





REAL ACADEMIA DE MEDICINA Y CIRUGÍA  
DE GRANADA Y ANDALUCÍA ORIENTAL

**DISCURSO DE INGRESO**

Pronunciado por el Académico Electo  
**ILMO. SR. D. MANUEL JURADO CHACÓN**

**ASISTENCIA, INVESTIGACIÓN  
Y GESTIÓN EN HEMATOLOGÍA  
Y TRASPLANTE**

**CONTESTACIÓN**  
del Académico Numerario  
**EXCMO. SR. D. ANTONIO CAMPOS MUÑOZ**

2 Diciembre



Granada, 2016



*A mis padres y mis hermanos*  
*A José Antonio y María Eugenia*  
*A mi querida y amada esposa*  
*A mis queridos y amados hijos*



## INDICE

	<i>Págs.</i>
<b>I.- Preámbulo .....</b>	9
<b>II.- La Hematología en Granada .....</b>	13
<b>II.1.- Pasado, Presente y futuro de la especialidad .....</b>	13
<b>II.2.- La Hematología en el Hospital Clínico “San Cecilio .....</b>	16
<b>II.3.- Historia del Servicio de Hematología del HUVN .....</b>	17
<b>II.4.- La Hematología en el Complejo Hospitalario Universitario de Granada .....</b>	20
<b>III.- Descripción de las Neoplasias Hematológicas.....</b>	21
<b>III.1. Definición principales procesos hematológicos de carácter neoplásico .....</b>	21
<b>III.2. Sintomatología que producen las neoplasias hematológicas.....</b>	24
<b>III.3. Pruebas complementarias y diagnóstico .....</b>	25

<b>III.4. Factores de riesgo .....</b>	<b>28</b>
<b>III.5. Tratamiento, evolución y seguimiento .....</b>	<b>28</b>
<b>IV.- Trasplante hematopoyético.....</b>	<b>37</b>
<b>IV.1. Introducción: Concepto     y Metodología .....</b>	<b>37</b>
<b>IV.2. Avances en el campo del TPH .....</b>	<b>42</b>
<b>IV.3. El trasplante en la Institución     Fred Hutchinson .....</b>	<b>53</b>
<b>IV.4. Historia del TPH en Granada .....</b>	<b>59</b>
<b>V.    Gestión clínica y Liderazgo efectivo.....</b>	<b>65</b>
<b>VI.   Referencias.....</b>	<b>71</b>
<b>VII.  Glosario de términos .....</b>	<b>79</b>
<b>VIII.  Discurso de Recepción.....</b>	<b>81</b>



## I.- Preámbulo

*Excmo. Sr. Presidente de la Real Academia de Medicina de Andalucía Oriental, Ilmos. Académicos, señoras y señores:*

Entiendo que la primera palabra que deba pronunciar como recipiendario en esta Real Academia de Medicina de Andalucía Oriental sea gracias. Gracias como fórmula protocolaria, pero, sobre todo, gracias como expresión de agradecimiento.

Ya que vivimos un año cervantino, quiero acogerme a las palabras de Miguel de Cervantes cuando, por boca de Don Quijote, hace un monumento —sublime e insuperable— a la gratitud. En este caso, no puedo expresarme mejor que apropiándome —perdonen el atrevimiento y la irreverencia— de la reflexión que el veterano lepantino hace al respecto en el capítulo quincuagésimo octavo de la Segunda Parte del *Ingenioso Hidalgo*. Dice así:

*... porque por la mayor parte los que reciben son inferiores a los que dan, y así es Dios sobre to-*

*dos, porque es dador sobre todos, y no pueden corresponder las dádivas del hombre a las de Dios con igualdad, por infinita distancia, y esta estrechez y cortedad en cierto modo la suple el agradecimiento. Yo, pues, agradecido a la merced que aquí se me ha hecho, no pudiendo corresponder a la misma medida, conteniéndome en los estrechos límites de mi poderío, ofrezco lo que puedo y lo que tengo de mi cosecha.*

Con este primer pronunciamiento y presentando como dote de mi humilde persona para con esta insigne Institución a la que hoy aspiro a representar, la amistad, rectitud, nobleza y lealtad, deseo dar las gracias de manera especial al Excmo Sr Presidente de la Real Academia de Medicina de Andalucía Oriental Don Antonio Campos Muñoz, en cuya persona va a recaer la exposición del Discurso de Recepción, al Excelentísimo Sr. Don Gonzalo Piédrola Angulo, Excelentísimo Sr. Don Enrique Villanueva Cañadas y al Ilustrísimo Sr. Don Joaquín Fernández-Crehuet. A todos ellos, todo mi afecto por haber tenido la gentileza de proponerme como candidato y a todos Ustedes, Ilmos Académicos, por haberme refrendado como Académico Electo para ocupar el sillón nº 25 de Hematología.

Este sillón pertenecía al Ilustrísimo Sr. Don Justo Luis Roca Roca, eminente Doctor, Jefe de Servicio de Traumatología del Hospital Virgen de las Nieves hasta el año 2002 y Académico Numerario de esta docta Academia. Precisamente un día

muy cercano al de la fecha, el pasado 5 de Diciembre de 2003 defendía su discurso de entrada bajo el título “Envejecimiento, Osteoporosis y caídas”; el Excmo Sr. Dr. Gonzalo Piédrola Angulo, responsable de la contestación de su discurso, destacaba muchos aspectos de su figura humana, profesional y académica, pero yo me quedo con estas tres cualidades: hombre entusiasta y vital, amante de la naturaleza y de la lectura y su sencillez. El Dr. Roca contribuyó de manera especial con su sabiduría y buen hacer a la vida y promoción de esta Real Academia, por lo que para mí es un gran honor haberle sucedido y desde esta tribuna le imploro que me acompañe en esta nueva responsabilidad y tarea para dar el mejor cumplimiento.

