

Inmunología en el trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos

Immunology in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation

Antonio Carrasco-Yalán,¹
Jorge Castillo-Aguirre²

1. Médico hematólogo. Instituto Nacional de Salud del Niño sede San Borja
2. Médico hematólogo. Hospital Edgardo Rebagliati Martins.

RESUMEN

El uso del trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (TAPH) para el tratamiento de enfermedades oncohematológicas, degenerativas y autoinmunes y para inmunodeficiencias primarias se ha incrementado significativamente en años recientes, debido a los adelantos en el conocimiento y modificación de los mecanismos inmunes inmersos en el TAPH. El desarrollo de la inmunología en TAPH fue impulsado principalmente por el descubrimiento del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH), en 1967. Esto llevó a la identificación de donante y receptor totalmente compatible; lo que ha mejorado notablemente los resultados en supervivencia libre de enfermedad y en supervivencia global. Adicionalmente, el rol de los diferentes componentes celulares y humorales en relación a la enfermedad injerto contra huésped (EICH) e injerto contra enfermedad (ICE) han sido identificados; estos incluyen anticuerpos, células presentadoras de antígenos, subpoblaciones linfocitarias T, moléculas en la superficie de células inmunes, mecanismos de señalización, citocinas y otras; tanto en el donante como en el receptor. El desarrollo de nuevos fármacos, que inhiben con gran eficiencia y baja toxicidad a los diferentes componentes que interactúan e inducen la EICH, ha sido de gran utilidad para mejorar los resultados globales en TAPH. De igual forma, se han desarrollado recientemente estrategias que incluyen diferentes fuentes celulares de progenitores hematopoyéticos como sangre de cordón umbilical, células mesenquimales y tejidos fetales; así como selección de poblaciones específicas. Otro avance son los regímenes pretrasplante con menores toxicidades –denominados condicionamientos de intensidad reducida (CIR)–, que han modificado la elegibilidad etaria y las condiciones clínicas de los pacientes candidatos a TAPH.

PALABRAS CLAVE. Inmunología del trasplante, trasplante homólogo, inmunología.

ABSTRACT

Use of hematopoietic progenitor allogeneic transplant (HPAT) for oncohematologic, degenerative, autoimmune and primary immunodeficiency diseases has increased significantly in recent years due to advances in knowledge and modification of the immune mechanisms involved in HPAT. The development of immunology in HPAT has been mainly driven by the discovery of the Major Histocompatibility Complex (MHC) in 1967, leading to the identification of the donor and receptor full support, which have greatly improved the results in disease-free survival and overall survival. Additionally, the role of different cellular and humoral components in relation to the graft versus host disease (GVHD) and graft versus disease (GVD) have been identified and these include antibodies, antigen presenting cells, T lymphocyte subpopulations (T regulators, T helpers, T-cytotoxic) molecules on the surface of immune cells, signaling mechanisms, and other cytokines, both the donor and recipient. The development of new drugs and combinations of these have been very useful to improve the overall performance in HPAT, since inhibit with high efficiency and low toxicity of the different components that interact and induce GVHD. Similarly, strategies have recently been developed which include different sources of hematopoietic stem cell and cord blood, mesenchymal cells and fetal tissues, and selection of specific populations or vent. Have also been developed with lower toxicities pretransplant regimens called reduced intensity constraints (RIC), which have changed the eligibility age and clinical conditions of the candidates for HPAT patients.

KEY WORDS. Transplantation immunology, transplantation counterpart, immunology

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades oncohematológicas se caracterizan por la invasión tumoral de la médula ósea, lo que origina citopenias importantes que requieren pronto tratamiento. Esta situación es similar en la falla de médula ósea como aplasia medular, inmunodeficiencias y enfermedades degenerativas; todas ellas requieren una oportuna intervención para restaurar la hematopoyesis.¹

Los éxitos logrados con la quimioterapia han sido muy relevantes en recientes años. No obstante, existen enfermedades de alto riesgo en las que fracasa el tratamiento estándar o tienen una recaída rápida. En este grupo de pacientes se debe plantear medidas terapéuticas que permitan controlar o eliminar la enfermedad hematológica primaria, y dentro de estas estrategias se puede mencionar el trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (TAPH), que es, a la fecha, la única terapia curativa en enfermedades de la médula ósea.

