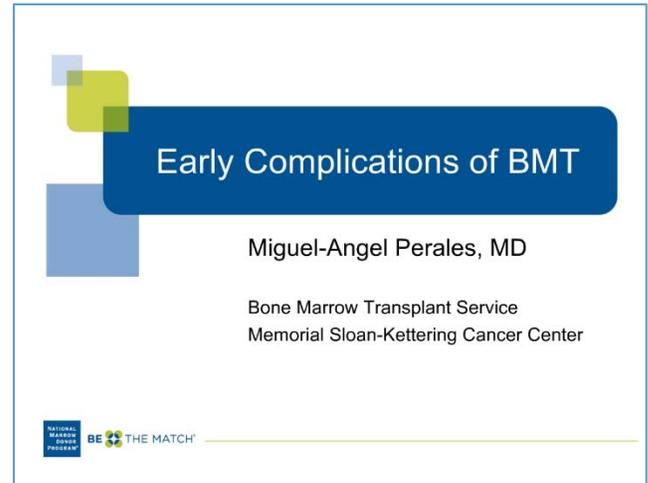


# Early Complications of Bone Marrow Transplants

## Diapositiva 1

**MIGUEL-ANGEL PERALES, MD:** Bien. El tema de la charla de hoy son las complicaciones iniciales del trasplante de médula ósea. Y, antes de comenzar, querría hacerles algunas preguntas que cubriremos en la charla de hoy.



**Early Complications of BMT**

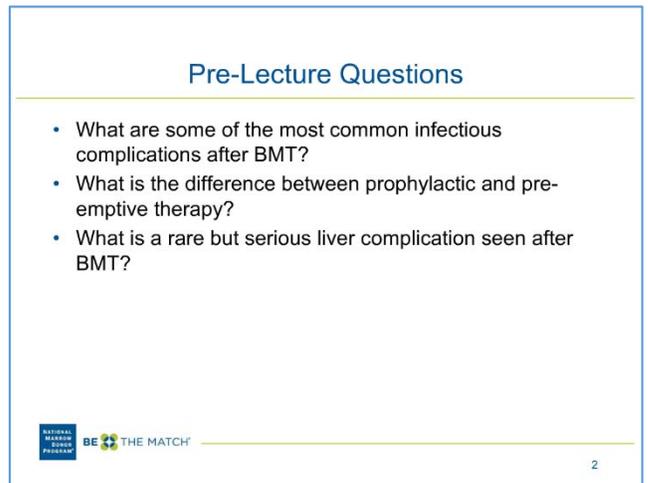
Miguel-Angel Perales, MD

Bone Marrow Transplant Service  
Memorial Sloan-Kettering Cancer Center

NATIONAL MARROW DONOR PROGRAM BE  THE MATCH®

## Diapositiva 2

Entonces, las preguntas son las siguientes: ¿Cuáles son las complicaciones infecciosas más comunes después del trasplante? ¿Cuál es la diferencia entre el tratamiento profiláctico y preventivo? ¿Y cuál es una complicación hepática rara pero grave que se observa después del trasplante? Regresaremos a estas preguntas al final de la charla y las responderemos juntos.



**Pre-Lecture Questions**

- What are some of the most common infectious complications after BMT?
- What is the difference between prophylactic and pre-emptive therapy?
- What is a rare but serious liver complication seen after BMT?

NATIONAL MARROW DONOR PROGRAM BE  THE MATCH®

2

### Diapositiva 3

El objetivo de aprendizaje de la charla de hoy es entender las complicaciones iniciales después de un trasplante de médula ósea. Cubriremos los siguientes temas: Toxicidad del régimen, incluso mucositis y complicaciones hemorrágicas; síndrome del prendimiento del injerto; complicaciones orgánicas, incluso hemorragia alveolar difusa o DAH; síndrome obstructivo sinusoidal o SOS, también conocido como VOD; y otras mortalidades relacionadas con el trasplante. También hablaremos sobre infecciones importantes, incluso el tratamiento profiláctico y preventivo de estas infecciones. Y, finalmente, tocaremos el tema de la atención en la UCI de estos pacientes.

### Learning Objectives

- Understand early complications after BMT
  - Regimen toxicity including mucositis and bleeding complications
  - Engraftment syndrome
  - Organ complications including diffuse alveolar hemorrhage (DAH), sinusoidal obstruction syndrome (SOS) and other transplant-related mortality (TRM)
  - Infections, including prophylaxis and pre-emptive management of infections
  - ICU management

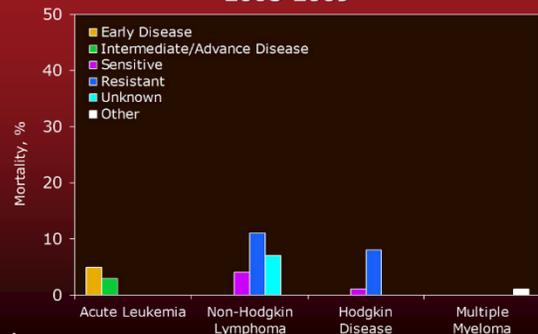


3

### Diapositiva 4

Así que antes de hablar sobre las complicaciones del trasplante, lo primero que debemos tratar es la mortalidad a 100 días. La mortalidad a 100 días a menudo se cita para reflejar la toxicidad del proceso del trasplante. Como sabrán de otras charlas, podemos realizar trasplantes autólogos o trasplantes alogénicos a los pacientes. En el trasplante autólogo, los pacientes reciben sus propias células troncales mientras que en el trasplante alogénico, reciben células troncales de un donante. Y ese puede ser un familiar, un donante voluntario o incluso sangre de cordón umbilical. Lo que se destaca en esta diapositiva, que muestra la mortalidad a 100 días de trasplantes autólogos en varias enfermedades comunes, es que la mortalidad de hecho es bastante baja, y esto es así con la mayoría de los trasplantes autólogos. Pero verán que en los pacientes con linfoma no hodgkiniano, los pacientes con enfermedad sensible tienen una mortalidad más baja que los pacientes con enfermedad resistente, y esto también es así con el linfoma de Hodgkin y el mieloma múltiple, lo que refleja el hecho de que el estadio de la enfermedad al momento del trasplante es un factor pronóstico importante del resultado.

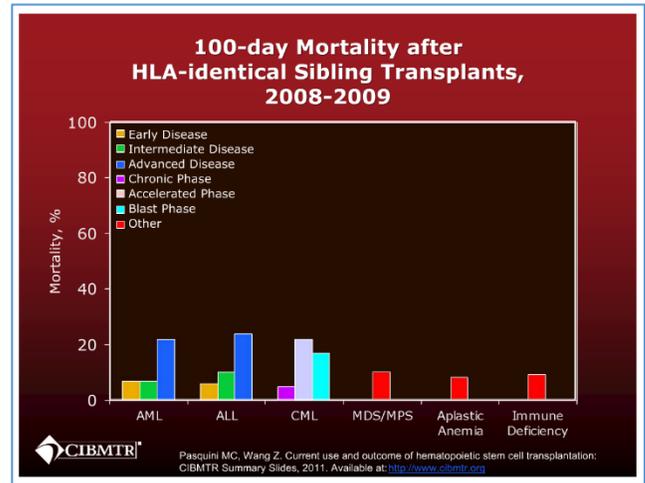
### 100-day Mortality after Autologous Transplants, 2008-2009



Pasquini MC, Wang Z. Current use and outcome of hematopoietic stem cell transplantation. CIBMTR Summary Slides, 2011. Available at: <http://www.cibmtr.org>

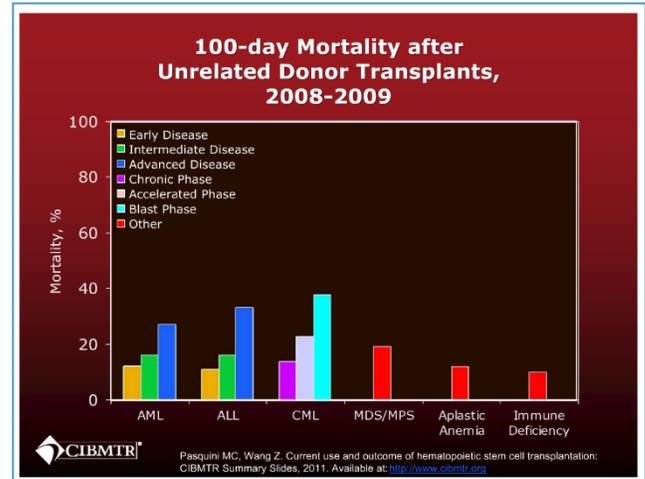
### Diapositiva 5

Ahora, cuando comenzamos a ver la mortalidad relacionada con el trasplante o la mortalidad a 100 días en pacientes que reciben trasplantes de un hermano HLA idéntico, pueden ver que las tasas de mortalidad aumentan. Pero, nuevamente, ven que el estadio de la enfermedad es importante. Si vemos el paciente con LMA, por ejemplo, la mortalidad a 100 días para pacientes con LMA en remisión al momento del trasplante es del 7 al 9 por ciento, en comparación con un 22 por ciento en los pacientes con enfermedad activa, y se observan patrones similares con otras enfermedades, como la LAL o la LMC.



