacobsohn DA. Optimal management of chronic graft-versus-host disease in children. *Br J Haematol*. 2010;150:278–92.
- Jacobsohn DA, Arora M, Klein JP, et al. Risk factors associated with increased nonrelapse mortality and with poor overall survival in children with chronic graft-versus-host disease. *Blood*. 2011;118(16):4472–9.
- Jacobsohn DA, Vogelsang GB. Acute graft versus host disease. *Orphanet J Rare Dis*. 2007;2:35.
- Jagasia M, et al. Reach 1 rux for the treatment of steroid refract aGVHD. *Blood*. 2020;135(20):1737–49. Jagasia MH, Greinix HT, Arora M, Williams KM, Wolff D, Cowen EW, Palmer J, Weisdorf D, Treister NS, Cheng S, Kerr H, Stratton P, Duarte RF, McDonald GB, Inamoto Y, Vigorito A, Arai S, Datiles MB, Jacobsohn D, Heller T, Kitko CL, Mitchell SA, Martin PJ, Shulman H, Wu RS, Cutler CS, Vogelsang GB, Lee SJ, Pavletic SZ, Flowers MED. National Institutes of Health chronic graft-versus-host disease consensus for clinical trials: I. the 2014 diagnosis and staging working group report. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2015;21(3):389–401.
- Kitko CL, Pidala J, Schoemans HM, Mary E, Flowers ME, Cowen EW, Tkaczyk E, Farhadfar N, Jain S, Steven P, Luo ZK, Ogawa Y, Stern M, Yanik GA, Cuvelier GDE, Cheng GS, Holtan SG, Schultz KR, Martin PJ, Lee SJ, Pavletic SZ, Wolff D, Paczesny S, Blazar BR, Sarantopoulos S, Socie G, Greinix H, Cutler C. National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: Iia. The 2020 Clinical implementation and early diagnosis working group report. *Transplant Cell Ther*. 2021;27:545557.
- Lawitschka A, Ball LM, Peters C. Nonpharmacologic treatment of chronic graft-versus-host disease in children and adolescents. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2012;18:S74–81.
- Lawitschka A, Lucchini G, Strahm B, Dalle JH, Balduzzi A, Gibson B, et al. Pediatric acute graft-versus-host disease prophylaxis and treatment: surveyed real-life approach reveals dissimilarities compared to published recommendations. *Transpl Int*. 2020;33(7):762–72.
- MacMillan ML, Holtan SG, Rashidi A, DeFor TE, Blazar BR, Weisdorf DJ. Pediatric acute GVHD: clinical phenotype and response to upfront steroids. *Bone Marrow Transplant*. 2020;55(1):165–71.
- Magenau J, Reddy P. Next generation treatment of acute graft-versus-host disease. *Leukaemia*. 2014;28:2283–91.
- Martin PJ, Weisdorf D, Przepiorka D, Hirschfeld S, Farrell A, Rizzo JD, Foley R, Socie G, Carter S, Couriel D, Schultz KR, Flowers MED, Filipovich AH, Saliba R, Vogelsang GB, Pavletic SZ, Lee SJ. 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;12:491–505.
- Meier JKH, Wolff D, Pavletic S, Greinix H, Gosau M, Bertz H, Lee SJ, Lawitschka A, Elad S. Oral chronic graft-versus-host disease: report from the international consensus conference on clinical practice in cGVHD. *Clin Oral Invest*. 2011;15:127–39.
- Miklos D, Cutler C, Arora M, Waller E, Jagasia M, Pusic I, Flowers ME, Logan AC, Nakamura R, Blazar B, Li Y, Chang S, Lal I, Dubovsky J, James DF, Styles L, Jaglowski S. Ibrutinib for chronic graft-versus host disease after failure of prior therapy. *Blood*. 2017;130:21.
- Mohty M, Holler E, Jagasia M, Jenq R, Malard F, Martin P, Socie G, Zeiser R. Refractory acute graft versus host disease: a new working definition beyond corticosteroid refractoriness. *Blood*. 2020;136(17):1903–6.
- Moiseev IS, Morozova EV, Bykova TA, Paina OV, Smirnova AG, Dotsenko AA, et al. Long-term outcomes of ruxolitinib therapy in steroid-refractory graft-versus-host disease in children and adults. *Bone Marrow Transplant*. 2020;55(7):1379–87. <https://doi.org/10.1038/s41409-020-0834-4>.
- Mozo Y, Bueno D, Sisinni L, Fernández-Arroyo A, Rosich B, Martínez AP, et al. Ruxolitinib for steroid-refractory graft versus host disease in pediatric HSCT: high response rate and manageable toxicity. *Pediatr Hematol Oncol*. 2021;38(4):331–45. <https://doi.org/10.1080/08880018.2020.1868637>.
- Ngwube A, Shah N, Godder K, Jacobsohn D, Hulbert ML, Shenoy S. Abatacept is effective as GVHD prophylaxis in unrelated donor stem cell transplantation for children with severe sickle cell disease. *Blood Adv*. 2020;4(16):3894–9.
- Pavletic SZ, Martin P, Lee SJ, Mitchell S, Jacobsohn D, Cowen EW, Turner ML, Akpek G, Gilman A, McDonald G, Schubert M, Berger A, Bross P, Chien JW, Couriel D, Dunn JP, Fall-Dickson J, Farrell A, Flowers MED, Greinix H, Hirschfeld S, Gerber L, Kim S, Knobler R, Lachenbruch PA, Miller FW, Mittleman B, Papadopoulos E, Parsons SK, Przepiorka D, Robinson M, Ward M, Reeve B, Rider LG, Shulman H, Schultz KR, Weisdorf D, Vogelsang

- GB. Measuring therapeutic response in chronic graft-versus-host disease: National Institutes of Health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: IV. Response criteria working group report. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2006;12:252–66.
- Przepiorka D, Weisdorf D, Martin P, Klingemann HG, Beatty P, Hows J, Thomas ED. 1994 consensus conference on AGvHD grading. *Bone Marrow Transplant.* 1995;15:825–8.
- Przepiorka D, Luo L, Subramaniam S, Qiu J, Gudi R, Cunningham LC, et al. FDA approval summary: Ruxolitinib for treatment of steroid-refractory acute graft-versus-host disease. *Oncologist.* 2020;25(2):328–34.
- Ringden O, Keating A. Mesenchymal stromal cells as treatment for chronic GVHD. *Bone Marrow Transplant.* 2011;46:163–4.
- Rocha V, Wagner JE Jr, Sobocinski KA, et al. Graft-versus-host disease in children who have received a cord-blood or bone marrow transplant from an HLA identical sibling. Eurocord and international bone marrow transplant registry working committee on alternative donor and stem cell sources. *N Engl J Med.* 2000;342:1846–54.
- Rowlings PA, Przepiorka D, Klein JP, Gale RP, Passweg JR, Henslee-Downey PJ, Cahn JY, Calderwood S, Gratwohl A, Socié G, Abecasis MM, Sobocinski KA, Zhang MJ, Horowitz MM. IBMTR Severity Index for grading acute graft-versus-host disease: retrospective comparison with Glucksberg grade. *Br J Haematol.* 1997;97(4):855–64.
- Scarlsbrick JJ, Taylor P, Holtick U, Makar Y, Douglas K, Berlin G, Juvonen E, Marshall S, Photopheresis Expert Group. U.K. consensus statement on the use of extracorporeal photopheresis for treatment of cutaneous T-cell lymphoma and chronic graft-versus-host disease. *Br J Dermatol.* 2008;158:659–78.
- Teusink-Cross A, Davies SM, Grimley MS, Chandra S, Flannery A, Dandoy CE, et al. Ibrutinib for the treatment of chronic graft-vs-host disease in pediatric hematopoietic stem cell transplant patients: A single-center experience. *Pediatr Transplant.* 2020;24(3):1–9.
- Treister N, Chai X, Kurland B, Pavletic S, Weisdorf D, Pidala J, Palmer J, Martin P, Inamoto Y, Arora M, Flowers M, Jacobsohn D, Jagasia M, Arai S, Lee SJ, Cutler C. Measurement of oral chronic GVHD: results from the chronic GVHD consortium. *Bone Marrow Transplant.* 2013;48:1123–8.
- Vigorito AC, Campregher PV, Storer BE, Carpenter PA, Moravec CK, Kiem HP, Fero ML, Fero ML, Warren EH, Lee SJ, Applebaum FR, Martin PJ, Flowers MED. Evaluation of NIH consensus criteria for classification of late acute and chronic GvHD. *Blood.* 2009;114(3):702–8.
- Watkins BK, Horan J, Storer B, Martin PJ, Carpenter PA, Flowers MED. Recipient and donor age impact the risk of developing chronic GvHD in children after allogeneic hematopoietic transplant. *Bone Marrow Transplant.* 2016;52(4):625–6. <https://doi.org/10.1038/bmt.2016.328>. 1–2 advance online publication 19 December 2016
- Wolff D, von Lilienfeld-Toal M, Wolf AM, Schleuning M, von Bergwelt-Baildon M, Held SEA, Brossart P. Novel treatment concepts for graft-versus-host disease. *Blood.* 2012;119(1):16–25.
- Wolff D, Fatobene G, Rocha V, Kroger N, Flowers ME. Steroid refractory chronic graft versus host disease: treatment options and patient management. *Bone Marrow Transplant.* 2021;56:2079–87.
- Zecca M, Prete A, Rondelli R, Lanino E, Balduzzi A, Messina C, et al. Chronic graft versus-host disease in children: incidence, risk factors, and impact on outcome. *Blood.* 2002;100:1192–200.
- Zeiser R, Polverelli N, Ram R, Hashmi SK, Chakraverty R, Middeke JM, Musso M, Giebel S, Uzay A, Langmuir P, Hollaender N, Gowda M, Stefanelli M, Lee SJ, Teshima T, Locatelli F. Ruxolitinib for glucocorticoid-refractory chronic graft-versus-host disease. *N Engl J Med.* 2021;385(3):228–38.
- Zeiser R. Advances in understanding the pathogenesis of graft-versus-host disease. *Br J Haematol.* 2019;187(5):563–72.
- Zanin-Zhorov A, Blazar BR. ROCK2, a critical regulator of immune modulation and fibrosis has emerged as a therapeutic target in chronic graft-versus-host disease. *Clin Immunol.* 2021;230:108823. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2021.108823>.

**Open Access** Este capítulo cuenta con una licencia según los términos de la Creative Commons Attribution 4.0 International License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), que permite usar, compartir, adaptar, distribuir y reproducir en cualquier medio o formato, siempre y cuando se mencione debidamente al autor o autores originales y la fuente, incluya un enlace a la licencia Creative Commons e indique si se han realizado cambios.

Las imágenes u otros materiales de terceros presentes en este capítulo se incluyen en la licencia de Creative Commons del capítulo, a menos que se indique lo contrario en una mención al material. Si hay material no incluido en la licencia de Creative Commons del capítulo y su uso previsto no está permitido por la normativa legal o excede el uso permitido, deberá obtener el permiso directamente del titular de los derechos de autor.





## Resumen

El tratamiento de la enfermedad recidivante sigue siendo difícil, y está bien aceptado que el concepto de TPH alogénico se basa tanto en el protocolo de acondicionamiento como en el de preparación utilizado para el receptor y en el efecto de injerto contra neoplasia maligna (ICNM) o leucemia (ICL) que ejercen los linfocitos T y linfocitos NK del donante. Las estrategias que implican aprovechar este efecto son cruciales para el éxito y deben explotarse y perfeccionarse para mejorar los resultados. Se requiere más investigación para identificar nuevas estrategias y tratamientos para mejorar la perspectiva de los pacientes que recaen después del TPH.

Los desafíos de enfermería tras la recaída son inmensos; el apoyo psicológico necesario es complejo y recae en gran medida en el personal de enfermería, que debe coordinarlo y proporcionarlo independientemente del enfoque de tratamiento seleccionado.

## Palabras clave

Injerto contra la neoplasia maligna (ICNM) o leucemia (ICL) · Infusiones de linfocitos de donantes (ILD) · Recaída · Quimerismo

## 13.1. Introducción

El concepto de trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) alogénico se basa tanto en el protocolo de acondicionamiento o preparativo utilizado para el receptor como en el efecto del injerto contra la neoplasia maligna (ICNM) o leucemia (ICL) que ejercen los linfocitos T y linfocitos NK del donante. El ataque autoinmunitario contra la neoplasia maligna ayuda a erradicar la enfermedad en el receptor con la ayuda del protocolo de acondicionamiento. La sensibilidad de una afección maligna para ser erradicada por el efecto del ICNM o ICL varía, siendo las afecciones más sensibles la leucemia mieloide crónica, la leucemia linfocítica crónica, los trastornos linfoproliferativos de linfocitos B de escasa malignidad, el linfoma de células del manto y las afecciones linfoproliferativas del VEB. La mayoría de las demás afecciones tienen una sensibilidad intermedia al efecto del ICNM o el ICL, con afecciones que tienen una proliferación especial o que son avanzadas o quimiorresistentes al tratamiento con la menor respuesta.

## 13.2 Mecanismo del efecto del ICNM/ICL

Tanto los linfocitos T como los linfocitos NK participan en el efecto del ICL, y se cree que los linfocitos T citotóxicos reconocen varias clases de antígenos en las células leucémicas. Los linfocitos NK se dirigen a las propias proteínas MMag (presentes en los tejidos del receptor), que están sobreexpresadas por la leucemia, p. ej.,

M. NíChonghaile (✉)  
HOPE Directorate, St James's Hospital,  
Dublín, Irlanda

proteínasa 3 y antígenos tumorales específicos de elastasa, p. ej., tumor de Wilms 1 y proteínas fusionadas, p. ej., BCR-ABL, para lo que utilizan la vía de la perforina-granzima para eliminar sus dianas. Sin embargo, solo se activan cuando faltan o se superan las señales inhibitoras de las moléculas del CPH de clase I propias (receptoras) en el objetivo mediante la activación de señales a través del receptor NKG2D. El supresor del sistema inmunológico del receptor permite que las células del donante provoquen este efecto.

### 13.3 Enfermedad mínima residual (EMR)

El objetivo de la monitorización de la EMR en el contexto postrasplante es hacer un seguimiento de la respuesta o remisión de la enfermedad o de la recurrencia de la enfermedad de bajo nivel cuando la cantidad de un marcador concreto empieza a aumentar. Esto permite implementar una intervención terapéutica muy pronto y puede optimizar las posibilidades de éxito.

La EMR se puede monitorizar utilizando métodos moleculares, cuando la afección subyacente tiene un marcador o una proteína específicos que se pueden monitorizar utilizando citometría de flujo. En la tabla 13.1 se muestran las anomalías citogenéticas que pueden ser dianas en algunas enfermedades (adaptado de Treleaven y Barrett, 2009 página 410) y en la tabla 13.2 se muestran algunas de las dianas moleculares (adaptado de Apperly *et al.*, 2012) si estaban presentes en el momento del diagnóstico.

**Tabla 13.1** Objetivos citogenéticos frecuentes para el *screening* de la EMR en diferentes neoplasias malignas

Enfermedad	Objetivo de EMR
Síndromes mielodisplásicos	Del(5q); monosomía 7, trisomía 8
Leucemia mieloide crónica	t(9;22)
Leucemia mieloide aguda	t(8;21); inv. 16
Leucemia linfoblástica aguda	t(9;22)t(4;11); t(8;14)
Linfoma folicular	t(14;18)
Linfoma de células del manto	t(11;14)
Leucemia linfocítica crónica	del(13q), del(11q); del(17p)
Mieloma múltiple	del(13q), del(11q)

**Tabla 13.2** Ejemplos de dianas moleculares en diferentes neoplasias malignas

Enfermedad	Diana molecular
LLA-B	Reordenamientos del gen TEL-AML1 BCR-ABL1 Ig/TCR
LLA-T	Reordenamientos del gen Ig/TCR Tald1
LPMA	LMP-RARA
LMA	AML1-ETO CBFb-MYH11 WT-1 NPM1 mutado FIT3

### 13.4 Quimerismo

El análisis de quimerismo es otra herramienta importante en el seguimiento posterior al TPH del receptor. Demuestra el grado de prendimiento del injerto de las células de donante y ofrece la posibilidad de identificar el rechazo del injerto inminente y también puede ser un indicador de recaída o recurrencia de la enfermedad. El quimerismo también se puede utilizar como base para la intervención de tratamiento para prevenir el rechazo del injerto y mantener el injerto, y se utiliza como mecanismo para administrar inmunoterapia preventiva para provocar el efecto del ICNM o el ICL, especialmente en pacientes de alto riesgo.

El quimerismo permite la monitorización de la proporción de células derivadas de donantes y receptores en parejas de donantes y receptores no genéticamente idénticos, lo que permite una intervención oportuna en el receptor. El término “quimerismo” proviene de la mitología griega, en la que la quimera era un monstruo con cabeza de león, cuerpo de cabra y cola de serpiente que escupía fuego, y se utiliza para describir el hecho de que dos entidades (ADN de dos personas) existen en una persona.

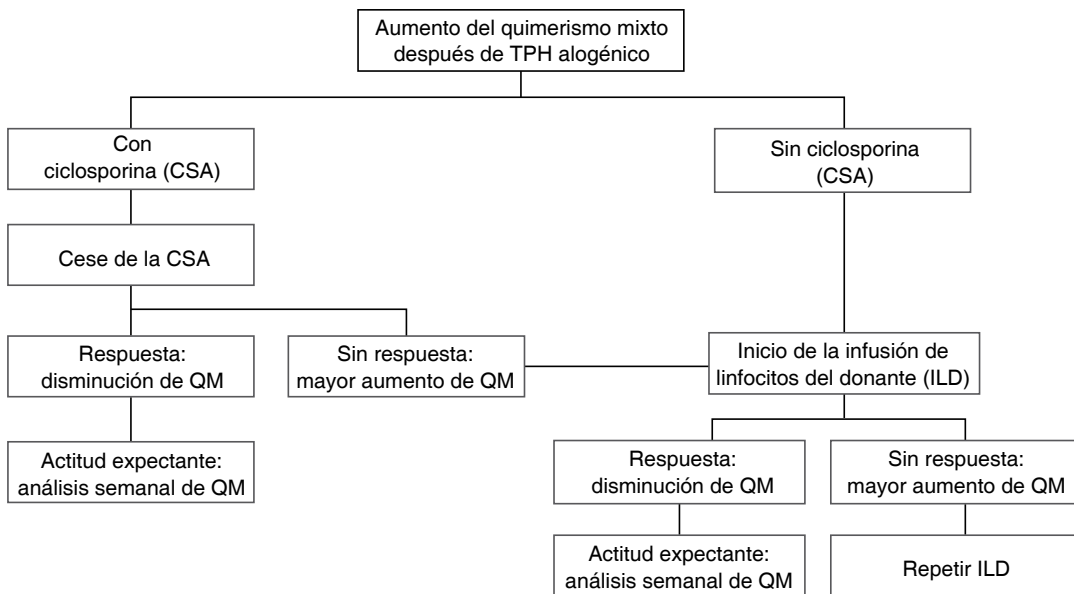
Inicialmente, se creía que para que todos los TPH se considerasen satisfactorios, una persona tendría que tener un quimerismo de donante del 100 %, y este es sin duda el caso en las enfermedades malignas. Sin embargo, en afecciones benignas (p. ej., anemia aplásica o hemoglobinopatías), un quimerismo mixto puede ser suficiente para restaurar la hematopoyesis normal.

Aunque el resultado total del quimerismo (no fraccionado) es importante, se puede obtener más información si se realiza un quimerismo específico para el linaje, que permite un seguimiento aparte del prendimiento linfoide y mieloide y, por sí solo, puede proporcionar información muy útil sobre una posible recaída de la enfermedad. Esto debe utilizarse junto con otros medios de análisis y diagnóstico de EMR cuando esté indicado.

El calendario y los protocolos para el análisis del quimerismo son específicos del centro, la enfermedad y el tratamiento. Debe consultar la política de su centro.

### 13.5 Tratamiento de la enfermedad recidivante

Cuando un receptor tiene signos de EMR o una disminución del quimerismo, se pueden seguir varias estrategias. En el caso de quimerismo mixto, se puede seguir el esquema de la fig. 13.1.



**Fig. 13.1** Se ofrece más terapia a los pacientes con QM en aumento posttrasplante (5 % o más de células autólogas) en comparación con la muestra anterior. La inmunoterapia para los pacientes que reciben CSA consiste en la interrupción inmediata del inmunodepresor. A continuación, el quimerismo se analiza semanalmente hasta que se restaura el estado del QC. Si el QM continúa aumentando tras el cese de CSA, se administra una ILD. La inmunoterapia para los pacientes que no recibían CSA consistió en ILD como tratamiento de primera línea. La

La recaída suele producirse en la MO, pero también puede producirse en zonas extramedulares, lo que se cree que se debe al escape inmunitario de los linfocitos de vigilancia. También se cree que la leucemia puede escapar del control inmunitario que ejercen los linfocitos T del donante al mutar o convertirse en un clon más resistente de la enfermedad original. La causa de la recaída también puede variar en diferentes neoplasias malignas hematológicas. Aunque pueden producirse recaídas muchos años después del TPH, lo que sugiere que tal vez la enfermedad subyacente nunca se erradicara y estaba bajo el control del sistema inmunológico del donante, es más frecuente en la LMC y, en esta enfermedad, la administración de ILD puede restablecer a menudo la remisión.

Sin embargo, la perspectiva para el receptor que recae después del TPH es mala y requiere una conversación sincera con el receptor y su familia para definir los resultados probables y el éxito. La atención al paciente con recaída gira en torno a cinco posibles estrategias:

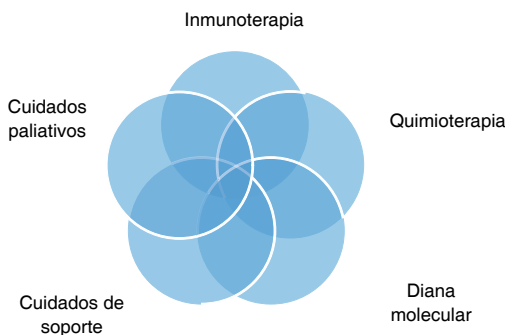
dosis de células administrada se basa en el número y la gravedad potencial de las discrepancias de HLA entre el donante y el receptor, y las dosis iniciales oscilan entre  $2,5 \times 10^4$  y  $1 \times 10^6/\text{kg}$  de peso corporal. Después de la ILD, el estado de quimerismo se analiza semanalmente hasta que se restaura el estado del QC. A los pacientes que muestran un aumento adicional de QM se les administra una ILD adicional después de que hayan transcurrido al menos 3 semanas. Si no se produce EICR, la dosis de la ILD se duplica (Bader *et al.*, 2005)

- Inmunoterapia
- Quimioterapia
- Diana molecular
- Cuidados de soporte
- Cuidados paliativos

El momento de la recaída es extremadamente importante. Las recaídas tempranas son difíciles de tratar, y cualquier intervención puede ser difícil para el paciente o no posible debido a la proximidad del TPH y a las complicaciones experimentadas por los receptores. A los pacientes que recaen después del TPH les puede resultar extremadamente difícil adaptarse y aceptar el hecho de que el tratamiento posterior puede no ser posible o puede ser ineficaz, especialmente si ya han recibido tratamiento intensivo antes del TPH.

Sin embargo, es importante proporcionar apoyo continuo para que los pacientes no se sientan abandonados en esta etapa, y esto ayuda a los pacientes a mantener niveles realistas de esperanza y optimismo. Las medidas de cuidados paliativos y de soporte son opciones válidas y realistas para ayudar a mantener una buena calidad de vida y no deben ignorarse. La ayuda y el apoyo del equipo médico, el médico local del receptor, el hospital de referencia y, a menudo, los servicios de atención primaria, p. ej., médico de familia y centro de cuidados paliativos, son esenciales para el manejo y el tratamiento del paciente en recaída. La derivación a servicios de psicología, trabajo social, asesoramiento o equipos psiquiátricos también puede beneficiar al paciente y a su familia.

### 13.6 Enfoques de tratamiento para la recaída posterior al TPH alométrico



## 13.7 Tratamiento de la enfermedad recidivante

### 13.7.1 Inmunoterapia

Esta es una herramienta importante en el tratamiento del paciente con recaída y puede ir desde la retirada de la inmunosupresión (si el paciente todavía está en tratamiento) hasta la administración de infusiones de linfocitos del donante (ILD) en dosis crecientes.

### 13.8 Retirada de la inmunosupresión

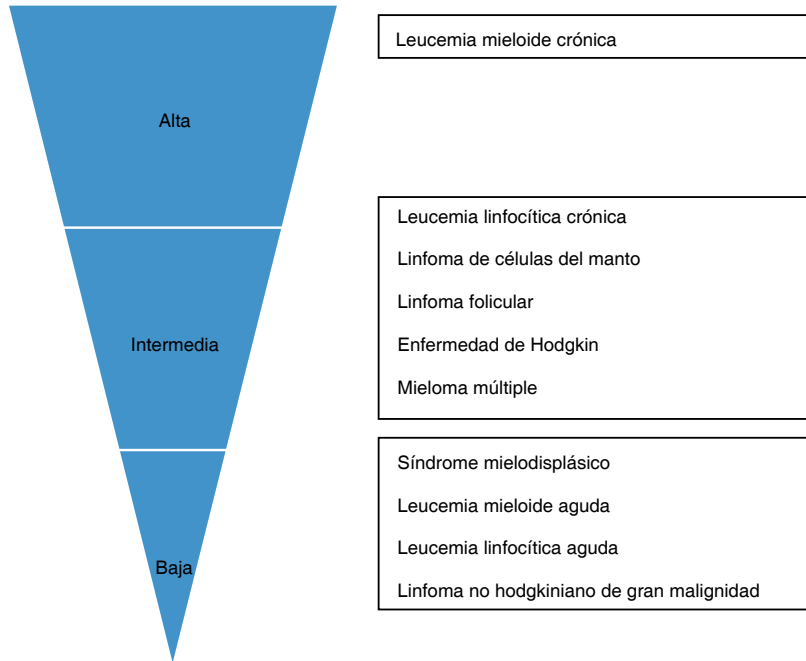
El efecto del ICL o el ICNM del TPH puede mejorarse mediante la reducción e interrupción del fármaco IS (inmunosupresor) que el paciente puede estar tomando. La atención de enfermería y la educación son esenciales en esta circunstancia, ya que, junto con el ICL, es necesario supervisar al paciente para detectar el desarrollo de EICR, que se analiza ampliamente en otro capítulo.

#### 13.8.1 ILD (Infusión de linfocitos del donante)

La ILD por sí sola puede inducir la remisión permanente de la enfermedad subyacente, especialmente en el caso de la LMC, en la que las recaídas se producen a nivel molecular. En otras enfermedades, la respuesta puede variar de eficaz a ineficaz (fig. 13.2). El receptor debe recibir formación sobre la justificación de la ILD y los beneficios y el riesgo potencial de EICR con información escrita proporcionada para contribuir a la educación. Debe obtenerse el consentimiento para la ILD según la política del centro que administra la ILD. La mayoría de los centros adoptan un enfoque que consiste en la administración de dosis graduadas de entre  $1 \times 10^6$  linfocitos CD3 por kg y  $1 \times 10^8$  por kg de peso corporal del receptor, dependiendo del tiempo desde el trasplante, el estado funcional del paciente y el tipo de donante.

La ILD también se puede administrar como terapia complementaria a la quimioterapia o terapias dirigidas para aumentar el efecto de ese tratamiento o mantener una remisión si se alcanza.

**Fig. 13.2** Capacidad de respuesta a ILD (adaptado de Treleaven y Barrett 2009)



	Momento	Relacionado	No relacionado	Haplo
Preventivo y profiláctico <sup>b</sup>	3 meses	1–5 × 10 <sup>5</sup> /kg	1 × 10 <sup>5</sup> /kg	
	6 meses	1 × 10 <sup>6</sup> /kg	1 × 10 <sup>6</sup> /kg	1 × 10 <sup>4</sup> /kg
Recaída en combinación con quimioterapia <sup>c</sup>	Después de la quimioterapia	1 × 10 <sup>7</sup> /kg	1 × 10 <sup>7</sup> /kg	

Evidencia de nivel C

<sup>a</sup>Se puede repetir una ILD a 1-log mayor 6-8 semanas después de la primera ILD, cuando, por ejemplo, la EMR sigue presente y no se observa EICR. En la era de la monitorización de la EMR, ya no se recomienda la EICR como criterio de valoración de ILD repetitivas para tratamiento preventivo.

Falkenberg, JHF *et al.* 2019 p.445 EBMT Handbook

La ILD no puede administrarse cuando el receptor ya haya tenido EICR aguda significativa o esté recibiendo tratamiento para la EICR crónica.

Es poco frecuente experimentar efectos secundarios mientras se tiene una ILD. Los receptores a menudo experimentan un olor o sabor del conservante de DMSO utilizado en la criopreservación o, en raras ocasiones, pueden experimentar una reacción al DMSO. Un miembro del personal de enfermería debe permanecer con el receptor mientras esté recibiendo la ILD, y el receptor debe permanecer en observación durante un tiempo después de la administración de la ILD, que debe establecerse en el protocolo de administración de la ILD del centro. El principal efecto secundario de la ILD es el desarrollo de EICR, y el personal de

enfermería debe educar de nuevo al receptor en relación con los signos y síntomas de la EICR. El tratamiento de la EICR ya se ha descrito en el capítulo (11).

### 13.8.2 Quimioterapia

Esto se puede utilizar para paliar al paciente, para intentar reducir la carga de la enfermedad para facilitar la ILD o la terapia dirigida o para lograr una remisión. Los pacientes con recaídas en los 6 meses siguientes al TPH a menudo requieren una reducción o modificación de la dosis debido a la toxicidad del tratamiento previo o que han alcanzado los límites de administración de fármacos quimioterapéuticos concretos. Las pautas para pacientes con recaída tienden a ser específicos para cada paciente y actualmente existen muy pocos enfoques estandarizados. La

atención de enfermería de estos pacientes se ha documentado bien en capítulos anteriores.

### 13.9 Tratamientos moleculares o dirigidos

Se debe considerar la administración de tratamientos moleculares o dirigidos a los pacientes que recaigan después del TPH, si están disponibles. Los anticuerpos monoclonales específicos de la enfermedad, p. ej. brentuximab, en algunos linfomas; los fármacos anti-CD33, p. ej. gemtuzumab, en neoplasias mieloides; y los ITC en neoplasias malignas positivas para BCR-ABL, pueden desempeñar un papel importante en este contexto y, con la aparición de nuevos tratamientos dirigidos, el número de tratamientos disponibles está aumentando.

### 13.10 Segundo TPH

Si un paciente experimenta una recaída posterior después del TPH, se puede considerar un segundo TPH utilizando progenitores hematopoyéticos del donante original o de un donante alternativo. En la neoplasia maligna, normalmente, solo es factible un segundo procedimiento cuando se ha logrado la remisión tras la administración satisfactoria de quimioterapia, una terapia molecular o dirigida. La morbimortalidad asociada a un segundo TPH suelen ser significativa, y el paciente y la familia deben recibir un asesoramiento detallado antes de realizar este tipo de procedimientos.

### 13.11 Conclusión

El tratamiento de la enfermedad recidivante sigue siendo difícil, y se requieren más investigaciones para identificar nuevas estrategias y tratamientos a fin de mejorar el resultado de este grupo de pacientes.

Los desafíos de enfermería son inmensos, y el apoyo psicológico necesario es complejo y recae en gran medida en el personal de enfermería, que debe coordinarlo y proporcionarlo independientemente del enfoque de tratamiento posterior. El equipo de enfermería seguirá prestando apoyo a los pacientes y a sus familias y les ayudarán a adaptarse a los cambios que tengan por delante. Las exigencias del equipo pueden significar que es difícil tomarse el tiempo necesario para reflexionar y abordar los cambios en la atención y el enfoque de los pacientes. Un equipo que siga apoyándose mutuamente será quien deba abordar los ajustes y las dificultades que se experimentan en el cuidado del paciente en recaída.

### Bibliografía

- Aperly J, Carreras E, Gluckman E, Masszi T. Haematopoietic stem cell transplantation. 6th revised ed. Genoa: Forum Service; 2012.
- Bader P, Niethammer D, Willasch A, Kreyenberg H, Klingebiel T. How and when should we monitor chimerism after allogeneic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transpl.* 2005;35:107–19.
- Falkenberg JHF, et al. Delayed Transfer of Immune Cells or the Art of Donor Lymphocyte Infusion. In: Carreras E, Dufour C, Mohty M, Kroger N, editors. *The EBMT handbook*. Switzerland: Springer; 2019.
- Treleaven J, Barrett AJ. Haematopoietic stem cell transplantation in clinical practice. Churchill Livingstone Elsevier: Edinburgh; 2009.

**Open Access** Este capítulo tiene licencia conforme a los términos de la licencia internacional Creative Commons Attribution 4.0 (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), que permite el uso, el uso compartido, la adaptación, la distribución y la reproducción en cualquier medio o formato, siempre y cuando se dé el crédito adecuado al autor(es) original(es) y a la fuente, proporcione un enlace a la licencia Creative Commons e indique si se realizaron cambios.

Las imágenes u otros materiales de terceros presentes en este capítulo se incluyen en la licencia de Creative Commons del capítulo, a menos que se indique lo contrario en una mención al material. Si hay material no incluido en la licencia de Creative Commons del capítulo y su uso previsto no está permitido por la normativa legal o excede el uso permitido, deberá obtener el permiso directamente del titular de los derechos de autor.