Sin embargo, no todos los pacientes que requieren TAPH pueden acceder a él, debido a múltiples motivos, entre ellos la condición clínica del paciente, la edad, la disponibilidad de hermano totalmente histocompatible, el acceso médico, los antecedentes de enfermedades infecciosas y el historial terapéutico previo. Es importante tener criterios claros de elegibilidad de los candidatos a TAPH y el momento en el que esta terapia debe ofrecerse al paciente.

En este artículo se abordará conceptos y evaluará el impacto del conocimiento del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) en el TAPH, y se revisará los diferentes mecanismos y factores inmunológicos, así como la modificación que se puede ejercer sobre ellas, con la finalidad de disminuir la enfermedad injerto contra huésped (EICH) y asegurar el efecto injerto contra enfermedad (ICE). Finalmente, se revisará datos actuales sobre el uso de diferentes fuentes de progenitores hematopoyéticos, incluida la sangre de cordón umbilical y las estrategias modificadas en el condicionamiento previo al TAPH, conocidas como condicionamientos de intensidad reducida (CIR), para incluir pacientes de hasta 60 años de edad y aun con comorbilidades.

COMPLEJO MAYOR DE HISTOCOMPATIBILIDAD EN TAPH

Los antígenos de histocompatibilidad (AH) están en la superficie de las células y son capaces de inducir respuesta inmune en un receptor alogénico genéticamente dispar, lo que resulta en el rechazo por parte del huésped de los tejidos o células del injerto. Los genes que codifican los AH están localizados en la región 6p21.1-21.3 del brazo corto del cromosoma 6 (Figura 1), que contiene más de 200 genes, divididos en tres clases (I, II y III), con base en su distribución, estructura y funciones.^{2,3} Los genes de las clases I y II expresan los AH codominantemente en la membrana celular, mientras que los genes de clase III codifican componentes del sistema de complemento. Los genes de la clase II se expresan solo en linfocitos B, linfocitos T activados, monocitos, macrófagos, células de Langerhans, células dendríticas, células endoteliales y células epiteliales; mientras que los genes de la clase I, en todas las células nucleadas.

Los AH son heredados de forma mendeliana dominante, debido a la proximidad de los diferentes locus del CMH y la baja frecuencia de entrecruzamiento (crossover); a pesar de la tremenda diversidad observada en los 3756 diferentes genes alélicos que han sido identificados hasta el año 2008.⁵

Es conocido que la probabilidad de que un sujeto candidato a TAPH tenga alelos de antígeno leucocitario humano (HLA) idénticos con su hermano de padre y madre es no mayor de 25%. En el caso de que el sujeto no tenga hermanos, se recomienda la búsqueda de donantes de médula ósea o sangre de cordón umbilical no emparentada, con la mayor compatibilidad HLA posible en registros internacionales de donantes de médula ósea y/o bancos de sangre de cordón públicos.

Antes de 1980, solo se recomendaba el TAPH de hermanos histocompatibles, para evitar la EICH, que es una complicación postrasplante muy grave y que modifica en forma sustancial los porcentajes de éxito del procedimiento. Sin embargo, esta actitud ha sido modificada, virtud a la selección de donantes no emparentados HLA histocompatibles con 6 y hasta 12 alelos (entre ellos los alelos