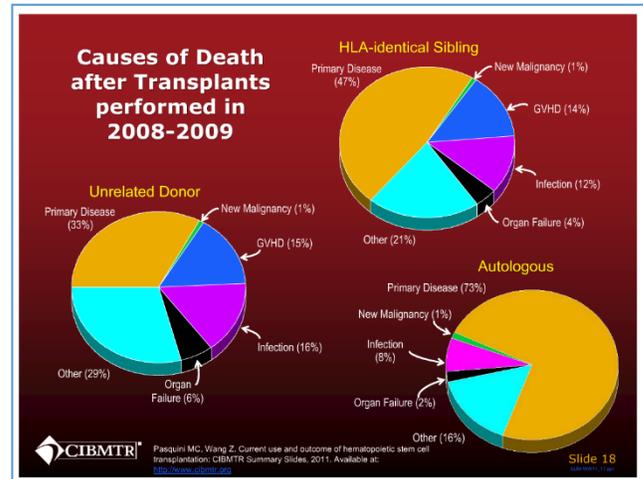
### Diapositiva 6

Cambiamos ahora a pacientes que reciben trasplantes de donante no emparentado, ven que todos los números se elevan un poco, lo que refleja un riesgo levemente mayor para los pacientes que reciben un trasplante de donante no emparentado.



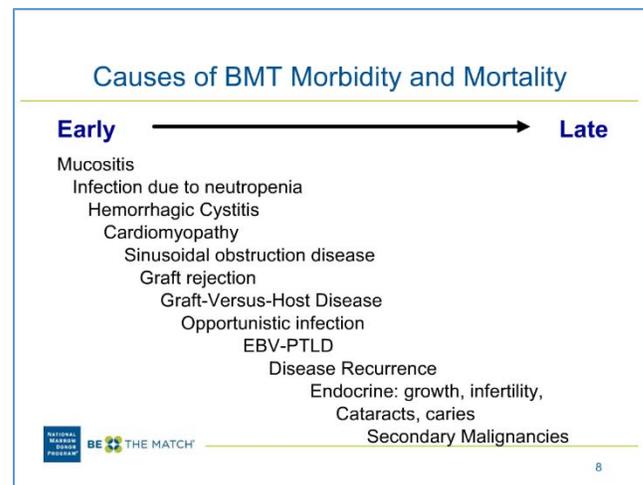
## Diapositiva 7

¿Cuáles son las causas de muerte posterior al trasplante en los primeros 100 días? Las causas principales de muerte están relacionadas con la enfermedad primaria, la enfermedad del injerto contra el huésped y el daño orgánico. Como pueden ver abajo a la derecha de la diapositiva, después de un trasplante autólogo, la enfermedad primaria es de hecho la principal causa de muerte. En cambio, cuando miramos los otros dos diagramas circulares, que incluyen trasplantes de donante no emparentado y de hermano HLA idéntico, pueden ver que la recaída disminuye como causa de muerte, pero que otras complicaciones, como enfermedad del injerto contra el huésped o GVHD, infección, y toxicidad orgánica, son más importantes.



## Diapositiva 8

De modo que una manera de estudiar las causas de las complicaciones, la morbilidad y la mortalidad posteriores al trasplante, es ver el cronograma desde poco después del trasplante hasta mucho después del trasplante. Poco después del trasplante vemos complicaciones como mucositis, infecciones debidas a neutropenia, cistitis hemorrágica, miocardiopatía, síndrome de obstrucción sinusoidal, y riesgo de rechazo del injerto y sus complicaciones. A medida que el injerto prende, comenzamos a ver complicaciones como enfermedad del injerto contra el huésped, infecciones oportunistas, EBV PTLD, que trataremos más adelante, y recaída. Y luego, las complicaciones tardías, que no son el tema de la charla de hoy, incluyen las complicaciones endocrinas como retraso del crecimiento en los niños, infertilidad, cataratas, caries y también riesgo de cáncer secundario.



## Diapositiva 9

Pero concentrémonos ahora en la toxicidad del régimen. Como sabrán de algunas de las otras charlas, la intensidad del régimen es importante en cuanto a toxicidad. Y, básicamente, la manera en que pensamos sobre la intensidad del régimen es o bien el trasplante mieloablativo, en el que se destruye totalmente la médula ósea mediante el régimen de acondicionamiento, o el trasplante no mieloablativo, en el que las dosis de quimioterapia y radiación son significativamente más bajas y no destruyen completamente la médula ósea. Y, en el medio tenemos algo llamado "intensidad reducida". ¿Cuáles son las toxicidades más comunes? Bueno, obviamente hay efectos secundarios asociados con la radiación y la quimioterapia, y también está la toxicidad orgánica relacionada con el régimen de acondicionamiento. Esto incluye mucositis, toxicidad medular, toxicidad en otros órganos, como el pulmón, el corazón, el riñón y el hígado, y tocaremos estos temas en el resto de la charla.

### Regimen Toxicity

- Regimen intensity
  - Myeloablative
  - Reduced intensity
  - Non-myeloablative
- Common Toxicities
  - Side effects of radiation and chemotherapy
  - Organ Toxicity
    - Mucositis
    - Bone marrow
    - Lung
    - Heart
    - Kidney
    - Liver

9

## Diapositiva 10

Así que, centrándonos inicialmente en la toxicidad medular así como en la mucositis, la toxicidad medular puede incluir neutropenia, que podemos tratar con filgrastim o G-CSF, o GM-CSF. Los pacientes que tienen anemia pueden recibir transfusiones de células sanguíneas, y los que tienen trombocitopenia pueden recibir tratamiento con transfusiones también. La incidencia y gravedad de la mucositis, que es el daño en la mucosa oral y el tubo digestivo, están asociadas con la intensidad del régimen, así como con las características del paciente. Por ejemplo, los pacientes que han recibido radiación previa en la boca o el cuello tienen mayor riesgo de mucositis, y los pacientes que han recibido un tratamiento previo intenso también tienen un riesgo elevado de mucositis. La mucositis es un problema clínico significativo debido a que está asociada con dolor y con la incapacidad de alimentarse correctamente. ¿Cómo tratamos entonces la mucositis? Bien, tenemos un fármaco llamado palifermina que contribuye a prevenir la mucositis. Y también son importantes la buena higiene bucal, el control del dolor y la nutrición parenteral total. La buena nutrición obviamente es clave para la recuperación de estos pacientes. Con frecuencia usamos nutrición parenteral total en los pacientes con mucositis grave.

### Organ Toxicity and Supportive Care

- Marrow toxicity
  - Neutropenia: factor support
  - Anemia: transfusional support
  - Thrombocytopenia: transfusional support
- Mucositis
  - Incidence and severity associated with regimen intensity and patient characteristics
  - Associated with pain and compromised nutritional intake
  - Management: Palifermin, oral care, pain control, total parenteral nutrition (TPN)
- Nutritional Support

10

## Diapositiva 11

La palifermina es un fármaco que se aprobó hace unos años sobre la base de este estudio. Es un factor de crecimiento del queratinocito, o KGF, recombinante, y ha demostrado disminuir la toxicidad en órganos después de un trasplante autólogo con irradiación corporal total. Este fue un estudio aleatorizado de fase III que se publicó en el New England Journal en 2004, y pueden ver en la columna de la izquierda los pacientes que recibieron palifermina, o KGF recombinante, y en la columna de la derecha los pacientes que recibieron placebo. Y, como pueden ver, hubo una reducción significativa en la mucositis oral de grado 3 o 4, una reducción significativa en la duración de la mucositis, en la puntuación de dolor del paciente, y en la puntuación del paciente en cuanto a la capacidad de tragar, así como en el bienestar del paciente, tanto físico como funcional. Y, sobre la base de estos resultados, el fármaco fue aprobado para usarse en trasplantes.

### Palifermin Decreases Oral Mucositis after TBI-based Autologous HCT

	Palifermin N=106	Placebo N=106	P-Value
Grade 3/4 oral mucositis	67 (63%)	104 (98%)	<0.001
Duration (days)	6.0 (1-22)	9.0 (0-27)	<0.001
Patient score for pain	29.0 0-98	46.8 0-110	<0.001
Patient score for swallowing limitation	22.5 0-104	38.3 0-104	<0.001
Physical well-being score	773.6 176-1033	712.1 176-1014	0.003
Functional well-being score	546.1 93-985	542.5 93-1043	0.036



Spielberger R et al. N Engl J med 2004;351:2590-2598.