# Prendimiento, fallo del injerto y rechazo

# 14

Daphna Hutt

## Resumen

El prendimiento del injerto después del TPH es un objetivo esencial para una hematopoyesis eficaz y mantenida a largo plazo. Es el criterio más importante para una mejor supervivencia global. Sin embargo, el prendimiento del injerto de progenitores hematopoyéticos puede ir acompañado de una afección clínica conocida como síndrome del injerto (SI), que podría tener un resultado devastador. El personal de enfermería que atiende a los receptores de TPH deben ser conscientes de los síntomas del SI para intervenir de forma rápida y adecuada. Por el contrario, el fallo del injerto (FI) es una complicación importante y se asocia a un pronóstico desfavorable. Tradicionalmente se divide en fallo del injerto primario o secundario. Los factores de riesgo asociados al FI pueden estar relacionados con las características del injerto, el paciente, el donante o el procedimiento del trasplante. Las afecciones que están asociadas a un aumento de la aparición de FI y las opciones de tratamiento disponibles se comentarán detenidamente en el capítulo junto con las consideraciones de enfermería.

## Palabras clave

Prendimiento del injerto · Síndrome del injerto · Fallo del injerto · Rechazo del injerto · Pediatría · Enfermería

---

D. Hutt (✉)  
Department of Paediatric Hematology-Oncology and BMT, Edmond and Lily Safra Children Hospital, Sheba Medical Center, Ramat Gan, Israel  
Correo electrónico: [daphna.hutt@sheba.health.gov.il](mailto:daphna.hutt@sheba.health.gov.il)

## 14.1 Prendimiento

El prendimiento del injerto es el proceso mediante el cual los progenitores hematopoyéticos (PH) se dirigen (anidamiento) a los nichos de la médula ósea (MO) vacíos, donde pueden encontrar las condiciones óptimas para sobrevivir y proliferar. Una vez alcanzado el microentorno de la MO, los PH deben proliferar para generar todos los subconjuntos de células hematopoyéticas (Servais *et al.*, 2013). Un objetivo fundamental para el éxito del injerto es que el PH trasplantado sea capaz de mantener una hematopoyesis eficaz a largo plazo; la producción de eritrocitos, leucocitos y plaquetas; y su liberación en sangre periférica (Locatelli *et al.*, 2014). El prendimiento es la variable más importante para una mejor supervivencia global después de un trasplante de progenitores hematopoyéticos (Cluzeau *et al.*, 2016).

## 14.2 Definición de prendimiento

Existen diversas definiciones de prendimiento del injerto en la literatura médica. El prendimiento del injerto se define con mayor frecuencia como el primero de tres días consecutivos para lograr un recuento de neutrófilos en sangre periférica mantenido de  $>500 \times 10^6/l$  (Wolff 2002). La recuperación de plaquetas normalmente se define como la independencia de la transfusión de plaquetas durante al menos 7 días con un recuento de plaquetas  $>20 \times 10^9/l$  (Teltschik *et al.*, 2016). En una publicación reciente de Kharfan-Dabaja *et al.* (2021) un grupo de médicos de trasplante tanto de adultos como pediátricos respaldaron las definiciones existentes, pero sugirieron que el uso de la palabra “recuperación” en lugar de “prendimiento del injerto” es más apropiado porque la confirmación de la fuente del donante requiere, idealmente, también prueba de un

quimerismo de donante al menos mixto/parcial, que generalmente se produce más adelante en el curso del trasplante. Los dos factores principales que afectan al prendimiento del injerto son la fuente del injerto y el protocolo de acondicionamiento de trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH). Por lo general, existen tres fuentes frecuentes de progenitores de TPH: médula ósea (MO), extraída de la cresta ilíaca; progenitores hematopoyéticos de sangre periférica (PHSP), después de la movilización de la PH con G-CSF a la circulación periférica con posterior recolección de estas células mediante leucaféresis; y sangre del cordón umbilical (SCU). Champlin *et al.* (2000) publicaron un gran análisis retrospectivo multivariante que comparó los resultados de 288 trasplantes de PHSP de hermanos con HLA idénticos con los resultados de 536 trasplantes de MO de hermanos con HLA idénticos. Los pacientes que recibieron PHSP tuvieron una recuperación de neutrófilos y plaquetas significativamente más rápida comparados con los que recibieron trasplante de MO. Los neutrófilos superan el umbral de  $500 \times 10^6/l$  entre 2 y 6 días antes con PHSP que después de MO. En un estudio de la EBMT, el intervalo de tiempo para el prendimiento del injerto fue de 12 días para las PHSP y de 15 días para la MO. La recuperación plaquetaria también es más rápida en aproximadamente 6 días, es decir, se alcanzó una recuperación plaquetaria de  $20 \times 10^9/l$  en el día +15 para los pacientes con PHSP y en el día +20 para los que recibieron MO (Schmitz *et al.*, 2002). El trasplante de SCU se asocia a un mayor tiempo hasta el prendimiento del injerto. Un amplio estudio de 1268 pacientes (73 % niños) con leucemia aguda (64 % leucemia linfoblástica aguda [LLA], 36 % leucemia mieloide aguda) en remisión analizó la cinética del prendimiento del injerto y los resultados después de un trasplante de una sola unidad de SCU con protocolo de acondicionamiento mieloablatoivo. La mediana del tiempo hasta la recuperación de neutrófilos fue de 25 días (intervalo 11–108) para los niños y de 23 días (intervalo 11–116) para los receptores adultos ( $p = 0,6$ ) (Ruggeri *et al.*, 2014). Además, al comparar la intensidad de los protocolos de acondicionamiento, Slavin *et al.* (1998) describieron por primera vez que el TPH no mieloablatoivo alogénico se toleró mejor que cualquier acondicionamiento mieloablatoivo estándar, con un periodo más corto de neutropenia y un periodo más corto de dependencia plaquetaria.

Los métodos para determinar el prendimiento del injerto de donante se basan en la evaluación de los componentes de las células de donante y receptor en la MO o SP del receptor, denominado análisis de quimerismo (véase el capítulo 12).

---

### 14.3 Síndrome del injerto

El síndrome del injerto (SI) es una afección clínica que se caracteriza por fiebre, erupción cutánea, edema pulmonar, aumento de peso, disfunción hepática y renal y/o encefalopatía. Se produce en el momento de la recuperación de neutrófilos postrasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) (Chang *et al.*, 2014; Grant 2020). La mayoría de los datos sugieren que el SI se debe a un estado proinflamatorio causado por la liberación de citocinas diversas y otros mediadores de inflamación. Las características clínicas del SI son similares en niños y adultos. Los criterios para el diagnóstico de SI suelen incluir fiebre (sospecha de foco no infeccioso) y características de fuga vascular sistémica, ya que el SI se denominó anteriormente síndrome de hiperpermeabilidad capilar. El SI puede parecerse a la EICR aguda o hiperaguda, lo que plantea la cuestión de si el SI es una manifestación temprana de la EICR (Spitzer 2015).

---

### 14.4 Manejo del SI

El SI puede ser autolimitado y no requerir tratamiento. Las indicaciones para el tratamiento incluyen una temperatura  $>39^\circ\text{C}$  sin una etiología infecciosa identificable y manifestaciones clínicamente significativas de fuga vascular, especialmente edema pulmonar. El SI responde a los corticoesteroides y el tratamiento se administra mientras persistan los síntomas, generalmente durante 1 semana (Spitzer 2015).

---

### 14.5 Consideraciones de enfermería

Debido a los resultados potencialmente devastadores asociados al SI, las enfermeras que atienden a los receptores de TPH deben ser conscientes del SI y sus síntomas para una intervención rápida y adecuada (Thoele 2014). La evaluación de enfermería, con el fin de identificar cambios, debe incluir la evaluación de

la manifestación clínica del SI, con presentación prevista 9–13 días postrasplante:

- Monitorización frecuente de la temperatura
- Evaluación rutinaria de la piel para detectar erupciones o anomalías
- Frecuencia respiratoria, saturación de oxígeno y ruidos respiratorios (para signos de edema pulmonar)
- Balance hidroelectrolítico
- Cambios en el peso
- Se realizan investigaciones adecuadas para descartar infecciones como hemocultivos, hemograma completo y radiografía torácica (Grant *et al.*, 2020).

La atención de enfermería debe incluir el control de los síntomas mediante la administración de antipiréticos, oxígeno para la hipoxia, diuréticos para el aumento de peso/líquido, edema, ascitis y derrames, y una dosis renal de dopamina si es necesario. El personal de enfermería debe informar a los pacientes y cuidadores sobre los signos y síntomas del SI, así como sobre el tratamiento y el manejo.

## 14.6 Fallo del injerto

Aunque la incidencia es relativamente baja, el fallo del injerto (FI), cuando se produce, es una complicación importante asociada a un pronóstico desfavorable, especialmente en receptores de un TPH de donante alternativo (Ayas *et al.*, 2015). Sigue siendo un factor importante que contribuye a la morbilidad después de un TPH alogénico. En estudios recientes se indica que los pacientes que experimentan FI tienen una menor probabilidad de supervivencia en comparación con aquellos con un prendimiento de células de donante mantenido (Olsson *et al.*, 2013; Locatelli *et al.*, 2014; Wobma *et al.*, 2020).

El FI se define como la falta de prendimiento del injerto de células hematopoyéticas después de un TPH autólogo o alogénico (Lowsky y Messner 2016). Tradicionalmente se divide en fallo del injerto primario o secundario.

El *fallo del injerto primario* se define como la ausencia de evidencia de prendimiento del injerto o recuperación hematológica de las células del donante, de un RAN >500/ml el día +30 en los trasplantes de PHSP y MO con pancitopenia asociada o el día +42 en los trasplantes de SCU (2), sin evidencia de recaída de la enfermedad.

El *fallo del injerto secundario* se define como una disminución de la función hematopoyética (puede implicar hemoglobina y/o plaquetas y/o neutrófilos) que requiera hemoderivados o apoyo de factores de crecimiento, después de haber cumplido la definición estándar de recuperación hematopoyética (neutrófilos y plaquetas) (2).

El fallo del injerto primario suele asociarse a un riesgo más significativo de morbilidad en comparación con el fallo del injerto secundario (Olsson *et al.*, 2013; Kato *et al.*, 2013).

## 14.7 Rechazo del injerto

El término rechazo del injerto hace referencia al rechazo mediado por el sistema inmunitario de las células del donante por parte de las células huésped residuales debido a la disparidad genética entre el receptor y el donante. Por lo tanto, este término solo es relevante para trasplantes alogénicos (Lowsky y Messner 2016). El rechazo inmunológico del injerto de progenitores hematopoyéticos es una causa importante de fallo del injerto (Olsson *et al.*, 2013) primario, así como del FI secundario (Wobma *et al.*, 2020). El rechazo del injerto de médula se define normalmente por la ausencia de células de donante en un paciente con pancitopenia y reducción de la celularidad de la médula (Martin 2016). Los estudios de quimerismo llevados a cabo mediante métodos de FISH (en trasplantes de sexo distinto) o microsatélites permiten el diagnóstico temprano del FI, y podría ser crucial optimizar la probabilidad de rescate de los pacientes con fallo del injerto (Locatelli *et al.*, 2014). Deben llevarse a cabo de forma rutinaria, especialmente en pacientes con una función medular inadecuada o pobre y que podrían ser candidatos para la infusión de linfocitos del donante (ILD) o un segundo trasplante (Martin 2016).

## 14.8 Incidencia de fallo del injerto

La incidencia del FI varía entre diferentes modalidades de trasplante, estudios e informes. En trasplantes autólogos, una estimación razonable del FI es de entre el 1 y el 3 %. La incidencia de FI es mayor en los receptores de trasplantes alogénicos, especialmente si el paciente recibe un injerto con incompatibilidad HLA o un injerto con depleción de linfocitos T o un trasplante de SCU de una sola unidad (Lowsky y Messner 2016). Varios estudios

informan que la incidencia de FI en diferentes entornos de trasplante oscila entre el 3,8 % y el 6,8 %. Olsson *et al.* (2013) notificaron un amplio estudio retrospectivo de 967 trasplantes realizados entre 1995 y 2010, una tasa global de FI del 5,6 %, con una mayor incidencia de FI en receptores de TPH para trastornos no malignos. El análisis de 23 272 pacientes de la base de datos CIBMTR produjo una incidencia similar de FI primario (5,5 %) en pacientes con neoplasias malignas hematológicas después del acondicionamiento mieloablativo (Olsson *et al.*, 2015). Un estudio retrospectivo de una amplia cohorte de 4684 TPH de donantes no emparentados en el periodo 2006–2012 confirmó una baja tasa de fallo del injerto (3,8 %) (Cluzeau *et al.*, 2016). En un estudio pediátrico unicéntrico en el que se incluyó a 290 pacientes, la incidencia de FI neutropénico (fracaso del injerto de neutrófilos en el día +28) y no neutropénico (con recuperación de neutrófilos) fue del 6,6 % y del 3,8 %, respectivamente (Wobma *et al.*, 2020).

## 14.9 Factores de riesgo asociados al fallo del injerto

Se han identificado varios factores de riesgo asociados al FI a lo largo de los años (fig. 14.1). Pueden estar relacionados con las características del injerto, el paciente, el donante o el procedimiento del trasplante (Olsson *et al.*, 2015) y, en la mayoría de los casos, la etiología del FI es multifactorial (Valcarcel y Sureda 2018). Las afecciones asociadas a un aumento del fallo del injerto incluyen:

- Disparidad del HLA
- Acondicionamiento de intensidad reducida
- Diagnóstico
- Fuente de injerto
- Dosis celular
- Manipulación del injerto
- Incompatibilidad ABO de la pareja donante/receptor
- Otros

**Fig. 14.1** Los factores de riesgo para el fallo del injerto incluyen

1. Disparidad de HLA: en estudios anteriores se describió que un aumento en el grado de disparidad HLA se asoció a un mayor riesgo de FI para hermanos e injertos no relacionados (Anasetti *et al.*, 1989). En particular, las discrepancias HLA de clase I son determinantes importantes para el fallo del injerto (Petersdorf *et al.*, 2001). Los criterios de selección de los donantes respecto a la compatibilidad de HLA han cambiado a lo largo de los años y es difícil comparar los resultados de estudios anteriores con los actuales. La disparidad de HLA no es un hallazgo constante en estudios más recientes. Passweg *et al.* (2011) informaron en un estudio de 709 participantes con neoplasias malignas hematológicas que recibieron trasplantes con acondicionamiento de intensidad reducida (AIR) de donantes no emparentados que el riesgo de FI fue comparable entre los donantes con HLA compatible y los donantes con HLA no compatible. Sin embargo, las respuestas inmunológicas mediadas por los linfocitos T al HLA contribuyen al FI primario, como se observa en el mayor riesgo de FI primario en los injertos no emparentados en comparación con los injertos no relacionados bien emparentados y parcialmente emparentados (Olsson *et al.*, 2015), incluidos los trasplantes de SCU o CD34 seleccionados (Wobma *et al.*, 2020(4)). La presencia de antígenos específicos del donante (donor specific antigens, DSA) en el receptor está asociada a un riesgo 10 veces mayor de FI en todos los TPH con un donante con HLA no compatible (Bramanti *et al.*, 2019).
2. Acondicionamiento de intensidad reducida (AIR): las pautas de AIR tienen dosis más bajas de quimiorradioterapia; el sistema inmunológico del receptor puede persistir, lo que da lugar a un aumento de la tasa de FI (Mattsson *et al.*, 2008; Olsson *et al.*, 2013; Locatelli *et al.*, 2014; Wobma *et al.*, 2020). Estos regímenes pueden dar lugar a una fase intermedia, denominada quimerismo mixto, en la que los progenitores hematopoyéticos se derivan tanto de células de donante como de receptor y, por tanto, no cumplen la definición tradicional de FI (Lowsky y Messner 2016).
3. Diagnóstico: la enfermedad primaria puede afectar a la probabilidad de FI indirectamente debido a las diferencias en la intensidad de

los protocolos quimioterapéuticos previos al trasplante (Olsson *et al.*, 2015). Se ha notificado que el riesgo de FI es hasta tres veces mayor en enfermedades no malignas (Valcarcel y Sureda 2018; Albert *et al.*, 2021).

Los pacientes con anemia aplásica grave (AAG) presentan una mayor incidencia de FI debido a la sensibilización a los componentes de los eritrocitos causada por múltiples transfusiones; por lo tanto, en caso de AAG, las transfusiones deben minimizarse antes del trasplante.

Hemoglobinopatías (talasemia, anemia falciforme): La incidencia de FI o rechazo sigue siendo alta probablemente debido a un sistema inmunológico intacto. El FI es especialmente elevado en pacientes con sobrecarga excesiva de hierro y daños orgánicos debido a una transfusión excesiva y a un tratamiento quelante inadecuado (Gaziev *et al.*, 2008).

Trastornos mieloides (síndrome mielodisplásico [SMD] y mielofibrosis [MF]): Por lo general, estos pacientes no reciben quimioterapia intensiva previa y podrían resistir el prendimiento de células del donante debido a la presencia de células huésped residuales (Lowsky y Messner 2016). Además, los pacientes sin remisión completa (RC) antes del trasplante tienen más FI en comparación con los pacientes con RC ( $p < 0,0001$ ) (Cluzeau *et al.*, 2016).

4. Fuente del injerto: el tipo de injerto es el factor de riesgo más fuerte en el modelo multivariante para el FI primario, con un riesgo tres veces mayor en la MO en comparación con los injertos de SP (Olsson *et al.*, 2015). Passweg *et al.* (2011) describieron que la única característica asociada al FI en ese estudio era el uso de MO en comparación con SP ( $p = 0,002$ ). Los trasplantes de SCU no emparentados están asociados a la mayor tasa de fracaso de prendimiento del injerto (Kekre y Antin 2014).
5. Dosis celular: es probable que el mayor número de células CD3 en SP facilite el injerto y contribuya a la menor incidencia de FI primario. Los injertos de MO con dosis de células bajas (dosis de CNT  $\leq 2,4 \times 10^8/\text{kg}$ ) dan lugar a un aumento del 40 % en el FI primario. Los productos de SP per se están asociados a dosis celulares por encima del umbral que afectarían al FI primario, u otros subtipos celulares como los linfocitos T pueden ser iguales o más importantes para el prendimiento del injerto. Sin embargo, aunque otros factores parecen más importantes para el FI primario, la dosis de células CD34 probablemente sea importante para el fallo del injerto secundario posterior (Olsson *et al.*, 2015).
6. Manipulación del injerto: la depleción de linfocitos T (DLT) del injerto puede aumentar el riesgo de FI (Lowsky y Messner 2016). Los centros de trasplante utilizan diversos enfoques para la DLT, y varían en las tasas de FI (Kekre y Antin 2014), aunque Reisner *et al.* (2011) enfatizan en una revisión de los desarrollos en los últimos 15 años que los trasplantes haploidénticos demuestran cómo se pueden superar los obstáculos para el éxito del trasplante haciendo que el trasplante de haplotipos no compatibles sea una realidad clínica que proporcione resultados similares a los de trasplante de donantes no emparentados compatibles (DNEC). Es alentador que, en los últimos años, la tasa de fallo del injerto para el trasplante haploidéntico se haya reducido a niveles comparables a los de donantes no emparentados compatibles (DNEC), donantes emparentados compatibles (DEC) y donantes no emparentados no compatibles (DNENC) (Reisner *et al.*, 2011; Kekre y Antin 2014).
7. Discrepancia ABO en el par donante/receptor: la incompatibilidad ABO entre el donante y el receptor se produce en aproximadamente el 25 % de los trasplantes con HLA compatible. Por lo general, no influye en el injerto de neutrófilos, pero ciertas incompatibilidades de donante/receptor se han asociado con aplasia pura de eritrocitos posttrasplante (Lowsky y Messner 2016). Olsson *et al.* (2013) observaron que el uso de injertos incompatibles para ABO ya no es un factor de riesgo de FI. Suponen que la eliminación de los eritrocitos del injerto reduce el número de progenitores hematopoyéticos (PH) en aproximadamente el 30 % de la dosis original y este podría ser el motivo del FI y no la propia incompatibilidad ABO, aunque más recientemente, en el análisis más grande sobre el FI primario ( $n = 23\ 272$ ), Olsson *et al.* (2015) concluyeron que la mayor incompatibilidad ABO sigue siendo, de hecho, un factor de riesgo para el FI primario.
8. Otros factores de riesgo que se han identificado como causantes de un mayor riesgo de fallo



del injerto son las infecciones, especialmente de origen vírico, como citomegalovirus (CMV), herpesvirus humano 6 (HHV-6) y parvovirus, y el uso de fármacos que pueden inducir mielodepresión, como ganciclovir (Locatelli *et al.*, 2014).

La identificación y evaluación de los factores de riesgo del FI, antes del trasplante, permite a los médicos tomar decisiones más informadas para sus pacientes con respecto a la MO frente a la SP, la selección del donante, las pautas inmunosupresoras y cuándo planificar un trasplante de rescate (Olsson *et al.*, 2015). Asegúrese de incluirlos durante la presentación del consentimiento informado a los pacientes antes del TPH.

## 14.10 Opciones de tratamiento para el FI

Sea cual sea la etiología del fallo o rechazo del injerto, debe identificarse lo antes posible y reconocerse como un problema grave y potencialmente mortal que requiere intervención inmediata (Wolff 2002; Wobma *et al.*, 2020). Se recomienda la monitorización rutinaria del injerto de células del donante, ya que la evaluación del estado del quimerismo puede ser crucial para optimizar la posibilidad de rescatar a los pacientes de un fallo del injerto (Locatelli *et al.*, 2014). Ningún fármaco o estrategia ha demostrado de forma indudable ser superior a otros para revertir el fallo del injerto; los enfoques actuales para limitar el impacto perjudicial de esta complicación se basan principalmente en su prevención (Locatelli *et al.*, 2014). No existe un enfoque estándar para el tratamiento del fallo del injerto (Hege *et al.*, 2016), y las estrategias de rescate son limitadas (Servais *et al.*, 2013). A continuación se enumeran los enfoques frecuentes.

### 14.10.1 Cambios en la supresión inmunitaria

La detección temprana de la disminución del quimerismo del donante permite la modificación inmediata del tratamiento inmunosupresor (Dubovsky *et al.*, 1999). Con la excepción de los pacientes trasplantados por anemia aplásica,

normalmente se recomienda aumentar el TIS (Valcarcel y Sureda 2018). La retirada de los fármacos inmunosupresores suele ser la primera medida, que por sí sola puede controlar la leucemia en un número limitado de pacientes (Yoshimi *et al.*, 2005). En caso de que el quimerismo mixto persista después de un trasplante alogénico, sigue sin estar claro si la retirada de fármacos inmunosupresores acelerará o evitará el FI. La limitación de este método incluye un mayor riesgo de enfermedad de injerto contra receptor.

### 14.10.2 Infusión de linfocitos del donante

La infusión de linfocitos del donante (ILD) tiene un potente efecto inmunológico y se ha utilizado cada vez más para tratar la recaída, especialmente la recaída molecular, pero también puede utilizarse para superar el rechazo en casos de quimerismo decreciente de células del donante (Mattsson *et al.*, 2008). El quimerismo mixto persistente o el nivel de declive del quimerismo de las células del donante se asocian con el aumento del riesgo de FI en los pacientes trasplantados tanto adultos como pediátricos. Un gran ensayo prospectivo multicéntrico ( $n = 163$ ) de niños con leucemia linfoblástica aguda (LLA) después de un TPH alogénico demostró que los niños que desarrollaron un aumento del quimerismo mixto tenían un mayor riesgo de recaída y que pueden rescatarse con ILD de forma preventiva (Bader *et al.*, 2004). La administración preventiva de ILD después del día +100 a los pacientes a los que se les retiró los medicamentos inmunodepresores permitió al 50 % de los pacientes de ese estudio convertirse a un tipo de donante completo. La mayoría de los pacientes necesitaron múltiples administraciones de ILD. Por lo tanto, la ILD puede convertir el quimerismo mixto donante-receptor en quimerismo completo de donante como medida indirecta para prevenir la recaída en pacientes con neoplasias malignas hematológicas (Hale y Petrovic 2014). Frugnoli *et al.* (2010) reportaron que el aumento de las dosis de ILD es una opción de tratamiento para el rechazo emergente en pacientes con quimerismo mixto después de un TPH para la  $\beta$ -talasemia. El origen de los linfocitos para la ILD podrían ser alicuotas congeladas recogidas del donante en el momento de la extracción original o recogidas periféricamente por leucaféresis o flebotomía del



donante antes de la ILD (Haines *et al.*, 2015). Los efectos secundarios de la ILD incluyen un mayor riesgo de EICR (Lowsky y Messner 2016) y, en algunos casos, pueden provocar aplasia medular (Mattsson *et al.*, 2008).

### 14.10.3 Refuerzo de CD34+

El injerto pobre se define por una citopenia de al menos dos linajes más allá del día +28 en pacientes con quimerismo completo o casi completo (Lowsky y Messner 2016). Se manifiesta por el desarrollo de un recuento de neutrófilos de  $<1 \times 10^9/l$  (grado 4) y/o un recuento de plaquetas de  $<50 \times 10^9/l$  (grado 3,  $25-50 \times 10^9/l$ ; grado 4,  $<25 \times 10^9/l$ ) (Frugnoli *et al.*, 2010). Las citopenias pueden deberse a una infección vírica, un efecto secundario de la medicación o EICR (Lowsky y Messner 2016). En pacientes con un injerto pobre continuado en ausencia de rechazo del injerto, un refuerzo de progenitores hematopoyéticos del donante sin quimioterapia preparativa adicional puede mejorar la función general del injerto. Dado que este refuerzo puede inducir EICR, la reducción de los linfocitos T de los progenitores hematopoyéticos puede prevenir esto y mejorar la supervivencia en algunos pacientes (Mattsson *et al.*, 2008). Los refuerzos celulares seleccionados con CD34+ sin un protocolo de acondicionamiento previo a la infusión pueden ser una opción válida para mejorar el implante pobre y revertir totalmente el fallo del injerto, especialmente en pacientes con quimerismo completo del donante o predominio de la hematopoyesis del donante (Locatelli *et al.*, 2014; Servais *et al.*, 2013).

### 14.10.4 Back-up autólogo

La infusión de progenitores hematopoyéticos (PH) autólogos que se recogieron y almacenaron antes del trasplante puede restaurar la hematopoyesis en caso de FI. La recogida de back-up autólogo antes del trasplante alogénico debe cumplir la política del centro. En pacientes con neoplasias malignas hematológicas o con síndromes de insuficiencia medular, la recogida de back-up autólogos es controvertida (Lowsky y Messner 2016).

### 14.10.5 Factores de crecimiento

La administración de factores de crecimiento, después de un trasplante autólogo, reduce significativamente el tiempo de recuperación de los neutrófilos. En caso de injerto pobre o FI, es un enfoque razonable hasta que se decida una intervención más definitiva. Después de los trasplantes alogénicos, no está claro el papel de los factores de crecimiento en los pacientes con injerto pobre o FI. Es un enfoque razonable para el tratamiento de los hemogramas bajos y, dependiendo de la causa, puede ser o no eficaz (Lowsky y Messner 2016). Por supuesto, los factores de crecimiento hematopoyéticos deben considerarse en el tratamiento del injerto pobre especialmente con quimerismo de donante parcial (Wolff 2002).

### 14.10.6 Reinjerto

Un segundo trasplante alogénico es la única opción potencial curativa a largo plazo para pacientes con FI y rechazo (Remberger *et al.*, 2011; Servais *et al.*, 2013; Locatelli *et al.*, 2014; Cesaro *et al.*, 2015). No existen datos concluyentes que respalden la elección de utilizar el mismo donante del primer alotrasplante o un donante alternativo (Mattsson *et al.*, 2008; Locatelli *et al.*, 2014; Mallhi *et al.*, 2017). Diferentes estudios recomiendan una variedad de opciones en función de la disponibilidad de un donante, el estado clínico del paciente y la enfermedad subyacente. Gaziev *et al.* (2008) recomiendan el uso del donante inicial para el segundo trasplante en pacientes con talasemia recurrente después del primer injerto. El uso del mismo donante fue más frecuente en el grupo de hermanos que en el grupo no emparentado, en un informe de segundo trasplante en pacientes con AAG. Esto podría deberse a la disponibilidad del donante para el trasplante (Cesaro *et al.*, 2015). Sin embargo, en pacientes con rechazo del injerto mediado por el sistema inmunológico, se recomienda el uso de un donante alternativo, siempre que sea posible (Locatelli *et al.*, 2014). Los donantes emparentados con HLA-haploidénticos representan una atractiva fuente de donantes alternativos (Albert *et al.*, 2021) para el tratamiento de rescate (Teltschik *et al.*, 2016). La SP podría ser la mejor

**Tabla 14.1** Fallo del injerto y rechazo del injerto

	FI primario	FI secundario	RI
Definición	Sin evidencia de prendimiento o recuperación hematológica de las células del donante	Disminución de la función hematopoyética después de haber cumplido con la definición estándar de recuperación hematopoyética	Rechazo inmunomediado de las células del donante por células del huésped residuales
Tipo de trasplante	Alogénico y autólogo	Alogénico y autólogo	Alogénico
Prendimiento del injerto	No	Sí. Con el consiguiente deterioro de la función hematopoyética	Sí. Con posterior rechazo de las células del donante
Causa	Amplia gama de posibilidades	Amplia gama de posibilidades	Proceso mediado por el sistema inmunológico o inmunomediado
Opciones de tratamiento	No existe un enfoque estándar	No existe un enfoque estándar	Reinjerto

fuelle de progenitores hematopoyéticos para el trasplante de rescate (Servais *et al.*, 2013) con el fin de mejorar el prendimiento y, por tanto, lograr una recuperación hematopoyética más rápida (Cesaro *et al.*, 2015).

No existen criterios uniformes sobre el mejor enfoque del acondicionamiento para un segundo TPH en pacientes que han desarrollado FI, aunque debería diferir del utilizado en el primer trasplante (Mattsson *et al.*, 2008; Cesaro *et al.*, 2015; Mahadeo *et al.*, 2019). Muchos equipos de trasplantes prefieren el uso de una pauta de acondicionamiento de intensidad reducida (AIR) inmunosupresora y no mieloablativa para evitar toxicidades acumuladas inaceptables de dos acondicionamientos consecutivos a dosis altas administrados en un breve intervalo de tiempo (Remberger *et al.*, 2011; Servais *et al.*, 2013; Ferrà *et al.*, 2015; Cesaro *et al.*, 2015; Cluzeau *et al.*, 2016; Klein *et al.*, 2021). La pauta de reacondicionamiento óptima después de un fallo del injerto aún debe definirse y faltan protocolos estandarizados (Teltschik *et al.*, 2016; Sun *et al.*, 2021). Debe mantener suficientes efectos inmunosupresores para promover el injerto, así como una intensidad reducida para disminuir la toxicidad, dado que los pacientes acaban de recibir o se encuentran cerca del primer trasplante (Sun *et al.*, 2021).

En general, un segundo TPH no emparentado se considera un procedimiento de riesgo con una menor probabilidad de supervivencia a largo plazo debido a una alta incidencia de FI, toxicidad orgánica no infecciosa y complicaciones infecciosas. Este resultado negativo también se ve influido por el tipo de enfermedad subyacente. Sin embargo, el segundo trasplante con donantes emparentados y no emparentados en pacientes

con AAG es viable, con una buena probabilidad de supervivencia global a largo plazo en más del 60 % de los casos (Cesaro *et al.*, 2015). Se debe considerar un segundo trasplante especialmente para los pacientes con enfermedades no malignas (Remberger *et al.*, 2011).

En conclusión, el FI es una complicación poco frecuente después de un trasplante alogénico, pero se asocia a un mal pronóstico. La identificación temprana de los pacientes en riesgo y la intervención agresiva podrían rescatar o impedir que algunos pacientes desarrollen FI y limitar la morbimortalidad. En la tabla 14.1 se resumen las diferencias entre el fallo del injerto y el rechazo del injerto.

### 14.11 Consideraciones pediátricas

El objetivo del trasplante alogénico en la enfermedad no maligna es lograr un prendimiento mantenido para mejorar la función hematopoyética, corregir la inmunocompetencia y/o aumentar o normalizar la respectiva escasez de enzimas (Bader *et al.*, 2005). Los niños que puedan tener una esperanza de vida de más de 60 a 70 años después de someterse a un trasplante alogénico pueden beneficiarse del enfoque de acondicionamiento de intensidad reducida (AIR) o de las pautas de acondicionamiento de toxicidad reducida antes del trasplante frente al acondicionamiento mieloablativo. Esto es especialmente cierto en aquellos con enfermedades no malignas y aquellos con enfermedades malignas que pueden tener un profundo efecto de injerto contra tumor (Satwani *et al.*, 2013). En los últimos años, el uso de AIR se ha ampliado de adultos con índices altos de comorbilidades

a candidatos sin comorbilidades (Satwani *et al.*, 2013), así como a la población pediátrica. En las enfermedades pediátricas no neoplásicas o no malignas, el AIR es una alternativa atractiva con el potencial de disminuir las toxicidades relacionadas con el acondicionamiento, reducir la incidencia de complicaciones a largo plazo y preservar la fertilidad. Las tasas de rechazo del injerto son bajas, especialmente cuando el quimerismo mixto estable es curativo si se asegura en el linaje que corrige la función (Madden *et al.*, 2016). El rechazo del injerto, en niños con errores congénitos del metabolismo sometidos a trasplantes con AIR, sigue siendo un obstáculo para el éxito del trasplante, ya que son inmunocompetentes (Kato *et al.*, 2016). La incidencia de FI en niños varía en los diferentes estudios. En un amplio informe de 240 pacientes con IDCG clásica que recibieron un trasplante alogénico entre 2000 y 2009 de Pai *et al.* (2014), el 18 % de los pacientes recibieron un boost, un trasplante adicional del mismo donante sin acondicionamiento (23 niños), o un segundo trasplante de un donante diferente (con o sin acondicionamiento) o del mismo donante con acondicionamiento (34 niños), y 11 niños recibieron un boost y un segundo trasplante a los 5 años. Un estudio retrospectivo de Mitchell *et al.* (2013) de 135 niños con inmunodeficiencia primaria informó de que 18 pacientes (13 %) necesitaron un segundo TPH debido a fallo o rechazo del injerto. Satwani *et al.* (2013) notificaron un amplio estudio de TPH alogénicos de acondicionamiento con toxicidad reducida, utilizando fuentes de progenitores hematopoyéticos alogénicos tanto emparentados como no emparentados en receptores pediátricos, con enfermedades tanto malignas como no malignas. Se produjo FI primario en 16 pacientes (16 %), todos receptores de TSCU no emparentados y ninguno de los receptores de injertos DNEC/DHC. El único factor de riesgo significativo del FI primario fue la ausencia de quimioterapia. En un estudio unicéntrico realizado por Balashov *et al.* (2015), la incidencia de FI primario y secundario en pacientes con inmunodeficiencia primaria sometidos a DNEC y trasplantes haploidénticos fue del 27 % (10 de 37 pacientes). Esto corresponde a pacientes que inicialmente presentaban un alto riesgo de fallo del injerto, como enfermedad granulomatosa crónica (EGC) y neutropenia congénita.

