

""Decenio de las Personas con Discapacidad en el Perú""
""Año de la consolidación del Mar de Grau""



RESOLUCION DIRECTORAL

Lima, 05 DIC. 2016

VISTO:

Los expedientes N° 16-024286-001/INSN-SB, 16-021260-001/INSN-SB, y 16-021260-003/INSN-SB; sobre la aprobación de la Guía de Procedimiento de trasplante emparentado con incompatibilidades y haploidéntico por selección de columna electromagnéticas; y, del Formato de Consentimiento Informado para la realización de trasplante alogénico haploidéntico de progenitores hematopoyéticos; y,

CONSIDERANDO:

Que, los Artículos I y II del Título Preliminar de la Ley N° 26842, Ley General de Salud, establecen que la salud es condición indispensable del desarrollo humano y medio fundamental para alcanzar el bienestar individual y colectivo, por lo que la protección de la salud es de interés público, siendo responsabilidad del Estado regularla, vigilarla y promoverla;

Que, el Artículo 4° de la precitada Ley, establece que: "Ninguna persona puede ser sometida a tratamiento médico o quirúrgico, sin su consentimiento previo o el de la persona llamada legalmente a darlo, si correspondiere o estuviere impedida de hacerlo.(...)";

Que, el literal a) del numeral 15.4 del artículo 15° de la Ley N° 29414, Ley que establece los derechos de las personas usuarias de los servicios de salud, establece que toda persona tiene derecho "A otorgar su consentimiento informado, libre y voluntario, sin que medie ningún mecanismo que vicie su voluntad, para el procedimiento o tratamiento de salud, (...)";

Que, en el segundo párrafo del artículo 24° del Reglamento de la Ley N° 29414, Ley que establece los derechos de las personas usuarias de los servicios de salud, aprobado con Decreto Supremo N° 027-2015-SA, se establece que "El médico tratante o el investigador, según corresponda, es el responsable de llevar a cabo el proceso de consentimiento informado, debiendo garantizar el derecho a la información y el derecho a la libertad de decisión de la persona usuaria";

Que, el Segundo párrafo del Artículo 5° del Decreto Supremo N° 013-2006-SA, Reglamento de Establecimientos de Salud y Servicios Médicos de Apoyo, establece que los establecimientos de salud y servicios médicos de apoyo deben contar, en cada área, unidad o servicio, con manuales de procedimientos, guías de práctica clínica referidos a la



atención de los pacientes, personal, suministros, mantenimiento, seguridad, y otros que sean necesarios, según sea el caso;

Que, el inciso s) del Artículo 37° del Decreto Supremo N° 013-2006-SA, Reglamento de Establecimientos de Salud y Servicios Médicos de Apoyo, establece que al Director Médico le corresponde disponer la elaboración del Reglamento interno, de las guías de práctica clínica y de los manuales de procedimientos referidos a la atención de los pacientes, personal, suministros, mantenimiento, seguridad, y otros que sean necesarios;

Que, el numeral 6° de Definiciones de las Disposiciones Generales de la Norma Técnica N° 022-MINSA/DGSP-V.02 "Norma Técnica de Salud para la Gestión de la Historia Clínica", aprobada por Resolución Ministerial N° 597-2006/MINSA, establece que "el consentimiento informado es la conformidad expresa del paciente o de su representante legal cuando el paciente está imposibilitado, con respecto a una atención médica, quirúrgica o algún otro procedimiento, en forma libre, voluntaria y consciente, después que el médico u otro profesional de salud competente le ha informado la naturaleza de la atención (...);

Que, la Norma Técnica N° 022-MINSA/DGSP-V.02 "Norma Técnica de Salud para la Gestión de la Historia Clínica", aprobada por Resolución Ministerial N° 597-2006/MINSA, establece que "(...) En caso de menores de edad o pacientes con discapacidad mental se tomará el consentimiento informado a su apoderado o representante legal. El uso del formato de consentimiento informado es obligatorio en todo establecimiento de salud (...);

Que, mediante Resolución Ministerial N° 302-2015/MINSA fue aprobada la Norma Técnica N° 117-MINSA/DGSP-V.01 "Norma Técnica para la Elaboración y Uso de Guías de Práctica Clínica del Ministerio de Salud", la cual establece el marco normativo para la elaboración de las Guías de Práctica Clínica en el Sector Salud;

Que, en el inciso b) del literal II.4.1 del Manual de Operaciones del Instituto Nacional de Salud del Niño – San Borja, aprobado con Resolución Ministerial N° 512-2014/MINSA, establece que es función de la Unidad de la Atención Integral Especializada el elaborar y proponer en coordinación con la instancia correspondiente, las políticas, normas, guías técnicas, en el campo de su especialidad, así como efectuar su aplicación, monitoreo y evaluación de su cumplimiento;

Que, mediante el Anexo 3 de la Ficha de Descripción de Procedimiento: "Elaboración, Aprobación y Cumplimiento de Adherencia de las Guías de Práctica Clínica y/o Guía de Procedimiento", del Manual de Procesos y Procedimientos de la Unidad de Gestión de la Calidad, aprobado por Resolución Directoral N° 155/2015/INSN-SB/T se establece la estructura de la Guía de Procedimiento;

Que, mediante la Nota Informativa N° 249-2016-INSN-SAN BORJA/TPH, el Jefe de la Sub Unidad de Atención Integral Especializada del Paciente de Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos remitió al Director Ejecutivo de la Unidad de Atención Integral Especializada, la Guía de Procedimiento de trasplante emparentado con incompatibilidades y haploidéntico por selección de columna electromagnéticas y el Formato de Consentimiento Informado para la realización de trasplante alogénico haploidéntico de progenitores hematopoyéticos;



Que, mediante Nota Informativa N° 00704-2016-UGC-INSN-SB, la Jefa de Oficina de la Unidad de Gestión de la Calidad, solicitó a la Dirección General la aprobación de la Guía de Procedimiento de trasplante emparentado con incompatibilidades y haploideéntico por selección de columna electromagnéticas y el Formato de Consentimiento Informado para la realización de trasplante alogénico haploideéntico de progenitores hematopoyéticos enviados por el Departamento de la Sub Unidad de Atención Integral Especializada del Paciente de Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos; los mismos que cuentan con la opinión favorable de la Jefa de Oficina de la Unidad de Gestión de la Calidad; y, del Director Ejecutivo de la Unidad de Atención Integral Especializada, mediante la Nota Informativa N° 457-2016-UAIE-INSN-SB;

Con el visto bueno del Director Ejecutivo de la Unidad de Atención Integral Especializada, de la Jefa de Oficina de la Unidad de Gestión de la Calidad; y, del Jefe de Oficina de la Unidad de Asesoría Jurídica;

Por los fundamentos expuestos y de conformidad con la Ley N° 26842, Ley General de Salud, con la Ley N° 29414, Ley que establece los derechos de las personas usuarias de los servicios de salud, con el Decreto Supremo N° 013-2006-SA, Reglamento de Establecimientos de Salud y Servicios Médicos de Apoyo, con la Resolución Ministerial N° 597-2006/MINSA, con la Resolución Ministerial N° 302-2015/MINSA, con la Resolución Ministerial N° 090-2013/MINSA, con la Resolución Ministerial N° 512-2014/MINSA; y, con la Resolución Jefatural N° 340-2015/IGSS;

SE RESUELVE:

ARTÍCULO 1°.- Aprobar la Guía de Procedimiento de trasplante emparentado con incompatibilidades y haploideéntico por selección de columna electromagnéticas-GP 001/INSN SB-SUAIEPTPH-V 001, que consta de 105 folios.

ARTÍCULO 2°.- Aprobar el Formato de Consentimiento Informado para la realización de trasplante alogénico haploideéntico de progenitores hematopoyéticos.

ARTÍCULO 3°.- Encárguese a la Sub Unidad de Atención Integral Especializada del Paciente de Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos, la implementación de la Guía de Procedimiento y del Formato de Consentimiento Informado aprobados con la presente resolución.

ARTÍCULO 4°.- Encárguese a la Unidad de Gestión de la Calidad, la evaluación del cumplimiento de la presente Guía y Consentimiento Informado.

ARTÍCULO 5°.- Disponer la publicación de la presente Resolución en la página Web de la Institución, conforme las normas de Transparencia y Acceso a la Información Pública.



EZTG/JCRG/kfb
Distribución
() Dirección Adjunta
() Unidad de Atención Integral Especializada
() Unidad de Gestión de la Calidad
() Unidad de Asesoría Jurídica
() Archivo
() Comunicaciones
() UTI



REGÍSTRESE, COMUNÍQUESE Y PUBLÍQUESE,

INSN Instituto Nacional de Salud del Niño
San Borja
Dra. Zulema Tómas González
DIRECTORA GENERAL



INSTITUTO NACIONAL DE SALUD DEL NIÑO – SAN BORJA.
CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA LA REALIZACIÓN DE TRASPLANTE ALOGÉNICO-
HAPLOIDÉNTICO DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS.
(Ley General de Salud N° 26842, RD N° -INSNSB-DG-2016)

PROCEDIMIENTO:

TRASPLANTE ALOGÉNICO HAPLOIDÉNTICO DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS

OBJETIVO DEL PROCEDIMIENTO:

El TRASPLANTE ALOGÉNICO HAPLOIDÉNTICO DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS se utiliza para el tratamiento de diversas enfermedades de la sangre. Consiste en sustituir la médula ósea enferma de mi menor hijo/a por otra renovada, sana y libre de la enfermedad procedente de un donante sano. Para ello se le transfundirán células madre del donante, capaces de regenerar la médula ósea y de repoblar su organismo de glóbulos rojos, blancos y plaquetas. En el **Trasplante Haploidéntico** las células colectadas tendrán un procesamiento previo donde serán sometidas a un procedimiento de selección celular para eliminar en lo posible las células que puedan ocasionar daño al paciente. Para lograr que estas nuevas células aniden y para destruir el máximo posible de células enfermas de su organismo, antes del trasplante recibirá un tratamiento intensivo de preparación que contiene dosis altas de quimioterapia (y a veces radioterapia), denominado "tratamiento de acondicionamiento". Es inevitable que con dicho tratamiento se eliminen también muchas células normales de su organismo. La destrucción de las células sanas de su médula ósea originará una insuficiencia grave de células sanguíneas (glóbulos rojos, glóbulos blancos y plaquetas) denominada aplasia medular. Esta modalidad de trasplante requiere de un donante familiar HLA parcialmente idéntico (HLA ó antígenos ó códigos de Histocompatibilidad leucocitarios); realizadas las pruebas necesarias se ha demostrado la existencia de dicha compatibilidad con su Madre (), Padre (), Otro (), especificar:

Una vez recibido el tratamiento de acondicionamiento se le administrarán las células madre a través de un catéter central. A partir de este momento serán necesarias dos a tres semanas para que las células madre recibidas aniden en la médula ósea y fabriquen suficientes células de la sangre para repoblar todo su organismo. Para tal fin, mi menor hijo/a será hospitalizada en los cuartos de aislamiento de la Unidad de Trasplantes de Células Progenitoras Hematopoyéticas del INSTITUTO NACIONAL DE SALUD DEL NIÑO SAN BORJA, donde permanecerá aislada en su habitación (comprometiéndonos a cumplir con las indicaciones de dicho aislamiento). Se me ha justificado las razones generales y particulares por las que este tratamiento puede resultar beneficioso para la salud de mi menor hijo/a.

También se nos ha informado con detalle del estado actual de la enfermedad: de menor hijo/a y de las posibles alternativas terapéuticas al trasplante teniendo en cuenta su situación actual:

CONSECUENCIAS PREVISIBLES DE SU REALIZACIÓN:

Se trata de eliminar de su organismo las células que originan la enfermedad y sustituir su médula ósea enferma por una sana y libre de enfermedad. A pesar de ello, se nos ha advertido que no está garantizada la curación de la misma al cien por cien, ya que, en ocasiones, puede reaparecer la enfermedad a pesar del trasplante.

CONSECUENCIAS PREVISIBLES DE SU NO REALIZACIÓN:

Asimismo, se nos ha aclarado los riesgos que pueden derivarse de no realizar este tratamiento, que se resumen en privarle de una modalidad terapéutica que puede ser definitiva para el control de su enfermedad. De igual modo se nos ha advertido que una vez comenzada la administración del tratamiento de acondicionamiento ya no es posible interrumpir el procedimiento de trasplante.

RIESGOS FRECUENTES:

Además, se nos ha informado que el tratamiento no está exento de posibles efectos secundarios y riesgos y se nos ha explicado cuáles son. Entre las complicaciones más destacables por su frecuencia o gravedad destacan:

- ☐ Complicaciones precoces frecuentes: náuseas, vómitos, inapetencia, mucositis, alopecia, infecciones por bacterias, infecciones por virus, infecciones por hongos, enfermedad injerto contra huésped aguda. Estas complicaciones que suelen presentarse durante el proceso de trasplante hasta un año posterior y en menor proporción en los siguientes años posteriores al trasplante.
- ☐ Complicaciones tardías: enfermedad injerto contra huésped crónica y complicaciones derivadas de su tratamiento, disfunción tiroidea, esterilidad, deficiente desarrollo estatural en niños: cataratas; y sobrecarga de hierro en el organismo.

Como consecuencia de la aparición de uno o varios de estos efectos secundarios, el trasplante alogénico haploidéntico de progenitores hematopoyéticos comporta un riesgo serio para la vida del paciente. Dicho riesgo es muy variable en función de la enfermedad que se esté tratando y del estado del paciente y de la enfermedad en el momento del trasplante, con una morbi-mortalidad estimada de.....%, riesgos que se nos ha tratado de hacernos comprender del mejor modo posible para el caso concreto de mi menor hijo/a.

- ☐ Complicaciones precoces menos frecuentes pero posibles: hemorragias o disfunción del hígado por enfermedad veno-oclusiva. Excepcionalmente puede producirse un fallo de implante.

RIESGOS O EFECTOS ADVERSOS EN FUNCIÓN DE LAS PARTICULARIDADES DEL PACIENTE:

Los riesgos o complicaciones que podrían aparecer dada su situación clínica y sus circunstancias personales son:

PRONÓSTICO: Bueno () Reservado ()

RECOMENDACIONES: Cumplir con citas puntualmente en sus citas por consulta externa

APELLIDOS Y NOMBRES	SERVICIO	N° HCL	CAMA
---------------------	----------	--------	------



DECLARACIÓN DEL CONSENTIMIENTO

El Sr. de años de edad, con domicilio
(Nombre y apellidos del padre o representante legal)

..... D.N.I. N° en calidad de
(Representante legal, padre)

Y la Sra. de años de edad, con domicilio
(Nombre y apellidos de la madre o representante legal)

..... D.N.I. N° en calidad de
(Representante legal, madre)

del paciente con número de historia
(Nombre y apellidos del paciente)

clínica con el diagnóstico.....

Declaro

Que el médico:, con CMP, me ha explicado que es conveniente/necesario, debido al diagnóstico de mi familiar, la realización de:

**TRASPLANTE ALOGÉNICO HAPLOIDÉNTICO DE PROGENITORES
HEMATOPOYÉTICOS**

Por lo tanto, con la información oportuna, completa, adecuada y sin presión, yo voluntariamente y libremente:

SI () NO (), DOY MI CONSENTIMIENTO PARA EL PROCEDIMIENTO.

Firma del padre o responsable del paciente
DNI.....

Firma del médico
CMP.....
RNE.....

Firma de la madre o representante del paciente
DNI.....



Lugar, fecha y hora de firma.



Huella digital índice derecho

Huella digital índice derecho

REVOCATORIA DEL CONSENTIMIENTO

El Sr. de años de edad, DNI N°
(Nombre y apellidos del padre o representante legal)

..... en calidad de y la Sra.
(Representante legal, padre) (Nombre y apellidos de la madre o representante legal)

de años de edad, D.N.I. N° en calidad de **REVOCO** el consentimiento
(Representante legal, madre)

firmado en fecha y **NO AUTORIZO** la realización de **TRASPLANTE ALOGÉNICO HAPLOIDÉNTICO DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS**, asumo las consecuencia que ello puedan derivarse para la salud o la vida, deslindando de toda responsabilidad al equipo médico y a la institución.

Firma del padre o responsable del paciente
DNI.....

Firma del médico
CMP.....
RNE.....

Firma de la madre o representante del paciente
DNI.....



Lugar, fecha y hora de firma.



Huella digital índice derecho

Huella digital índice derecho



GUÍA DE PROCEDIMIENTO DE TRASPLANTE EMPARENTADO CON INCOMPATIBILIDADES Y HAPLOIDENTICO POR SELECCIÓN DE COLUMNA ELECTROMAGNETICAS



Noviembre 2016

Noviembre del 2016

Código: GP 001 / INSSN SB -
SUAIEPTPH-V 001/

Página 1 de 105







PERÚ

Ministerio
de SaludInstituto de Gestión
de Servicios de SaludInstituto Nacional de Salud
del Niño – San Borja

GUIA DE PROCEDIMIENTO DE TRASPLANTE EMPARENTADO CON INCOMPATIBILIDADES Y HAPLOIDENTICO POR SELECCIÓN DE COLUMNA ELECTROMAGNETICAS
SUBUNIDAD DE ATENCION INTEGRAL ESPECIALIZADA DEL PACIENTE DE TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOIETICOS

GUIA DE PROCEDIMIENTO DE TRASPLANTE EMPARENTADO CON INCOMPATIBILIDADES Y HAPLOIDENTICO POR SELECCIÓN DE COLUMNA ELECTROMAGNETICAS

SUB UNIDAD DE ATENCION INTEGRAL ESPECIALIZADA DEL PACIENTE DE TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOIETICOS

UNIDAD DE ATENCIÓN INTEGRAL ESPECIALIZADA

Elaborado por: Equipo Técnico de la SUAIEPTPH	Revisado por: Unidad de Atención integral especializada Equipo de SUAIEPTPH Unidad de Gestión de la Calidad.	Aprobado por: Dra. Zulema Tomas Gonzales. Directora de Instituto Especializado del Instituto Nacional de Salud del Niño, San Borja. (INSN SB)
---	---	---

Noviembre del 2016	Código: GP 001 / INSSN SB - SUAIEPTPH-V 001/	Página 2 de 105
--------------------	---	-----------------





PERÚ

Ministerio
de SaludInstituto de Gestión
de Servicios de SaludInstituto Nacional de Salud
del Niño – San Borja

GUÍA DE PROCEDIMIENTO DE TRASPLANTE EMPARENTADO CON INCOMPATIBILIDADES Y HAPLOIDENTICO POR SELECCIÓN DE COLUMNA ELECTROMAGNETICAS
SUBUNIDAD DE ATENCION INTEGRAL ESPECIALIZADA DEL PACIENTE DE TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOIETICOS

Contenido

I	NOMBRE Y CÓDIGO	4
II	DEFINICIÓN	4
III	INDICACIONES.....	¡Error! Marcador no definido.
IV	CONTRAINDICACIONES	¡Error! Marcador no definido.
V	REQUISITOS: CONSENTIMIENTO INFORMADO	¡Error! Marcador no definido.
VI	RECURSOS MATERIALES A UTILIZAR.....	24
VII	DESCRIPCIÓN DEL PROCEDIMIENTO	25
VIII	LIMITACIONES Y VALIDEZ DE LOS RESULTADOS	30
IX	COMPLICACIONES	62
X	EVALUACION DE LOS DONANTES Y PACIENTES	68
XI	PARAMETROS DE VIABILIDAD.....	80
XII	AUTORES Y FECHA	83
XI	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	85
XII	ANEXOS.....	94

Noviembre del 2016

Código: GP 001 / INSSN SB -
SUAIEPTPH-V 001/

Página 3 de 105





PERÚ

Ministerio
de SaludInstituto de Gestión
de Servicios de SaludInstituto Nacional de Salud
del Niño – San Borja

GUÍA DE PROCEDIMIENTO DE TRASPLANTE EMPARENTADO CON INCOMPATIBILIDADES Y HAPLOIDENTICO POR SELECCIÓN DE COLUMNA ELECTROMAGNETICAS
SUBUNIDAD DE ATENCIÓN INTEGRAL ESPECIALIZADA DEL PACIENTE DE TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOIÉTICOS

I. GUÍA DE PROCEDIMIENTO DE TRASPLANTE EMPARENTADO CON INCOMPATIBILIDADES Y HAPLOIDENTICO (OTROS TRASPLANTES: Z94.8.)

II. DEFINICIÓN

2.1. DEFINICIÓN DEL PROCEDIMIENTO.

Los trasplantes alogénicos de progenitores hematopoyéticos, son aquellos en los que a diferencia de los autólogos, se requiere de un donante diferente al paciente y el denominarlos como de tipo familiares o relacionados, se da en relación al hecho de que existe un vínculo familiar entre el donante y el receptor pudiéndose tratar del padre, madre, hijo o un hermano con el cual se comparte antígenos de histocompatibilidad.

Se habla de compatibilidad plena cuando todos los antígenos de histocompatibilidad estudiados entre el potencial donante y el receptor son idénticos, atribuyéndoseles disparidades o con incompatibilidades cuando uno o más de dichos antígenos estudiados no son iguales.

Cuando esta disparidad llega al 50% de los antígenos de histocompatibilidad se habla de un donante Haploidentico.

Es decir el donante haploidentico es aquel que comparte al menos la mitad de los antígenos de histocompatibilidad con el paciente o receptor, proveniente esta secuencia de antígenos de la madre o del padre.

Este tipo de trasplante tiene la ventaja de poder poner a disposición a los padres e hijos para ser donante de un paciente, con lo cual se logra ampliar la capacidad de poder acceder a un trasplante al tener mayor oportunidad de contar con un donante.

El trasplante haploidentico por tener una compatibilidad parcial puede generar una reacción de Injerto contra hospedero severa que conduciría al paciente a la muerte al producir fallas multiorgánicas (este es un proceso inverso al rechazo de un órgano o tejido, en donde el injerto es el que rechaza al receptor). Por ende se tiene que proceder a "regular" el accionar de las células principales que comandan este proceso como son las células T, este proceso denominado "Depleción de células T", puede efectuarse in vivo (por ejemplo el uso de Ciclofosfamida post infusión de las células progenitoras) o por depleción in vitro (como es el empleo de los separadores celulares, Clinimacs®)

Noviembre del 2016	Código: GP 001 / INSSN SB - SUAIEPTPH-V 001/	Página 4 de 105
--------------------	---	-----------------





PERÚ

Ministerio
de SaludInstituto de Gestión
de Servicios de SaludInstituto Nacional de Salud
del Niño – San Borja

GUÍA DE PROCEDIMIENTO DE TRASPLANTE EMPARENTADO CON INCOMPATIBILIDADES Y HAPLOIDENTICO POR SELECCIÓN DE COLUMNA ELECTROMAGNETICAS
SUBUNIDAD DE ATENCIÓN INTEGRAL ESPECIALIZADA DEL PACIENTE DE TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOIÉTICOS

2.2. ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS IMPORTANTES.

El trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH ó TPH) constituye en la actualidad una de las principales armas para alcanzar la curación en patologías en donde los tratamientos estándares no existen o los existentes son insuficientes.

La encuesta de actividad del Grupo Europeo para el Trasplante de Sangre y Médula Ósea (EBMT) reporta la realización de 31,322 Trasplantes de Células Progenitoras Hematopoyéticas en el 2009 en Europa [8]. Las condiciones tratadas incluyen neoplasias hematológicas (LMA [32%], LLA [17%], SMD/SMP [14%], linfoma no Hodgkin [9%], y LMC, CLL y linfoma de Hodgkin [3% cada uno]) pero también tumores sólidos (1%) y distintas condiciones no neoplásicas (trastornos de las células plasmáticas y fracaso del trasplante de médula ósea [5% cada uno], hemoglobinopatías and inmunodeficiencias primarias [3% cada uno], trastornos metabólicos hereditarios [1%] y enfermedad autoinmune [<1%]). En diciembre del 2012 la Worldwide Network for Blood and Marrow Transplantation (WBMT) reportó que se había alcanzado la cifra de un millón de Trasplantes realizados en todo el mundo (54th ASH annual Meeting).

A pesar de ser una opción curativa, y tener una baja tasa de mortalidad, la tasa de morbilidad es aun alta y a mayor complejidad de los procesos estas tasas se incrementan, es de ahí que este procedimiento está restringido a enfermedades y momentos en los cuales se pueden alcanzar los mejores resultados con los menores riesgos posibles.

A pesar de lo anterior, la opción de ser en algunos casos la única posibilidad terapéutica lo convierte en un tratamiento necesario, y por ende se debe de procurar su acceso a aquel paciente que así lo requiera, siendo la principal traba para los trasplantes alogénicos el poder contar con un donante compatible.

Esto es particularmente cierto para patologías hematológicas neoplásicas (leucemias, linfomas, mielodisplasias, entre otras) y no neoplásicas (síndromes de insuficiencia medular congénitos o adquiridos, trastornos congénitos de la inmunidad y enfermedades metabólicas congénitas así como de depósito liposomal, etc. [ver por ejemplo 26, 59, 56, 74, 66, 71, 2, 61, 1, 44, 25].

En nuestro medio esto es particularmente importante con la Aplasia Severa de Médula ósea, la cual viene siendo la segunda patología más frecuentemente trasplantada (sólo después de las leucemias Agudas en su conjunto, ya que como enfermedad individual la AAS es la más frecuente).

La AAS tiene como primera línea de tratamiento el Trasplante alogénico, pero dada la carencia de donantes hermanos de compatibilidad plena sólo pueden acceder a este

Noviembre del 2016

Código: GP 001 / INSSN SB -
SUAIERTPH-V 001/

Página 5 de 105





PERÚ

Ministerio
de SaludInstituto de Gestión
de Servicios de SaludInstituto Nacional de Salud
del Niño – San Borja

GUÍA DE PROCEDIMIENTO DE TRASPLANTE EMPARENTADO CON INCOMPATIBILIDADES Y HAPLOIDENTICO POR SELECCIÓN DE COLUMNA ELECTROMAGNETICAS
SUBUNIDAD DE ATENCIÓN INTEGRAL ESPECIALIZADA DEL PACIENTE DE TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOIÉTICOS

procedimiento menos del 25% de los portadores de esta patología, realidad que empeora a menor edad del paciente (Información INSN SB, evaluación preliminar).

Existe en segunda línea de tratamiento y como alternativa al trasplante emparentado de compatibilidad plena, el programa de Terapia Inmunosupresora Triple. Estos tratamientos de inmunosupresión han sido aplicados en el Instituto pero los resultados obtenidos no han sido los esperados y el consumo de componentes transfusionales así como el manejo de complicaciones han constituido una alta inversión sin poder alcanzar los éxitos deseados (menos de 10% de Respuesta completa y 10% de respuesta parcial), en periodos de seguimientos hasta de un año. Paradójicamente el tratamiento de soporte, permite la Sobrevida Total de más del 70% de los pacientes, sin diferencia entre lo invertido en el paciente No Respondedor a Terapia Triple y el que no ha recibido ningún tratamiento.

A lo anterior se agrega el hecho de que los estudios reportan menor sobrevida en el post trasplante de los pacientes que han recibido con anterioridad Tratamiento Inmunosupresor. (Ades L. Mary Jy, Tobin M. Ferry C. Porcher R. Esperou H, et al. Long – term outcome after bone marrow transplantation for severe aplastic anemia. Blood 2004; 103: 2490-7. Kobayashi R. Yabe H. Hara J. Morimoto A TTsuchida M. Mugishima H, et al. Preeceding immunosuppressive therapy with antithymocyte globulin and ciclosporin increases the incidence of graft rejection in children with aplastic anaemia who underwent allogeneic bone marrow transplantation from HLA identical siblings. Br J Haematology 2006; 135: 693-6).

Ante la respuesta baja al tratamiento inmunosupresor y los buenos resultados con trasplante, se ve como una alternativa de tratamiento, el ingreso temprano a programa de trasplante con donante alterno (sea donante no familiar de los registros internacionales o de donante familiar con incompatibilidades incluyendo los trasplantes haploidentico).

En relación a la búsqueda y trasplante con donante no emparentado de los Registros Internacionales, los resultados dadas las diferencias étnicas entre los potenciales donantes y nuestros pacientes no han sido los esperados, ya que sólo se ha trasplantado el 15% de los pacientes que ingresaron a búsqueda internacional, luego de un periodo de hasta 6 meses de búsqueda (Reporte del INSN SB sobre el número de pacientes trasplantados en Convenio Universidad Miller de Miami), por lo que es conveniente el direccionar este programa al de Trasplante Haploidentico, donde los resultados reportados son tan altos como 94% para 5 años de evaluación (Refinement of Treatment strategies in ex vivo T cell depleted haploidentical SCT for pediatric patients, HJ Jm, KN Koh, JK Suh, et al; Bone Marrow Transplantation 2015, 50, 225-231). (Haploidentical hematopoietic stem cell transplantation in children and adolescents with acquired severe aplastic anemia, Ho Joon Im, MD PhD, KyungNam Koh, MD, Ph D , Jong Jin Seo, MD PhD. Review Article, Korean J Pediatric 2015, 58 (6): 199-205).

Los principios por el cual el trasplante es resolutivo, depende de cada patología. Así tenemos que en el caso de las enfermedades inmunológicas, las de insuficiencia medular, defectos enzimáticos, el reemplazo de las células de la médula ósea,

Noviembre del 2016	Código: GP 001 / INSSN SB - SUAIEPTPH-V 001/	Página 6 de 105
--------------------	---	-----------------





PERÚ

Ministerio
de SaludInstituto de Gestión
de Servicios de SaludInstituto Nacional de Salud
del Niño – San Borja

GUÍA DE PROCEDIMIENTO DE TRASPLANTE EMPARENTADO CON INCOMPATIBILIDADES Y HAPLOIDENTICO POR SELECCIÓN DE COLUMNA ELECTROMAGNETICAS
SUBUNIDAD DE ATENCIÓN INTEGRAL ESPECIALIZADA DEL PACIENTE DE TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOIETICOS

permite restablecer la función medular en algunos casos o la actividad enzimática, para los casos de Gaucher y el síndrome de Hurler [2]).

El empleo del trasplante autólogo en los tumores sólidos se da con la finalidad de reemplazar la médula ósea destruida por la quimioterapia y/o radioterapia de altas dosis empleada en el tratamiento de las enfermedades neoplásicas sólidas, y es necesario su empleo ya que las altas dosis de tratamiento conllevan a la destrucción de la médula ósea del paciente lo cual crearía una situación incompatible con la vida de no ser sustituida, ejemplos de esto es el tratamiento de linfomas, neuroblastoma o Sarcoma de Ewing [34, 46, 53, 65, 10]. Para tal efecto se debe de contar con una colecta adecuada de células PH autólogas y que estas estén adecuadamente criopreservadas, en su defecto el trasplante alogénico pudiera en algunos casos ser una alternativa.

Adicionalmente, en el trasplante alogénico se da un efecto antitumoral que ayudaría a obtener o sostener la remisión de la enfermedad neoplásica, efecto no necesario para los pacientes con enfermedades no tumorales, este efecto no se observa necesariamente en el caso de los autólogos, salvo en algunos casos que puede ser inducido, como ocurre con el uso de ciclosporina por un mes y su suspensión brusca.

No sólo es importante el resaltar la necesidad y requerimiento del trasplante como procedimiento si no también debe de considerarse el realizarlo en el momento más adecuado. Es decir un procedimiento que puede tener éxito cuando se realiza en la primera indicación y en el momento oportuno, puede implicar un fracaso terapéutico cuando se realiza a destiempo.

Se da el caso que, si un paciente requiere de trasplante por una Leucemia en segunda remisión y no cuenta con donante compatible se procedería a una búsqueda de un donante no emparentado, lamentablemente en nuestro medio al no contar con un Registro Nacional debemos de acudir a los Registros Internacionales (en nuestro caso acudimos a través del NMDP), pero dadas las diferencias étnicas las posibilidades reales de realizarse el Trasplante No emparentado se da en el 15% aproximadamente de los pacientes en búsqueda y luego de un periodo aproximado de 6 meses. Este largo periodo de espera conlleva a que algunos de estos pacientes pierdan la oportunidad del trasplante al presentar complicaciones como la recaída de la enfermedad tumoral, o el adquirir complicaciones que imposibiliten el acceder a un trasplante. Es decir, se requiere de un rápido inicio de la terapia para la mayoría de los pacientes, porque se puede perder la posibilidad de acceso al programa de trasplante.

Esto es particularmente cierto en las situaciones siguientes:

- La rápida progresión de la enfermedad es por ejemplo observada en muchas neoplasias hematológicas como alto riesgo de LLA o LMA aun en pacientes

Noviembre del 2016	Código: GP 001 / INSSN SB - SUAIEPTPH-V 001/	Página 7 de 105
--------------------	---	-----------------





PERÚ

Ministerio
de SaludInstituto de Gestión
de Servicios de SaludInstituto Nacional de Salud
del Niño – San Borja

GUÍA DE PROCEDIMIENTO DE TRASPLANTE EMPARENTADO CON INCOMPATIBILIDADES Y HAPLOIDENTICO POR SELECCIÓN DE COLUMNA ELECTROMAGNETICAS
SUBUNIDAD DE ATENCIÓN INTEGRAL ESPECIALIZADA DEL PACIENTE DE TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOIÉTICOS

que ya han logrado la remisión clínica después del tratamiento de primera línea.

- Los niños con SCID hereditaria necesitan ser trasplantado tan pronto como sea posible. Por lo tanto, a menudo no es factible esperar por la identificación de un donante con HLA idéntico.
- Además, se ha acumulado evidencia de que después de un trasplante autólogo de las células madre la restauración del sistema inmune del paciente no es suficiente para erradicar la enfermedad subyacente. En esta configuración, también, el trasplante no autólogo puede ofrecer ventajas importantes en el suministro de una actividad adicional de injerto contra tumor que puede actuar en el sentido de una terapia inmune mediada por el injerto [11, 18, 48].

Es particularmente importante resaltar que el TPH alogénico no está exento de complicaciones inherentes al procedimiento en sí, entre ellas, La Enfermedad de Injerto contra Hospedero o Huésped grave (EICH) y la **Falla en el prendimiento** (sea primaria o secundaria).

Estas dos patologías están directamente relacionadas a la mayor o menor "potencia" del injerto a la hora del prendimiento, lo que también tiene directa relación con el menor o mayor grado de compatibilidad (para el caso del EICH), la patología subyacente (mayor posibilidad de rechazo en la Aplasia de médula ósea) y el procedimiento realizado (Pérdida del injerto por excesiva depleción de Células T).