11

## Diapositiva 12

Ahora, ¿cuáles son los datos de pacientes con trasplantes alogénicos? Bien, esta diapositiva muestra dos estudios distintos. El de arriba es un estudio aleatorizado controlado con placebo que se hizo en trasplantes convencionales, trasplantes alogénicos y el criterio principal de valoración de este estudio fue de hecho la enfermedad del injerto contra el huésped. La mucositis fue un criterio secundario de valoración. Y como pueden ver en este estudio, no hubo un beneficio significativo con la palifermina en cuanto a la mucositis oral de grado 2 a 4 o de grado 3 a 4. En nuestro centro, hemos realizado un estudio retrospectivo en pacientes sometidos a trasplante ablativo con depleción de linfocitos T, con un régimen basado en irradiación corporal total, o TBI, y se puede ver que, en este estudio, sí vimos un beneficio significativo con el uso de palifermina, en cuanto al criterio de valoración de mucositis, como días bajo analgesia controlada por el paciente (PCA), que básicamente es un analgésico intravenoso, días en nutrición parenteral total o TPN y duración de la estadía hospitalaria durante la internación inicial. Así que creo que podemos concluir a partir de estos dos estudios que, al menos en pacientes que reciben un trasplante con TBI, la palifermina puede reducir la mucositis, pero que en los pacientes que reciben un injerto convencional, donde se analizaron juntos los pacientes con TBI y quimioterapia, se puede perder ese efecto.

### Palifermin and Oral Mucositis after Allogeneic HCT

	Palifermin <sup>1</sup> N=77	Control N=78	Difference (95% CI)
Days Grade 2-4 OM	13.5 ± 8.5	12.6 ± 7.7	- 0.6 (-3.2, 1.9)
Days Grade 3-4 OM	9.4 ± 6.3	10.2 ± 6.2	0.8 (-1.4, 3.0)

	Palifermin <sup>2</sup> N=77	Control N=44	P-value
Age	46 (10)*	44 (12)	0.408
Days on PCA	7 (9)	12 (17)	0.023
Days on TPN	13 (7)	17 (8)	0.002
Length of Hospital Stay	32 (8)	38 (13)	0.003

\* Mean (SD)



<sup>1</sup>Jagasia MH et al. BMT 2012;47:1350-5; <sup>2</sup>Goldberg JD et al. BMT. In press

12

### Diapositiva 13

Pasamos ahora a algunas de las otras complicaciones. El síndrome de prendimiento se observa principalmente en los trasplantes autólogos. Su incidencia es de aproximadamente siete a 10 por ciento. Normalmente aparece cerca del momento en que prende el injerto, que obviamente es alrededor de los días siete a 12 después del trasplante. Está asociado con una mayor extravasación capilar. La presentación clínica típicamente incluye disnea, fiebre y erupción cutánea maculopapular. Y cuando realizamos una radiografía o tomografía computarizada de tórax, típicamente vemos opacidades bilaterales en vidrio esmerilado, así como alto nivel de consolidación peribronquial. El tratamiento estándar para el síndrome de prendimiento es un ciclo breve de corticoesteroides de 1 mg/kg de metilprednisolona cada 12 horas, típicamente durante tres o cuatro días, y luego se disminuye gradualmente.

#### Engraftment Syndrome

- Seen primarily in autologous HCT (7-10% incidence)
- Develops 7-12 days post HCT, around time of neutrophil recovery
- Associated with increased capillary leak
- Clinical presentation: dyspnea, fever and erythematous maculo-papular rash
- Chest imaging: bilateral ground-glass opacities, hilar or peri-bronchial consolidation
- Treatment: short course methylprednisolone 1mg/kg q12h

### Diapositiva 14

Otra complicación pulmonar importante, que es más grave, es la hemorragia alveolar difusa, o DAH. Afortunadamente, esta es una complicación menos frecuente, con una incidencia de menos del uno por ciento, pero lamentablemente tiene una mortalidad muy alta, de más del 80 por ciento. Puede estar asociada con infección o daño alveolar difuso. La presentación clínica es ligeramente similar, e incluye disnea, taquipnea e hipoxia. Es raro que curse con hemoptisis. La diferencia con el síndrome de prendimiento es que el momento no está asociado necesariamente con el prendimiento, no hay erupción cutánea y la hipoxia es el síntoma más predominante. Nuevamente, realizar estudios por imágenes del tórax es importante, y estos muestran opacidades circunscriptas o difusas con broncogramas aéreos. Y el diagnóstico normalmente se hace realizando una broncoscopia, con la característica clásica de lavado broncoalveolar que progresivamente muestra un retorno hemorrágico. Nuevamente, el tratamiento es corticoesteroides en dosis altas y transfusiones. Estos pacientes a menudo requieren tratamiento en la unidad de cuidados intensivos y, en casos resistentes al tratamiento, tenemos que usar factor VII recombinante humano.

#### Diffuse Alveolar Hemorrhage (DAH)

- Rare complication (incidence < 1%) but with high mortality (>80%)
- Associated with infection, diffuse alveolar damage
- Clinical presentation: dyspnea, tachypnea, and hypoxia; hemoptysis is rare
- Chest imaging: patchy or diffuse opacities with air bronchograms
- Diagnosis: bronchoalveolar lavage shows progressively hemorrhagic returns
- Treatment: high dose steroids + transfusion support, recombinant human factor VII (refractory cases)

## Diapositiva 15

Los pacientes sometidos a trasplantes también pueden tener complicaciones cardíacas. Obviamente, muchos de estos pacientes, especialmente los de más edad, ya tienen afecciones cardíacas preexistentes, como arteriopatía coronaria, toxicidad relacionada con el régimen previo, o incluso problemas relacionados con la enfermedad, como amiloidosis con afectación cardíaca. Las toxicidades cardíacas suelen ser miocardiopatía o arritmias. Cuando se trata de miocardiopatía, esta puede ser preexistente, o bien puede estar relacionada con fármacos específicos que se usan durante el trasplante, como ciclofosfamida. Las arritmias también pueden ser preexistentes, y algunos pacientes tienen antecedentes de fibrilación auricular u otras complicaciones, pero durante el trasplante en sí, podemos ver arritmias relacionadas con fármacos específicos que pueden inducir una prolongación del QTC o alteraciones electrolíticas, o una combinación de ambas cosas.

### Cardiac Toxicity

- Pre-existing cardiac condition (coronary artery disease, prior regimen-related toxicity, disease-related – e.g. amyloidosis, etc)
- Cardiomyopathy
  - Pre-existing
  - Related to specific drugs (e.g. cyclophosphamide)
- Arrhythmias
  - Pre-existing
  - Related to specific drugs (QTc prolongation)
  - Electrolyte abnormalities

## Diapositiva 16

También se observa toxicidad renal aguda después del trasplante. Las causas más comunes son necrosis tubular aguda o ATN. Muchos de los fármacos que usamos con nuestros pacientes causan toxicidad, particularmente los inhibidores de la calcineurina como la ciclosporina o el tacrolímús, y luego fármacos como la anfotericina B o el aminoglucósido. Y, lamentablemente, muchos de estos pacientes reciben combinaciones de estos fármacos durante los ensayos. Otra causa común de toxicidad renal aguda es un síndrome hepatorenal observado en pacientes con síndrome obstructivo sinusoidal. Con menor frecuencia, podemos ver toxicidad renal debida a síndrome de lisis tumoral y microangiopatía trombótica, y también hemólisis debida a incompatibilidad ABO en trasplantes alogénicos. Y, como pueden imaginar, en muchos pacientes nos enfrentamos con una etiología multifactorial por toxicidad renal aguda, que incluye fármacos, la enfermedad subyacente y otras complicaciones.

### Acute Renal Toxicity

- Most common causes:
  - Acute tubular necrosis (ATN)
  - Drugs; calcineurin inhibitors, amphotericin B, aminoglycosides
  - Sinusoidal obstructive syndrome (SOS)
- Less common:
  - Tumor lysis syndrome
  - Thrombotic microangiopathy
  - Hemolysis due to ABO incompatibility
- Often multifactorial

## Diapositiva 17

Quiero dedicar algunas diapositivas a hablar sobre el síndrome obstructivo sinusoidal, o SOS, anteriormente llamado enfermedad venoclusiva, o VOD. Esta es una complicación relativamente rara pero grave que afecta el hígado tras el trasplante, y realmente no se observa con mucha frecuencia en ausencia de trasplante. La presentación clínica incluye una tríada de hepatomegalia con dolor en el cuadrante superior derecho, retención de líquidos en el tercer espacio, a menudo con ascitis, e ictericia relacionada con una bilirrubina por encima de 2 con colestasis observable. También vemos un aumento de peso por encima del 10 por ciento, mayor necesidad de transfusiones de plaquetas y también coagulopatía. Y, finalmente, la incidencia es algo difícil de calcular, dado que se ha registrado una variación del 10 al 50 por ciento. Y, en gran medida, esto depende de los criterios clínicos empleados. Así que, en los estudios realizados empleando criterios muy rigurosos, la incidencia tiende a ser más alta que en estudios que emplean criterios menos rigurosos. Lo que es importante recordar es que con esta complicación la mortalidad es elevada.