Sin embargo, al igual que con los pacientes adultos, la evidencia sobre el tratamiento óptimo del FI en niños es limitada; por lo tanto, el análisis del FI pediátrico es importante para establecer una estrategia de tratamiento estándar contra este raro acontecimiento o evento (Kato *et al.*, 2013). En los últimos años, se han publicado varios estudios que recomiendan el uso de trasplante HLA-haploidéntico como trasplante de rescate con diversas pautas de reacondicionamiento en enfermedades no malignas utilizando ciclofosfamida postrasplante, lo que dio lugar a un prendimiento del injerto y una supervivencia general excelentes (Albert *et al.*, 2021). Recomiendan también los protocolos de reacondicionamiento basados en la irradiación ganglionar total (IGT) tanto en enfermedades malignas como no malignas (Wegener *et al.*, 2019). El informe de caso (fig. 14.2) demuestra el proceso de rechazo del injerto, sus consecuencias y las opciones de tratamiento.

---

## 14.12 Consideraciones de enfermería

Cuando un paciente experimenta un fallo del injerto, se enfrenta a una situación potencialmente mortal. Los pacientes que experimentan decepción y miedo por el fracaso del trasplante podrían expresar sentimientos de ira, traición, tristeza, depresión y desesperación. Del mismo modo, el personal sanitario implicado en la atención del paciente también puede sentir una sensación de fracaso y duelo (Wilson y Sylvanus 2005). La atención de enfermería general de los pacientes que experimentan FI no difiere del tratamiento durante el periodo neutropénico del trasplante, como se describe en el capítulo 7, aunque el personal de enfermería debe controlar de forma rutinaria el prendimiento del paciente mediante hemograma completo diario durante la fase de prendimiento, ya que permite evaluar los signos de FI, así como el prendimiento tardío. El análisis de quimerismo debe evaluarse con frecuencia según la política local, especialmente en pacientes con riesgo de FI (fig. 14.3).

Igual de importante que la atención física es el apoyo emocional para el paciente y la familia que experimentan esta situación devastadora, decepcionante y potencialmente mortal. El personal de enfermería puede ayudar a reducir los miedos de los pacientes al proporcionar

**Fig. 14.2** Caso clínico**Caso clínico: rechazo del injerto tardío**

Un bebé de 8 meses de edad fue derivado inicialmente para una evaluación debido a BCGitis después de una vacuna BCG. Se le diagnosticó una deficiencia de GP91 relacionada con la enfermedad por granulomatosis crónica (EGC) ligada al cromosoma X. Se iniciaron antibióticos profilácticos con resprim y sporanox y no presentó nuevas infecciones. Se sometió a un trasplante de médula ósea (MO) el 09/03/2017 de su hermana sana HLA compatible. El protocolo de acondicionamiento se realizó de acuerdo con las directrices de la EBMT/ESID para el trasplante de progenitores hematopoyéticos para las inmunodeficiencias primarias de ESID D: protocolo de intensidad reducida, incluidos treosulfan, fludarabina y GAT. La profilaxis de la EICR se basó en micofenolato (MMF) y ciclosporina (CSA). Presentó reactivación del CMV el día -2, que se trató con éxito con Foscarnet. Sufrió celulitis periorbital durante el periodo neutropénico y fue tratado con Tazocin. El resto del curso del trasplante no tuvo complicaciones. El prendimiento del injerto se produjo el día +12 con un 96 % de células de donante en análisis FISH de XX. El MMF se interrumpió el día +97 postrasplante sin signos de EICR. El día +147, desarrolló erupción cutánea con sospecha de EICR que se resolvió sin tratamiento. La CSA se detuvo 8 meses postrasplante. Durante el mes de seguimiento postrasplante, el porcentaje de células del donante descendió gradualmente hasta el 10 % al año postrasplante. Cabe destacar que el paciente se encontraba en buen estado clínico sin infecciones. La prueba adicional incluyó DHR-EGC (prueba diagnóstica para la EGC), que fue anormal. La prueba de quimerismo dividido mostró que solo el 3,5 % de los granulocitos eran de origen del donante. Se le diagnosticó rechazo del injerto tardío. El 22-10-2018 fue hospitalizado debido a fiebre e infección pulmonar diagnosticadas mediante TAC y tratado empíricamente con voriconazol con resolución de la fiebre. Se comentó la necesidad de un segundo trasplante con la familia. En ausencia de otro donante familiar compatible, se decidió utilizar el mismo donante que en el primer trasplante. Se realizó un segundo trasplante de MO el 08/09/2019; dos años y medio después del primer trasplante. El protocolo de acondicionamiento se basó en el protocolo mieloablato ESID A- con busulfán y fludarabina. La profilaxis de la EICR se basó en CSA, MTX y MMF. El prendimiento del injerto se produjo el día +12 postrasplante con un 85 % de células de donante mediante el análisis FISH de XX, que aumentó gradualmente al 99 %. Su segundo ciclo de trasplante no tuvo complicaciones y recibió el alta el día +21. Actualmente, está en muy buen estado general, buena reconstitución inmunitaria e inició su programa de reinmunización. El quimerismo es estable con el 99,8 % de las células del donante mediante análisis FISH.

Este caso único presenta el desarrollo de rechazo del injerto tardío que se trató con éxito con un segundo trasplante. En trastornos no malignos como la EGC, el quimerismo mixto estable (>20 % mieloide) es suficiente para proteger contra el riesgo de infecciones (Lankester *et al.*, 2021(1)). El primer trasplante no pudo corregir la disfunción subyacente de los neutrófilos. Dado que el paciente no estaba recibiendo terapia de supresión inmunitaria, la única opción curativa fue un segundo trasplante. Un segundo trasplante después de un acondicionamiento de intensidad reducida, con protocolo mieloablato es viable y seguro con muy buen resultado, especialmente cuando se realiza de forma tardía cuando el paciente se ha recuperado del primer trasplante.

El uso del mismo hermano donante menor es motivo de preocupación para la familia, pero en una situación sin otro donante adecuado, el beneficio debe explicarse a los padres y al donante.

El donante que tenía 6 años y 9 meses dio su consentimiento para la donación según el protocolo local y contó con el seguimiento de un defensor del donante.

Monitorización rutinaria del prendimiento del paciente mediante un hemograma completo diario

Prueba de quimerismo en serie

Apoyo emocional para pacientes que experimentan un fallo del injerto

**Fig. 14.3** Importante

información precisa y oportuna sobre los procedimientos, síntomas y sentimientos que el paciente trasplantado puede experimentar o está experimentando. El personal de enfermería debe proporcionar apoyo y educación sobre el diagnóstico del FI, las opciones de tratamiento y las decisiones relativas al plan de cuidados. Toda la información debe adaptarse individualmente a las necesidades del paciente y de la familia (Wilson y Sylvanus 2005).

El personal de enfermería que atienda a los pacientes que se sometan a TPH debe ser consciente de la posibilidad de fallo del injerto postrasplante. Deben conocer los factores de riesgo asociados al FI y las opciones de tratamiento disponibles. Esto conducirá a una mejor comprensión y reconocimiento de esta situación infrecuente pero potencialmente mortal. Debe comentarse la posibilidad de FI con el paciente y su familia antes del trasplante, y se les debe asesorar con respecto a los factores de riesgo de desarrollar FI. La literatura de enfermería sobre el fallo del injerto sigue siendo escasa, sin un estudio reciente sobre las implicaciones y el apoyo necesario para el paciente que desarrolla un fallo del injerto.

## Bibliografía

- Albert MH, Sirin M, Hoenig M, Hauck F, Schuetz C, Bhattacharyya R, et al. Salvage HLA-haploidentical hematopoietic stem cell transplantation with post-transplant cyclophosphamide for graft failure in non-malignant disorders. *Bone Marrow Transplant.* 2021;56(9):2248–58. <https://doi.org/10.1038/s41409-021-01323-9>.
- Anasetti C, Amos D, Beatty PG, et al. Effect of HLA compatibility on engraftment of bone marrow transplants in patients with leukemia or lymphoma. *N Engl J Med.* 1989;320:197–204.
- Ayas M, Eapen M, Le-Rademacher J, et al. Second allogeneic hematopoietic cell transplantation for patients with fanconi anemia and bone marrow failure. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2015;21:1790–5.
- Bader P, Kreyenberg H, Hoelle W, et al. Increasing mixed chimerism is an important prognostic factor for unfavorable outcome in children with acute lymphoblastic leukemia after allogeneic stem-cell transplantation: possible role for pre-emptive immunotherapy? *J Clin Oncol.* 2004;22:1696–706.
- Bader P, Niethammer D, Willasch A, Kreyenberg H, Klingebiel T. How and when should we monitor chimerism after allogeneic stem cell transplantation? *Bone Marrow Transplant.* 2005;35:107–19.
- Balashov D, Shcherbina A, Maschan M, et al. Single-center experience of unrelated and haploidentical stem cell transplantation with TCRab and CD19 depletion in children with primary immunodeficiency syndromes. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2015;21:1955–62.
- Bramanti S, Calafiore V, Longhi E, Mariotti J, Crespiatico L, Sarina B, et al. Donor-specific anti-HLA antibodies in haploidentical stem cell transplantation with post-transplantation cyclophosphamide: risk of graft failure, poor graft function, and impact on outcomes. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2019;25(7):1395–406.
- Cesaro S, Peffault de Latour R, Tridello G, et al. Second allogeneic stem cell transplant for aplastic anaemia: a retrospective study by the severe aplastic anaemia working party of the European society for blood and marrow transplantation. *Br J Haematol.* 2015;171:606–14.
- Champlin RE, Schmitz N, Horowitz MM, et al. Blood stem cells compared with bone marrow as a source of hematopoietic cells for allogeneic transplantation. *Blood.* 2000;95:3702–9.
- Chang L, Frame D, Braun T, et al. Engraftment syndrome after allogeneic hematopoietic cell transplantation predicts poor outcomes. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2014;20:1407–17.
- Cluzeau T, Lambert J, Raus N, et al. Risk factors and outcome of graft failure after HLA matched and mismatched unrelated donor hematopoietic stem cell transplantation: a study on behalf of SFGM-TC and SFHI. *Bone Marrow Transplant.* 2016;51:687–91.
- Dubovsky J, Daxberger H, Fritsch G, Printz D, Peters C, Matthes S, Gadner H, Lion T. Kinetics of chimerism during the early post-transplant period in pediatric patients with malignant and non-malignant hematologic disorders: implications for timely detection of engraftment, graft failure and rejection. *Leukemia.* 1999;13:2060–9.
- Ferrà C, Sanz J, Díaz-Pérez M-A, et al. Outcome of graft failure after allogeneic stem cell transplant: study of 89 patients. *Leuk Lymphoma.* 2015;56:656–62.
- Frugoli I, Cappelli B, Chiesa R, et al. Escalating doses of donor lymphocytes for incipient graft rejection following SCT for thalassemia. *Bone Marrow Transplant.* 2010;45:1047–51.
- Gaziev J, Sodani P, Lucarelli G, et al. Second hematopoietic SCT in patients with thalassemia recurrence following rejection of the first graft. *Bone Marrow Transplant.* 2008;42:397–404.



- Grant A, Chapman LRM, Mitchell R, O'Brien TA. Engraftment syndrome following hematopoietic stem cell transplant: a review of the literature. *Clin Transplant*. 2020;34(6):1–10.
- Haines HL, Blessing JJ, Davies SM, et al. Outcomes of donor lymphocyte infusion for treatment of mixed donor chimerism after a reduced-intensity preparative regimen for pediatric patients with nonmalignant diseases. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2015;21:288–92.
- Hale G, Petrovic A. Clinical options after failure of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients with hematologic malignancies. *Expert Rev Clin Immunol*. 2014;7:515–27.
- Hege K, Quigg T, Delgado D. Alemtuzumab, fludarabine, low-dose TBI, and double umbilical cord transplant for primary graft failure in a patient with recurrent HLH. *Pediatr Blood Cancer*. 2016;63:361–3.
- Kato M, Matsumoto K, Suzuki R, et al. Salvage allogeneic hematopoietic SCT for primary graft failure in children. *Bone Marrow Transplant*. 2013;48: 1173–8.
- Kato S, Yabe H, Takakura H. Hematopoietic stem cell transplantation for inborn errors of metabolism: a report from the research committee on transplantation for inborn errors of metabolism of the Japanese Ministry of Health, Labour and Welfare and the working Group of the Japan Soci. *Pediatr Transplant*. 2016;20:203–14.
- Kekre N, Antin JH. Hematopoietic stem cell transplantation donor sources in the 21st century: choosing the ideal donor when a perfect match does not exist. *Blood*. 2014;124:334–43.
- Kharfan-Dabaja MA, Kumar A, Ayala E, Aljurf M, Nishihori T, Marsh R, et al. Standardizing definitions of hematopoietic recovery, graft rejection, graft failure, poor graft function, and donor chimerism in allogeneic hematopoietic cell transplantation: a report on behalf of the American Society for Transplantation and Cellular therapy. *Transplant Cell Ther*. 2021;27(8):642–9. <https://doi.org/10.1016/j.jctc.2021.04.007>.
- Klein OR, Bapty S, Lederman HM, Younger MEM, Zambidis ET, Jones RJ, et al. Reduced intensity bone marrow transplantation with post-transplant cyclophosphamide for pediatric inherited immune deficiencies and bone marrow failure syndromes. *J Clin Immunol*. 2021;41(2):414–26.
- Lankester AC, Albert MH, Booth C, Gennery AR, Güngör T, Hönl M, et al. EBMT/ESID inborn errors working party guidelines for hematopoietic stem cell transplantation for inborn errors of immunity. *Bone Marrow Transplant*. 2021;56(9):2052–62. <https://doi.org/10.1038/s41409-021-01378-8>.
- Locatelli F, Lucarelli B, Merli P. Current and future approaches to treat graft failure after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Expert Opin Pharmacother*. 2014;15:23–36.
- Lowsky R, Messner H. Mechanisms and treatment of graft failure. In: Negrin RS, Antin JH, Appelbaum FR, Forman SJ, editors. *Thomas' hematopoietic cell transplantation*, vol. 2(77). 5th ed. New York: Wiley Blackwell; 2016. p. 944–54.
- Madden LM, Hayashi RJ, Ka WC, et al. Long-term follow-up after reduced-intensity conditioning and stem cell transplantation for childhood nonmalignant disorders. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2016;22:1467–72.
- Mahadeo KM, Khazal SJ, Abdel-Azim H, Fitzgerald JC, Taraseviciute A, Bollard CM, et al. Management guidelines for paediatric patients receiving chimeric antigen receptor T cell therapy. *Nat Rev Clin Oncol*. 2019;16(1):45–63.
- Mallhi K, Orchard PJ, Miller WP, Cao Q, Tolar J, Lund TC. Non-myeloablative conditioning for second hematopoietic cell transplantation for graft failure in patients with non-malignant disorders: a prospective study and review of the literature. *Bone Marrow Transplant*. 2017;52(5):726–32.
- Martin P. Documentation of engraftment and characterization of chimerism after hematopoietic cell transplantation. In: Negrin RS, Antin JH, Appelbaum FR, Forman SJ, editors. *Thomas' hematopoietic cell transplantation*, vol. 1(24). 5th ed. New York: Wiley Blackwell; 2016. p. 272–80.
- Mattsson J, Ringdén O, Storb R. Graft failure after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2008;14(Suppl 1):165–70.
- Mitchell R, Nivison-Smith I, Anazodo A, et al. Outcomes of hematopoietic stem cell transplantation in primary immunodeficiency: a report from the Australian and New Zealand Children's Haematology oncology group and the Australasian bone marrow transplant recipient registry. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2013;19:338–43.
- Olsson R, Remberger M, Schaffer M, et al. Graft failure in the modern era of allogeneic hematopoietic SCT. *Bone Marrow Transplant*. 2013;48:537–43.
- Olsson RF, Logan BR, Chaudhury S, et al. Primary graft failure after myeloablative allogeneic hematopoietic cell transplantation for hematologic malignancies. *Leukemia*. 2015;29:1754–62.
- Pai S-Y, Logan BR, Griffith LM, et al. Transplantation outcomes for severe combined immunodeficiency, 2000–2009. *N Engl J Med*. 2014;371:434–46.
- Passweg JR, Zhang M-J, Rocha V, et al. Donor characteristics affecting graft failure, graft-versus-host disease, and survival after unrelated donor transplantation with reduced-intensity conditioning for hematologic malignancies. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2011;17:1855–77.
- Petersdorf EW, Hansen JA, Martin PJ, et al. Major-histocompatibility- complex class I alleles and antigens in hematopoietic-cell transplantation. *N Engl J Med*. 2001;345:1794–800.
- Reisner Y, Hagin D, Martelli MF. Haploidentical hematopoietic transplantation: current status and future perspectives. *Blood*. 2011;118:6006–17.
- Remberger M, Mattsson J, Olsson R, Ringdén O. Second allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a treatment for graft failure. *Clin Transpl*. 2011;25:E68–76.
- Ruggeri A, Labopin M, Sormani MP, et al. Engraftment kinetics and graft failure after single umbilical cord blood transplantation using a myeloablative conditioning regimen. *Haematologica*. 2014;99:1509–15.



- Satwani P, Jin Z, Duffy D, et al. Transplantation-related mortality, graft failure, and survival after reduced-toxicity conditioning and allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in 100 consecutive pediatric recipients. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2013;19:552–61.
- Schmitz N, Beksac M, Hasenclever D, et al. Transplantation of mobilized peripheral blood cells to HLA-identical siblings with standard-risk leukemia. *Blood.* 2002;100:761–7.
- Servais S, Beguin Y, Baron F. Emerging drugs for prevention of graft failure after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Expert Opin Emerg Drugs.* 2013;18:173–92.
- Slavin S, Nagler A, Naparstek E, et al. Nonmyeloablative stem cell transplantation and cell therapy as an alternative to conventional bone marrow transplantation with lethal cytoreduction for the treatment of malignant and nonmalignant hematologic diseases. *Blood.* 1998;91:756–63.
- Spitzer TR. Engraftment syndrome: double-edged sword of hematopoietic cell transplants. *Bone Marrow Transplant.* 2015;50:469–75.
- Sun YQ, Wang Y, Wang FR, Yan CH, Cheng YF, Chen YH, et al. Graft failure in patients with hematological malignancies: a successful salvage with a second transplantation from a different haploidentical donor. *Front Med.* 2021;8:604085.
- Teltschik H-M, Heinzlmann F, Gruhn B, et al. Treatment of graft failure with TNI-based reconditioning and haploidentical stem cells in paediatric patients. *Br J Haematol.* 2016;175(1):115–22. <https://doi.org/10.1111/bjh.14190>.
- Thoele K. Engraftment syndrome in hematopoietic stem cell transplantations. *Clin J Oncol Nurs.* 2014;18:349–54.
- Valcarcel D, Sureda A. Graft failure. In: *The EBMT handbook: hematopoietic stem cell transplantation and cellular therapies.* New York: Springer International Publishing; 2018. p. 307–13.
- Wegener D, Lang P, Paulsen F, Weidner N, Zips D, Ebinger M, et al. Immunosuppressive total nodal irradiation-based reconditioning regimens after graft rejection or graft failure in pediatric patients treated with myeloablative allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2019;104(1):137–43.
- Wilson C, Sylvanus T. Graft failure following allogeneic blood and marrow transplant: evidence-based nursing case study review. *Clin J Oncol Nurs.* 2005;9:151–9.
- Wobma H, Jin Z, Moscoso S, Bhatia M, Broglie L, George D, et al. Risk factors, clinical outcomes, and cost-of-care related to graft failure in pediatric allogeneic hematopoietic cell transplant recipients. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2020;26(7):1318–25.
- Wolff SN. Second hematopoietic stem cell transplantation for the treatment of graft failure, graft rejection or relapse after allogeneic transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2002;29:545–52.
- Yoshimi A, Bader P, Matthes-Martin S, et al. Donor leukocyte infusion after hematopoietic stem cell transplantation in patients with juvenile myelomonocytic leukemia. *Leukemia.* 2005;19:971–7.

**Open Access** Este capítulo tiene licencia conforme a los términos de la licencia internacional Creative Commons Attribution 4.0 (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), que permite el uso, el uso compartido, la adaptación, la distribución y la reproducción en cualquier medio o formato, siempre y cuando se dé el crédito adecuado al autor(es) original(es) y a la fuente, proporcione un enlace a la licencia Creative Commons e indique si se realizaron cambios.

Las imágenes u otros materiales de terceros presentes en este capítulo se incluyen en la licencia de Creative Commons del capítulo, a menos que se indique lo contrario en una mención al material. Si hay material no incluido en la licencia de Creative Commons del capítulo y su uso previsto no está permitido por la normativa legal o excede el uso permitido, deberá obtener el permiso directamente del titular de los derechos de autor.



## Efectos secundarios tardíos y seguimiento a largo plazo

# 15

Michelle Kenyon, John Murray, Barry Quinn,  
Diana Greenfield y Eugenia Trigos

### Resumen

El trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos se realizó con éxito en 1968 y su uso ha crecido significativamente durante las últimas cinco décadas, con un número total que ahora supera los 1,5 millones de pacientes (Niederwieser *et al.*, *Haematologica*. 107:1045-1053, 2022). El TPH es un tratamiento curativo para muchos cánceres hematológicos y otros trastornos. Anualmente se realizan casi 40 000 procedimientos de TPH en toda Europa (Passweg *et al.*, *Bone Marrow Transplant*. 51(6):786–92, 2016), y el número de receptores de trasplante que logran “supervivencia a largo plazo” con secuelas directamente relacionadas con su tratamiento (Majhail *et al.*, *Hematol Oncol Stem Cell Ther* 5(1):1–30, 2012) está aumentando (Penack *et al.*, *Blood Adv* 4:6283–6290, 2020).

Este crecimiento en los supervivientes es el resultado de avances en el conocimiento y la experiencia en el trasplante, mejoras en los esquemas de acondicionamiento, desarrollo en los cuidados de soporte y aumento del número de procedimientos debido a la ampliación de las indicaciones del trasplante.

La causa más frecuente de muerte después del trasplante es la recaída. Sin embargo, incluso sin recaída de la enfermedad, la supervivencia a largo plazo es compleja para muchos, ya que otras causas de mortalidad, como enfermedad de injerto contra receptor (EICR), infección, segunda neoplasia maligna, enfermedad respiratoria y enfermedad cardiovascular (ECV) (Savani *et al.*, *Blood*. 117:3002-9, 2011) resultan difíciles de abordar.

La recuperación después del TPH es difícil y puede durar desde varios meses hasta años. Estas personas son susceptibles de desarrollar secuelas físicas y psicológicas años o décadas después de finalizar el tratamiento, lo que reduce su esperanza de vida y aumenta su morbilidad en comparación con una población ajustada por edad (Socié *et al.*, *N Engl J Med* 341:14-21, 1999). Los supervivientes con efectos secundarios tardíos experimentan una salud física y mental significativamente peor, comunican más necesidades no satisfechas de atención y tienen un uso significativamente mayor de los servicios sanitarios en comparación con los supervivientes sin efectos secundarios tardíos (Treanor *et al.*, *Psychooncology* 22(11):2428–2435, 2013).

Además, a medida que el número de supervivientes continúa creciendo, sus problemas de salud a largo plazo y las necesidades posteriores demandan cada vez más recursos y atención de los servicios de seguimiento a largo plazo. Estos servicios deben ser ágiles y receptivos, desarrollar capacidad para proporcionar conocimiento experto, seguimiento continuo y colaborar

M. Kenyon (✉)  
Department of Haematological Medicine, King's  
College Hospital NHS Foundation Trust,  
Londres, Reino Unido  
Correo electrónico: [michelle.kenyon@nhs.net](mailto:michelle.kenyon@nhs.net)

J. Murray  
Haematology and Transplant Unit, The Christie NHS  
Foundation Trust, Manchester, Reino Unido  
Correo electrónico: [j.murray10@nhs.net](mailto:j.murray10@nhs.net)

B. Quinn  
School of Nursing and Midwifery, Queen's  
University Belfast, Belfast, Reino Unido  
Correo electrónico: [Barry.Quinn@qub.ac.uk](mailto:Barry.Quinn@qub.ac.uk)

D. Greenfield  
Specialised Cancer Services, Sheffield Teaching  
Hospital NHS Foundation Trust, & Department  
of Oncology and Metabolism, The University of  
Sheffield, Sheffield, Reino Unido  
Correo electrónico: [diana.greenfield@nhs.net](mailto:diana.greenfield@nhs.net)

E. Trigos  
Unidad de Trasplante Pediátrico, Hospital  
Universitario y Politécnico La Fe, Valencia, España

© El/los autor(es) 2023

M. Kenyon, A. Babic (eds.), *The European Blood and Marrow Transplantation Textbook for Nurses*,  
[https://doi.org/10.1007/978-3-031-23394-4\\_15](https://doi.org/10.1007/978-3-031-23394-4_15)

289

con los otros servicios de especialistas para obtener asesoramiento cuando sea necesario.

La naturaleza impredecible, compleja y multifactorial de estos efectos secundarios tardíos y a largo plazo en los supervivientes de TPH se traduce en que los pacientes requieren un seguimiento periódico de por vida guiada por protocolos rigurosos. Sin embargo, es importante recordar que incluso utilizando protocolos estandarizados, estos deben ser diferentes para adultos y niños y la atención debe adaptarse a las necesidades de la persona. Y, por último, es necesario tener más en cuenta el creciente número de jóvenes y adultos supervivientes en el seguimiento a largo plazo que han sido tratados en la infancia y han pasado a un seguimiento a largo plazo en la edad adulta.

### Palabras clave

Efectos secundarios tardíos · Supervivencia · Supervivientes · Seguimiento

## 15.1 Principios de atención

La evaluación y el tratamiento guiados por protocolo se incluyen en los estándares actuales de FACT-JACIE (versión 8, 2021), que ha desarrollado el cuidado estándar mediante la recomendación de la evaluación de EICR aguda y crónica en los pacientes, la necesidad de vacunas y los efectos secundarios tardíos postrasplante en los receptores.

*B7.12.54 Debe haber una infraestructura y políticas o procedimientos normalizados de trabajo establecidos para proporcionar un seguimiento a largo plazo adecuado, tratamiento y planes de cuidados.*

*B7.12.1 Debe haber políticas o procedimientos normalizados de trabajo establecidos para los programas de vacunación postrasplante e indicaciones*

*B7.12.2 Debe haber políticas y procedimientos normalizados de trabajo para el seguimiento por parte de especialistas apropiados de los receptores para la detección de efectos secundarios tardíos de la terapia celular; incluidos, como mínimo:*

*B7.12.2.1 Endocrino y función reproductiva y osteoporosis*

*B7.12.2.2 Factores de riesgo cardiovascular*

*B7.12.2.3 Función respiratoria*

*B7.12.2.4 Insuficiencia renal crónica*

*B7.12.2.5 Neoplasias malignas secundarias*

*B7.12.2.6 Crecimiento y desarrollo de pacientes pediátricos.*

B7.12.3 Debe haber políticas o procedimientos normalizados de trabajo que describen la transición de los receptores pediátricos en seguimiento a largo plazo al seguimiento en adultos, según corresponda.

Un beneficio adicional del seguimiento de los supervivientes a lo largo de toda la vida es la adquisición de conocimiento y comprensión mediante la recopilación y el análisis de datos, lo que a su vez facilita el diseño y la prestación de servicios adecuados que satisfagan mejor las necesidades de los supervivientes futuros.

*Efecto secundario tardío: Un problema de salud que ocurre meses o años después de que se diagnostique una enfermedad o después de que se haya administrado el tratamiento. Los efectos secundarios tardíos pueden estar causados por la enfermedad primaria o su tratamiento y pueden incluir problemas físicos, mentales o sociales y/o cánceres secundarios (ISCT, estándares FACT-JACIE 2021).*

## 15.2 Supervivencia y calidad de vida

Aunque existen muchas definiciones de supervivencia, se acepta ampliamente que un superviviente es cualquier persona que viva después de un diagnóstico de cáncer o “viva con cáncer y más allá de él”.

La supervivencia incluye a “aquellos que están recibiendo tratamiento primario, aquellos que están en remisión después del tratamiento, aquellos que están curados y aquellos con enfermedad activa o avanzada” (DoH 2010).

Al desarrollar e implementar estrategias para mejorar la atención y el apoyo de los supervivientes de TPH, también mejoraremos su calidad de vida y su experiencia en la atención.

Los supervivientes de TPH presentan una amplia variedad de problemas que son perjudiciales para la calidad de vida (CdV) general y que se han notificado en la literatura médica.

Se han notificado necesidades físicas o psicológicas no satisfechas en el 60 % de los supervivientes de cáncer. Más allá del primer año después del TPH, una quinta parte notifica dificultades psicosociales, como fatiga,

reintegración social, finanzas y empleo. Una tercera parte manifiesta preocupación sobre el futuro y su salud (Baker *et al.*, 1999; Andrykowski *et al.*, 2005; Gielissen *et al.*, 2006).

Las finanzas, el empleo y la educación lideran las preocupaciones de los supervivientes. El coste económico del cáncer es un problema personal y social importante; el 92 % de las personas que lo sufren pierden ingresos, lo que afecta negativamente a la CdV en un 40 % (Bieri *et al.*, 2008). Estos se encuentran entre los principales desafíos que obstaculizan significativamente la transición de la supervivencia de los pacientes con cáncer de la fase de tratamiento, a la fase de reintegración y limitan el potencial de crecimiento y satisfacción personales después del TPH. Un estudio más reciente (Hahn *et al.*, 2017) que utilizó la encuesta de necesidades no satisfechas del superviviente (Survivor Unmet Needs Survey, SUNS) en receptores de TPH que acudieron a una consulta de seguimiento a largo plazo entre 2006 y 2012 respalda el hallazgo de estos trabajos anteriores. Las 5 principales necesidades específicas no satisfechas para los pacientes con TPH autólogos fueron la incapacidad de establecer objetivos futuros/planes a largo plazo, los cambios en el aspecto, la falta de atención/mala memoria, la pérdida de confianza en sus capacidades y el pago de facturas domésticas u otras facturas. Para los pacientes con TPH alogénicos, estas 5 necesidades no satisfechas fueron: capacidad para ganar dinero, pagar facturas, sentirse cansado, sentirse deprimido y enfrentarse a las expectativas de los demás de “volver a la normalidad”.

El trabajo y la educación son inmensamente importantes para los supervivientes de cáncer (Snyder *et al.*, 2002) y tienen beneficios para la salud, y las intervenciones que abordan el retorno al trabajo son rentables (Waddell y Burton 2006). Los supervivientes reintegrados tienen más probabilidades de autogestionarse (Richards *et al.*, 2013), realizar una contribución positiva para sí mismos y para la sociedad, depender menos del Estado económicamente y reducir potencialmente los costes sanitarios.

Se han investigado una serie de intervenciones psicológicas y psicosociales, entre las que se incluyen la educación, el ejercicio, el asesoramiento, la terapia cognitiva conductual (TCC) y la psicoterapia, con el objetivo de abordar las preocupaciones de los supervivientes y mejorar la calidad de vida general.

### 15.2.1 Evaluación de la calidad de vida

Hay un nuevo énfasis en la comprensión y el control de las preocupaciones y los resultados de los supervivientes de cáncer mediante el uso rutinario de medidas de resultados notificados por el paciente (PROM) en los servicios de seguimiento. La calidad de vida (CdV) es un criterio de valoración importante después del TPH. Existen herramientas de CdV específicas para el tratamiento y han sido validadas en pacientes que reciben un trasplante de progenitores hematopoyéticos.

Los instrumentos para evaluar la CdV pueden ser generales o específicos de una determinada enfermedad o tratamiento. Existen una serie de herramientas específicas para el cáncer (QLQ-LEU, EORTC SF 36, FACT-G/FACT-BMT) que se pueden ver en publicaciones de estudios a gran escala. A menudo son holísticas y evalúan diferentes dimensiones de bienestar, como la física, emocional, social/familiar y funcional. Muchas de las escalas de uso frecuente, como la EORTC y el FACT, las completa el propio paciente y producen una puntuación numérica a partir de la cual se puede extraer una inferencia sobre la CdV relativa.