Todo esto ha obligado a que se busque siempre donantes con los mayores niveles de compatibilidad HLA posible y a su vez se ha convertido en una barrera para el desarrollo de programas Haploidenticos.

La situación manifestada ocurre también en otros países así vemos que, el uso terapéutico del trasplante de células progenitoras hematopoyéticas está limitado por la disponibilidad de un donante HLA compatible adecuado. Un donante emparentado compatible se puede encontrar para sólo el 30% de los pacientes, así, el 70% de los pacientes tienen que depender de encontrar un donante no emparentado [55]. En este punto se ve la diferencia entre nuestra realidad y la de otros países; es el caso por ejemplo que en Inglaterra y Alemania las posibilidades de encontrar un donante no emparentado en los Registros Internacionales es muy superior a la nuestra (siendo tan superior como de hasta un 80%). Pero también estos países enfrentan otra realidad que está referida a que aunque los donantes pueden ser identificados para la mayoría de estos pacientes, la búsqueda lleva por lo menos varias semanas si no meses. Si el curso agresivo de la enfermedad requiere la identificación rápida de un donante adecuado, estos periodos también serían demasiado largo para un significativo grupo de pacientes, que en nuestro medio pueden ser hasta el 70% de los pacientes que requieren trasplante.

Noviembre del 2016	Código: GP 001 / INSSN SB - SUAIEPTPH-V 001/	Página 8 de 105
--------------------	---	-----------------





PERÚ

Ministerio
de SaludInstituto de Gestión
de Servicios de SaludInstituto Nacional de Salud
del Niño – San Borja

GUÍA DE PROCEDIMIENTO DE TRASPLANTE EMPARENTADO CON INCOMPATIBILIDADES Y HAPLOIDENTICO POR SELECCIÓN DE COLUMNA ELECTROMAGNETICAS
SUBUNIDAD DE ATENCIÓN INTEGRAL ESPECIALIZADA DEL PACIENTE DE TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOIÉTICOS

Recientemente, y como una alternativa, el trasplante de células progenitoras hematopoiéticas haploidenticas de donantes familiares estrechamente relacionados, pero solamente parcialmente compatibles se ha explotado en varios escenarios terapéuticos.

En teoría, esto permitiría que prácticamente todos los pacientes tengan la posibilidad de contar con un donante emparentado haploidentico potencialmente adecuado— padre, hermano o hijo— y por lo tanto tendrían acceso a la posibilidad de un trasplante alogénico.

Sin embargo, los reportes iniciales de trasplante haploidenticos estuvieron asociadas a tasas inaceptables de EICH, y cuando se procedió a realizar los trasplantes con menores cantidades de injerto o purgados de células T se les asoció a altas tasas de rechazo o pérdida del injerto. Y en ambos casos un incremento de las complicaciones infecciosas que resultaron en una inaceptable alta morbilidad y mortalidad relacionadas con el tratamiento [3].

Por lo tanto, los esfuerzos recientes se han dirigido hacia el desarrollo de estrategias terapéuticas para minimizar estas complicaciones. El rechazo del injerto y EICH están mediados principalmente por las células T del huésped y del donante. Por lo tanto, los intentos por superar la barrera de histocompatibilidad se han centrado en estrategias para la depleción efectiva y seleccionada de las células T del huésped e injerto.

2.3. TRASPLANTES HAPLOIDENTICOS CON DEPLECION CELULAS T

Evolutivamente se han dado diferentes estrategias para la depleción de las Células T todo esto con la finalidad de: mejorar el prendimiento, disminuir las de desarrollo de EICH, mejorar la recuperación inmune y disminuir las complicaciones infecciosas e inmunológicas.

2.3.1. INJERTOS DE CÉLULAS MADRE ENRIQUECIDAS CD34 +.

Un enfoque promovido por los grupos de Bachar-Lustig y otros, y Aversa y otros, fue superar el rechazo de la depleción de la células T de la médula ósea usando para el trasplante un injerto conteniendo “megadosis” de las células CD34+ (es decir cantidades de células CD34+ superiores a $>10 \times 10^6$ /kg del receptor).

La recolección de este tipo de megadosis se logró mediante el tratamiento de los donantes con factores de crecimiento hematopoyéticos antes de la colecta del injerto. Usando este escenario, Aversa y otros, trataron a los pacientes con leucemia aguda avanzada en diferentes ensayos [5]. Para

Noviembre del 2016

Código: GP 001 / INSSN SB -
SUAIEPTPH-V 001/

Página 9 de 105





PERÚ

Ministerio
de SaludInstituto de Gestión
de Servicios de SaludInstituto Nacional de Salud
del Niño – San Borja

GUÍA DE PROCEDIMIENTO DE TRASPLANTE EMPARENTADO CON INCOMPATIBILIDADES Y HAPLOIDENTICO POR SELECCIÓN DE COLUMNA ELECTROMAGNETICAS
SUBUNIDAD DE ATENCIÓN INTEGRAL ESPECIALIZADA DEL PACIENTE DE TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOIÉTICOS

evitar el fracaso del injerto, se tuvieron que usar regímenes del acondicionamiento intensivos y altamente extenuantes para el paciente con irradiación total corporal, y medicación como thiotepea, fludarabina, y globulina antitimocítica.

En los pacientes trasplantados en remisión completa, se observaron tasas de prendimiento rápido de neutrófilos y plaquetas junto con una baja tasa de EICH (<10%) y una prometedora supervivencia libre de enfermedad de 47% a los dos años. Para pacientes trasplantados en recidiva, sin embargo, la SLEs fue solamente de 4% [6].

Sin embargo la Mortalidad No Relacionada al trasplante, fue muy alta en estos escenarios debido a los regímenes del acondicionamiento mieloablativo intensivos necesarios y una reconstitución inmunitaria retardada que se tradujo en un alto número de infecciones graves o toxicidades relacionadas con el régimen (por ejemplo, 36.5% en pacientes adultos en un estudio de Aversa y colegas [6] y 66% en LMA avanzado [22]).

Además, se observó una alta incidencia de recidivas en pacientes que no estaban en RC al momento del Trasplante [6, 50, 36] lo cual llevó a la conclusión que los injertos de células progenitoras hematopoyéticas enriquecidas de CD34 + no ofrecen una opción curativa para estos pacientes.

Otro obstáculo importante era la necesidad de alcanzar las mencionadas "megadosis" de las células PH CD34(+) para romper la barrera de incompatibilidad y que pudiera haber prendimiento con bajas tasas de rechazo o falla de este. Se observó que dosis menores estaba asociado a mayores tasas de falta de prendimiento y a un mayor retardo de la reconstitución inmune, esto era especialmente pronunciado con recuentos menores de 8×10^6 células CD34+/kg del receptor [49]).

2.3.2. INJERTO DE CÉLULAS MADRES CON DEPLECIÓN CD3+ Y CD 19+

Por lo tanto, el objetivo de otro enfoque terapéutico fue desarrollar una estrategia para mejorar el prendimiento independientemente de la dosis de las células madre infundidas. Un régimen de acondicionamiento de intensidad reducida (AIR) fue desarrollado para reducir la Mortalidad relacionada al trasplante. [13, 14]. Así mismo aparecieron las primeras experiencias prometedoras para una población pediátrica [9, 12, 39, 21].

Es bien conocido el hecho que la disminución de las células T permite disminuir el desarrollo de EICH, pero también puede ir en contra de la

Noviembre del 2016	Código: GP 001 / INSSN SB - SUAIEPTPH-V 001/	Página 10 de 105
--------------------	---	------------------





PERÚ

Ministerio
de SaludInstituto de Gestión
de Servicios de SaludInstituto Nacional de Salud
del Niño – San Borja

GUÍA DE PROCEDIMIENTO DE TRASPLANTE EMPARENTADO CON INCOMPATIBILIDADES Y HAPLOIDENTICO POR SELECCIÓN DE COLUMNA ELECTROMAGNETICAS
SUBUNIDAD DE ATENCIÓN INTEGRAL ESPECIALIZADA DEL PACIENTE DE TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOIÉTICOS

sostenibilidad del injerto. La depleción de las células T puede inducir al desarrollo de una enfermedad Linfoproliferativa relacionada al virus de EB.

Para alcanzar el objetivo de mejor prendimiento con menor EICH, se utilizó el sistema de separación celular Miltenyi CliniMACs para producir en el injerto la depleción de las células T (CD3+) y de las B (CD19+) mediante el empleo de billas magnéticas ligados a los anticuerpos selectivos para estos antígenos.

Por otra parte, investigaciones anteriores han demostrado el importante potencial terapéutico de las células NK aloreactivas en el injerto [63]) con un incremento de la supervivencia libre de enfermedad [64, 50], por que facilita el prendimiento e incrementa el efecto injerto contra tumor [62] por ende se producen un menor número de recidivas y una mayor supervivencia [63]).

Las células NK están implicadas en la respuesta inmune contra infecciones virales, bacterianas y fúngicas y en escenarios de trasplante con pacientes donantes con KIR incompatible, los receptores tuvieron menores incidencias de reactivaciones virales, por ejemplo de CMV [24, 57]. Por consiguiente, se esperó que los injertos con depleción selectiva de las células T y B que todavía contienen no sólo células PH CD34+ pero también un número significativo de las células facilitadoras de injerto como las células NK, monocitos y granulocitos permitirían mejorar el prendimiento y la reconstitución inmune.

Se iniciaron dos ensayos de fase I/II (pacientes adultos con alto riesgo de enfermedad de LMA, LLA, LNH, MM y LMC y pacientes pediátricos que sufrían de leucemias linfocítica, leucemias mieloide agudas, SMD, tumores sólidos y enfermedades no neoplásicas). No se administró el FEC-G postrasplante y el micofenolato mofetil (MMF, 15 mg/kg bid) sólo se usó si el contenido de las células T en el injerto excedían 5×10^4 células CD3+/kg. El régimen fue bien tolerado y el prendimiento fue rápido (tiempo medio para >500 granulocitos/ μ L 13 días y para $>20,000$ plaquetas/ μ L 11 días). Además, todos menos un paciente alcanzó quimerismo completo del donante entre los días 14 – 28 pos trasplante. En el ensayo con pacientes pediátricos ocurrió rechazo del injerto en el 13%. Así, las cinéticas del injerto fueron similares a los reportados por Aversa y otros, después de Trasplante Haploidentico con Megadosis de CD34+ [6] aunque los pacientes recibieron una dosis claramente más baja de las células CD34+/kg.

Después del reacondicionamiento basado en GAT y una segunda donación de las células progenitoras haploidenticas, el prendimiento final en los pacientes pediátricos se logró en el 100% [12]. Sin embargo, en los

Noviembre del 2016

Código: GP 001 / INSSN SB -
SHAIEPTPH-V 001/

Página 11 de 105





PERÚ

Ministerio
de SaludInstituto de Gestión
de Servicios de SaludInstituto Nacional de Salud
del Niño – San Borja

GUÍA DE PROCEDIMIENTO DE TRASPLANTE EMPARENTADO CON INCOMPATIBILIDADES Y HAPLOIDENTICO POR SELECCIÓN DE COLUMNA ELECTROMAGNETICAS
SUBUNIDAD DE ATENCIÓN INTEGRAL ESPECIALIZADA DEL PACIENTE DE TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOIÉTICOS

pacientes adultos la reconstitución inmune se retrasó debido a la depleción profunda de las células T de los injertos. La reconstitución de la célula NK fue rápida, probablemente, debido al alto contenido de las células NK de los injertos CD3+/CD19+ con depleción.

En este escenario 9/36 (25%) de pacientes adultos murieron de MSR dentro de los primeros 100 días y la incidencia del grado II–IV EICH fue de 36% del global (grado II=9, III=2 y IV=2 pacientes; 11% tuvieron EICHa grado III–IV). Un paciente desarrolló EICH Agudo letal de grado IV.

Así, la incidencia y grado de EICH en los pacientes adultos después de Trasplante Haploidentico con Injertos con depleción CD3+/CD19+ fue más alto que los reportados para pacientes que reciben Trasplante Haploidentico enriquecido con CD34+ [6].

Bethge y otros, también reportaron una alta tasa de incidencia para EICH aguda del 48% en los pacientes adultos (10/29 pacientes con EICH grado II, 2/29 cada EICH de grado III y un paciente con EICH de grado IV) y una Mortalidad Relacionada al Trasplante en los primeros 100 días del 20% [14]. En los pacientes pediátricos, 30% y 7% tuvieron EICH aguda de grados II y III. No se observó Mortalidad en el Día 100. Se observó en los pacientes pediátricos con leucemias agudas y SMD en remisión al momento del trasplante, una SLE favorable de 2 años del 60% y una baja tasa de recidiva de 20% después de 2 años. Sin embargo, los pacientes con enfermedad activa (>5% blastos) tuvieron muy mal pronóstico (2 año SLE 10% [21, 39]). Se requiere en estos pacientes estrategias terapéuticas adicionales.

En conclusión, este régimen permitió un TCH haploidentico en una población de pacientes de más edad o intensamente pretratada aun sin megadosis de las células madre CD34+.

Sin embargo, varios factores aun necesitaban ser mejorados, tales como: la reconstitución de las células T, especialmente la recuperación de CD4 la cual fue pobre. Quedaba pendiente por resolver los altos números de fracaso de injertos y la alta tasa de recidivas, en particular en los pacientes que no estaban en remisión completa previo al trasplante.

2.3.3. INJERTO DE CÉLULAS PROGENITORES CON DEPLECIÓN TCRA/B+ Y CD 19+

El impacto significativo de la composición del injerto y el régimen de acondicionamiento en el prendimiento ya se ha demostrado por la rápida cinética del injerto observada en los pacientes que reciben injertos con

Noviembre del 2016	Código: GP 001 / INSSN SB - SUAIEPTPH-V 001/	Página 12 de 105
--------------------	---	------------------





PERÚ

Ministerio
de SaludInstituto de Gestión
de Servicios de SaludInstituto Nacional de Salud
del Niño – San Borja

GUÍA DE PROCEDIMIENTO DE TRASPLANTE EMPARENTADO CON INCOMPATIBILIDADES Y HAPLOIDENTICO POR SELECCIÓN DE COLUMNA ELECTROMAGNETICAS
SUBUNIDAD DE ATENCION INTEGRAL ESPECIALIZADA DEL PACIENTE DE TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOIETICOS

depleción CD3+/CD19+ comparados con simplemente injertos enriquecidos CD34+.

Las estirpes celulares que ponen en peligro el resultado del trasplante han sido identificadas en aun más detalle. Principalmente los subconjuntos de las células CD3+ con receptores **TCR α/β median la actividad de injerto contra huésped** mientras que, por el contrario, las células CD3+ con Receptores **TCR γ/δ muestran la muy interesante actividad de injerto contra tumor** [11, 15, 18, 27, 31, 48, 75].

Ya se han discutido los efectos beneficiosos de las células NK en el injerto (ver más arriba).

Además, estudios recientes han revelado la existencia de las células Progenitoras Hematopoyéticas CD34(-), CD 133(+) las cuales son las precursoras de las células PH CD34(+) con una alta capacidad de repoblación [77].

También se ha definido Células facilitadoras del injerto adicionales, como las células T positivas CD8, monocitos y células presentadoras de antígenos [19, 62, 45, 36, 73, 30]. Las propiedades inmunorreguladoras de las células PH CD34+ han sido demostradas previamente [37, 38].

Para disminuir el desarrollo del EICH es imperativo la depleción de las células T que median a esta patología y que presentan como marcadores de superficie CD3 y TCR α/β . Por otra parte, el producto transfusional restante debe que tener un alto número de las células progenitoras hematopoyéticas CD34+. Se esperan beneficios adicionales de la retención de poblaciones de las células como las células NK, monocitos y Células TCR γ/δ que proporcionan actividad injerto contra tumor y antiinfecciosa.

Una mejora adicional del producto celular se consigue mediante la depleción de las células B CD19+ porque esto reduce el riesgo de desarrollar post trasplante la Enfermedad linfoproliferativa relacionada con el Virus EB (SLPT) postrasplante, enfermedad que previamente había constituido un riesgo importante en los escenarios del trasplante con depleción de Linfocitos T [33].

En razón de todo lo anterior se desarrolló una nueva estrategia de selección celular para el procesamiento de los injertos, usando el sistema de selección celular de Miltenyi CliniMACS: Injertos de células PH con depleción selectiva de las células TCR α/β y CD 19+ usando microperlas paramagnéticas en un solo paso de procesamiento, siendo los injertos de

Noviembre del 2016

Código: GP 001 / INSSN SB -
SUAIEPTPH-V 001/

Página 13 de 105





PERÚ

Ministerio
de SaludInstituto de Gestión
de Servicios de SaludInstituto Nacional de Salud
del Niño – San Borja

GUÍA DE PROCEDIMIENTO DE TRASPLANTE EMPARENTADO CON INCOMPATIBILIDADES Y HAPLOIDENTICO POR SELECCIÓN DE COLUMNA ELECTROMAGNETICAS
SUBUNIDAD DE ATENCIÓN INTEGRAL ESPECIALIZADA DEL PACIENTE DE TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOIETICOS

células resultantes ricos en una variedad de células sanguíneas con diversas propiedades inmunológicas [20].

Las primeras experiencias clínicas en TCH haploidentico usando Injertos de PSBC TCR α/β - y CD 19- con depleción han sido obtenidos con pacientes pediátricos individuales en Tubingen [51, 70].

Todos los pacientes tratados pertenecían a un nivel de estratificación de Riesgo extremadamente alto y tenían mal pronóstico con todos los métodos de trasplante disponibles, incluyendo de la depleción CD3+/CD19+. Estos fueron tratados previamente con un régimen de acondicionamiento de Intensidad Reducida y no recibieron inmunosupresión pos trasplante.

En estos pacientes piloto el prendimiento y la reconstitución inmune fueron rápidos. No se observaron efectos secundarios agudos y solamente un paciente tuvo una EICHa de grado III de la piel requiriendo solamente tratamiento tópico.

Se ha reportado por los grupos de Tubingen y Roma, el tratamiento de 23 pacientes pediátricos [43]. De estos, diez pacientes sufrían de leucemia avanzada y refractaria (Tubingen) y 12/13 pacientes sufrían de LLA, LMA y LNH recidivante/refractaria (Roma). En Tubingen los pacientes recibieron un régimen de acondicionamiento de Intensidad Reducida con melfalán, tiotepa, fludarabina o clorafabina y OKT-3 o GAT. En Roma el acondicionamiento fue mieloablativo (TBI fraccionada, tiotepa, fludarabina y GAT). En ambos escenarios, no se dio inmunosupresión profiláctica para EICH pos trasplante.

En todos los casos el prendimiento fue rápido (Tubinga: La recuperación de los PMN se dió después de una mediana de 9 días [rango 8–12] y la recuperación plaquetaria después de una mediana de 15 días [rango 6–28]; en el grupo de Roma: La recuperación de los PMN después de una mediana de 11 días [rango 7–13] y recuperación plaquetaria después de una mediana de 12 días [rango 10–16]).

Todos los pacientes tratados en Tubingen usando acondicionamiento de Intensidad Reducida mostraron una rápida reconstitución inmune (hasta el Día 28). Así, la recuperación inmunológica fue mejorada notablemente comparada con pacientes después de depleción CD3+/CD19+. En ambas cohortes, de Tubingen y de Roma, la células TCR γ/δ se expandieron más rápido que las células TCR α/β poco después del trasplante, aunque en el Día 100 células TCR α/β fueron predominantes.

Noviembre del 2016

Código: GP 001 / INSSN SB -
SUAIEPTPH-V 001/

Página 14 de 105





PERÚ

Ministerio
de SaludInstituto de Gestión
de Servicios de SaludInstituto Nacional de Salud
del Niño – San BorjaGUÍA DE PROCEDIMIENTO DE TRASPLANTE EMPARENTADO CON INCOMPATIBILIDADES Y HAPLOIDENTICO POR SELECCIÓN DE COLUMNA ELECTROMAGNETICAS
SUBUNIDAD DE ATENCION INTEGRAL ESPECIALIZADA DEL PACIENTE DE TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOIETICOS

Además, la espectrotipificación V beta mostró un amplio espectro de receptores de las células T poco después del trasplante. En Tubingen 5/10 pacientes mostraron EICHa de grado I, 2/10 desarrollaron EICHa de la piel grado II y 1/10 desarrollaron EICHa de la piel grado III, lo cual fue, sin embargo, transitorio y requirió solamente tratamiento tópico. En Roma solamente 2/13 pacientes desarrollaron EICHa de la piel grado I. Hasta ahora, 7/10 pacientes tratados en Tubingen y 10/13 pacientes tratados en Roma están vivos y libre de enfermedad (seguimiento 3–12 meses en Tubinga y 1–9 meses en Roma). En Tubingen se observó tres pacientes recidivantes sin MSR. En Roma dos pacientes recidivantes de los cuales uno falleció. Además, un paciente de la cohorte tratado en Roma experimentó aspergilosis pulmonar fatal.

En resumen, en todos los pacientes piloto tratados hasta el último reporte [51, 70] se observó un prendimiento rápido y sostenido, una rápida reconstitución inmune, y una baja incidencia de EICH. La separación de las células usando el dispositivo CliniMACS probó ser eficiente debido a que se consiguió un alto log de depleción TCR α/β y se demostró que el TCR α/β /CD19 con depleción es efectivo y viable mientras se observó buenas tasas de recuperación para las células madre y las células efectoras innatas con una alta viabilidad de las células resultantes en el trasplante.

Noviembre del 2016

Código: GP 001 / INSSN SB -
SUAIEPTPH-V 001/

Página 15 de 105





PERÚ

Ministerio
de SaludInstituto de Gestión
de Servicios de SaludInstituto Nacional de Salud
del Niño – San Borja

GUÍA DE PROCEDIMIENTO DE TRASPLANTE EMPARENTADO CON INCOMPATIBILIDADES Y HAPLOIDENTICO POR SELECCIÓN DE COLUMNA ELECTROMAGNETICAS
SUBUNIDAD DE ATENCIÓN INTEGRAL ESPECIALIZADA DEL PACIENTE DE TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOIÉTICOS

III. INDICACIONES

POBLACIÓN DE PACIENTES:

Pacientes que sufren de neoplasias hematológicas y no hematológicas, y enfermedades no neoplásicas, que requieran y sean elegibles para un trasplante alogénico de las células progenitoras hematopoyéticas y no cuenten con hermano donante de compatibilidad plena y no tengan disponibilidad por cualquier motivo, de un donante no emparentado cuando el trasplante sea requerido.

3.1. CRITERIOS DE INCLUSIÓN—INDICACIONES:

3.1.1. INDICACION ABSOLUTA.-

Proceder a realizar Trasplantes Haploidenticos en todo aquellos pacientes que a pesar de requerir de un trasplante alogénico, no cuentan con hermano donante compatible y no tienen acceso por cualquier motivo a un donante No emparentado compatible.

1. Varón o mujer sin posibilidad de procrear (por ejemplo, niños prepúberes, postmenopáusicas, esterilizadas quirúrgicamente) o que usen un método anticonceptivo médicamente adecuado

Pacientes adultos y pediátricos con neoplasias hematológicas en remisión completa (RC). Se evaluará por junta médica los estados de remisión parcial (PR) o de enfermedad estable

2. Leucemia mieloide aguda (LMA):

- Pacientes con alto riesgo de LMA en CR1
- Pacientes con tratamiento refractario recidivante o primaria de la LMA

3. Leucemia linfoblástica aguda (LLA):

- Pacientes con alto riesgo de LLA en CR1
- Pacientes con LLA refractario recidivante o primaria

4. Enfermedad de Hodgkin: Pacientes con Enfermedad de Hodgkin refractario recidivante o primaria

5. Linfoma no Hodgkin: Pacientes con Linfoma no Hodgkin refractario recidivante o primaria

6. Síndrome mielodisplásico (SMD)/ Síndrome mieloproliferativo (SMP):

Noviembre del 2016	Código: GP 001 / INSSN SB - SUAIEPTPH-V 001/	Página 16 de 105
--------------------	---	------------------





PERÚ

Ministerio
de SaludInstituto de Gestión
de Servicios de SaludInstituto Nacional de Salud
del Niño – San Borja

GUÍA DE PROCEDIMIENTO DE TRASPLANTE EMPARENTADO CON INCOMPATIBILIDADES Y HAPLOIDENTICO POR SELECCIÓN DE COLUMNA ELECTROMAGNETICAS
SUBUNIDAD DE ATENCION INTEGRAL ESPECIALIZADA DEL PACIENTE DE TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOIETICOS

7. Pacientes con SMD/SMP refractario
8. Mieloma múltiple (MM): Pacientes con mieloma múltiple recidivante o refractario
9. Pacientes adolescentes - adultos y pediátricos con neoplasias no hematológicas sin tratamiento curativo, principalmente:
 - Neuroblastoma: Pacientes con amplificación del gen nmyc negativo o positivo recidivante o neuroblastoma local con gen n myc-positivo
 - Sarcoma de tejido blando:
 - Sarcoma de tejido blando metastásico recidivante (rabortomiosarcoma, Sarcoma de Ewing, tumor neuroectodérmico primitivo periférico)
 - Sarcoma de tejido blando con metástasis ósea primaria o afectación de la médula ósea en pacientes mayores de 10 años.
10. Pacientes adolescentes - adultos y pediátricos con las siguientes enfermedades no neoplásicas con TCMH opción de tratamiento curativo
 - Enfermedades hematológicas, adquiridas o congénita
 - Anemia aplásica severa y muy severa (pacientes que no responden a la inmunosupresión, pero acorde a los resultados obtenidos con tratamiento inmunosupresor en las AA Muy Severas, se valorará individualmente su ingreso a programa en primera línea de tratamiento).
 - Hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN)
 - Linfocitosis hemofagocítica (LHH)
 - Inmunodeficiencias congénitas.
 - Inmunodeficiencia combinada grave (SCID) y enfermedades relacionadas.
 - Síndrome de Chediak Higashi.
 - Trastornos metabólicos congénitos.
 - Osteopetrosis.
- 11.- Trastornos por depósito lisosomal (trastornos de mucopolisacaridosis, leucodistrofias,)

Noviembre del 2016

Código: GP 001 / INSSN SB -
SUAIEPTPH-V 001/

Página 17 de 105





PERÚ

Ministerio
de SaludInstituto de Gestión
de Servicios de SaludInstituto Nacional de Salud
del Niño – San Borja

GUÍA DE PROCEDIMIENTO DE TRASPLANTE EMPARENTADO CON INCOMPATIBILIDADES Y HAPLOIDENTICO POR SELECCIÓN DE COLUMNA ELECTROMAGNETICAS
SUBUNIDAD DE ATENCIÓN INTEGRAL ESPECIALIZADA DEL PACIENTE DE TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOIÉTICOS

3.1.2. CRITERIOS DE INCLUSIÓN ADICIONALES DE PACIENTES:

- Falta de donante de las células progenitoras hematopoyéticas con HLA idéntico disponibles, según lo determinado por la tipificación de alta resolución (máximo de 1 antígeno o desajuste de alelo son aceptables [9/10 compatibilidad]), pero el donante haploidentico elegible con >1 antigénico o incompatibilidad de alelo (9/10 compatibilidad) identificados y a disposición; Excepción: el TPH haploidentico está indicado médicamente, incluso si cuenta con un donante HLA idéntico, pero este no se encuentre disponible al momento de tomar la decisión por un Trasplante. El trasplante haploidentico puede ser una opción pero se debe de dejar constancia por escrito de la inclusión del paciente en este programa y el motivo.
- Pacientes con edad de ≥ 2 años a ≤ 17 años. A consideración otros grupos etarios.
- Índice >60%, en evaluación por Karnofsky (pacientes >16 años) y Lansky (pacientes ≤ 16 años)
- Paciente en buen estado clínico y sin enfermedades concomitantes ya que estas incrementan significativamente el riesgo de trasplante, (ver criterios de exclusión)
- Pacientes adolescentes - adultos sin infecciones activas al momento del trasplante
- Pacientes pediátricos sin infecciones progresivas no controladas al momento del trasplante.
- Consentimiento informado dado (paciente o representante legal).

Noviembre del 2016	Código: GP 001 / INSSN SB - SUAIEPTPH-V 001/	Página 18 de 105
--------------------	---	------------------





PERÚ

Ministerio
de SaludInstituto de Gestión
de Servicios de SaludInstituto Nacional de Salud
del Niño – San Borja

GUÍA DE PROCEDIMIENTO DE TRASPLANTE EMPARENTADO CON INCOMPATIBILIDADES Y HAPLOIDENTIGO POR SELECCIÓN DE COLUMNA ELECTROMAGNETICAS
SUBUNIDAD DE ATENCIÓN INTEGRAL ESPECIALIZADA DEL PACIENTE DE TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOIÉTICOS

IV. CONTRAINDICACIONES

4.1. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN PRINCIPALES PARA PACIENTES:

- a) Edad >65 años o <8 semanas.
- b) Pacientes con enfermedad progresiva previa al TCPH.
- c) En segundos trasplantes: Está contraindicado en <3 meses después del anterior trasplante de células hematopoyéticas (TCPH).
- d) Historia de deterioro neurológico (convulsiones activas, neuropatía periférica grave, signos de leucoencefalopatía, infección activa del SNC)

Nota: Para pacientes con LHH u Osteopetrosis neoplásica u otros pacientes con pretratamiento intensivo con irradiación o quimioterapia intratecal pretrasplante, la consulta por SNC, MRI y neurológica son obligatorias.

- e) Infecciones por hongos con progresión radiológica y/o clínica.
- f) Anomalías de la función hepática por la bilirrubina >2 mg/dL y la elevación de las transaminasas superior a 400 U/L. Se debe basar el criterio en el tipo de acondicionamiento a dar y los riesgos de desarrollo de SOS o VOD.
- g) Hepatitis viral crónica activa.
- h) Pacientes adultos - adolescentes: fracción de eyección <40% en ecocardiograma; pacientes pediátricos: fracción de eyección <40% o fracción de acortamiento <25% en ecocardiograma.
- i) Pacientes con > hipertensión de grado II por Criterios comunes de toxicidad (CCT).
- j) Depuración de creatinina por debajo del umbral definido para trasplante de células progenitoras hematopoyéticas según la norma clínica local.
- k) Insuficiencia respiratoria que requiera de oxígeno suplementario
- l) Infección de VIH. Evaluar pacientes con cargas virales negativas en retrovirales.
- m) Pacientes que estén embarazadas o dando de lactar, o aquellos pacientes con capacidad para la reproducción que no estén dispuestos a utilizar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento y por al menos 12 meses a partir de

Noviembre del 2016

Código: GP 001 / INSSN SB -
SUAIEPTPH-V 001/

Página 19 de 105





PERÚ

Ministerio
de SaludInstituto de Gestión
de Servicios de SaludInstituto Nacional de Salud
del Niño – San Borja

GUÍA DE PROCEDIMIENTO DE TRASPLANTE EMPARENTADO CON INCOMPATIBILIDADES Y HAPLOIDENTICO POR SELECCIÓN DE COLUMNA ELECTROMAGNETICAS
SUBUNIDAD DE ATENCIÓN INTEGRAL ESPECIALIZADA DEL PACIENTE DE TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOIETICOS

entonces. Nota: Las mujeres en edad fértil deben tener una prueba de embarazo en suero negativa al comienzo del estudio.

- n) Enfermedad médica concurrente grave o no controlada (por ejemplo, diabetes no controlada, insuficiencia cardíaca congestiva, infarto de miocardio en los 6 meses previos al ingreso al programa, hipertensión inestable y no controlada, enfermedad renal crónica, o infección activa no controlada) por la cual la evaluación del médico tratante puede comprometer la participación en el programa.
- o) Pacientes con antecedentes de enfermedad psiquiátrica o una condición que pudiera interferir con su capacidad para entender los requerimientos del estudio (esto incluye el alcoholismo / drogadicción).
- p) Pacientes que no quieren o no pueden cumplir con el protocolo para dar su consentimiento informado.

4.2. SELECCIÓN DEL DONANTE:

- a. Un miembro de la familia haploidentico previamente identificado como donante elegible por estudio de HLA de preferencia de alta resolución (acorde a la afinidad con el receptor), con adecuada prueba cruzada donante/receptor (estudio PRA).

Nota: En caso de resultados de estudio PRA del receptor positiva a anticuerpos reactivos contra antígenos de HLA del donante, se preferirá un donante alternativo con resultados negativos de prueba cruzada, si está disponible. Si no hay disponible un donante alternativo con resultados de prueba cruzada negativa, se deberá de proceder a la eliminación de los anticuerpos contra antígenos de HLA del donante, y el bloqueo de su producción (desensibilización) por el paciente o receptor para prevenir el rechazo del injerto (ver acápite respectivo).

- b. De preferencia la edad del donante será ≥ 16 años. Pero debe de entrar en juicio su talla y peso amen de la edad.

Nota: La evaluación positiva para la donación de las células hematopoyéticas alogénicas tiene que ser realizada en el centro de recolección o en uno debidamente acreditado y de acuerdo con la práctica clínica habitual del Instituto.
Se identificará al donante priorizando en la base de Compatibilidad HLA,

Noviembre del 2016	Código: GP 001 / INSSN SB - SUAIEPTPH-V 001/	Página 20 de 105
--------------------	---	------------------





PERÚ

Ministerio
de Salud

Instituto de Gestión
de Servicios de Salud

Instituto Nacional de Salud
del Niño – San Borja



GUIA DE PROCEDIMIENTO DE TRASPLANTE EMPARENTADO CON INCOMPATIBILIDADES Y HAPLOIDENTICO POR SELECCIÓN DE COLUMNA ELECTROMAGNETICAS
SUBUNIDAD DE ATENCION INTEGRAL ESPECIALIZADA DEL PACIENTE DE TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOIETICOS

c. Edad y Compatibilidad AB0.

Identificado el donante más adecuado se debe de firmar el consentimiento informado para la movilización y recolección de las células progenitoras de sangre periférica siguiendo los protocolos Institucionales.