Tengo que reconocer que, a lo largo de mi vida he sido bendecido con parabienes, logros y éxitos personales, familiares y profesionales, de los que doy gracias a Dios. Sin embargo nunca imaginé que pudiera haber sido honrado con tan alta distinción de pertenecer a esta prestigiosa Academia, constituida por profesionales y científicos de altísima cualificación. Por ello pensé qué atributos o cualidades habrían sido objeto de análisis para recibir este privilegio; con esta necesaria reflexión me puse a preparar el discurso de entrada que ligeramente se separa de lo que viene siendo tradicional en la RAMAO. Esto lo hice por varias razones, entre otras porque al ser el primer sillón para la Hematología entendí que el contenido de mi discurso debía ser más una descripción de la especialidad, esa gran desconocida para la población y a veces también de los propios galenos,

resaltando las fortalezas y las particularidades de la misma. En este punto deseo manifestar el acierto que han tenido Ustedes en dicha decisión y en particular expresar mi agradecimiento al Ilmo Académico Don José Rico Irlés por su amor a la Hematología. Precisamente porque soy el primer receptor de este alto honor, pretendo dejar, a modo de testamento y para futuras generaciones, una narración sobre lo que hacemos en esta especialidad tan apasionante que es la Hematología y Hemoterapia. Aunque reservo parcelas del contenido del discurso a áreas privadas de desarrollo profesional, también he resaltado todos aquellos profesionales —espero no haberme dejado ninguno atrás y que por favor me disculpe— que contribuyeron en el pasado o están colaborando actualmente, en los logros y éxitos de la Hematología granadina. Por ello este discurso abarca aspectos clínicos, de investigación y gestión en el ámbito de nuestra especialidad y remito al lector interesado a analizar la totalidad y contenido explícito en el documento que se acompaña.

Después de este preámbulo, procedo a la lectura del discurso que he preparado para la ocasión con el título de “Asistencia, Investigación y Gestión en Hematología y Trasplante”.

## **II. LA HEMATOLOGÍA EN GRANADA**

### **II.1. Pasado, Presente y Futuro de la especialidad de Hematología y Hemoterapia**

La Hematología y Hemoterapia es una especialidad mixta, con aspectos clínicos y de laboratorio, íntimamente relacionados, cuyos contenidos son:

- La fisiología y patología de la sangre y órganos hemato-poyéticos.
- La fisiología y patología del sistema hemostático, en sus vertientes hemorrágica y trombótica.
- La obtención de sangre y sus componentes así como su administración.

#### **II.1.1.- Pasado**

La Hematología comienza a desarrollarse como ciencia a partir del siglo XVIII. Ha sido reconocido como uno de los pioneros de esta especialidad el inglés William Hewson (1739-1774) que en sus descubrimientos abarcó desde el examen de los corpúsculos rojos a descripciones sobre los leucocitos y a

importantes aportaciones en el conocimiento de la coagulación sanguínea. Su temprana muerte a los 34 años, víctima de la infección contraída en el transcurso de sus experiencias en disección, le impidió desarrollar sus potenciales cualidades. Hasta un siglo después (1845) no se publica la primera monografía por el francés Gabriel Andral donde ya se relacionan los aspectos clínicos de enfermedades sanguíneas (anemias) con las teóricas interpretaciones de los hallazgos descriptivos de la morfología celular. Con el tiempo, la especialidad de Hematología se fue nutriendo de la aportación científica de la Clínica, la Citología y la Transfusión. Y creció incorporando múltiples tecnologías y ensayando diversas terapéuticas en contraprestación de la facilidad que para su estudio le ofrece la fluidez, la obtención y permanente renovación del tejido sanguíneo.

Salvo excepciones, en España esta especialidad se ha concebido como un Servicio de Hematología y Hemoterapia, desarrollado a partir de la creación de la red sanitaria nacional del INSALUD (antes INP) en los años 1960-1970. Su necesidad vino impuesta por el incremento de la demanda sanitaria pareja a la construcción generalizada de hospitales en dicha década. La asignación y regulación de sus competencias se originó como resultado de los datos aportados por una encuesta realizada en el año 1970 que puso en evidencia las carencias asistenciales existentes. Esta realidad propició la convocatoria de un Seminario Institucional (El Escorial, Marzo 1970) en el cual se diseñaron las funciones y estructuras de estos Servicios promulgadas, en las Normativas Generales de Organización de los Servicios de Hematología y Hemoterapia en 1972,

por el Ministerio de Trabajo a la sazón responsable de la asistencia sanitaria (1). En los apartados de esta normativa se establecen las competencias: Clínicas, Analíticas, Terapéuticas y Preventivas y orientadas al diagnóstico y tratamiento de enfermos hematológicos. Se le encarga la responsabilidad de la Hemoterapia y se le hace garante de la enseñanza post-grado (MIR) de la Especialidad de Hematología y Hemoterapia.

### **II.1.2.- Presente y Futuro**

La especialidad de Hematología ha tenido un desarrollo espectacular en los últimos 25 años. Los servicios de Hematología de aquella época, tienen pocos puntos de comparación respecto a los actuales. Los avances no han sido exclusivamente relacionados a los nuevos conocimientos, sino también al desarrollo de su organización.

La introducción en el laboratorio de la citometría de flujo, la hibridación “in situ”, la biología molecular y recientemente la secuenciación masiva, como base y como técnicas de referencia para estudiar la naturaleza de los procesos hematológicos y de su fisiopatología, han sido determinantes en este cambio.

La acreditación de los servicios, así como de parcelas concretas, y las medidas de control de calidad, han permitido un mayor rendimiento y sobre todo una homologación entre las actividades de las diversas unidades.

Hace un cuarto de siglo los pacientes con tumores hematológicos entraban en los hospitales con escasas posibilidades de supervivencia. Actualmente es posible curar un número estimable de enfermos y existen posibilidades de progreso en la curación para todos. El trasplante de células hematopoyéticas, en sus diversas variedades, ha constituido una aportación importante para muchos pacientes en determinados momentos de su enfermedad.

La transfusión sanguínea tiene cada vez una mayor expansión, tanto por la cantidad y especificidad como por la calidad de los distintos componentes. La hemostasia y la trombosis, junto con el desarrollo de la patología del hematíe y de la hematopoyesis en general, han cambiado su estudio rudimentario por técnicas que permiten el estudio de estructuras moleculares

En la hematología oncológica, la complejidad diagnóstica y terapéutica junto a la notable morbilidad y mortalidad, ha estimulado de forma evidente la relación médico-enfermo. Los criterios de la ética médica adquieren aquí y en la investigación una gran aplicación.