Estas evaluaciones holísticas se pueden utilizar para recopilar información sobre personas en momentos determinados durante el tratamiento y la recuperación y también pueden aumentar nuestro conocimiento de nuestros pacientes como grupo o grupos. Los datos de CdV pueden ayudarnos a comprender las diferencias entre los grupos, p. ej., comparando la CdV en hombres frente a mujeres o en receptores haploidénticos frente a los receptores de sangre del cordón.

Las herramientas de evaluación estandarizadas pueden revelar información en determinados grupos o personas que pueden no haber sido previamente identificadas mediante la consulta ambulatoria. Esto puede provocar un aumento de las derivaciones a otros servicios, como asesoramiento, reproducción asistida, disfunción sexual, trabajo social, etc.

A nivel local, este aumento de las derivaciones puede tener implicaciones en los recursos, pero también puede dar lugar a:

- Formalizar las vías de derivación.
- Cultivar el interés y la experiencia en ciertas áreas.

- Desarrollar servicios que satisfagan las necesidades holísticas no satisfechas de los pacientes.

Además, esta información se puede utilizar para:

- Identificar cómo se puede mejorar la calidad de vida de las personas y ayudar a planificar la atención individualizada de los pacientes .
- Evaluar la experiencia del paciente y la calidad de la atención en los servicios individuales.
- Medir los avances en la atención a la supervivencia mediante redes o países.

Este enfoque holístico de la evaluación puede validarse para los pacientes a la vez que identifica de forma individualizada la información y las necesidades de cuidados de soporte. Estas necesidades pueden satisfacerse mediante una conversación con un profesional sanitario, que se apoya en materiales escritos o multimedia y ofrezca indicaciones de cómo acceder a información de calidad y apoyos (tabla 15.1). La siguiente tabla ilustra los problemas más frecuentes identificados a través de la evaluación. Son de naturaleza multidimensional y representan preocupaciones psicológicas, físicas y funcionales.

**Tabla 15.1** Las 10 principales preocupaciones (análisis de 2015 de [www.eHNA/Macmillan.org.uk](http://www.eHNA/Macmillan.org.uk))

1.	Preocupación, miedo o ansiedad
2.	Cansancio, agotamiento o fatiga
3.	Problemas para dormir/pesadillas
4.	Dolor
5.	Comer o tener apetito
6.	Enfado o frustración
7.	Moverse (caminar)
8.	Memoria o concentración
9.	Sofocos/sudoración
10.	Dolor o sequedad en la boca

Consultado en mayo de 2022 en [https://www.macmillan.org.uk/\\_images/using-ehna-data-to-explore-needs\\_tcm9-298084.pdf](https://www.macmillan.org.uk/_images/using-ehna-data-to-explore-needs_tcm9-298084.pdf)

## 15.2.2 Preocupaciones frecuentes después del TPH

### 15.2.2.1 Bienestar físico

La mayoría de los estudios encontraron que los supervivientes notifican la reanudación de las

actividades físicas rutinarias, pero describen un mayor número de problemas médicos (Mosher *et al.*, 2009). La fatiga es una de las preocupaciones notificadas con más frecuencia y muchos pacientes con TPH no están satisfechos con sus niveles de energía muchos años después del tratamiento. Más recientemente, una revisión sistemática (Oberoi *et al.*, 2018) concluyó que la actividad física fue eficaz para reducir la fatiga en los pacientes oncológicos y receptores de TPH y determinar los mejores enfoques para la implantación segura debería ser una prioridad para continuar la investigación.

Además, proporcionar materiales informativos y educación sobre el manejo de la fatiga es un área clave en la que las enfermeras pueden influir positivamente en esta problemática (Anderson *et al.*, 2007; Andorsky *et al.*, 2006).

### 15.2.2.2 Estrés psicológico

Se sabe que entre el 5 y el 19 % de los supervivientes de un TPH presentan síntomas compatibles con el trastorno por estrés postraumático (TEPT). En las personas sin TEPT, cuatro de cada diez pacientes notificaron trastornos psicológicos clínicamente significativos tras una media de 3,4 años postrasplante. El mismo estudio halló que no había diferencias por edad, sexo, tipo de trasplante o tiempo después del trasplante (Rusiewicz *et al.*, 2008). El estudio más reciente de Kuba (Kuba *et al.*, 2017) investigó el sufrimiento específico por cáncer y tratamiento y su impacto sobre los síntomas del trastorno por estrés postraumático (TEPT) en pacientes receptores de un TPH alogénico. Los resultados hacen hincapié en la gran carga de incertidumbre previa al TPH y en el impacto de la incertidumbre y las preocupaciones sobre el aspecto y la sexualidad en la sintomatología del TEPT. Comprender las sutilezas del sufrimiento psicológico de forma más general (p. ej., miedo, culpa, pérdida de control) en pacientes con TPH es imprescindible para optimizar el bienestar psicológico de esta población vulnerable (Amonoo *et al.*, 2020).

### 15.2.2.3 Reincorporación al trabajo

Los supervivientes de un TPH regresan al trabajo a pesar de los continuos síntomas físicos y psicológicos. Una menor edad y mayores niveles de educación se han relacionado con una mayor probabilidad de empleo postrasplante. Aquellos que no logran volver al trabajo tienen un peor funcionamiento físico, cognitivo y social



y notifican más dolor, trastornos del sueño y malestar (Mosher *et al.*, 2009).

Teniendo esto en cuenta, mejorar nuestra comprensión de los problemas relacionados con el trabajo de estos pacientes es muy relevante. Persoon *et al.* (2019) llevaron a cabo un estudio cualitativo para identificar las percepciones laborales de los supervivientes de TPH; barreras y facilitadores de la reincorporación al trabajo; y posibles soluciones para mejorar la incorporación al trabajo generando algunas ideas importantes. La incorporación al trabajo se definió a menudo como una trayectoria compleja y prolongada. Las percepciones del trabajo variaron entre los pacientes; la mayoría valoró el trabajo como positivo, pero algunos también notificaron una disminución de la capacidad de trabajo y/o de la importancia. Las barreras percibidas incluyeron la duración del tratamiento y los efectos secundarios, la presencia de enfermedades concomitantes y una mala salud antes del diagnóstico y dificultades para trasladarse al trabajo. Los facilitadores percibidos fueron incentivos económicos, mantenerse en contacto con el lugar de trabajo y el apoyo de otros pacientes y familiares. Las soluciones propuestas para mejorar la reincorporación al trabajo incluyeron hablar sobre la reincorporación al trabajo en el hospital, mejorar la ayuda de la empresa y mejorar el acceso a programas de rehabilitación.

Aunque volver al trabajo o a la educación es importante para los supervivientes, a la hora de guiar a nuestros pacientes es esencial considerar lo siguiente:

- Tipo de trabajo
  - Exigencia física
  - Ambiente
  - Rutina
  - Horas
- Ayuda de la empresa
  - La reincorporación por fases suele ser la forma óptima de permitir que las personas vuelvan a trabajar de forma progresiva.
- Presión económica
  - Muchas personas tienen que volver al trabajo debido a dificultades económicas cada vez mayores.
- Autoestima
  - Algunas personas se sienten “perdidas” sin su identidad laboral y sienten una sensación de urgencia por volver.

#### 15.2.2.4 Sexualidad

Las pruebas indican que la función sexual es una de las preocupaciones más prevalentes y persistentes a largo plazo después del TPH.

A pesar de su prevalencia y la variedad de preocupaciones que se pueden experimentar a lo largo de todo el ciclo de respuesta sexual (El-Jawahri *et al.*, 2018; Majhail 2017) los problemas de sexualidad y de función sexual no se notifican lo suficiente. Se han descrito diversas preocupaciones sexuales, con una tendencia a que las mujeres informen de más problemas que los hombres y las mujeres sigan describiendo más preocupaciones sexuales varios años postrasplante (Mosher *et al.*, 2009). La función sexual suele ser de origen multifactorial con factores endocrinos, mecánicos y psicológicos. En su revisión sobre el TPH y la sexualidad, Thygesen *et al.* (2012) informan de 14 estudios cuantitativos que examinaron la función sexual después del TPH. La disfunción sexual es frecuente después de un TPH tanto autólogo como alogénico. Los que reanudan las relaciones sexuales en el primer año postrasplante tienden a experimentar menos problemas a largo plazo (Jean y Syrjala 2009), pero muchos supervivientes siguen experimentando una disfunción sexual profunda incluso 5-10 años después del TPH (Thygesen *et al.*, 2012). Las parejas de pacientes que se han sometido a un TPH también se ven afectadas negativamente. Poloméni *et al.* (2016) observaron que el 75 % de los pacientes y sus parejas notificaron efectos negativos en su vida sexual, y el 30 % de los pacientes y el 50 % de sus parejas notificaron efectos negativos en su vida familiar.

Más recientemente, Gjørde *et al.* (2022) informaron de su estudio transversal multicéntrico europeo de receptores adultos de TPH alogénico que sobrevivieron >2 años y sus parejas. Se centraron en el funcionamiento sexual después del trasplante y evaluaron si se percibía que había tenido lugar una conversación sobre el funcionamiento sexual entre el equipo del trasplante y el superviviente y la pareja. De los 136 supervivientes y 81 parejas participantes, el 47 % de los hombres y el 65 % de las mujeres supervivientes y el 57 % de los hombres y el 59 % de las parejas de sexo femenino notificaron problemas sexuales clínicamente relevantes. El 62 % de los supervivientes y el 79 % de las parejas notificaron que no se había hablado del funcionamiento sexual con ellos durante el trasplante. El impacto de dicha alta prevalencia



de la disfunción sexual justifica una mayor investigación, pero también estrategias para prevenir y tratar de forma efectiva los problemas sexuales cuando se producen.

### 15.3 Abordar la sexualidad

La sexualidad es un componente importante de la vida de cada persona, independientemente de si se identifican como hombre, mujer o no binario, y es mucho más que el acto físico del coito o la expresión sexual. Un factor clave es no hacer suposiciones sobre la persona o su sexualidad o su elección de expresión sexual. Deje claro a la persona que está dispuesto a ayudarla y apoyarla con cualquier preocupación y pregunta sexual. En un entorno técnico ajetreado, la persona puede estar buscando permiso de aquellos que les cuidan para hablar de estas preocupaciones importantes.

La sexualidad también se refiere a elementos más ocultos, incluyendo cómo las personas se perciben a sí mismas como seres sexuales y la necesidad de ser reconocidos, respetados, tener conexión, apreciados y atendidos por otros (Quinn 2010). Tanto si la persona está en una relación (homosexual o heterosexual), es soltera o disfruta del sexo con una o varias parejas, la mayoría de las personas tendrán necesidades y deseos sexuales a lo largo de su vida (Oskay *et al.*, 2014). Existe el peligro de que, al ver la sexualidad como mera expresión física, el equipo de hematología y de trasplantes no pueda ver que la sexualidad concierne a toda la persona, incluido cómo se relaciona con los demás de forma íntima (Oskay *et al.*, 2014).

Tanto si el paciente es sexualmente activo como si no durante el periodo de tratamiento prolongado, antes, durante y después del trasplante, los pacientes necesitarán apoyo y asesoramiento del equipo que los cuida, sobre cambios sexuales, opciones y preocupaciones. El sexo y la sexualidad se consideran en gran medida un asunto muy privado, y un paciente y/o su pareja pueden ser reacios a hablar sobre sus preocupaciones o cambios inesperados con un miembro del equipo de trasplantes que parece estar ocupado tratando otros aspectos del proceso de tratamiento (Jean y Syrjala 2009, Roth *et al.*, 2010, Mulhall 2008). Es importante que el equipo deje claro que están ahí para ayudar y que se dispone de apoyo. Algunos miembros del equipo del trasplante pueden pensar erróneamente que

una persona que se somete a un trasplante de progenitores hematopoyéticos no estará interesada en el sexo. En realidad, independientemente de lo que está sucediendo en la vida de una persona, todas las personas son seres humanos sexuales (Quinn 2010). Lo que esto significa para cada persona y cómo expresarán esa necesidad a lo largo de los periodos de su vida puede cambiar y desarrollarse.

Para algunas personas, mantener relaciones sexuales con su pareja durante el tratamiento y el proceso de trasplante puede aportar comodidad, tranquilidad y esperanza, entre la incertidumbre y el cambio continuo, mientras que otras no tendrán interés en ser sexualmente activas. Sin embargo, sentirse amado, aceptado y cuidado conforme uno se enfrenta a la incertidumbre del trasplante puede proporcionar un gran consuelo a la persona y a su pareja (Jean y Syrjala 2009; Schover 1997).

En un entorno de hematología o trasplante ajetreado, el equipo puede ayudar a facilitar momentos de privacidad en los que la persona puede estar sola o con su pareja, si esto es lo que desea. El equipo encargado del trasplante que reconoce la importancia de estos momentos íntimos a menudo puede organizar y planificar tratamientos e intervenciones, en momentos menos agudos del proceso de trasplante, con el fin de proporcionar estos momentos o momentos de privacidad. El diagnóstico de cualquier enfermedad grave y los tratamientos y cambios necesarios pueden tener un profundo impacto en la persona y/o la pareja, y afectar a la persona física, emocional, social y espiritualmente (Brandenburg *et al.*, 2010). Las personas pueden beneficiarse de momentos de relajación, terapia de masaje, aromaterapia u otros procedimientos complementarios.

Enfrentarse a la realidad de la infertilidad temporal o permanente y de los múltiples cambios corporales y vitales secundarios a la enfermedad y a los tratamientos puede afectar a la identidad de una persona y a cómo se percibe. Las exigencias físicas y psicológicas de afrontar una enfermedad grave, las exigencias y el contexto del trasplante, pueden interferir en el ciclo de respuesta sexual humana (deseo/interés, excitación, preparación [penetración], orgasmo y resolución, satisfacción). Cualquiera de estos puntos del ciclo de respuesta puede verse afectado, pero pueden ser abordados con sensibilidad por el profesional sanitario (Quinn 2010; Schover 1997).

### 15.3.1 Proporcionar apoyo e información

El equipo puede ayudar con sensibilidad a la persona y a la pareja a través del proceso y los tratamientos del trasplante, teniendo en cuenta el impacto en el ser sexual de la persona. Esto incluye proporcionar información precisa sobre los posibles cambios sexuales que pueden producirse, asesoramiento práctico sobre la elección del tratamiento y las intervenciones y una escucha activa. Muchas preocupaciones sexuales surgidas en el entorno de la hematología y el trasplante pueden ser resueltas o ciertamente reducidas por un miembro del equipo simplemente escuchando las preocupaciones de la persona y sabiendo cómo y dónde acceder a la ayuda práctica y experta, si es necesario (Katz y Dizon 2016; Quinn 2010). Merece la pena considerar el impacto de otras morbilidades coexistentes y los tratamientos necesarios para estas afecciones en la sexualidad de la persona y su capacidad para tener relaciones sexuales.

Al abordar las preocupaciones sexuales, el equipo de trasplante puede ser proactivo a la hora de apoyar a la persona con cambios corporales y preocupaciones psicológicas. Los miembros del equipo que sean conscientes del posible impacto que los tratamientos, el trasplante y los medicamentos complementarios pueden tener en la sexualidad de una persona podrán hablar con ella de forma más sensible, honesta y clara antes de comenzar el tratamiento. Estos problemas deben ser una parte importante de la preparación para el tratamiento y el trasplante (Quinn 2010; Jean y Syrjala 2009).

Enfrentarse a la realidad de la infertilidad temporal o permanente y de los múltiples cambios corporales y vitales secundarios a la enfermedad y a los tratamientos puede afectar a la identidad de una persona y a cómo se percibe. Las exigencias físicas y psicológicas de afrontar una enfermedad grave, las exigencias y el contexto del trasplante, pueden interferir en el ciclo de respuesta sexual humana (deseo/interés, excitación, preparación [penetración], orgasmo y resolución, satisfacción). Cualquiera de estos puntos del ciclo de respuesta puede verse afectado, pero un profesional sanitario puede abordarlos de forma sensible (Quinn 2010; Schover 1997).

### 15.3.2 Abordar las preocupaciones sobre fertilidad

Muchos de los fármacos de quimioterapia utilizados en el entorno de hematología y trasplante pueden afectar a la fertilidad de la persona, incluidos los agentes alquilantes que se sabe que causan la mayoría de los daños, y que provocan infertilidad temporal o permanente. Para muchos pacientes jóvenes, esta puede ser la primera vez que han tenido que considerar la posibilidad de planificar tener hijos, y esto requerirá el apoyo del equipo, la familia y los amigos. Enfrentarse a la posibilidad de ser infértil puede tener un profundo efecto en cómo se siente la persona sobre sí misma y su lugar en el mundo. Se aconsejará a los pacientes que no planifiquen tener hijos durante el tratamiento, ya que los fármacos y las grandes exigencias del tratamiento afectarán al desarrollo del embrión, lo que provocará defectos fetales y aborto espontáneo. Para algunas personas/parejas, puede ser muy doloroso tener que poner en espera sus planes de formar una familia durante el periodo de tratamiento y trasplante.

En ocasiones, una mujer puede descubrir un diagnóstico de cáncer durante su embarazo y se le puede aconsejar que se someta a una interrupción médica porque el embarazo no será viable y/o con el fin de proceder con el tratamiento necesario. Esto puede ser un momento muy difícil para la mujer y su pareja; a veces, el impacto completo de esta pérdida se hace más evidente tras la finalización del tratamiento. El equipo puede estar allí para hablar sobre el impacto del tratamiento y para apoyar y asesorar sobre las posibles opciones disponibles para favorecer la fertilidad (Schover 1997).

En el caso de los hombres, esto puede incluir bancos de esperma y la posibilidad de criopreservación de tejido testicular, generalmente utilizados en pacientes más jóvenes. En el caso de las mujeres, esto puede incluir la criopreservación de embriones u óvulos y la conservación de los ovarios. En algunos casos, la urgencia del tratamiento puede significar que no es posible disponer de opciones para salvar la fertilidad. Durante el proceso del trasplante, el enfoque para todos, incluido el paciente, puede ser tratar la enfermedad, y la realidad de ser infértil se vuelve más importante en los meses y años posteriores al trasplante. Esto puede ser extremadamente difícil para los

pacientes que están iniciando nuevas relaciones y tienen que comunicárselo a su nueva pareja. Esta realidad se puede abordar en consultas de seguimiento tanto en el ámbito hospitalario como extrahospitalario, de modo que se garantice que la persona tenga apoyo al que pueda acceder. Las personas y las parejas pueden necesitar apoyo y asesoramiento sobre sus preocupaciones de haber transmitido o transmitir genes a sus hijos, lo que les predispondría a un mayor riesgo de cáncer (Quinn 2010).

El apoyo puede adoptar la forma de asesoramiento práctico, cómo adaptarse a la alteración de la vida sexual durante el tratamiento, un control adecuado del dolor/los síntomas, un posicionamiento cómodo durante el sexo, la anticoncepción, proporcionar momentos privados, asesoramiento sobre ayudas sexuales y tratamientos médicos o simplemente una oportunidad para hablar sobre preocupaciones y temores (tabla 15.2). El apoyo y la orientación prácticos pueden ayudar a la persona a volver a la actividad sexual después del trasplante o simplemente recuperar la confianza en ser sexualmente expresivo de nuevo.

Se sabe que muchos de los agentes terapéuticos (quimioterapia, terapias dirigidas y radiación) utilizados en el campo de la hematología y el trasplante causan problemas específicos que pueden provocar un menor deseo sexual, sequedad vaginal (que puede causar dolor durante las relaciones sexuales), problemas de erección, dificultad para la eyaculación y el orgasmo (que puede provocar pérdida de confianza y falta de disfrute sexual) (Brandenburg *et al.*, 2010). Algunos fármacos, incluidos los alcaloides de

la vinca y algunas terapias dirigidas, pueden causar daño en el tejido nervioso, lo que da lugar a disfunción eréctil y dificultades de eyaculación y orgasmo. Después de la irradiación corporal total, un pequeño número de pacientes puede experimentar daños en el tejido nervioso, el tejido vascular y el músculo, lo que da lugar a posibles dificultades eréctiles, incluida la incapacidad para lograr o mantener una erección adecuada para la penetración sexual o cambios vaginales, incluida estenosis y/o sequedad que pueden causar dolor durante las relaciones sexuales. Las mujeres pueden beneficiarse de la explicación por parte del equipo del uso de lubricantes vaginales y la dilatación para prevenir la estenosis vaginal.

Es posible que los hombres necesiten apoyo para explorar las opciones de tratamiento en relación con los problemas de erección. Estas complicaciones pueden requerir intervenciones, incluido el asesoramiento sobre medicamentos orales (sildenafil, tadalafilo, vardenafilo), granulados (alprostadil intrauretral) (MUSE), en inyección (alprostadil intracavernoso) y con aparatos (dispositivo de vacío) para abordar la disfunción eréctil (Katz y Dizon 2016).

La hormonoterapia sustitutiva, a menos que esté contraindicada, puede tener un papel junto con la oportunidad de hablar sobre miedos y preocupaciones y/o el apoyo de terapia psicosexual (Brandenburg *et al.*, 2010). Si los pacientes son sexualmente activos durante el tratamiento, el equipo puede aconsejarles que utilicen algún tipo de método de barrera (preservativos masculinos o femeninos, barreras bucales) (Quinn 2010). Esto es para evitar el embarazo y proteger a la pareja del paciente del riesgo mínimo de irritación causada por una pequeña cantidad de agentes de quimioterapia que permanecen en los líquidos corporales, como el semen, la orina y las secreciones rectales y vaginales. Estos métodos de barrera también pueden reducir el riesgo de infección, especialmente si el paciente está en riesgo de neutropenia e inmunosupresión prolongada. Aunque se aconseja a las personas que tomen medidas para prevenir infecciones, rara vez se debe evitar que la persona disfrute de relaciones sexuales con su pareja. Ocasionalmente, el equipo puede tener conocimiento de parejas que ya no duermen en la misma cama por miedo a la contaminación de su pareja; el equipo puede tranquilizar a la pareja de que esto no es necesario y que pueden continuar con su rutina habitual para dormir.

**Tabla 15.2** Proporcionar apoyo (Quinn 2010)

Escuchar con sensibilidad y abordar los miedos
Crear tiempo y privacidad para que las parejas estén solas
Proporcionar un alivio adecuado de los síntomas
Apoyo con los cambios corporales
Animar a las parejas/compañeros sexuales a comunicarse
Consejos sobre juegos preliminares creativos (abrazarse, acariciarse, darse un baño compartido, besarse, masturbación mutua)
Asesoramiento sobre el posicionamiento alternativo
Alternativas a la penetración sexual
Orientación sobre ayudas sexuales (dilatadores, bombas de vacío, consolador, juguetes)
Orientación sobre tratamientos médicos (oral, inyección, gránulos)
Asesoramiento

Pueden surgir otras dificultades sexuales debido a cambios corporales y otros síntomas, como aumento o pérdida de peso, cambios en la piel, enfermedad del injerto contra el receptor, estreñimiento, diarrea, náuseas, fatiga, complicaciones bucales, depresión y ansiedad. La confianza de la persona en ser sexualmente activa puede verse afectada por los cambios corporales no deseados que se producen (Katz y Dizon 2016).

Los síntomas mal controlados, como náuseas, vómitos, estreñimiento, diarrea, pérdida de apetito y cansancio extremo causado por los tratamientos y la enfermedad subyacente, pueden afectar a la persona física y psicológicamente. Evaluar detenidamente y tratar estos síntomas pueden permitir a la persona disfrutar con comodidad de las relaciones sexuales con su pareja (Katz y Dizon 2016).

Algunos de los tratamientos de soporte utilizados en el proceso del trasplante a la vez que se alivian estos síntomas desagradables también pueden dar lugar a dificultades sexuales. El alivio del dolor, incluidos los opiáceos, puede dar lugar a estreñimiento incómodo, cansancio, náuseas y sequedad de las mucosas, lo que provoca que la penetración vaginal/anal sea dolorosa y disfunción eréctil. Algunos medicamentos antieméticos, a pesar de proporcionar el alivio necesario de las náuseas, pueden afectar al funcionamiento eréctil. Aunque los medicamentos ansiolíticos y antidepressivos ayudan con el estrés y la ansiedad, estos medicamentos pueden llevar a un menor deseo sexual y disfunción eréctil (Quinn 2010).

Algunos pacientes estarán en riesgo de hemorragia debido a trombocitopenia y se les debe aconsejar que continúen con su vida sexual si así lo desean, pero que sean conscientes de la reducción de las prácticas con riesgo de traumático durante el sexo, incluidas las relaciones vaginales, orales y anales. El traumatismo localizado puede reducirse mediante un movimiento de empuje más suave durante la penetración o la masturbación. Muchos de los fármacos utilizados en el contexto del trasplante pueden provocar la aparición temprana de la menopausia y los síntomas asociados, lo que puede causar un gran malestar.

La menopausia farmacológicamente inducida médicamente conlleva síntomas no deseados, como sequedad vaginal, cambios de humor, sofocos, baja confianza y, a veces, falta de interés por el sexo. A las mujeres les puede resultar

más difícil lograr un orgasmo satisfactorio (Brandenburg *et al.*, 2010; Jean y Syrjala 2009). Es importante que las mujeres y sus parejas sean conocedoras de estos síntomas, pero también asegurarse de que estos problemas se revisen con sensibilidad durante y después del tratamiento.

Los hombres, las mujeres y las personas no binarias pueden necesitar apoyo y asesoramiento para encontrar formas alternativas de expresarse sexualmente durante y después del trasplante. Aunque las personas pueden tener un menor interés por el sexo durante un periodo de tiempo, su interés por volver a una relación sexualmente activa puede volver en semanas y meses después del trasplante. Las medidas prácticas, incluyendo la colocación estratégica de los dispositivos sanitarios, pueden permitir que se pueda sostener y abrazar a una persona durante una hospitalización prolongada. Estas medidas también incluyen reducir el desorden alrededor de la cama de las personas para que su pareja pueda estar más cerca de ellas y revisar y eliminar de forma crítica cualquier medida innecesaria de control de infecciones que pueda actuar como barrera para las relaciones íntimas. Consejos prácticos sobre cómo tratar con dispositivos sanitarios, incluidos catéteres urinarios y evacuación intestinal y/o vesical antes de tener relaciones sexuales, pueden proporcionar mayor comodidad.

Aunque la persona puede carecer de energía para mantener relaciones sexuales con penetración, puede que quiera probar alternativas como acurrucarse, abrazarse, tumbarse en la cama juntos, aumentar el tiempo de los juegos preliminares, compartir un baño o una ducha juntos y compartir momentos tranquilos y privados juntos. Aunque a veces se pueden pasar por alto las necesidades sexuales de los pacientes en el entorno complejo como es la unidad del trasplante, la capacidad de mantener relaciones íntimas con una pareja podría ser un alivio positivo de algunas de las exigencias que tiene la persona en el proceso de trasplante.

---

## 15.4 Resumen

### 15.4.1 Mayor impacto en la atención a la supervivencia

Los cuidadores comunican altos niveles de angustia emocional (Wulff-Burchfield *et al.*, 2013). Se pueden prolongar los problemas

psicológicos de las que informan los cuidadores. Esto se ve exacerbado por verse alterado su propio estilo de vida y su función; los cuidadores notifican dificultades económicas y a menudo no pueden trabajar durante periodos o tienen que renunciar al trabajo por completo debido a su compromiso con su “función como cuidadores” (Beattie y Lebel 2011). Es importante reconocer estos problemas y ofrecer apoyo a los cuidadores, información e invertir en su preparación para la prestar cuidados para mejorar su experiencia (Winterling *et al.*, 2021).

### 15.4.2 Modelos de seguimiento a largo plazo

Está ampliamente reconocido que los receptores de TPH requieren un seguimiento a largo plazo y una evaluación estructurada para reducir la morbimortalidad demostrada en los que se consideran supervivientes a largo plazo.

Existen directrices claras en torno a los requisitos de evaluación del seguimiento (Majhail *et al.*, 2012), pero hay poca orientación sobre la mejor forma de implementarse en un servicio de efectos secundarios tardíos. Una encuesta de centros de trasplante del Reino Unido identificó que todos tenían un servicio de efectos secundarios tardíos y que la mayoría tenían un procedimiento normalizado de trabajo que esbozaba su proceso, pero que identificaba una amplia variabilidad en casi todos los aspectos de los servicios de efectos secundarios tardíos (Hamblin *et al.*, 2017). En una encuesta de seguimiento realizada en 2019 se identificaron mejoras en el número de centros que tenían consultas de seguimiento a largo plazo específicas y PNT asociados. Sin embargo, había una variación continuada en los programas de vacunación, el acceso al cribado del cáncer y los procesos de auditoría (Dignan *et al.*, 2021).

**Los componentes importantes para la correcta prestación del servicio de seguimiento a largo plazo incluyen:**

- Herramientas de evaluación que incorporan efectos secundarios clínicos y psicosociales tardíos.
- Disponibilidad de una serie de especialistas médicos y sanitarios.
- Acceso a servicios psicológicos.
- Implantación del cribado de segunda neoplasia maligna, p. ej., mamografía y frotis de PAP.

### 15.4.3 Oportunidades para las enfermeras

Las enfermeras desempeñan un papel importante en la prestación y/o coordinación de la atención de los pacientes postrasplantados.

Las enfermeras tienen la oportunidad de:

- Identificar recursos útiles para los pacientes.
- Desarrollar servicios para el paciente postrasplantado.
- Garantizar que la atención satisface las necesidades y preocupaciones de los pacientes.
- Desarrollar funciones innovadoras como profesional individual y como parte de un equipo multidisciplinar más amplio.
- Desarrollar la base de evidencias mediante el liderazgo/la participación en la investigación de la supervivencia.
- Desarrollar formas creativas de trabajar y proporcionar cuidados clínicos y de soporte adecuados.

## 15.5 Complicaciones y vigilancia postrasplante

La estandarización de los protocolos de seguimiento es importante para evitar que las pruebas importantes se pasen por alto o se dupliquen innecesariamente.

### 15.5.1 Segundas neoplasias malignas

Existe un mayor riesgo de desarrollar un segundo tumor sólido postrasplante a los 10 años en un intervalo del 2–6 % Los datos indican que los segundos tumores sólidos se producen con el doble de frecuencia en la población trasplantada en comparación con la población general, con un aumento del triple a los 15 años. Existen varios factores de riesgo que pueden contribuir al desarrollo de un segundo tumor sólido (Curtis *et al.*, 1997; Tichelli *et al.*, 2019):

- Uso de ICT o radioterapia previa
- Enfermedad primaria
- Sexo masculino
- Acondicionamiento previo al trasplante
- La predisposición genética que contribuye al cáncer inicial y a la posterior neoplasia maligna



- Edad más avanzada en el momento del trasplante
- Sexo del donante (M > H)
- Disfunción inmunitaria (agotamiento de linfocitos T, HLA no compatible, TPH alogénico, EICR, terapia inmunosupresora)

Los médicos saben desde hace mucho tiempo que la radiación provoca segundos tumores sólidos con un período latente de aproximadamente 3-5 años antes de desarrollar una neoplasia maligna (Rizzo *et al.*, 2009). El riesgo de cáncer de células no epidermoides es mayor en los pacientes más jóvenes (especialmente en los menores de 30 años) siendo diez veces mayor que en los pacientes no irradiados. Otros cánceres como de mama, tiroides, cerebro, sistema nervioso central, huesos y tejido conjuntivo y el melanoma están relacionados con la exposición a la radiación. El cribado de algunos de estos cánceres está disponible y ayuda en el diagnóstico temprano (Savani *et al.*, 2011).

Todos los pacientes deben inscribirse en programas nacionales de cribado del cáncer de mama, cuello uterino, colon y piel. Se debe prestar especial atención a las mujeres que reciban radiación en el tórax >800 cGy para garantizar que siguen las directrices establecidas para los supervivientes pediátricos. En ellas se establece que el cribado anual mediante mamografía debe comenzar a los 25 años de edad u 8 años después de la exposición, lo que ocurra más tarde. Las mujeres deben someterse a frotis de PAP anualmente hasta tres veces al año, y las personas con EICR deben someterse a pruebas de cribado anualmente. Los pacientes deben tener revisiones dentales al menos cada seis meses y una evaluación de tiroides anual, y si se identifica algún nódulo tiroideo, se deben realizar estudios de imagen y una posible biopsia (Savani *et al.*, 2011).

En el momento del consentimiento inicial para la consulta de trasplante, se debe asesorar a los pacientes sobre los posibles riesgos futuros de una segunda neoplasia maligna. Este es un momento ideal para interactuar con el paciente y ayudarlo a hacer cambios en su estilo de vida que repercutirán en su vida futura. Dejar de fumar, seguir una dieta equilibrada saludable, hacer ejercicio regularmente, reducir el consumo de alcohol y cuidar la piel expuesta al sol tendrán todos efectos beneficiosos.

### 15.5.2 Protocolo de seguimiento postrasplante e investigaciones

Majhail *et al.* han publicado un protocolo de seguimiento postrasplante específico para pacientes trasplantados (2012) en nombre del Centro internacional de investigación sobre trasplante de sangre y médula ósea (Center for International Blood and Marrow Transplant Research) (DeFilipp *et al.*, 2016), la Sociedad Norteamericana de Trasplante de Sangre y Médula Ósea (American Society for Blood and Marrow Transplantation, ASBMT), la Sociedad Europea de Trasplante Hematopoyético (European Group for Blood and Marrow Transplantation, EBMT), el Grupo de trasplante de sangre y médula ósea de Asia-Pacífico (Asia-Pacific Blood and Marrow Transplantation Group, APBMT), la Sociedad de trasplantes de médula ósea de Australia y Nueva Zelanda (Bone Marrow Transplant Society of Australia and New Zealand, BMTSANZ), el Grupo de trasplante de sangre y médula ósea del Mediterráneo Oriental (East Mediterranean Blood and Marrow Transplantation Group, EMBMT) y la Sociedad brasileña de trasplantes de médula ósea (Sociedade Brasileira de Transplante de Medula Ossea, SBTMO).