Noviembre del 2016

Código: GP 001 / INSSN-SB -
SUAIEPTPH-V 001/

Página 21 de 105





PERÚ

Ministerio
de SaludInstituto de Gestión
de Servicios de SaludInstituto Nacional de Salud
del Niño – San Borja

GUÍA DE PROCEDIMIENTO DE TRASPLANTE EMPARENTADO CON INCOMPATIBILIDADES Y HAPLOIDENTICO POR SELECCIÓN DE COLUMNA ELECTROMAGNETICAS
SUBUNIDAD DE ATENCIÓN INTEGRAL ESPECIALIZADA DEL PACIENTE DE TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS

V. CONSENTIMIENTO INFORMADO



INSTITUTO NACIONAL DE SALUD DEL NIÑO – SAN BORJA
CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA LA REALIZACIÓN DE TRASPLANTE ALOGÉNICO-
HAPLOIDENTICO DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS.
(Ley General de Salud N° 26842, RD N°-INSSB-DG-2016)

PROCEDIMIENTO:

TRASPLANTE ALOGÉNICO HAPLOIDENTICO DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS

OBJETIVO DEL PROCEDIMIENTO:

El TRASPLANTE ALOGÉNICO HAPLOIDENTICO DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS se utiliza para el tratamiento de diversas enfermedades de la sangre. Consiste en sustituir la médula ósea enferma de mi menor hijo/a por otra renovada, sana y libre de la enfermedad procedente de un donante sano. Para ello se le transfundirán células madre del donante, capaces de reemplazar la médula ósea y de repoblar su organismo de glóbulos rojos, blancos y plaquetas. En el Trasplante Haploidentico las células colectadas tendrán un procesamiento previo donde serán sometidas a un procedimiento de selección celular para eliminar en lo posible las células que puedan ocasionar daño al paciente. Para lograr que estas nuevas células anden y para destruir el máximo posible de células enfermas de su organismo, antes del trasplante recibirá un tratamiento intensivo de preparación que contiene dosis altas de quimioterapia (y a veces radioterapia), denominado "tratamiento de acondicionamiento". Es inevitable que con dicho tratamiento se eliminen también muchas células normales de su organismo. La destrucción de las células sanas de su médula ósea originará una insuficiencia grave de células sanguíneas (glóbulos rojos, glóbulos blancos y plaquetas) denominada aplasia medular. Esta modalidad de trasplante requiere de un donante familiar HLA parcialmente idéntico (HLA o antígenos o codigos de Histo compatibilidad leucocitarios), realizadas las pruebas necesarias se ha demostrado la existencia de dicha compatibilidad con su Madre (), Padre (), Otro (), especificar:

de años de edad, DNI: .
Una vez recibido el tratamiento de acondicionamiento se le administrarán las células madre a través de un catéter central. A partir de este momento serán necesarias dos a tres semanas para que las células madre recibidas anden en la médula ósea y fabriquen suficientes células de la sangre para repoblar todo su organismo. Para tal fin, mi menor hijo/a será hospitalizado en los cuartos de aislamiento de la Unidad de Trasplantes de Células Progenitoras Hematopoyéticas del INSTITUTO NACIONAL DE SALUD DEL NIÑO SAN BORJA, donde permanecerá aislada en su habitación (comprometiéndome a cumplir con las indicaciones de dicho aislamiento). Se me ha informado las razones médicas y particulares por las que este tratamiento puede resultar beneficioso para la salud de mi menor hijo/a.
También se nos ha informado con detalle del estado actual de la enfermedad: .
de menor hijo/a y de las posibles alternativas terapéuticas al trasplante teniendo en cuenta su situación actual.

CONSECUENCIAS PREVISIBLES DE SU REALIZACIÓN:

Se trata de eliminar de su organismo las células que originan la enfermedad y sustituir su médula ósea enferma por una sana y libre de enfermedad. A pesar de ello, se nos ha advertido que no está garantizada la curación de la misma al cien por cien, ya que, en ocasiones, puede reaparecer la enfermedad a pesar del trasplante.

CONSECUENCIAS PREVISIBLES DE SU NO REALIZACIÓN:

Asimismo, se nos ha aclarado los riesgos que pueden derivarse de no realizar ese tratamiento, que se resumen en privarle de una modalidad terapéutica que puede ser definitiva para el control de su enfermedad. De igual modo se nos ha advertido que una vez comenzada la administración del tratamiento de acondicionamiento ya no es posible interrumpir el procedimiento de trasplante.

RIESGOS FRECUENTES:

Además, se nos ha informado que el tratamiento no está exento de posibles efectos secundarios y riesgos y se nos ha explicado cuáles son. Entre las complicaciones más destacables por su frecuencia o gravedad destacan:

- Complicaciones precoces frecuentes: náuseas, vómitos, inapetencia, mucositis, alopecia, infecciones por bacterias, infecciones por virus, infecciones por hongos, enfermedad injerto contra huésped aguda. Estas complicaciones que suelen presentarse durante el proceso de trasplante hasta un año posterior y en menor proporción en los siguientes años posteriores al trasplante.
- Complicaciones tardías: enfermedad injerto contra huésped crónica y complicaciones derivadas de su tratamiento, disfunción tiroidea, esterilidad, deficiente desarrollo estatural en niños, cataratas, y sobrecarga de hierro en el organismo.

Como consecuencia de la aparición de uno o varios de estos efectos secundarios, el trasplante alogénico haploidentico de progenitores hematopoyéticos comporta un riesgo serio para la vida del paciente. Dicho riesgo es muy variable en función de la enfermedad que se esté tratando y del estado del paciente y de la enfermedad en el momento del trasplante, con una mortalidad estimada de.....%. Los riesgos que se nos ha tratado de hacernos comprender del mejor modo posible para el caso concreto de mi menor hijo/a.

- Complicaciones precoces menos frecuentes pero posibles: hemorragias o disfunción del hígado por enfermedad veno-oclusiva. Excepcionalmente puede producirse un fallo de implante.

RIESGOS O EFECTOS ADVERSOS EN FUNCIÓN DE LAS PARTICULARIDADES DEL PACIENTE:

Los riesgos o complicaciones que podrían aparecer dada su situación clínica y sus circunstancias personales son:

PRONÓSTICO: Buena () Reservado ()

RECOMENDACIONES: Cumplir con citas puntualmente en sus citas por consulta externa

APELLIDOS Y NOMBRES	SERVICIO	N° HCL	CAMA
---------------------	----------	--------	------

Noviembre del 2016

Código: GP 001 / INSSB SB -
SUAIEPTPH-V 001/

Página 22 de 105





PERÚ

Ministerio
de SaludInstituto de Gestión
de Servicios de SaludInstituto Nacional de Salud
del Niño – San Borja

GUÍA DE PROCEDIMIENTO DE TRASPLANTE EMPARENTADO CON INCOMPATIBILIDADES Y HAPLOIDENTICO POR SELECCIÓN DE COLUMNA ELECTROMAGNETICAS
SUBUNIDAD DE ATENCIÓN INTEGRAL ESPECIALIZADA DEL PACIENTE DE TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS



INSTITUTO NACIONAL DE SALUD DEL NIÑO – SAN BORJA.

DECLARACIÓN DEL CONSENTIMIENTO

El Sr. de años de edad, con domicilio
(Nombre y apellidos del padre o representante legal)

D.N.I. N° en calidad de
(Representante legal, padre)

Y la Sra. de años de edad, con domicilio
(Nombre y apellidos de la madre o representante legal)

D.N.I. N° en calidad de
(Representante legal, madre)

del paciente con número de historia
(Nombre y apellidos del paciente)

clínica con el diagnóstico

Declaro

Que el médico:, con CMP, me ha explicado que
es conveniente necesario, debido al diagnóstico de mi familiar, la realización de:

**TRASPLANTE ALOGÉNICO HAPLOIDENTICO DE PROGENITORES
HEMATOPOYÉTICOS**

Por lo tanto, con la información oportuna, completa, adecuada y sin presión, yo voluntariamente y libremente:

SI () NO (), DOY MI CONSENTIMIENTO PARA EL PROCEDIMIENTO.

Firma del padre o responsable del paciente
DNI

Firma del médico
CMP
RNE

Firma de la madre o representante del paciente
DNI



Huella digital índice derecho

Lugar, fecha y hora de firma

Huella digital índice derecho

REVOCATORIA DEL CONSENTIMIENTO

El Sr. de años de edad, DNI N°
(Nombre y apellidos del padre o representante legal)

en calidad de y la Sra.
(Representante legal, padre)

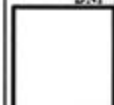
de años de edad, D.N.I. N° en calidad de
(Representante legal, madre)

firmado en fecha y NO AUTORIZO la realización de TRASPLANTE ALOGÉNICO
HAPLOIDENTICO DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS, asumo las consecuencia que ello
puedan derivarse para la salud o la vida, deslindando de toda responsabilidad al equipo médico y a la
institución.

Firma del padre o responsable del paciente
DNI

Firma del médico
CMP
RNE

Firma de la madre o representante del paciente
DNI



Huella digital índice derecho

Lugar, fecha y hora de firma

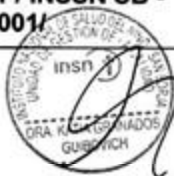
Huella digital índice derecho

Formulario C-009

Noviembre del 2016

Código: GP 001 / INSSN SB -
S04IEPTPH-V 001/

Página 23 de 105





PERÚ

Ministerio
de SaludInstituto de Gestión
de Servicios de SaludInstituto Nacional de Salud
del Niño – San Borja

GUÍA DE PROCEDIMIENTO DE TRASPLANTE EMPARENTADO CON INCOMPATIBILIDADES Y HAPLOIDENTICO POR SELECCIÓN DE COLUMNA ELECTROMAGNETICAS
SUBUNIDAD DE ATENCIÓN INTEGRAL ESPECIALIZADA DEL PACIENTE DE TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOIÉTICOS

VI. RECURSOS MATERIALES A UTILIZAR

6.1 Equipos Biomédicos: Se requiere de la separación celular para tal efecto se trabajará con el Equipo de Separación celular por columna electromagnética Clinimacs®

6.2 Material médico Fungible:

a. Clinimacs TCR alpha/beta Kit compuesto por:

3. 1 vial clinimacs TCR alpha /Beta Biotin: 7.5ml
4. 2 viales Clinimacs Antibiotin Reagent 7.5 ml cada uno
5. Clinimacs PBS/EDTA Buffer, compuesto por: 3 soluciones en bolsa de PVC grado clínico de 1 litro cada una. (6)
6. Transfer Set Coupler, coupler, compuesto por: 5 transfer sets. (2)
7. Sampling site coupler, compuesto por : 5 couplers, (2).
8. Luer spike, interconnector, compuesto por: 5 interconnectors. (2).
9. Clinimacs CD19 Reagent, compuesto por un vial de 7.5ml. (4).

b. Clinimacs Depletion Tubing set, compuesto por :

- 1 set de tubos con columna integrada en envase primario (bandeja Tyver). Se coloca en un cartón de dimensiones aproximadas de 28cm x 40.8cm x 4.5cm. (3)
- Pie-System Filter, compuesto por: 5 blood Transfusion Filter, Haemonetics. (2).
- Transfer Bag 600ml, compuesto por: 5 Bag 600ml, (3)
- Transfer Bag 150 ml, compuesto por: 5 Bag 150 ml, one coupler (2)
- FCR Blocking Reagent Human, (1).
- Anti TCR Alfa / Beta – PE human clone 242/ 412 (1).

6.3. Material médico No Fungible:

- a. Cabina de Flujo Laminar Vertical.
- b. Centrífuga en frío.
- c. refrigeradora de 4 grados centígrados.
- d. Equipo de Citometría de Flujo.

6.4 Medicamentos. Los medicamentos a emplear para el desarrollo del programa de Trasplante Alogénico Emparentado Haploideánico, comprende diferentes tipos:

- Medicación profiláctica.
- Terapia de Acondicionamiento.
- Terapia para manejo de complicaciones: infecciosas, inmunológicas, etc.

Noviembre del 2016	Código: GP 001 / INSSN SB - SUAIEPTPH-V 001/	Página 24 de 105
--------------------	---	------------------





PERÚ

Ministerio
de SaludInstituto de Gestión
de Servicios de SaludInstituto Nacional de Salud
del Niño – San Borja

GUÍA DE PROCEDIMIENTO DE TRASPLANTE EMPARENTADO CON INCOMPATIBILIDADES Y HAPLOIDENTICO POR SELECCIÓN DE COLUMNA ELECTROMAGNETICAS
SUBUNIDAD DE ATENCIÓN INTEGRAL ESPECIALIZADA DEL PACIENTE DE TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOIÉTICOS

VII. DESCRIPCIÓN DEL PROCEDIMIENTO

7.1. TERAPIA DE ACONDICIONAMIENTO:

Algunos pacientes se someterán a tratamiento de acondicionamiento de intensidad reducida y otros a quimio/radioterapia ablativa, antes de la infusión intravenosa de las células progenitoras depletadas. El régimen exacto utilizado dependerá del estado clínico del paciente; la enfermedad subyacente y el estado de esta al ingreso al programa; la edad del paciente y las distintas comorbilidades que pueda presentar; etc.

Cuando se infunden mayor número de células de 2.5×10^5 TCR $\alpha\beta$ + /kg PC se deberá de aplicar para todos los pacientes con régimen no Mieloablativo la profilaxis de EICH con micofenolato mofetil (2×15 a 20 mg/kg/d) desde el Día -1 hasta el Día 30 a 60 posterior al trasplante (alternativa de uso del micofenolato sódico en niños mayores y adolescente 720mg c/12 horas). TCR $\alpha\beta$ -depleted haploidentical transplantation results in adult acute leukemia patients, Leylagul Kaynar, Koray Demir, Esra Ermis Turak, cigdem Pala Ozturik, et al. Hematology, 2016

El tratamiento de la EICH se llevará a cabo de acuerdo con las respectivas directrices de práctica institucional. La frecuencia de las evaluaciones ambulatorias dependerá de las condiciones clínicas de los pacientes pero en todos los casos se seguirán los controles periódicos de vigilancia microbiológica.

7.2. DONANTES:

- En este programa no se tratará de las técnicas de desfocalización y protocolos de aféresis del Donante debido a que estos se realizarán según los parámetros institucionales.

Todos los procedimientos relacionados con los donantes que incluyen la selección, estimulación y movilización de las células progenitoras hematopoyéticas y aféresis de éstas, serán realizados de acuerdo con las prácticas institucionales.

El único procedimiento para los donantes es la toma de una muestra de sangre de referencia.

En consecuencia, el donante tiene que dar su consentimiento para la transferencia de datos y la recopilación y el análisis genético de una muestra de sangre antes de

Noviembre del 2016

Código: GP 001 / INSSN SB -
SUAIEPTPH-V 001/

Página 25 de 105





PERÚ

Ministerio
de SaludInstituto de Gestión
de Servicios de SaludInstituto Nacional de Salud
del Niño – San Borja

GUIA DE PROCEDIMIENTO DE TRASPLANTE EMPARENTADO CON INCOMPATIBILIDADES Y HAPLOIDENTICO POR SELECCIÓN DE COLUMNA ELECTROMAGNETICAS
SUBUNIDAD DE ATENCIÓN INTEGRAL ESPECIALIZADA DEL PACIENTE DE TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOIETICOS

comenzar el acondicionamiento del paciente.

Para obtener información acerca de estos requisitos y la recolección de la muestra de sangre, el donante debe de ser evaluado en la consulta externa junto con el paciente.

7.3. PREPARACIÓN DEL PRODUCTO DE CPH A INFUNDIR:

• La aféresis de las Células Progenitoras Hematopoiéticas (CPH) del donante será depletada de células positivas TCR α/β y CD 19 usando el Sistema TCR α/β CliniMACS/CD19 (consistente del dispositivo CliniMACS y TCR α/β CliniMACS y reactivos CliniMACS CD19).

La aféresis de las CPH y la posterior depleción continuarán hasta un objetivo post selección de:

- ✓ $\geq 4 \times 10^6$ células CD34+CD45+ por kg Peso Corporal (PC) del receptor y
- ✓ $\leq 25 \times 10^3$ células TCR α/β + por kg PC del receptor.

Este objetivo se alcanza después de al menos dos, pero no más de tres procedimientos de aféresis de las CPH.

No se ha establecido un límite superior de las células progenitoras CD34+CD45+.

No está permitido sobrepasar el número de las células diana de 25×10^3 células TCR α/β + /kg PC a menos que esto sea necesario para alcanzar el número de las células diana de $\geq 4 \times 10^6$ células CD34+CD45+ /kg PC. Sin embargo, no se debe exceder un número de células mayor de 1×10^5 TCR α/β + /kg PC.

7.4. TRATAMIENTO ACTIVO DE PACIENTES:

• El acondicionamiento para pacientes con inmunodeficiencias y para pacientes con neoplasias hematológicas y no hematológicas en remisión completa (Enfermedad mínima residual [EMR] carga $\leq 10^4$ o $< 5\%$ blastos) que requieran de tratamiento de acondicionamiento de Intensidad Reducida, se hará con:

- Fludarabina (1×40 mg/m²/d, Días 8 a 5),
- Tiotepa (2×5 mg/kg PC/d, Día 4),

Noviembre del 2016	Código: GP 001 / INSSN SB - SUAIEPTPH-V 001/	Página 26 de 105
--------------------	---	------------------





PERÚ

Ministerio
de SaludInstituto de Gestión
de Servicios de SaludInstituto Nacional de Salud
del Niño – San Borja

GUÍA DE PROCEDIMIENTO DE TRASPLANTE EMPARENTADO CON INCOMPATIBILIDADES Y HAPLOIDENTICO POR SELECCIÓN DE COLUMNA ELECTROMAGNETICAS
SUBUNIDAD DE ATENCION INTEGRAL ESPECIALIZADA DEL PACIENTE DE TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOIETICOS

- Melfalán ($1 \times 70 \text{ mg/m}^2/\text{d}$, Días 3 a 2) y
- GAT Fresenius S ($1 \times 1 \text{ mg/kg/d}$ en el Día 12, $1 \times 9 \text{ mg/kg/d}$ en el Día 11, $1 \times 10 \text{ mg/kg/d}$ en el Día 10 y $1 \times 10 \text{ mg/kg/d}$ en el Día 9).

• El acondicionamiento para pacientes con tratamiento refractario de enfermedad hematológica neoplásica (remisión incompleta, EMR carga $>10^4$ o $>5\%$ blastos) y para pacientes con un mayor riesgo de fracaso del injerto (independiente de su estado de remisión) definido como pacientes con enfermedades no neoplásicas y pacientes sin tratamiento previo de quimioterapia excepto por pacientes con inmunodeficiencias: O bien el mismo régimen de acondicionamiento reducido de la dosis de Fludarabina, Tiotepa, Melfalán y GAT Fresenius S como pacientes en RC o como una opción alternativa, sin GAT Fresenius S, pero con Irradiación nodal total (7 Gy en el Día -1) de acuerdo con la rutina del hospital.

Tratamiento alternativo es el empleo de esquemas de acondicionamiento mieloablativos como BU + CY; TBI + CY con booster de 200 cGy en el día -1 de Irradiación Corporal Total asociado o no al empleo de GAT o Fludarabina.

Se decidirá en Junta Médica sobre cada caso, sobre el enfoque más adecuado para cada paciente basado en edad, sexo, enfermedad tributaria de trasplante y su estado previo al trasplante, donante y calidad de éste, entre otros parámetros.

• Trasplante de células madre haploidenticas: Se programará según se requiera de 1 a 3 colectas e infusiones intravenosas del producto de aféresis haploidentico depletado de células $\text{TCR}\alpha/\beta+$ y $\text{CD } 19+$.

• Profilaxis de EICH: micofenolato-mofetil (2×15 a 20 mg/kg PC/d , Días -1 a +30, disminuyendo progresivamente), su uso en relación al número de Células $\text{TCR}\alpha/\beta+$ a infundir.

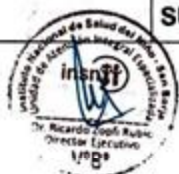
7.5. SEGUIMIENTO PARA PACIENTES:

Evaluación de las variables de seguridad/tolerabilidad y viabilidad en las visitas de seguimiento hasta el Día 365 (± 2 semanas) pos trasplante. Una visita adicional de seguimiento de seguridad está prevista para el Mes 24 (± 4 semanas), esto es, un año después de la visita en el Día 365.

Noviembre del 2016

Código: GP 001 / INSSN SB -
SUAIEPTPH-V 001/

Página 27 de 105





PERÚ

Ministerio
de SaludInstituto de Gestión
de Servicios de SaludInstituto Nacional de Salud
del Niño – San Borja

GUÍA DE PROCEDIMIENTO DE TRASPLANTE EMPARENTADO CON INCOMPATIBILIDADES Y HAPLOIDENTICO POR SELECCIÓN DE COLUMNA ELECTROMAGNETICAS
SUBUNIDAD DE ATENCIÓN INTEGRAL ESPECIALIZADA DEL PACIENTE DE TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOIETICOS

7.6. MÉTODOS ESTADÍSTICOS:

Los datos serán debidamente resumidos y analizados usando la tabulación y gráficos para las características demográficas desde el inicio del programa y las observaciones y medidas de seguridad/tolerabilidad y viabilidad.

El criterio de valoración primario será la incidencia del grado II–IV de la enfermedad de injerto contra huésped aguda (EICH) en el Día 100 pos trasplante. La frecuencia de las tabulaciones del número y el porcentaje de pacientes con EICH aguda por su gravedad (es decir, las 'tasas brutas de incidencia') serán presentados y mostrados gráficamente junto con el intervalo de confianza de dos caras de 95% (Clopper-Pearson).

Adicionalmente, el tiempo para la EICH aguda se evaluará para determinar la incidencia y gravedad del EICH agudo desde el primer día de trasplante (Día 0).

El primer día del inicio de la EICH aguda en un cierto grado será utilizado para calcular una curva de incidencia acumulada para ese grado de EICH aguda. Una curva de incidencia acumulada global será computada junto con un intervalo de confianza de 95% a los 100 días postrasplante, con la muerte considerada como un riesgo competitivo.

Las distribuciones de supervivencia de los criterios de valoración secundarios serán estimadas usando el método Kaplan Meier. Las proporciones binomiales serán estimadas usando la proporción observada y el estimador de intervalo de Clopper-Pearson. Las tasas de incidencia también serán estimadas usando la función de incidencia acumulada.

Resultados adicionales de seguridad en base a eventos adversos, exámenes físicos, signos vitales and pruebas de laboratorio clínico serán listados por paciente y serán analizados mediante estadísticas descriptivas según sea apropiado.

El análisis principal será presentado después de la terminación de visita pos trasplante de los 100 días, es decir, cuando todos los pacientes o si han completado el periodo de los 100 días después del trasplante, se pierden durante el seguimiento o han fallecido dentro de este periodo. Se realizarán análisis adicionales en el pos trasplante de 1 año y en los datos de seguimiento de 2 años, es decir, cuando todos los pacientes hayan completado el periodo de 1 año o 2 años después del trasplante, se pierden durante el seguimiento o han fallecido dentro de este periodo.

Noviembre del 2016	Código: GP 001 / INSSN SB - SUAIEPTPH-V 001/	Página 28 de 105
--------------------	---	------------------





PERÚ

Ministerio
de SaludInstituto de Gestión
de Servicios de SaludInstituto Nacional de Salud
del Niño – San Borja

GUÍA DE PROCEDIMIENTO DE TRASPLANTE EMPARENTADO CON INCOMPATIBILIDADES Y HAPLOIDENTICO POR SELECCIÓN DE COLUMNA ELECTROMAGNETICAS
SUBUNIDAD DE ATENCION INTEGRAL ESPECIALIZADA DEL PACIENTE DE TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOIETICOS

Determinación del tamaño de muestra para primera evaluación:

A pesar de ser un procedimiento con amplia experiencia internacional, no se cuenta con información local, por lo que se procederá a realizar una primera evaluación al completar los primeros 10 pacientes menores de 12 años, y 10 pacientes adolescentes mayores de 12 años y se realizará cada 10 pacientes, hasta el primer año y luego se realizarán evaluaciones anuales. Cortes anterior a estas cifras se realizarán acorde a evolución de los pacientes y según se requiera para realizar modificaciones.

Vigilancia y directriz de parada estadística:

La seguridad del paciente durante el programa será evaluada continuamente controlando la incidencia y gravedad de la EICH aguda y la incidencia de Mortalidad Relacionada al Trasplante, hasta el Día 100 posterior a éste y el tipo de eventos adversos. Adicionalmente, los cambios en los hallazgos del examen físico, signos vitales y resultados de laboratorio clínico (hemograma completo, recuento diferencial y de plaquetas y química de la sangre) serán evaluados para los tiempos definidos según el caso. Cada caso de EICH aguda de grado III-IV y cada caso de Mortalidad tiene que ser reportado inmediatamente.

Noviembre del 2016

Código: GP 001 / INSSN SB -
SUAIEPTPH-V 001/

Página 29 de 105





PERÚ

Ministerio
de SaludInstituto de Gestión
de Servicios de SaludInstituto Nacional de Salud
del Niño – San Borja

GUÍA DE PROCEDIMIENTO DE TRASPLANTE EMPARENTADO CON INCOMPATIBILIDADES Y HAPLOIDENTICO POR SELECCIÓN DE COLUMNA ELECTROMAGNETICAS
SUBUNIDAD DE ATENCIÓN INTEGRAL ESPECIALIZADA DEL PACIENTE DE TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOIÉTICOS

VIII. LIMITACIONES Y VALIDEZ DE LOS RESULTADOS

8.1. OBJETIVOS Y PARÁMETROS DE RESULTADOS:

Una visión general de los objetivos del estudio y los parámetros de resultados correspondientes se muestra en la siguiente tabla:

OBJETIVOS	PARÁMETROS DE RESULTADOS
Primario	
Ofertar a los pacientes del INSN SB que requieren de trasplante de Progenitores Hematopoiéticos y no cuentan con donante hermano de compatibilidad total o de un donante no emparentado, la posibilidad de proceder a realizar el trasplante haploidéntico con los máximos criterios de seguridad para el paciente y donante, buscando obtener los mejores resultados de SLE y ST mediante el empleo de injertos haploidénticos con depleción de las células TCR α / β + y CD 19+ usando el Sistema TCR α / β CliniMACS/CD19 en pacientes adultos – adolescentes y pediátricos con neoplasias hematológicas y no hematológicas y enfermedades no neoplásicas; con baja incidencia de EICH – A (enfermedad de injerto contra	<p>Obtener tasas de SLE y ST internacionales y comparativas a los resultados obtenidos con un donante hermano de compatibilidad total o de donante no emparentado.</p> <p>Obtener baja incidencia de Enfermedad de injerto contra huésped aguda de grado II–IV definida como EICH que ocurre dentro de los 100 días después de SCT.</p> <p>Los Grado de severidad se miden de acuerdo con los Criterios de Seattle (Glucksberg) (Apéndice 1): Se evaluarán los criterios de Incidencia y tiempo de ocurrencia de los EICH grados II–IV.</p>

Noviembre del 2016

Código: GP 001 / INSSN SB -
SUAIEPTPH-V 001/

Página 30 de 105





PERÚ

Ministerio
de SaludInstituto de Gestión
de Servicios de SaludInstituto Nacional de Salud
del Niño – San Borja

GUÍA DE PROCEDIMIENTO DE TRASPLANTE EMPARENTADO CON INCOMPATIBILIDADES Y HAPLOIDENTICO POR SELECCIÓN DE COLUMNA ELECTROMAGNETICAS
SUBUNIDAD DE ATENCION INTEGRAL ESPECIALIZADA DEL PACIENTE DE TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOIETICOS

huésped aguda) hasta el Día 100 post TPH grado II–IV	
Secundario	
A. Parámetros de seguridad	
<ul style="list-style-type: none"> - Incidencia de grado I EICH aguda hasta el Día 100 post trasplante. - Incidencia y gravedad de EICH crónica después de 1 año y 2 años post TPH. - Incidencia de la Mortalidad No relacionada a la Recaída (MNR) en todas las visitas durante el estudio. - Incidencia y gravedad de la toxicidad infusional aguda - Fracaso del prendimiento del injerto desde el Día 0 al Día 28. 	<ul style="list-style-type: none"> - EICH grado I que ocurre dentro de los 100 días después de SCT. Grado de gravedad de acuerdo con los criterios de Seattle (Glucksberg) (Apéndice 1) <ul style="list-style-type: none"> o Incidencia de EICH grado I o Tiempo hasta la ocurrencia del grado de EICH - Enfermedad de injerto contra huésped crónica: Incidencia/grado de gravedad de acuerdo con los criterios estándar (Apéndice 2) - NRM (Mortalidad No relacionada a Recaída): definida como muerte entre el día del trasplante (Día 0) y en el día de evaluación continua, no debida a recaída/recurrencia de la enfermedad. - Toxicidad infusional: toxicidad máxima en los días de transfusión evaluada midiendo los signos vitales previa y en distintos momentos después de la transfusión - Fracaso primario del injerto: fracaso en lograr un RAN absoluto >500/μl en el Día +28 - Fracaso secundario del injerto: prendimiento inicial de neutrófilos seguido por una disminución en el recuento absoluto de neutrófilos (RAN) <500/μl con falta de respuesta a la terapia del factor de crecimiento

Noviembre del 2016

Código: GP 001 / INSSN SB -
SUA/EPTPH-V 001/

Página 31 de 105





PERÚ

Ministerio
de SaludInstituto de Gestión
de Servicios de SaludInstituto Nacional de Salud
del Niño – San Borja

GUÍA DE PROCEDIMIENTO DE TRASPLANTE EMPARENTADO CON INCOMPATIBILIDADES Y HAPLOIDENTICO POR SELECCIÓN DE COLUMNA ELECTROMAGNETICAS
SUBUNIDAD DE ATENCION INTEGRAL ESPECIALIZADA DEL PACIENTE DE TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOIETICOS

B. Parámetros de los resultados de viabilidad	
B.1. Prendimiento de neutrófilos y plaquetas desde el Día 0 al Día 28	<p>- Prendimiento de neutrófilos: recuentos de las células determinados por citometría de flujo, considerando el día de prendimiento como el primer día de tres mediciones de RAN y cuyos valores son $\geq 500/\mu\text{L}$.</p> <p>- Tiempo para el prendimiento de neutrófilos. Considerado como el tiempo transcurrido desde la última infusión de células progenitoras hasta el prendimiento de neutrófilos.</p> <p>- Prendimiento de plaquetas: recuentos de las células determinados por citometría de flujo, considerando el primero de tres días consecutivos de recuento de plaquetas $\geq 20,000/\mu\text{L}$ sin el apoyo de transfusión de plaquetas por siete días previos.</p> <p>- Tiempo para el prendimiento de plaquetas. Considerado como el tiempo transcurrido desde la última infusión de células progenitoras hasta el prendimiento de las plaquetas</p>

Noviembre del 2016

Código: GP 001 / INSSN SB -
SUAIEPTPH-V 001/

Página 32 de 105





PERÚ

Ministerio
de SaludInstituto de Gestión
de Servicios de SaludInstituto Nacional de Salud
del Niño – San Borja

GUÍA DE PROCEDIMIENTO DE TRASPLANTE EMPARENTADO CON INCOMPATIBILIDADES Y HAPLOIDENTICO POR SELECCIÓN DE COLUMNA ELECTROMAGNETICAS
SUBUNIDAD DE ATENCION INTEGRAL ESPECIALIZADA DEL PACIENTE DE TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOIETICOS

B.2. Supervivencia general en el Día 100 y después de 1 y 2 años	- Tasa de supervivencia global (SG): tiempo desde el trasplante hasta la muerte o el último seguimiento.
B.3. Supervivencia libre de enfermedad en el Día 100 y después de 1 y 2 años	- Supervivencia libre de enfermedad (SLE): tiempo mínimo hasta la recidiva/ recurrencia, hasta la muerte o hasta el último seguimiento
B.4. Requerimiento de transfusión desde el Día 0 al Día 100	<ul style="list-style-type: none"> - Número de infusiones de trombocitos después del trasplante: Tiempo hasta la última infusión de trombocitos desde el Día 0. - Número de infusiones de eritrocitos después del trasplante: Tiempo hasta la última infusión de eritrocitos desde el Día 0. - Número de infusiones de otros hemoderivados después del trasplante. - Tiempo hasta la última infusión (otros hemoderivados) desde el Día 0.
B.5. Incidencia de recaída en el Día 100 y después de 1 y 2 años	<ul style="list-style-type: none"> - Tasa de recaída: número de pacientes con recaída al momento de la evaluación continua: - Tiempo hasta la recidiva calculado como el tiempo transcurrido desde el día de la infusión hasta el tiempo de la recaída. Afecta a la SLE. - Número de días de hospitalización después del trasplante evaluado en el Día 28
B.6. Días de (re) hospitalización en el Día 28 y Día 100.	<ul style="list-style-type: none"> - Número de días de rehospitalización después de la primera alta evaluado en el Día 100 - Calidad de vida valorado por el PedsQL para pacientes

Noviembre del 2016

Código: GP 001 / INSSN SB -
SUAIEPTPH-V 001/

Página 33 de 105





PERÚ

Ministerio
de SaludInstituto de Gestión
de Servicios de SaludInstituto Nacional de Salud
del Niño – San Borja

GUÍA DE PROCEDIMIENTO DE TRASPLANTE EMPARENTADO CON INCOMPATIBILIDADES Y HAPLOIDENTICO POR SELECCIÓN DE COLUMNA ELECTROMAGNETICAS
SUBUNIDAD DE ATENCION INTEGRAL ESPECIALIZADA DEL PACIENTE DE TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOIETICOS

B.7. Calidad de vida al inicio del estudio, Día 100 y después de 1 y 2 años	pediátricos (edad <18 años) y FACT-BMT (edad ≥18 años) al inicio del estudio, Día 100 y después de 1 y 2 años (Pacientes trasplantados con edad límite de 17 años y meses).
--	---

C. Parámetros de resultados de laboratorio

C.1. Quimerismo Donante.	<ul style="list-style-type: none"> - Evaluado continuamente mediante análisis de PCR de muestras de sangre periférica recolectada semanal o quincenal, en los Días 7, 14, 21, 28, 35, 42, 49, 56, 63, 70, 100 y en los Meses 6, 9 y 12 postrasplante en comparación con las muestras de donante y receptor recogidos antes del trasplante. - Evaluado continuamente mediante análisis de PCR de muestras de médula ósea de pacientes con neoplasias hematológicas recolectada en los Días 28 y 100 postrasplante
---------------------------------	--

Se procurará realizar los recuentos celulares y constatar la reconstitución progresiva de los grupos celulares, pero esto quedara sujeto a disponibilidad de recursos, se solicitará como mínimo valoración den días 28 ó 30, 60 y 100