## **II.2.- La Hematología en el Hospital Clínico “San Cecilio”**

Bajo la responsabilidad del primer Jefe de Servicio, Dr. José Pedro Casado y posteriormente la Dra María Nieves Pérez se estableció un Servicio de Hematología exclusivamente en su ver-



tiente de laboratorio dando respuesta a las pruebas diagnósticas y a la hemoterapia. La Hematología clínica estaba bajo la responsabilidad del Servicio de Medicina Interna que manejaba patologías no complejas pues las complicadas se derivaban al HUVN. Destacar la implicación de prestigiosos Internistas en la materia, de manera especial el Ilustre Académico Profesor Don José Rico Irlés y el Profesor Don Antonio Rodríguez Cuartero. De la mano del Laboratorio del Consejo Superior de Investigación Científica dirigido por Don José Mora y posteriormente por Don Jesús Núñez, se complementaba la investigación en la disciplina de Hematología, fundamentalmente en el campo de las enzimopatías.

### **II.3. Historia del Servicio de Hematología y Hemoterapia del Hospital Universitario Virgen de las Nieves (HUVN)**

En los años 70 los Dres. Evelio García y Ángel Galdo organizaron el primer Servicio de Hemoterapia del HUVN, siendo una etapa de transición hasta la adscripción al Servicio de determinados facultativos que formaron el núcleo de lo que después constituyó el equipo humano de Facultativos de Hematología. En 1973 llegaron el Dr. Antonio Cabrera del Hospital Puerta de Hierro de Madrid, la Dra. Carmen Argáiz del Hospital de San Pablo en Barcelona, más tarde el Dr. Juan Vert que procedía de la Medicina del Ejército y la Dra. María José Gutiérrez Pimentel del Hospital Virgen del Rocío de Sevilla. A este grupo se sumaron entre los años 1978-1981 Facultativos como

la Dra. Pilar López, Dra. Lola Casero, Dr. Manuel Almagro, Dra. Femi Sánchez, todos ellos formados en el Hospital Clínico “San Cecilio” de Granada en una especialidad que aun estaba en desarrollo. Finalmente el Dr. José María de Pablos procedente de Toledo se unió a este colectivo de profesionales. Los primeros médicos residentes fueron el Dr. Antonio Moratalla (1975), Dr. Javier Perán (1976) y Dr. Antonio Fernández Montoya (1977), que tras finalizar su periodo de formación se integraron como facultativos en nuestro hospital y finalmente el Dr. Fernández Montoya pasó al Centro Regional de Transfusión Sanguínea (CRTS), del cual es su Director. A partir de aquí (1978) vino una etapa de residentes MIR, algunos de los cuales nos hemos ido incorporando como facultativos tras una estancia previa como especialistas en otros hospitales: Dr. Manuel Jurado en 1993, Dra. Almudena García en 1994 y Dr. Antonio Romero en 1999. Otros profesionales que se incorporaron mediante concurso de traslado fueron la Dra. Pilar Navarro y la Dra. Margarita Gómez. El Dr. Rafael Ríos se une también a nuestro equipo con el encargo de la Jefatura de Laboratorio en el año 2008. A partir del 2010 se produce un recambio de profesionales de manera gradual, de tal forma que a fecha de hoy la plantilla de facultativos se ha renovado al completo.

En la historia del Servicio de Hematología se pueden distinguir dos etapas, una en la que se crearon y maduraron las bases de la especialidad en su vertiente analítica, transfusional y clínica proporcionando identidad propia, y una segunda en la

que el avance científico producido en todas las ciencias médicas contribuyó a la modernización de la especialidad. A mi juicio, tres aspectos fundamentales han dado lugar a este cambio en el Servicio de Hematología y Hemoterapia de Granada:

Avance tecnológico en la determinación de parámetros para el diagnóstico de anomalías de la sangre: biología molecular, hibridación “in situ”, quimerismo e inmunofenotipaje de la mano de Inmunología y automatización de las pruebas hematólogicas que anteriormente eran puramente artesanales.

La creación del CRTS de Granada-Almería supuso detraer de nuestro hospital determinados aspectos de la medicina transfusional que por sus peculiaridades sobrepasaban las funciones de un hospital: estímulo de la donación, necesidad de mantener un stock permanente, fraccionamiento y distribución de la sangre como si de una factoría se tratase, o trabajar en materia de bioseguridad. Sin duda alguna, este avance repercutió muy positivamente en nuestro Banco de Sangre y en la actividad transfusional, ya que disponíamos de un producto de calidad que podía mantener los requerimientos de los servicios quirúrgicos y médicos de una forma permanente.

En Mayo 1992 se efectuó el primer trasplante autólogo de nuestra provincia, que por aquél entonces se sumó a otras instituciones del SAS que ya lo venían realizando. Desde entonces esta actividad, que suma complejidad y genera valor añadido

a nuestros actos diagnósticos y terapéuticos, ha generado nuevas opciones terapéuticas, abriendo una puerta a la esperanza a pacientes que no obtienen la curación con la quimioterapia convencional. Además ha estimulado la investigación en clínica hematológica, que no es otra cosa que preguntarse por qué suceden las cosas y como podríamos modificarlas, de tal forma que nuestra Unidad de Trasplante goza de prestigio en el ámbito nacional.

#### **II.4.- La Hematología en el Complejo Hospitalario Universitario de Granada (CHUGR)**

En el momento actual nos encontramos ante una nueva configuración de la asistencia sanitaria en Granada, de tal manera que bajo el paraguas de las Unidades de Gestión Clínicas (UGC), sólo hay un Departamento de Hematología que da cobertura a los diferentes centros hospitalarios: Hospital Campus de la Salud (Laboratorio Core, Servicio de Transfusión y atención a las necesidades hematológicas de los pacientes allí ingresados), Maternal (Medicina transfusional materno-infantil) y el Hospital Virgen de las Nieves, éste último donde se concentra el grueso de la Hematología-Hemoterapia en su vertiente de laboratorio y clínica.