Estas directrices exhaustivas redactadas por un grupo de expertos se actualizaron por última vez en 2011, se publicaron en 2012 y han sido el pilar principal de la atención de seguimiento a largo plazo en todo el mundo. Proporcionan un consenso para el protocolo de seguimiento postrasplante y las medidas preventivas para los pacientes con trasplante de progenitores autólogo y alogénico que han sobrevivido durante al menos 6 meses después del trasplante. Sin embargo, con los continuos avances en el tratamiento y los cuidados de soporte, el creciente conocimiento y experiencia en esta área, se necesitan guías actualizadas. En el momento de la redacción, hay nuevas directrices en perspectiva y seguirán informando e influyendo en modelos de atención de efectos secundarios tardíos para beneficio de los resultados de los pacientes. También hay versiones para pacientes de las directrices que se pueden encontrar en [www.bethematch.org/patients-and-families/life-after-transplant/](http://www.bethematch.org/patients-and-families/life-after-transplant/) (consultado en mayo de 2022).

Las recomendaciones toman cada sistema y describen la complicación tardía y los factores de riesgo generales para su desarrollo.



**Tabla 15.3** Protocolo de seguimiento y prevención recomendado (Majhail *et al.*, 2012) impresa con permiso de Elsevier Inc

Evaluaciones/prevenición recomendados	6 meses	1 año	Anualmente
<i>Inmunidad</i>			
Profilaxis de organismos encapsulados	2	2	2
Profilaxis del MAP	1	2	2
Pruebas de CMV	2	2	2
Inmunizaciones	1	1	1
<i>Oculares</i>			
Evaluación de los síntomas clínicos oculares	1	1	1
Examen del fondo de ojo	+	1	+
<i>Complicaciones orales</i>			
Evaluación clínica	1	1	1
Evaluación dental	+	1	1
<i>Respiratorios</i>			
Evaluación pulmonar	1	1	1
Evitar fumar	1	1	1
Pruebas de función pulmonar	+	+	+
Radiografía de tórax	+	+	+
<i>Cardiovasculares</i>			
Evaluación de factores de riesgo cardiovasculares	+	1	1
<i>Hígado</i>			
Pruebas de función hepática	1	1	+
Análisis de ferritina sérica		1	+
<i>Riñón</i>			
Monitorización de la presión arterial	1	1	1
Prueba de proteínas en orina	1	1	1
Pruebas de BUN/creatinina	1	1	1
<i>Tejido muscular y conjuntivo</i>			
Evaluación de la debilidad muscular	2	2	2
Recomendaciones sobre actividad física	1	1	1
<i>Esquelético</i>			
Pruebas de densidad ósea (mujeres adultas, todos los receptores de trasplantes alogénicos y pacientes con alto riesgo de pérdida ósea)		1	+
<i>Sistema nervioso</i>			
Evaluación neurológica	+	1	1
Evaluar el desarrollo cognitivo		1	1
<i>Endocrino</i>			
Pruebas de función tiroidea		1	1
Velocidad de crecimiento en niños		1	1
Evaluación de la función gonadal (hombres y mujeres prepuberales)	1	1	1
Evaluación de la función gonadal (mujeres pospuberales)		1	+
Evaluación de la función gonadal (hombres pospuberales)		+	+
<i>Mucocutáneo</i>			
Recomendaciones sobre autoexploración y exposición solar de la piel	1	1	1
Examen ginecológico en mujeres	+	1	1
<i>Segundas neoplasias</i>			
Asesoramiento sobre la vigilancia de segundas neoplasias		1	1
Cribado de segundas neoplasias		1	1
<i>Psicosocial</i>			
Evaluación clínica psicosocial/CdV	1	1	1
Evaluación de la función sexual	1	1	1

Majhail *et al.* (2012)

1 recomendado para todos los pacientes trasplantados, 2 recomendado para cualquier paciente con EICRc activo o inmunosupresión, + reevaluación recomendada para pruebas anómalas en un periodo de tiempo anterior o para nuevos signos/síntomas

Incluyen pruebas de monitorización sugeridas y medidas preventivas que deben llevarse a cabo respaldadas por las evidencias asociadas de ensayos aleatorizados, y si no hay ninguna disponible, de estudios retrospectivos o de la opinión de expertos cuando no existe evidencia (Majhail *et al.*, 2012).

La infección y la revacunación se describen en otras partes de este libro de texto, pero independientemente del tiempo transcurrido desde el trasplante, todas las presentaciones de infección deben investigarse y tratarse de forma exhaustiva y rigurosa. La revacunación debe iniciarse según las directrices de Ljungman *et al.* (2009) ampliamente aceptadas.

Majhail *et al.* (2012) describen con elegancia el seguimiento general que un paciente trasplantado debe recibir en un orden sistemático y que puede aplicarse con bastante facilidad en el entorno clínico. A continuación se muestra la guía de forma concisa. Consulte la tabla 15.3 para ver las directrices del protocolo del seguimiento postrasplante recomendadas y la publicación completa para obtener más detalles.

### 15.5.3 Examen ocular

El examen ocular debe comenzar a los 6 meses y continuar anualmente para la evaluación del síndrome de queratoconjuntivitis seca, cataratas y retinopatía microvascular isquémica. El síndrome seco (vaginitis, piel seca y xerostomía) se da en el 10-40 % de los pacientes.

### 15.5.4 Examen bucal

La cavidad oral puede verse afectada por la enfermedad de injerto contra receptor crónica (EICRc) e, incluso en ausencia de EICRc, requiere una evaluación repetida a partir de los 6 meses, especialmente si hay un signo de xerostomía (sequedad bucal), ya que esto aumenta el riesgo de caries dental. Debe iniciarse inmediatamente una buena higiene bucal y el tratamiento de las infecciones bucales tras su reconocimiento. Existe un mayor riesgo de carcinoma epidermoide bucal secundario en personas con EICRc bucal, y los pacientes deben ser conscientes de que deben plantear sus preocupaciones.

### 15.5.5 Evaluación pulmonar

Los problemas respiratorios incluyen síndrome de bronquiolitis obliterante (BOS), síndrome de neumonía idiopática (también conocido como neumonitis intersticial), neumonía organizada criptogénica (NOC) e infecciones sinopulmonares. Se debe realizar una revisión clínica a los 6 meses y anualmente con exploración física y antecedentes. El asesoramiento con respecto al cese del consumo de tabaco es extremadamente importante. Si el paciente tiene EICR, entonces puede ser adecuado realizar pruebas de función pulmonar y, si hay evidencia de afectación pulmonar, se indica la realización de estudios de imagen, como TAC inspiratoria y espiratoria para el atrapamiento de aire, para excluir el BOS.

### 15.5.6 Pruebas cardiovasculares

La enfermedad cardiovascular es infrecuente en el contexto del trasplante. Se debe realizar una revisión clínica a los 6 meses y anualmente con exploración física, monitorización de la presión arterial y antecedentes. El asesoramiento con respecto a un estilo de vida saludable, hacer ejercicio regularmente, mantener un peso saludable, comer bien y no fumar debe reforzarse en la clínica y estar en línea con las recomendaciones para el público general. Los factores de riesgo como la diabetes, la hipertensión y la dislipidemia se pueden abordar con intervenciones sin medicación, pero algunos pueden requerir tratamiento si este enfoque no tiene éxito. Si surge cualquier preocupación, es posible que se necesiten exploraciones complementarias con ECG y ECO y derivación a cardiología.

### 15.5.7 Complicaciones hepáticas

Se realizan pruebas de función hepática en la mayoría de revisiones clínicas y ayudan a evaluar el inicio de la EICR. Los pacientes con afecciones hepáticas preexistentes como hepatitis B o C deben someterse a un control de la carga viral mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y derivarlos a un hepatólogo o virólogo

para recibir asesoramiento sobre la terapia antiviral en curso. Los niveles séricos de ferritina deben medirse al cabo de 1 año, y aquellos con niveles elevados deben seguirse de forma más estrecha y considerarse para la quelación.

### 15.5.8 Vigilancia renal

La insuficiencia renal es frecuente en el postrasplante, ya que muchos fármacos son nefrotóxicos, como ciclosporina, aminoglucósidos, aciclovir, etc., y la función renal debe comprobarse a los 6 meses y posteriormente cada año. En las personas con insuficiencia renal crónica (IRC), debe considerarse la derivación a nefrología y la evaluación mediante ecografía renal y/o biopsia.

### 15.5.9 Evaluación musculoesquelética

Los pacientes con EICR y especialmente aquellos que reciben corticoesteroides sistémicos pueden tener problemas con la fuerza muscular, la debilidad general y la pérdida funcional. Todos los pacientes deben recibir consejos sobre la realización de ejercicio físico diario. A los pacientes que hayan desarrollado EICR se les debe evaluar para detectar cambios escleróticos y derivarlos a fisioterapia para la intervención activa.

La osteoporosis es frecuente con informes que reflejan una incidencia del 25-50 % a los 18 meses (Majhail *et al.*, 2012). Los pacientes con EICR activo que requieren uso prolongado de corticoesteroides presentan un mayor riesgo. La exploración con DEXA está indicada y se recomienda seguir una dieta y hacer ejercicio para optimizar la densidad mineral ósea y prevenir las caídas. Puede ser necesario administrar suplementos de vitamina D y calcio.

### 15.5.10 Evaluación neurológica

Todos los pacientes deben evaluarse anualmente para detectar signos y síntomas de déficit neurológico como leucoencefalopatía, deterioro cognitivo o neurotoxicidad como consecuencia del uso prolongado de inhibidores de la calcineurina. También se debe examinar cualquier signo o síntoma de neuropatía periférica. Si

se detecta algún déficit durante la evaluación rutinaria, se debe derivar al paciente para estudios de conducción nerviosa o RM según lo indicado por los hallazgos clínicos. Puede ser adecuada la derivación a un neurólogo.

### 15.5.11 Vigilancia endocrina

La disfunción endocrina es frecuente después del trasplante de progenitores. Se recomienda realizar pruebas de la función tiroidea y gonadales al cabo de 1 año y, a continuación, anualmente con sustitución si es necesario. Hasta el 25 % de los pacientes que reciben irradiación corporal total presentarán alguna disfunción tiroidea (Majhail *et al.*, 2012). El fallo gonadal significativo que requiere tratamiento de sustitución hormonal es más frecuente en las mujeres que en los hombres, ya que los ovarios son más sensibles a los efectos de la quimio-radioterapia que los testículos. La disfunción sexual y la evaluación de la función sexual se describen más detalladamente en este capítulo. La disfunción sexual es frecuente, aunque normalmente no se notifica lo suficiente y provoca un deterioro de la calidad de vida (CdV) y problemas de relación.

### 15.5.12 Cribado de segunda neoplasia maligna

Se debe asesorar a todos los pacientes sobre el aumento del riesgo de neoplasias secundarias y aconsejarles que se realicen autoexploraciones frecuentes (exploración cutánea, de mama y testicular) y que notifiquen síntomas detectados inmediatamente. La mediana del tiempo hasta el desarrollo es de 5-6 años después de la terapia, aunque este riesgo continúa aumentando sin llegar a estabilizarse. Los cánceres de todos los órganos están bien descritos, pero las afecciones en la piel, la cavidad oral, el SNC, los huesos, el tiroides y el tejido conjuntivo son más prevalentes. El cribado de mama debe realizarse en las mujeres que reciban irradiación corporal total a los 25 u 8 años de edad tras la exposición, lo que ocurra más tarde, pero no más tarde de 40 años. Deben realizarse frotis de PAP cervicouterino cada 1-3 años (anualmente si hay presencia de EICR) en mujeres de 21 años o más o en los 3 años posteriores al inicio de

la actividad sexual, lo que ocurra primero. Se deben dar consejos a todos los pacientes sobre la exposición al sol, recomendando el uso de protector solar, ropa holgada y un sombrero y gafas cuando estén al aire libre.

### 15.5.13 Evaluación psicológica

Los problemas psicológicos pueden manifestarse de diversas formas en el entorno postrasplante, y los médicos deben estar atentos a signos sutiles y realizar las derivaciones adecuadas. Con frecuencia se observan depresión, ansiedad, fatiga y disfunción psicosexual. Esto a menudo aumenta en la transición de la recuperación del postrasplante inmediato al seguimiento a largo plazo a medida que el paciente se adapta al cambio en el estilo de vida, el empleo y la independencia económica. Las relaciones con la familia y los amigos pueden cambiar, lo que provoca situaciones angustiosas. La adopción de un enfoque estandarizado para la evaluación psicosocial utilizando herramientas validadas puede ser útil para ofrecer validación y tiempo de conversación para los pacientes que experimentan secuelas psicosociales. El médico debe mantener un nivel bajo de sospecha para la detección de signos precoces de sufrimiento psicológico durante el seguimiento.

### 15.5.14 Preocupaciones sobre la fertilidad

La fertilidad se pierde a menudo debido a las altas dosis de los tratamientos, aunque no en todos los casos. Se debe asesorar a los pacientes minuciosamente sobre el sexo seguro en mujeres en edad fértil. Las personas que se planteen quedarse embarazadas deben ser derivadas a servicios especializados para recibir asesoramiento y supervisión.

### 15.5.15 Resumen

No existe un instrumento estándar que guíe la atención del seguimiento postrasplante que se aplique a todos los pacientes que se hayan sometido a un trasplante de progenitores

hematopoyéticos. Cada paciente es una persona y, como tal, es necesario generar un plan individualizado. Las grandes instituciones han publicado directrices, como las directrices de SLP del Centro de Investigación Oncológica Fred Hutchinson, las directrices de supervivencia a largo plazo del Programa Nacional de Donantes de Médula ósea Be The Match, el Plan de Atención de Livestrong y el Pasaporte para la Curación, por nombrar algunas.

El mensaje clave es que la evaluación precoz estandarizada conduce a una detección y tratamiento precoz o a un aumento de la monitorización, aunque no está totalmente demostrado que esto conduzca a mejores resultados. El papel de todos los profesionales sanitarios es concienciar sobre los posibles efectos secundarios de las terapias de altas dosis y garantizar una atención adecuada y apropiada de los supervivientes. Capacitar a los pacientes para que participen en su propio plan de seguimiento a largo plazo es primordial. El hecho de contar con la "aceptación" del paciente ayudará a garantizar que permanece alerta ante cambios sutiles y a acudir a las citas de seguimiento. Tienen un interés personal y es menos probable que se olviden de que necesitan determinadas pruebas de seguimiento si reciben formación sobre la importancia de la evaluación en la consulta de seguimiento a largo plazo.

Tener un plan de atención o resumen de tratamiento por escrito que detalle las quimioterapias, la radiación y los efectos secundarios experimentados, con fechas futuras para el seguimiento, es ideal y puede basarse en cualquiera de los materiales publicados enumerados anteriormente. Eduque al paciente y a su familia sobre lo que se puede esperar y cuándo, permítales convertirse en un participante activo en su propio cuidado postrasplante y proporcione apoyo continuo para ayudar a nuestros pacientes a navegar por las aguas potencialmente tormentosas que tienen por delante.

---

## 15.6 Síndrome metabólico

Además de las secuelas más conocidas después del TPH, el síndrome metabólico (SM) es de particular importancia debido al conjunto de factores de riesgo cardiovascular que aumentan el riesgo de enfermedad cardiovascular, diabetes mellitus

**Tabla 15.4** Protocolo de evaluación para el síndrome metabólico (DeFilipp et al., 2016)

Directrices de evaluación para los factores de riesgo de síndrome metabólico y cardiovasculares para pacientes adultos y pediátricos entre la población general y los supervivientes de TCH			
	Supervivientes adultos de TCH a largo plazo	Población pediátrica general	Pediátrico supervivientes de TCH a largo plazo
	Población adulta general ( <a href="http://www.uspreventiveservicestaskforce.org/">http://www.uspreventiveservicestaskforce.org/</a> )	Supervivientes adultos de TCH a largo plazo Majhail et al.	Población pediátrica general ( <a href="http://www.nhlbi.nih.gov/">http://www.nhlbi.nih.gov/</a> )
Peso, estatura e IMC	Evaluación del peso y el IMC en todos los adultos (sin recomendación específica para el intervalo de evaluación)	Sin recomendaciones específicas	Peso, estatura e IMC evaluación después de los 2 años de edad (sin intervalo de evaluación especificado)
Dislipidemia	Para las personas con mayor riesgo de cardiopatía coronaria, las evaluaciones deben comenzar a los 20 años.  El intervalo para la evaluación debe ser más corto para las personas que tienen niveles lipídicos cercanos a los que justifican tratamiento, e intervalos más largos para aquellos que no presentan un mayor riesgo y que han tenido niveles lipídicos repetidamente normales	Evaluación del perfil lipídico cada 5 años en hombres $\geq 35$ años y mujeres $\geq 45$ años  La evaluación debe comenzar a los 20 años para cualquier persona con mayor riesgo (fumadores, DM, HTA, IMC $\geq 30$ kg/m <sup>2</sup> y antecedentes familiares de cardiopatía antes de los 50 años de edad para familiares varones o antes de los 60 años para familiares mujeres)	Perfil lipídico entre 9 y 11 años de edad o antes en caso de antecedentes familiares  Perfil lipídico al menos cada 5 años; si es anómalo, evaluación anual
Presión arterial	Evaluación de la presión arterial cada 3-5 años en adultos de edad 18-39 años con presión arterial normal (<130/85 mmHg) que no tienen otros factores de riesgo  Evaluación anual de la presión arterial en adultos $\geq 40$ años y para aquellos que tienen un mayor riesgo de hipertensión arterial (presión arterial de 130 a 139/85 a 89 mmHg, aquellos que tienen sobrepeso u obesidad y afroamericanos)	Toma de la presión arterial al menos cada 2 años	Presión arterial evaluación anual después de los 3 años de edad, ajustada en función de la edad/sexo/estatura  Presión arterial evaluación en cada visita y al menos anualmente
Hiper glucemia	Prueba de glucosa en sangre anómala (HbA1C, glucosa plasmática en ayunas o prueba de tolerancia oral a la glucosa) cada 3 años en adultos de entre 40 y 70 años con sobrepeso u obesidad	Evaluación de DM de tipo 2 cada 3 años en adultos $\geq 45$ años de edad o en personas con presión arterial alta sostenida ( $> 135/80$ mmHg)	Glucosa en ayunas cada 2 años después de la edad de 10 años en niños con sobrepeso con otros factores de riesgo  Glucosa en ayunas al menos cada 5 años; si es anómalo, evaluación anual

Reproducido con permiso de Elsevier: Biology of Blood and Marrow Transplantation, 22(8), 1493-1503; doi: 10.1016/j.bbmt.2016.05.007, copyright 2016.

Reproducido con permiso del Nature Publishing Group: Bone Marrow Transplantation, 52(2), 173-182; doi: 10.1038/bmt.2016.203, copyright 2016.

IMC índice de masa corporal, DM diabetes mellitus, HbA1C hemoglobina A1C, TPH trasplante de progenitores hematopoyéticos, HTA hipertensión

y mortalidad por cualquier causa. El síndrome metabólico (SM) normalmente se define como una agrupación de cinco factores, incluyendo (1) hiperglucemia, (2) hipertrigliceridemia, (3) colesterol de lipoproteínas de alta densidad (HDL) bajo, (4) hipertensión, (5) obesidad (medida por el perímetro de la cintura alta) [International Diabetes Federation, Alberti KGMM, *et al.* Alberti *et al.* 2009]. Los supervivientes a largo plazo del TPH tienen un riesgo considerable de desarrollar SM y enfermedad cardiovascular posterior.

De hecho, un estudio transversal, multicéntrico y no intervencionista de la EBMT en 453 pacientes adultos con TPH que sobrevivieron un mínimo de 2 años postrasplante que acudían de rutina a consultas de seguimiento postrasplante y/o de efectos secundarios tardíos en 9 centros (Greenfield *et al.*, 2021) halló que la prevalencia general del SM era del 37,5 %, lo que aumentó al 53 % en pacientes >50 años de edad en seguimiento. En este estudio, no se observaron diferencias en las tasas de SM entre los supervivientes de TCH autólogo y alogénico, ni en ninguna relación con la enfermedad del injerto contra el receptor (EICR) o el tratamiento inmunosupresor actual. Además, hubo una incidencia significativamente mayor de acontecimientos cardiovasculares (ACV, definida como accidente cerebrovascular, cardiopatía coronaria o vasculopatía periférica) en las personas con SM que en las personas sin SM (26,7 % frente al 9 %,  $p < 0,001$ , OR 3,69, IC del 95 % 2,09-6,54,  $p < 0,001$ ) y, según lo esperado, la puntuación de SM y de ACV estaba relacionada con la edad.

Se ha desarrollado una serie de recomendaciones (tabla 15.4) (DeFilipp *et al.*, 2016) para ayudar a los clínicos a proporcionar una evaluación y atención preventiva para el SM y la enfermedad cardiovascular entre los receptores de TPH. Además, se debe advertir a todos los supervivientes de TPH de los riesgos de SM y se les debe animar a que se sometan a las evaluaciones recomendadas en función de su predisposición y factores de riesgo en curso.

## 15.7 Adherencia en el seguimiento a largo plazo

Los problemas de adherencia son frecuentes en los supervivientes de TPH. La adherencia describe hasta qué punto los supervivientes siguen las

recomendaciones médicas. La adherencia no se limita exclusivamente a la medicación, sino que abarca todos los comportamientos relacionados con la salud que recomiendan los profesionales sanitarios (Eeltink y Kisch 2021).

Las causas de la falta de adherencia a menudo están fuera del control del paciente, con la adopción de comportamientos poco saludables influenciados por múltiples factores que interactúan. Entre los mencionados en la literatura científica se encuentran el malestar físico del paciente, los malentendidos y la incertidumbre sobre las ventajas de la medicación o la monitorización, una comunicación deficiente con respecto al diagnóstico y la pauta de tratamiento y la información inadecuada sobre la enfermedad en general y los efectos secundarios de la enfermedad y su tratamiento en particular.

*Cinco factores de cumplimiento* (OMS 2003):

1. Sistema sanitario
2. Socioeconómico
3. Estado de salud
4. Tratamiento
5. Paciente

1. Sistema sanitario

Una relación basada en una asociación entre el paciente, sus familiares y el médico tratante mejora el cumplimiento terapéutico (Russmann *et al.*, 2010). El diálogo, la relación, la confianza y la información mutua insuficientes e inadecuados entre el médico, el paciente y el familiar se citan como las causas más importantes de la falta de adherencia.

Una atención deficiente en la educación del paciente con respecto a los beneficios y riesgos de la medicación, los efectos secundarios y la dosificación correcta puede dar lugar a una disminución de la calidad de vida, consultas más frecuentes y posibles reingresos hospitalarios. En términos generales y más allá de la mera adherencia a la medicación, un enfoque sobre educación y apoyo de todo el equipo facilita el desarrollo de estrategias conjuntas que aumentan la probabilidad de adherencia.

2. Socioeconómico

Las barreras con respecto a la adherencia pueden girar en torno a la falta de recursos, tanto económicos del paciente como en el nivel de conocimientos clínicos y experiencia y de las instalaciones médicas disponibles.



El coste económico del cáncer desempeña un papel importante en la adherencia terapéutica. Muchos pacientes necesitan recorrer distancias considerables para acceder al tratamiento o la atención con un coste personal considerable. Además, la mayoría de los pacientes y muchos de sus cuidadores no pueden trabajar durante el tratamiento y durante muchos meses después del mismo, lo que provoca una pérdida de ingresos y una falta de estabilidad económica.

La disponibilidad de servicios de apoyo social es otro factor potente, especialmente en pacientes abrumados por múltiples necesidades apremiantes.

### 3. Estado de salud

Los síntomas como náuseas, vómitos, dolor, estreñimiento y fatiga desempeñan un papel importante en la capacidad de una persona para manejar la medicación y seguir un ciclo de tratamiento con un grado de fiabilidad. Una elevada carga de síntomas u otras alteraciones físicas tiene un impacto similar en la asistencia y la capacidad para adoptar estrategias de comportamiento saludables.

La progresión de la enfermedad y el deterioro de la salud pueden interferir en la capacidad física para gestionar el tratamiento y también en la disposición a continuar con el mismo.

### 4. Tratamiento

Los factores relacionados con la terapia se refieren a la pauta de tratamiento y al proceso de tomar la medicación de acuerdo con la pauta. Trabajar para optimizar la adherencia requiere precisión y concentración, y la capacidad de seguir instrucciones específicas en torno al momento de la administración. A menudo, una planificación cuidadosa del programa de tratamiento diario aumentará la capacidad del paciente para seguir el plan de tratamiento con precisión.

La frecuencia de toma del fármaco, el olor, los efectos secundarios y la experiencia previa con la terapia pueden afectar y dificultar la adherencia (Lee *et al.*, 1992).

### 5. Paciente

La actitud del paciente hacia su enfermedad y tratamiento son factores importantes. Su red de apoyo, recursos, conocimiento de la enfermedad, creencias sobre la salud y expectativas son fundamentales para el grado de seguimiento del tratamiento

El sufrimiento psicológico u otros factores psicológicos también pueden ser una causa, que a menudo requiere intervención y apoyo profesionales.

Para muchos, una simple falta de comprensión de la importancia del tratamiento o la evaluación periódica es la causa de la escasa adherencia o asistencia. Otras personas temen que las revisiones anuales puedan revelar patología maligna que preferirían ignorar.

---

## 15.8 Inmunizaciones tras el trasplante de progenitores hematopoyéticos

El trasplante de progenitores hematopoyéticos y los receptores de CAR-T pierden su inmunidad preexistente frente a enfermedades que se pueden prevenir con vacunas en semanas, y presentan un mayor riesgo de morbimortalidad (Kamboj y Shah 2019). Por lo tanto, todos los receptores de trasplante de progenitores hematopoyéticos y CAR-T deben volver a vacunarse de forma programada una vez que la inmunidad de los linfocitos T y B se haya recuperado lo suficiente.

Las tablas 15.5 y 15.6 describen las directrices actualizadas de la ECIL de 2017 para la vacunación de receptores de trasplante de progenitores hematopoyéticos (Cordonnier *et al.*, 2019).

Para aquellos pacientes que desarrollen enfermedad de injerto contra receptor (EICR), es probable que se pierda toda la función inmunitaria y la protección. Cordonnier *et al.* (2019) reconocen la dificultad de un mayor riesgo de infección y la protección que ofrecen las vacunas, pero es posible que estas no sean eficaces si se utilizan demasiado pronto en este grupo de pacientes. Hay pocos datos y la recomendación es seguir el mismo calendario de revacunación, pero abogar por medir los niveles de anticuerpos antes y después de la vacuna para determinar el nivel de cobertura que se ha logrado y la necesidad de cualquier refuerzo.

Los miembros de la familia deben seguir recibiendo todas sus vacunas habituales para ayudar a evitar la transmisión de infecciones al paciente (Cordonnier *et al.*, 2019).

**Tabla 15.5** Recomendaciones de ECIL 7 para la vacunación de receptores de trasplante de progenitores hematopoyéticos con vacunas inactivadas, página 202

	Recomendación y (gradación) en el TPH alogénico	Recomendación y clasificación en TPH autólogo	Especificidades pediátricas
PCV13*	A partir de 3 meses después del trasplante, se recomiendan tres dosis de PCV13 (0 vacunas conjugadas de espectro más amplio posteriores) a intervalos de 1 mes (A I); en caso de EICR crónica, teniendo en cuenta la baja respuesta a PPSV23, se recomienda una dosis adicional de PCV en lugar de una dosis de PPSV23 6 meses después de administrar la tercera dosis de PCV (B II u).	La misma pauta inicial que para el TPH alogénico: tres dosis de PCV13 administradas desde 3 meses después del trasplante a intervalos de 1 mes (A I).	Se recomienda la misma pauta en niños y adultos; los niños con trasplantes suelen tener una respuesta similar a la de los niños sanos, <sup>23</sup> y responden mejor que los adultos, pero a menudo desarrollan fiebre relacionada con la vacuna y reacciones locales. <sup>24</sup>
PPSV23*	12 meses después del procedimiento, si el paciente no tiene EICR crónica que requiera tratamiento inmunosupresor, se recomienda una dosis de PPSV23, no antes de 8 semanas después de la última PCV (B I).	Una dosis de PPSV23 12 meses después del trasplante y no antes de 8 semanas después de la última PCV (B I).	Se recomienda la misma pauta para niños y adultos.
Vacuna Hib*	A partir de los 3 meses posteriores al trasplante se recomiendan tres dosis a intervalos de 1 mes (B II r); no hay preferencia sobre el tipo de vacuna (conjugada con la proteína tetánica o la proteína difterica). De forma alternativa, para reducir el número total de dosis de la vacuna, administre tres dosis de una vacuna combinada contra la difteria-tétanos-tosferina-Hib desde 6 meses después del trasplante (B II r).	Misma recomendación y misma clasificación que para el TPH alogénico.	Se recomienda la misma pauta para niños y adultos; los niños normalmente responden mejor que los adultos. <sup>6</sup>
Vacunas contra <i>Neisseria meningitidis</i> *	A partir de los 6 meses posteriores al trasplante, al menos dos dosis de una vacuna monovalente o tetravalente C (B II u) y una vacuna meningocócica B (B III), de acuerdo con las recomendaciones del país para una edad determinada y especialmente para grupos de riesgo como estudiantes que viven en instalaciones, viajeros o soldados.	Misma recomendación y misma clasificación que para el TPH alogénico.	Se recomienda la misma pauta para niños y adultos; los niños y adolescentes son la población principal en riesgo.
Vacuna contra el tétanos y la difteria*	A partir de los 6 meses posteriores al trasplante, tres dosis a intervalos de 1-2 meses (B II u); las vacunas DT deben preferirse frente a las vacunas Td tanto en niños como en adultos (C III); las dosis de refuerzo deben administrarse de acuerdo con las recomendaciones del país.	Misma recomendación y misma clasificación que para el TPH alogénico.	Se recomienda la misma pauta para niños y adultos; los niños y adolescentes son la población principal en riesgo.
Vacuna acelarular contra la tosferina *	Se debe considerar añadir tosferina toxoide a la vacuna contra la difteria y el tétanos, tres dosis a intervalos de 1-2 meses (C III); aunque no existe un estudio específico con DTaP en receptores adultos de TPH, teniendo en cuenta la mala respuesta a la DTPa, la DTaP que contiene una dosis más alta de tosferina toxoide III que la DTPa, debe ser la preferida tanto en niños como en adultos (C III).	Misma recomendación y misma clasificación que para el TPH alogénico.	Se recomienda el mismo calendario para niños y adultos; los niños con TPH no vacunados previamente deben vacunarse lo antes posible; los niños parecen responder mejor que los adultos.
Vacuna antigripal inactivada VAI†	A partir de los 6 meses después del trasplante, se debe administrar una dosis estacional de VAI anualmente al inicio de la temporada de gripe, después de los primeros años tras el trasplante, y al menos hasta 6 meses después de dejar de tomar cualquier inmunosupresor y siempre que se considere que el paciente está inmunodeprimido (A II r) o es de por vida (B II r); podría considerarse una segunda dosis administrada 3-4 semanas después de la primera en pacientes con EICR grave o recuentos bajos de linfocitos (B II r); en el marco de un brote en la comunidad, la VAI puede administrarse 3 meses después del trasplante, en cuyo caso, es probable que una segunda dosis administrada 3-4 semanas después sea beneficiosa (B II r).	A partir de los 6 meses: VAI estacional anual, 1 dosis, al inicio de la temporada de gripe, al menos mientras se considere que el paciente está inmunodeprimido (B II r); en el contexto de un brote comunitario, la VAI puede administrarse 3 meses después del trasplante, en cuyo caso, es probable que una segunda dosis administrada 3-4 semanas después sea beneficiosa (B II r).	Los niños de 6 meses a 8 años que reciban VAI por primera vez después del trasplante deben recibir una segunda dosis al menos 4 semanas después de la primera dosis (B II r); en el caso de niños mayores de 9 años, se podría considerar una segunda dosis de la vacuna después de 3-4 semanas en pacientes con EICR grave o recuentos bajos de linfocitos (B II r).
IPV	De 6 a 12 meses: se recomienda administrar tres dosis de IPV a intervalos de 1-2 meses (B II u); las dosis de refuerzo deben administrarse de acuerdo con las recomendaciones del país.	Misma recomendación y clasificación que para el TPH alogénico.	Se recomienda la misma pauta para niños y adultos; los niños normalmente responden mejor que los adultos; sin embargo, debido a un mayor riesgo de perder la inmunidad a la polio en los años posteriores a la vacunación inicial para los pacientes trasplantados antes de los 10 años de edad, recomendamos una evaluación regular de los títulos de anticuerpos antipolio para evaluar que persista la inmunidad y considerar la posibilidad de administrar refuerzos.
Vacuna del VHB*	Antes del trasplante, los pacientes que sean negativos para todos los marcadores del VHB a los que se haya trasplantado de un donante positivo para anti-HBc deben ser vacunados si es posible (B II u) y además podrían recibir inmunoglobulinas anti-VHB; 6 meses después del trasplante, los pacientes que dieron negativo para VHB antes del trasplante y los pacientes que fueron vacunados antes del trasplante pero perdieron su inmunidad a los 6 meses deben ser vacunados según la recomendación del país (6-12 meses después del trasplante, se deben administrar 3 dosis, con 0, 1 y 6 meses de diferencia) (B II t); los pacientes infectados por el VHB antes del TPH (negativos para AgHBs y positivos para anti-HBc) deben evaluarse regularmente para determinar las concentraciones de anticuerpos anti-HBs y deben vacunarse si tienen títulos no protectores (B III); si los títulos de anti-HB son <10 mIU/ml 1-2 meses después de la serie inicial de tres dosis de la vacuna, se debe considerar una serie adicional de tres dosis.	6 meses después del trasplante: los pacientes que dieron negativo para el VHB antes del trasplante y los pacientes que fueron vacunados antes del trasplante pero perdieron su inmunidad después de 6 meses deben ser vacunados de acuerdo con la recomendación del país y la edad (de 6 a 12 meses después del trasplante, se deben administrar 3 dosis, con 0, 1 y 6 meses de diferencia) (B II t); a los pacientes infectados con VHB antes del TPH (negativo para HBsAg y positivo para anti-HBc) se les deben evaluar regularmente los títulos de anticuerpos anti-HBs y vacunarse si tienen títulos no protectores (B III); si los títulos de anti-HB son <10 mIU/ml 1-2 meses después de la serie inicial de tres dosis de la vacuna, se debe considerar una serie adicional de tres dosis.	Se recomienda la misma pauta para niños y adultos, excepto que los niños deben recibir una dosis pediátrica estándar (10 µg) de la vacuna y los adolescentes deben recibir 20 µg de la vacuna de acuerdo con el resumen de las características del producto de cada vacuna.
Vacuna del VHB*	Se deben seguir las recomendaciones de 6-12 meses después del trasplante para la población general de cada país (B II u).	Misma recomendación y clasificación que para el TPH alogénico	Seguir las recomendaciones de edad para la población general en cada país.

aP = vacuna acelarular. EICR = enfermedad de injerto contra receptor. TPH = trasplante de progenitores hematopoyéticos. PCV13 = vacuna antineumocócica conjugada 13-valente. PPSV23 = vacuna antineumocócica de polisacáridos 23-valente. VPH = virus del papiloma humano. VIP = vacuna inactivada contra la poliomielitis. VHB = virus de la hepatitis B. Hib = *Haemophilus influenzae* tipo b. VAI = Vacuna antigripal inactivada. Vacunas DT = vacunas contra la difteria y el tétanos que contienen dosis altas de toxoide difterico. Vacunas Td = vacunas contra la difteria y el tétanos que contienen dosis bajas de toxoide difterico. \*Directrices propuestas sobre la base de los criterios de valoración analíticos. †Directrices propuestas sobre la base de los criterios de valoración clínicos. Para ver el sistema de clasificación de la medicina basado en la evidencia (A I, A II r, B I, B III, B II u, B II t, B II r, C III), véase el apéndice.