### Hepatic Sinusoidal Obstruction Syndrome

- Triad:
  - Hepatomegaly with RUQ pain
  - Third spacing fluid retention, often including ascites
  - Jaundice (total bili > 2.0 with cholestatic picture)
- Ancillary features:
  - Weight gain ( $\geq 10\%$ )
  - Increased platelet transfusion requirements
  - Coagulopathy
- Incidence:
  - Estimates vary from ~10-50%, per clinical criteria used.
  - Fatality high

## Diapositiva 18

¿Entonces cuál es la fisiopatología subyacente? En la actualidad solemos entender que esto se debe a daño en la mucosa endotelial de los sinusoides hepáticos. Esto deriva en trombosis intrahepática y hemostasia, así como en necrosis hemorrágica centrolobulillar. Y esta imagen en particular la distingue de lo que se ve en la cirrosis alcohólica, que afecta la tríada portal. En última instancia, deriva en obstrucción de la vena porta, insuficiencia hepática con coagulopatía y síndrome hepatorenal.

### SOS – Pathophysiology

- Damage to the endothelial lining of the hepatic sinusoids
- Intrahepatic thrombosis and hemostasis
- Centrilobular hemorrhagic necrosis – this distinguishes lesion from (alcoholic) cirrhosis that involves portal triad
- Portal vein obstruction
- Liver failure with coagulopathy
- Hepatorenal syndrome with hyperaldosterone state

## Diapositiva 19

¿Cuáles son los factores de riesgo de SOS? Los principales factores de riesgo son afecciones hepáticas preexistentes, incluso cualquier tipo de hepatitis, como hepatitis inducida por virus o un fármaco, y presencia de cirrosis. Antes del tratamiento es un factor de riesgo importante, especialmente en pacientes sometidos a un segundo trasplante o pacientes con tratamiento previo significativo. El régimen de acondicionamiento mismo puede también estar asociado con VOD o SOS, y el riesgo es alto en pacientes que reciben regímenes ablativos, incluso dosis altas de radiación o el uso de busulfán. Y también se han registrado frecuencias más altas en pacientes que reciben sirolimus para la prevención de la enfermedad del injerto contra el huésped en un trasplante ablativo. El diagnóstico se hace en gran parte basándose en la sospecha clínica y diagnóstico temprano. La ecografía puede detectar ascitis, una forma de onda de la vena porta anormal e inversión del flujo de la vena porta, así como un mayor índice de resistencia en la arteria hepática. La biopsia de hígado también puede ser útil en algunos casos.

### SOS – Risk Factors and Diagnosis

- Risk Factors
  - Preexisting liver conditions: Hepatitis (viral, drug-induced), Cirrhosis
  - Prior therapy: Second transplant, significant therapy prior
  - Conditioning regimen: Ablative regimens (high-doses of radiation therapy, use of busulfan), sirolimus in patients undergoing ablative transplants
- Diagnosis
  - Clinical suspicion
  - Ultrasound: ascites, abnormal portal vein waveform, reversal of flow in the portal vein, increased hepatic artery resistance index.
  - Liver biopsy

## Diapositiva 20

¿Cómo tratamos el SOS? Contamos con algunos fármacos que han demostrado ser beneficiosos para prevenirlo. Se usa heparina en dosis bajas. El ursodiol ha demostrado ser beneficioso en estudios aleatorizados. Y hay estudios en Europa que están probando un fármaco llamado defibrotida como profilaxis. En cuanto al tratamiento, si bien se han probado muchas cosas, probablemente el único tratamiento eficaz es un fármaco llamado defibrotida, que actualmente no está aprobado en los EE. UU., si bien está en curso. Está aprobado en Europa, y permitido en el uso compasivo en EE. UU. Según la literatura médica, la tasa de respuesta parece ser de un 40 por ciento en pacientes con VOD grave.

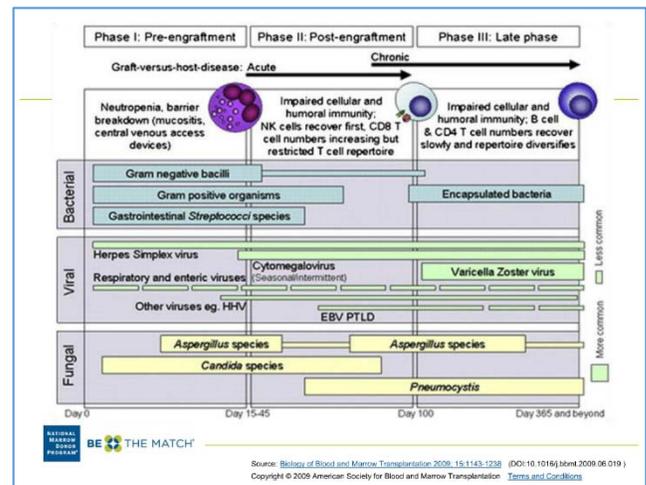
### SOS - Treatment

- Prevention:
  - Low-dose heparin
  - Ursodeoxycholic acid (Ursodiol)
  - Defibrotide
- Treatment:
  - Defibrotide

## Diapositiva 21

Pasando ahora a infecciones, esta es probablemente una de las diapositivas más importantes de esta charla. Resume el riesgo de complicaciones infecciosas después del trasplante. Y lo que pueden ver es que se divide en varios tipos diferentes de infecciones, e incluye infecciones bacterianas, víricas y fúngicas, y que el momento después del trasplante es crucial. Así que, si entendemos cuáles son los factores de riesgo en distintos períodos, y sabemos cuál es la fecha después del trasplante del paciente, en muchos casos se puede averiguar qué complicaciones infecciosas puede tener el paciente. Así que, a principios de lo que llamamos la primera etapa o fase anterior a que el injerto prenda, los pacientes tienen neutropenia, erosión de la barrera mucosa a causa de la quimioterapia y también tienen insertado un acceso venoso central. Así que, en ese momento corren riesgo de infecciones bacterianas, predominantemente por organismos gramnegativos y grampositivos, así como infecciones relacionadas con el tubo digestivo y la migración de bacterias debida a la erosión de las mucosas. Las infecciones víricas en esa fase son principalmente respiratorias, que tienen variación estacional, así como reactivación del virus del herpes simple. Y, finalmente, los pacientes también corren riesgo de contraer infecciones fúngicas en esa etapa, específicamente si tienen una infección fúngica preexistente. Una vez que a los pacientes se les activa el injerto, si bien tienen neutrófilos, todavía tienen la inmunidad celular y humoral deteriorada, incluso déficits en los linfocitos citolíticos naturales, los linfocitos T y B. Y estos se recuperarán con el tiempo, y su recuperación dependerá en parte del tipo de trasplante así como de la presencia o ausencia de enfermedad del injerto contra el huésped. Los pacientes con enfermedad del injerto contra el huésped requieren más tratamiento inmunosupresor, incluso corticoesteroides, lo que suprime aún más el sistema inmunitario. De modo que, en el período posterior al prendimiento del injerto, los pacientes nuevamente corren riesgo de infecciones bacterianas, especialmente si tienen enfermedad del injerto contra el huésped, o si todavía tiene el acceso intravenoso. Todavía corren riesgo con el virus del herpes simple.

Y ahora corren riesgo de contraer otras infecciones: infecciones víricas como por citomegalovirus y Epstein-Barr. Y el riesgo de infecciones fúngicas depende en gran medida de la presencia o ausencia de enfermedad del injerto contra el huésped y la necesidad de corticoesteroides durante este período. Y, finalmente, en la etapa infecciosa tardía, el riesgo es principalmente de organismos encapsulados, reactivación del virus de la varicela zóster, y nuevamente infecciones fúngicas, que dependen en gran medida de la necesidad de corticoesteroides o no.



## Diapositiva 22

De modo que, para darles una idea del problema de las infecciones después del trasplante, estos son los datos que informamos de nuestro centro hace unos pocos años, cuando estudiamos a 57 pacientes que tenían enfermedad del injerto contra el huésped aguda resistente a los corticoesteroides, y que recibieron tratamiento con un fármaco llamado daclizumab en segunda línea. El daclizumab es un anticuerpo contra CD25, que está presente en los linfocitos T activos y, por lo tanto, la idea es eliminar los linfocitos T activados usando este fármaco. Así que, en los 57 pacientes que estudiamos durante seis meses después del tratamiento, lo que observamos es que, básicamente, el 96 por ciento de los pacientes tenía una infección documentada. De hecho, de los tres pacientes sin infección documentada, un paciente tuvo septicemia documentada, si bien nunca pudimos identificar la fuente de la infección. Y luego, si vemos la distribución en pacientes que tuvieron infecciones bacterianas, infecciones fúngicas, infecciones virósicas o una combinación de estos distintos tipos de infecciones, podemos ver que un tercio de los pacientes, el 35 por ciento, tuvo complicaciones bacterianas, fúngicas y virósicas documentadas durante el transcurso del tratamiento. Y si analizamos el riesgo de infecciones fúngicas, eso representa aproximadamente la mitad de los pacientes. Así que podemos ver que estos pacientes están sumamente inmunosuprimidos y tienen un riesgo alto de infección.