### **III. DESCRIPCION DE LAS NEOPLASIAS HEMATOLÓGICAS**

#### **III.1.- Definición de los principales procesos hematológicos de carácter neoplásico**

La **Leucemia Aguda (LA)** se caracteriza por la proliferación de células blásticas de origen mieloide (**LAM**) o linfoide (**LAL**) que interfiere en la hematopoyesis normal provocando una insuficiencia medular y una infiltración extramedular. La **LAM** de los adultos es la más frecuente, ya que supone un 40% del total, su incidencia es de 30 nuevos casos/millón/año y la mediana de edad es de 64 años. Por el contrario, la **LAL** es la neoplasia más común de la población pediátrica, suele afectar predominantemente a niños y no es infrecuente observarla en adolescentes y adultos jóvenes; tan sólo un 10-15% de los pacientes superan los 50 años. En España, la incidencia anual de **LAL** en adultos es de 30 nuevos casos/millón/año.

Bajo la denominación de **Síndromes Mielodisplásicos (SMD)** se incluyen una serie de enfermedades clonales que tienen como característica común una disfunción de la célula madre pluripotencial que conduce a una hematopoyesis ineficaz con producción de células anómalas, incapaces de realizar sus funciones habituales, y en menor cantidad de lo normal. La incidencia de los **SMD** aumenta con la edad, siendo la media de aparición de 70 años y tan sólo el 10% de los pacientes tienen

menos de 50 años. Es más común entre los hombres que entre las mujeres. Se diagnostican entre 30 y 50 nuevos casos por millón de habitantes y año.

En los **Síndromes Mieloproliferativos crónicos (SMPC)** se produce una afectación global de todas las líneas medulares con proliferación de las tres líneas hematopoyéticas (eritroide, mieloide, megacariocítica), si bien existe el predominio de una de ellas en cada una de las distintas enfermedades: **Policitemia Vera, Leucemia Mieloide Crónica (LMC), Trombocitemia Esencial**; además es característico de estos procesos la fibrosis medular y la tendencia a la leucemia aguda que se manifiestan preferentemente en la Mielofibrosis. La incidencia de estos procesos varía entre 6 casos para la Mielofibrosis y P. Vera y hasta los 2 casos para la T. Esencial, todos ellos referenciados a casos nuevos/millón/año con una edad media en torno a 60-65 años. La LMC representa el 15-20% del total de leucemias y su incidencia en nuestro país se estima en 15 nuevos casos por millón de habitantes y año en adultos. El registro andaluz de LMC bajo el liderazgo de la Dra Pilar López Garrido y Dr. José Manuel Puerta, ha comunicado una incidencia en nuestra comunidad de 0.87 casos/100.000habitantes/año (<http://registroandaluzlmc.es/registro.php>) (2).

El sistema linfático es una red de órganos (bazo y timo), ganglios linfáticos, conductos y vasos linfáticos que producen y transportan linfa desde los tejidos hasta el torrente sanguíneo.

Los linfocitos B y T circulantes derivan, al igual que todas las células sanguíneas, de las células madre hematopoyéticas situadas en la médula ósea. Los **Síndromes linfoproliferativos crónicos (SLPC)** engloba un grupo numeroso y heterogéneo de neoplasias linfoides, tanto en su etiopatogenia como en el comportamiento clínico (3,4). Entre las más frecuentes destacar la **Leucemia Linfática crónica B (LLC-B)**, **Linfomas no Hodgkin B y T (LNH) de bajo y alto grado de malignidad** y el **Linfoma de Hodgkin**, con una incidencia de 40, 70 y 22 casos/millón/año respectivamente.

Las **gammopatías monoclonales** incluyen un grupo de enfermedades caracterizadas por la proliferación clonal de células plasmáticas que producen un único tipo de cadena ligera y/o pesada (componente monoclonal) en cantidades excesivas. El **Mieloma Múltiple** constituye la neoplasia de células plasmáticas más frecuente. Suele afectar predominantemente a personas de edad avanzada, siendo la media de edad 65 años. En España, su incidencia anual en adultos es de 40 nuevos casos por millón de habitantes y año, cifra que representa el 1% de todos los cánceres y el 10% de los cánceres de la sangre. En Granada existe un Registro clínico de base poblacional que comenzó su actividad en enero de 1985, siendo el tercero más antiguo de España. Cubre toda la población de la provincia de Granada, 919,455 habitantes en 2014. Es miembro de la *European Network of Cancer Registries* y de la *International Association of Cancer Registries*, y sus actividades están coordinadas por la

*International Agency for Research on Cancer.* La incidencia de MM en Granada es 2.8 para hombres y 2.4 para mujeres en 2007. Un reciente estudio de la Red Española de Registros de Cáncer estima para el año 2014 en España una tasa de incidencia ajustada a la población estándar mundial de 3 para hombres y 2 para mujeres, por cada 100.000 habitantes. Nuestra Unidad de Mieloma Múltiple, bajo la responsabilidad del Dr Rafael Ríos, está reconocida a nivel nacional, participando en gran número de proyectos clínicos y también básicos en consorcios europeos bajo la dirección del Dr Juan Sainz, investigador básico “Nicolás Monardes” de nuestra UGC, con un nutrido número de publicaciones científicas **(5-13)**

### **III.2.- Sintomatología que producen las neoplasias hematológicas**

Los síntomas son consecuencia de la Insuficiencia medular: anemia (cansancio, palidez, debilidad), disminución de neutrófilos con tendencia a las infecciones **(14-15)** y plaquetopenia (hemorragias mucosas y cutáneas); además por la infiltración medular es típico la aparición de dolor óseo localizado o difuso. Esta invasión medular puede llegar a ocasionar fracturas óseas como es el caso de los pacientes con Mieloma Múltiple

Afectación extramedular: en concreto del SNC (visión borrosa, diplopía, parálisis de pares craneales, cefalea...), testicu-



lar, ganglios (adenopatías), hígado y bazo con hepatoesplenomegalia e infiltración cutánea (nódulos). La infiltración en SNC y testicular, ensanchamiento del mediastino es más frecuente en las LAL que las LAM. El síndrome constitucional, las trombosis (arteriales y venosas) y la esplenomegalia es especialmente llamativa en los SMPC y en particular en la Mielofibrosis. Además, en la gran mayoría de los pacientes con Linfoma, comienzan con infiltración en ganglios linfáticos (formas nodales), pero algunos subtipos específicos pueden estar restringidos a la piel, cerebro, bazo, corazón, riñón u otros órganos (formas extranodales), por lo que los síntomas serán consecuencia de la afectación de esos órganos.