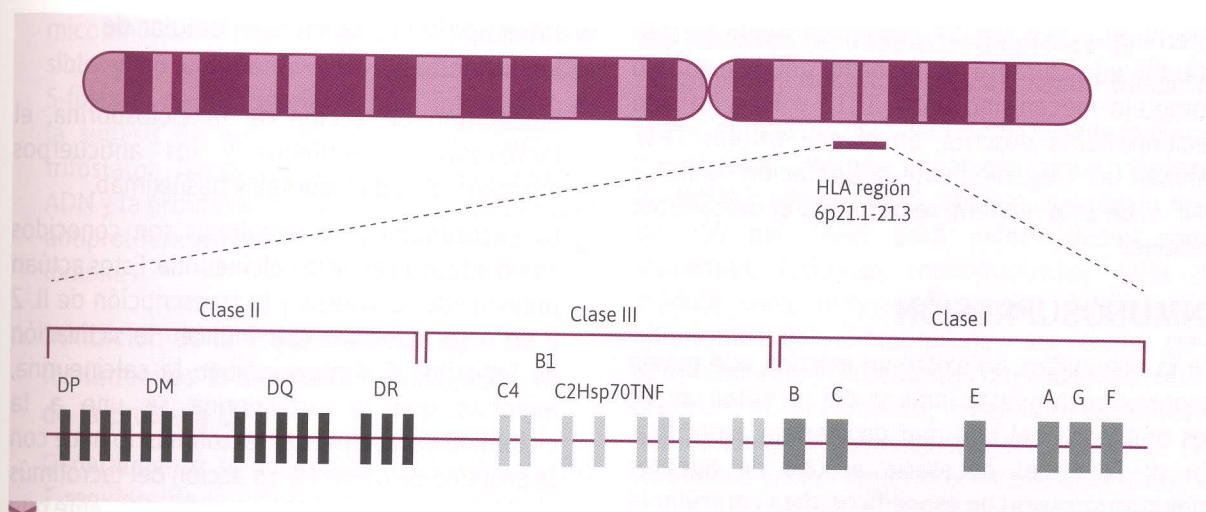


Figura 1. Mapa del CMH en el brazo corto del cromosoma 6. (Experts Reviews in Molecular Medicine, 2003).

HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-DRB1, HLA-DPB1, HLA-DQB1); el uso de técnicas de selección de células CD34, depleción de linfocitos T α/β en el injerto; y uso de fármacos inmunomoduladores que evitan o controlan la gravedad de la EICH.

Desde el año 2000, el *National Marrow Donor Program*⁶ (NMDP) realiza la tipificación del HLA en donantes voluntarios, mediante técnicas moleculares por reacción en cadena de la polimerasa (PCR); es así que aproximadamente en 60 % de los donantes registrados se cuenta con la información de los alelos HLA y permite la adecuada selección, con base en la mayor compatibilidad posible con el HLA del receptor. Este ha sido un avance fundamental en el TAPH no emparentado.

Recientemente, se ha incorporado al proceso de selección del donante el estudio de anticuerpos del receptor contra el HLA del injerto, de mayor relevancia en trasplante de órganos como corazón y riñón, no es de menor importancia en TAPH.

MECANISMOS DE RECHAZO DEL INJERTO

La mayor y más seria complicación en el TAPH es el rechazo o la pérdida del injerto; es una situación observada cada vez con menor frecuencia, pero aún existente. Por diferentes motivos, el injerto no logra nidar en el donante y condiciona citopenias prolongadas, con alta tasa de morbilidad, debido a procesos infecciosos intercurrentes.

Es una emergencia en el TAPH que requiere la pronta administración de otro injerto celular con mayor inmunosupresión.

El rechazo del injerto resulta de la coactivación de linfocitos T del donante y de células presentadoras de antígenos (CPA), mediante mecanismos conocidos de estimulación y coestimulación. Las interacciones celulares y la liberación de diferentes citocinas por linfocitos T –como IL-2, IL-4, IL-5, IL-7, IL-10, TNF- α e interferón- γ – promueven el reclutamiento de linfocitos T CD4+, linfocitos T citotóxicos CD8+, linfocitos B y células inflamatorias no específicas, que causan el rechazo del injerto; muchas de estas células proceden de ganglios y nodos linfoides gastrointestinales. Esta condición se puede ver acrecentada de no existir suficiente y funcional estroma celular en la médula ósea (a base en células mesenquimales), que es una condición observada en pacientes sometidos a TAPH con largo historial de enfermedad y tratamientos.