C.2. Reconstitución de T, B, NK y subconjuntos de las células reguladora (Treg) T mediante citometría de flujo de sangre periféria.	<ul style="list-style-type: none"> - Fenotipo de las células inmunes del subconjunto de las células T, B, NK y Treg: Recuento de las células de CD3+, CD4+, CD8+, CD3+CD56+, CD3 +TCRα/β+, células T CD3+TCRγ/δ+, CD4 ingenuo+TCRα/β+, CD4 de memoria+TCRα/β+, CD8 ingenuo+TCRα/β+, CD8 de memoria+TCRα/β+, DN TCRα/β+, RCT Vd2+TCRγ/δ+, RCT Vd2–TCRγ/δ+, Tregs ingenuo, Tregs de "memoria", células B, monocitos, células NK , neutrófilos, eosinófilos; muestras recolectadas en los Días 28, 60, 100 y en los Meses 6 y 12 postrasplante. - Espectrotipificación RCT alpha/beta (análisis de PCR) de la diversificación de la célula T; muestras recolectadas en los Días 28, 63 y 100 postrasplante
--	--

Noviembre del 2016	Código: GP 001 / INSSN SB - SUAIEPTPH-V 001/	Página 34 de 105
--------------------	--	------------------





PERÚ

Ministerio
de SaludInstituto de Gestión
de Servicios de SaludInstituto Nacional de Salud
del Niño – San Borja

GUÍA DE PROCEDIMIENTO DE TRASPLANTE EMPARENTADO CON INCOMPATIBILIDADES Y HAPLOIDENTICO POR SELECCIÓN DE COLUMNA ELECTROMAGNETICAS
SUBUNIDAD DE ATENCION INTEGRAL ESPECIALIZADA DEL PACIENTE DE TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOIETICOS

C.3. Reconstitución del repertorio de T alpha/beta	<ul style="list-style-type: none"> - Espectrotipificación RCT gamma/delta (análisis de PCR); muestras recolectadas en los Días 28, 63 y 100 postrasplante
C.4. Reconstitución del repertorio de T gamma/delta	<p>TREC (análisis de PCR); muestras recolectadas en los Días 28, 63 y 100 postrasplante</p>
C.5 Función del timo mediante el Análisis TREC (opcionall)	<ul style="list-style-type: none"> - Genotipado KIR del donante y el receptor al inicio del estudio - Repertorio KIR (FACS); muestras recolectadas en los Días 28, 63 y 100 postrasplante
C.6. Genotipado KIR y reconstitución de las células NK repertorio KIR,	<ul style="list-style-type: none"> - Análisis por CMV-, VEB- y células T reactivas ADV; muestras recolectadas en los Días 28, 63 y 100 postrasplante
C.7. Actividad de la célula T	

Noviembre del 2016

Código: GP 001 / INSSN SB -
SUAIEPTPH-V 001/

Página 35 de 105





PERÚ

Ministerio
de SaludInstituto de Gestión
de Servicios de SaludInstituto Nacional de Salud
del Niño – San Borja

GUÍA DE PROCEDIMIENTO DE TRASPLANTE EMPARENTADO CON INCOMPATIBILIDADES Y HAPLOIDENTICO POR SELECCIÓN DE COLUMNA ELECTROMAGNETICAS
SUBUNIDAD DE ATENCION INTEGRAL ESPECIALIZADA DEL PACIENTE DE TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOIETICOS

D. Parámetros de resultados de rendimiento de Selección en Laboratorio (evaluaciones de rutina).

Rendimiento del Sistema TCRα/β CliniMACS/CD19	<p>Porcentaje de recuperación de las células viables CD34+CD45+ después del procedimiento de depleción TCRα/β y CD 19: valor objetivo ≥95%.</p> <p>Se procede a realizar la evaluación de:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Log de depleción de las células TCRα/β + - Log de depleción de CD19 - Recuentos de las células: CD34+CD45+ células madre de la sangre, CD20+ células B, CD56+CD16+ células NK, células TCRα/β y TCRγ/δ, células CD3+ y células CD45+/WBC se analizaron mediante citometría de flujo después del proceso previo al trasplante. - Porcentaje de recuperación de las células viables CD45+ después del procedimiento de depleción TCRα/β y CD 19: valor objetivo ≥90%. - Valor de hematocrito en injerto en mL/mL eritrocitos. - Número de células en el injerto: por kilogramo de peso corporal del receptor o paciente (/kg PC) <ul style="list-style-type: none"> • $\geq 4 \times 10^6$ células CD34+CD45+/kg • $\leq 25 \times 10^3$ células TCRα/β/kg • $\leq 1 \times 10^5$ células CD20+/kg - Esterilidad del PEI
---	---

Noviembre del 2016

Código: GP 001 / INSSN SB -
SUAIEPTPH-V 001/

Página 36 de 105





PERÚ

Ministerio
de SaludInstituto de Gestión
de Servicios de SaludInstituto Nacional de Salud
del Niño – San BorjaGUÍA DE PROCEDIMIENTO DE TRASPLANTE EMPARENTADO CON INCOMPATIBILIDADES Y HAPLOIDENTICO POR SELECCIÓN DE COLUMNA ELECTROMAGNETICAS
SUBUNIDAD DE ATENCION INTEGRAL ESPECIALIZADA DEL PACIENTE DE TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOIETICOS

8.2. PLAN DE TRATAMIENTO, Y SEGUIMIENTO CLINICO LABORATORIAL

PROCEDIMIENTOS:

8.2.1. Plan de Tratamiento del Programa

La modalidad de tratamiento a realizar es de trasplante de células progenitoras hematopoyéticas de un donante familiar haploidentico.

Los donantes haploidenticos serán tratados para su movilización con Factor estimulante de Colonias (G-CSF) por 4 días, procediéndose a la colecta en el 5to. día de acuerdo con los estándares de nuestro centro de Aféresis.

Previo a la infusión el producto de la colecta o injerto, será sometido a depleción de células T, con marcadores TCR α/β y CD19 usando el Sistema TCR α/β Clini MACS/CD19.

Los pacientes serán sometidos a quimioterapia Mieloablativa o No mieloablativa según corresponda acorde a que la patología a tratar sea Neoplásica o No Neoplásica.

El régimen exacto usado para este acondicionamiento dependerá de la enfermedad subyacente y el estado clínico del paciente.

La profilaxis de la EICH con mofetil-micofenolato hasta el Día 30 postrasplante está prevista para todos los pacientes en los que la cantidad de células T infundidas sea mayor de la proyectada (esto puede ocurrir si se tiene necesidad de incrementar el número de células a infundir para poder alcanzar el mínimo requerido de células CD 34 (+).

Los pacientes para su ingreso al programa, serán sometidos previamente a Junta Médica en la que se decidirá la pertinencia de ingresar a esta modalidad de trasplantes; y siendo como requisito indispensable el no contar con donante Hermano de compatibilidad plena disponible, ni disponibilidad para un donante no emparentado o Unidades de Sangre de cordón Umbilical; se debe de considerar todas las causas que imposibiliten la disponibilidad del donante no emparentado en el momento requerido y que pongan en grave riesgo la integridad del paciente, incluyendo disponibilidad económica.

Noviembre del 2016	Código: GP 001 / INSSN SB - SUABTPH-V 001/	Página 37 de 105
--------------------	---	------------------





PERÚ

Ministerio
de SaludInstituto de Gestión
de Servicios de SaludInstituto Nacional de Salud
del Niño – San Borja

GUÍA DE PROCEDIMIENTO DE TRASPLANTE EMPARENTADO CON INCOMPATIBILIDADES Y HAPLOIDENTICO POR SELECCIÓN DE COLUMNA ELECTROMAGNETICAS
SUBUNIDAD DE ATENCION INTEGRAL ESPECIALIZADA DEL PACIENTE DE TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOIETICOS

Los pacientes presumiblemente serán hospitalizados por 28 días pos trasplante. Los donantes tendrán que asistir al centro por una visita para dar su consentimiento informado y para la recolección de una muestra de sangre.

Se deberá de contar con donantes de paquetes globulares y de plaquetas disponibles para la donación cuando así sea requerido.

8.2.2. Movilización y recolección de CMSP de los donantes

De contar con dos o más posibles donantes se procederá a la selección del mejor donante acorde a: La Intencionalidad de donación; Mayor o menor grado de compatibilidad; Estudio serológico PRA; grupo sanguíneo Rh y Fenotipo de Glóbulo Rojo; comorbilidades; NIMA ó NIPA, entre otros.

Tipificado el donante haploidentico, este será evaluado por uno de los médicos del Servicio, solicitándosele análisis complementarios para conocer su estado actual y se procederá a realizar el estudio ADN para el Primer quimerismo del Donante y el Receptor. Para evaluaciones posteriores sólo se realizará el quimerismo con muestra del Receptor o paciente, salvo casos excepcionales.

Los donantes haploidenticos serán tratados para su movilización con Factor estimulante de Colonias (GCSF) a dosis de 10 µgr/ kg / día por 4 días, procediéndose a la colecta en el 5to. día de estimulación. De acuerdo con los estándares de nuestro centro de Aféresis, se realizará recuento del número de células CD34 (+) de sangre periférica el día 5to. de la movilización y en algunos casos de Hiperleucocitosis en el día 4to. de estimulación.

La cantidad de células progenitoras requerida es de $\geq 4 \times 10^6$ células CD34+CD45+/kg PC del receptor con $\geq 95\%$ células viables CD34+CD45+ en el producto o injerto.

Dependiendo del peso corporal del receptor y de la capacidad de movilización del donante, se estipula necesario el tener que realizar de 1 a 2 sesiones de aféresis al donante para pacientes pediátricos y de 2 a 3 sesiones de aféresis para pacientes adolescentes–adultos, para poder obtener el número diana de las células CD34+CD45+ en el injerto. En todos los casos y respetando la seguridad del donante se procurará el obtener en una sola sesión el número de células CD 34 requerida.

Noviembre del 2016	Código: GP 001 / INSSN SB - SUAIEPTPH-V 001/	Página 38 de 105
--------------------	---	------------------





PERÚ

Ministerio
de SaludInstituto de Gestión
de Servicios de SaludInstituto Nacional de Salud
del Niño – San Borja

GUÍA DE PROCEDIMIENTO DE TRASPLANTE EMPARENTADO CON INCOMPATIBILIDADES Y HAPLOIDENTICO POR SELECCIÓN DE COLUMNA ELECTROMAGNETICAS
SUBUNIDAD DE ATENCIÓN INTEGRAL ESPECIALIZADA DEL PACIENTE DE TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOIÉTICOS

En donantes con pobre movilización, en los que la dosis mínima de célula CD34+CD45+ de $\geq 4 \times 10^6$ células/kg PC no es lograda después de 3 sesiones de aféresis de células progenitoras y de depleción de TCR α/β - y CD 19-; es a discreción del centro de trasplante continuar con un segundo ciclo de movilización y Recolección de Células Progenitoras o el decidir el enfoque más apropiado para cada paciente caso por caso. Independientemente de esta decisión, todos los pacientes inscritos serán seguidos y analizados en una manera de intención a tratar.

Nota: Para los pacientes con generación de enfermedades no neoplásicas, se evaluará individualmente la criopreservación de un injerto autólogo previo al acondicionamiento del paciente para tener, en el caso de fracaso del injerto, un tratamiento de respaldo disponible.

8.2.3. Evaluación de los injertos

Se debe de proceder a evaluar el contenido de células del producto antes y después del proceso de depleción TCR α/β y CD 19 del injerto, con la finalidad de asegurar la calidad del injerto para el trasplante y para evaluar el desempeño del Sistema TCR α/β CliniMACS/CD19.

Los siguientes parámetros serán evaluados en los productos de la aféresis como en los de la depleción:

- Porcentaje de células viables recuperadas CD34+CD45+ después del procedimiento de depleción TCR α/β y CD 19: valor objetivo $\geq 95\%$.
- Log de depleción de las células TCR α/β +
- Log de depleción de células CD19+
- Porcentaje de recuperación de las células viables CD45+ después del procedimiento de depleción TCR α/β y CD 19: valor objetivo $\geq 90\%$
- Recuentos de las células: células CD34+ CD45+, células B CD20+, células NK CD56+CD16+, células TCR α/β + y TCR γ/δ +, células CD3+ y células CD45+/WBC se analizan mediante citometría de flujo después del proceso de depleción y previo al trasplante.
- Valor de hematocrito en injerto en mL/mL eritrocitos

Noviembre del 2016

Código: GP 001 / INSSN SB -
SUAIEPTPH-V 001/

Página 39 de 105





PERÚ

Ministerio
de SaludInstituto de Gestión
de Servicios de SaludInstituto Nacional de Salud
del Niño – San Borja

GUÍA DE PROCEDIMIENTO DE TRASPLANTE EMPARENTADO CON INCOMPATIBILIDADES Y HAPLOIDENTICO POR SELECCIÓN DE COLUMNA ELECTROMAGNETICAS
SUBUNIDAD DE ATENCIÓN INTEGRAL ESPECIALIZADA DEL PACIENTE DE TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOIÉTICOS

Se realizará un registro de los siguientes parámetros para una evaluación futura de los pacientes:

- Número de injertos que contienen $\geq 4 \times 10^6$ células CD34+CD45+/kg PC del receptor
- Número de injertos que contienen $\leq 25 \times 10^3$ células TCR α/β /kg PC del receptor
- Número de injertos que contienen $\leq 1 \times 10^5$ células CD20+/kg PC del receptor.

8.2.4. Acondicionamiento del tratamiento de los pacientes

El régimen de acondicionamiento usado dependerá de la enfermedad subyacente su estado de remisión al tratarse de enfermedades neoplásicas, o de complicaciones para el caso de al ingreso al programa de TPH y el estado clínico de los pacientes.

Dependiendo de la edad del donante y el uso previsto del PEI 'TCRabCD19PBSC' o 'TCRabCD19PBSC_cryo', el acondicionamiento del paciente será iniciado previo al tratamiento de movilización del donante (transfusión del PEI 'TCRabCD19PBSC' propuesto: programación tal como se describe en la Tabla 2 y Tabla 3) o después que el injerto se ha recolectado y se ha confirmado un recuento de célula CD34+CD45+ suficiente (ver la sección correspondiente).

En este último caso, 'TCRabCD19PBSC_cryo' será usado y las programaciones del donante y del receptor serán independientes entre sí:

El donante recibirá tratamiento de movilización y los injertos serán preparados antes que el paciente correspondiente inicie el tratamiento de acondicionamiento.

Los pacientes con inmunodeficiencias y pacientes con neoplasias hematológicas o no hematológicas que estén en remisión completa (Enfermedad mínima residual [EMR] carga $\leq 10^4$ o $< 5\%$ blastos) o con comorbilidades de alto riesgo a complicaciones con condicionamientos ablativos, podrán emplear previo al trasplante recibirán un régimen de acondicionamiento de dosis reducida de Fludarabina, Tiotepa, Melfalán y GAT (Tabla 2).

La Fludarabina, Tiotepa y Melfalán son fármacos aprobados que han sido previamente usados en varios regímenes de acondicionamiento para TPH alogénico. GAT es un fármaco aprobado para la profilaxis contra el rechazo de trasplante de

Noviembre del 2016	Código: GP 001 / INSSN SB - SUAIEPTPH-V 001/	Página 40 de 105
--------------------	---	------------------





PERÚ

Ministerio
de SaludInstituto de Gestión
de Servicios de SaludInstituto Nacional de Salud
del Niño – San Borja

GUIA DE PROCEDIMIENTO DE TRASPLANTE EMPARENTADO CON INCOMPATIBILIDADES Y HAPLOIDENTICO POR SELECCIÓN DE COLUMNA ELECTROMAGNETICAS
SUBUNIDAD DE ATENCIÓN INTEGRAL ESPECIALIZADA DEL PACIENTE DE TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOIÉTICOS

órgano sólido y desde el 2011 en Alemania está aprobado en la indicación 'profilaxis de enfermedad de injerto contra huésped para el trasplante de células Progenitoras Hematopoiéticas de donantes no emparentados en adultos.'

De manera profiláctica, se administrará corticosteroides (metilprednisolona 1mg/kg/dosis) antes, durante y posterior a la aplicación de la GAT; y un antihistamínico H1 y H2 (por ejemplo, ranitidina, dimetidina).

Los pacientes en terapia refractaria con enfermedad neoplásica hematológica (remisión incompleta, EMR carga $>10^4$ o $>5\%$ blastos) y para los pacientes con un mayor riesgo de fracaso del injerto (independientemente de su estado de remisión) definido como pacientes con enfermedades no neoplásicas y pacientes sin tratamiento previo de quimioterapia excepto por pacientes con inmunodeficiencias recibirán o bien el mismo régimen de acondicionamiento reducido de la dosis de Fludarabina, Tiotepa, Melfalán y GAT (Tabla 2) como pacientes en RC o como una alternativa, pero con IGT (7 Gy en el Día -1).

Los Acondicionamientos serán discutidos en Junta Médica, caso por caso, sobre el enfoque más adecuado para cada paciente.

Se ajustarán las dosis de la medicación del régimen de acondicionamiento de acuerdo con el área de superficie corporal del paciente en caso que el índice de masa corporal de los pacientes esté por debajo de 18.5 o por encima de 25.

A continuación se presentan algunos de los acondicionamientos que se vienen empleando en esta modalidad de Trasplante Emparentado con incompatibilidades, que pensamos pueda solucionar la carencia de donantes compatibles.

Los protocolos que se presentan a continuación están basados en las principales patologías a tratar y que son las que mayor incidencia tienen en nuestro medio, a saber:

- a. Leucemia Linfática Aguda.
- b. Aplasia Severa de Médula ósea.
- c. Leucemia Mieloide Aguda.
- d. Anemia de Fanconi.
- e. Síndrome de Insuficiencia Medular.
- f. Inmunodeficiencias Congénitas y Enfermedades del Metabolismo congénitas.

Noviembre del 2016

Código: GP 001 / INSSN SB -
SUAIEPTPH-V 001/

Página 41 de 105





PERÚ

Ministerio
de SaludInstituto de Gestión
de Servicios de SaludInstituto Nacional de Salud
del Niño – San Borja

GUÍA DE PROCEDIMIENTO DE TRASPLANTE EMPARENTADO CON INCOMPATIBILIDADES Y HAPLOIDENTICO POR SELECCIÓN DE COLUMNA ELECTROMAGNETICAS
SUBUNIDAD DE ATENCIÓN INTEGRAL ESPECIALIZADA DEL PACIENTE DE TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOIÉTICOS

Tabla 1: Tratamiento de acondicionamiento con el uso de GAT Fresenius

Fármaco	Dosis	-12	-11	-10	-9	-8	-7	-6	-5	-4	-3	-2	-1	0	+1	+2
Pacientes																
Fludarabina	1 × 40 mg/m ² SC/d IV, inf. 30 min					X	X	X	X							
Tiotepa	2 × 5 mg/kg PC/d IV, inf. 4 h a las 8 am y 8 pm									X						
Melfalán	1 × 70 mg/m ² SC/d bolo IV										X	X				
Profilaxis antialérgica		X	X	X	X											
GAT	1 mg/kg/d, IV	X														
Fresenius	9 mg/kg/d, IV		X													
	10mg/kg/d, IV			X	X											
PEI trasplante														X (X) (X)		
(X): si es necesario																

Tabla 2: Tratamiento de acondicionamiento con el uso de IGT (LMA)

Fármaco	Dosis	-12	-11	-10	-9	-8	-7	-6	-5	-4	-3	-2	-1	0	+1	+2
Pacientes																
Fludarabina	1 × 40 mg/m ² SC/d IV, inf. 30 min					X	X	X	X							
Tiotepa	2 × 5 mg/kg PC/d IV, inf. 4 h a las 8 am y 8 pm									X						
Melfalán	1 × 70 mg/m ² SC/d bolo IV										X	X				
IGT	7 Gy												X			
PEI trasplante																
IGT=irradiación ganglionar total; (X): si es necesario																

Noviembre del 2016

Código: GP 001 / INSSN SB -
SUAIEPTPH-V 001/

Página 42 de 105





PERÚ

Ministerio
de SaludInstituto de Gestión
de Servicios de SaludInstituto Nacional de Salud
del Niño – San Boña

GUÍA DE PROCEDIMIENTO DE TRASPLANTE EMPARENTADO CON INCOMPATIBILIDADES Y HAPLOIDENTICO POR SELECCIÓN DE COLUMNA ELECTROMAGNETICAS
SUBUNIDAD DE ATENCION INTEGRAL ESPECIALIZADA DEL PACIENTE DE TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOIETICOS

Nota: El fracaso del prendimiento del injerto será analizado después del tratamiento de los primeros 10 pacientes con remisión incompleta y con IGT en vez de GAT Fresenius S. Si el fracaso del injerto ocurre en <3 de los 10 pacientes con este régimen de tratamiento todos los pacientes inscritos posteriormente pueden ser trasplantados con IGT en vez de GAT en el régimen de acondicionamiento independientemente de que esté en remisión completa o incompleta.

El investigador responsable tiene que decidir caso por caso, sobre el enfoque más adecuado para cada paciente.

8.3. REGIMENES DE ACONDICIONAMIENTO MIELOABLATIVO PARA LMA

8.3.1. Régimen BuCy

El régimen **Bu Cy GAT** consiste en la administración intravenosa de busulfán (Busilvex®) mediante infusión de dos horas, cada 6 horas, durante 4 días consecutivos (dosis de acuerdo con peso corporal como se describe a continuación) y luego de 24 horas de la última infusión se procede a aplicar Ciclofosfamida (50 mg/Kg/dosis), durante 4 días consecutivos, cada aplicación se diluye en Dextrosa al 5%AD y se infunde en un periodo de 1 a 2 horas.

Se recomienda al menos un día de descanso (24h) entre la última dosis de Busilvex® y la administración de la Ciclofosfamida, con la finalidad de disminuir las posibilidades de desarrollar EICH.

BUSULFAN IV:

Dosis: Menor de 12 Kg: 1.1 mg/Kg/dosis; Mayor de 12 Kg: 0.8 mg/Kg/dosis

Solución a infundir (BUSULFAN: frascos ampolla de 60 mg/10 ml.)

El Busulfán IV debe ser diluido previo a su uso con solución fisiológica o dextrosa al 5%. El volumen de diluyente (sol. fisiológica o dext. 5%) debe ser 10 veces el volumen del Busulfán. Concentración máxima: 0.5 mg/ml. Siempre colocar Busulfán al diluyente, **no** el diluyente al Busulfán. Administrar en 2 horas, cada 6 horas.

Noviembre del 2016

Código: GP 001 / INSSN SB -
SIUATERTPH-V 001/

Página 43 de 105





PERÚ

Ministerio
de SaludInstituto de Gestión
de Servicios de SaludInstituto Nacional de Salud
del Niño – San Borja

GUÍA DE PROCEDIMIENTO DE TRASPLANTE EMPARENTADO CON INCOMPATIBILIDADES Y HAPLOIDENTICO POR SELECCIÓN DE COLUMNA ELECTROMAGNETICAS
SUBUNIDAD DE ATENCIÓN INTEGRAL ESPECIALIZADA DEL PACIENTE DE TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOIÉTICOS

Dado que el uso de Busulfán por vía oral se relaciona con una amplia ventana terapéutica y una tasa significativamente mayor de enfermedad veno oclusiva hepática, su uso está desaconsejado.

El uso de Busulfán a dosis elevada está asociada a convulsiones en un 25% de los casos, por lo cual se debe asociar **Fenitoína**, y alcanzar nivel terapéutico antes del inicio de la administración de Busulfán debe estar supervisada por un médico calificado, con experiencia en tratamientos de acondicionamiento previos a trasplantes de células progenitoras hematopoyéticas.

Busulfán se administra antes del trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH).

POSOLÓGIA. Según condiciones especiales.

g. Busulfán en combinación con Ciclofosfamida o Melfalán

Adultos

La dosis y el esquema de administración recomendados son:

0,8 mg/kg peso corporal (PC) de busulfano mediante una perfusión de 2 horas de duración cada 6 horas durante 4 días consecutivos, hasta un total de 16 dosis; si posteriormente se administrara 60 mg/kg/día de ciclofosfamida durante un periodo de 2 días, esta (la ciclofosfamida) se iniciará al menos 24 horas después de la 16ª dosis de Busulfán.

Población pediátrica (de 0 a 17 años)

La dosis recomendada de Busulfán es la siguiente:

PESO CORPORAL REAL (kg)	DOSIS DE BUSULVAN (mg/kg)
< 9	1,0
9 a < 16	1,2
16 a 23	1,1
> 23 a 34	0.95
> 34	0,8

Noviembre del 2016	Código: GP 001 / INSSN SB - SUAIEPTPH-V 001/	Página 44 de 105
--------------------	---	------------------





PERÚ

Ministerio
de SaludInstituto de Gestión
de Servicios de SaludInstituto Nacional de Salud
del Niño – San Borja

GUÍA DE PROCEDIMIENTO DE TRASPLANTE EMPARENTADO CON INCOMPATIBILIDADES Y HAPLOIDENTICO POR SELECCIÓN DE COLUMNA ELECTROMAGNETICAS
SUBUNIDAD DE ATENCIÓN INTEGRAL ESPECIALIZADA DEL PACIENTE DE TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOIÉTICOS

h. BuCy4 y BuMel

Cuando se emplea el esquema BuCy ó BuMel, la aplicación del Busulfán se realizará seguido de:

- 4 ciclos de 50 mg/kg de peso corporal (PC) de ciclofosfamida (BuCy4) ó
- una administración de 140 mg/m² de melfalán (BuMel) iniciado al menos 24 horas después de la 16ª dosis de Busulfán.

El Busulfán se administra mediante perfusión de 2 horas de duración, cada 6 horas, durante 4 días consecutivos, hasta un total de 16 dosis, seguido de ciclofosfamida o melfalán, antes del trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH).

Pacientes de edad avanzada

Los pacientes mayores de 50 años de edad han sido tratados satisfactoriamente con Busulfán sin ajuste de dosis. Sin embargo, del uso seguro de Busulfán en pacientes mayores de 60 años solo se dispone de información limitada. Se debe usar la misma dosis para los pacientes de edad avanzada que para los adultos (< 50 años).

i. Busulfán en combinación con Fludarabina (FB)

Adultos

La dosis recomendada y esquema de administración es el siguiente:

- Fludarabina administrada durante 1 hora mediante perfusión diaria única de 30 mg/m² durante 5 días consecutivos ó 40 mg/m² durante 4 días consecutivos.
- Se administrarán 3,2 mg/kg de Busulfán mediante perfusión diaria única de 3 horas de duración inmediatamente después de Fludarabina durante 2 o 3 días consecutivos.

Población pediátrica y Adolescente (0 a 17 años):

No se ha establecido la seguridad y eficacia de FB en población pediátrica.

Pacientes de edad avanzada

No se ha investigado específicamente la administración del régimen de FB en pacientes de edad avanzada. Sin embargo, se ha notificado en publicaciones más de 500 pacientes de edad superior a 55 años con regímenes de acondicionamiento con

Noviembre del 2016

Código: GP 001 / INSSN SB -
SUAIEPTPH-V 001/

Página 45 de 105





PERÚ

Ministerio
de SaludInstituto de Gestión
de Servicios de SaludInstituto Nacional de Salud
del Niño – San Borja

GUIA DE PROCEDIMIENTO DE TRASPLANTE EMPARENTADO CON INCOMPATIBILIDADES Y HAPLOIDENTICO POR SELECCIÓN DE COLUMNA ELECTROMAGNETICAS
SUBUNIDAD DE ATENCIÓN INTEGRAL ESPECIALIZADA DEL PACIENTE DE TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOIETICOS

FB, dando lugar a resultados de eficacia similares a pacientes más jóvenes. No se consideró necesario un ajuste de dosis.

j. Pacientes en sobrepeso u obesos

En adolescentes y adultos

Para pacientes obesos, debe considerarse hacer un cálculo de la dosis en función del peso corporal ideal ajustado (PCIA). Debe calcularse el peso corporal ideal (PCI) como se muestra a continuación:

$$\text{PCI hombres (kg)} = 50 + 0,91 \times (\text{altura en cm} - 152);$$

$$\text{PCI mujeres (kg)} = 45 + 0,91 \times (\text{altura en cm} - 152).$$

El peso corporal ideal ajustado (PCIA) se calculará de la siguiente manera:

$$\text{PCIA} = \text{PCI} + 0,25 \times (\text{peso corporal real} - \text{PCI}).$$

En población pediátrica:

Este medicamento no está recomendado en niños y adolescentes obesos con índice de masa corporal: $> 30 \text{ kg/m}^2$ (Peso (kg)/Altura m^2) hasta que se disponga de más datos.

k. Pacientes con insuficiencia renal

No se han llevado a cabo estudios en pacientes con insuficiencia renal, sin embargo, debido a que el Busulfán se excreta moderadamente en orina, no se recomienda realizar una modificación de la dosis en estos pacientes. Se recomienda precaución.

l. Pacientes con insuficiencia hepática

Puesto que el busulfano se metaboliza principalmente en el hígado, se debe tener precaución cuando se utilice en pacientes con insuficiencia hepática previa, especialmente en aquellos con insuficiencia hepática grave. Cuando se trate a estos pacientes se recomienda monitorizar los niveles plasmáticos de transaminasas, fosfatasa alcalina y bilirrubina durante los 28 días posteriores al trasplante, con objeto de detectar rápidamente si existe hepatotoxicidad.

Noviembre del 2016	Código: GP 001 / INSSN SB - SUAIEPTPH-V 001/	Página 46 de 105
--------------------	---	------------------





PERÚ

Ministerio
de SaludInstituto de Gestión
de Servicios de SaludInstituto Nacional de Salud
del Niño – San Borja

GUÍA DE PROCEDIMIENTO DE TRASPLANTE EMPARENTADO CON INCOMPATIBILIDADES Y HAPLOIDENTICO POR SELECCIÓN DE COLUMNA ELECTROMAGNETICAS
SUBUNIDAD DE ATENCION INTEGRAL ESPECIALIZADA DEL PACIENTE DE TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOIETICOS

La enfermedad hepática venoclusiva o el Síndrome de obstrucción sinusoidal (VPO ó SOS) es una complicación grave que se puede producir durante el tratamiento con Busulfán. El riesgo puede ser mayor en aquellos pacientes que hayan recibido anteriormente radioterapia, tres o más ciclos de quimioterapia, o un trasplante previo de células progenitoras hematopoyéticas.

Debe de evitarse el uso de Paracetamol hasta 72 horas del uso de Busulfán. ya que el paracetamol, puede reducir el metabolismo del Busulfán, al disminuir el glutatión disponible en la sangre y los tejidos.

Forma de administración:

Precauciones que deben tomarse antes de manipular o administrar este medicamento

Busulfán debe de diluirse antes de la administración, sea en Cloruro de Sodio al 0.9% o en Dextrosa al 5% AD. Se debe conseguir una concentración final de aproximadamente 0,5 mg de Busulfán/ml. Busulfán se debe administrar mediante perfusión intravenosa a través de un catéter venoso central. No se debe administrar Busulfán mediante inyección intravenosa rápida, en bolo o por vía periférica.

Todos los pacientes deben recibir pre medicación que incluya medicamentos anticonvulsivos para prevenir ataques convulsivos descritos con la utilización de altas dosis de Busulfán. Se recomienda administrar estos medicamentos anticonvulsivos desde las 12 horas previas a la primera dosis de Busufano hasta 24 horas después de la última dosis.

En estudios realizados en adultos y en población pediátrica, los pacientes recibieron tanto fenitoína como benzodiazepinas como tratamiento profiláctico de las convulsiones ha notificado que la administración sistémica concomitante de fenitoína a pacientes que reciben altas dosis de Busulfán oral aumentan el aclaramiento de busulfano, debido a la inducción de la glutatión-S-transferasa, mientras que no se ha notificado ninguna interacción cuando las benzodiazepinas como el diazepam, el clonazepam o el lorazepam se han utilizado para prevenir las convulsiones con altas dosis de Busulfán. Estudios recientes muestran que no hay interferencia ni de la fenitoína ni de las benzodiazepinas cuando el Busulfán es empleado por vía Endovenosa.

Noviembre del 2016

Código: GP 001 / INSSN SB -
SUAIEPTPH-V 001/

Página 47 de 105





PERÚ

Ministerio
de SaludInstituto de Gestión
de Servicios de SaludInstituto Nacional de Salud
del Niño – San Borja

GUÍA DE PROCEDIMIENTO DE TRASPLANTE EMPARENTADO CON INCOMPATIBILIDADES Y HAPLOIDENTICO POR SELECCIÓN DE COLUMNA ELECTROMAGNETICAS
SUBUNIDAD DE ATENCIÓN INTEGRAL ESPECIALIZADA DEL PACIENTE DE TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOIÉTICOS

Se deben administrar antieméticos antes de la primera dosis de Busulfán y después se continuará según el esquema fijado de quimioterapia.

CICLOFOSFAMIDA EV:

La infusión de ciclofosfamida se debe acompañar de un plan de hiperhidratación ($3\text{L}/\text{m}^2/\text{día}$) para mantener un ritmo diurético $> 3\text{ml}/\text{Kg}/\text{hora}$ y la aplicación de:

Mesna como Uroprotector, a dosis entre 120 a 160% de la dosis diaria de la Ciclofosfamida dividido en 6 dosis diarias (c/4 horas) iniciando dos dosis antes de la quimioterapia. La aplicación es horaria: 4, 8, 12, 16, 20 y 24 horas, con una aplicación de Ciclofosfamida a las 08:30 am. Control diario con ECG.; y **Clorofeniramina** c/6 h con una dosis inicial 30 minutos antes de la quimioterapia.