### **III.3.- Pruebas complementarias y diagnóstico**

La accesibilidad de la sangre y médula ósea es de enorme utilidad para el diagnóstico y seguimiento de los procesos hematológicos. Una extracción de sangre, un aspirado y/o biopsia de médula ósea constituyen técnicas sencillas, poco invasivas, no necesariamente programables y de resultados inmediatos. Las pruebas complementarias que podemos realizar en dichas muestras son:

- Examen morfológico: visualizamos y analizamos los detalles que configuran cada elemento celular característico de la neoplasia.

- Citoquímica o inmunocitoquímica: marcadores químicos o inmunoquímicos propios de la estirpe celular
- Inmunofenotipo por citometría de flujo: determinación de los antígenos de membrana o intracelulares que informan sobre el linaje celular
- Cariotipo hematológico convencional: cultivo celular para estudiar las alteraciones estructurales o numéricas de los cromosomas
- Hibridación “in situ”: marcaje de cromosomas o zonas concretas mediante la hibridación con sondas que emiten fluorescencia.
- Biología molecular: estudio del DNA y RNA de las células implicadas en el proceso tumoral
- Secuenciación masiva: identificación mediante millones de secuenciaciones del DNA, de las mutaciones presentes en las neoplasias.

Para los pacientes con SLPC es de especial relevancia, además de la biopsia ganglionar, el TAC, el PET/TAC y en ciertos casos la RNM. Tanto en la LAL como en procesos linfomatosos que afectan a la médula ósea, se debe practicar una Punción Lumbar donde analizaremos la posible presencia de células malignas y su cuantificación.

Con todas estas pruebas estamos en condiciones de realizar el diagnóstico de la Hemopatía, su extensión en el caso de los Linfomas y además nos permite el seguimiento.

Cada proceso hematológico cuenta con uno varios sistemas de clasificación incluyendo scores que permiten estratificar el pronóstico y establecer un tratamiento; en estos scores se suelen combinar variables clínico-biológicas que resultan significativas en los análisis multivariantes. Entre las variables clínicas mencionar que aun sigue teniendo valor la clasificación clínico-patológica de Ann-Arbor para síndromes linfoproliferativos, la cifra de leucocitos y las citopenias en SMD o LLC, función renal o niveles de proteínas en Mieloma, etc. Dentro de las variables biológicas, aún más refinadas y por lo que es de especial importancia el disponer de un buen laboratorio clínico, están las anomalías cromosómicas estructurales estudiadas por cariotipo convencional y FISH, así como las mutaciones identificadas por biología molecular y secuenciación masiva. Por mencionar algunas en LAM cabe destacar NMP1, CEBPA, FLT3, TP53 en procesos linfoides, JAK-2 y calreticulina en SMPC, translocación (9;22) y bcr-abl en LMC, translocación (15;17) en la Leucemia Promielocítica, etc.

Mención aparte merece la clasificación de la OMS de las neoplasias hematológicas, compendio de información que aún el consenso de hematopatólogos y clínicos para establecer una clasificación práctica, que guíe en cierto modo nuestras decisio-

nes; este grupo de consenso revisa periódicamente sus propuestas y recientemente se ha publicado una nueva edición **(16)**.

### **III.4.- Factores de riesgo**

Siendo este apartado de enorme complejidad, sí resaltar aquellas situaciones que claramente predisponen al desarrollo de estas enfermedades. Entre ellas están:

Para las LAM y SMD: Síndrome de Down, Anemia de Fanconi, la Neurofibromatosis **(17)** exposición a radiaciones ionizantes, administración de quimioterapia previa, exposición al benceno, uso de inmunosupresores

Para Linfomas: Inmunodeficiencias congénitas, Infecciones víricas tales como VIH **(18)**, VEB, HHV-6, HHV-8, VHC, Infecciones bacterianas (H. Pilory), trasplante de órganos sólidos.

### **III.5.- Tratamiento, evolución y seguimiento**

Viene determinado por el subtipo de enfermedad, edad y estado general del paciente y según la respuesta al tratamiento inicial. Con la idea de simplificar, distinguiremos por grupos amplios de Hemopatías:

### **III.5.1.- Leucemias Agudas**

La evolución natural de estos procesos es hacia la muerte en un plazo corto de tiempo, por lo que el objetivo principal es conseguir la remisión completa (RC) tras el primer ciclo de inducción. La RC se define como la reducción del número de blastos en médula ósea a menos del 5% con normalización de la hematopoyesis y recuperación de las cifras hematológicas en sangre periférica. La desaparición de la clona hematopoyética que causa la alteración citogenética, así como conseguir un grado de enfermedad mínima residual (EMR) medida por Citometría de Flujo, son expresiones de una calidad de respuesta que tiene un impacto pronóstico. Después de la QT de inducción, aproximadamente un 70-80% de pacientes consiguen la RC, administrándose ciclos de consolidación y/o de intensificación dependiendo de las anomalías citogenéticas/moleculares expresadas al diagnóstico y del grado de EMR que se obtenga con los primeros ciclos. Finalmente el TPH autólogo o alogénico podría ser también parte de la estrategia terapéutica. Aproximadamente hasta un 50-60% de los enfermos son susceptibles de ser curados definitivamente con los tratamientos mencionados; el resto fallecen a lo largo de su evolución por quimiorrefractoriedad o complicaciones asociadas a la quimioterapia o al TPH.