### Illustration of "The Problem"

#### Infections in 57 patients with steroid-refractory acute GVHD treated with daclizumab

Documented Infection	N	%
No documented infection	3*	5
Bacterial only	16	18
Fungal only	0	0
Viral only	3	5
Bacterial + fungal + viral	20	35
Bacterial + fungal only	8	14
Bacterial + viral only	6	11
Viral + fungal only	1	2

\*1/3 patients with no documented infection had sepsis

## Diapositiva 23

Los factores de riesgo de infección bacteriana, como dijimos, incluyen neutropenia y daño mucocutáneo, así como la presencia de un catéter permanente; y las infecciones comunes incluyen bacterias aeróbicas grampositivas y gramnegativas, Clostridium difficile y otras infecciones como los enterococos resistentes a la vancomicina y otros organismos resistentes. Lo que es crucial en el tratamiento de estos pacientes, tanto en términos del diagnóstico como del uso de antibióticos, es conocer bien los patrones locales de resistencia a los antibióticos.

### Bacterial Infections

- Risk factors:
  - Neutropenia, mucocutaneous damage, indwelling catheter
- Common infections:
  - Aerobic gram-positive and gram-negative bacteria
  - Clostridium-difficile
  - Important to know local antibiotic-resistance patterns

## Diapositiva 24

La lista de infecciones virósicas es bastante larga, y voy a hablar sobre algunas de ellas que son importantes después del trasplante. La reactivación del virus del herpes simple obviamente ocurre en pacientes que son seropositivos. Utilizamos profilaxis de rutina con aciclovir para reducir el riesgo de esta reactivación. Los virus respiratorios, como mencionamos, tienen variaciones estacionales. Los patógenos comunes incluyen el virus respiratorio sincicial, parainfluenza, rinovirus, así como influenza A y B y, más recientemente, estamos viendo un aumento de metapneumovirus. Algunas de estas infecciones pueden ser mortales, y lo que es importante es tomar medidas de control antiinfeccioso, incluso precauciones contra las microgotas y, como habrán oído muchas veces en las salas de hospital, el lavado de manos. Otras infecciones virósicas que podemos ver después del trasplante, que describiré en más detalle, incluyen citomegalovirus, virus del herpes humano 6, virus de Epstein-Barr, adenovirus, y virus BK.

### Viral Infections

- Herpes Simplex Virus (HSV)
  - Reactivation (only seropositive patients at risk)
  - Prophylaxis with acyclovir
- Respiratory viruses
  - Seasonal fluctuation
  - Common pathogens: Respiratory syncytial virus (RSV), parainfluenza, rhinovirus, influenza A and B, metapneumovirus
  - Can be fatal
  - Infection control, droplet precautions, hand washing (!)
- Cytomegalovirus (CMV)
- Human Herpesvirus 6 (HHV6)
- Epstein-Barr Virus
- Adenovirus
- BK Virus

## Diapositiva 25

¿Cuáles son las infecciones que puede transmitir el donante? Incluyen citomegalovirus (CMV), virus de Epstein-Barr, virus del herpes humano 6, hepatitis B y C, VIH, virus linfotrópico humano 1 y 2, así como virus del Nilo occidental. De modo que es importante cuando tenemos un donante para un trasplante alogénico que hagamos un cribaje y selección cuidadosos.

### Transmission of Viral Infections from the Donor

- Certain infections can be transmitted from the donor
  - CMV
  - EBV
  - HHV6
  - HBV, HCV
  - HIV, HTLV1/2
  - West Nile virus
- Importance of donor screening and selection

## Diapositiva 26

Ahora el CMV es una de las complicaciones más graves que podemos ver después del trasplante. Los datos históricos son muy preocupantes, un 70 a 80 por ciento de riesgo de reactivación en los pacientes seropositivos para CMV después de un trasplante alogénico. Un tercio de los pacientes con reactivación contrajeron la enfermedad, y, lo más importante, la principal causa de muerte fue neumonía intersticial en los primeros tres meses después del trasplante, y la mitad de esos casos se debió a CMV. Obviamente, hemos progresado mucho en el tratamiento del CMV, y así el riesgo de mortalidad ha disminuido significativamente.

¿Cuáles son los factores de riesgo de CMV?

Principalmente depende de si el paciente tiene el virus o no. Así que, un paciente que es CMV positivo tiene el mayor riesgo de reactivación. En una situación en la que el paciente es seronegativo para CMV y el donante es seropositivo, el riesgo de transmisión del donante al paciente es del 70 por ciento. Otros factores de riesgo de reactivación incluyen trasplante alogénico, el uso de depleción de linfocitos T, ya sea *in vitro* o *in vivo*. Se han observado tasas altas en receptores de trasplantes de sangre de cordón umbilical, así como en pacientes con enfermedad del injerto contra el huésped, debido a la inmunosupresión adicional que hemos mencionado.

## CMV

- Historical data:
  - 70 – 80% risk of reactivation in CMV seropositive allo-HCT recipients
  - 1/3 of patients with reactivation developed CMV disease
  - Interstitial pneumonia was a major cause of death in the first 3 months; 50% due to CMV
- Risk factors:
  - CMV seropositive patient
  - Allogeneic HCT
  - T cell depletion (in vitro/in vivo)
  - Cord blood recipient
  - GVHD (due to added immune suppression)

## Diapositiva 27

Así que, ¿cómo tratamos el CMV? En los pacientes que son seronegativos, procuramos seleccionar un donante seronegativo y luego usamos una estrategia llamada 'tratamiento preventivo'. Y eso significa que usamos hemoderivados CMV negativos en los pacientes que son CMV negativos, y que hacemos cultivos sanguíneos o PCR semanales, y tratamos a los pacientes cuando están virémicos. Eso significa que comenzamos el tratamiento cuando tenemos pruebas de que el paciente tiene el virus CMV en la sangre mediante una PCR, en vez de esperar a que los pacientes presenten la enfermedad. ¿Qué fármacos podemos usar? Podemos usar los siguientes antiviricos: ganciclovir o valganciclovir, foscarnet y otros fármacos nuevos o en investigación, como maribavir y CMX001. Estos medicamentos conllevan toxicidades importantes, incluso mielosupresión con ganciclovir, y toxicidad renal con foscarnet, y entonces tenemos que sopesar cuidadosamente los pros y los contra de usar el tratamiento en los pacientes.

## CMV – Management

- Donor Selection
  - Seronegative donor for seronegative patient
- Pre-emptive treatment
  - CMV negative blood products (CMV- donor/rec)
  - Weekly blood culture/PCR
  - Treat when patients have viremia
  - Drugs:
    - Ganciclovir (valganciclovir)
    - Foscarnet
    - New drugs: maribavir, CMX001

## Diapositiva 28

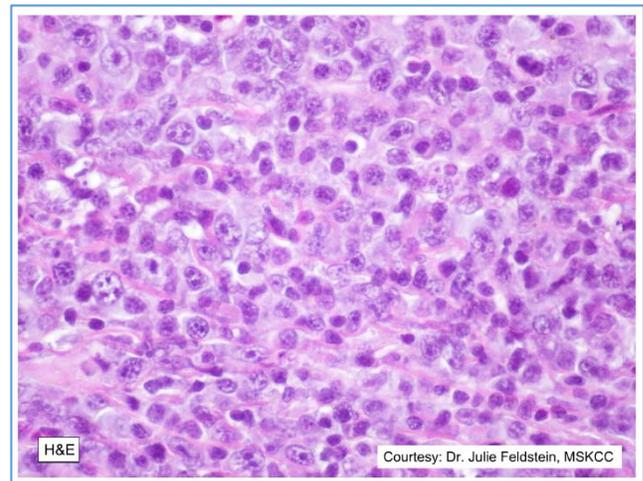
La enfermedad linfoproliferativa posterior al trasplante por el virus de Epstein Barr, o EBV PTLT, es una rara complicación posterior al trasplante que podemos ver después de un trasplante alogénico, así como después de un trasplante de un órgano sólido. La presentación clínica es muy heterogénea. Puede ser un tipo de linfoma sumamente agresivo, y tiende a afectar las vísceras, incluido el CNS y síntomas B. Esta patología, como verán, es similar a la de un linfoma de gran malignidad, y la fisiopatología subyacente es una transformación de los linfocitos B del donante por el virus de Epstein-Barr, en ausencia de linfocitos T que puedan controlar la infección. Y también el riesgo es alto en pacientes sometidos a depleción de linfocitos T y también en pacientes que reciben corticoesteroides u otros inmunosupresores para la enfermedad del injerto contra el huésped. Y vemos una incidencia particularmente alta en pacientes que reciben injertos incompatibles o de donante no emparentado. Como mencioné, también es una complicación que podemos ver después de un trasplante de órgano sólido, como de hígado o riñón.