8.3.2. ESQUEMAS ACONDICIONAMIENTO CON BUSULFAN Y CICLOFOSFAMIDA

ESQUEMA DE ACONDICIONAMIENTO Bu + Cy4 + GAT:

REGIMEN	DOSIS DIARIA	APLICACION	-10	-9	-8	-7	-6	-5	-4	-3	-2	-1	0
Busulfán	< 12kg: 1.1 mg/kg / dosis > 12 kg: 0.8 mg / kg / dosis	Infusión EV de 2 horas c/ 6 horas. Total de 16 dosis	*	*	*	*	*						
Ciclofosfamida	50 mg/kg/dosis	Infusión 2 h						*	*	*	*		
GAT	7.5 mg/kg/ día							*	*	*			
Solumedrol	3 mg/kg/día							*	*	*			
Mesna			*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	
Clorofeniramina			*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	
Fenitoina			*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	
Hidratación	3 lto./m ² /día		Desde un día antes del inicio de la QT hasta el día -1										
Acido Ursodeoxicólico	10 a 15 mg/ kg/ día VO c/12 h		Desde el día -8 hasta el +90 post TPH										
Infusión de PH													*

Noviembre del 2016

Código: GP 001 / INSSN SB -
SUAIEPTPH-V 001/

Página 48 de 105





PERÚ

Ministerio
de SaludInstituto de Gestión
de Servicios de SaludInstituto Nacional de Salud
del Niño – San Borja

GUIA DE PROCEDIMIENTO DE TRASPLANTE EMPARENTADO CON INCOMPATIBILIDADES Y HAPLOIDENTICO POR SELECCIÓN DE COLUMNA ELECTROMAGNETICAS
SUBUNIDAD DE ATENCION INTEGRAL ESPECIALIZADA DEL PACIENTE DE TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOIETICOS

ESQUEMA DE ACONDICIONAMIENTO Bu + Cy2 + GAT:

REGIMEN	DOSIS DIARIA	APLICACION	-9	-8	-7	-6	-5	-4	-3	-2	-1	0
Busulfán	< 12kg: 1.1 mg/kg / dosis > 12 kg: 0.8 mg / kg / dosis	Infusión EV de 2 horas c/ 6 horas. Total de 16 dosis	*	**	**	**	*					
Ciclofosfamida	60 mg/kg/dosis	Infusión 2 h							*	*		
GAT	7.5 mg/kg/ día							*	*	*		
Solumedrol	3 mg/kg/día							*	*	*		
Mesna	120-160% Cy	c/4 horas	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*
Clorofeniramina			*	*	*	*	*	*	*	*	*	*
Fenitoina			*	*	*	*	*	*	*	*	*	*
Hidratación	3 lto./m ² /día		Desde un día antes del inicio de la QT hasta el día -1									
Acido Ursodeoxicólico	10 a 15 mg/ kg/ día VO c/12 h		Desde el día -8 hasta el +90 post TPH									
Infusión de PH												*

8.3.3. REGIMEN PARA AAS NO MIELOABLATIVO (RIC):

Flu 150 + GAT 4.5 + Cy 29 + TBI 200 (1)

REGIMEN	DOSIS DIARIA	APLICACION	-9	-8	-7	-6	-5	-4	-3	-2	-1	0
Fludarabina	30 mg/ m ² /d	EV en 1h				*	*	*	*	*		
Ciclofosfamida	14.5mg/kg/d	Infusión 2 h				*	*					
Mesna						*	*	*	*	*	*	*
Clorofeniramina			*	*	*	*	*	*	*	*	*	*
GAT	0.5 mg/kg/ -9	2mg/kg/ -8,-7	*	*	*							
Solumedrol	3 mg/kg/día		*	*	*							
TBI	200 cGy										*	
Hidratación	3 lto./m ² /día		Desde un día antes del inicio de la QT hasta el día +1									
Ondansetrón			Desde el día - 10 hasta el + 2 post TPH									
Infusión de PH												*

Noviembre del 2016

Código: GP 001 / INSSN SB -
SUAIEPTPH-V 001/

Página 49 de 105





PERÚ

Ministerio
de SaludInstituto de Gestión
de Servicios de SaludInstituto Nacional de Salud
del Niño – San Borja

GUÍA DE PROCEDIMIENTO DE TRASPLANTE EMPARENTADO CON INCOMPATIBILIDADES Y HAPLOIDENTICO POR SELECCIÓN DE COLUMNA ELECTROMAGNETICAS
SUBUNIDAD DE ATENCIÓN INTEGRAL ESPECIALIZADA DEL PACIENTE DE TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOIETICOS

8.3.4. REGIMEN PARA AAS NO MIELOABLATIVO (RIC): Flu 200 + GAT 4 + Cy 60+ TBI 200 (2)

REGIMEN	DOSIS DIARIA	APLICACION		-7	-6	-5	-4	-3	-2	-1	0
Fludarabina	50 mg/ m ² /d	EV en 1h		*	*	*	*				
Ciclofosfamida	60mg/kg/d	Infusión 2 h						*			
Mesna Clorofeniramina				*	*	*	*	*	*	*	
GAT Solumedrol	2 mg/kg/d 3 mg/kg/día	EV de 6 a 8h						*	*		
TBI	200 cGy									*	
Hidratación	3 lto./m ² /día		Desde un día antes del inicio de la QT hasta el día +1								
Ondansetrón			Desde el día - 10 hasta el + 2 post TPH								
Infusión de PH											*

8.3.5. REGIMEN PARA AAS: Flu180 + GAT 6 + Cy100 + TBI 400 (3)

REGIMEN	DOSIS DIARIA	APLICACION	-8	-7	-6	-5	-4	-3	-2	-1	0
Fludarabina	30 mg/ m ² /d	EV en 1h		*	*	*	*	*	*		
Ciclofosfamida	50mg/kg/d	Infusión 2 h						*	*		
Mesna Clorofeniramina								*	*	*	
GAT Solumedrol	2 mg/kg/d 3 mg/kg/día	EV de 6 a 8h	*	*	*						
TBI	200 cGy					*	*				
Hidratación	3 lto./m ² /día		Desde un día antes del inicio de la QT hasta el día +1								
Ondansetrón			Desde el día - 10 hasta el + 2 post TPH								
Infusión de PH											*

Haploidentical hematopoietic stem cell transplantation in children and adolescents with acquired severe aplastic anemia. Hoo Joon Im MD Ph DKuung Nam Koh MD Ph D, Review Article, Korean Journal Pediatric 2015 58(6) 199-205

Noviembre del 2016

Código: GP 001 / INSSN SB -
SUAIEPTPH-V 001/

Página 50 de 105





PERÚ

Ministerio
de SaludInstituto de Gestión
de Servicios de SaludInstituto Nacional de Salud
del Niño – San Borja

GUIA DE PROCEDIMIENTO DE TRASPLANTE EMPARENTADO CON INCOMPATIBILIDADES Y HAPLOIDENTICO POR SELECCIÓN DE COLUMNA ELECTROMAGNETICAS
SUBUNIDAD DE ATENCIÓN INTEGRAL ESPECIALIZADA DEL PACIENTE DE TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOIETICOS

8.3.6. REGIMEN PARA ANEMIA DE FANCONI:

Flu120 + GAT 6 + Cy1.2

REGIMEN	DOSIS DIARIA	APLICACIÓN	-8	-7	-6	-5	-4	-3	-2	-1	0
Fludarabina	30 mg/ m ² /d	EV en 1h			*	*	*	*			
Ciclofosfamida	300mg/m ² /d	Infusión 2 h			*	*	*	*			
Mesna Clorofeniramina			-	-	-	-	-	-	-	-	
GAT Solumedrol	10mg/kg/d(?) 3 mg/kg/día	EV de 6 a 8h			*	*	*	*			
TBI 200 cGy									*		
Hidratación	3 lto./m ² /día		Desde un día antes del inicio de la QT hasta el día +1								
Ondansetrón			Desde el día -10 hasta el +2 post TPH								
Infusión de PH											*

NO profilaxis para EICH

HLA-Haploidentical T Cell–Depleted Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Children with Fanconi Anemia. Marco Zecca, Luisa Strocchio, Daria Pagliara, Patrizia Comoli, Alice Bertaina, Giovanna Giorgiani, Cesare Perotti, Franco Corbella, Letizia Brescia, Franco Locatelli. Volume 20, Issue 4, Pages 571–576

Noviembre del 2016

Código: GP 001 / INSSN SB -
SU-IEPTPH-V 001/

Página 51 de 105





PERÚ

Ministerio
de SaludInstituto de Gestión
de Servicios de SaludInstituto Nacional de Salud
del Niño – San Borja

GUÍA DE PROCEDIMIENTO DE TRASPLANTE EMPARENTADO CON INCOMPATIBILIDADES Y HAPLOIDENTICO POR SELECCIÓN DE COLUMNA ELECTROMAGNETICAS
SUBUNIDAD DE ATENCIÓN INTEGRAL ESPECIALIZADA DEL PACIENTE DE TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOIETICOS

8.3.7. REGIMEN PARA AAS, TPH NO RELACIONADO:

Flu 200 + GAT 7.5 + Cy120 (1)

REGIMEN	DOSIS DIARIA	APLICACION	-8	-7	-6	-5	-4	-3	-2	-1	0
Fludarabina	40 mg/ m ² /d	EV en 1h			*	*	*	*	*		
Ciclofosfamida	60mg/kg/d	Infusión 2 h	*	*							
Mesna			*	*	*						
Clorofeniramina			-	-	-	-	-	-	-	-	
GAT	2.5 mg/kg/d	EV de 6 a 8h						*	*	*	
Solumedrol	3 mg/kg/día							-	-	-	
Hidratación	3 lto./m ² /día		Desde un día antes del inicio de la QT hasta el día +1								
Ondansetrón			Desde el día - 10 hasta el + 2 post TPH								
Infusión de PH											*

GVHD PROFILAXIS: Tacrolimus + Methotrexate + ATG 1.25 mg/Kg/día (+7, +9 y +11)

Overall survival 96.7%; Disease Free Survival: 93.3%

Improved Outcome of a Reduced Toxicity Fludarabine, Cyclophosphamide plus Antithymocyte Globulin Conditioning Regimen for Unrelated Donor Transplantation in Severe Aplastic Anemia: Comparison of 2 Multicenter Prospective studies. Hyong Hin Kang, Kyung Taek Hong, Ji Won Lee. Biology of Blood and Marrow Transplantation 22 (2016) 1455 – 1459.

Noviembre del 2016

Código: GP 001 / INSSN SB -
SUAIEPTPH-V 001/

Página 52 de 105





PERÚ

Ministerio
de SaludInstituto de Gestión
de Servicios de SaludInstituto Nacional de Salud
del Niño – San Borja

GUIA DE PROCEDIMIENTO DE TRASPLANTE EMPARENTADO CON INCOMPATIBILIDADES Y HAPLOIDENTICO POR SELECCIÓN DE COLUMNA ELECTROMAGNETICAS
SUBUNIDAD DE ATENCION INTEGRAL ESPECIALIZADA DEL PACIENTE DE TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOIETICOS

8.4. INFUSIÓN DEL PRODUCTO DEPLETADO:

Luego de la aféresis del donante siguiendo el protocolo del Centro, el producto colectado será evaluado por Citometría de Flujo sobre su contenido de células CD34 y CD3 (fracciones α y β), conocidos los valores, se procederá a realizar la depleción celular CD3 α - β y CD19, empleando para tal efecto el Separador Celular de Columnas electromagnéticas MILTENYI. En este primer momento, y conocido el valor de CD34 se puede definir la necesidad o no de ingresar a una segunda colecta si es que se identifica que no se ha alcanzado el número mínimo de células CD34/kg.

Luego de ser procesado el producto de la colecta y siguiendo el protocolo respectivo, se realizarán los estudios correspondientes de recuentos celulares para definir los montos celulares a infundir tanto de células CD34, CD3 (fracciones α y β) y de CD19, en este momento se podrá definir de no haberse alcanzado los montos celulares mínimos, si una segunda aféresis será necesaria o no. De así requerirse se continuará la estimulación del donante.

El producto procesado será infundido directamente al paciente por línea sin filtro, previo antihistamínico y según el manual de procedimiento respectivo. El día de la infusión EV será considerado como Día 0.

Si se requiere de más aféresis y selección/depleción del producto se procesará en los días sucesivos y se considerará cada infusión como días 0 (0, 0₁, 0₂, etc.)

El número de infusiones dependerá del número de ciclos de aféresis necesarios para alcanzar un contenido suficiente de $\geq 4 \times 10^6$ /kg PC células CD34+CD45+ para el trasplante. Cada injerto individual podría ser administrado inmediatamente después del procesamiento de Depleción "TCR α/β y CD19" así como en hasta tres infusiones en tres días posteriores. El número de células T (fracciones α y β) no deberá de exceder el 1.4×10^4 /kg de peso corporal, sólo se podrá infundir mayor cantidad si es que así se requiere para alcanzar la cantidad mínima de CD34, debiéndose de dar como profilaxis para EICH Micofenolato (15mg/kg/día) hasta el día +30.

Se discutirá la posibilidad de criopreservar los productos después del procesamiento para una posterior infusión única del producto combinado.

Noviembre del 2016

Código: GP 001 / INSSN SB -
SUAIEPTPH-V 001/

Página 53 de 105



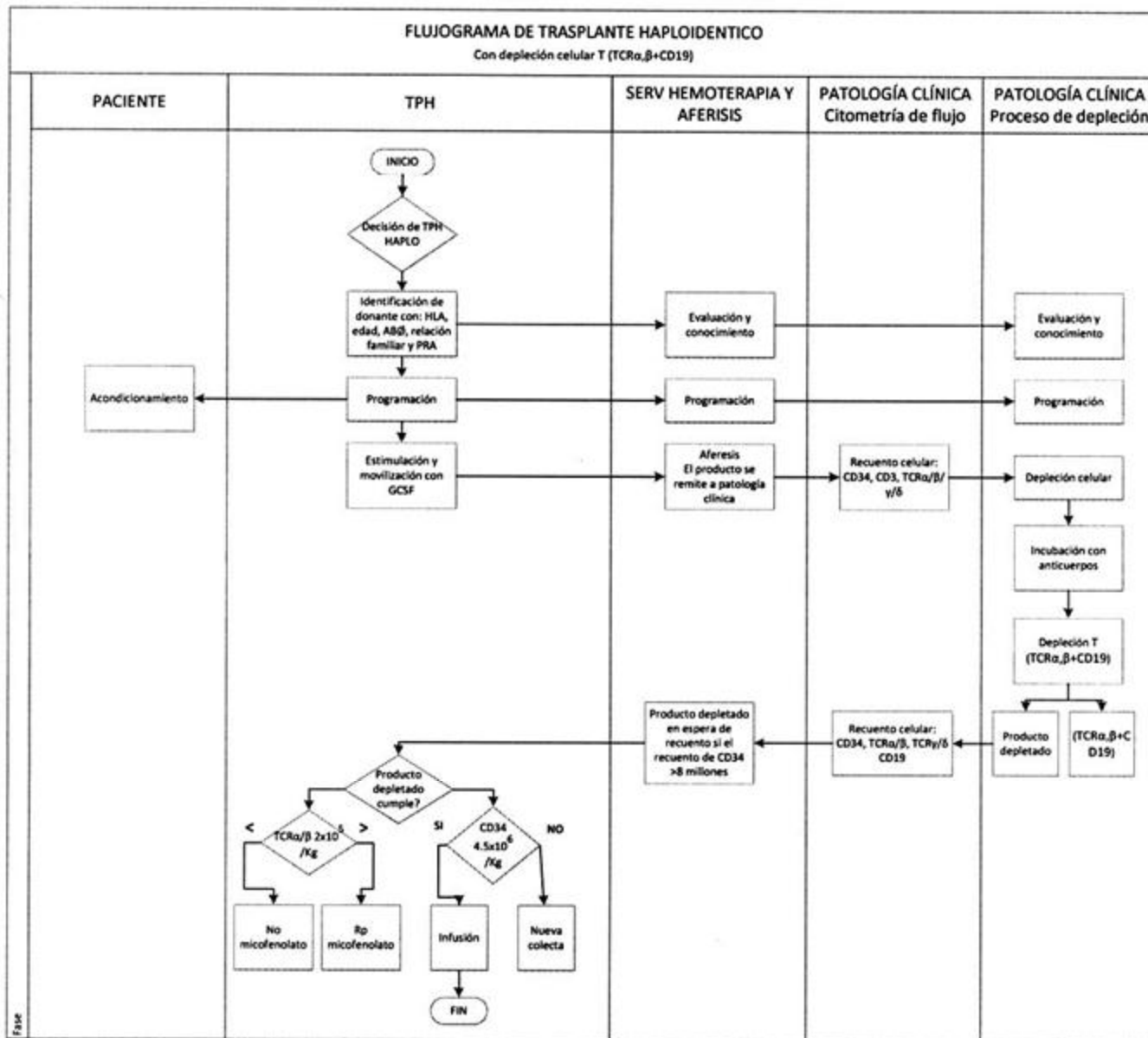


PERÚ

Ministerio
de SaludInstituto de Gestión
de Servicios de SaludInstituto Nacional de Salud
del Niño – San Borja

GUIA DE PROCEDIMIENTO DE TRASPLANTE EMPARENTADO CON INCOMPATIBILIDADES Y HAPLOIDENTICO POR SELECCIÓN DE COLUMNA ELECTROMAGNETICAS
SUBUNIDAD DE ATENCION INTEGRAL ESPECIALIZADA DEL PACIENTE DE TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOIETICOS

8.5. FLUJOGRAMA DE TRASPLANTE HAPLOIDENTICO



Noviembre del 2016

Código: GP 001 / INSSN SB -
SUAIEPTPH-V 001/

Página 54 de 105





PERÚ

Ministerio
de SaludInstituto de Gestión
de Servicios de SaludInstituto Nacional de Salud
del Niño – San Borja

GUÍA DE PROCEDIMIENTO DE TRASPLANTE EMPARENTADO CON INCOMPATIBILIDADES Y HAPLOIDENTICO POR SELECCIÓN DE COLUMNA ELECTROMAGNETICAS
SUBUNIDAD DE ATENCION INTEGRAL ESPECIALIZADA DEL PACIENTE DE TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOIETICOS

8.6. PROFILAXIS, CUIDADOS DE APOYO Y TRATAMIENTOS CONCOMITANTES

8.6.1. Medicación concomitante

Desde el inicio del programa y cada visita posterior hasta el Día 100 y luego hasta el año, se les preguntará a los pacientes qué medicamentos están tomando actualmente. Cualquier medicamento que el paciente reciba o tome distinto a los fármacos regularmente proporcionados por la Institución y según el Programa, tendrá que ser registrado como medicación concomitante, incluyendo remedios herbales y otros no tradicionales.

Los medicamentos profilácticos estándar tal como se describe a continuación serán documentados cuando así corresponda con nombre genérico o comercial, indicación, vía de administración, fechas de inicio y finalización y un máximo de dosis diaria con unidades de medida desde el Día -12 al Día 100. (Los cambios de dosis han sido documentados).

Durante las fases de seguimiento, esto es después del Día 100 hasta el final del estudio, solamente el tratamiento concomitante con otros productos celulares (como por ejemplo, DLI u otros glóbulos blancos) será documentado. Adicionalmente, los medicamentos al momento del desarrollo de una Reacción adversa severa serán documentados en detalle en el formulario respectivo Institucional.

Noviembre del 2016

Código: GP 001 / INSSN SB -
SUAIEPTPH-V 001/

Página 55 de 105





PERÚ

Ministerio
de SaludInstituto de Gestión
de Servicios de SaludInstituto Nacional de Salud
del Niño – San Borja

GUÍA DE PROCEDIMIENTO DE TRASPLANTE EMPARENTADO CON INCOMPATIBILIDADES Y HAPLOIDENTICO POR SELECCIÓN DE COLUMNA ELECTROMAGNETICAS
SUBUNIDAD DE ATENCIÓN INTEGRAL ESPECIALIZADA DEL PACIENTE DE TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOIÉTICOS

8.6.2. PROFILAXIS

8.6.2.1. Profilaxis antialérgica

De manera profiláctica, antes de la aplicación de GAT, profilaxis antialérgica con corticosteroides (metilprednisolona) y antihistaminicos (por ejemplo, Ranitidina, Clorofeniramina) se administrará de acuerdo con el programa de manejo del fármaco institucional.

8.6.2.2. Profilaxis de la EICH

Todos los pacientes recibirán MMF 2×20 mg/kg PC/d o equivalente desde el Día -1 hasta el Día 30 post trasplante, dependiendo del número de células TCR α/β + y CD 19+ del producto.

8.6.2.3. Profilaxis de Infecciones Virales, Bacterianas y Fúngicas

Siguiendo el tratamiento profiláctico iniciado con el primer día del acondicionamiento es muy recomendado.

A.

INFECCIONES BACTERIANA Y FUNGICAS

Pacientes adolescentes/adultos:

Levofloxacin 500 mg PO (1-0-0) o 500 mg IV (1-0-0)

Anfotericin Liposomal ó Complejo Lipídico 1 mg/kg PC/d durante el régimen de acondicionamiento hasta el Día -1.

Caspofungina 50 mg/m²/d o **Amphotericin Liposomal** 1 mg/kg PC/d o **Micafungina** 1 mg/kg PC/d desde el Día 0 hasta el final del acondicionamiento o medicación oral cuando se posible.

Posaconazol 3×200 mg/d PO o **voriconazol** 2×200 mg/d (1-0-1) hasta el Día 100 o hasta que el recuento de CD4 sea $>100/\mu\text{l}$

Aciclovir 1 -2-1 tabletas de 400 mg o 250 mg IV hasta el Día 180 o hasta que el recuento de CD4 sea $> 100/\mu\text{l}$

Trimetoprima 160 mg + sulfametoxazol 800 mg (Cotrim forte®), 3×1 tbl/semana (1-0-0) o **pentamidina** por inhalación cada 3 semanas

Noviembre del 2016	Código: GP 001 / INSSN SB - SUAIEPTPH-V 001/	Página 56 de 105
--------------------	---	------------------





PERÚ

Ministerio
de SaludInstituto de Gestión
de Servicios de SaludInstituto Nacional de Salud
del Niño – San Borja

GUÍA DE PROCEDIMIENTO DE TRASPLANTE EMPARENTADO CON INCOMPATIBILIDADES Y HAPLOIDENTICO POR SELECCIÓN DE COLUMNA ELECTROMAGNETICAS
SUBUNIDAD DE ATENCIÓN INTEGRAL ESPECIALIZADA DEL PACIENTE DE TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOIÉTICOS

Inmunoglobulina polivalente 500mg /kg EV cada 3 semanas hasta el Día 100, estudios recientes muestran no diferencia de su aplicación con la frecuencia requerida para mantener IgG mayor de 500 mg.

IVIG Prophylaxis in Pediatric Patients Undergoing Hematopoietic Stem Cell Transplant: A Retrospective Analysis of Monthly Intravenous Immunoglobulin Infusion vs. IgG Level Based Dosing
Jennifer Foster 1 , W. Susan Cheng 2 , Stacey Shubert 3 / Biol Blood Marrow Transplant 22 (2016) S19eS481

La profilaxis con aciclovir, pirimetamina y Cotrimoxazole debe ser continuada por los primeros años después del trasplante. La dosis de Aciclovir puede ser reducida a 200 mg BID después de recuperación de neutrófilos.

Además, la profilaxis contra enfermedades infecciosas debe ser ajustada a la situación clínica, y a las toxicidades e interacciones entre los fármacos, las ocurrencias de EICH y la necesidad de tratamiento inmunosupresor.

Pacientes pediátricos

Caspofungina 50 mg/m²/d o **Amfotericin Liposomal** 1 mg/kg PC/d desde el Día +1 hasta el alta, seguido de:

Posaconazol 3 × 4mg/kg PO o **Voriconazol** 2 × 7mg/kg PO hasta el Día 180 o hasta que el recuento de CD4 sea >100/μl. Se debe de tener precaución de no usar si es que en el condicionamiento se emplea Busulfán.

Aciclovir 250mg/m² c/8 horas IV hasta el alta, seguido de **Aciclovir** PO 40mg/kg/d hasta el Día 180 o hasta que el recuento de CD4 sea >200/μl, definido por los criterios de evaluación del Servicio (se evalúa no sólo el nivel de CD4 sino también los riesgos de reactivación y contaminación)

Trimetoprim 160 mg + **Sulfametoxazol** 800 mg a una dosis de 5mg/kg Trimetoprima / día dividida en 2 dosis, 3x semanas; administración IV hasta el alta, luego PO hasta el Día 180 o **Pentamidina** por inhalación cada 3 semanas

Inmunoglobulina polivalente 200 a 400 mg/kg PC IV cada 3 semanas hasta el Día 100, se evalúa individualmente su empleo para mantener niveles de IgG superiores a 500 mg/dl, ya que no se ha demostrado diferencia entre uno y otro

Noviembre del 2016

Código: GP 001 / INSSN SB -
SUAIEPTPH-V 001/

Página 57 de 105





PERÚ

Ministerio
de SaludInstituto de Gestión
de Servicios de SaludInstituto Nacional de Salud
del Niño – San Borja

GUÍA DE PROCEDIMIENTO DE TRASPLANTE EMPARENTADO CON INCOMPATIBILIDADES Y HAPLOIDENTICO POR SELECCIÓN DE COLUMNA ELECTROMAGNETICAS
SUBUNIDAD DE ATENCIÓN INTEGRAL ESPECIALIZADA DEL PACIENTE DE TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOIETICOS

método de aplicación. IVIG Prophylaxis in Pediatric Patients Undergoing Hematopoietic Stem Cell Transplant: A Retrospective Analysis of Monthly Intravenous Immunoglobulin Infusion vs. IgG Level Based Dosing Jennifer Foster 1 , W. Susan Cheng 2 , Stacey Shubert 3 / Biol Blood Marrow Transplant 22 (2016) S19eS481

Valorar individualmente el uso de **Penicilina G** 25,000 U/kg PC/d por 2 años.

La profilaxis contra otras enfermedades infecciosas debe ser ajustada a la situación clínica y epidemiológica individual, las potenciales toxicidad, la presencia de EICH y la necesidad de tratamiento inmunosupresor (asociar antifúngico profiláctico).

B. ACTIVACIÓN VÍRICA SOSPECHA/CONFIRMACIÓN:

Tratamiento en los pacientes adultos y pediátricos

Si se sospecha de reactivación CMV, EBV, ADV debido a los ensayos de PCR (preferencia) o anticuerpo positivos (pobre valor predictivo negativo), la terapia antiviral preventiva específica es muy recomendada:

• Adenovirus (ADV) en heces o sangre:

Cidofovir 5 mg/kg PC/ semanal por dos y luego cada 2 semanas; en caso de incremento del número de copias en ADV en la donación de sangre de células T del donante específico de ADV. Se da según protocolo de manejo del medicamento, uso concomitante de Probenecid 1.25 gramos/m² dados 3 horas antes del Cidofovir y 3 y 9 horas después de la infusión. Precaución extrema con la función renal, no emplear si la creatinina es mayor o igual a 1.5 mg/dl.

Otra modalidad de aplicación del **Cidofovir** es de 1mg/kg EV 3 veces a la semana

Se ha evaluado in vitro la efectividad del empleo de **Vidarabine** y de **Valganciclovir**, el cual se podrá emplear en caso de no contar con la droga específica.

Brincidofovir (CMX001 Chimieric) Ha mostrado efectividad se encuentra en estudios de fase 3. (Biology of Blood and Marrow Transplant 20: S93, 2014).

Ribavirina tiene actividad mixta, pero restringida a los serotipos C.

Se puede asociar al tratamiento específico el empleo de Inmunoglobulinas polivalente con la finalidad de mantener un valor mayor de 500mg /dl.

Noviembre del 2016	Código: GP 001 / INSSN SB - SUAIEPTPH-V 001/	Página 58 de 105
--------------------	---	------------------





PERÚ

Ministerio
de SaludInstituto de Gestión
de Servicios de SaludInstituto Nacional de Salud
del Niño – San Borja

GUIA DE PROCEDIMIENTO DE TRASPLANTE EMPARENTADO CON INCOMPATIBILIDADES Y HAPLOIDENTICO POR SELECCIÓN DE COLUMNA ELECTROMAGNETICAS
SUBUNIDAD DE ATENCIÓN INTEGRAL ESPECIALIZADA DEL PACIENTE DE TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOIETICOS

Es importante que como parte del tratamiento se proceda a disminuir o retirar la inmunosupresión.

En cistitis hemorragia por adenovirus, considerar el uso intravesical del Cidofovir (5mg/kg en solución salina 100cc instilada en la vejiga (Clin Infect Dis 40: 199,2005; Transplantation 81: 1398, 2006).

• **Reactivación de CMV:**

Si el ADN del CMV es detectado en la orina ó garganta previo al trasplante, su erradicación debe ser tratada con Ganciclovir o Foscarnet antes del inicio del régimen de acondicionamiento. Identificado por PCR, pp65, biopsia, lesiones en fondo de ojo, etc. Se debe de proceder al inicio de terapia temprana (pre emptive) con dosis terapéuticas de:

Ganciclovir (5mg/kg EV c/12 horas) o **Valganciclovir** (900mg VO c/12 horas).

Foscarnet (90mg/kg EV c/12h).

Cidofovir 5mg/kg EV una vez por semana.

Inmunoglobulina específica para CMV. Su empleo está superitado a enfermedad por CMV que ponga en riesgo la vida del paciente. Su uso está indicado tempranamente ante el desarrollo de actividad del CMV en etapas tempranas del Trasplante, en las cuales el empleo de Ganciclovir o Foscarnet es de alto riesgo para la sobrevida del injerto.

En algunos pacientes se puede dar el uso profiláctico de Ganciclovir a dosis de 5mg/kg c/12 horas en la parte previa al trasplante, durante el trasplante el Foscarnet y en el post trasplante el empleo de Valganciclovir 25 mg/kg/día, desde el prendimiento hasta el día +100 pero con más de 100 células CD4 (+) en sangre periférica.

• **Virus de Epstein Barr (EBV)** en sangre: en caso de incremento del número de copias o >1000 copias de VEB/μL administrar **Rituximab** 375 mg/m² y **Cidofovir** 5 mg/kg PC cada 2 semanas.

• **BK virus (Polyomavirus):** La base del tratamiento está orientada a disminuir o suspender la inmunosupresión.

Fluoroquinolone (Clin Infect Dis 40: 528-37, 2005) + **IVIG** 500mg/kg EV + **Leflunomide** 100mg VO/diario por 3 días, luego 10 a 20 mg VO diario (Ped Infect Dis J 33; 1193, 2014).

Cidofovir (en pacientes refractarios al tratamiento anterior) **Cidofovir** 5 mg/kg PC/ semanal por dos y luego cada 2 semanas.

Noviembre del 2016

Código: GP 001 / INSSN SB -
SUAIEPTPH-V 001/

Página 59 de 105





PERÚ

Ministerio
de SaludInstituto de Gestión
de Servicios de SaludInstituto Nacional de Salud
del Niño – San Borja

GUÍA DE PROCEDIMIENTO DE TRASPLANTE EMPARENTADO CON INCOMPATIBILIDADES Y HAPLOIDENTICO POR SELECCIÓN DE COLUMNA ELECTROMAGNETICAS
SUBUNIDAD DE ATENCIÓN INTEGRAL ESPECIALIZADA DEL PACIENTE DE TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOIÉTICOS

. **HHV-6:** Documentado por Fiebre y Rash en pacientes trasplantados (J Infect Dis 179: 311, 1999) y asociado a retardo en el prendimiento de monocitos y plaquetas (Clin Infect Dis 40: 932, 2005). **Ganciclovir** (Clin Infect Dis 40:890, 894, 2005). **Foscarnet** mejora la microangiopatía Trombótica (AmJ Hematolo 76: 156, 2004). **Cidofovir** es terapia de segunda línea (BMT 42: 227, 2008).

. **Toxoplasmosis:** El valor de la profilaxis se vió reflejado en presentación realizada por el Dr. Yao – Ting en la que empieza el día +14 post infusión y luego del prendimiento celular, se empleará Atovaquone ajustando la dosis acorde a la edad entre 30 mg/kg (2 a 12 años), 45 mg/kg (4 a 24 meses) y para mayores de 13 años 750 mg c/6 a 12 horas con comidas y para el tratamiento a dosis de 1500mg c/12 horas por al menos 6 semanas. Cluster of Fulminant Toxoplasmosis in T Cell Depleted and Cord Blood, Stem Cell Transplant Recipients: Impact of Aggressive Prophylaxis and Routine Monitoring By Toxoplasma PCR for High Risk Patients. Abstracts / Biology Blood Marrow Transplant 21 (2015) S266-S321. Yao-Tsing Huang, Ann A. Jakubowsky.

8.6.2.4 Cuidados de apoyo

Los estándares institucionales para cuidados de apoyo generales después del trasplante deben ser mantenidos y debe incluir agentes antimicrobianos (ver más arriba), apoyo nutricional y apoyo para hemoderivados según sea necesario, cuando no se indique lo contrario previamente.

Nota: El apoyo y suplementos nutricionales así como líquidos/soluciones para el reemplazo de volumen dados de acuerdo con las directrices institucionales no serán documentados como medicación concomitante.

8.6.2.5. Acceso venoso

Pacientes se les colocará un acceso venoso central de largo o corto plazo apropiado al tamaño del paciente y requerimiento del paciente, como se detalla por práctica estándar institucional, previo al inicio del régimen de acondicionamiento. Los catéteres port permanecerán en la medida de lo posible sellados, pero se les realizará hemocultivos de vigilancia periódicos

8.6.2.6. Hemoderivados

Noviembre del 2016	Código: GP 001 / INSSN SB - SUAIEPTPH-V 001/	Página 60 de 105
--------------------	---	------------------





PERÚ

Ministerio
de Salud

Instituto de Gestión
de Servicios de Salud

Instituto Nacional de Salud
del Niño – San Borja



GUIA DE PROCEDIMIENTO DE TRASPLANTE EMPARENTADO CON INCOMPATIBILIDADES Y HAPLOIDENTICO POR SELECCIÓN DE COLUMNA ELECTROMAGNETICAS
SUBUNIDAD DE ATENCION INTEGRAL ESPECIALIZADA DEL PACIENTE DE TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOIETICOS

Excepto las células Progenitoras Hematopoyéticas (depletadas o no de TCR α/β y CD 19 y las infusiones de linfocitos del donante), todos los hemoderivados (plaquetas, paquete globulares, etc.), para ser infundidos, serán irradiados de acuerdo con los estándares institucionales (2,500 cGy o equivalente). Amén de la irradiación los receptores que tengan CMV negativo recibirán hemoderivados negativos para CMV o hemoderivados con depleción de leucocitos, de preferencia el primero.

8.6.2.7. Nutrición

Una dieta de baja carga microbiana será mantenida mientras el receptor esté en aislamiento. Se procederá a indicar modificaciones acorde a la evolución y al desarrollo de complicaciones. Se preferirá el fraccionamiento de la dieta en 5 tomas. Los líquidos a ingerir dependerán mucho de las preferencias de los pacientes. La nutrición parenteral se iniciará dependiendo de las necesidades individuales de cada paciente y el periodo que no podrán alimentarse vía oral.