Sin embargo, una buena parte de los pacientes con Leucemia Aguda se diagnostica en la década de los 70-80 años por lo que no se pueden beneficiar de estos esquemas terapéuticos,

que están restringidos a los adolescentes y adultos. No obstante, nuevas medicaciones, además de la terapia de soporte con transfusiones, tratamiento de las complicaciones y factores estimulantes, consiguen mejorar la situación y prolongar su vida. La Dra Adoración Hernández, analizó los resultados de nuestro grupo de pacientes con L. Aguda determinando que la probabilidad de supervivencia a los 12, 24 y 60 meses era del 18,3%, 9,3% y de 5% respectivamente. El Dr. Romero está implicado en ensayos clínicos internacionales con diferentes drogas en este subgrupo de pacientes, esperando que los resultados mejoren el pésimo panorama que tienen con la terapia convencional.

Mención especial merece el tratamiento de la Leucemia Promielocítica, ejemplo de cómo el conocimiento biológico de la lesión molecular responsable de la t(15;17) que afecta al receptor del ácido retinoico alfa (RAR-alfa) y su sensibilidad al ácido holo-transretinoico (ATRA); dicho derivado de la vitamina A en combinación con quimioterapia consigue curar al 90% de los pacientes, en contraste con lo que ocurría hace 20 años cuando todos estos pacientes fallecían por Coagulación Intra-vascular Diseminada.

### **III.5.2.- Síndromes mielodisplásicos**

Al ser procesos preleucémicos que afectan a personas mayores y con cierta cronicidad, se benefician de tratamientos como

los agentes hipometilantes e inmunomoduladores que inducen la diferenciación celular o intervienen en el funcionamiento de determinados genes con lo que se consigue frenar la evolución de la enfermedad mielodisplásica. Además, el soporte transfusional, la terapia antiinfecciosa, agentes estimuladores de la hematopoyesis, forman parte del arsenal terapéutico. Los SMD de bajo e intermedio riesgo pueden tener una sobrevida en torno a los 5-7 años y los de alto riesgo son equivalentes a la Leucemia Aguda con la particularidad de que aun son más resistentes a la QT y su supervivencia es muy corta. Los mecanismos inmunes que subyacen y la utilización de combinaciones con nuevas moléculas bajo el paraguas de ensayos clínicos, forman parte de la responsabilidad diaria de la Dra. Hernández. Además, junto con la Compañía Celgene hemos puesto en marcha un programa denominado Azahome que permite acercar el acto asistencial al domicilio del paciente (no podemos olvidar que son muchos de ellos ancianos y frágiles) con unos resultados extraordinarios.

### **III.5.3.- Síndromes mieloproliferativos crónicos**

De la misma manera, son enfermedades que inciden en personas mayores y normalmente reciben tratamiento con ácido acetilsalicílico para disminuir la posibilidad del desarrollo de eventos trombóticos, anagrelide y sangrías terapéuticas para reducir la trombocitosis y eritrocitosis respectivamente. Además de productos ya clásicos como la hidroxiurea y el busulfán, dis-

ponemos del ruxolitinib como nueva molécula que mejoran el estado general, reduce la esplenomegalia y probablemente impacta positivamente en la supervivencia. Dado que estos procesos aparecen entre los 60-80 años, donde pueden existir comorbilidades paralelas, la esperanza de vida no se suele ver acortada por la presencia de la enfermedad hematológica. La mediana de supervivencia se sitúa por encima de los 10-15 años en los SMPC tipo PV y TE y de unos 4-6 años para la Mielofibrosis.

Advertir de una forma especial de SMPC, la Leucemia Mieloide Crónica, cuyo tratamiento se basa en la administración de un inhibidor de la tirosincinasa (ITK). Estos agentes se distinguen de las terapias antineoplásicas clásicas porque son capaces de atacar exclusivamente a determinadas células cancerosas sin dañar las células normales. El seguimiento se realiza con la monitorización del bcr-abl en sangre periférica y su negativización puede estar relacionada con la cura de su enfermedad. Gracias a ellos, muchos pacientes mantienen la enfermedad en fase crónica durante muchos años (el 85% de los pacientes a los 8 años de seguimiento). La respuesta molecular profunda conseguida con los ITK ha permitido reflexionar sobre si es necesario continuar con esta medicación de manera indefinida, cuando probablemente un porcentaje significativo de pacientes no lo precise con el consiguiente ahorro económico y eliminación de la yatrogenia. Nuestro grupo, liderado por la Dra Pilar López, José Manuel Puerta y Carolina Alarcón, está dirigiendo un Ensayo clínico con la participación de todos los hospitales



andaluces para tratar de dar respuesta a esta pregunta y a otras cuestiones paralelas (19-21).

### **III.5.4.- Síndromes linfoproliferativos crónicos**

Entre ellos sólo señalaremos los siguientes:

#### **III.5.4.1.- Leucemia Linfática crónica**

Sólo una tercera parte de los pacientes requieren un tratamiento que consiste en la utilización de viejas (clorambucil, fludarabina, ciclofosfamida) y nuevas drogas (ibrutinib, idelalisib, venetoclax) junto con anticuerpos monoclonales dirigidos al CD20. Cualquier molécula o combinación que sea capaz de inducir una EMR negativa llevará aparejado una prolongación de la supervivencia global.

#### **5.4.2.- Linfomas de bajo grado, Linfoma Folicular y Linfomas de alto grado**

Destacar que el tratamiento, basado en QT y siempre asociada a Ac monoclonales, conduce a un altísimo número de respuestas clínicas. Sin embargo, la historia natural de estos procesos indolentes es la recaída de manera continuada, lo cual debemos tener presente a la hora de las decisiones terapéuticas.

El linfoma folicular es un tipo de linfoma no Hodgkin indolente de células B. Se trata de un tipo de linfomas con gran prevalencia en el mundo occidental (alrededor de un 30% de todos los LNH). Aunque puede aparecer en cualquier edad, es propio de personas adultas siendo la media de edad en el diagnóstico 60 años. La evolución de este tipo de linfoma es indolente y lenta, con una supervivencia que supera los 12 años de promedio desde el diagnóstico. Lamentablemente, la curación de estos pacientes es difícil y para los enfermos en un estadio avanzado (que suponen el 80% de los casos) es imposible alcanzarla con los tratamientos convencionales.