### EBV Post-transplant lymphoproliferative disease (EBV-PTLD)

- Clinical presentation:
  - Highly heterogeneous
  - Can be extremely aggressive
  - Predilection for visceral involvement, CNS involvement, B symptoms
- Pathology: High grade lymphoma
- EBV-transformed DONOR B cells, absence of controlling T cells in engrafted host due to
  - T cell depletion
  - immunosuppressants
- Incidence is highest in mismatched and unrelated grafts

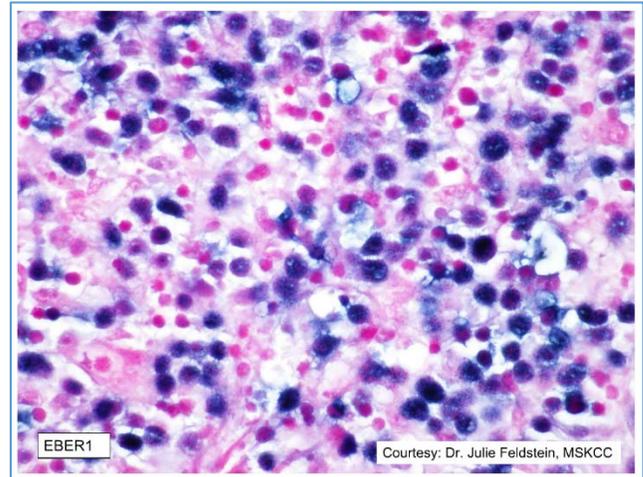
## Diapositiva 29

Y esta es la biopsia de un paciente que tuvo EBV PTLT después del trasplante. Se trata de una mujer de 22 años con LAL en segunda remisión, tres meses después de un trasplante con depleción de linfocitos T de un donante no emparentado con incompatibilidad 9/10. Y se presentó en el hospital con una viremia por EVB conocida, las amígdalas agrandadas y un exudado blanco. Y lo que muestra la diapositiva es una biopsia de la amígdala izquierda, donde se ve una proliferación difusa de células linfoides grandes, que básicamente están destruyendo la arquitectura amigdalina normal. Y el análisis inmunohistoquímico mostró que las células eran positivas para CB20, que es un marcador de linfocitos B, BCL-2, MUM-1 y CD70, y negativo para BCL-6 y CD10.



### Diapositiva 30

Y en la siguiente diapositiva se observa la presencia del EBV. Esto muestra una hibridación *in situ* del EBV. Viendo la EBER, pueden ver que es difusamente positivo.



### Diapositiva 31

¿Cómo tratamos la EBV PTLD? Bueno, lamentablemente si bien este es un linfoma muy agresivo que bajo el microscopio se ve como una célula linfocítica grande, es muy resistente o, de hecho, refractario, a muchas de las quimioterapias que usamos para los tipos comunes de linfoma. Esta es una enfermedad causada por el virus y la presencia... o la ausencia de un sistema inmunitario para combatir el virus. De modo que, en realidad, las mejores estrategias son los tratamientos de tipo inmunitario. Podemos administrar linfocitos T o leucocitos provenientes del donante, con la esperanza de que los linfocitos T de memoria del donante puedan atacar el virus de Epstein Barr y lisar las células tumorales. En el paciente que recibe inmunosupresión, podemos probar eliminar el medicamento que está suprimiendo el sistema inmunitario. Y esto se hace con más frecuencia en pacientes con trasplantes de órganos sólidos. Y un fármaco que es muy eficaz se llama rituximab, que es un anticuerpo anti CD20, que se usa con frecuencia en pacientes con linfoma, y que ha demostrado lograr tasas altas de respuesta en la EBV PTLD. Y, finalmente, muchos grupos están estudiando el uso de linfocitos T derivados del donante que se han cultivado específicamente para atacar el EBV. La ventaja de esto, en comparación con la infusión de linfocitos del donante, es que el riesgo de enfermedad del injerto contra el huésped es mucho menor. Y, para ver si los pacientes tienen el EBV, usamos una PCR semanal, similar a lo que hacemos para el CMV.

### EBV-PTLD – Management

- Treatment:
  - Resistant/refractory to standard chemotherapy in most cases
  - Donor-derived leukocytes (DLI): memory T cell immunity of donor against EBV
  - Withdraw immune suppression (more common in solid organ transplants)
  - Rituximab (anti-CD20 antibody)
  - EBV-specific cytotoxic T lymphocytes (CTL)
- Screening by PCR available

### Diapositiva 32

El adenovirus suele reactivarse con frecuencia, pero los casos de enfermedad son escasos, probablemente menos del 2 por ciento. Los factores de riesgo son similares a los de CMV, entre los que se incluye la inmunosupresión, y es más frecuente en niños. La presentación clínica es diversa. Puede incluir neumonía, nefritis, enteritis hemorrágica, cistitis hemorrágica e incluso enfermedad diseminada con insuficiencia multiorgánica. Y, en casos raros, hemos de hecho visto hepatitis. El tratamiento para el adenovirus es el cidofovir, que es un fármaco bastante tóxico, lamentablemente.

### Adenovirus

- Incidence: reactivation is common, but disease is rare (< 2%)
- Risk factors: similar to CMV (immune suppression), more common in children
- Clinical presentation:
  - Pneumonitis
  - Nephritis
  - Hemorrhagic enteritis
  - Hemorrhagic cystitis
  - Disseminated disease with multiorgan failure
  - Hepatitis (rare)
- Treatment
  - Cidofovir

### Diapositiva 33

He hablado sobre linfocitos T específicos para el EBV. Hay otros linfocitos T específicos para otros virus. En la actualidad, los que se están probando incluyen linfocitos T para el CMV, el EBV y también para el adenovirus y, más recientemente, también para el BK. Y hay distintas maneras de generar estos linfocitos T, pero el principio fundamental es tomar linfocitos T del donante y cultivar aquellos que son específicos para el patógeno en cuestión. Y esto se puede hacer mediante estimulación de péptidos, atacando secuencias específicas del virus. También se pueden tomar líneas celulares que han sido transformadas por el EBV y usarlas para estimular los linfocitos T. Y un grupo en Bayer, por ejemplo, está generando linfocitos T trispecíficos contra el CMV, el EBV y el adenovirus, usando células de donante y estimulándolas con células dendríticas a las que se les ha realizado una transfección con los genes objetivo para los tres patógenos. Y recientemente concluyó un estudio de fase 2 con estas células con resultados muy alentadores. Otra manera de tratar pacientes que no cuentan con un donante, como cuando se usa sangre de cordón umbilical, o cuando el donante no tiene ese virus en particular, es usar linfocitos T de un tercero. Y, por ejemplo, informamos nuestros resultados en un paciente que había recibido un trasplante de sangre de cordón umbilical y después contrajo EBV PTLT, y tuvimos la suerte de tener en el congelador células del donante para otro paciente que era específico para EBV, y que eran compatibles con nuestro paciente que había recibido sangre de cordón umbilical. Y pudimos usar estas células y tratar este EBV eficazmente. Así que esta es un área en la que estamos viendo muchas investigaciones, y también hay mucho en desarrollo.

#### Viral-specific T cells

- Indications:
  - CMV, EBV, adenovirus, etc.
- Approaches:
  - Expansion of donor derived T cells specific for selected pathogen
    - Peptide stimulation
    - Stimulation with EBV-transformed cell lines
    - Tri-specific CTL (CMV/EBV/adenovirus) generated by stimulating donor cells with dendritic cells transfected with target genes for the 3 pathogens
  - 3<sup>rd</sup> party T cells are being used (e.g. cord blood recipients)

### Diapositiva 34

Pasando ahora a las infecciones fúngicas, estas pueden categorizarse de manera amplia en dos grupos, *cándida* y mohos. Los factores de riesgo para *cándida* incluyen neutropenia grave; el uso de antibióticos de amplio espectro; nuevamente, daño mucocutáneo y colonización previa. Todos los pacientes reciben profilaxis antifúngica estándar con triazoles y, como resultado, hemos visto una reducción significativa en la morbilidad y mortalidad con la infección por *cándida*. Es importante recordar que el fluconazol, que se usa comúnmente, solo es eficaz contra *Candida albicans*, pero no contra los mohos o especies de *cándida* que no son *albicans*, y también hay una creciente resistencia, incluso de *Candida albicans*. Los mohos incluyen *Aspergillus*, *Fusarium*, *Zygomycetes*. Y los factores de riesgo incluyen trasplante alogénico en el que el injerto tarda en prender, antecedentes previos, así como enfermedad del injerto contra el huésped. Y, nuevamente, se recomienda la profilaxis estándar con antifúngicos. Si bien la duración de la profilaxis todavía es ligeramente debatida. En general, se recomienda administrar profilaxis durante 75 a 100 días después del trasplante, o más en los pacientes que tienen enfermedad del injerto contra el huésped activa. Es importante destacar que la incidencia de *cándida* ha disminuido significativamente en la última década como resultado de la profilaxis y hemos visto un aumento concomitante de los casos de mohos en estos pacientes.