8.6.2.8. Aislamiento

Los receptores serán mantenidos en habitaciones individuales con aislamiento de protección en la Unidad de Hospitalización del 8vo. Piso del Servicio de Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos según las directrices institucionales. Los donantes menores de edad, serán hospitalizados también en la Unidad de aislamiento del 8vo. Piso, y los donantes mayores de edad serán hospitalizados sea en la Unidad de aislamiento del 8vo. Piso o en lugar que la Dirección institucional designe o asigne, pero siempre en cuartos individuales.

Noviembre del 2016

Código: GP 001 / INSSN SB -
SUAIE-IPB-V 001/

Página 61 de 105





PERÚ

Ministerio
de SaludInstituto de Gestión
de Servicios de SaludInstituto Nacional de Salud
del Niño – San Borja

GUÍA DE PROCEDIMIENTO DE TRASPLANTE EMPARENTADO CON INCOMPATIBILIDADES Y HAPLOIDENTICO POR SELECCIÓN DE COLUMNA ELECTROMAGNETICAS
SUBUNIDAD DE ATENCION INTEGRAL ESPECIALIZADA DEL PACIENTE DE TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOIETICOS

IX. COMPLICACIONES

9.1. Incompatibilidad AB0

A todos los pacientes con incompatibilidad AB0 se les debe evaluar a sus donantes y deben ser tratados de acuerdo con el procedimiento individual estándar del Instituto.

Precaución: Hay que señalar que los casos de hemólisis en el receptor han sido documentados en los pacientes con una incompatibilidad AB0 menor con sus donantes. Por lo tanto, tales pacientes deben ser estrechamente monitoreados y ser tratados de manera agresiva inmediatamente al detectar cualquier evidencia de hemólisis. Por este motivo, en los trasplantes especialmente en los Haploidenticos, se preferirá aquel donante que tenga compatibilidad AB0 con su Receptor, situación que no es excluyente.

9.2. Administración de FEC-G

Generalmente es altamente recomendado no administrar el factor estimulante de colonias de granulocitos (FEC-G) para acortar la duración de neutropenia después del acondicionamiento. Sin embargo, en algunos casos excepcionales se podría justificar debidamente administrar FEC-G. Se discutirá el caso individualmente.

En caso que se haya administrado FEC-G se debe de registrar, a la hora de valorar la fecha de prendimiento, y al suspenderlo la fecha de sostenimiento del injerto (luego de sostener mayor de 1000 Neutrófilos/mm³ último día que requirió Factor estimulante para dicho resultado).

9.3. Resultados de la prueba cruzada positiva:

Es altamente recomendado tratar a los pacientes con resultados de la prueba cruzada positiva para los anticuerpos reactivos contra antígenos de HLA del donante (y sin un donante alternativo con resultados de prueba cruzada negativa) antes del trasplante de acuerdo con el protocolo Institucional (por ejemplo, con rituximab, plasmaféresis) para mejorar las oportunidades para un exitoso prendimiento del injerto del donante.

En caso de que tales pacientes no fueran tratados para eliminar anticuerpos HLA la justificación debe ser registrada en la historia clínica.

Noviembre del 2016	Código: GP 001 / INSSN SB - SUAIEPTPH-V 001/	Página 62 de 105
--------------------	---	------------------





PERÚ

Ministerio
de SaludInstituto de Gestión
de Servicios de SaludInstituto Nacional de Salud
del Niño – San Borja

GUIA DE PROCEDIMIENTO DE TRASPLANTE EMPARENTADO CON INCOMPATIBILIDADES Y HAPLOIDENTICO POR SELECCIÓN DE COLUMNA ELECTROMAGNETICAS
SUBUNIDAD DE ATENCION INTEGRAL ESPECIALIZADA DEL PACIENTE DE TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOIETICOS

9.4. Segundo Trasplante con CMSP

De presentar pérdida del Injerto sea primaria o secundaria, se podrá proceder a un segundo trasplante, el cual se realizará de ser factible no antes de los tres meses de realizado el primer trasplante, y tendrá un seguimiento mínimo de 2 años.

Se valorará el empleo de régimen de acondicionamiento de intensidad reducida, que para el caso de las leucemias el paciente debe de estar en Remisión Completa sostenida.

9.5. Transfusiones

Todos los componentes sanguíneos (paquetes globulares y plaquetas) a transfundir serán deleucocitados e irradiados a 2,500 cGy o equivalente.

De preferencia se emplearán plaquetas de aféresis, pobres en leucocitos e irradiadas se administrará cuando el recuento de plaquetas sea $< 20 \times 10^9/L$ en adultos o de 30 mil en niños, o según las directrices institucionales, que se rigen por edad, momento de la trombocitopenia, enfermedades concomitantes, presencia de coagulopatía de consumo, uso de medicación concomitante que requiera de un mayor nivel de plaquetas (heparina convencional o de bajo peso molecular, etc.).

Si el paciente presenta **refractariedad plaquetaria**, como se documenta por carecer de aumento del recuento de plaquetas dentro de los 30 a 60 minutos después de la transfusión de plaquetas, se procurará la transfusión seleccionada de plaquetas HLA compatibles y se administrarán plaquetas solamente en caso de sangrado activo o en inminencia de este basado en factores de edad, comorbilidades, momento del trasplante, etc.

Las plaquetas de aféresis tienen que ser transfundidas en cualquier sangrado activo. Se recomiendan las transfusiones de glóbulos rojos empaquetados irradiados y deleucocitado cuando la hemoglobina es cercana ó $< 9 \text{ mg/dL}$, esto siempre acorde a la indicación clínica y comorbilidades.

9.6. Neutropenia febril

Se administrarán antibióticos de amplio espectro por vía intravenosa de acuerdo con las directrices institucionales, pero siempre con una cobertura antiseudomona amplia, el proceso de incorporación de nuevos antimicrobianos (antibacterianos, antivirales y

Noviembre del 2016

Código: GP 001 / INSSN SB -
SUAIEPTPH-V 001/

Página 63 de 105





PERÚ

Ministerio
de SaludInstituto de Gestión
de Servicios de SaludInstituto Nacional de Salud
del Niño – San Borja

GUÍA DE PROCEDIMIENTO DE TRASPLANTE EMPARENTADO CON INCOMPATIBILIDADES Y HAPLOIDENTICO POR SELECCIÓN DE COLUMNA ELECTROMAGNETICAS
SUBUNIDAD DE ATENCIÓN INTEGRAL ESPECIALIZADA DEL PACIENTE DE TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOIÉTICOS

antifúngicos) se realizará acorde a instructivas propias del Servicio y según evolución y respuesta clínica.

9.7. Manejo de infecciones bacterianas

Los tratamientos con antibióticos se administrarán según las directrices institucionales, la cual se basa entre otros en los Hemocultivos del área, frecuencia epidemiológica del área, antecedentes epidemiológicos.

9.8. Manejo de EICH aguda

Los receptores que desarrollen EICH aguda serán tratados de acuerdo con estándares institucionales locales a discreción del servicio, terapia inicial a base de Solumedrol, y optimización de los niveles de inmunosupresor de estar empleándose, o su incorporación a la terapia de requerirse.

9.9. Tratamiento de Fracaso del injerto o Falla de Prendimiento.

Se definirá como Falla de prendimiento:

- Primaria: si no alcanzan los 500 neutrófilos en ningún momento de la evolución post trasplante o
- Secundario: si alcanzado los 500 neutrófilos post trasplante, se pierde esta respuesta inicial.

Debe de evaluarse y descartarse causas exógenas que induzcan a la falla del prendimiento (procesos virales como CMV, Herpes 6, etc.; toxicidad medicamentosa; etc.). De no encontrarse factor causal, en ambos casos se considerará un fracaso del tratamiento.

Los pacientes serán tratados de acuerdo con las normas del Servicio e institucionales, y dada las diferentes etiologías y factores causales, deberá de evaluarse individualmente cada caso por Junta Médica, para asumir un tratamiento acorde a cada paciente.

En algunos casos en los que se haya criopreservado los Progenitores Hematopoyéticos (sobre todo en Enfermedades Congénitas que afectan la Inmunidad) estos podrán ser empleado con la finalidad de tratar la falta de prendimiento medular.

Noviembre del 2016	Código: GP 001 / INSSN SB - SUAIEPTPH-V 001/	Página 64 de 105
--------------------	---	------------------





PERÚ

Ministerio
de SaludInstituto de Gestión
de Servicios de SaludInstituto Nacional de Salud
del Niño – San Borja

GUÍA DE PROCEDIMIENTO DE TRASPLANTE EMPARENTADO CON INCOMPATIBILIDADES Y HAPLOIDENTICO POR SELECCIÓN DE COLUMNA ELECTROMAGNETICAS
SUBUNIDAD DE ATENCION INTEGRAL ESPECIALIZADA DEL PACIENTE DE TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOIETICOS

9.10. Inscripción en Ensayos clínicos:

Todos los pacientes sometidos a trasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas están en riesgo de las complicaciones mayores de trasplante, a saber **Infección, Recidiva, Perdida del Injerto y EICH**.

El tratamiento de estas patologías se realizará preferentemente por los protocolos de tratamiento del servicio, individualizando cada caso acorde a las situaciones inherentes de cada paciente.

A pesar de lo anterior en algunos casos se puede tener necesidad de que ingresen a programas especiales para el manejo de complicaciones o estados patológicos atípicos.

En otros casos y en beneficio del paciente se puede tener acceso a Estudios Clínicos de manejo profiláctico o de tratamientos, se procurará de preferencia que el ingreso de los pacientes a estos programas de estudio se realice después del día 100 post trasplante.

9.11. Tratamiento de Recidiva/ Progresión postrasplante

El manejo y tratamiento de la recaída o de la progresión de enfermedad es un problema clínico significativo después del trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas pero las opciones terapéuticas son extremadamente limitadas. Donde no estén disponibles las terapias estándar establecidas los pacientes con recurrencia de la neoplasia original o progresión de la enfermedad después de la infusión de las células Progenitoras Hematopoiéticas depletadas serán tratados de acuerdo con la decisión de tratamiento individual el que se rige por enfermedad, momento de la recaída, posibilidades terapéuticas, etc.

Así, los pacientes con recaída (incluyendo recidiva molecular, EMR+) así como pacientes con progresión de la enfermedad subyacente, que ya no son elegibles para terapias aprobadas pueden ser incluidos en estudios clínicos.

En todas las instancias, el tratamiento de recidiva y progresión y la selección del estudio clínico seguirán las normas del Servicio e Institucionales, y las directrices/recomendaciones nacionales/internacionales según corresponda.

Noviembre del 2016	Código: GP 001 / INSSN SB - SUAIETRA V 001/	Página 65 de 105
--------------------	--	------------------





PERÚ

Ministerio
de SaludInstituto de Gestión
de Servicios de SaludInstituto Nacional de Salud
del Niño – San Borja

GUÍA DE PROCEDIMIENTO DE TRASPLANTE EMPARENTADO CON INCOMPATIBILIDADES Y HAPLOIDENTICO POR SELECCIÓN DE COLUMNA ELECTROMAGNETICAS
SUBUNIDAD DE ATENCIÓN INTEGRAL ESPECIALIZADA DEL PACIENTE DE TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOIÉTICOS

9.12. Manejo de EICH crónica postrasplante

Mientras la terapia de primera línea de EICH crónica está basada en ensayos aleatorios y consiste de prednisona con o sin a inhibidor de la calcineurina, tratamientos secundarios óptimos no han sido aún establecidos. Por lo tanto, a los pacientes con EICH crónica refractaria a los esteroides se les podrá incluir en estudios clínicos apropiados.

El manejo de EICH y la selección de un estudio clínico apropiado se realizarán de acuerdo con las directrices institucionales y del Servicio. Se debe considerar que de acuerdo con las recomendaciones de la conferencia de consenso en práctica clínica en EICH crónica los tratamientos secundarios iniciales deben incluir agentes con un perfil de seguridad adecuado y con actividad bien documentada, mientras que los agentes con efectos secundarios significativos deben ser reservados para una tercera o cuarta línea de tratamiento (79).

9.13. Tratamiento de Infecciones postrasplante

Infecciones -bacterianas, virales, fúngicas y parasitarias- continuas es una causa importante de morbi-mortalidad después del trasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas.

Nuevos enfoques aparecen continuamente y se deberá de orientar las terapias acorde al diagnóstico precoz, siguiendo las guías institucionales y propias del servicio las cuales estarán basadas en evaluaciones de las incidencias de gérmenes y sensibilidades locales. Se seguirá para el manejo el estándar de tratamiento del Servicio, así como la guía respectiva para el diagnóstico de los procesos infecciosos.

Como corresponde, a los pacientes que sufren de infecciones y que no responden a la terapia estándar se les podrá incluir en estudios clínicos apropiados. El tratamiento de infecciones y la selección de un estudio clínico apropiado deberá de seguir las directrices locales Institucionales y nacionales.

En algunos casos la presencia de infecciones pueden estar relacionadas entre otras, a una baja producción de Inmunoglobulinas, motivo por el cual se solicitará los niveles sanguíneos periódicamente, y de encontrarse títulos menores de 500 mg/ cc de Ig G, se deberá de administrar a dosis de 0.4 a 0.5 mg / kg /dosis c/21 a 28 días. Se ha observado que el dar Inmunoglobulinas a aquellos pacientes con niveles bajos es más beneficioso que su uso rutinario.

Noviembre del 2016	Código: GP 001 / INSSN SB - SUAIEPTPH-V 001/	Página 66 de 105
--------------------	---	------------------





PERÚ

Ministerio
de SaludInstituto de Gestión
de Servicios de SaludInstituto Nacional de Salud
del Niño – San Borja

GUÍA DE PROCEDIMIENTO DE TRASPLANTE EMPARENTADO CON INCOMPATIBILIDADES Y HAPLOIDENTICO POR SELECCIÓN DE COLUMNA ELECTROMAGNETICAS
SUBUNIDAD DE ATENCIÓN INTEGRAL ESPECIALIZADA DEL PACIENTE DE TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOIETICOS

X. EVALUACIÓN DE DONANTES Y PACIENTES

10.1. EVALUACIÓN DE LOS DONANTES

Una vez identificado el donante este será evaluado periódicamente y se procederá a su evaluación y desfocalización con respecto a los criterios de elegibilidad médica para la donación de células progenitoras acuerdo con las directrices y estándares para la donación institucionales.

Los donantes darán y firmarán su consentimiento informado para la donación de células progenitoras y todos los procedimientos relacionados, esto se hará antes o simultáneamente de la inclusión del respectivo paciente (receptor) en el programa de trasplante.

Los datos de los donantes serán registrados en las Historias Clínicas de sus respectivos Receptores, estos consisten en:

- Documento de identificación del donante
- Características demográficas (mes y año de nacimiento, relación con el paciente, origen étnico, género)
- Resultados de las pruebas de laboratorio de rutina: serología, análisis de virología de PCR, Determinación del grupo sanguíneo AB0 Rh y del HLA.

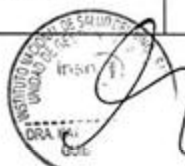
10.1. 2. DATOS DE LABORATORIO DEL DONANTE AL INICIO DEL PROGRAMA

Los donantes deberán de contar con una evaluación completa que permita identificar situaciones que pudieran poner en riesgo al paciente o receptor:

I. Análisis de Hematología y Bioquímica (Renal y Hepática).

- Hemograma Completo, Reticulocitos.
- Hierro sérico, transferrina, % saturación de Transferrina, Ferritina sérica.
- Grupo sanguíneo y Rh (opcional Fenotipo de glóbulo rojo)
- Perfil de coagulación (TTPA, TP, TT y Fibrinógeno).
- Glucosa, Urea, Creatinina, Acido Urico.

Noviembre del 2016	Código: GP 001 / INSSN SB - SUAIEPTCH-V-001/	Página 67 de 105
--------------------	---	------------------





PERÚ

Ministerio
de SaludInstituto de Gestión
de Servicios de SaludInstituto Nacional de Salud
del Niño – San Borja

GUIA DE PROCEDIMIENTO DE TRASPLANTE EMPARENTADO CON INCOMPATIBILIDADES Y HAPLOIDENTICO POR SELECCIÓN DE COLUMNA ELECTROMAGNETICAS
SUBUNIDAD DE ATENCION INTEGRAL ESPECIALIZADA DEL PACIENTE DE TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOIETICOS

- TGO, TGP, Bilirrubinas (Totales, Directa e indirecta), Fosfatasa Alcalina, Gammaglutamiltranspeptidasa, Proteínas Totales, albúmina, globulina. Deshidrogenas Láctica, etc.
- Electrolitos, Calcio Iónico, Fosforo, Magnesio, Calcio total
- Examen Completo de Orina
- Parásitos en heces, y según corresponda estudio de heces.
- Proteína C Reactiva - Cuantitativa
- B-HCG

II. Serología

Se solicitarán las siguientes pruebas evaluatorias de procesos infecciosos, tanto IgG como Ig M:

- Anticuerpos anti VIH 1 / 2
- HTLV 1
- Antígeno HBs
- Anti HBs Ag
- Anti Core Total e IgM
- Anticuerpos anti-HBc-IgG
- Anticuerpos anti HCV
- Anticuerpos anti HAV
- Anticuerpos CMV
- Anticuerpos del virus de la varicela zoster
- Herpes 1 y 2
- Varicela
- Epstein Barr EBNA Ig G
- Epstein Barr EBNA Ig M
- Epstein Barr VCA Ig G
- Epstein Barr VCA Ig M
- Anticuerpos VHH-6
- Anticuerpos Treponema pallidum
- Anticuerpos Toxoplasmosis.

III. Análisis por PCR, Si algunos de los resultados serológicos muestra positividad para IgM, se deberá de evaluar el virus específicamente

Noviembre del 2016	Código: GP 001 / INSSN SB - SUAIEPTPH-V 001/	Página 68 de 105
--------------------	---	------------------





PERÚ

Ministerio
de Salud

Instituto de Gestión
de Servicios de Salud

Instituto Nacional de Salud
del Niño – San Borja



GUÍA DE PROCEDIMIENTO DE TRASPLANTE EMPARENTADO CON INCOMPATIBILIDADES Y HAPLOIDENTICO POR SELECCIÓN DE COLUMNA ELECTROMAGNETICAS
SUBUNIDAD DE ATENCION INTEGRAL ESPECIALIZADA DEL PACIENTE DE TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOIETICOS

por técnicas de PCR. En algunos casos y cuando así lo amerite se solicitará estudios de PCR para:

- VIH (sangre)
- HCV (sangre)

- IV. Determinación del grupo sanguíneo AB0 Rh, fenotipo de glóbulo rojo (cuando así lo amerite) y del HLA.
- V. De ser donante de sexo femenino en edad reproductiva, deberá de contar con estudio de Beta gonadotrofina coriónica y para todos los casos Urocultivo.
- VI. En los casos de Enfermedades congénitas, los donantes familiares deberán de tener un estudio que descarte el tener igual patología.
- VII. En algunos casos se considera el solicitar análisis adicionales en relación al donante, como: Ácido Fólico; Depuración de Creatinina, Inmunoglobulina Ig A, Ig M e Ig G; Proteinuria de 24 horas; Vitamina B12; etc.

Noviembre del 2016

Código: GP 001 / INSSN SB -
SUAIEPTPH-V-0041

Página 69 de 105



Handwritten signature



PERÚ

Ministerio
de SaludInstituto de Gestión
de Servicios de SaludInstituto Nacional de Salud
del Niño – San Borja

GUÍA DE PROCEDIMIENTO DE TRASPLANTE EMPARENTADO CON INCOMPATIBILIDADES Y HAPLOIDENTICO POR SELECCIÓN DE COLUMNA ELECTROMAGNETICAS
SUBUNIDAD DE ATENCIÓN INTEGRAL ESPECIALIZADA DEL PACIENTE DE TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOIÉTICOS

10.2. EVALUACIÓN DE LOS PACIENTES

10.2.1. HISTORIA CLINICA

I. Características demográficas

Detalles demográficos (altura en cm, peso en kg, superficie corporal, fecha de nacimiento, origen étnico, género) serán documentados para cada paciente en la Historia clínica al ingreso del Programa, esto permitirá realizar los cálculos de la medicación a recibir. Para el caso de medicamentos que tenga que trabajarse con peso corregido (Ciclofosfamida y Busulfán), se debe de consignar.

II. Historia clínica

La historia clínica general del paciente será evaluada continuamente y documentada. Se han declarado la fecha de inicio y finalización de cualquier enfermedad médicamente relevante y enfermedad en curso.

La enfermedad subyacente será especificada tal como se describe en criterio de inclusión. Se documentará la información a cerca de recidivas previas a los pacientes que sufren de neoplasias.

Terapias previas médicamente relevantes para enfermedades distintas a la enfermedad subyacente serán documentadas al inicio del estudio con indicación, nombre genérico y opcionalmente con el comercial, fecha de inicio y finalización o en curso, y dosis actual si está en curso. Además, las terapias previas de la enfermedad subyacente serán documentadas como trasplante de células madre previo, radio-/quimioterapia previa (quimioterapia: régimen y número de ciclos, radioterapia: dosis y fecha de inicio/finalización).

III. Examen físico

Los resultados serán documentados en el eCRF por sistema corporal (apariencia general, ojos, ENT, respiratorio, cardiovascular, gastrointestinal, urogenital, tejido musculosquelético/conectivo, piel/mucosa, sistema linfático y nervioso) y hallazgos patológicos serán registrados. La escala de rendimiento de Karnofsky del paciente (pacientes adultos, >16 años; [47]) o de Lansky (pacientes pediátricos, ≤16 años; [52]) serán evaluadas continuamente.

IV. Signos vitales

Noviembre del 2016	Código: GP 001 / INSSN SB - SUAIEPTPH-V 001/	Página 70 de 105
--------------------	---	------------------





PERÚ

Ministerio
de SaludInstituto de Gestión
de Servicios de SaludInstituto Nacional de Salud
del Niño – San Borja

GUÍA DE PROCEDIMIENTO DE TRASPLANTE EMPARENTADO CON INCOMPATIBILIDADES Y HAPLOIDENTICO POR SELECCIÓN DE COLUMNA ELECTROMAGNETICAS
SUBUNIDAD DE ATENCIÓN INTEGRAL ESPECIALIZADA DEL PACIENTE DE TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOIÉTICOS

Se deberá de consignar:

- Medición de la presión arterial sistólica y diastólica en posición supina en mm Hg
- Frecuencia cardíaca en reposo en latidos/ min
- Temperatura corporal en °C (auditiva)
- Peso corporal en kg

V. Exámenes adicionales según sea apropiado y en relación a los antecedentes del paciente estos pueden ser ampliados.

- Ecografía de abdomen.
- Tomografía computarizada del tórax y de senos paranasales y evaluación de otorrinolaringología.
- ECG y Ecocardiografía. Y evaluación cardiológica
- Espirometría y evaluación neumológica.
- Opcional Radiografía panorámica odontológica, evaluación y desfocalización odontológica.
- Punción lumbar en el caso de las leucemias agudas
- Resonancia magnética del SNC y evaluación neurológica: En caso de deterioro o compromiso neurológico, LHH, osteopetrosis maligna, antecedente de quimioterapia intensa a altas dosis, o de quimioterapia intratecal repetidas.
- En pacientes con osteopetrosis es necesario las evaluaciones oftalmológicas y por otorrinolaringología con potenciales evocados.

Nota: Los exámenes adicionales deben de ser obtenidos lo más cercanos al momento del trasplante y pueden ser considerados como válidos hasta por 1 mes de obtenidos, salvo aquellos que se consideren puedan haber sufrido variación en este periodo (mielograma, Citometría de flujo, potenciales evocados, etc.).

VI. Evaluación de Índice de comorbilidad de Sorror [72] al inicio del programa para los pacientes adolescentes y adultos.

VII. Enfermedad Situación y Estadificación

El estado clínico de pacientes pre- y postrasplante se determinará de acuerdo con las recomendaciones internacionales vigentes para las indicaciones neoplásicas. La neoplasia subyacente será evaluada continuamente de acuerdo con las directrices internacionales vigentes y documentados en la historia para su posterior evaluación. Los puntos de evaluación se fijan en el inicio del trasplante, Día 28, Día 100 y en los 6

Noviembre del 2016	Código: GP 001 / INSSN SB - SUAIEPTPH-001	Página 71 de 105
--------------------	--	------------------





PERÚ

Ministerio
de SaludInstituto de Gestión
de Servicios de SaludInstituto Nacional de Salud
del Niño – San Borja

GUÍA DE PROCEDIMIENTO DE TRASPLANTE EMPARENTADO CON INCOMPATIBILIDADES Y HAPLOIDENTICO POR SELECCIÓN DE COLUMNA ELECTROMAGNETICAS
SUBUNIDAD DE ATENCIÓN INTEGRAL ESPECIALIZADA DEL PACIENTE DE TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOIÉTICOS

y 12 meses. La remisión será definida como remisión completa, remisión parcial, enfermedad sin cambios y Enfermedad progresiva. Los estados de Remisión serán definidos por Pruebas moleculares, Citometría de Flujo o morfológica.

- Las definiciones de "Remisión Completa" (RC) y "Remisión Parcial" (PR): Remisión completa (Citometría de Flujo, morfológica, molecular y citogenética según sea apropiado) y remisión parcial (PR) será definida de acuerdo con las recomendaciones y directrices internacionales vigentes para las indicaciones analizadas y serán evaluadas a requerimiento, 3, 6 y 12 meses o con mayor frecuencia de así requerirlo.

- Todas las otras enfermedades no neoplásicas serán clasificadas de acuerdo con las directrices internacionales vigentes y acorde a cada enfermedad.

10.2.2. Exámenes de Laboratorio

Los exámenes de laboratorio serán solicitados con una frecuencia y periodicidad en donde los estudios y trabajos precedentes han mostrado que permiten el diagnóstico precoz de desviaciones de la normalidad, que suelen preceder a estados patológicos a veces bien definidos y en otros casos se requerirán de estudios confirmatorios o de otros ampliatorios y confirmatorios.

Se evalúan parámetros que permitirán realizar evaluaciones de:

- Estado de la Enfermedad subyacente.
- Complicaciones infecciosas e inmunológicas (EICH entre ellas). Y otras complicaciones inherentes al trasplante (Enfermedad Venoclusiva, entre otras).
- Prendimiento y quimerismo.

I. Panel pequeño

El análisis de laboratorio del "Panel pequeño" se realizará en cada visita, desde el inicio del Programa. Estos comprenden los siguientes parámetros:

Noviembre del 2016	Código: GP 001 / INSSN SB - SUAIEPTPH-V 001/	Página 72 de 105
--------------------	---	------------------





PERÚ

Ministerio
de SaludInstituto de Gestión
de Servicios de SaludInstituto Nacional de Salud
del Niño – San Borja

GUÍA DE PROCEDIMIENTO DE TRASPLANTE EMPARENTADO CON INCOMPATIBILIDADES Y HAPLOIDENTICO POR SELECCIÓN DE COLUMNA ELECTROMAGNETICAS
SUBUNIDAD DE ATENCION INTEGRAL ESPECIALIZADA DEL PACIENTE DE TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOIETICOS

Hemograma completo

- Hemoglobina
- Hematocrito
- Eritrocitos
- Leucocitos
- Trombocitos
- Recuento sanguíneo diferencial

Sustratos

- Glucosa
- Creatinina
- Urea.
- Electrolitos (Sodio, Potasio, cloro, magnesio, calcio iónico).
- Proteína total y fraccionadas.
- Proteína C reactiva (PCR)
- Ácido úrico.
- Bilirrubina total, directa e indirecta

Enzimas

- Alanina aminotransferasa (ALAT)
- Aspartato-aminotransferasa (ASAT)
- Fosfatasa alcalina (FA)
- Gammaglutamiltranspeptidasa.

II. Tabla diaria

El análisis de laboratorio del 'tabla diaria' se realizará a diario o interdiario, desde el Día 0 al Día 28 o el día de premdimiento, lo que sea que ocurra primero, y en cada visita posterior desde el Día 35 al Día 100. La frecuencia de estas evaluaciones dependerá en gran medida de la evolución clínica de los pacientes, pero por precaución se procurará su frecuencia diaria, la sangre puede ser obtenida directamente o a través del catéter venoso central.

Estas evaluaciones están dirigidas a evaluar los requerimientos transfusionales de los pacientes y evaluar precozmente complicaciones. El 'tabla diaria' comprende el Hemograma completo y el PCR la frecuencia de la inclusión de los electrolitos y de la Glucosa, urea y creatinina dependerá de la evolución del paciente y complicaciones.

Noviembre del 2016

Código: GP 001 / INSSN SB -
SUAIEPTPH-V 001/

Página 73 de 105





PERÚ

Ministerio
de SaludInstituto de Gestión
de Servicios de SaludInstituto Nacional de Salud
del Niño – San Borja

GUÍA DE PROCEDIMIENTO DE TRASPLANTE EMPARENTADO CON INCOMPATIBILIDADES Y HAPLOIDENTICO POR SELECCIÓN DE COLUMNA ELECTROMAGNETICAS
SUBUNIDAD DE ATENCION INTEGRAL ESPECIALIZADA DEL PACIENTE DE TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOIETICOS

III. Tabla grande

El análisis de laboratorio de la 'tabla grande' se realizará al inicio del estudio. Estos comprenden todos los análisis del 'tabla pequeña' y el 'tabla diaria' y adicionalmente:

Hematología

- Recuento diferencial para el número de blastos (según proceda)
- Prueba de embarazo en suero en mujeres en edad fértil (β -GCH)

IV. Análisis de laboratorio especial

El análisis especial se realizará en el Día 100 para los pacientes pediátricos, solamente. Estos comprenden:

- HET
- fT3
- fT4
- Hormona de crecimiento

V. Serología

Serología (IgG) será analizada al inicio del estudio, solamente. Se aceptan los resultados previos, si fueron obtenidos en las 4 semanas previas al inicio del acondicionamiento. Los parámetros se evaluarán como positivo o negativo.

- Anticuerpos anti VIH 1/2
- Antígeno HBs
- Anticuerpos anti-HBc-IgG
- Anticuerpos anti HCV
- Anticuerpos CMV
- Anticuerpos del virus de la varicela zoster
- Anticuerpos VE
- Anticuerpos VHH-6
- Anticuerpos VLCTH 1/2
- Anticuerpos Treponema pallidum
- Anticuerpos Toxoplasmosis.

Noviembre del 2016	Código: GP 001 / INSSN SB - SUAIEPTPH-V 001/	Página 74 de 105
--------------------	---	------------------





PERÚ

Ministerio
de SaludInstituto de Gestión
de Servicios de SaludInstituto Nacional de Salud
del Niño – San Borja

GUÍA DE PROCEDIMIENTO DE TRASPLANTE EMPARENTADO CON INCOMPATIBILIDADES Y HAPLOIDENTICO POR SELECCIÓN DE COLUMNA ELECTROMAGNETICAS
SUBUNIDAD DE ATENCIÓN INTEGRAL ESPECIALIZADA DEL PACIENTE DE TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOIÉTICOS

Nota: Se omite en los pacientes que sufren de SCID o enfermedades relacionadas. Los métodos de detección directa podrían ser usados como rutina del hospital. Los resultados positivos son documentados en "Historia de otras enfermedades" en el eCRF.

VI. Análisis de PCR

El análisis de PCR para hongos y reactivación/infección vírica se realizará al inicio del estudio, de una a dos veces semanalmente desde el Día +4 al Día +28, semanalmente hasta el Día 70 y en el Día 100. PCR's adicionales se deben realizar después del Día 100 según la rutina del hospital, hasta alcanzar un recuento de célula de 250 /µl de células CD4+.

- VIH (sangre; al inicio del programa)
- HCV (sangre; al inicio del programa)
- Aspergillus (sangre): PCR o la serología podría ser realizada según la rutina del hospital.
- CMV (sangre). CMV en frotis de garganta, orina y PCR cuantitativo en sangre según la rutina del hospital.
- ADV (sangre, heces) obligatorio para los pacientes pediátricos solamente. En los pacientes adultos según la rutina del hospital.
- EBV (sangre; si es positiva, también por PCR cuantitativo en sangre)
- En caso de fiebre se recomienda el PCR cuantitativo de VVZ, VHS y de EBV.

VII. Determinación del grupo sanguíneo AB0 Rh y del ALH y prueba cruzada (al inicio del programa, solamente).

VIII. Evaluación del estado de Remisión. Enfermedades hematológicas, solamente.

Los estados de Remisión serán definidos de acuerdo con las recomendaciones y directrices internacionales vigentes para las indicaciones hematológicas trasplantadas analizadas en este estudio y evaluadas continuamente. La evaluación del estado de Remisión por laboratorio se evaluará basado en los resultados de: Patología Molecular, Citometría de flujo, citogenética en sangre periférica o en Médula ósea.

Noviembre del 2016

Código: GP 001 / INSSN SB -
SUAIEPTPH-V 0011

Página 75 de 105





PERÚ

Ministerio
de SaludInstituto de Gestión
de Servicios de SaludInstituto Nacional de Salud
del Niño – San Borja

GUIA DE PROCEDIMIENTO DE TRASPLANTE EMPARENTADO CON INCOMPATIBILIDADES Y HAPLOIDENTICO POR SELECCIÓN DE COLUMNA ELECTROMAGNETICAS
SUBUNIDAD DE ATENCION INTEGRAL ESPECIALIZADA DEL PACIENTE DE TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOIETICOS

IX. Quimerismo

El quimerismo se evaluará mediante el análisis de PCR de muestras de sangre en cada visita después del trasplante hasta la terminación de la fase de seguimiento un mínimo de 12 meses, a partir del día del trasplante. La primera muestra dentro del primer mes se tomará cuando el médico tratante espera resultados clínicamente relevantes y de muestras de médula ósea desde los Días 28 y 100 de pacientes con neoplasias hematológicas comparados con las muestras originales de donantes y receptores previos al trasplante.

X. Reconstitución inmune de células T, B, NK.

La evaluación de la Recuperación Inmunológica por Inmunofenotipo de los leucocitos de sangre periférica se realizará y será registrado en la historia clínica en los Días 28 ó 30, 60 y 100, y en los meses 6, 9 y 12 post trasplante.

Tabla: Extracción de sangre y médula ósea para el control rutinario.