A diferencia del grupo anterior, los linfomas de alto grado son neoplasias muy agresivas, susceptibles de ser curadas con quimioinmunoterapia, que alcanza hasta un 60% de los pacientes. Se trata de un linfoma no hodgkiniano agresivo, con una gran prevalencia, alrededor del 30% de todos los LNH. En los Linfomas de alto grado con ausencia de infiltración medular, el PET es el único método más sensible y específico que puede guiar el pronóstico y tratamiento del paciente.

La combinación CHOP-R sigue siendo un tratamiento eficaz en los linfomas y seguimos emplenado regímenes poliquimioterápicos como ESHAP/MINE/Gemcitabine para las recaídas. No obstante, a partir del conocimiento generado por rutas metabólicas o mutaciones que intervienen en la apoptosis, una serie de novedades terapéuticas vienen irrumpiendo en el armamentarium de estos procesos neoplásicos.

La Enfermedad de Hodgkin, linfoma de estirpe B, sigue tratándose con ABVD y Radioterapia; de la misma manera nuevas moléculas se han introducido en el arsenal terapéutico ofreciendo nuevas esperanzas de tratamiento a estos enfermos.

### **III.5.5.- Mieloma Múltiple**

Esta patología está siendo objeto de una investigación clínico-biológica profunda y se está beneficiando del uso de modernos agentes antimieloma que solos o en combinación actúan sobre dianas terapéuticas de tal manera que la supervivencia global se ha doblado en esta última década. Aun así sigue siendo una enfermedad mortal y sólo el alotrasplante, cuando está indicado, es el único método curativo.



## **IV. TRASPLANTE HEMATOPOYÉTICO (TPH)**

### **IV.1.- Introducción**

#### **IV.1.1.- Concepto**

El tejido hematopoyético, alojado en la cavidad medular de los huesos, es el responsable de la formación de los elementos celulares de la sangre, a saber, hematíes, leucocitos con sus poblaciones celulares y plaquetas. Además, el sistema inmune innato y adquirido, como parte de los órganos hematopoyéticos, se localiza principalmente en piel, médula ósea, sangre, timo, bazo y mucosas.

El TPH, cuyo procedimiento se describe más adelante, está indicado en todas las neoplasias hematológicas, en algunas de ellas en primera intención y, en otras, en fases más avanzadas de la enfermedad, cuando la QT ya no da resultado. Además, otros procesos hematológicos no malignos como la Aplasia Medular, Talasemias e Inmunodeficiencias son también objeto de realización del TPH.

Por tanto, el objetivo final del TPH es eliminar un tejido hematopoyético enfermo —administrando quimio-radioterapia a altas dosis— y sustituirlo por un tejido hematopoyético sano, mediante la infusión de unos PH previamente recolectados. Se necesita unas 2-3 semanas hasta que se produce el injerto leuco-

plaquetario y el paciente es susceptible de ser dado de alta si no existen complicaciones. Además de restituir la hematopoyesis, dotamos en el caso de los TPH alogénicos de un nuevo Sistema Inmune, responsable del efecto graft *versus* tumor que influirá en el curso evolutivo y será determinante en la curación del paciente.

#### **IV.1.2.- Metodología**

De manera didáctica podemos clasificar los TPH por

##### *Procedencia de los PH*

- Autólogo: tras la administración de la quimioradioterapia ablativa, el paciente es rescatado con la infusión de sus propios PH que han sido recolectados previamente.
- Alogénico: a diferencia del autólogo, los PH proceden de un donante heterólogo. Además de recibir una quimio o quimioradioterapia que elimina el tejido hematopoyético y el sistema inmune del receptor, deberá recibir una inmunoprofilaxis con objeto de facilitar el injerto medular y reducir la aparición de la EICH. Normalmente se busca un donante familiar HLA idéntico, hallazgo que se produce en un 25-30% casos. Para el resto de las situaciones, se amplía la búsqueda de tal forma que actualmente hasta un 80% de los pacientes pueden disponer de un donante

no familiar identificado en los registros internacionales, de ahí la importancia de las campañas que movilizan la donación de médula ósea (<<http://www.fcarreras.org/es/redmo>>). Finalmente un donante familiar haploidéntico podría ser una opción óptima a considerar, con lo cual cubrimos prácticamente el 100% de las indicaciones.

### *Fuentes de PH*

1. Médula ósea: los PH se extraen de la pelvis del donante mediante multiaspiración con unas agujas especiales. El tejido hematopoyético recolectado, junto con medios de cultivo y anticoagulantes, es posteriormente filtrado y procesado. Normalmente se realiza el procedimiento en quirófano y bajo anestesia general o sedación profunda
2. Sangre periférica: tras la administración de G-CSF —un factor estimulante de la célula madre pluripotencial— se produce un incremento de las mismas que pasan al torrente circulatorio y son extraídas mediante la técnica de leucaféresis. Con este método se consiguen un mayor número de PH y de linfocitos, por lo que el implante hematopoyético es más rápido y consistente **(22)**.
3. Sangre de cordón umbilical (SCU): esta fuente contiene un gran número de PH y un sistema linfoide naive y más inmaduro que permite, siempre que tenga una buena celu-

laridad y ésta sea de calidad, ser una fuente óptima para un TPH, ya que no precisa una identidad completa en el sistema HLA. España es uno de los países más potentes en el almacenamiento de SCU y concretamente el CRTS de Málaga uno de los bancos más activos a nivel mundial.

### *Intensidad del procedimiento*

1. Mieloablativo: administración de quimioterapia a altas dosis asociada o no a radioterapia que ablaciona todo el tejido hematopoyético y la enfermedad extramedular y sería incompatible con la vida si no infundiéramos PH.
2. Intensidad reducida: dosis más matizadas de quimioterapia y radioterapia que en último extremo pueden lesionar mínimamente el tejido hematopoyético, en cuyo caso se denomina microalotrasplante

### *Descripción del procedimiento*

- Etapa pretrasplante: evaluar la funcionalidad de los órganos más importantes (riñón, cardiopulmonar y neurológico), estado nutricional, inmunológico, emocional, así como de la propia enfermedad de base. Con objeto de determinar la mortalidad relacionada con el trasplante (TRM), que en gran parte está ligada a las condiciones basales y orgánicas del paciente, utilizamos un score (Hematopoietic cell



transplantation-comorbidity index) que ayuda a identificar qué subgrupo de pacientes tiene un alto riesgo de fallecer por no poder soportar el procedimiento.