### Fungal Infections

- **Candida**
  - Risk factors: severe neutropenia, broad-spectrum antibiotics, mucocutaneous damage, colonization
  - Standard antifungal prophylaxis with triazoles has reduced morbidity/mortality of candida infections
  - Fluconazole is only effective against candida albicans (note that there is also increasing resistance)
- **Molds (Aspergillus, Fusarium, Zygomycetes, etc)**
  - Risk factors: allogeneic HCT, delayed engraftment, prior history, GVHD
  - Standard antifungal prophylaxis is recommended (duration controversial)
- The incidence of candida has dropped significantly and the that of molds is increasing in HCT recipients (as a result of prophylaxis)

34

### Diapositiva 35

Y estas son las recomendaciones de NCCN para la prevención de las infecciones fúngicas invasivas. En los trasplantes autólogos, los pacientes con mucositis deben recibir profilaxis con fluconazol o bien micafungin hasta que el injerto prenda. En los pacientes sin mucositis, no siempre es necesario administrar profilaxis. En los pacientes sometidos a trasplantes alogénicos, tanto en la etapa inicial del trasplante como en los pacientes con enfermedad del injerto contra el huésped, la profilaxis es sumamente recomendable, y se pueden usar varios fármacos. Aquí las categorías de fármacos... las recomendaciones se basan en un estudio aleatorizado o en la opinión de expertos. Y la categoría 1 automáticamente significa que esto es el resultado de un estudio aleatorizado de fase 3.

### NCCN Guidelines for Prevention of IFI

Disease	Prophylaxis	Duration
<b>Autologous HCT</b>		
With mucositis	fluconazole (Category 1) micafungin (Category 1)	Until engraftment
Without mucositis	Consider none (Category 2B)	
<b>Allogeneic HCT</b>		
Neutropenic	fluconazole (Category 1) micafungin (Category 1) itraconazole (Category 2B) voriconazole (Category 2B) posaconazole (Category 2B) amphoterecin B products (Cat 2B)	≥ 75 days
Severe GVHD	posaconazole (Category 1) voriconazole (Category 2B) echinocandin (Category 2B) amphoterecin B products (Cat 2B)	Until resolution of significant GVHD

Adapted from NCCN Guidelines Version 1.2012

35

### Diapositiva 36

También podemos ver neumonía por *Pneumocystis jirovecii* después del trasplante, de modo que la profilaxis es estándar al menos hasta la finalización de la supresión inmunitaria y hasta tener una cifra de CD4 de aproximadamente 200. Y los fármacos que podemos usar incluyen Bactrim, que también ofrece profilaxis contra toxoplasma así como neumococos y otras neumonías extrahospitalarias. Otras alternativas incluyen pentamidina aerolizada, dapsona y atovaquona. La atovaquona también ofrece profilaxis contra el toxoplasma. Si se usa dapsona, hay que ver que el paciente no tenga deficiencia de GCPD.

### Pneumocystis Jirovecii Pneumonia

- Prophylaxis is standard
  - Until completion of immune suppression
  - At least until CD4 >200
- Trimethoprin/sulfamethoxazole (Bactrim) – also provides prophylaxis against toxoplasma, *S. pneumo* and other community-acquired pneumonia
- Aerosolized pentamidine
- Dapsone
- Atovaquone - also provides prophylaxis against toxoplasma

### Diapositiva 37

Y la toxoplasmosis es una complicación rara pero grave que se observa después del trasplante. Es una infección muy virulenta con una mortalidad de casi el 100 por ciento. Puede presentarse como un síndrome similar a septicemia con fiebre alta, y específicamente se ve entre los 30 y los 120 días después del trasplante. Típicamente depende más de si el receptor está infectado o no, pero también puede transferirla el donante. Y, nuevamente, se usa la PCR de manera rutinaria para el control y típicamente administramos tratamiento profiláctico al paciente con Bactrim o atovaquona para prevenir la reactivación de la toxoplasmosis.

### Toxoplasmosis

- Highly virulent infection
- Nearly 100% fatal
- Sepsis-like syndrome
- High fever
- Typically 30 – 120 days after HCT
- More closely linked to host than donor serostatus
- PCR monitoring available
- Standard prophylaxis with Bactrim or atovaquone

### Diapositiva 38

En los pacientes que viajan o que no son originarios de los EE. UU., también es necesario pensar en otras infecciones, como strongyloides, otros parásitos, paludismo, hepatitis B, hongos endémicos, leishmania o tuberculosis.

### Other Infections

- Strongyloides
- Other parasites
- Malaria
- Hepatitis B
- Endemic Fungi
- Leshmania
- Tuberculosis

### Diapositiva 39

Y si les interesa leer más sobre infecciones y profilaxis, la ASBMT ha publicado recomendaciones que están muy detalladas en *BBMT*, que es la revista de la sociedad.

### Further Reading - Infections



#### GUIDELINES

#### Guidelines for Preventing Infectious Complications among Hematopoietic Cell Transplantation Recipients: A Global Perspective

Marcie Tomblin, Tom Chiller, Hermann Einsele, Ronald Gress, Kent Sepkowitz, Jan Storek, John R. Wingard, Jo-Anne H. Young, Michael A. Boeckh

*Biol Blood Marrow Transplant* 15: 1143-1238 (2009) © 2009 American Society for Blood and Marrow Transplantation



39

### Diapositiva 40

Y para terminar con algunas de las complicaciones iniciales después del trasplante, hablemos del tratamiento en la unidad de cuidados intensivos. Las indicaciones comunes para transferir al paciente receptor de un trasplante de médula ósea a la UCI incluyen septicemia, SOS e insuficiencia respiratoria debida a DAH o infección. El tratamiento se centra en un enfoque multidisciplinario, que incluye al equipo de la UCI, al equipo del trasplante, de enfermedades infecciosas, renales y otros equipos que sean necesarios. Lamentablemente la mortalidad continúa siendo alta, y los factores de riesgo para la mortalidad en el paciente trasplantado que requiere atención en la UCI incluyen ventilación mecánica, insuficiencia multiorgánica, inestabilidad hemodinámica o shock, enfermedad del injerto contra el huésped e insuficiencia hepática, así como los factores de riesgo estándar para mortalidad en la UCI, incluso una puntuación APACHE II alta y una concentración elevada de lactato.

### ICU Management

- Common indications for ICU transfer of the BMT patient
  - Sepsis
  - SOS
  - Respiratory failure due to DAH, infection
- Multidisciplinary management
  - ICU team, BMT, ID, Renal etc.
- Mortality remains high
- Risk factors for mortality:
  - Mechanical ventilation, Multiorgan failure (MOF), hemodynamic instability/shock, GVHD, hepatic failure, "standard factors" (high APACHE II score, high lactate, etc)



Naeem N et al, BMT 2006; 37:119-133.

40

## Diapositiva 41

¿Cuáles son algunos de los resultados de la UCI después del trasplante? Este es un estudio que se realizó en Canadá, sobre el trasplante autólogo. Examinaron 1000 casos entre 2001 y 2006, y pueden ver que, de más de 1000 pacientes, solo 34 requirieron internación en la UCI, es decir, un 3.3 por ciento. Y de esos pacientes, hubo 13 muertes. Así que pueden ver que la tasa global de mortalidad fue sumamente baja, uno por ciento, si bien la tasa de mortalidad de pacientes que necesitaron atención en la UCI fue del 38 por ciento. También analizaron los factores de riesgo para la mortalidad en la UCI, y nuevamente, tal como era de esperar, vimos una puntuación elevada en APACHE II, insuficiencia multiorgánica, ventilación mecánica, necesidad de hipertensores y septicemia por bacilos gramnegativos. Pero lo más importante que debemos tener en cuenta de esta diapositiva es que, de hecho, la mortalidad, como dijimos antes, es sumamente baja.