Los recientes descubrimientos y la identificación de linfocitos efectoros Th17 (proinflamatorio) y linfocitos Treg (reguladores e inductores de anergia) han mejorado nuestro conocimiento de la tolerancia del injerto y el rechazo.⁷ Los linfocitos Th17 son un subconjunto de linfocitos T CD4+ involucrados en una variedad de condiciones inflamatorias y autoinmunes que eran anteriormente atribuidas a mediadores Th1. Se caracterizan por no producir

interferón- γ pero sí IL-17, cuyo incremento ha sido identificado durante el rechazo del injerto. Un complejo mecanismo entre Th17 y Treg ha sido recientemente descrito, en el que células Th17 inhiben las Treg, mediante la liberación de IL-1 y TNF- α , de esta manera, se perpetúa el mecanismo inmune.⁸

INMUNOSUPRESIÓN

En la actualidad, no existe un método que pueda suprimir la respuesta inmune del receptor contra los antígenos del huésped de manera específica. En el TAPH, es necesario el uso de agentes inmunosupresores no específicos, para controlar la respuesta inmune, inclusive en el contexto del TAPH con donante relacionado HLA-compatible, en el que también se observa reacción inmune huésped-injerto. El importante descubrimiento y desarrollo de estrategias preventivas y terapéuticas, con agentes inmunosupresores, inmunomoduladores y radiación corporal, han permitido desarrollar el TAPH en las últimas tres a cuatro décadas, así como el desarrollo de trasplantes con donante no emparentado en las que los antígenos HLA suelen ser muy dispares.

Los inmunosupresores reducen la respuesta inmune celular y humoral, y, así, colocan al huésped en susceptibilidad de infecciones y malignidades. Por lo mencionado, se debe ser muy preciso en elegir la terapia preventiva inmunosupresora, ya que a mayor dosis mayor probabilidad de desarrollar un proceso infeccioso de causa bacteriana, viral o micótica, que lleva al huésped a riesgo de morbilidad relacionada con la inmunosupresión peritrasplante. Por otro lado, la elección de terapias inmunosupresoras débiles puede originar rechazo del injerto o EICH.

Entre los agentes inmunosupresores más utilizados están los corticoides, globulina antilinfocítica, globulina antitimocítica, ciclosporina, tacrolímús, sirulímús, antimetabolitos (como el metotrexato) y el micofenolato mofetil (MMF), los cuales tienen diversos mecanismos de acción, entre los que destacan los siguientes:⁹ interrupción de la división celular de los linfocitos; depleción linfocitaria; interferencia del proceso de maduración linfocitaria, mediante el bloqueo de la proteína B7; inhibición de la coestimulación de los linfocitos T.

▲ Interrupción de la división celular de los linfocitos

Mecanismo de acción de la ciclosporina, el tacrolímús, el sirulímús y los anticuerpos monoclonales daclizumab y basiliximab.

La ciclosporina y el tacrolímús son conocidos como inhibidores de la calcineurina. Estos actúan previniendo la síntesis y la transcripción de IL-2 y de otras citocinas que inducen la activación de linfocitos T. Ambos inhiben la calcineurina, mientras que la ciclosporina se une a la ciclofilina intracelular, el tacrolímús, lo hace con la proteína de unión FK. La acción del tacrolímús es aproximadamente 100 veces más potente que la de la ciclosporina.¹⁰

El sirulímús, de igual manera, inhibe la división celular y su acción depende también de la proteína de unión FK; no inhibe la calcineurina, pero sí evita la fosforilización de la cinasa P70S6, con lo que bloquea la transducción de muchas señales dependientes de la IL-2, IL-4, IL-15 e IL10.

Otros agentes inmunosupresores son los anticuerpos monoclonales quiméricos o murinos humanizados como daclizumab y basiliximab, que inhiben la cadena α del receptor de IL-2 (IL-2R). La ventaja de estos agentes es que la cadena α del IL-2R está presente solo en las células T activadas.

▲ Depleción linfocitaria

Mecanismo de acción de las inmunoglobulinas equinas o de conejo contra linfocitos o timocitos, conocidas como globulina antilinfocítica (GAL) o globulina antitimocítica (GAT). Actualmente, se viene realizando selección positiva de células CD34, depleción de linfocitos CD3+/CD19+ y depleción de linfocitos T α/β y CD19+. Se ha observado que la depleción de linfocitos T α/β y, por ende, el enriquecimiento de la población de linfocitos T γ/δ se relaciona con menor tasa de EICH, persistencia del efecto ICE y mayor efecto antiviral.¹¹

▲ Interferencia del proceso de maduración linfocitaria

Mecanismo de acción del MMF. Este, cuando es hidrolizado a su principio activo, el ácido

micofenólico, es un inhibidor potente, reversible y no competitivo de la enzima inosín-5-fosfato deshidrogenasa, que interviene en la síntesis *de novo* de las purinas (guanosín trifosfato), necesaria para la producción de ADN y la proliferación celular. Tiene una acción antiproliferativa sobre las células inmunes y no inmunes.