### 15.8.1 Consideraciones sobre CAR-T

En 2019 se redactaron recomendaciones de buenas prácticas para adultos y niños que se sometieron a terapia con células CAR-T por

parte de la EBMT y JACIE. Las directrices se actualizaron en 2021 y actualmente están en imprenta. La revacunación de este grupo de pacientes aún no se ha entendido por completo. Existe consenso sobre que la vacunación puede

**Tabla 15.6** Recomendaciones de ECIL 7 para la vacunación de receptores de trasplante de progenitores hematopoyéticos con vacunas vivas atenuadas, página 206

	Recomendación y (gradación) en el TPH alogénico	Recomendación y clasificación para TPH autólogo	Especificidades pediátricas
VVAV†‡	La VVAV está contraindicada en los receptores de TPH con EICR activa, una recaída de la enfermedad subyacente, o inmunosupresión en curso (D III); al menos 24 meses después del trasplante, se puede considerar una dosis de VVAV en pacientes adultos seronegativos para el VVZ sin EICR, sin inmunosupresión, sin recidiva de la enfermedad subyacente, y ningún tratamiento con inmunoglobulinas durante los meses anteriores‡ (B II r); podría considerarse añadir una segunda dosis en pacientes adultos seronegativos antes del TPH o sin antecedentes de infección por VVZ.	La misma recomendación que después de un TPH alogénico.	Se pueden considerar dos dosis (en lugar de una dosis en adultos) de VVAV en niños que cumplan los mismos criterios de imitación que los adultos (B II r); se deben seguir las recomendaciones específicas de la ficha técnica durante el tiempo entre la administración de las dos dosis.
LAVT zóster†	No recomendado (D III)	No recomendado (D III)	No recomendado (D III)
SRP§	Desde 24 meses después del TPH, a los receptores se les deben analizar los títulos de anticuerpos de SRP (B II u); considerar la vacunación solo en pacientes sin EICR, sin inmunosupresión, sin recaída de la enfermedad subyacente, y tratamiento con inmunoglobulinas durante los meses anteriores; los pacientes seronegativos para sarampión deben recibir una dosis de SRP (B II u); los receptores de TPH que son mujeres, seronegativas para rubéola, y en edad fértil deben recibir una dosis de SRP con las mismas precauciones (C II u); en caso de brote de sarampión, la vacunación con SRP podría considerarse 12 meses después del trasplante en pacientes con inmunosupresión de bajo grado (C III).	La misma recomendación que después de un TPH alogénico.	Debido a una menor respuesta en niños, se deben considerar dos dosis en niños, frente a una en adultos, con al menos 4 semanas de diferencia.
Fiebre amarilla§	La vacuna contra la fiebre amarilla debe considerarse con precaución y solo debe administrarse a pacientes sin EICR activa y sin fármacos inmunosupresores, y si el paciente no puede evitar viajar a la zona endémica antes (DIII) o desde 24 meses (CIII) después del procedimiento.	La vacuna contra la fiebre amarilla debe considerarse con precaución si el paciente no puede evitar viajar a un área endémica antes (DIII) o desde 24 meses (CIII) después del procedimiento antes (DIII) o desde 24 meses (CIII) después del procedimiento.	Aunque no hay datos en niños, se recomienda la misma pauta para niños y adultos.

TPH = trasplante de progenitores hematopoyéticos. VVAV = vacuna viva atenuada contra la varicela. VVA = vacuna viva atenuada. EICR = enfermedad de injerto contra receptor. VVZ = virus de varicela-zóster. SRP = sarampión, rubeola, paperas. †Directrices propuestas sobre la base de los criterios de valoración analíticos. ‡Todas las VVA están contraindicadas siempre que se considere que el paciente está gravemente inmunodeprimido. §El intervalo entre la última administración de inmunoglobulinas y la administración de una vacuna viva atenuada de SRP o varicela debe ser de al menos 3 meses, idealmente entre 8 y 11 meses. Para ver el sistema de clasificación de la medicina basado en la evidencia (B II u, B II r, C II u, C III, D III), véase el apéndice. §(Directrices propuestas sobre la base de los criterios de valoración clínicos).

ofrecer beneficios y que debe seguirse la de los pacientes trasplantados, pero debe estar en consonancia con las directrices nacionales y el riesgo individual de los pacientes (Yakoub-Agha *et al.*, 2019).

### 15.8.2 COVID-19

Las directrices para los pacientes postrasplante y CAR-T pueden variar según el país; siga las directrices nacionales. El consejo para el Reino Unido del Comité Conjunto sobre Vacunación e Inmunización (Joint Committee on Vaccination and Immunisation) y con el apoyo de BSBMTCT indica que los pacientes vacunados antes de CAR-T o el trasplante deben volver a vacunarse con 3 dosis principales. Las vacunas deben administrarse de 2 a 6 meses después en el caso del trasplante y de 3 a 6 meses después en el caso de CAR-T. La pauta posológica se puede encontrar en: <https://www.gov.uk/government/publications/third-primary-covid-19-vaccine->

[dose-for-people-who-are-immunosuppressed-jcvi-advice/joint-committee-on-vaccination-and-immunisation-jcvi-advice-on-Third-first-dose-vaccination](https://www.gov.uk/government/news/jcvi-advice/joint-committee-on-vaccination-and-immunisation-jcvi-advice-on-Third-first-dose-vaccination)

Los pacientes que deben recibir una dosis de refuerzo serán mayores de 24 meses y no habrán tenido inmunosupresión ni EICR en el momento de su primera o segunda dosis; consúltense todas las indicaciones en:

<https://www.gov.uk/government/news/jcvi-issues-updated-advice-on-covid-19-booster-vaccination>

## 15.9 Cuidados paliativos en el marco del trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH)

### 15.9.1 Antecedentes

Los escritos de Viktor Frankl (Frank 1947) y Martin Heidegger (1962) son un recordatorio de que la muerte no está separada de la vida y, de

hecho, la muerte es un componente esencial de la vida. Al reconocer esta realidad, cada persona es capaz de elegir la vida cada día y de tomar decisiones que son importantes para ellos. Para muchas enfermeras que trabajan en el campo del TPH, este recordatorio de vivir una vida que merezca la pena tal vez sea parte de la fuerza que las impulsa a practicar la enfermería y continuar con una atención centrada en las personas (McCormack 2020). En medio de los grandes avances en el TPH, incluidos el aumento de las tasas de curación, la mayor supervivencia de las personas y el mejor manejo de las toxicidades, la realidad sigue siendo que algunas personas morirán por la progresión de su enfermedad y/o por factores relacionados con el tratamiento.

Aunque la mayoría de los pacientes volverán a casa para seguir viviendo sus vidas, algunos de los adultos y niños atendidos en este entorno pueden morir en el hospital o la sala de trasplantes, o ser dados de alta para morir en casa. En la unidad de trasplante con alta complejidad clínica y técnica, esta realidad a veces puede pasarse por alto y evitarse, haciendo que el paciente y a su familia se sientan abandonados y solos (Quinn 2020, Randall & Downie 2006). En un estudio que exploró la experiencia de vivir con un cáncer avanzado, algunos participantes indicaron que se sentían incomprendidos y solos con su enfermedad avanzada. Gran parte de su sufrimiento surgió de la interpretación de su angustia personal, que no era fácilmente visible para los demás, y muchos participantes sintieron que las personas no entendían completamente por lo que estaban pasando, lo que les hizo sentirse al final solos (Quinn 2020).

Sin embargo, a pesar de estos desafíos, la prestación de unos buenos cuidados paliativos puede mejorarse mediante algunas medidas y enfoques sencillos (Stevens *et al.*, 2009, Randall y Downie 2006). Se invita a cada miembro del equipo de TPH (clínico y no clínico), que ha llegado a conocer al paciente y a su familia, a menudo durante un periodo prolongado de tiempo, a reconocer y responder a su importante papel en el apoyo a los pacientes y sus familias en este momento crucial de su vida. Cuando el tratamiento curativo ya no es una opción y el enfoque avanza hacia una atención más compasiva y el tratamiento de los síntomas, la relación de confianza entre el paciente, la familia y el equipo de TPH es crucial.

## 15.9.2 Cuidados del final de la vida

Los cuidados del final de la vida y los cuidados de las personas que fallecen se han definido como cuidados que ayudan a todos aquellos con enfermedad avanzada, progresiva e incurable a vivir lo mejor posible hasta el día de su muerte (Organización Mundial de la Salud 2020). Desafortunadamente, a muchos profesionales sanitarios en entornos de TPH les puede resultar difícil hablar de la realidad de la muerte debido a la falta de conocimientos y habilidades, la evitación, el miedo a molestar al paciente y a sí mismos y la medicalización excesiva del proceso de muerte (Quinn 2022). En realidad, el cuidado de aquellos que avanzan hacia el final de la vida en el entorno del TPH requiere una combinación de habilidades clínicas y humanas, basadas en la sensibilidad y la humildad, junto con un buen manejo de los síntomas, valores fundamentales en la atención de enfermería y su práctica (Quinn 2022).

Deben abordarse conversaciones importantes y sensibles sobre la realidad de que el tratamiento ya no funciona y explorar lo que el paciente y la familia desean conforme se acerca al final de la vida. La reticencia a participar en esta conversación puede agravarse como resultado de vivir en una sociedad que tiende a alejarse de este tema delicado, junto con el hecho de que la realidad de la muerte nos afecta a todos (Eliás 1985). Vale la pena considerar los siguientes principios de unos buenos cuidados de final de vida o el compromiso personal con aquellos que se acercan al final de la vida en el contexto del TPH:

Un compromiso con quienes se enfrentan al final de la vida.

- Cuando avance hacia el final de la vida, seremos honestos con usted y les ayudaremos con sensibilidad a usted y a su familia a garantizar que se satisfacen sus necesidades y deseos, y que puede morir en su lugar preferido.
- Cuando se aproxime al final de su vida, le ofreceremos la oportunidad de participar en la planificación de su cuidado. Esto incluirá una evaluación de sus necesidades y preferencias y un conjunto de acciones acordadas reflejando estas opciones.
- Trabajaremos para garantizar que usted y su familia reciban una atención excelente de

acuerdo con sus deseos, en todo momento del día y de la noche. Trabajaremos con nuestros colegas extrahospitalarios para garantizar que esto suceda.

- Le ofreceremos atención personalizada, según sus deseos y necesidades. Esto incluirá atender sus necesidades físicas, sociales, emocionales, espirituales y religiosas.
- Reconocemos la importancia de su familia, sus amigos y su red de apoyo, y tienen derecho a que se evalúen y revisen sus propias necesidades y a que se tenga un plan para el cuidador.
- Para cuidar de usted y de su familia, nos aseguraremos de que todo el personal y los voluntarios que trabajan en nuestro equipo sean conscientes de los problemas relacionados con la atención al final de la vida, en particular la importancia de la excelencia en la comunicación.
- Participaremos en investigaciones para mejorar la atención del paciente y de la familia al final de la vida en el contexto del TPH.

(Quinn 2020)

Este compromiso del equipo de TPH se basa en la identificación de cuándo un paciente puede tener una enfermedad incurable y/o complicaciones no tratables, teniendo la valentía de hablar sensiblemente de la muerte con el paciente y la familia, trabajando con el paciente y la familia para identificar y abordar sus necesidades físicas, sociales, emocionales y espirituales y planificar los cuidados de forma conjunta. Estos principios fundamentales pueden ayudar a las enfermeras, a los médicos y al equipo de TPH a apoyar al

**Tabla 15.7** El arte de la evaluación (Quinn 2022)

Prestar atención a la persona y escuchar sus prioridades
Pensar más allá de cómo afecta el síntoma a la persona Crear tiempo y estar presente
Crear conjuntamente un plan de atención con la persona y la familia
Aplicar la “compañía especializada” <sup>a</sup>
Intervenir y revisar para supervisar el apoyo y el tratamiento de los síntomas

<sup>a</sup> Alastair Campbell (1984) ha descrito la compañía especializada como la capacidad de utilizar nuestras habilidades clínicas como enfermeras y médicos y nuestra humanidad para apoyar a una persona en su esfuerzo por hacer frente a la realidad de vivir con una enfermedad avanzada

**Tabla 15.8** Principios de los cuidados paliativos/de soporte

Proporcionar alivio del dolor y otros síntomas angustiosos
Intención de no acelerar ni posponer la muerte
Integrar las necesidades físicas, psicosociales y espirituales de los pacientes y la familia
Ofrecer un sistema de apoyo para apoyar a la familia antes y después de la muerte
Usar un enfoque de equipo que incluya asesoramiento y capellanía
Mejorar el tratamiento dirigido a la calidad de vida, evitando pruebas o tratamientos innecesarios y molestos

(Organización Mundial de la Salud 2020; Quinn y Thomas 2017)

**Tabla 15.9** Síntomas frecuentes en los cuidados del final de vida

Dolor (físico, social, emocional, espiritual)
Náuseas
Vómitos
Problemas orales (sequedad, úlceras, mucositis)
Anorexia/caquexia
Agitación/inquietud
Diarrea
Secreciones excesivas
Ascitis
Dificultad para respirar
Ansiedad/malestar
Depresión
Confusión
Sentimientos de pérdida y duelo
Soledad
Abandono espiritual/religioso

paciente para que reciba la atención adecuada, en el lugar adecuado y en el momento oportuno (Quinn *et al.*, 2017).

### 15.9.3 Cuidado de las personas en estado terminal

La capacidad de ayudar a la persona que está muriendo e identificar lo que es importante para ella se ha descrito como un arte y, como todas las creaciones de arte, lleva tiempo (tabla 15.7). Todas las enfermeras, médicos y trabajadores sanitarios que trabajen en el TPH deberán utilizar este arte mediante la práctica de los principios de cuidados paliativos o de soporte (tabla 15.8).

### 15.9.4 Tratamiento de los síntomas

Conscientes de que una buena atención de final de vida requiere que el equipo asista a la persona y a sus necesidades, preocupaciones físicas, sociales, espirituales y emocionales, algunos de los síntomas frecuentes observados en el entorno de atención de final de vida incluyen los observados en la tabla 15.9.

El dolor sigue siendo uno de los síntomas que las personas con enfermedad avanzada temen y, sin embargo, la investigación demuestra claramente que el tratamiento del dolor no siempre se logra de forma consistente y sólida (Quinn *et al.*, 2021). Esto puede deberse a una serie de razones, entre las que se incluyen la mala comunicación, la falta de conocimiento de lo que significa dolor, qué fármacos usar, las mejores dosis terapéuticas, los enfoques no farmacológicos y el hecho de no comprender qué significa el dolor para la persona. Aunque el dolor se clasifica a menudo como nociceptivo, neuropático, resistente, intercurrente, crónico o agudo y es importante tener esto en cuenta al evaluar el dolor y elegir opciones de tratamiento, el dolor también se puede entender de una manera más humana, como una alteración o una ruptura

en las relaciones clave (tabla 15.10). Este enfoque ayuda al equipo del TPH a apreciar algunos de los aspectos más ocultos del dolor y cómo otros síntomas difíciles pueden afectar a la persona. En raras ocasiones, la experiencia de dolor de la persona tendrá lugar de forma aislada de otros síntomas/factores, como la ansiedad, el miedo, la pérdida, la fatiga, la disnea y la incapacidad para dormir o comer. Aunque el dolor puede exacerbar la ansiedad de una persona y su incapacidad para dormir, la incapacidad para dormir y la presencia de preocupación pueden aumentar la experiencia personal del dolor y hacer que el dolor sea más difícil de manejar; todos estos aspectos deben tenerse en cuenta. Al adoptar un enfoque más centrado en la persona (físico, social, emocional y espiritual) para el tratamiento de los síntomas, se puede lograr un mejor control.

(Quinn *et al.*, 2016)

Siguiendo los principios de un buen tratamiento del dolor, se debe considerar y revisar una combinación de enfoques farmacológicos (Randall y Downie 2006), que pueden incluir paracetamol, antiinflamatorios no esteroideos, opiáceos, corticoesteroides, antidepresivos, antiepilépticos, antimuscarínicos y benzodiacepinas, y aumentarlos según sea necesario (Quinn *et al.*, 2015). Los analgésicos se deben prescribir de forma regular y según sea necesario para el “dolor intercurrente”. El equipo de TPH también debe considerar la mejor vía de administración (transdérmica oral, subcutánea, sublingual, mucosa oral, intravenosa) para el paciente y el beneficio derivado.

Los enfoques farmacológicos deben complementarse con intervenciones no farmacológicas, como masaje, tacto, apoyo religioso/espiritual, escucha de las preocupaciones del paciente, música y relajación. Una combinación de ambos es a menudo el mejor enfoque para tratar el dolor o, de hecho, cualquier

**Tabla 15.10** Un enfoque humano para comprender el dolor y otros síntomas (alteraciones o ruptura en las relaciones clave)

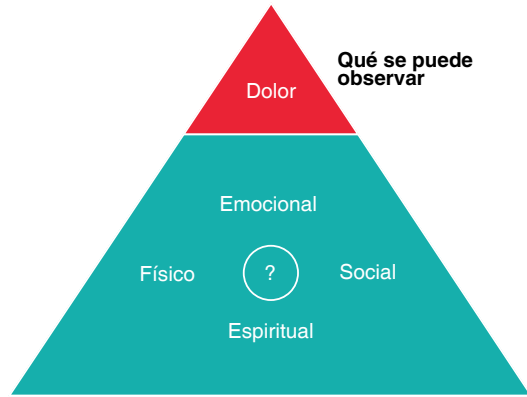
Dolor físico	Alteración o ruptura de la relación entre la persona y su cuerpo
Dolor social	Alteración o perturbación de la relación entre la persona y su mundo, incluidos su familia, trabajo y sociedad
Dolor emocional	Una alteración o ruptura de la relación entre la persona y sus emociones o cómo se ven a sí mismos
Dolor espiritual	Una alteración o ruptura de la relación entre la persona y sus creencias y valores

**Tabla 15.11** Ejemplos de fármacos y enfoques utilizados en los últimos días de vida

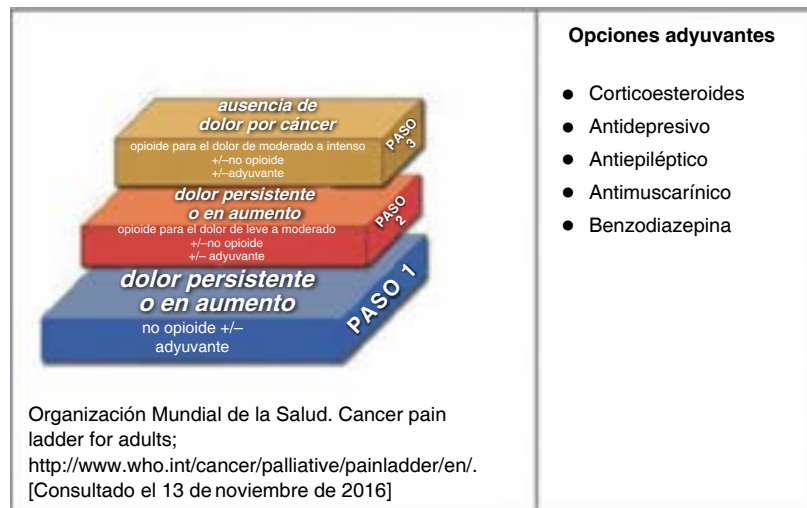
Dolor	Morfina/diamorfina/oxicodona/alfentanilo/fentanilo +/- fármacos adyuvantes (corticoesteroide, antidepresivo, antiepiléptico, antimuscarínico, benzodiacepina)	Contacto humano, tratamientos complementarios, oración, atención plena, silencio, presencia
Secreciones excesivas	Glicopirronio	Posicionamiento, succión (con precaución)
Náuseas	Levomepromazina/ondansetrón/metoclopramida/ciclizina	Eliminación de olores angustiosos
Agitación	Midazolam	Presencia, contacto, apoyo espiritual/religioso
Dificultad para respirar	Morfina, benzodiacepinas, oxígeno	Posicionamiento, ventanas abiertas, ventilador



**Fig. 15.1** Los aspectos del dolor/otros síntomas y lo que significan para la persona a menudo se esconden y tardan más en identificarse y tratarse (Managing Advanced Cancer Pain Together—An expert guidance. MACPT (2016) <http://www.macpt.eu> [Consultado en junio de 2022])



**Fig. 15.2** Uso del enfoque de la OMS para el tratamiento del dolor en el contexto del TPH (Copyright © MACPT. Todos los derechos reservados <http://www.macpt.info/>)



síntoma en la enfermedad avanzada (tabla 15.11). “Ignorar los aspectos psicológicos y espirituales de la atención puede ser a menudo el motivo del dolor aparentemente intratable” (Watson *et al.*, 2011 18).

El tratamiento de estos y otros síntomas que se observan con frecuencia en este contexto, incluidas las náuseas, la agitación y las secreciones excesivas, también debe tener en cuenta un enfoque farmacológico y no farmacológico que se centre en lo que se adapta al paciente.

La siguiente herramienta (fig. 15.1) se ha diseñado para animar a los pacientes a hablar sobre su experiencia personal con el dolor y lo que significa para ellos, pero también puede utilizarse para ayudar al paciente a hablar sobre el impacto de otros síntomas. La herramienta está diseñada para invitar al paciente a hablar sobre lo que es importante para él, incluida la realidad

de su propio proceso de muerte y sus temores y preocupaciones.

Siguiendo los principios de la escala de dolor de la OMS (fig. 15.2), debe considerarse una combinación de enfoques farmacológicos que pueden incluir paracetamol, antiinflamatorios no esteroideos, opiáceos, corticoesteroides, antidepresivos, antiepilépticos, antimuscarínicos y benzodiazepinas, y se deben revisar y aumentar según sea necesario. Los analgésicos se deben prescribir de forma regular y según sea necesario para el “dolor intercurrente”. El equipo de TPH también debe considerar la mejor vía de administración (transdérmica oral, subcutánea, sublingual, mucosa oral, intravenosa) para el paciente y el beneficio derivado. Los enfoques farmacológicos pueden complementarse con intervenciones no farmacológicas, como masaje, tacto, apoyo religioso/espiritual, escucha de las

preocupaciones del paciente, música y enfoques de relajación. Una combinación de ambos es a menudo el mejor enfoque para tratar el dolor total o, de hecho, cualquier síntoma en la enfermedad avanzada. “Ignorar los aspectos psicológicos y espirituales de la atención puede ser a menudo el motivo del dolor aparentemente intratable” (Watson *et al.*, 2011 18).

### 15.9.5 Asistencia

Un aspecto importante de los cuidados de final de vida es reconocer el papel del equipo de TPH en el apoyo al paciente y a su familia, pero también saber cuándo puede necesitar la persona más ayuda experta, incluidos la atención religiosa, el apoyo psicológico y los cuidados paliativos especializados para aspectos difíciles del manejo de los síntomas y/o el apoyo/el asesoramiento para el equipo de TPH. La atención compasiva al final de la vida puede describirse como la capacidad de las enfermeras para prestar atención a la persona que padece enfermedad avanzada y “estar presente” mientras escucha y responde a cualquier problema que pueda tener (Quinn 2020). Si bien es posible que una enfermera no siempre pueda eliminar la causa del sufrimiento de una persona, tomarse tiempo para escuchar puede actuar como medida paliativa y aliviar su sufrimiento (Quinn y Thomas 2017). El uso de un enfoque compasivo para la evaluación y la atención permite a las enfermeras explorar con la persona cómo les están afectando sus síntomas o preocupaciones y qué tipo de asistencia pueden necesitar.

Los cuidados religiosos, psicológicos y paliativos/de soporte deben considerarse como una parte fundamental de la atención del TPH y deben presentarse al paciente mucho antes, de modo que estos enfoques se consideren complementarios al enfoque de tratamiento del TPH. Aunque una persona puede no tener ninguna afiliación religiosa o necesidad religiosa, muchos pacientes pueden requerir que alguien escuche sus esperanzas y sueños, sus preocupaciones y temores (Purjo 2020). El equipo de TPH con una planificación, apoyo y trabajo cuidadosos con el equipo de enfermería y el médico extrahospitalario del paciente puede, en muchos casos, permitir que los pacientes con enfermedad avanzada sean atendidos en su propio domicilio si eso es lo que desea el paciente. Mientras se

centra en la persona con enfermedad avanzada, el equipo está en buena situación para apoyar a los miembros de la familia, incluidos niños y padres.

Las personas implicadas en el proceso de muerte, incluidas las enfermeras, los médicos y el equipo de atención sanitaria más amplio, pueden verse afectadas por la pérdida. Los miembros del equipo pueden haber sido testigos de muertes de personas que han llegado a conocer durante un periodo de tiempo, y pueden necesitar tomar medidas para cuidar de sí mismos. Este tipo de cuidado personal puede incluir descubrir un espacio o una actividad en la que cada miembro del equipo pueda encontrar consuelo y apoyo. Las personas que han encontrado formas de cuidar de sí mismas pueden estar en mejor posición para cuidar de otras personas que están muriendo o experimentando duelo (Quinn 2022).

### 15.9.6 Conclusión

Aunque la tendencia actual en la atención sanitaria parece ser la de ofrecer más atención con menos recursos, esto no niega de ninguna manera la importancia de prestar una asistencia verdaderamente holística y centrada en el paciente. Ya no podemos seguir hablando de la atención centrada en el paciente sin la voluntad de comprometernos con todos los aspectos de la persona a la que apoyamos y cuidamos, incluidas sus necesidades físicas, emocionales, sociales, existenciales y espirituales. Pasar de un enfoque médico del tratamiento y los cuidados en el entorno del TPH a otro de atención a la persona puede aportar un gran consuelo y apoyo. A menudo, el mejor regalo que una enfermera o un médico pueden ofrecer a quienes mueren es su atención y presencia. Entre la incertidumbre y las dolorosas realidades a las que se enfrenta cada persona, a menudo se percibe que el cuidado se produce cuando otra persona lleva a cabo un simple acto de amabilidad con una actitud de cuidar (Quinn 2020).

---

## 15.10 Efectos secundarios tardíos y seguimiento a largo plazo en pacientes pediátricos

El estudio de los efectos secundarios tardíos después de un trasplante de progenitores

hematopoyéticos (TPH) pediátrico ofrece oportunidades y retos únicos, incrementado por el hecho de que los niños que pasan por cada estadio del desarrollo (lactantes, niños pequeños, preadolescentes y adultos jóvenes) tienen diferentes sensibilidades a los tratamientos, lo que provoca diferentes complicaciones. Por ejemplo, los lactantes y niños pequeños son susceptibles a sufrir daño neurocognitivo con la radiación, y los adolescentes tienen un alto riesgo de problemas articulares/óseos con la terapia con corticoesteroides (Baker *et al.*, 2011).

Los supervivientes pediátricos de TPH presentan una mayor incidencia acumulada de efectos secundarios tardíos en comparación con los estudios de los supervivientes de cáncer que no recibieron un TPH como parte de su tratamiento; el 93 % de los supervivientes presentó al menos un efecto secundario tardío con una mediana de seguimiento de solo 7 años (Bresters *et al.*, 2010).

El trasplante de progenitores hematopoyéticos alogénico (TPH-alo) mejora la supervivencia sin acontecimientos en la leucemia mieloide aguda (LMA); sin embargo, la carga de los efectos secundarios tardíos puede aumentar.

En general, los supervivientes del TPH-alo notificaron una carga significativamente mayor de efectos secundarios tardíos en varios sistemas orgánicos y un uso más frecuente de medicamentos que los supervivientes a la QT (solo quimioterapia) (Wilhelmsson *et al.*, 2019).

Los niños que se someten a un TPH con ICT tienen un riesgo significativo tanto de deficiencia de la hormona del crecimiento (DHC) como de los efectos directos de la radiación sobre el desarrollo esquelético. El riesgo aumenta con la ICT en dosis únicas en lugar de la ICT fraccionada, la irradiación craneal pretrasplante, el sexo femenino y las complicaciones posteriores al tratamiento, como la enfermedad de injerto contra receptor (EICR).

Los efectos secundarios y las complicaciones tardías pueden incluir inmunosupresión e infecciones crónicas, EICR crónica, bronquiolitis obliterante, disfunción endocrina, cataratas, recurrencia de la enfermedad y neoplasias malignas secundarias (Tomlinson y Kline 2010).

El sistema endocrino es muy susceptible a sufrir daños por quimioterapia en altas dosis y/o irradiación antes del trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) durante la infancia. La insuficiencia de la hormona tiroidea es una de las secuelas tardías más frecuentes del TPH y se

produce con más frecuencia en niños pequeños. La deficiencia en la producción de hormona del crecimiento en la hipófisis es un problema de especial preocupación para la población pediátrica (Dvorak *et al.*, 2011).

Los supervivientes que reciben trasplantes tienen mayores riesgos de neoplasias malignas posteriores que afectan a los tejidos epitelial y mucoso (Leisenring *et al.*, 2006).

## 15.10.1 Efectos secundarios tardíos específicos después del TPH en la infancia

### 15.10.1.1 Deterioro del crecimiento

El crecimiento lineal alterado después del TPH es de origen multifactorial y puede deberse a deficiencia de la hormona del crecimiento (DHC), hipotiroidismo, hipogonadismo, tratamiento con corticoesteroides, así como a mal estado nutricional, factores genéticos y estado metabólico. Debido a estos factores de confusión, la prevalencia notificada del deterioro del crecimiento varía ampliamente (9–84 %) entre los estudios (Baker *et al.*, 2011).

El tratamiento incluye terapia sustitutiva tiroidea y terapia con hormona del crecimiento, respectivamente, para la disfunción tiroidea y los retrasos del crecimiento (Tomlinson y Kline 2010).

La terapia de reemplazo para la deficiencia de hormona del crecimiento (DHC) permite optimizar los resultados de estatura entre los niños que no han alcanzado la madurez ósea (Chemaitily y Robison 2012).

Aunque se sabe que los esquemas de acondicionamiento mieloablativo para el TPH afectan a la función endocrina, Myers *et al.* (2016) han demostrado recientemente que “el crecimiento deficiente, la disfunción tiroidea y la deficiencia de vitamina D siguen siendo prevalentes a pesar de la quimioterapia de intensidad reducida para el trasplante de progenitores hematopoyéticos en niños y adultos jóvenes”.

### 15.10.1.2 Deterioro neurocognitivo

Existe evidencia limitada de resultados neurocognitivos y académicos en el TPH pediátrico:

- El TPH parece suponer un riesgo bajo en general.
- El riesgo aumenta en niños <5 años de edad en el momento del TPH que recibieron ICT (Phipps *et al.*, 2008).

El procedimiento de TPH implica probablemente un riesgo mínimo de secuelas cognitivas y académicas tardías. Los subgrupos de pacientes que presentan un riesgo relativamente mayor son: pacientes que se someten a un trasplante de donante no emparentado, que reciben ICT y aquellos que experimentan EICR. No se han observado cambios significativos en el cociente de inteligencia global ni en los logros académicos (Phipps *et al.*, 2008).