### ICU Outcomes – Autologous HCT

- 1013 patients (2001–2006)
- 34 ICU admissions (3.3%)
- 13 deaths (1% overall mortality, 38% ICU mortality)
- ICU mortality associated with following variables at 24h:
  - APACHE II score
  - MOF
  - mechanical ventilation
  - need for pressors >4h
  - GNR sepsis

## Diapositiva 42

Vemos datos sobre pacientes sometidos a trasplantes alogénicos; estos son datos de un estudio francés en el que se compararon pacientes que requerían ventilación mecánica con otros que no, y se puede ver que, en cuanto a resultados, estos fueron mucho mejores para quienes no necesitaron ventilación mecánica. La mayoría de esos pacientes fueron dados de alta de la UCI, así como del hospital, y la supervivencia a seis meses de los pacientes que no requirieron ventilación mecánica fue del 46 por ciento, frente a un 14 por ciento en aquellos que sí requirieron ventilación mecánica. Y la supervivencia a un año fue del 35 por ciento frente al 10 por ciento.

### ICU Outcomes – Allogeneic HCT

Outcome	Mechanical Ventilation (n=122)	No Mechanical Ventilation (n=87)	All (n=209)
Discharge from ICU	18%	91%	48.3%
Discharge from Hospital	15.6%	56.3%	32.5%
6-month survival	14%	46%	27.2%
1-year survival	10.6%	35.6%	21%

### Diapositiva 43

Así que, ¿cómo decidimos qué pacientes reciben un trasplante, y qué tipo de trasplantes debemos hacer? Hay varias herramientas pronósticas que nos ayudan a tomar estas decisiones. De hecho, se han desarrollado varias puntuaciones. Una de las más comunes que usamos es el Índice de Comorbilidad específico para el Trasplante de Células Hematopoyéticas, o HCT-CI. Este analiza 17 factores diferentes en el paciente, y ayuda a estratificar al paciente y los riesgos del trasplante. El Grupo Europeo para el Trasplante de Sangre y Médula Ósea también ha desarrollado su propia puntuación de evaluación del riesgo para los trasplantes alogénicos. Y también hay otra puntuación llamada PAM, de las siglas en inglés de Evaluación para Mortalidad Previa al trasplante. Y lo que observamos es que, a medida que vamos aprendiendo a evaluar cómo seleccionar a los pacientes y el régimen de acondicionamiento, así como el tratamiento complementario, vamos a tener que reevaluar estos datos que se basan en datos antiguos.

### Prognostic Tools for HCT

- Several prognostic risk scores predict mortality risk after HCT
  - HCT-CI: Hematopoietic cell transplantation-specific comorbidity index<sup>1</sup>
  - EGBMT (European Group for Blood and Marrow Transplantation) risk assessment score for allogeneic HCT<sup>2</sup>
  - PAM: Pretransplant assessment of mortality score<sup>3</sup>
- As patient selection, conditioning regimens and supportive care evolve, these scores need to be revalidated.

<sup>1</sup>Srorr ML et al, Blood 2005; 106:2912-9; ; <sup>2</sup>Gratwohl A et al, Lancet 1998; 352:1087-92; <sup>3</sup>Parimon T et al, Ann Intern Med 2006; 144:607-14

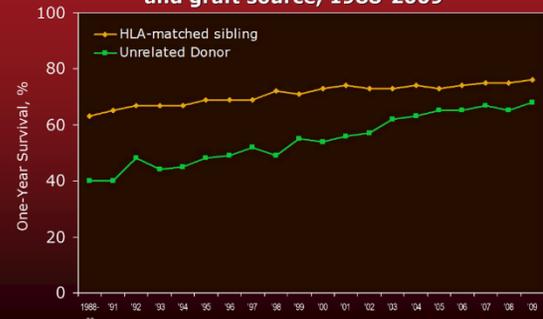
BE THE MATCH

43

### Diapositiva 44

Así que hemos hablado mucho sobre complicaciones y el riesgo de mortalidad. Estamos progresando. Y esta diapositiva muestra la supervivencia a un año en pacientes sometidos a trasplante mieloablativo para LMA, y pueden ver que, a lo largo de las últimas dos décadas, hemos visto mejorías en los resultados de los pacientes que reciben trasplantes de donante no emparentado, así como de hermanos con compatibilidad HLA. Y otra cosa que pueden ver en esta gráfica es que las dos curvas se están juntando. Y entonces, a medida que vamos mejorando en cuanto a la selección de pacientes y de donantes, y del tipo de trasplante, lo que vemos es que los resultados están mejorando, y que las diferencias que veíamos antes entre los trasplantes de donantes compatibles, de hermanos y de donantes no emparentados están disminuyendo.

One-year survival after myeloablative conditioning for acute leukemias in any remission phase, CML or MDS, age <50 years, by year of transplant and graft source, 1988-2009



Pasquini MC, Wang Z. Current use and outcome of hematopoietic stem cell transplantation: CIBMTR Summary Slides, 2011. Available at: <http://www.cibmtr.org>

### Diapositiva 45

Así que, para resumir el tema de la charla de hoy: hablamos sobre las complicaciones iniciales después del trasplante. Estas están relacionadas con el régimen de acondicionamiento, las comorbilidades de los pacientes y la enfermedad subyacente. Y hemos visto mejoras significativas en la mortalidad relacionada con el tratamiento, que es el resultado de una mejor selección del donante y, particularmente, de mejores técnicas de tipificación HLA que nos permiten encontrar donantes más compatibles; una mejor selección del paciente y del régimen de acondicionamiento, y avances en el régimen de acondicionamiento, así como mejoras en el tratamiento complementario.

### Summary

- Early complications after HCT are related to:
  - Conditioning regimen
  - Patient's co-morbidities
  - Underlying disease
- Improvements in treatment-related mortality result from:
  - Better donor selection (improvement in HLA-typing techniques)
  - Patient selection
  - Advances in conditioning regimens
  - Improvements in supportive care

### Diapositiva 46

Así que, regresando ahora a las preguntas que formulamos al comienzo de la charla, ¿cuáles son algunas de las complicaciones infecciosas más comunes después del trasplante?

### Questions/Answers

- What are some of the most common infectious complications after BMT?

### Diapositiva 47

Bien, como dijimos, las infecciones bacterianas son comunes, así como las virósicas, y particularmente por CMV. También vemos infecciones fúngicas.

#### Questions/Answers

- What are some the most common infectious complications after BMT?
  - Bacterial infections (GNR, GPC), Viral infections (CMV)

### Diapositiva 48

¿Cuál es la diferencia entre el tratamiento profiláctico y preventivo?

#### Questions/Answers

- What are some the most common infectious complications after BMT?
  - Bacterial infections (GNR, GPC), Viral infections (CMV)
- What is the difference between prophylactic and pre-emptive therapy?

### Diapositiva 49

En la profilaxis, se trata a cada paciente con riesgo potencial para prevenir la infección. En la prevención, se vigila estrechamente a los pacientes y se los trata cuando hay infección comprobada para prevenir la enfermedad, que es lo que hacemos en la actualidad con el CMV. El fármaco ideal que se usa en la profilaxis es aquel que es eficaz pero tiene poca toxicidad, y ese es el caso de los antifúngicos. En cambio, los fármacos que existen actualmente para el CMV son tóxicos, y por lo tanto, los datos sugieren el uso de un tratamiento preventivo, en el que los pacientes que no tienen reactivación no tienen que sufrir la toxicidad del fármaco.

#### Questions/Answers

- What are some the most common infectious complications after BMT?
  - Bacterial infections (GNR, GPC), Viral infections (CMV)
- What is the difference between prophylactic and pre-emptive therapy?
  - Prophylactic: every patient potentially at risk is treated to prevent infection
  - Pre-emptive: Patients are monitored closely and are treated when there is evidence of infection to prevent disease (e.g. CMV PCR monitoring)

### Diapositiva 50

Y la pregunta final es ¿cuál es una complicación hepática rara pero grave que se observa después del trasplante de médula ósea?

#### Questions/Answers

- What are some the most common infectious complications after BMT?
  - Bacterial infections (GNR, GPC), Viral infections (CMV)
- What is the difference between prophylactic and pre-emptive therapy?
  - Prophylactic: every patient potentially at risk is treated to prevent infection
  - Pre-emptive: Patients are monitored closely and are treated when there is evidence of infection to prevent disease (e.g. CMV PCR monitoring)
- What is a rare but serious liver complication seen after BMT?

### Diapositiva 51

Obviamente, pasamos varias diapositivas hablando del síndrome obstructivo sinusoidal. Y deseo agradecerles su atención.

#### Questions/Answers

- What are some the most common infectious complications after BMT?
  - Bacterial infections (GNR, GPC), Viral infections (CMV)
- What is the difference between prophylactic and pre-emptive therapy?
  - Prophylactic: every patient potentially at risk is treated to prevent infection
  - Pre-emptive: Patients are monitored closely and are treated when there is evidence of infection to prevent disease (e.g. CMV PCR monitoring)
- What is a rare but serious liver complication seen after BMT?
  - Sinusoidal obstructive syndrome