▲ Inhibición de la coestimulación de los linfocitos T, mediante el bloqueo de la proteína B7

Generalmente, la activación total del linfocito T requiere de la unión del receptor de células T al antígeno MHC en la célula presentadora de antígeno (CPA) y una señal coestimuladora provista por la unión de la proteína CD28 de las células T a la proteína B7 de la CPA. Abatacept posee un sitio de alta afinidad al B7, actúa ligándose a la proteína B7 en las APC, así evita que estas células envíen la señal coestimuladora al linfocito T para su activación total (Figura 2).

En el TAPH, con frecuencia, se utiliza la radiación corporal como método de acondicionamiento previo al trasplante seguido del uso de antimetabolitos como metotrexato. Ambas pueden inducir citopenias graves, infecciones oportunistas, diarreas, alopecia, enfermedad venooclusiva hepática, anormalidades endocrinas, retardo del crecimiento, trastornos dentales, alteraciones cognitivas y esterilidad.

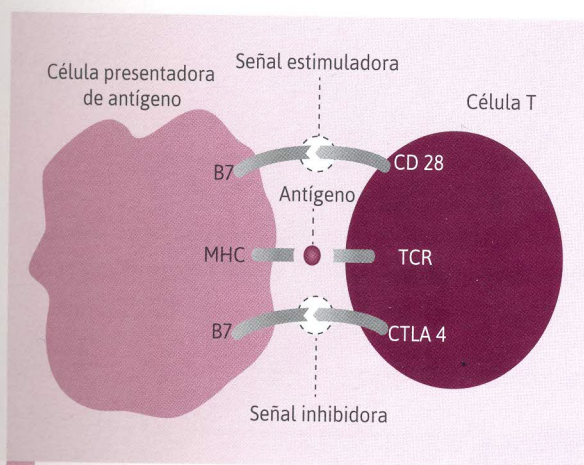


Figura 2. Señal estimuladora entre la molécula B7 de las CPA y la proteína CD28 de los linfocitos.

Modalidades de trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos, según donante

Según el reporte 2011 del *Center for International Blood and Marrow Transplantation Registry* (CIBMTR)¹³, desde 1970, se han reportado más de 250 mil TAPH para enfermedades como leucemias, linfomas, mielodisplasias, falla de médula ósea, inmunodeficiencia y deficiencias adquiridas del metabolismo; así como para anormalidades eritrocitarias congénitas, discrasias plasmáticas, histiocitosis, algunas enfermedades autoinmunes y diversos tumores sólidos. Los resultados varían según la enfermedad a tratar, el estadio de presentación, fuente de progenitores hematopoyéticos y compatibilidad HLA. El estudio de los antígenos del CMH tipo II que involucra los alelos DRB1, DQB1, DPB1 han tomado a la fecha mayor relevancia puesto que la presencia de disparidades disminuyen el éxito de supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad del TAPH y aumentan el riesgo de mayor EICH.

Según el CIBMTR, la probabilidad de que un paciente tenga un hermano histocompatible para proceder a TAPH es no mayor de 25 %. Por esto, en aquellos que no lo tengan, es necesario realizar la búsqueda de donantes no emparentados en los registros mundiales. El NMDP cuenta a la fecha con un registro de 9,4 millones de donantes tipificados por HLA para TAPH no emparentado; la probabilidad de encontrar un donante es de aproximadamente 20 %. En caso de hallar un donante potencial del NMDP, se realiza estudios de HLA moleculares confirmatorios y el donante es estimulado con ilgrastim, de 5 a 10 ug/kg/d, durante 5 días, para inducir la movilización de células CD34 positivas de la médula ósea a la sangre periférica y ser recuperadas por técnicas de aféresis sanguínea.

En caso de no contar con hermano histocompatible o un donante del NMDP, la tercera opción es buscar en el Registro Mundial de Bancos de Unidades de Sangre de Cordón Umbilical (USCU); a la fecha se cuenta con un inventario de cerca de 160 mil USCU criopreservadas listas para ser utilizadas de ser HLA compatibles; sin embargo, esta alternativa aumenta en 20 % a 25 % la probabilidad de contar con una muestra biológica histocompatible para proceder al TAPH.