PARÁMETRO	VEHICULO	VOLUMEN RECOLECTADO
HC y hematología	EDTA	2 mL
Infecciones virales: análisis de PCR		10 mL
Análisis de quimerismo		10 mL
Química clínica	SUERO	2×10 mL
AB0 Rh sangre, tipificación de HLA y prueba cruzada Donante/receptor	SANGRE HEPARINIZADA	10 mL
Análisis de laboratorio especial (pacientes pediátricos)		2.7 mL
Serología		10 mL
Coagulación	CITRATO DE SANGRE	10 mL
Médula ósea (EDTA)		
Análisis de quimerismo	EDTA	5 MI
Citometría de Flujo	EDTA	5 mL

Noviembre del 2016

Código: GP 001 / INSSN SB -
SUAIEPTPH-V 001/

Página 76 de 105





PERÚ

Ministerio
de SaludInstituto de Gestión
de Servicios de SaludInstituto Nacional de Salud
del Niño – San Borja

GUIA DE PROCEDIMIENTO DE TRASPLANTE EMPARENTADO CON INCOMPATIBILIDADES Y HAPLOIDENTICO POR SELECCIÓN DE COLUMNA ELECTROMAGNETICAS
SUBUNIDAD DE ATENCION INTEGRAL ESPECIALIZADA DEL PACIENTE DE TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOIETICOS

ANALISIS o PROCEDIMIENTO SOLICITADO	ACONDICIONA. (-12 a Infusion)	TPH (Del 0 hasta el prendimiento)	POST TPH INMEDIATO (hasta el +100)	POST TPH MEDIATO (6 y 12 meses)
Hemograma	Diario/ interd.	Diario / interd.	En cada visita	En cada visita
Perfil de coagulación	1 a 2 /Semana.	1 a 2 /Semana.	En cada visita	En cada visita
Glucosa	Diario / interd.	Diario / interd.	En cada visita	En cada visita
Bioquímica Renal: Creatinina, urea, Ac. Urico	2 a 4 / semana	2 a 4 /semana	En cada visita	En cada visita
Electrolitos (Sodio, Potasio, cloro, magnesio, calcio iónico).	2 a 4 / semana	2 a 4 /semana	En cada visita	En cada visita
Bioquímica Hepática: Bilirrubina total, directa e indirecta, TGO, TGP, Prot. Total Alb, glob. Fosfatasa Alcalina, Gammaglutamilt.	1 a 3 / Semana	1 a 3 /semana	En cada visita	En cada visita
Proteína C reactiva (PCR)	Diario / interd	A requerimiento	A requerimiento	A requerimiento
PCR Para: EBV, CMV, Adenovirus, BK virus	Previo al inicio	Bisemanal y a requerimiento ante positividad en tratamiento	Semanal por 3 meses y luego quincenal o a requerimiento	CMV Quincenal, resto mensual y a requerimiento
Virus Respiratorios (Influenza A y B, parainfluenza 1 al 4, Coronavirus, etc.), De preferencia: FilmArray © R.	Previo al inicio	A requerimiento	A requerimiento	A requerimiento
HSS 6	Previo al inicio	Quincenal, o ante No prendimiento plaquetario Rash generalizado y / o fiebre.	Mensual y a requerimiento	Mensual y a requerimiento
Galactomanano	Previo al inicio	2 veces por semana	Semanal	c/15 d hasta 6to. luego mensual.
Mielograma + Citometría de Flujo (Leucemias)	1 a 2 semanas antes		A requerimiento	Al tercer mes
Estudio Quimera (Sangre periférica)	-----	Al término	Mensual	Mensual hasta el 6 mes. c/2meses
Reconstitución inmune	-----		c/4 semanas	Meses 6,9,12
Dosaje de Inmunoglobulinas		Al término	c /4 semanas	c/ 4 a 8 semanas

Noviembre del 2016

Código: GP 001 / INSSN SB -
SUAIEPTPH-V 001/

Página 77 de 105





PERÚ

Ministerio
de SaludInstituto de Gestión
de Servicios de SaludInstituto Nacional de Salud
del Niño – San Borja

GUÍA DE PROCEDIMIENTO DE TRASPLANTE EMPARENTADO CON INCOMPATIBILIDADES Y HAPLOIDENTICO POR SELECCIÓN DE COLUMNA ELECTROMAGNETICAS
SUBUNIDAD DE ATENCION INTEGRAL ESPECIALIZADA DEL PACIENTE DE TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOIETICOS

*¹ Ante todo episodio Febril, y cuadro diarreico.

*² Hematúrea y lumbalgia.

Evaluación de Recuperación inmunológica: Desde el post trasplante inmediato, mensual. CD3, CD4, CD8, NK, CD19, TCR α/β y TCR γ/δ .

Quimerismo: Estudio previo al acondicionamiento al donante y al receptor y desde el día 30 se realizará mensual.

Citometría de Flujo y Evaluación por Mielograma: Día 100, cada 6 meses y a requerimiento.

Noviembre del 2016

Código: GP 001 / INSSN SB -
SUAIEPTPH-V 001/

Página 78 de 105





PERÚ

Ministerio
de Salud

Instituto de Gestión
de Servicios de Salud

Instituto Nacional de Salud
del Niño – San Borja



GUIA DE PROCEDIMIENTO DE TRASPLANTE EMPARENTADO CON INCOMPATIBILIDADES Y HAPLOIDENTICO POR SELECCIÓN DE COLUMNA ELECTROMAGNETICAS
SUBUNIDAD DE ATENCION INTEGRAL ESPECIALIZADA DEL PACIENTE DE TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOIETICOS

XI. PARÁMETROS DE VIABILIDAD

11.1. Prendimiento:

- Los recuentos de neutrófilos de las células se determinarán mediante citometría de flujo y el tiempo para el prendimiento de neutrófilos será medido mediante la determinación de la primera de tres mediciones consecutivas de RAN $\geq 500/\mu\text{L}$ siguiendo el régimen de acondicionamiento induciendo a la concentración mínima, iniciado desde el día del primer trasplante de células madre (Día 0) hasta el Día 28.
- El recuento de plaquetas se determinará mediante citometría de flujo y el tiempo para el prendimiento de plaquetas será medido mediante la determinación de la primera de tres mediciones consecutivas de recuento de plaquetas $\geq 20,000/\mu\text{L}$ sin el apoyo de transfusión de plaquetas por siete días, iniciado desde el día del primer trasplante de células madre (Día 0) hasta el Día 28.

11.2. Fracaso del injerto:

El fracaso primario del injerto es definido como el fracaso en lograr un RAN > 500 células/ μL por el día +28. El fracaso secundario del injerto es definido como prendimiento inicial de neutrófilos seguido de la posterior disminución en recuentos de neutrófilos < 500 células/ μL , falta de respuesta a la terapia de factor de crecimiento.

11.3. Supervivencia:

- La tasa de supervivencia general (SG) es definida como el tiempo desde el trasplante hasta la muerte o el último seguimiento y se evaluará en el Día 100 y después de 1 año y 2 años.
- La supervivencia libre de enfermedad (SLE) es definida como el tiempo mínimo hasta la recidiva/recurrencia, hasta la muerte o hasta el último seguimiento, desde el momento del trasplante y se evaluará en el Día 100 y después de 1 año y 2 años.

Noviembre del 2016

Código: GP 001 / INSSN SB -
SUAIEPTPH-V 001/

Página 79 de 105





PERÚ

Ministerio
de SaludInstituto de Gestión
de Servicios de SaludInstituto Nacional de Salud
del Niño – San Borja

GUÍA DE PROCEDIMIENTO DE TRASPLANTE EMPARENTADO CON INCOMPATIBILIDADES Y HAPLOIDENTICO POR SELECCIÓN DE COLUMNA ELECTROMAGNETICAS
SUBUNIDAD DE ATENCIÓN INTEGRAL ESPECIALIZADA DEL PACIENTE DE TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOIETICOS

11.4. Requerimiento de transfusión:

- Número de infusiones de trombocitos necesarios después del trasplante y el tiempo hasta la última infusión de trombocitos iniciado desde el Día 0 hasta el Día 100.
- Número de infusiones de eritrocitos necesarios después del trasplante y el tiempo hasta la última infusión de eritrocitos iniciado desde el Día 0 hasta el Día 100.
- Número de infusiones de otros hemoderivados necesarios después del trasplante y el tiempo hasta la última infusión de otros hemoderivados iniciado desde el Día 0 hasta el Día 100.

11.5. Tasa de recidiva:

Se evaluará el número de pacientes con recidiva tal como se define a continuación al momento de la evaluación continua (Día 100 y después de 1 año y 2 años). El tiempo hasta la recidiva será calculado desde el momento del trasplante hasta la evidencia de recidiva tal como es definido anteriormente.

11.6. Definición de Recidiva (Morfológico y Citogénico)

La recidiva será definida de acuerdo con las recomendaciones y directrices internacionales vigentes para las indicaciones neoplásicas analizadas en este estudio y se evaluará continuamente.

11.7. Hospitalización / re-hospitalización:

Número de días que los pacientes tuvieron que ser hospitalizados hasta el alta después del trasplante, y después de cualquier ocurrencia posterior de un evento que conlleve a la rehospitalización evaluada en el Día 28 y Día 100.

11.8. Calidad de vida:

Se le solicitará a los pacientes responder los cuestionarios de calidad de vida EQ-5D [60] (pacientes ≥ 18 años) o PedsQL (pacientes < 18 años) y FACT-BMT (pacientes ≥ 18 años) al inicio del estudio, en el Día 100 y después de 1 año y 2 años. Los resultados se evaluarán continuamente mediante la determinación respectiva valores totales de puntuación.

Noviembre del 2016	Código: GP 001 / INSSN SB - SUAIEPTPH-V 001/	Página 80 de 105
--------------------	---	------------------





PERÚ

Ministerio
de SaludInstituto de Gestión
de Servicios de SaludInstituto Nacional de Salud
del Niño – San Borja

GUÍA DE PROCEDIMIENTO DE TRASPLANTE EMPARENTADO CON INCOMPATIBILIDADES Y HAPLOIDENTICO POR SELECCIÓN DE COLUMNA ELECTROMAGNETICAS
SUBUNIDAD DE ATENCION INTEGRAL ESPECIALIZADA DEL PACIENTE DE TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOIETICOS

11.9. PARÁMETROS DE LABORATORIO ESPECIALES

11.9.1. Quimerismo de células después del trasplante

El porcentaje de las células del donante presentes en la sangre periférica en los Días 28, 56, 63, 84 ó (100 – 120), mes 6, 9 y 12 pos trasplante, y en la médula ósea en los Días 28 y 100 de pacientes con neoplasias hematológicas.

11.9.2. Fenotipo de células inmunes (Análisis en Laboratorio con BPM)

El fenotipado de células inmunes se realizará en el laboratorio con BPM central (Apéndice 7).

Se procurará evaluar el fenotipo de las células inmunes de T, B, NK y el subconjunto de células T (T reg) reguladoras será analizado mediante el recuento de células de:

- CD3+, CD4+, CD8+,
- CD3+CD56+, CD3+TCR α / β +,
- células T CD3+TCR γ / δ +,
- CD4 ingenuo+TCR α / β +,
- CD4 de memoria+TCR α / β +,
- ingenuo CD8+TCR α / β +, CD8 de memoria+TCR α / β +,
- DN TCR α / β +,
- RCT Vd2+TCR γ / δ +,
- RCT Vd2–TCR γ / δ +,
- Tregs ingenuo,
- Tregs de "memoria", Además: células B, monocitos, células NK, neutrófilos, eosinófilos.

Se realizará en los Días posteriores al Prendimiento, 28, 63, 100 y en los Meses 6, 9 y 12 pos-trasplante.

11.9.3. Reconstitución de sistema inmune.

Como parte de estudio de evaluación del sistema inmune

- Reconstitución del repertorio de T V beta mediante la espectrotipificación del RCT V beta (análisis de RCP) en los Días 28, 63 y 100 postrasplante.

Noviembre del 2016

Código: GP 001 / INSSN SB -
SUAIEPTPH-V 001/

Página 81 de 105





PERÚ

Ministerio
de SaludInstituto de Gestión
de Servicios de SaludInstituto Nacional de Salud
del Niño – San Borja

GUÍA DE PROCEDIMIENTO DE TRASPLANTE EMPARENTADO CON INCOMPATIBILIDADES Y HAPLOIDENTICO POR SELECCIÓN DE COLUMNA ELECTROMAGNETICAS
SUBUNIDAD DE ATENCIÓN INTEGRAL ESPECIALIZADA DEL PACIENTE DE TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOIETICOS

- Reconstitución del repertorio T Vgamma/delta mediante la espectrotipificación RCT V gamma/delta en los Días 28, 63 y 100 postrasplante.
- Función del timo mediante el análisis TREC (análisis de RCP), de las muestras recolectadas en los Días 28, 63 y 100 postrasplante.
- Genotipado KIR del donante y el receptor de la muestra al inicio del estudio.
- Reconstitución del repertorio de células NK expresando KIR mediante análisis por FACS, de las muestras recolectadas en los Días 28, 63 y 100 postrasplante.
- Análisis de la actividad de las células T mediante el análisis por células T específicas reactivas contra los virus CMV, VEB y ADV y mediante el análisis de la estimulación y proliferación de las células T, de las muestras recolectadas en los Días 28, 63 y 100 postrasplante.
- Análisis de actividad de la célula NK, de las muestras recolectadas en los Días 28, 63 y 100 postrasplante.

El presente programa de Trasplante es abierto, prospectivo y se busca resolver el problema de carencia de donantes para el programa de que evalúa los efectos del injerto de células progenitoras hematopoyéticas depletado de células TCR α/β y CD 19, FEC-G movilizadas de donantes en el tratamiento de pacientes adultos y pediátricos que sufren de enfermedades neoplásicas hematológicas o no hematológicas con un alto riesgo de recidiva y con una indicación para el trasplante de CMSP. Los pacientes recibirán los injertos TCR α/β y CD 19 con depleción de PSBC como transfusión de células madre.

Noviembre del 2016	Código: GP 001 / INSSN SB - SUAIEPTPH-V 001/	Página 82 de 105
--------------------	---	------------------





PERÚ

Ministerio
de SaludInstituto de Gestión
de Servicios de SaludInstituto Nacional de Salud
del Niño – San Borja

GUÍA DE PROCEDIMIENTO DE TRASPLANTE EMPARENTADO CON INCOMPATIBILIDADES Y HAPLOIDENTICO POR SELECCIÓN DE COLUMNA ELECTROMAGNETICAS
SUBUNIDAD DE ATENCION INTEGRAL ESPECIALIZADA DEL PACIENTE DE TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOIETICOS

X AUTORES. FECHA Y LUGAR

Ejecutor Responsable:

Dr. Sergio Antonio Murillo Vizcarra, Médico Hematólogo Adulto y Pediátrico,. Jefe del Departamento de Hematología y trasplante de Progenitores Hematopoyéticos del Instituto de Salud del Niño sede San Borja. Lima, San Borja Noviembre del 2016

Este protocolo de Tratamiento con trasplante Haploidentico mediante la depleción de células hematopoyéticas TCR α/β y CD 19, tiene una vigencia de 2 años iniciales a evaluar resultados obtenidos y ha sido elaborado en Noviembre del 2016.

Para su elaboración se empleó el protocolo base Alemán:

“Estudio de seguridad y factibilidad multicentro de fase I/II de trasplante haploidenticos de células progenitoras hematopoyéticas en niños y adultos con depleción de células TCR alpha/beta y de CD 19, mediante el empleo del equipo TCR α/β CliniMACS. Haplo2010”. Que fuera revizado y actualizado en 2011 y 2015.

Para su empleo se solicitó permiso y autorización a los responsables de dicho protocolo de tratamiento, habiéndose dado el consentimiento respectivo para su uso vía correo electrónico.

Son responsables del protocolo Alemán:

- Dr. Sandra Karitzky, Clinical Trial Manager TCRab-Haplo2010. Clinical Development Operations, Miltenyi Biotec GmbH, Friedrich-Ebert-Straße 6851429 Bergisch Gladbach, Germany
Tel: +49 2204 8306 6560. Mobil: +49 151 17151 728. Fax: +49 2204 8306 6699, sandrak@miltenyibiotec.de ; www.miltenyibiotec.com
- Coordinador de Investigadores: **Prof. Rupert Handgretinger, MD.** Hospital de Niños de la Universidad de Tübingen. Clínica de la Universidad de Tübingen. Hoppe-Seyler-Str. 172076 Tübingen, Alemania. Teléfono: +49 (0)7071 298-4744, Fax: +49 (0)7071 29-3966. Correo electrónico: rupert.handgretinger@med.uni-tuebingen.de

Noviembre del 2016

Código: GP 001 / INSSN SB -
SUAIEPTPH-V 001/

Página 83 de 105





PERÚ

Ministerio
de SaludInstituto de Gestión
de Servicios de SaludInstituto Nacional de Salud
del Niño – San Borja

GUÍA DE PROCEDIMIENTO DE TRASPLANTE EMPARENTADO CON INCOMPATIBILIDADES Y HAPLOIDENTICO POR SELECCIÓN DE COLUMNA ELECTROMAGNETICAS
SUBUNIDAD DE ATENCIÓN INTEGRAL ESPECIALIZADA DEL PACIENTE DE TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOIÉTICOS

- **Investigador Líder (pacientes adultos) Prof. Wolfgang Bethge, MD, PhD.** Clínica de la Universidad de Tübingen II (Departamento de Hematología, Oncología, Inmunología y Reumatología).
- **Investigador Líder (niños) Prof. Peter Lang, MD, PhD.** Hospital de Niños de la Universidad de Tübingen. Clínica de la Universidad de Tübingen (Departamento 1)

Se han agregado elementos nuevos, en relación a estudios recientes, (posteriores a la elaboración del protocolo Alemán), cuyos conceptos y metodología se han agregado a la presente Guía.

Así mismo los Acondicionamientos han sido modificados y ampliados a patologías específicas dados los buenos resultados reportados en la literatura mundial y a la necesidad de emplearlo en nuestro medio para las patologías de mayor incidencia a nivel nacional y que requieren para su curación de un Trasplante de Progenitores Hematopoiéticos y al no contar con un hermano donante totalmente compatible no tendrían otra posibilidad de curación.

viembre del 2016

Código: GP 001 / INSSN SB -
SUAIEPTPH-V 001/

Página 84 de 105





PERÚ

Ministerio
de SaludInstituto de Gestión
de Servicios de SaludInstituto Nacional de Salud
del Niño – San Borja

GUIA DE PROCEDIMIENTO DE TRASPLANTE EMPARENTADO CON INCOMPATIBILIDADES Y HAPLOIDENTICO POR SELECCIÓN DE COLUMNA ELECTROMAGNETICAS
SUBUNIDAD DE ATENCION INTEGRAL ESPECIALIZADA DEL PACIENTE DE TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOIETICOS

XI REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Al-Ghonaum A: Stem cell transplantation for primary immunodeficiencies: King Faisal Specialist Hospital experience 1993 to 2006. Bone Marrow Transplantation (2008) 42:S53–S56
2. Aldenhoven M, Boelens JJ, de Koenig TJ: The clinical outcome of Hurler syndrome after stem cell transplantation. Biol Blood Marrow Transplant (2008) 14(5):485–498
3. Anasetti C, Beatty PG, Storb R et al.: Effect of HLA incompatibility on graft-versus-host disease, relapse, and survival after marrow transplantation for patients with leukemia or lymphoma. Hum Immunol (1990) 29:79–91
4. Aversa F, Tabilio A, Terenzi A et al.: Successful engraftment of T-cell-depleted haploidentical 'three-loci' incompatible transplants in leukemia patients by addition of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor-mobilized peripheral blood progenitor cells to bone marrow inoculum. Blood (1994) 84:3948–3955
5. Aversa F, Tabilio A, Velardi A et al.: Treatment of high-risk acute leukemia with T-cell-depleted stem cells from related donors with one fully mismatched HLA haplotype. N Engl J Med (1998) 339:1186–1193
6. Aversa F, Terenzi A, Tabilio A et al.: Full haplotype-mismatched hematopoietic stem-cell transplantation: a phase II study in patients with acute leukemia at high risk of relapse. J Clin Oncol (2005) 23:3447–3454
7. Bachar-Lustig E, Rachamim N, Li HW, Lan F, Reisner Y: Megadose of T cell-depleted bone marrow overcomes MHC barriers in sublethally irradiated mice. Nat Med (1995) 1:1268–1273
8. Baldomero H, Gratwohl M, Gratwohl A et al.: The EBMT activity survey 2009: trends over the past 5 years. Bone Marrow Transplantation (2011) 46:485–501

Noviembre del 2016

Código: GP 001 / INSSN SB -
SUAIEPTPH-V 001/

Página 85 de 105





PERÚ

Ministerio
de SaludInstituto de Gestión
de Servicios de SaludInstituto Nacional de Salud
del Niño – San Borja

GUÍA DE PROCEDIMIENTO DE TRASPLANTE EMPARENTADO CON INCOMPATIBILIDADES Y HAPLOIDENTICO POR SELECCIÓN DE COLUMNA ELECTROMAGNETICAS
SUBUNIDAD DE ATENCION INTEGRAL ESPECIALIZADA DEL PACIENTE DE TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOIETICOS

9. Barfield RC, Otto M, Houston J et al.: A one-step large-scale method for T- and B-cell depletion of mobilized PBSC for allogeneic transplantation. *Cytotherapy* (2004) 6:1–6
10. Barrett D, Fish JD, Grupp SA: Autologous and allogeneic cellular therapies for high-risk pediatric solid tumors. *Ped Clin North Am* (2010) 57(1):47–66
11. Beetz S, Marischen L, Kabelitz D, Wesch D: Human gamma delta T cells: candidates for the development of immunotherapeutic strategies. *Immunologic Research* (2007) 37(2):97–111
12. Benaim E, Hale G, Horwitz E et al.: Rapid engraftment after reduced intensity conditioning (RIC) and transplantation of T-cell depleted large numbers of CD34+ stem and CD56+ natural killer (NK) cells obtained from mobilized haploidentical donors [abstract]. *Blood* (2003) 102:669a
13. Bethge WA, Haegeler M, Faul C et al.: Haploidentical allogeneic hematopoietic cell transplantation in adults with reduced-intensity conditioning and CD3/CD19 depletion: fast engraftment and low toxicity. *Exp Hematol* (2006) 34:1746–1752
14. Bethge WA, Faul C, Bornhäuser M et al.: Haploidentical allogeneic hematopoietic cell transplantation in adults using CD3/CD19 depletion and reduced intensity conditioning: an update. *Blood Cells Mol Dis* (2008) 40(1):13–19
15. Blazar BR, Taylor PA, Bluestone JA, Valleria DA: Murine $\gamma\delta$ T-cells affect alloengraftment via the recognition of nonclassical major histocompatibility complex class Ib antigens. *Blood* (1996) 109:2646–2656
16. Blume KG, Forman SJ, Appelbaum FR: Thomas' Hematopoietic Cell Transplantation. 3rd ed. Malden, Massachusetts: Blackwell Publishing (2004)
17. BMT CTN (Blood and Marrow Transplant Clinical Trials Network): Technical Manual of Procedures, Version 2.0 dated September 16, 2005.
18. Bonneville M, Scotet E: $V\gamma 9V\delta 2$ T cells: promising new leads for immunotherapy of infections and tumors. *Curr Opin Immunol* (2006) 18:1–8

Noviembre del 2016	Código: GP 001 / INSSN SB - SUAIEPTPH-V 001/	Página 86 de 105
--------------------	---	------------------





PERÚ

Ministerio
de SaludInstituto de Gestión
de Servicios de SaludInstituto Nacional de Salud
del Niño – San Borja

GUIA DE PROCEDIMIENTO DE TRASPLANTE EMPARENTADO CON INCOMPATIBILIDADES Y HAPLOIDENTICO POR SELECCIÓN DE COLUMNA ELECTROMAGNETICAS
SUBUNIDAD DE ATENCION INTEGRAL ESPECIALIZADA DEL PACIENTE DE TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOIETICOS

19. Bornhauser M, Thiede C, Brendel C et al.: Stable engraftment after megadose blood stem cell transplantation across the HLA barrier: the case for natural killer cells as graft-facilitating cells. Transplantation (1999) 68:87–88
1. Miltenyi Biotec GmbH Clinical Study Protocol M2011-238; EudraCT No. 2011-005562-38 TCRalpha/beta-Haplo2010 Final 7.0 93 of 111 21. May 2015
20. Chaleff S, Otto M, Barfield RC et al.: A large-scale method for the selective depletion of alphabeta T lymphocytes from PBSC for allogeneic transplantation. Cytotherapy (2007) 9(8):746–754
21. Chen X, Hale GA, Barfield R et al.: Rapid immune reconstitution after a reduced-intensity conditioning regimen and a CD3-depleted haploidentical stem cell graft for paediatric refractory haematological malignancies. Br J Haematol (2006) 135:524–532
22. Ciceri F, Labopin M, Aversa F et al.; Acute Leukemia Working Party (ALWP) of European Blood and Marrow Transplant (EBMT) Group: A survey of fully haploidentical hematopoietic stem cell transplantation in adults with high-risk acute leukemia: a risk factor analysis of outcomes for patients in remission at transplantation. Blood (2008) 112(9):3574–3581
23. Ciurea SO, Saliba R, Rondon G et al.: Reduced-intensity conditioning using fludarabine, melphalan and thiotepa for adult patients undergoing haploidentical SCT. Bone Marrow Transplant (2010) 45(3):429–436
24. Cook M, Briggs D, Craddock C et al.: Donor KIR genotype has a major influence on the rate of cytomegalovirus reactivation following T-cell replete stem cell transplantation. Blood (2005) 107:1230–1232
25. Cooper N, Rao K, Goulden N, Webb D, Amrolia P, Veys P: The use of reduced-intensity stem cell transplantation in haemophagocytic lymphohistiocytosis and Langerhans cell histiocytosis. Bone Marrow Transplantation (2008) 42:S47–S50
26. Ditschkowski M, Trensche R, Kummer G, Elmaagacli AH, Beelen DW: Allogeneic CD34-enriched peripheral blood stem cell transplantation in a patient with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. Bone Marrow Transplantation (2003) 32:633–635

Noviembre del 2016

Código: GP 001 / INSSN SB -
SUAIEPTPH-V 9017

Página 87 de 105





PERÚ

Ministerio
de SaludInstituto de Gestión
de Servicios de SaludInstituto Nacional de Salud
del Niño – San Borja

GUÍA DE PROCEDIMIENTO DE TRASPLANTE EMPARENTADO CON INCOMPATIBILIDADES Y HAPLOIDENTICO POR SELECCIÓN DE COLUMNA ELECTROMAGNETICAS
SUBUNIDAD DE ATENCION INTEGRAL ESPECIALIZADA DEL PACIENTE DE TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOIETICOS

27. Drobyski WR, Majewski D, Hanson G: Graft facilitating doses of ex vivo activated $\gamma\delta$ T-cells do not cause lethal murine GvHD. Biol Blood Marrow Transplant (1999) 5:222–230
28. Federmann B, Bornhauser M, Beelen DW et al.: Haploidentical allogeneic hematopoietic cell transplantation in adults using reduced intensity conditioning and CD3/CD19 depleted grafts: Interim analysis of a phase I/II study. Blood: ASH Annual Meeting Abstract (2009) 112:1962
29. Federmann B, Bornhauser M, Kordelas L et al.: Results of a phase II study of haploidentical hematopoietic cell transplantation (HHCT) in adults using reduced intensity conditioning and CD3/CD19 depleted grafts: clinical outcome and immune reconstitution. Blood: ASH Annual Meeting Abstract (2009) 114:1203
30. Fugier-Vivier IJ, Rezzoug F, Huang Y et al.: Plasmacytoid precursor dendritic cells facilitate allogeneic hematopoietic stem cell engraftment. J Exp Med (2005) 201:373–383
31. Glucksberg H, Storb R, Fifer A et al.: Clinical manifestations of graft-versus-host disease in human recipients of marrow from HLA-matched sibling donors. Transplantation (1974) 18:295–304
32. Godder KT, Henslee-Downey PJ, Mehta J, Park BS, Chiang K-Y, Abhyankar S, Lamb LS: Long term disease-free survival in acute leukemia patients recovering with increased $\gamma\delta$ T-cells after partially mismatched related donor bone marrow transplantation. BMT (2007) 39(12):751-757
33. Gottschalk S, Rooney CM, Heslop HE: Post-transplant lymphoproliferative disorder. Ann Rev Med (2005) 56:29–44
34. Gratwohl A, Baldomero H, Demirer T et al.: Hematopoietic stem cell transplantation for solid tumors in Europe. Ann Oncol (2004) 15:653–660
35. Greinix HT, Loddenkemper C, Pavletic SZ et al.: Diagnosis and Staging of chronic graft-versus-host disease in the clinical practice. Biol Blood Marr Transplant (2011) 17(2):167–175
36. Grimes HL, Schanie CL, Huang Y et al.: Graft facilitating cells are derived from hematopoietic stem cells and functionally require CD3, but are distinct from T lymphocytes. Exp Hematol (2004) 32:946–954

Noviembre del 2016	Código: GP 001 / INSSN SB - SUAIEPTPH-V 001/	Página 88 de 105
--------------------	---	------------------





PERÚ

Ministerio
de SaludInstituto de Gestión
de Servicios de SaludInstituto Nacional de Salud
del Niño – San Borja

GUIA DE PROCEDIMIENTO DE TRASPLANTE EMPARENTADO CON INCOMPATIBILIDADES Y HAPLOIDENTICO POR SELECCIÓN DE COLUMNA ELECTROMAGNETICAS
SUBUNIDAD DE ATENCION INTEGRAL ESPECIALIZADA DEL PACIENTE DE TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOIETICOS

37. Gur H, Krauthgamer R, Berrebi A et al.: Tolerance induction by megadose hematopoietic progenitor cells: expansion of veto cells by short-term culture of purified human CD34(+) cells. Blood (2002) 99:4174–4181
2. Miltenyi Biotec GmbH Clinical Study Protocol M2011-238; EudraCT No. 2011-005562-38 TCRalpha/beta-Haplo2010 Final 7.0 94 of 111 21. May 2015
38. Gur H, Krauthgamer R, Bachar-Lustig E et al.: Immune regulatory activity of CD34+ progenitor cells: evidence for a deletion-based mechanism mediated by TNF- α . Blood (2005) 105:2585–2593
39. Hale G, Kimberly K, Lovins R et al.: CD3 depleted hematopoietic peripheral blood stem cell grafts in children with refractory hematologic malignancies undergoing transplantation from mismatched related donors [abstract]. Blood (2005) 106
40. Handgretinger R, Lang P: The history and future prospective of haplo-identical stem cell transplantation. Cytotherapy (2008) 10(5):443–451
41. Handgretinger R, Schumm M, Lang P et al.: Transplantation of megadoses of purified haploidentical stem cells. Ann N Y Acad Sci (1999) 872:351–361
42. Handgretinger R, Klingebiel T, Lang P et al.: Megadose transplantation of purified peripheral blood CD34(+) progenitor cells from HLA-mismatched parental donors in children. Bone Marrow Transplant (2001) 27(8):777–783
43. Handgretinger R, Lang P, Feuchtinger TF et al.: Transplantation of TCR $\alpha\beta$ /CD19 depleted stem cells from haploidentical donors: Robust engraftment and rapid immune reconstitution in children with high risk leukemia. 53rd ASH Annual Meeting and Exposition, December 2011, Abstract 1005
44. Iguchi A, Kawamura N; Kobayashi R et al.: Successful reduced-intensity SCT from unrelated cord blood in three patients with X-linked SCID. Bone Marrow Transplantation (2011) January 24, advance online publication
45. Jacquet EG, Schanie CL, Fugier-Vivier I, Willer SS, Ildstad ST: Facilitating cells as a venue to establish mixed chimerism and tolerance. Pediatr Transplant (2003) 7:348–357

Noviembre del 2016

Código: GP 001 / INSSN SB -
SUAIEPTPH-V-001

Página 89 de 105





PERÚ

Ministerio
de SaludInstituto de Gestión
de Servicios de SaludInstituto Nacional de Salud
del Niño – San Borja

GUÍA DE PROCEDIMIENTO DE TRASPLANTE EMPARENTADO CON INCOMPATIBILIDADES Y HAPLOIDENTICO POR SELECCIÓN DE COLUMNA ELECTROMAGNETICAS
SUBUNIDAD DE ATENCION INTEGRAL ESPECIALIZADA DEL PACIENTE DE TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOIETICOS

46. Kanold J, Paillard C, Tchirkov A et al.: Allogeneic or haploidentical HSCT for refractory or relapsed solid tumors in children: toward a Neuroblastoma model. Bone Marrow Transplantation (2008) 42:S25–S30
47. Karnofsky DA, Burchenal JH: The clinical evaluation of chemotherapeutic agents in cancer. In: MacLeod CM (ed.): Evaluation of chemotherapeutic agents. Columbia Univ Press (1949) 196
48. Klingebiel T, Cornish J, Labopin M et al.; Pediatric Diseases and Acute Leukemia Working Parties of the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT): Results and factors influencing outcome after fully haploidentical hematopoietic stem cell transplantation in children with very high-risk acute lymphoblastic leukemia: impact of center size: an analysis on behalf of the Acute Leukemia and Pediatric Disease Working Parties of the European Blood and Marrow Transplant group. Blood (2010) 115(17):3437–3446
49. Lamb LS Jr, Lopez RD: Gammadelta Tcells: a new frontier for immunotherapy? Biol Blood Marrow Transplant (2005) 11(3)
50. Lang P, Bader P, Schumm M et al.: Transplantation of a combination of CD133+ and CD34+ selected progenitor cells from alternative donors. Br J Haematol (2004) 124:72–79
51. Lang P, Schumm M, Teltschik H-M, Feuchtinger T, Pfeiffer M, Schilbach K, Handgretinger R: First clinical results with a-b+ T-cell depleted haplo-identical stem cells in children. Bone Marrow Transplantation (2011) 46:S135–S136 (P559)
52. Lansky SB, List MA, Lansky LL, Ritter-Sterr C, Miller DR: The measurement of performance in childhood cancer patients. Cancer (1987) 60(7):1651–1656
53. Ljungman P, Urbano-Ispizua A, Cavazzana-Calvo M et al.: Allogeneic and autologous transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: definitions and current practice in Europe. Bone Marrow Transplantation (2006) 37:439–449
54. Mancía G, De Backer G, Dominiczak A et al.; The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC): 2007 Guidelines for the

Noviembre del 2016	Código: GP 001 / INSSN SB - SUAIEPTPH-V 001/	Página 90 de 105
--------------------	---	------------------





PERÚ

Ministerio
de SaludInstituto de Gestión
de Servicios de SaludInstituto Nacional de Salud
del Niño – San Borja