A pesar de la exposición sustancial a agentes neurotóxicos potenciales, los estudios han demostrado generalmente que los supervivientes de un TPH pediátrico se encuentran dentro de los límites normales en el funcionamiento cognitivo y académico, y con un rendimiento estable a lo largo del tiempo, aunque los niños que son más jóvenes en el momento del trasplante pueden tener un mayor riesgo de deterioro cognitivo (Phipps *et al.*, 2008).

Phipps *et al.* (2008) informaron de 158 pacientes que sobrevivieron y fueron evaluados 1, 3 y 5 años postrasplante y concluyeron que el TPH, incluso con ICT, plantea un riesgo de bajo a mínimo de déficits cognitivos y académicos tardíos en pacientes que tienen al menos 6 años de edad en el momento del trasplante.

Sin embargo, se observó que el estado socioeconómico era un determinante significativo de todos los resultados cognitivos y académicos.

### 15.10.2 Vuelta a la escuela

Podría plantearse la hipótesis de que los niños que comienzan la escuela primaria con retrasos importantes en los dominios de motricidad fina y gruesa podrían correr un mayor riesgo en el logro académico. Además, las hospitalizaciones más prolongadas y los tratamientos necesarios como el TPH contribuyen a limitar el descubrimiento de la función motora en esta etapa de edad, lo que obliga a los pacientes jóvenes a permanecer en cama y a evitar contactos sociales y físicos debido a su estado inmunodeprimido (Taverna *et al.*, 2017).

Un diagnóstico de cáncer durante la adolescencia llega en un estadio importante del desarrollo, donde los problemas de normalidad, identidad e independencia son cruciales. La educación ofrece a los adolescentes la oportunidad de tener contacto con iguales, de conseguir logros y de desarrollarse.

Entre las áreas clave implicadas en el impacto de un diagnóstico de cáncer en el compromiso educativo de los adolescentes se incluyen la asistencia a clases, la reintegración y las relaciones con iguales. Las ausencias escolares a largo plazo son una preocupación para los adolescentes, pero no conllevan necesariamente una reducción de los logros educativos y profesionales. Es importante involucrar a los profesionales sanitarios y educativos, así como a los propios padres y adolescentes, en asuntos escolares (Pini *et al.*, 2012).

Los factores que pueden aumentar el riesgo de dificultades escolares en niños y adolescentes (Landier *et al.*, 2013) incluyen:

- Diagnóstico de cáncer a una edad muy temprana
- Numerosas ausencias escolares prolongadas
- Antecedentes de problemas de aprendizaje antes de que se le diagnostique cáncer
- Tratamiento del cáncer que da lugar a niveles de energía reducidos
- Tratamiento del cáncer que afecta a la audición o la visión
- Tratamiento del cáncer que provoca discapacidades físicas
- Tratamiento del cáncer que incluye el tratamiento del sistema nervioso central

La planificación educativa colaborativa debe iniciarse en el momento del diagnóstico y tener como objetivo incluir variables no académicas, como grupos de pares, que pueden influir en el mantenimiento satisfactorio de la educación. Se necesita más investigación para comprender la relación entre el compromiso educativo y las experiencias de cáncer de los adolescentes en su conjunto, así como para obtener un conocimiento más profundo de cómo los adolescentes experimentan su educación después de un diagnóstico de cáncer (Pini *et al.*, 2013).

Por lo tanto, será imperativo que continuemos haciendo un seguimiento de nuestros supervivientes de TPH a largo plazo y que

continuemos los esfuerzos de investigación para estudiar los resultados a largo plazo (Baker *et al.*, 2011).

## Bibliografía

- Alberti KGMM, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the international diabetes federation task force on epidemiology and prevention; national heart, lung, and blood institute; American heart association; world heart federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation*. 2009;120:1640–5.
- Anderson KO, Giralt SA, Mendoza TR, Brown JO, Neumann JL, Mobley GM, Wang XS, Cleeland CS. Symptom burden in patients undergoing autologous stem-cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2007;39(12):759–66.
- Andorsky DJ, Loberiza FR, Lee SJ. Pre-transplantation physical and mental functioning is strongly associated with self-reported recovery from stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2006;37:889–95.
- Andrykowski M, Bishop M, Hahn E, Cella D, Beaumont J, Brady M, Horowitz M, Sobocinski K, Rizzo J, Wingard J. Long-term health related quality of life, growth and spiritual Well-being after haema-topoietic stem cell transplantation. *J Clin Oncol*. 2005;23:599–08.
- Amonoo HL, Brown LA, Scheu CF, et al. Beyond depression, anxiety and post-traumatic stress disorder symptoms: qualitative study of negative emotional experiences in hematopoietic stem cell transplant patients. *Eur J Cancer Care*. 2020;29:e13263. <https://doi.org/10.1111/ecc.13263>.
- Baker F, Zahora J, Polland A, Wingard J. Reintegration after bone marrow transplantation. *Cancer Pract*. 1999;7:190–7.
- Baker S, Bhatia S, Bunin N, Nieder M, Dvorak C, Sung L, Sander J, Kurtzberg J, Pulsipher M. NCI, NHLBI first international consensus conference on late effects after pediatric hematopoietic cell transplantation: state of the science, future directions. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2011;17(10):1424–7.
- Beattie S, Lebel S. The experience of caregivers of hematological cancer patients undergoing a hematopoietic stem cell transplant: a comprehensive literature review. *Psycho-Oncology*. 2011;20:1137–50. <https://doi.org/10.1002/pon.1962>.
- Bieri S, Roosneck E, Helg C, Verholen F, Robert D, Chapius B, Passweg J, Miralbell R, Chalandon Y. Quality of life and social integration after allogeneic hematopoietic SCT. *Bone Marrow Transplant*. 2008;42:819–27.
- Brandenburg D, Grover L, Quinn B. Intimacy and sexuality for cancer patients and their partners. *Pan-Birmingham Cancer Psychology Services*; 2010.
- Bresters D, van Gils IC, Kollen WJ, Ball LM, Oostdijk W, van der Bom JG, Egeler RM. High burden of late effects after haematopoietic stem cell transplantation in childhood: a single-Centre study. *Bone Marrow Transplant*. 2010;45(1):79–85.
- Campbell A. *Moderated love: a theology of professional care*. London: SPCK; 1984.
- Chemaitilly W, Robison LL. Safety of growth hormone treatment in patients previously treated for cancer. *Endocrinol Metab Clin N Am*. 2012;41(4):785–92.
- Cordonnier C, Einarsdottir S, Cesaro S, et al. Vaccination of haemopoietic stem cell transplant recipients: guidelines of the 2017 European conference on infections in Leukaemia (ECIL 7). *Lancet Infect Dis*. 2019;19:e200–12.
- Curtis RE, Rowlings PA, Deeg J, Shriner DA, Socié G, Travis LB, Horowitz MM, Witherspoon RP, Hoover RN, Sobocinski KA, Fraumeni JF, Boice JD, Gary Schoch G, Sale GE, Storb R, Travis WD, Kolb H-J, Gale RP, Passweg JR. Solid cancers after bone marrow transplantation. *N Engl J Med*. 1997;336:897–904.
- DeFilipp Z, Duarte RF, Snowden JA, Majhail NS, Greenfield DM, Miranda JL, Arat M, Baker KS, Burns LJ, Duncan CN, Gillece M, Hale GA, Hamadani M, Hamilton BK, Hogan WJ, Hsu JW, Inamoto Y, Kamble RT, Lup-Stanghellini MT, Malon AK, McCarthy P, Mohty M, Norkin M, Paplham P, Ramanathan M, Richart JM, Salooja N, Schouten HC, Seber A, Steinberg A, Wirk BM, Wood WA, Battiwala M, Flowers MED, Savani BN, Shaw BE, on behalf of The CIBMTR late effects and quality of life working committee and the EBMT complications and quality of life working party. Metabolic syndrome and cardiovascular disease following hematopoietic cell transplantation: screening and preventive practice recommendations from CIBMTR and EBMT. *Bone Marrow Transplant*. 2016;52:1–10.
- Dignan FL, et al. Survivorship care for allogeneic transplant patients in the UK NHS: changes Centre practice, impact of health service policy and JACIE accreditation over 5 years. *Bone Marrow Transplant*. 2021;56(3):673. [link.gale.com/apps/doc/A655716505/HRCA?u=anon~46f87b69&sid=googleScholar&xid=ba47c4c7](https://link.gale.com/apps/doc/A655716505/HRCA?u=anon~46f87b69&sid=googleScholar&xid=ba47c4c7). Accessed 27 June 2022
- DoH. *National cancer survivorship initiative – vision*. London: Crown; 2010.
- Dvorak CC, Gracia CR, Sanders JE, Cheng EY, Baker KS, Pulsipher MA, Petryk A. NCI, NHLBI/PBMTTC first international conference on late effects after pediatric hematopoietic cell transplantation: endocrine challenges-thyroid dysfunction, growth impairment, bone health, & reproductive risks. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2011;17(12):1725–38.
- Eeltink C, Kisch A. Impact of adherence in outcome of long-term survivors. In: Savani BN, Tichelli A, editors. *Blood and marrow transplantation long term management*. New York: John Wiley & Sons; 2021. <https://doi.org/10.1002/9781119612780.ch42>.
- Elias N. *The loneliness of the dying*. London: Continuum; 1985.



- El-Jawahri A, Fishman SR, Vanderklish J, Dizon DS, Pensak N, Traeger L, et al. Pilot study of a multimodal intervention to enhance sexual function in survivors of hematopoietic stem cell transplantation. *Cancer*. 2018;124:2438–46.
- Frank V. *Man's search for meaning*. Oxford: Rider; 1947.
- Gielissen M, Verhagen S, Witjes F, Bleijenberg G. Effects of cognitive behaviour therapy in severely fatigued disease-free cancer patients compared with patients waiting for cognitive behaviour therapy: a randomized controlled trial. *J Clin Oncol*. 2006;24:4882–8.
- Gjærde LK, Eeltink C, Stringer J, Mooyaart J, Bosman P, Kenyon M, Liptrott S, Greenfield DM, Linke A, Turlure P, Botti S, Dzaferagic D, Sica S, Welsh L, Kisch A, Perić Z, Schoemans H, Murray J. Sexual function of adult long-term survivors and their partners after allogeneic hematopoietic cell transplantation in Europe (S-FAST): a study from the transplant complications working party and nurses group of the EBMT. *Bone Marrow Transplant*. 2022; <https://doi.org/10.1038/s41409-022-01869-2>. Epub ahead of print
- Greenfield DM, Snowden JA, Beohou E, Labopin M, van der Werf MLS, Schoemans H, Hill K, Annaloro C, Lupo-Stanghellini MT, Aki Z, Arat M, Metzner B, Turlure P, Han T, Rovó A, Socie G, Nagler A, Kröger N, Dreger P, Basak G, Tichelli A, Salooja N, Duarte R. Metabolic syndrome is common following haematopoietic cell transplantation (HCT) and is associated with increased cardiovascular disease: an EBMT cross-sectional non-interventional study. *Bone Marrow Transplant*. 2021;5:2820–5. <https://doi.org/10.1038/s41409-021-01414-7>.
- Hahn T, Papham P, Austin-Ketch T, Zhang Y, Grimmer J, Burns M, Balderman S, Ross M, McCarthy PL. Ascertainment of unmet needs and participation in health maintenance and screening of adult hematopoietic cell transplantation survivors followed in a formal survivorship program. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2017;23(11):1968–73. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2017.07.024>. Epub 2017 Aug 4. PMID: 28782599
- Hamblin A, Greenfield DM, Gilleece M, Salooja N, Kenyon M, Morris E, Glover N, Miller P, Braund H, Peniket A, Shaw BE, Snowden JA. On behalf of the British Society of Blood and Marrow Transplantation (BSBMT). Provision of long-term monitoring and late effects services following adult allogeneic haematopoietic stem cell transplant: a survey of UK NHS-based programmes. *Bone Marrow Transplant*. 2017;52:889–94. <https://doi.org/10.1038/bmt.2017.67>.
- Heidegger M. *Being and Time*. London: Harper & Row; 1962.
- FACT-JACIE standards. International Standards for Hematopoietic Cellular Therapy Product Collection, Processing, and Administration. Eighth Edition (2021) from the Federation for Accreditation of Cell Therapy (FACT) and the Joint Accreditation Committee of ISCT-Europe and EBMT (JACiE). Available from: <http://www.jacie.org/>
- Jean CY, Syrjala KL. Sexuality after hematopoietic stem cell transplantation. *Cancer J*. 2009;15(1):57.
- Kamboj M, Shah MK. Vaccination of the stem cell transplant recipient and the hematologic malignancy patient. *Infect Dis Clin*. 2019;33(2):593–609.
- Katz A, Dizon DS. Sexuality after cancer: a model for male survivors. *J Sex Med*. 2016;13(1):70–8.
- Kuba K, Esser P, Scherwath A, et al. Cancer-and-treatment-specific distress and its impact on post-traumatic stress in patients undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT). *Psycho-Oncology*. 2017;26:1164–71. <https://doi.org/10.1002/pon.4295>.
- Landier W, Leonard M, Ruccione KS. Children's oncology Group's 2013 blueprint for research: nursing discipline. *Pediatr Blood Cancer*. 2013;60:1031–6. <https://doi.org/10.1002/pbc.24415>.
- Lee CR, Nicholson PW, Souhami RL, Deshmukh AA. Patient compliance with oral chemotherapy as assessed by a novel electronic technique. *J Clin Oncol*. 1992;10(6):1007–13.
- Leisenring W, Friedman DL, Flowers ME, Schwartz JL, Deeg HJ. Nonmelanoma skin and mucosal cancers after hematopoietic cell transplantation. *J Clin Oncol*. 2006;24(7):1119–26.
- Ljungman P, Cordonnier C, Einsele H, Englund J, Machado CM, Storek J, Small T. Vaccination of hematopoietic cell transplant recipients. *Bone Marrow Transplant*. 2009;44:521–6.
- Majhail NS, Rizzo JD, Lee SJ, Aijurf M, Atsuta Y, Bonfim C, Burns LJ, Chaudhri N, Davies S, Okamoto S, Seber A, Socie G, Szer J, Van Lint MT, Wingard JR, Tichelli A. Recommended screening and preventive practices for long-term survivors after hematopoietic cell transplantation. *Hematol Oncol Stem Cell Ther*. 2012;5(1):1–30.
- Majhail NS. Long-term complications after hematopoietic cell transplantation. *Hematol Oncol Stem Cell Ther*. 2017;10:220–7.
- McCormack B. The person-centred nursing and person-centred practice frameworks: from conceptual development to programmatic impact. *Nurs Stand*. 2020;35(10):86–9. <https://doi.org/10.7748/ns.35.10.86.s40>.
- Mosher CE, Redd WH, Rini CM, Burkhalter JE, DuHamel KN. Physical, psychological, and social sequelae following hematopoietic stem cell transplantation: a review of the literature. *Psychooncology*. 2009;18(2):113–27.
- Mulhall J. *Saving your sex life*. Munster: saving your sex life. Münster, Germany: Hilton Publication; 2008.
- Myers KC, Howell JC, Wallace G, Dandoy C, El-Bietar J, Lane A, Davies SM, Jodele S, Rose SR. Poor growth, thyroid dysfunction and vitamin D deficiency remain prevalent despite reduced intensity chemotherapy for hematopoietic stem cell transplantation in children and young adults. *Bone Marrow Transplant*. 2016;51:980–4.



- Niederwieser D, Baldomero H, Bazuaye N, Bupp C, Chaudhri N, Corbacioglu S, Elhaddad A, Frutos C, Galeano S, Hamad N, Hamidieh AA, Hashmi S, Ho A, Horowitz MM, Iida M, Jaimovich G, Karduss A, Koderia Y, Kröger N, Péffault de Latour R, Lee JW, Martínez-Rolón J, Pasquini MC, Passweg J, Paulson K, Seber A, Snowden JA, Srivastava A, Szer J, Weisdorf D, Worel N, Koh MBC, Aljurf M, Greinix H, Atsuta Y, Saber W. One and a half million hematopoietic stem cell transplants: continuous and differential improvement in worldwide access with the use of non-identical family donors. *Haematologica*. 2022;107(5):1045–53. <https://doi.org/10.3324/haematol.2021.279189>.
- Oberoi S, Robinson PD, Cataudella DS, Culos-Reed N, Davis H, Duong N, Gibson F, Götte M, Hinds P, Nijhof SL, Tomlinson D, van der Torre P, Cabral SL, Dupuis L, Sung L. Physical activity reduces fatigue in patients with cancer and hematopoietic stem cell transplant recipients: A systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2018;122:52–9, ISSN 1040-8428, <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2017.12.011>
- Oskey ÜMRAN, Can GÜLBEYAZ, Basgol S. Discussing sexuality with cancer patients: oncology nurses attitudes and views. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2014;15(17):7321–6.
- Passweg JR, Baldomero H, Bader P, Bonini C, Cesaro S, Dreger P, Duarte RF, Dufour C, Kuball J, Farge-Bancel D, Gennery A, Kröger N, Lanza F, Nagler A, Sureda A, Mohty M. Hematopoietic stem cell transplantation in Europe 2014: more than 40 000 transplants annually. *Bone Marrow Transplant*. 2016;51(6):786–92. <https://doi.org/10.1038/bmt.2016.20>.
- Penack O, Peczynski C, Mohty M, Yakoub-Agha I, Styczynski J, Montoto S, Duarte RF, Kröger N, Schoemans H, Koenecke C, Peric Z, Basak GW. How much has allogeneic stem cell transplant-related mortality improved since the 1980s? A retrospective analysis from the EBMT. *Blood Adv*. 2020;4(24):6283–90. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2020003418>.
- Persoon S, Buffart LM, Chinapaw MJM, et al. Return to work experiences of patients treated with stem cell transplantation for a hematologic malignancy. *Support Care Cancer*. 2019;27:2987–97. <https://doi.org/10.1007/s00520-018-4596-0>.
- Phipps S, Rai SN, Leung WH, Lensing S, Dunavant M. Cognitive and academic consequences of stem-cell transplantation in children. *J Clin Oncol*. 2008;26(12):2027–33.
- Pini S, Hugh-Jones S, Gardner PH. What effect does a cancer diagnosis have on the educational engagement and school life of teenagers? A systematic review. *Psychooncology*. 2012;21(7):685–94.
- Pini S, Gardner P, Hugh-Jones S. The impact of a cancer diagnosis on the education engagement of teenagers – patient and staff perspective. *Eur J Oncol Nurs*. 2013;17(3):317–23.
- Poloméni A, Lapusan S, Bompont C, Rubio MT, Mohty M. The impact of allogeneic-hematopoietic stem cell transplantation on patients' and close relatives' quality of life and relationships. *Eur J Oncol Nurs*. 2016;21:248–56, ISSN 1462-3889, <https://doi.org/10.1016/j.ejon.2015.10.011>
- Purjo T. The spiritual capabilities of Viktor Frankl's Logotherapy: guidelines for successful application. Norderstedt: BoD-Books on Demand; 2020.
- Quinn B. Providing palliative and end of life care for people with advanced disease. *Nurs Stand*. 2022;1(3):6–65.
- Quinn B, Ludwig H, Bailey A, Khela K, Marongiu A, Carlson KB, Rider A, Seesaghur A. Physical, emotional and social pain communication by patients diagnosed and living with multiple myeloma. *Pain Manag*. 2021;12(1):59–74.
- Quinn B. Living with uncertainty and the reality of death. *Int J Palliat Nurs*. 2020;26(6):278–83.
- Quinn B, Thomas K. Using the gold standards framework to deliver good end of life care. *Nurs Manag*. 2017;23(10):20–5.
- Quinn B, et al. Managing pain in the advanced cancer setting. *Cancer Nursing Practice*. 2017;16(10):27–34.
- Quinn B Luftner D, Di Palma M, Drudge C, Dal Lago L, Dargan S. (2016) Managing Advanced Pain Together: Guidance [www.maapt.info](http://www.maapt.info)
- Quinn B. Sexual side effects of cancer treatments and the person living with cancer. In: Brandenburg D, Grover L, Quinn B, editors. *Intimacy and sexuality for cancer patients and their partners*. Pan Birmingham Cancer Psychology Services; 2010. p. 22–32.
- Randall F, Robert SD. The philosophy of palliative care: critique and reconstruction. Oxford University Press, 2006.
- Richards M, Corner J, Maher J. The National Cancer Survivorship Initiative: new and emerging evidence on the ongoing needs of cancer survivors. *Br J Cancer*. 2013;105:S1–4.
- Rizzo DJ, Curtis RE, Socié G, Sobocinski KA, Gilbert E, Landgren O, Travis LB, Travis WD, Flowers MED, Friedman DL, Horowitz MM, Wingard JR, Deeg JH. Solid cancers after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Blood*. 2009;113:1175–83.
- Roth AJ, Carter J, Nelson CJ. Sexuality after cancer. *Psycho-oncology*. 2nd ed. New York, NY: Oxford University Press, Inc. 2010;245–50.
- Rusiewicz A, DuHamel KN, Burkhalter J, Ostroff J, Winkel G, Scigliano E, Papadopoulos E, Moskowitz C, Redd W. Psychological distress in long-term survivors of hematopoietic stem cell transplantation. *Psychooncology*. 2008;17(4):329–37.
- Russmann S, Curkovic I, Huber M. Adverse reactions and risks associated with non-compliance. *Ther Umsch*. 2010;67(6):303–7.
- Savani B, Griffith M, Jagasia S, Lee SJ. How i treat late effects in adults after allogeneic stem cell transplantation. *Blood*. 2011;117:3002–9.
- Schover LR. Sexuality and fertility after cancer. New York: John Wiley & Sons; 1997.

- Snyder C, Harris C, Anderson J, Holleran S, Irving L, Sigmon S, Yoshinobu L, Gibb J, Langelle C, Spelten E, Spragers M, Verbeek J. Factors reported to influence the return to work of cancer survivors: a literature review. *Psycho-Oncology*. 2002;11:124–31.
- Socié G, Stone JV, Wingard JR, Weisdorf D, Henslee-Downey J, Bredeson C, Cahn J-Y, Passweg JR, Rowlings PA, Schouten HC, Kolb H-J, Bender-Götze C, Camitta BM, Godder K, Horowitz MM, Wayne AS, Klein JP. For the late effects working Committee of the International Bone Marrow Transplant Registry. Long-term survival and late deaths after allogeneic bone marrow transplantation. *N Engl J Med*. 1999;341:14–21.
- Taverna L, Tremolada M, Bonichini S, Tosetto B, Basso G, Messina C, Pillon M. Motor skill delays in pre-school children with leukemia one year after treatment: hematopoietic stem cell transplantation therapy as an important risk factor. *PLoS One*. 2017;12(10):e0186787. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0186787>.
- Thygesen K, Schjødt I, Jarden M. The impact of hematopoietic stem cell transplantation on sexuality: a systematic review of the literature. *Bone Marrow Transplant*. 2012;47:716–24. <https://doi.org/10.1038/bmt.2011.169>.
- Tichelli A, Beohou E, Labopin M, et al. Evaluation of second solid cancers after hematopoietic stem cell transplantation in European patients. *JAMA Oncol*. 2019;5(2):229–35. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2018.4934>.
- Tomlinson D, Kline N. In: Tomlinson D, Kline N. *Pediatric oncology nursing advanced clinical handbook*. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag; 2010.
- Waddell G, Burton A. *Is work good for your health and wellbeing?* London: The Stationary Office; 2006.
- Watson M, et al. *Palliative adult network guidelines*. 3rd ed. West Sussex; 2011.
- Wilhelmsson M, Glosli H, Ifversen M, Abrahamsson J, Winiarski J, Jahnukainen K, Hasle H; Nordic Society of Pediatric Hematology and Oncology (NOPHO). Long-term health outcomes in survivors of childhood AML treated with allogeneic HSCT: a NOPHO-AML study. *Bone Marrow Transplant*. 2019;54(5):726–36. <https://doi.org/10.1038/s41409-018-0337-8>. Epub 2018 Sep 21
- Winterling J, Kisch A, Alvariza A, Årestedt K, Bergkvist K. Preparedness for family caregiving prior to allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Palliat Support Care*. 2021:1–8. <https://doi.org/10.1017/S1478951521001346>.
- World Health Organisation. *Adherence to long-term therapies, evidence for action*. Geneva: World Health Organization; 2003.
- World Health Organization (2020) *Palliative Care*. [www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/palliative-care](http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/palliative-care) (Last accessed: 22 April 2022).
- Wulff-Burchfield E, Jagasia M, Savani B. Long-term follow-up of informal caregivers after Allo-SCT: a systematic review. *Bone Marrow Transplant*. 2013;48:469–73. <https://doi.org/10.1038/bmt.2012.123>.
- Yakoub-Agha I, Chabannon C, Bader P, Basak GW, Bonig H, Ciceri F, Corbacioglu S, Duarte RF, Einsele H, Hudecek M, Kersten MJ. Management of adults and children undergoing CAR t-cell therapy: best practice recommendations of the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) and the Joint Accreditation Committee of ISCT and EBMT (JACIE). *Haematologica*. 2019;105(2):297–316.

## Lecturas adicionales

- EBMT Swiss Nurses Group. *Adherence to oral antitumour therapies*. 2011.

**Open Access** Este capítulo tiene licencia conforme a los términos de la licencia internacional Creative Commons Attribution 4.0 (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), que permite el uso, el uso compartido, la adaptación, la distribución y la reproducción en cualquier medio o formato, siempre y cuando se dé el crédito adecuado al autor(es) original(es) y a la fuente, proporcione un enlace a la licencia Creative Commons e indique si se realizaron cambios.

Las imágenes u otros materiales de terceros presentes en este capítulo se incluyen en la licencia de Creative Commons del capítulo, a menos que se indique lo contrario en una mención al material. Si hay material no incluido en la licencia de Creative Commons del capítulo y su uso previsto no está permitido por la normativa legal o excede el uso permitido, deberá obtener el permiso directamente del titular de los derechos de autor.



# Investigación y auditoría en enfermería en el ámbito del trasplante

# 16

Corien Eeltink, Sarah Jayne Liptrott y Jacqui Stringer

## Resumen

La investigación en enfermería se centra en preguntas sistemáticas que utilizan métodos disciplinados para responder preguntas o resolver problemas con el fin de ampliar la base de conocimientos en un ámbito concreto. Hay varios asuntos que abordar para completar un estudio con éxito. El objetivo de este capítulo es proporcionar al lector una visión general de los temas clave que se deben considerar, y proporcionar orientación sobre dónde acudir para obtener más información. Proporcionar la mejor atención a los pacientes que se someten a un TPH es el deber moral y ético de todas las enfermeras. Como consecuencia, la concienciación y la implicación en la investigación como medio para garantizar las mejores prácticas también es nuestro deber moral.

## Palabras clave

Investigación en enfermería · Auditoría · Metodología · Cuantitativo · Cualitativo · Métodos mixtos · Transversal · Longitudinal · Prospectivo · Retrospectivo

## 16.1 Introducción/Antecedentes

La investigación en enfermería se centra en preguntas sistemáticas que utilizan métodos disciplinados para responder preguntas o resolver problemas. No ha sido hasta las últimas cuatro décadas que las enfermeras han tenido acceso a los conocimientos de la investigación de enfermería para apoyar su práctica profesional. En la actualidad, se espera que las enfermeras utilicen el mejor tipo de evidencia para basar su atención de enfermería en la llamada práctica basada en la evidencia (PBE).

En 1859, se publicó por primera vez el libro de Florence Nightingale *Notas sobre enfermería*, con el objetivo de proporcionar orientación a las mujeres que tienen a su cargo la salud de otras personas. En ese momento, no había escuelas de enfermería ni enfermeras formadas. Nightingale fue la pionera de la enfermería moderna. Combinaba conocimientos, su enfoque sistemático, el desarrollo de instrumentos y estadísticas en una forma temprana de práctica basada en la evidencia. Basándose en sus análisis y demostraciones, pudo realizar cambios en la atención de enfermería con el efecto de reducir la morbimortalidad.

En 1997, Molassiotis notificó la falta de formación en enfermería en metodología de

---

C. Eeltink (✉)  
Centrum voor Oncologie, Dijklander Ziekenhuis,  
Hoorn, Países Bajos  
Correo electrónico: [c.m.eeltink@dijklander.nl](mailto:c.m.eeltink@dijklander.nl)

S. J. Liptrott  
Nursing Research and Development Office, Oncology  
Institute of Southern Switzerland (IOSI), Ente  
Ospedaliero Cantonale, Bellinzona, Suiza  
Correo electrónico: [sarahjayne.liptrott@eoc.ch](mailto:sarahjayne.liptrott@eoc.ch)

J. Stringer  
Clinical Lead Complementary Health and Wellbeing,  
The Christie NHS Foundation Trust, Manchester,  
Reino Unido  
Correo electrónico: [Jacqui.Stringer@christie.nhs.uk](mailto:Jacqui.Stringer@christie.nhs.uk)

investigación, los problemas con la financiación de la investigación en enfermería, la escasez de personal y las barreras lingüísticas como motivos para la contribución limitada de la investigación en enfermería y la utilización de los hallazgos de la investigación en el campo del trasplante de médula ósea (TMO) en Europa. Sin embargo, también informó de que la investigación de enfermería estaba avanzando y comenzaba a integrarse en muchos centros europeos de TMO.

Actualmente, se está realizando un gran progreso. La acreditación de JACIE, que demuestra la excelencia de la práctica, es un requisito legal para los centros de trasplantes en muchos países (más información sobre JACIE en el Capítulo 1) y, como consecuencia, las enfermeras desempeñan un papel importante en la validación de los protocolos de atención. El grupo de enfermeras de la EBMT está haciendo posible desarrollar modelos colaborativos de investigación multicéntricos. Un ejemplo de esto son las numerosas encuestas que nuestras enfermeras ha desarrollado para estudiar la práctica actual en relación con, por ejemplo, el cuidado bucal, los CVC, el aislamiento, la dieta baja en bacterias, la nutrición, el cumplimiento terapéutico y la información al paciente. Dichas encuestas suponen el punto de partida ideal para explorar dónde hay incoherencias en la práctica de enfermería en toda Europa y si se requiere más trabajo para aclarar lo que se puede considerar como la práctica recomendada. La investigación centrada en el paciente que analiza el cuidado bucal, la sexualidad y la calidad de vida se ha explorado ampliamente e indica un uso cada vez mayor de la práctica basada en la evidencia. Por último, está creciendo el número de doctoras (PhD) entre las enfermeras graduadas, lo que está aumentando la capacidad de la comunidad de enfermería para llevar a cabo investigaciones independientes. La investigación en enfermería avanza en la dirección correcta.

Sin embargo, se llevan realizando TPH más de 60 años, con éxito creciente, por lo que al aumentar la supervivencia de los pacientes, estos notifican más efectos a largo plazo. Aún queda mucho por hacer. Este capítulo tiene como objetivo orientar sobre la realización de investigaciones y proporcionar información acerca de los tipos de metodología, que se pueden utilizar en la investigación en enfermería, y qué apoyo se puede requerir para completar un proyecto con éxito.

## 16.2 Evaluación del servicio: ¿Auditoría o investigación?

Antes de centrarse en la investigación como tema, merece la pena aclarar primero las diferencias entre la evaluación del servicio, la auditoría y la investigación. Todos estos son métodos válidos que las enfermeras pueden utilizar para revisar, comparar o mejorar su práctica (cuadro 16.1), pero existen diferencias en la forma en que se realizan, y estas diferencias tienen implicaciones de recursos (económicos, de personal y tiempo). Probablemente, la diferencia clave entre las tres estrategias es el objetivo general del trabajo. Tanto la evaluación del servicio como la auditoría pretenden evaluar o confirmar la calidad de la atención que se proporciona a los pacientes, mientras que la investigación pretende añadir nueva información al campo. A menudo sucede

### Cuadro 16.1 Definiciones de evaluación, auditoría e investigación del servicio

*Evaluación del servicio:* la evaluación del servicio pretende evaluar hasta qué punto un servicio está alcanzando los objetivos previstos. Se lleva a cabo para beneficiar a las personas que utilizan un servicio de atención sanitaria concreto y está diseñado y se realiza con el único propósito de definir o evaluar el servicio actual. Los resultados de las evaluaciones del servicio se utilizan principalmente para generar información que se puede utilizar para fundamentar la toma de decisiones local.

*Auditoría (clínica):* el Departamento de Salud Británico afirma que la auditoría clínica implica examinar sistemáticamente los procedimientos utilizados para el diagnóstico, la atención y el tratamiento, examinar cómo se utilizan los recursos asociados e investigar el efecto que tiene la atención sobre el resultado y la calidad de vida del paciente. La auditoría normalmente implica un ciclo de mejora de la calidad que mide la atención frente a los estándares predeterminados (evaluaciones de referencia), toma medidas específicas para mejorar la atención y supervisa las mejoras continuas mantenidas de la calidad frente a los estándares o puntos de referencia acordados.

*Investigación:* la investigación implica el intento de ampliar el conocimiento disponible mediante un proceso de investigación sistemáticamente defendible.

Adaptado de Twycross y Shorten (2014).

que una evaluación o auditoría del servicio generará preguntas que se convertirán en la base de un estudio de investigación.