Algunas diferencias son importantes de aclarar:

- ▲ La disponibilidad de un donante del NMDP no es inmediata, toma en promedio hasta cuatro meses y es de alto costo. En ocasiones, la premura para realizar el TAPH no permite esta estrategia.
- ▲ Las USCU son de celularidad limitada; en caso de requerirse para adultos, se debe utilizar hasta dos USCU, además que no se cuenta con material biológico posterior en caso de que se desee realizar infusión de linfocitos del donante.

De no contar con un hermano o donante no emparentado *full match*, la estrategia será ir seleccionando donantes o fuentes de progenitores hematopoyéticos que tengan la menor incompatibilidad posible; esto repercutirá en una mayor probabilidad de realizar el TAPH, pero los resultados de EICH serán mayores y los ICE menores. Una nueva opción terapéutica se está abriendo paso en estas circunstancias mediante el uso del trasplante de progenitores hematopoyéticos haploidéntico (TPHHI) –a la fecha más de 1700 trasplantes realizados–, que consiste en la utilización como donante a la mamá y al papá (en ese orden); mediante la modificación del régimen de condicionamiento pre-TPHHI, con ciclofosfamida, irradiación corporal total y fludarabina; y modificación de la profilaxis contra la EICH, con la administración de altas dosis de ciclofosfamida posimplante (+d3 y +d4) en combinación con MMF y tacrolímús. Los resultados del TPHHI son muy promisorios, a inicios de 2012 se ha logrado la apertura del estudio fase III (BTN CTN Protocolo 1101) para pacientes candidatos a TAPH sin hermanos histocompatibles para ser aleatorizados a recibir el TAPH con doble USCU o el TPHHI.¹⁴

En el TPHHI se puede observar la acción de linfocitos NK alorreactivos que promueven la erradicación de células leucémicas remanentes posterior al condicionamiento, eliminan células presentadoras de antígenos en el huésped, con lo que previenen la EICH y realizan una importante actividad en la inmunidad antiviral.

ENFERMEDAD INJERTO CONTRA HUÉSPED

La EICH es la mayor causa de mortalidad no relacionada a recaída e induce sustancial morbili-

dad que afecta la calidad de vida. Es originada por los linfocitos T postímicos del donante que producen el predominio Th1 sobre Th2. Diversas estrategias se han realizado para evitar y controlar las manifestaciones de la EICH aguda, aguda tardía, crónica y *overlapping*. Los órganos blanco de la EICH, entre otros, son la piel (Figura 3), el tracto gastrointestinal, el hígado y la médula ósea. La condición originada por la presencia de la EICH y el tratamiento para controlarla hacen al paciente más susceptible a infecciones, toxicidad adicional por los antimicrobianos, pérdida del injerto y a mayor tasa de recaída.

Los medicamentos utilizados frecuentemente como profilaxis para la EICH son metrotexato, corticoides e inhibidores de calcineurina, de 6 a 12 meses postrasplante. Los esteroides son la primera línea de tratamiento en la EICH. Los pacientes que no responden a los esteroides tienen alto riesgo de morir por EICH o por sus complicaciones.¹⁵

Para el tratamiento de la EICH, se utiliza bolos de metilprednisolona (corticoides), globulinas antilinfocítica o antitimocítica, inhibidores de IL-2R cadena α , inhibidores del factor de necrosis tumoral y micofenolato mofetil. En situaciones de refractariedad a la terapia con corticoides en la EICH, existen propuestas de terapias celulares como la infusión de células mesenquimales y células Treg del donante (*donor T-cell infusion*).^{16,17}



Figura 3. Paciente con EICH aguda pos-TAPH, con compromiso grave en piel.



Nuevos medicamentos están siendo evaluados en la EICH como inhibidores de la histona deacetilasa e imatinib, por sus propiedades inhibitorias del receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF-R) en las lesiones cutáneas y en la EICH pulmonar.

TRASPLANTE DE INTENSIDAD REDUCIDA

Con la finalidad de realizar TAPH en pacientes con comorbilidades y en aquellos que pueden desarrollar significativa morbilidad por la terapia previa al trasplante, se han desarrollado estrategias conocidas como el CIR.