GUÍA DE PROCEDIMIENTO DE TRASPLANTE EMPARENTADO CON INCOMPATIBILIDADES Y HAPLOIDENTICO POR SELECCIÓN DE COLUMNA ELECTROMAGNETICAS
SUBUNIDAD DE ATENCIÓN INTEGRAL ESPECIALIZADA DEL PACIENTE DE TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOIÉTICOS

- management of arterial hypertension. *Journal of Hypertension*, (2007) 25:1105–1187
55. Martin PJ: Overview of Marrow Transplantation Immunology. In: Blume KG, Forman SJ, Appelbaum FR (eds): *Thomas' Hematopoietic cell transplantation*. Malden MA, Blackwell Science Inc. (2004) 16–30
 3. Miltenyi Biotec GmbH Clinical Study Protocol M2011-238; EudraCT No. 2011-005562-38 TCRalpha/beta-Haplo2010 Final 7.0 95 of 111 21. May 2015
 56. Meyers G, Maziarz RT: Is it time for a change? The case of early application of unrelated allo-SCT for severe aplastic anemia. *Bone Marrow Transplantation* (2010) 45(10):1479–1488
 57. Morrison BE, Park SJ, Mooney JM, Mehrad B: Chemokine-mediated recruitment of NK cells is a critical host defense mechanism in invasive aspergillosis. *J Clin Invest* (2003) 112:1862–1870
 58. Nguyen S, Dhedin N, Vernant JP et al.: NK-cell reconstitution after haploidentical hematopoietic stem-cell transplantations: immaturity of NK cells and inhibitory effect of NKG2A override GvL effect. *Blood* (2005) 105:4135–4142
 59. Peinemann F, Grouven U, Kröger N, Pittler M, Zschorlich B, Lange S: Unrelated donor stem cell transplantation in acquired severe aplastic anemia: a systematic review. *Haematologica* (2009) 94:1732–1742
 60. Rabin R, de Charro F: EQ-D5: a measure of health status from the EuroQol Group. *Annals of Medicine* (2001) 33(5):337–343
 61. Rihani R, Barbar M, Fagih N: Unrelated cord blood transplantation can restore hematologic and immunologic functions in patients with Chediak-Higashi syndrome. *Pediatr Transplant* (2011) Mar 30, epub ahead of print
 62. Ruggeri L, Capanni M, Casucci M et al.: Role of natural killer cell alloreactivity in HLA-mismatched hematopoietic stem cell transplantation. *Blood* (1999) 94:333–339
 63. Ruggeri L, Capanni M, Urbani E et al.: Effectiveness of donor natural killer cell alloreactivity in mismatched hematopoietic transplants. *Science* (2002) 295:2097–2100

Noviembre del 2016

Código: GP 001 / INSSN SB -
SUAIEPTPH-V 001

Página 91 de 105





PERÚ

Ministerio
de SaludInstituto de Gestión
de Servicios de SaludInstituto Nacional de Salud
del Niño – San Borja

GUÍA DE PROCEDIMIENTO DE TRASPLANTE EMPARENTADO CON INCOMPATIBILIDADES Y HAPLOIDENTICO POR SELECCIÓN DE COLUMNA ELECTROMAGNETICAS
SUBUNIDAD DE ATENCION INTEGRAL ESPECIALIZADA DEL PACIENTE DE TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOIETICOS

64. Ruggeri L, Mancusi A, Capanni M et al.: Donor natural killer cell allorecognition of missing self in haploidentical hematopoietic transplantation for acute myeloid leukemia: challenging its predictive value. *Blood* (2007) 110:433–440
65. Sakayama K, Tauchi H, Sugawara Y et al.: A complete remission of sclerosing rhabdomyosarcoma with multiple lung and bone metastases treated with multi-agent chemotherapy and peripheral blood stem cell transplantation (PBSCT): A case report. *Anticancer Research* (2008) 28:2361–2368
66. Sauer M, Meissner B, Fuchs D et al.: Allogeneic blood SCT for children with Hurler's syndrome: results from the German multicenter approach MPS-HCT 2005. *Bone Marrow Transplantation* (2009) 43:375–381
67. Schmidt AH, Mengling T, Pingel J, Rall G, Ehninger G: Follow-up of 12,559 unrelated donors of peripheral blood stem cells or bone marrow. 53rd ASH Annual Meeting and Exposition, Abstract 365 (2011)
68. Schumm M, Lang P, Taylor G et al.: Isolation of highly purified autologous and allogeneic peripheral CD34+ cells using the CliniMACS device. *J Hematother* (1999) 8:209–218
69. Schumm M, Feuchtinger T, Pfeiffer M et al.: Flow cytometry with anti HLA-antibodies: a simple but highly sensitive method for monitoring chimerism and minimal residual disease after HLA-mismatched stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* (2007) 39:767–773
70. Schumm M, Lang P, Bethge W, Vogel W, Faul C, Feuchtinger T, Pfeiffer M, Handgretinger R: Depletion of TcRab+ and CD19-positive cells from leukapheresis products with the CliniMACS device. *Bone Marrow Transplantation* (2011) 46:S339–S340 (P1093)
71. Soni S: Allogeneic stem cell transplantation for genetic disorders. *J Ky Med Assoc* (2007) 105(1):12–16
72. Sorror ML, Giralt S, Sandmaier BM et al.: Hematopoietic cell transplantation-specific comorbidity index as an outcome predictor for patients with acute myeloid leukemia in first remission: combined FHCRC and MDACC experiences. *Blood* (2007) 110:4606–4613

Noviembre del 2016	Código: GP 001 / INSSN SB - SUAIEPTPH-V 001/	Página 92 de 105
--------------------	---	------------------





PERÚ

Ministerio
de SaludInstituto de Gestión
de Servicios de SaludInstituto Nacional de Salud
del Niño – San Borja

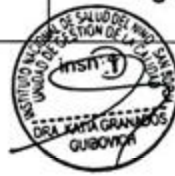
GUÍA DE PROCEDIMIENTO DE TRASPLANTE EMPARENTADO CON INCOMPATIBILIDADES Y HAPLOIDENTICO POR SELECCIÓN DE COLUMNA ELECTROMAGNETICAS
SUBUNIDAD DE ATENCION INTEGRAL ESPECIALIZADA DEL PACIENTE DE TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOIETICOS

73. Tanaka J, Imamura M, Kasai M, Asaka M, Torok-Storb B: The role of accessory cells in allogeneic peripheral blood stem cell transplantation. *Int J Hematol* (1999) 69:70–74
74. Turbeville S, Nicely H, Rizzo JD et al.: Clinical outcomes following hematopoietic stem cell transplantation for the treatment of mucopolysaccharidosis IV. *Mol Genet Metab* (2011) 102(2):111–115
4. Miltenyi Biotec GmbH Clinical Study Protocol M2011-238; EudraCT No. 2011-005562-38 TCRalpha/beta-Haplo2010 Final 7.0 96 of 111 21. May 2015
75. Viey E, Fromont G, Escudier B, Morel Y, Da Rocha S, Chouaib S, Caignard A: Phosphostim-activated $\gamma\delta$ T-cells kill autologous metastatic renal cell carcinoma. *J Immunol* (2005) 174:1338–1347
76. Walker I, Shehata N, Cantin G et al.: Canadian multicenter pilot trial of haploidentical donor transplantation. *Blood Cells Mol Dis* (2004) 33:222–226
77. Zanjani ED, Almeida-Porada G, Livingston AG, Zeng H, Ogawa M: Reversible expression of CD34 by adult human bone marrow long-term engrafting hematopoietic stem cells. *Exp Hematol* (2003) 31:406–412
78. Transfusionsgesetz in der Fassung der Bekanntmachung vom 28. August 2007 (BGBl. I S: 2169), das durch Artikel 12 des Gesetzes vom 17. Juli 2009 (BGBl. I S. 1990) geändert worden ist
79. Wolff D, Schleuning M, von Harsdorf S, et al.: Consensus conference on clinical practice in chronic GVHD: second-line treatment of chronic graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant* 2011; 17: 1–17.

Noviembre del 2016

Código: GP 001 / INSSN SB -
SUAIEPTPH-V 001/

Página 93 de 105





PERÚ

Ministerio
de SaludInstituto de Gestión
de Servicios de SaludInstituto Nacional de Salud
del Niño – San Borja

GUÍA DE PROCEDIMIENTO DE TRASPLANTE EMPARENTADO CON INCOMPATIBILIDADES Y HAPLOIDENTICO POR SELECCIÓN DE COLUMNA ELECTROMAGNETICAS
SUBUNIDAD DE ATENCIÓN INTEGRAL ESPECIALIZADA DEL PACIENTE DE TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOIETICOS

XII. ANEXOS

No. Título(s)

1. Apéndice 1 Criterios para la gradación de Glucksberg de la EICH aguda
2. Apéndice 2 Gradación de la EICH crónica
3. Apéndice 3 Escalas de rendimiento de Karnofsky / Lansky
4. Apéndice 4 Índice de comorbilidad de Sorror

Apéndice 1: Criterios para la gradación de Glucksberg de la EICH aguda

Estratificación y graduación de EICH aguda de acuerdo con los Criterios de Glucksberg [31]:

Etapas	Piel	Hígado	Intestino
1	sarpullido <25% superficie corporal	bilirrubina 35-50 μ M/L	diarrea >500 mL/d to <1 L/día
2	sarpullido 25-50% superficie corporal	bilirrubina 51-100 μ M/L	diarrea/d 1-1.5 L/día
3	eritema generalizado	bilirrubina 101-250 μ M/L	diarrea >1.5 L/día
4	eritema generalizado con formación bullosa y descamación	bilirrubina >250 μ M/L	Dolor abdominal grave con o sin obstrucción intestinal

Grado	Piel etapa	Hígado etapa	Intestino etapa	Desempeño clínico	Comentarios
I	1-2	0	0	sin disminución	
II	1-3	1	1	disminución leve	Intestino o hígado etapa 1 o ambos
III	2-3	2-3	2-3	disminución marcada	Intestino o hígado etapa 2-3 o ambos
IV	2-4	2-4	2-4	disminución extrema	

Noviembre del 2016	Código: GP 001 / INSSN SB - SUAIEPTPH-V 001/	Página 94 de 105
--------------------	--	------------------





PERÚ

Ministerio
de SaludInstituto de Gestión
de Servicios de SaludInstituto Nacional de Salud
del Niño – San Borja

GUÍA DE PROCEDIMIENTO DE TRASPLANTE EMPARENTADO CON INCOMPATIBILIDADES Y HAPLOIDENTICO POR SELECCIÓN DE COLUMNA ELECTROMAGNETICAS
SUBUNIDAD DE ATENCION INTEGRAL ESPECIALIZADA DEL PACIENTE DE TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOIETICOS

Apéndice 2: Graduación de la EICH crónica

(EICH crónica Graduación de acuerdo con Greinix et al. [35])

1. Clasificación al momento de la Presentación Inicial

Esta clasificación permitirá al diagnóstico, la identificación del grupo de pacientes que requerirán tratamiento de inmunosupresión.

El tratamiento a largo plazo con la inmunosupresión está indicado en pacientes con:

- EICH crónico extenso al diagnóstico clínico, y
- EICH crónico limitada y de alto riesgo (es decir, recuento plaquetario <100.000 o esteroides en curso).

ENFERMEDAD DEL INJERTO CONTRA HOSPEDERO CRONICA (EICHc) LIMITADA. DIAGNÓSTICO CLÍNICO

1. Anomalías orales consistentes con EICHc, una biopsia de piel o labios positiva y ninguna otra manifestación de EICHc.
2. Alteraciones leves de las pruebas hepáticas:
 - a. Fosfatasa alcalina ≤ 2 veces el límite superior de lo normal,
 - b. AST o ALT ≤ 3 veces el límite superior.
 - c. Bilirrubina total de ≤ 1.6 mg / 100 ml.

Con biopsia de piel o labios positiva, y ninguna otra manifestación de EICHc

3. Menos de 6 placas papuloescamosas o erupciones en la piel o despigmentación limitada ($<20\%$ de la superficie corporal), biopsia de piel positiva, y ninguna otra manifestación de EICHc
4. Sequedad ocular (prueba de Schirmer ≤ 5 mm), biopsia de piel o labios positiva, y ninguna otra manifestación de EICHc
5. Anomalías vaginales o vulvares con biopsia positiva, y ninguna otra manifestación de la EICHc

Noviembre del 2016

Código: GP 001 / INSSN SB -
SUAIEPTPH-V-001/

Página 95 de 105





PERÚ

Ministerio
de SaludInstituto de Gestión
de Servicios de SaludInstituto Nacional de Salud
del Niño – San Borja

GUÍA DE PROCEDIMIENTO DE TRASPLANTE EMPARENTADO CON INCOMPATIBILIDADES Y HAPLOIDENTICO POR SELECCIÓN DE COLUMNA ELECTROMAGNETICAS
SUBUNIDAD DE ATENCIÓN INTEGRAL ESPECIALIZADA DEL PACIENTE DE TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOIETICOS

ENFERMEDAD DEL INJERTO CONTRA HOSPEDERO CRONICA (EICHc) **EXTENSO. DIAGNÓSTICO CLÍNICO**

1. La participación de dos o más órganos con síntomas o signos de EICHc, con la documentación de la biopsia de EICHc en cualquier órgano, > 15% de pérdida de peso corporal al diagnóstico no debida a otras causas
2. Participación más amplia de la piel que la definida para la EICHc limitada de diagnóstico clínico, confirmado por biopsia
3. La esclerodermia o morfea.
4. La onicólisis u onicodistrofia que se crea que representa EICHc, + la documentación de EICHc en cualquier órgano.
5. Disminución de la amplitud de movimiento en la extensión de la muñeca o el tobillo debido a una fascitis causada por la EICHc
6. Las contracturas que se cree que representan la EICHc.
7. La bronquiolitis obliterante que no se deba a otras causa.
8. Biopsia hepática positiva; pruebas de función hepática anormales que no se deba a otras causas con fosfatasa alcalina > 2 veces el límite superior de lo normal, AST o ALT > 3 veces el límite superior de lo normal, o bilirrubina total > 1,6, y la documentación de la EICHc en cualquier órgano
9. Biopsia positiva del tracto gastrointestinal superior o inferior

Noviembre del 2016

Código: GP 001 / INSSN SB -
SUAIEPTPH-V 001/

Página 96 de 105





PERÚ

Ministerio
de SaludInstituto de Gestión
de Servicios de SaludInstituto Nacional de Salud
del Niño – San Borja

GUIA DE PROCEDIMIENTO DE TRASPLANTE EMPARENTADO CON INCOMPATIBILIDADES Y HAPLOIDENTICO POR SELECCIÓN DE COLUMNA ELECTROMAGNETICAS
SUBUNIDAD DE ATENCION INTEGRAL ESPECIALIZADA DEL PACIENTE DE TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOIETICOS

2. MANIFESTACIONES DE EICH CRÓNICA (DEFINICIONES DE SIGNOS Y SÍNTOMAS)

En todos los casos, tienen que descartarse otras causas como infecciones o reacciones a fármacos.

Un puntaje clínico de la escala de rendimiento Karnofsky [47] <60% (pacientes adultos) o un puntaje clínico de la escala de rendimiento Lansky [52] 60% (niños), >15% pérdida de peso e infecciones recurrentes son signos de una EICHc extenso de diagnóstico clínico.

Las anomalías que podrían indicar la EICH crónica se clasifican por órganos y sistemas que se enumeran a continuación.

ORGANO COMPROMETIDO	MANIFESTACION CLINICA
PIEL	Eritema, sequedad, prurito, cambios en la pigmentación (es decir, la hiperpigmentación, el vitiligo), moteado, placas papuloescamosas, nódulos, exfoliación, urticaria macular o papular, esclerodermia, morfea (uno o varios circunscrita, indurada y lesiones brillosas)
UÑAS	Surcos ungueales, onicodistrofia, onicolisis
CABELLO	Encanecimiento prematuro (pelo del cuero cabelludo, las pestañas, las cejas), adelgazamiento del cabello del cuero cabelludo, alopecia, disminución del vello corporal
BOCA	Sequedad, ardor, gingivitis, mucositis, estrías, atrofia, eritema, cambios liquenoides, úlceras, atrofia labial o cambios en la pigmentación, caries dental, opresión alrededor de la boca
OJOS	Sequedad, ardor, visión borrosa, ojos arenosos, fotofobia, dolor
VAGINA / VULVA SEQUEDAD	Sequedad, dispareunia, constricción o estenosis, eritema, atrofia o liquenoides cambios no inducidas por la insuficiencia ovárica

Noviembre del 2016

Código: GP 001 / INSSN SB -
SUAIEPTPH-V 001/

Página 97 de 105





PERÚ

Ministerio
de SaludInstituto de Gestión
de Servicios de SaludInstituto Nacional de Salud
del Niño – San Borja

GUIA DE PROCEDIMIENTO DE TRASPLANTE EMPARENTADO CON INCOMPATIBILIDADES Y HAPLOIDENTICO POR SELECCIÓN DE COLUMNA ELECTROMAGNETICAS
SUBUNIDAD DE ATENCION INTEGRAL ESPECIALIZADA DEL PACIENTE DE TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOIETICOS

HIGADO	Pruebas de función hepática elevadas que no se deba a otras causas (fosfatasa alcalina ≥ 3 veces el límite superior de lo normal, AST o ALT > 4 veces el límite superior de la bilirrubina sérica normal o total de ≥ 2.5 mg / 100 ml; En la ausencia de EICHc en otros órganos, es necesaria la biopsia hepática para confirmar el diagnóstico
PULMONES	Bronquiolitis obliterante (véase más adelante, los "indicadores de diagnóstico"), tos, sibilancias, disnea de esfuerzo, historia de la bronquitis recurrente o sinusitis
GASTRO INTESTINAL	Anorexia, náusea, vómito, pérdida de peso, diarrea, disfagia, odinofagia, malabsorción
FASCEITIS	Rigidez y tirantez con restricción de movimiento, ocasionalmente con hinchazón, dolor, calambres, eritema e induración (más comúnmente afecta a los antebrazos, muñecas y manos, los tobillos, piernas y pies), Inhabilidad para extender las muñecas sin flexionar los dedos o los codos, contracturas
MUSCULO	Debilidad muscular proximal, calambres
ESQUELETICO	Artralgia de la cintura proximal de las grandes articulaciones y a veces articulaciones más pequeñas.

Noviembre del 2016

Código: GP 001 / INSSN SB -
SUAIEPTPH-V 001/

Página 98 de 105





PERÚ

Ministerio
de SaludInstituto de Gestión
de Servicios de SaludInstituto Nacional de Salud
del Niño – San Borja

GUÍA DE PROCEDIMIENTO DE TRASPLANTE EMPARENTADO CON INCOMPATIBILIDADES Y HAPLOIDENTICO POR SELECCIÓN DE COLUMNA ELECTROMAGNETICAS
SUBUNIDAD DE ATENCIÓN INTEGRAL ESPECIALIZADA DEL PACIENTE DE TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOIÉTICOS

PRUEBAS DE LABORATORIO Y DIAGNÓSTICO INDICADORES DE EICH CRÓNICA

ORGANO	PRUEBA DE LABORATORIO
OJO	Prueba de Schirmer para el ojo con un valor medio <5 mm en 5 min, o sintomática con valores de 6- 10 mm, o queratitis detectada por examen con lámpara de hendidura
HIGADO	Elevación de las pruebas de función hepática que no se deba a otras causas (véase más arriba, la definición de EICHc limitado y extenso de diagnóstico clínico)
PULMON	Nuevo defecto pulmonar obstructivo se define como un VEF_1 <80% pronosticado, ya sea con un FEF_{25-75} <65% pronosticado o RV > 120% pronosticado, o una disminución del VEF_1/CVF de > 12% en un plazo de menos de 1 año.
	Un diagnóstico de bronquiolitis obliterante requiere de análisis microbiológicos negativos, de lavado broncoalveolar y la evidencia de atrapamiento de aire mediante la tomografía computarizada de tórax de alta resolución al final de la espiración y al final de la inspiración.
	Una biopsia pulmonar por toracoscopia puede ser necesaria con el fin de confirmar el diagnóstico de bronquiolitis obliterante en los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva sin atrapamiento de aire cuando la participación de la EICHc está ausente en otros órganos.
ESOFAGO	Formación de la membrana esofágica, constricción o alteración de la motilidad demostrada por ingestión de bario, endoscopia o manometría.
MUSCULO	CPK o aldolasa elevadas, hallazgos de EMG consistentes con la miositis.
SANGRE	Trombocitopenia (por lo general 20.000-100.000 / l), eosinofilia, hipo o hiper gammaglobulinemia y ocasional autoanticuerpos.

Noviembre del 2016

Código: GP 001 / INSSN SB -
SUAIEPTPH-V 001/

Página 99 de 105





PERÚ

Ministerio
de SaludInstituto de Gestión
de Servicios de SaludInstituto Nacional de Salud
del Niño – San Borja

GUÍA DE PROCEDIMIENTO DE TRASPLANTE EMPARENTADO CON INCOMPATIBILIDADES Y HAPLOIDENTICO POR SELECCIÓN DE COLUMNA ELECTROMAGNETICAS
SUBUNIDAD DE ATENCION INTEGRAL ESPECIALIZADA DEL PACIENTE DE TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOIETICOS

3. ESTRATIFICACIÓN ACTUAL DE EICH CRÓNICA

ORGANO	GRADUACION			
Etapas	0	I	II	III
Condición general	Asintomática y en plena actividad (ECOG 0, KPS/Lansky 100%)	Sintomático, totalmente ambulatoria; restringida sólo en la actividad física vigorosa (KPS 80-90%)	Sintomático, ambulatoria; autosuficiencia; >50% de horas de vigilia sin dormir (KPS 60-70%)	Sintomático; Limitada capacidad para cuidarse; >50% de horas de vigilia en la cama (KPS <60%)
PIEL <ul style="list-style-type: none"> Sarpullido Maculopapular Similar al liquen plano Liquen o Ictiosis Papuloescamosos Hiperpigmentación Hipopigmentación Queratosis pilar Eritema Eritrodermia Poiquilodermia Características escleróticas Prurito Participación del pelo % del ASC 	Sin síntomas	<20% de la superficie corporal con signos de la enfermedad pero SIN características escleróticas	21-50% de la superficie corporal O participación con características superficiales escleróticas, no 'retractil' (capaz de pellizcar)	>50% de la superficie corporal O profundas características escleróticas 'retractiles' (no se puede pellizcar) o alteración de la movilidad, ulceración o prurito grave
BOCA	Sin síntomas	Síntomas leves; con signos de la enfermedad pero sin	Síntomas moderados con signos de	Síntomas graves con signos de la enfermedad en el
Noviembre del 2016		Código: GP 001 / INSSN SB - SUAIEPTPH-V 001/		Página 100 de 105





PERÚ

Ministerio
de SaludInstituto de Gestión
de Servicios de SaludInstituto Nacional de Salud
del Niño – San Borja

GUÍA DE PROCEDIMIENTO DE TRASPLANTE EMPARENTADO CON INCOMPATIBILIDADES Y HAPLOIDENTICO POR SELECCIÓN DE COLUMNA ELECTROMAGNETICAS
SUBUNIDAD DE ATENCION INTEGRAL ESPECIALIZADA DEL PACIENTE DE TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOIETICOS

		limitar la ingesta oral significativamente	limitación parcial de la ingesta oral	examen. Gran limitación de la ingesta oral
OJOS Producción lacrimal promedio: <ul style="list-style-type: none"> • >10 • 6-10 • <5 • No realizado 	Sin síntomas	Síntomas leves de ojo seco que no afectan las Actividades diarias de la vida AVD (requiriendo gotas para los ojos <3* por día) O signos asintomáticos de queratoconjuntivitis seca	Síntomas moderados de ojo seco, que afectan parcialmente las AVD(requiriendo gotas para los ojos >3* por día o tapones lagrimales) SIN discapacidad visual	Síntomas graves de ojo seco, que afectan significativamente las AVD (lentes especiales para aliviar el dolor) O incapacidad para trabajar debido a los síntomas oculares O pérdida de la visión causada por queratoconjuntivitis seca
TRACTO GASTRO INTESTINAL peso: kg	Sin síntomas	Síntomas tales como disfagia, anorexia, náusea, vómito, dolor abdominal o diarrea sin pérdida de peso significativa (<5%)	Síntomas asociados con pérdida de peso leve a moderada (5- 15%)	Síntomas asociados con pérdida de peso significativa (>15%), requiere suplemento nutricional para más necesidades calóricas O dilatación esofágica

Noviembre del 2016

Código: GP 001 / INSSN SB -
SUAIEPTPH-V 001/

Página 101 de 105





PERÚ

Ministerio
de SaludInstituto de Gestión
de Servicios de SaludInstituto Nacional de Salud
del Niño – San Borja

GUÍA DE PROCEDIMIENTO DE TRASPLANTE EMPARENTADO CON INCOMPATIBILIDADES Y HAPLOIDENTICO POR SELECCIÓN DE COLUMNA ELECTROMAGNETICAS
SUBUNIDAD DE ATENCION INTEGRAL ESPECIALIZADA DEL PACIENTE DE TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOIETICOS

ÓRGANO	GRADUACION (continuación)			
Etapas	0	I	II	III
TRACTO GENITAL	Sin síntomas	Sintomático con distintos signos leves en la exploración y ningún efecto sobre el coito y con las mínimas molestias en el examen ginecológico	Sintomático con distintos signos en la exploración y efecto doloroso en el coito o molestias en el examen ginecológico	Sintomáticos con signos avanzados (estenosis, aglutinación labial o ulceración grave) y dolor grave en el coito o incapacidad para insertar el espéculo vaginal
HIGADO	PFH Normal	Bilirrubina, ALT, AST o FA Elevados <2* LSN	Bilirrubina >3 mg/dL o enzimas 2-4* LSN	Enzimas >5* LSN
PULMONES VEF ₁ : % DLco: %	Sin síntomas VEF ₁ <80% o PFP =2	Síntomas leves (falta de aliento después de subir un tramo de escaleras) VEF ₁ 60-79% o PFP 3-5	Síntomas moderados (Dificultad para respirar después de caminar sobre terreno plano) VEF ₁ 40-59% o PFP 6-9	Síntomas graves; (Disnea en reposo, que requiere O ₂) VEF ₁ <39 o PFP 10-12
ARTICULACIONES / FASCIA	Sin síntomas	Leve tirantez de brazos o piernas, disminución normal o leve de la amplitud de movimiento y que no afecta las ABVD	Tirantez de los brazos o las piernas o contracturas articulares, eritema se cree debido a una fascitis, disminución moderada del RDM y limitación leve a moderada de las ABVD	Contracturas con una disminución significativa del ROM y limitación significativa de las ABVD (incapaz de atarse los zapatos, abotonarse prendas de vestir, etc.)

Noviembre del 2016

Código: GP 001 / INSSN SB -
SUAIEPTPH-V 001/

Página 102 de 105





PERÚ

Ministerio
de SaludInstituto de Gestión
de Servicios de SaludInstituto Nacional de Salud
del Niño – San Borja

GUÍA DE PROCEDIMIENTO DE TRASPLANTE EMPARENTADO CON INCOMPATIBILIDADES Y HAPLOIDENTICO POR SELECCIÓN DE COLUMNA ELECTROMAGNETICAS
SUBUNIDAD DE ATENCIÓN INTEGRAL ESPECIALIZADA DEL PACIENTE DE TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOIÉTICOS

AVD: (Actividades básicas de la vida diaria).

La puntuación pulmonar debe realizarse utilizando tanto el síntoma y las pruebas de función pulmonar (PFP) clasificar siempre que sea posible.

Cuando existan discrepancias entre las puntuaciones de síntomas pulmonares y la puntuación de la PFP se debe utilizar el valor más alto para la puntuación final. Se prefiere la puntuación utilizada para la puntuación de la función pulmonar (PFP), pero si la prueba de respiración única para la capacidad de difusión de monóxido de carbono (DLCO de sus siglas en inglés) no está disponible, se debe utilizar la clasificación del VEF₁.

La PFP es una evaluación global de la función pulmonar después de que ya se ha establecido el diagnóstico de bronquiolitis obliterante.

El % pronosticado de VEF₁ y DLCO (ajustado para el hematocrito, pero no para el volumen alveolar) deben convertirse en una puntuación numérica de la siguiente manera:

>80% = 1; 70-79% = 2; 60-69% = 3; 50-59% = 4; 40-49% = 5; <40% = 6.

El PFP = puntuación VEF₁ + puntuación de DLCO con posible rango de 2-12.

Otras asistencia de órganos:

(Se evalúa la intensidad por la afectación de la AVD (leve =1, moderada=2, grave = 3)

Otros síntomas asociados, asistencia de órganos o complicaciones:

Código de gravedad por el grado de asistencia (leve = 1, moderada = 2, grave = 3).

Noviembre del 2016

Código: GP 001 / INSSN SB -
SUAIEPTPH-V 001/

Página 103 de 105





PERÚ

Ministerio
de SaludInstituto de Gestión
de Servicios de SaludInstituto Nacional de Salud
del Niño – San Borja

GUÍA DE PROCEDIMIENTO DE TRASPLANTE EMPARENTADO CON INCOMPATIBILIDADES Y HAPLOIDENTICO POR SELECCIÓN DE COLUMNA ELECTROMAGNETICAS
SUBUNIDAD DE ATENCIÓN INTEGRAL ESPECIALIZADA DEL PACIENTE DE TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOIÉTICOS

Apéndice 3: Escalas de rendimiento de Karnofsky / Lansky

ESCALA DE RENDIMIENTO DE KARNOFSKY: PACIENTES >16 AÑOS [47]

100%	Normal, no presenta signos o síntomas de la enfermedad
90%	Capaz de llevar a cabo actividad normal; signos y síntomas leves
80%	Actividad normal con esfuerzo, algunos signos o síntomas de enfermedad
70%	Capaz de cuidarse, pero incapaz de llevar a cabo actividad normal, o trabajo activo
60%	Requiere atención ocasional, sin embargo, puede cuidarse de la mayoría de sus necesidades
50%	Requiere asistencia y frecuentes cuidados médicos
40%	Encamado, necesita cuidado y atenciones especiales
30%	Invalidez severa, con indicación de hospitalizar
20%	Invalído grave, necesita hospitalización y tratamiento general de soporte
10%	Muy grave, rápida progresión de la enfermedad
0%	Muerte

ESCALA DE EJECUCIÓN DE JUEGO DE LANSKY: PACIENTES <16 AÑOS) [52]

100%	Plenamente activo
90%	Limitación mínima en actividades físicas extenuantes
80%	Activo, pero se cansa más rápidamente
70%	Mayor limitación y dedica menos tiempo a juegos activos
60%	De pie y andando, pero muy pocos juegos activos; participa en actividades más tranquilas
50%	Se viste pero está tranquilo la mayor parte del día, no participa en juegos activos, puede participar en juegos y actividades más reposados
40%	Mayormente en cama; participa en actividades reposadas
30%	En cama; necesita ayuda incluso para los juegos reposados
20%	Frecuentemente dormido; totalmente limitado a actividades muy pasivas
10%	No juega; no se levanta de la cama
0%	Falta de respuesta

Noviembre del 2016

Código: GP 001 / INSSN SB -
SUAIEPTPH-V 001/

Página 104 de 105





PERÚ

Ministerio
de SaludInstituto de Gestión
de Servicios de SaludInstituto Nacional de Salud
del Niño – San Borja

GUÍA DE PROCEDIMIENTO DE TRASPLANTE EMPARENTADO CON INCOMPATIBILIDADES Y HAPLOIDENTICO POR SELECCIÓN DE COLUMNA ELECTROMAGNETICAS
SUBUNIDAD DE ATENCIÓN INTEGRAL ESPECIALIZADA DEL PACIENTE DE TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOIÉTICOS

Apéndice 4: Índice de comorbilidad de Sorror [72]

Comorbilidades	Definiciones	TCH-CI weighted scores
Arritmia	Fibrilación auricular o flutter, o enfermedad del seno, o arritmia ventricular	1
Cardiovascular	Enfermedad coronaria *, insuficiencia cardíaca congestiva, infarto de miocardio, o fracción de eyección de <50%	1
Enfermedad inflamatoria intestinal	Enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa	1
Diabetes	Diabetes que requiera tratamiento con insulina o hipoglucemiantes orales	1
Enfermedad Cerebrovascular	Accidente isquémico transitorio y/o accidente cerebrovascular	1
Alteraciones psiquiátricas	Depresión o ansiedad que requiera tratamiento o consulta profesional al momento del TCH	1
Hepática – leve	Hepatitis crónica, bilirrubina >1.5×LSN, o AST/ALT >2.5×LSN	1
Obesidad	Pacientes con un IMC de >35 para adultos o con un IMC el percentil por edad de >95 percentil para niños	1
Infección	Infección o fiebre documentadas de etiología desconocida que requiera tratamiento antimicrobiano antes, durante y después del inicio del régimen de acondicionamiento	1
Reumatológica	LSE, RA, polimiositis, ETC mezclado, y polimialgia reumática	2
Úlcera péptica	Úlcera péptica que requiera tratamiento	2
Renal moderada/grave	Creatinina sérica >2 mg/dL, en diálisis, o previo al trasplante renal	2
Pulmonar Moderada	DLCO o VEF1 66%–80% o disnea de actividad ligera	2
Neoplasia sólida previa	Tratado en cualquier momento de la historia del paciente, excluyendo neoplasias cutáneas diferentes del melanoma	3
Valvulopatía	Excepto prolapso de válvula mitral asintomático	3
Pulmonar grave	DLCO o VEF1 65% o disnea de reposo o requiere oxígeno	3
Hepática moderada/grave	Cirrosis hepática, bilirrubina >1.5×LSN, o AST/ALT >2.5×LSN	3

* Uno o más estenosis de la arteria coronaria, que requieren tratamiento médico, endoprótesis o injerto de bypass. FE = fracción de eyección, IMC = índice de masa corporal, LSN = límite superior de la normalidad, LSE = lupus sistémico eritematoso, RA = artritis reumatoide, ETC = enfermedad del tejido conectivo, DLCO = capacidad de difusión de monóxido de carbono, VEF₁ = volumen espiratorio forzado en el primer segundo, AST = aspartato aminotransferasa, ALT = alanina aminotransferasa

Noviembre del 2016

Código: GP 001 / INSSN SB -
SUAIEPTPH-V 001/

Página 105 de 105