Dado que la investigación puede cambiar la atención que recibe actualmente un paciente, existe una cantidad significativa de preparación necesaria y aprobaciones obligatorias de los organismos legales (p. ej., el comité de ética) que se obtendrán antes de iniciar un estudio. Esto es para garantizar que el paciente está protegido de un diseño del estudio deficiente y de una práctica de investigación poco ética. La situación puede llegar a ser confusa, ya que a menudo se utilizan metodologías de investigación tanto para la evaluación del servicio como para la auditoría. Del mismo modo, puede que no siempre se disponga de normas claras con las que auditar la práctica. Sin embargo, hay artículos que ofrecen orientación sobre cómo decidir con confianza en qué categoría se incluye un proyecto específico (Twycross y Shorten [2014]).

Va más allá de las competencias de este capítulo profundizar en la cuestión. Sin embargo, hay recursos disponibles para ayudar a las enfermeras a tomar decisiones sobre la clasificación en la que se encuentra su trabajo, lo cual no siempre es obvio. La Autoridad Sanitaria de Investigación (Health Research Authority, HRA) del Reino Unido, por ejemplo, tiene una herramienta online que se ha diseñado para ayudar a los médicos exactamente con este desafío: <http://www.hra.nhs.uk/research-community/before-youapply/determine-whether-your-study-is-research/>.

---

## 16.3 Realización/Inicio de investigación

Pocas personas nacen siendo investigadoras. La mayoría se convierten en investigadores a través de la educación y la formación, la experiencia práctica y el trabajo duro. La investigación es exigente pero gratificante, incluso cuando los resultados no son los que se esperaban, ya que el objetivo es aprender y desarrollar el conocimiento en un campo concreto. Al iniciar la investigación, puede ser difícil saber por dónde empezar. La planificación y la organización son conceptos clave en el rendimiento de la investigación, para comenzar y mantenerse centrados en el proyecto. Para los investigadores principiantes, aquellos que buscan realizar una investigación en un nuevo campo o utilizar una metodología con la que

pueden no estar familiarizados, normalmente hay ayuda disponible. Es importante crear un equipo para llevar a cabo la investigación, que puede comenzar dentro de la propia organización local; muchos hospitales cuentan con departamentos de investigación y desarrollo (especialmente aquellos con vínculos con instituciones académicas) y/o acceso a estadísticos y apoyo para el análisis cuando sea necesario. A menudo, surgen dificultades cuando faltan recursos o tiempo para realizar una investigación. Obtener el apoyo de la dirección y del personal clínico sénior para llevar a cabo la investigación puede ayudar a conseguir tiempo de dedicación para ella.

El apoyo económico para llevar a cabo la investigación es una consideración importante y puede estar disponible a partir de diversas fuentes. La inscripción en programas de postgrado (ya sea un máster o un doctorado) cuenta con el apoyo de algunas instituciones y tiene el beneficio añadido de la formación y supervisión continuas. Las asociaciones/organizaciones de enfermería, tanto nacionales como internacionales, como la Sociedad Europea de Enfermería Oncológica, ofrecen la posibilidad de solicitar subvenciones de investigación. Se puede obtener información sobre otros recursos disponibles de, por ejemplo, los departamentos nacionales de salud y los comités de investigación sanitaria; sin embargo, esto variará de un país a otro y requerirá búsqueda de la información.

Los problemas sobre los que investigar, así como el desarrollo de una pregunta de investigación, pueden ser trabajo de un equipo. Todos los profesionales sanitarios tendrán sus propias opiniones sobre lo que es importante y, posiblemente, sobre cómo se puede investigar. Al involucrar a otros miembros del personal en el proceso de investigación, existe una “participación” en la que el proyecto se convierte en propiedad e interés de todos, en lugar de solo una persona. Esto es importante cuando se piensa en los aspectos prácticos de llevar a cabo la investigación, ya que es particularmente difícil cuando una persona tiene que hacerlo todo. La planificación de la investigación también puede beneficiarse de la participación del usuario (p. ej., paciente) en términos de asesoramiento, por ejemplo, sobre el diseño del estudio, estrategias para el reclutamiento y métodos de recogida de datos que pueden o no funcionar.

También se puede buscar apoyo en un campo más amplio, como a través de instituciones



académicas locales, universidades u otros centros para estudios multicéntricos. Conocer la bibliografía y ponerse en contacto con los expertos en la materia puede ser útil cuando las preguntas o ideas no están claras. Otros grupos profesionales que pueden estar centrados en enfermedades o intervenciones, como el grupo de enfermeras de la EBMT, también pueden ser un recurso útil. El Comité de Investigación del Grupo de Enfermería de la EBMT es un grupo de este tipo que promueve la colaboración con investigadores para fomentar la presentación de ideas y aspiraciones para la investigación en un entorno más amplio. Consulte el sitio web para obtener más información: <http://www.ebmt.org/Contents/Nursing/WhoWeAre/NursingCommittes/Pages/default.aspx>.

---

## 16.4 Interpretación de la investigación en enfermería

Con el fin de completar un proyecto exitoso, independientemente de los criterios que se apliquen (auditoría, evaluación de la práctica o investigación), es importante identificar cualquier trabajo que ya se haya realizado en el ámbito de interés. Un ejercicio de búsqueda para identificar la investigación clave relevante y una evaluación crítica de la literatura existente facilitarán la identificación del conocimiento actual y, como tal, qué estudios pueden usarse como referencia para el trabajo posterior (p. ej., para auditar en relación con las prácticas recomendadas). También identificará dónde existen lagunas en el conocimiento y proporcionará un objetivo en el que la investigación puede ayudar a desarrollar nuestra comprensión.

Para interpretar y evaluar la importancia de la investigación en enfermería, se requiere el conocimiento de las distintas metodologías. Esto proporcionará al posible investigador la confianza de saber si la metodología y el diseño del estudio seleccionados fueron apropiados para responder a la pregunta de investigación y, como consecuencia, proporcionará un indicador de la calidad y fiabilidad de los resultados presentados.

La evaluación de la calidad de la literatura existente puede ser compleja y llevar mucho tiempo, pero una revisión exhaustiva puede servir de base para futuras investigaciones y opciones metodológicas. Existen diversas listas de comprobación de evaluación disponibles

que pueden facilitar la evaluación de la investigación, como la declaración CONSORT para la publicación de ensayos controlados y aleatorizados (ECA), las herramientas del programa de habilidades de evaluación crítica (CASP) y la declaración PRISMA. Un artículo publicado normalmente tendrá título, resumen, introducción (incluidos los objetivos del estudio), métodos (incluida la declaración de aprobación ética), resultados, discusión, reconocimiento de fuentes de financiación y una sección de referencias. El resumen es conciso a la vez que comunica información clave y dará al lector una indicación de si el artículo es relevante para su campo de interés. El artículo principal proporcionará una descripción más detallada. La introducción, por ejemplo, debe proporcionar una visión general de la literatura previa para “establecer el escenario” y exponer la justificación del estudio y los fines/objetivos. Las secciones de metodología y resultados requieren que el lector lleve a cabo una evaluación crítica de las estrategias de muestreo y reclutamiento. Esto incluye, cuando proceda, si se ha realizado el cálculo correcto para garantizar que se hayan introducido suficientes sujetos, el “cálculo de potencia” para proporcionar resultados significativos, y los métodos de recogida de datos y análisis de resultados para informarles de la calidad metodológica general y, por tanto, de la fiabilidad de los resultados del estudio. La sección de discusión proporcionará un resumen de los resultados y su interpretación, a menudo comparándolos con otras investigaciones pertinentes. También debe describir las limitaciones de la investigación y las implicaciones tanto para la investigación futura como para la práctica clínica.

Es difícil que un estudio de investigación se lleve a cabo de forma perfecta; una reflexión abierta y crítica de las limitaciones ayudará a juzgar el impacto en la calidad y quizás en la generalización de los resultados. Del mismo modo, se pueden utilizar sugerencias de estudios futuros, que pueden ser necesarios, e implicaciones para la práctica clínica como validación de una investigación propuesta. Una revisión de las referencias puede identificar trabajos recientes y evitar la repetición, así como estudios anteriores, que siguen siendo relevantes y pueden proporcionar mucha información. Si la lista de referencias consiste principalmente en fuentes antiguas u obsoletas, puede ser un indicador de que



La investigación se basa en información obsoleta o de que existe la necesidad de realizar más trabajo en el asunto en cuestión. De forma similar, tener en cuenta la presencia de revistas con revisión por pares respaldará la evidencia de las referencias relacionadas con el tema.

específica como intervención para un grupo amplio? Si se buscan mejores resultados, ¿cuáles son ejemplos de esos resultados?

## 16.5 Investigación en enfermería

### 16.5.1 La pregunta de investigación

Una vez identificado el tema general, es importante afinarlo más a un área de interés más específica. Pedir a un bibliotecario que le ayude a encontrar la literatura adecuada como ejercicio de lectura del estado del arte, permite comprender mejor el tema. Para acotar el enfoque puede resultar útil hablar con los compañeros sobre el tema y trabajar con un equipo, así como utilizar las fuentes de apoyo descritas anteriormente. Formular la pregunta de investigación consiste en volver a formular el tema como una pregunta. La pregunta de investigación debe ser clara, concreta y ética, y obviamente algo que se puede investigar. El acrónimo “PICO” es un recordatorio utilizado para ayudar a aclarar la pregunta clínica (cuadro 16.2). Actúa como un marco, y requiere reflexionar sobre diferentes aspectos de interés para investigar. La creación del PICO requiere

Una vez que la pregunta se ha definido claramente, el siguiente paso es identificar la metodología adecuada para responder a la pregunta de la forma más eficaz. El diseño de la investigación debe ser pertinente a la pregunta en sí, y la naturaleza de la pregunta debe guiar la elección del enfoque. Las preguntas de investigación pueden ser exploratorias (es decir, sin la teoría a priori de los resultados), queriendo investigar un fenómeno sobre el que sabemos poco y cómo lo percibe un grupo de individuos. Este tipo de pregunta se presta a entrevistas en profundidad y a un enfoque de investigación cualitativa. Si, por ejemplo, una pregunta de investigación está interesada en la eficacia de una nueva intervención, tal vez en comparación con la atención estándar, puede ser más apropiado un ensayo controlado y aleatorizado.

Dos categorías generales de investigación son la investigación básica, utilizada para obtener datos empíricos (p. ej., estudios de laboratorio), que probablemente no sean inmediatamente trasladables a la práctica clínica, y la investigación aplicada, que suele ser directamente relevante para el entorno clínico. La investigación en enfermería suele ser investigación aplicada.

La investigación también se puede clasificar en experimental o no experimental. Aunque el método de referencia sugerido es el enfoque experimental de un ECA, no siempre es posible o adecuado utilizar este enfoque, por ejemplo, cuando la aleatorización puede no ser ética. Esto no significa que la investigación que no sea de un ECA no sea de valor; por el contrario, la investigación bien realizada siempre se sumará a la base de conocimiento, y los estudios que utilicen metodologías más exploratorias a menudo proporcionan una base para los ensayos clínicos. Los enfoques habituales para la investigación en enfermería incluyen la investigación descriptiva o exploratoria (p. ej., usando cuestionarios), estudios correlacionales y enfoques experimentales y cuasiexperimentales.

**Cuadro 16.2 PICO: Ejemplo trabajado, Aslam y Emmanuel (2010)**

P: Paciente, problema o población	P: Receptores de TPH alogénicos
I: Intervención	I: Psicólogo
C: Comparación	C: No psicólogo
O: Resultado	O: Efecto sobre el sufrimiento psicológico

Pregunta de muestra usando PICO:  
En los receptores de progenitores hematopoyéticos alogénicos (P), ¿cuál es el efecto de un psicólogo del equipo multidisciplinar (I) sobre el sufrimiento psicológico (O) en comparación con la ausencia de un psicólogo (C)?

claridad y especificidad, lo que ayuda a orientar la evidencia adecuada para su uso en la práctica. La pregunta debe ser específica. ¿Qué tipo de grupo de pacientes es de interés? ¿Existe una prueba

### 16.5.3 Revisiones bibliográficas

Con la cantidad cada vez mayor de investigación que se produce y publica, es posible que ya existan respuestas a preguntas de investigación, pero a veces carecen de la culminación, la evaluación crítica y la interpretación de estudios individuales juntos en un único documento. Aquí es donde las revisiones de la bibliografía para identificar la base de evidencia son fuentes de investigación en sí mismas. Las revisiones sistemáticas han aumentado en número en el campo de la atención de enfermería. Utilizan estrategias para limitar el sesgo y evalúan y sintetizan sistemáticamente los estudios pertinentes de interés (Greener y Grimshaw 1996). Esto significa tener objetivos definidos para la revisión, criterios para la inclusión en el

#### Cuadro 16.3 Revisiones sistemáticas dentro del entorno del TPH

En la revisión de Chaudhry *et al.* (2016), se analizaron la incidencia y los resultados de la mucositis oral en pacientes con TPH alogénico y su asociación con los protocolos de acondicionamiento, para lo que se revisó a 395 pacientes en 8 estudios de pauta de acondicionamiento mieloablativo aptos y a 245 pacientes en 6 estudios de pauta de acondicionamiento de intensidad reducida (reduced-intensity conditioning, RIC) aptos. Se produjo mucositis grave (definida como de grados 2 a 4 o de grados 3 y 4, dependiendo de la definición de gravedad de los estudios) en el 79,7 % de los pacientes tratados con regímenes de pautas mieloablativas y en el 71,5 % de los pacientes tratados con regímenes de pautas de acondicionamiento de intensidad reducida. Las pautas de RIC condujeron a una alta incidencia de mucositis similar a la de las pautas MA.

Riley *et al.* (2015) revisaron los efectos de la crioterapia oral en pacientes con cáncer que recibían tratamiento. Para ello, se incluyeron 14 ECA que analizaron a 1280 participantes. Después de melfalán en dosis altas antes del TPH, la crioterapia reduce la mucositis oral considerable. Sin embargo, no se pudo detectar el tamaño de la reducción.

estudio, un enfoque organizado para buscar bases de datos y un método claramente definido para la evaluación crítica, el análisis y la posterior síntesis de los datos. Las revisiones sistemáticas pueden combinar los hallazgos de la investigación de estudios individuales más pequeños, con el fin de proporcionar una visión general más amplia de los hallazgos en los que la detección de hallazgos “menores” puede amplificarse o desacreditarse. En el cuadro 16.3 se describen dos ejemplos de revisiones sistemáticas en el contexto del TPH.

### 16.5.4 Investigación cuantitativa, cualitativa y de métodos mixtos

La investigación generalmente se divide en tres grupos: enfoques cuantitativos, cualitativos y de métodos mixtos. La investigación cuantitativa se centra especialmente en probar teorías y las relaciones entre variables (factores que se manipulan dentro de un diseño experimental, como el colutorio, o que se ven influenciados por dichos cambios, p. ej., el nivel de dolor bucal/mucositis), en los que los instrumentos de medición (p. ej., la escala de dolor) proporcionan datos numéricos, que pueden ser objeto de análisis estadísticos (Creswell 2014). Entre los ejemplos de diseños cuantitativos se incluyen aquellos que producen datos numéricos como experimentos o ensayos clínicos (a menudo patrocinados por empresas farmacéuticas o grupos académicos que coordinan proyectos de investigación), observaciones (análisis de las frecuencias) y encuestas con preguntas cerradas (usando cuestionarios, en persona, en línea o por teléfono). En el otro extremo del espectro, la investigación cualitativa se centra en comprender los significados y las experiencias de los seres humanos, también dentro de un contexto dado (Kielmann *et al.*, 2011). Los investigadores que utilizan estos métodos no tienen ninguna teoría en la que basar su trabajo, sino que pueden utilizar sus resultados para desarrollar una teoría. Entre los ejemplos de datos cualitativos se incluyen entrevistas, grupos de opinión y datos secundarios (como relatos escritos o informes). Tanto los enfoques cuantitativos como cualitativos tienen aspectos positivos y negativos, y un enfoque más reciente de “método mixto” para la investigación se halla entre estos dos extremos. El objetivo de una combinación de métodos cualitativos y cuantitativos de recolección de datos es

beneficiarse de las ventajas de cada enfoque, con el fin de proporcionar un método sólido de validación e investigación de los hallazgos. Se pueden utilizar métodos mixtos dentro de un estudio o durante un programa de investigación. Se proporciona un ejemplo de ello en el cuadro 16.4.

#### **Cuadro 16.4 Investigación de métodos mixtos en el entorno del TPH**

Niederbacher *et al.* (2012) investigaron la calidad de vida (CdV) tras un trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) alogénico. Se controló y se realizó un seguimiento de al menos 3 meses postrasplante a 44 pacientes. La calidad de vida se evaluó mediante el cuestionario de evaluación funcional de la terapia de enfermedades crónicas-(FACIT) trasplante de médula ósea (versión 4) con todos los pacientes y entrevistas semiestructuradas y orientadas a los problemas con siete sujetos. Los autores compararon los resultados de las partes cuantitativa y cualitativa basándose en la triangulación, un método cuyo objetivo era aumentar la confianza en los hallazgos mediante el uso de dos o más medidas independientes (Bryman 2008). Los hallazgos sugirieron que <25 % estaban muy satisfechos con su CdV, y las mujeres dieron puntuaciones menores que los hombres. Los resultados revelaron una correlación positiva entre el periodo posterior al TPH y la CdV ( $r_s = 0,338$ ,  $p = 0,025$ ), especialmente en lo que respecta a los aspectos sociales/familiares ( $r_s = 0,411$ ,  $p = 0,006$ ) y de bienestar emocional ( $r_s = 0,306$ ,  $p = 0,043$ ). Sin embargo, las entrevistas revelaron dependencia e incapacidad para trabajar, al tiempo que reconocían el apoyo de la familia y los profesionales sanitarios y un cambio en las prioridades. Mediante el uso de métodos mixtos, los autores pudieron decir que las partes cuantitativa y cualitativa comparativas del estudio avalaban los resultados correspondientes.

### **16.5.5 Clasificaciones de la investigación por tiempo**

La investigación también se puede clasificar según el tiempo en el que se lleva a cabo. Esto puede incluir estudios retrospectivos, estudios prospectivos e investigación transversal y longitudinal.

### **16.5.6 Diseño del estudio transversal**

Un estudio transversal es un estudio observacional que recoge datos de un grupo de personas similares (cohorte) o una población representativa en un momento específico o durante un periodo de tiempo. Puede ser descriptivo y utilizarse

#### **Cuadro 16.5 Estudios transversales en el entorno del TPH**

Dyer *et al.* (2016) evaluaron a 421 supervivientes australianos (57 % hombres, 43 % mujeres) en relación con la sexualidad asociada al TPH y notificaron inactividad sexual en el 12 % de los supervivientes tanto hombres como mujeres y dificultades sexuales en el 51 % de los supervivientes varones sexualmente activos y en el 66 % de las supervivientes mujeres sexualmente activas. Los hombres notificaron disfunción eréctil (80 %) y disminución de la libido (62 %), y las mujeres supervivientes notificaron pérdida de la libido (83 %), relaciones sexuales dolorosas (73 %), sequedad vaginal (73 %), menos disfrute del sexo (68 %), estrechamiento vaginal (34 %) e irritación vaginal (26 %). También estudiaron las asociaciones y hallaron que la edad y la EICRc se asociaban de forma significativa con la disfunción sexual. Sin embargo, aunque este estudio es el mayor hasta ahora, una debilidad es que no se examina de forma prospectiva. Después de todo, no se puede concluir cómo evoluciona la función sexual a lo largo del tiempo. Para algunos resultados, un diseño prospectivo es mejor.

para evaluar cierto sufrimiento asociado a una enfermedad o tratamiento en una población definida. Un estudio transversal es rápido y fácil de realizar y bueno para generar hipótesis, se proporciona un ejemplo en el cuadro 16.5. Una debilidad es que es difícil determinar el inicio del resultado y que las asociaciones pueden ser difíciles de interpretar.

#### **Cuadro 16.6 Estudio longitudinal en el entorno del TPH**

Kupst *et al.* (2002) realizaron un estudio longitudinal prospectivo de la función cognitiva y psicosocial en pacientes pediátricos con TPH. Evaluaron a los niños en tres ocasiones: antes del TPH, 1 año después del TPH y 2 años después del TPH. Se evaluó a 153 niños y adolescentes antes del TPH y al cabo de 1 año, con datos de 2 años disponibles de 74 niños. Se realizaron análisis longitudinales de los datos del cociente intelectual (CI) de Wechsler en 100 niños (prueba exacta longitudinal) y 52 niños (análisis de la varianza de medidas repetidas). Los resultados de la evaluación cognitiva indicaron (1) estabilidad de las puntuaciones del CI a lo largo del tiempo y (2) que el factor de predicción más sólido era la función cognitiva previa al TPH. Los resultados de la evaluación psicosocial indicaron (1) una baja prevalencia de problemas conductuales y sociales, (2) estabilidad en el funcionamiento a lo largo del tiempo y (3) función previa al TPH altamente predictiva del funcionamiento posterior.

### **16.5.7 Diseño del estudio longitudinal**

Un estudio longitudinal es una alternativa a un estudio transversal en el que se recopilan datos de los *mismos* sujetos repetidamente durante el periodo del estudio. Como consecuencia, la investigación longitudinal puede prolongarse durante muchos años o incluso décadas, dependiendo de los objetivos del estudio. En el cuadro 16.6 se proporciona un ejemplo de un estudio longitudinal.

#### **Cuadro 16.7 Estudios prospectivos en el entorno del TPH**

Syrjala *et al.* (2008) notificaron en el estudio longitudinal más extendido en relación con los cambios en la función sexual durante 5 años después del TPH, que el 46 % de los hombres y el 80 % de las pacientes mujeres tenían problemas sexuales 5 años después del trasplante. Tanto hombres como mujeres experimentaron una disminución en la función sexual media desde antes del trasplante hasta 6 meses después del mismo. Las mujeres no mejoraron a los 5 años desde los 6 meses posteriores al trasplante. Los hombres mejoraron significativamente en 2 años. Una limitación de este estudio es que la medición inicial se realiza antes del trasplante, cuando lo ideal sería que la medición inicial se llevara a cabo antes de la quimioterapia de inducción.

Crooks *et al.* (2014) determinaron si el uso de una herramienta de *screening* de un solo elemento y una lista de problemas podría controlar el malestar de los pacientes y sus relaciones. Todos los pacientes consecutivos programados para un trasplante alogénico entre el 15 de enero de 2012 y el 17 de diciembre de 2012, que dieron su consentimiento informado después de ser informados, recibieron un paquete que incluía una hoja demográfica breve, un termómetro de malestar y una lista de problemas. La muestra final incluyó a 37 pacientes; tenían aproximadamente 54 años de edad, entre 32 a 66 años, e incluyó más hombres (62 %) que mujeres (38 %). El malestar se midió en la charla sobre el trasplante, en el momento del alta hospitalaria y 3 y 6 meses después del alta hospitalaria. Utilizando la puntuación de corte de malestar de 4 como criterio, el 59 % presentó malestar clínicamente significativo en el punto temporal 1, el 58 % en el momento del alta hospitalaria, el 43 % a los 3 meses y el 19 % a los 6 meses. Los resultados muestran el uso de una herramienta de *screening* de un solo elemento y una lista de problemas para controlar el malestar psicosocial con el tiempo como método potencial para coordinar la atención para abordar los problemas.

### 16.5.8 Diseño del estudio prospectivo

Un diseño de estudio prospectivo es un tipo específico de estudio observacional que sigue a un grupo de personas similares (cohorte) a lo largo del tiempo e idealmente comienza la inclusión antes de la exposición (inicio) y luego sigue durante un periodo de tiempo (longitudinal), para determinar si la exposición (p. ej., TPH) cambia los resultados y cuándo. De esta manera, se pueden identificar más asociaciones entre los “factores de riesgo” y los efectos: se proporcionan ejemplos de estudios prospectivos en el cuadro 16.7.

### 16.5.9 Diseño del estudio retrospectivo

Un estudio retrospectivo es aquel que mira hacia atrás, a menudo examinando los registros clínicos de los pacientes. Recopilará información y examinará las variables relacionadas con un resultado (p. ej., supervivencia) que se establece

cuando el protocolo se redacta al inicio del estudio. Esta metodología es útil si el resultado de interés es poco frecuente, y una investigación prospectiva tendría que ser demasiado grande para ser factible. Pueden realizarse estudios retrospectivos antes del inicio de un estudio prospectivo más específico para validar el campo del estudio. Se puede encontrar un ejemplo de un estudio retrospectivo en el cuadro 16.8.

## 16.6 Problemas éticos en la investigación en enfermería

A lo largo del proceso de investigación, la protección de los participantes es primordial. La orientación sobre la realización ética de ensayos clínicos se proporciona tanto a nivel local dentro de las instituciones como a nivel nacional e internacional y se basa en documentos clave como el Código de Nuremberg (1996) y la Declaración de Helsinki (2002). Los métodos para proteger los derechos humanos incluyen el proceso de obtención del consentimiento informado de cada posible sujeto para participar en un estudio, así como la revisión de cualquier estudio y su documentación, por parte de un comité de ética independiente.

El proceso de consentimiento informado es más que una firma en un documento. Los participantes deben conocer las implicaciones de participar en el estudio, los posibles riesgos y beneficios, el anonimato y la protección de la privacidad, la voluntariedad de su participación y el derecho a retirar el consentimiento para participar en cualquier momento sin sufrir consecuencias negativas. Esta información suele estar dentro de una hoja de información para el participante (HIP) y un formulario de consentimiento informado (CI) relacionado. Estos son documentos que también serán revisados por el comité de ética independiente. Se deben proporcionar a los posibles participantes estos documentos y deben tener tiempo para leer y asimilar la información, con la oportunidad de comentar y hacer preguntas para comprender claramente y en su totalidad todos los aspectos del estudio. Sin embargo, el propósito de los comités de ética es garantizar que se tengan en cuenta los intereses del participante al evaluar los estudios para su aprobación. Esto incluye evaluar si el estudio es ético, la integridad y la idoneidad

#### Cuadro 16.8 Estudio retrospectivo en el entorno del TPH

Aoudjhane *et al.*, en nombre del grupo de trabajo de leucemia aguda de la EBMT (2005), compararon los resultados de los pacientes que se sometieron a una pauta de acondicionamiento de intensidad reducida (RIC) antes del TPH de HLA idéntico con los de pacientes con TPH después de pauta mieloablativa (MA) en pacientes con leucemia mieloide aguda (LMA) de más de 50 años de edad. Se compararon retrospectivamente los resultados de 315 pacientes con RIC con 407 receptores de TPH con pauta MA. En el análisis multivariante, la mortalidad relacionada con la EICR aguda (II-IV) y el trasplante se redujo significativamente ( $p = 0,01$  y  $p < 10^{-4}$ , respectivamente), y la incidencia de recaída fue significativamente mayor ( $p = 0,003$ ) después del trasplante con RIC. La supervivencia sin leucemia no fue estadísticamente diferente entre los dos grupos. Estos resultados pueden sentar las bases para ensayos prospectivos que comparan el RIC con otras estrategias de tratamiento en ancianos con LMA.



de documentos como la HIP y el CI, y revisar aspectos del diseño para garantizar su correcta realización.

Las consideraciones éticas en la investigación de enfermería son a veces bastante complejas, y en este capítulo solo se ha descrito una visión general simplificada. El requisito de aprobación para llevar a cabo la investigación debe discutirse a nivel local con las unidades de investigación y desarrollo o con el secretario del comité de ética local, que normalmente podrá proporcionar orientación sobre los tipos de aprobación para el tipo de investigación que se está llevando a cabo. Esto también puede incluir la aprobación de los organismos reguladores nacionales en algunos casos. La investigación no debe llevarse a cabo hasta que se hayan recibido y documentado todas las aprobaciones necesarias. El proceso de aprobación puede ser largo si se requieren enmiendas a documentos o incluso protocolos de investigación para abordar las preocupaciones planteadas por uno o más de los organismos de aprobación. Este potencial de retraso debe tenerse en cuenta cuando se planifica la investigación.

## 16.7 Conclusión

Uno de los factores clave para la investigación en enfermería es que nuestro objetivo es producir resultados y aumentar nuestra base de conocimientos de una manera que se pueda trasladar rápidamente a la práctica clínica. En un campo de rápido desarrollo como el TPH, la investigación ayuda a proporcionar evidencia sobre la cual se basan los estándares de atención, lo que ayuda a garantizar la seguridad y eficacia de nuestra práctica con una población de pacientes muy vulnerable. La planificación de un posible estudio suele ser el aspecto del trabajo que requiere más tiempo. Sin embargo, es imprescindible hacer esto bien para evitar retrasos más adelante (p. ej., con el proceso de aprobación ética). Por ese motivo, se recomienda encarecidamente el trabajo en equipo, al igual que el apoyo de expertos/investigadores experimentados. Está fuera del alcance de este capítulo proporcionar detalles específicos para todos los aspectos del proceso de investigación, ya que el objetivo era proporcionar orientación sobre los conceptos principales sobre los que hay que pensar para completar un proyecto exitoso.

La investigación es una parte integral del futuro del TPH y, como enfermeras cualificadas, tenemos el deber de atender a nuestros pacientes y de implicarnos de la forma que sea posible. Por último, es importante recordar que los resultados negativos pueden ser tan útiles como los positivos, si no más; no deje que un resultado de ese tipo, si lo obtuviera, le disuada de publicar.

## Bibliografía

- Aoudjhane M, Labopin M, Gorin NC, Shimoni A, Ruutu T, Kolb H-J, Frassoni F, Boiron JM, Yin JL, Finke J, Shouten H, Blaise D, Falda M, Fauser AA, Esteve J, Polge E, Slavin S, Niederwieser D, Nagler A, Rocha V. Comparative outcome of reduced intensity and myeloablative conditioning regimen in HLA identical sibling allogeneic haematopoietic stem cell transplantation for patients older than 50 years of age with acute myeloblastic leukaemia: a retrospective survey from the acute leukemia working party (ALWP) of the European group for blood and marrow transplantation (EBMT). *Leukemia*. 2005;19:2304–12.
- Aslam S, Emmanuel P. Formulating a researchable question: a critical step for facilitating good clinical research. *Indian J Sex Transm Dis*. 2010;31(1):47–50.
- Bryman A. *Social research methods*. 3rd ed. Oxford: Oxford University Press; 2008.
- Chaudhry HM, Bruce AJ, Wolf RC, Litzow MR, Hogan WJ, Patnaik MS, Kremers WK, Phillips GL, Hashmi SK. The incidence and severity of oral mucositis among allogeneic hematopoietic stem cell transplantation patients: a systematic review. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2016;22(4):605–16.
- Creswell JW. *Research design: qualitative, quantitative and mixed methods approaches*. 4th ed. London: Sage; 2014.
- Crooks M, Seropian S, Bai M, McCorkle R. Monitoring patient distress and related problems before and after hematopoietic stem cell transplantation. *Palliat Support Care*. 2014;12(1):53–61.
- Declaration of Helsinki. (As amended in Tokyo, Venice, Hong Kong and Somerset West and Edinburgh) October 2000; 2002.
- Dyer G, Gilroy N, Bradford J, Brice L, Kabir M, Greenwood M, Larsen SR, Moore J, Hertzberg M, Kwan J, Brown L, Hogg M, Huang G, Tan J, Ward C, Kerridge I. A survey of fertility and sexual health following allogeneic haematopoietic stem cell transplantation in New South Wales, Australia. *Br J Haematol*. 2016;172(4):592–601.
- Greener J, Grimshaw J. Using meta-analysis to summarise evidence within systematic reviews. *Nurse Res*. 1996;4:27–38.
- Kielmann K, Cataldo F, Seely J. *Introduction to qualitative research methodology*. Manual, UK.Gov website; department for international development; 2011.



- Kupst MJ, Penati B, Debban B, Camitta B, Pietryga D, Margolis D, Murray K, Casper J. Cognitive and psychosocial functioning of pediatric hematopoietic stem cell transplant patients: a prospective longitudinal study. *Bone Marrow Transplant*. 2002;30:609–17.
- Molassiotis A. Nursing research within bone marrow transplantation in Europe: an evaluation. *Eur J Cancer Care*. 1997;6(4):257–61.
- Niederbacher S, Them C, Pinna A, Vittadello F, Mantovan F. Patients' quality of life after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation: mixed-methods study. *Eur J Cancer Care*. 2012;21(4):548–59.
- Riley P, Glenny AM, Worthington HV, Littlewood A, Clarkson JE, McCabe MG. Interventions for preventing oral mucositis in patients with cancer receiving treatment: oral cryotherapy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;12:CD011552. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011552.pub2>.
- Syrjala KL, Kurland BF, Abrams JR, Sanders JE, Heiman JR. Sexual function changes during the 5 years after high-dose treatment and hematopoietic cell transplantation for malignancy, with case-matched controls at 5 years. *Blood*. 2008;111(3):989–96.
- The Nuremberg Code. *Br Med J*. 1996;313:1448. <https://doi.org/10.1136/bmj.313.7070.1448>.
- Twycross A, Shorten A. Service evaluation, audit and research: what is the difference? *Evid Based Nurs*. 2014;17(1):65–6.

**Open Access** Este capítulo tiene licencia conforme a los términos de la licencia internacional Creative Commons Attribution 4.0 (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), que permite el uso, el uso compartido, la adaptación, la distribución y la reproducción en cualquier medio o formato, siempre y cuando se dé el crédito adecuado al autor(es) original(es) y a la fuente, proporcione un enlace a la licencia Creative Commons e indique si se realizaron cambios.

Las imágenes u otros materiales de terceros presentes en este capítulo se incluyen en la licencia de Creative Commons del capítulo, a menos que se indique lo contrario en una mención al material. Si hay material no incluido en la licencia de Creative Commons del capítulo y su uso previsto no está permitido por la normativa legal o excede el uso permitido, deberá obtener el permiso directamente del titular de los derechos de autor.