El CIR ha logrado combinar fármacos inmunomoduladores en lugar de inmunosupresores. Se ha usado fludarabina, globulina antitímocítica y antilinfocítica, irradiación corporal a bajas dosis, entre otros. El objetivo del CIR es desarrollar un

quimerismo mixto entre el donante y el receptor, que puede ser manipulado hacia un quimerismo 100 % donante, mediante la infusión de linfocitos del donante (conocido como DLI) y mediante la disminución de la terapia inmunosupresora para inducir mayor ICE. El CIR ha demostrado alto beneficio en el TAPH en mieloma múltiple y leucemias crónicas; los resultados en leucemias agudas no han sido muy promisorios.

COMENTARIOS FINALES

Modernos esquemas terapéuticos y detallado conocimiento de los cambios inmunológicos en TAPH han permitido lograr que esta medida pase de experimental a estándar de tratamiento en enfermedades oncohematológicas.

Será menester en los próximos años desarrollar acciones para un mejor control de los procesos infecciosos inherentes al TAPH y optimizar la prevención y tratamiento de EICH.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Chinen J, Buckley RH. Transplantation immunology: solid organ and bone marrow. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;125:S324-35.
- Klein J, Sato A. The HLA system: first of two parts. *N Engl J Med*. 2000;343:702-9.
- Marsh SG. WHO Nomenclature Committee for Factors of the HLA System. Nomenclature for factors of the HLA system, update. *Tissue Antigens*. 2009;(74):364-6.
- Klein J, Sato A. The HLA system: second of two parts. *N Engl J Med*. 2000;343:782-6.
- Holdsworth R, Hurley CK, Marsh SG, Lau M, Noreen HJ, Kempenich JH, et al. The HLA dictionary 2008: a summary of HLA-A, -B, -C, -DRB1/3/4/5, and -DQB1 alleles and their association with serologically defined HLA-A, -B, -C, -DR, and -DQ antigens. *Tissue Antigens*. 2009;73:95-170.
- Spellman S, Setterholm M, Maier M, Noreen H, Oudshoorn M, Fernandez-Viña M, et al. Advances in the selection of HLA-compatible donors: refinements in HLA typing and matching over the first 20 years of the National Marrow Donor Program Registry. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2008;14(suppl):37-44.
- Atalar K, Afzali B, Lord G, Lombardi G. Relative roles of Th1 and Th17 effector cells in allograft rejection. *Curr Opin Organ Transplant*. 2009;14:23-9.
- Miossec P, Korn T, Kuchroo VK. Interleukin 17 and type 17 helper T cells. *N Engl J Med*. 2009;361:888-898.
- Weber SA, McCurry K, Zeevi A. Heart and lung transplantation in children. *Lancet*. 2006;368:53-69.
- Webster AC, Woodroffe RC, Taylor RS, Chapman JR, Craig JC. Tacrolimus versus cyclosporine as primary immunosuppression for kidney transplant recipients: meta-analysis and meta-regression of randomized trial data. *BMJ*. 2005;331:810.
- Handgretinger R, Lang P, Feuchtinger TF, Schumm M, Teltschik HM, Schulz AS, 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. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)*. 2011;118:1005.
- Dall'Era M, Davis J. CTLA4Ig: a novel inhibitor of co-stimulation. *Lupus*. 2004;13(5):372-376.
- CIBMTR. Center for International Blood and Marrow Transplantation Research. Progress Report January-December 2011.
- Blood and Marrow Transplant, Clinical Trial Network, protocol 1101, ASBMT-CIBMTR meeting 2012, San Diego, EE UU.
- Deeg HJ. How I treat acute GVHD. *Blood*. 2007;109:4119-4126.
- Wolf D, Von Lilienfeld-Toal M, Wolf AM, Schleuning M, et al. Novel treatment concepts for graft versus host disease. *Blood*. 2012;119(1):16-25.
- Martin PJ. First- and second-line systemic treatment of acute graft-versus-host disease: Recommendations of the American Society of Blood and Marrow Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2012;18:1150-1163.

Correspondencia

Antonio Carrasco-Yalán
antonio.l.carrasco@hotmail.com