- Acondicionamiento y preparación del paciente: administración de la quimioradioterapia más apropiada para eliminar el tumor residual, generar un hueco en la médula que permita el injerto y suprimir el SI del paciente para que las nuevas células progenitoras puedan anidar y reconstituir la hematopoyesis
- Tratamiento de soporte: hiperhidratación, alcalinización de la orina, profilaxis y/o terapia antiinfecciosa y en general todas aquellas medidas terapéuticas encaminadas a reducir o tratar las complicaciones tóxicas ligadas a la metodología del trasplante.
- Inmunoprofilaxis: medicación inmunosupresora (Meto-trexate, inhibidores de la calcineurina, sirolimus, mico-fenolato, ciclofosfamida a altas dosis) que permite el im- plante y reduce la posibilidad de desarrollo de EICH
- Infusión de progenitores hematopoyéticos (PH): proceden- tes de médula ósea, de sangre periférica o de cordón um- bilical, éstos son infundidos por un catéter venoso central. El tropismo de los PH y un mecanismo de homing permite que estos precursores se dirijan y aniden en los espacios

medulares, de tal manera que en unas 2-3 semanas ya estarán produciendo células sanas y maduras que son enviados al torrente circulatorio

### *Complicaciones más frecuentes del TPH*

- a) Precoces: fallo de órganos, mucositis gastrointestinal y sus complicaciones, infecciones, toxicidad renal, pulmonar y hepática, toxicidad por fármacos, síndrome de implante.
- b) Tras el injerto: EICH aguda y crónica que son procesos inflamatorios derivados del no reconocimiento del nuevo SI de las estructuras antigénicas del receptor. Problemas nutricionales, infecciones y toxicidad derivada de los inmunosupresores, esterilidad y tumores secundarios son efectos que a medio y a largo plazo pueden sobrevenir.

### **IV.2.- Avances en el campo del TPH**

Con los primeros TPH se demostró la “prueba de concepto” a saber: un órgano hematopoyético enfermo podía ser sustituido por otro normofuncionante siempre que se creara un espacio anatómico, existiera una identidad HLA y se realizara una inmunoprofilaxis. Más allá de este logro, todavía quedaba un gran número de retos y complicaciones a superar, pero en cualquier caso, se consiguió por primera vez que un número significativo

de pacientes tuvieran una esperanza de curación para su cáncer hematológico, lo cual era imposible imaginar hasta la fecha.

A continuación expondré en qué áreas se ha progresado y cuáles son algunas de las perspectivas y retos de futuro.

#### **IV.2.1.- Estudio del HLA**

Al inicio nos servíamos del tipaje serológico que determinaba los Antígenos HLA con los antisueros conocidos, lo cual mapeaba de una manera imperfecta el sistema HLA; además había que realizar la prueba cruzada entre el donante y el receptor, al igual que en el ámbito de la transfusión sanguínea, para predecir la posible reacción injerto contra huésped o el fallo de implante. Desde hace una década, y gracias a la incorporación de los secuenciadores, se realiza el tipaje genómico que determina los alelos en los locus A,B,C, DR, DP, DQ repercutiendo positivamente en la identificación del donante y mejorando la tasa de fallo de implante y EICH, sobre todo en el ámbito del donante no emparentado.

#### **IV.2.2- Fuentes de PH y de donantes**

La extracción de médula ósea (MO) era el método estándar hasta que se observó que también las CM Pluripotenciales

circulaban por el torrente circulatorio en gran número bajo unas circunstancias especiales. Los inconvenientes de la extracción de MO eran diversos: una mayor logística por la necesidad de programación de un quirófano, más agresivo para el donante y un injerto leucoplaquetario más lento en el paciente. Todo ello hizo que las Unidades de TPH prefirieran la obtención de PH de SP por leukaféresis, aunque tras la observación de que había un mayor número de EICH crónica y que la supervivencia global era la misma, se optó por mantener la extracción de MO como procedimiento de elección en determinadas Hemopatías.

Las CM pluripotenciales presentes en la SCU son una fuente extraordinaria para la realización del TPH. Entre sus ventajas figura: la inmediatez del producto —pues ya está conservado y con su estudio HLA— y la no necesidad de la compatibilidad 100% en el sistema HLA por lo que podemos ampliar la indicación del TPH a un mayor número de pacientes. Se precisa que tenga una buena celularidad para impedir el Fallo de Implante. Como inconveniente principal se encuentra una posible mayor MRT relacionada con los procesos infecciosos debido a la lentitud en establecerse un SI maduro y competente. Tras un boom en su utilización, ha quedado para determinadas situaciones clínicas y sobre todo en la población infantil con excelentes resultados. Resaltar un debate, ya superado, en torno a la donación autóloga de SCU, cuestión que trasciende al contenido de este documento y el lector con interés puede dirigirse a la <http://www.ont.es/informacion/Paginas/DonacionSangredeCordonUmbilical.aspx>.

Finalmente hacer mención del TPH haploidéntico en el que los PH proceden de un progenitor o hermano-a que comparte un haplotipo con el paciente. Con los experimentos clínicos desarrollados por el grupo de Baltimore, donde se demostraba que la Ciclofosfamida a altas dosis en los días 3 y 4 postinfusión podía eliminar los linfocitos aloreactivos y por tanto superar la barrera HLA, disponemos de un procedimiento novedoso que cubre la posibilidad de extender la indicación del TPH alogénico a todos los pacientes, con cualquiera de las fuentes mencionadas.

Sólo me queda aclarar cómo elegimos que los PH sean del propio paciente (TPH autólogo) o de otro donante (TPH alogénico). En general el TPH autólogo queda reservado para las Hemopatías que precisan sólo la QT a altas dosis para su potencial curación, p.ej Linfomas de alto grado, o en el caso del Mieloma que forma parte de la estrategia terapéutica integral en primera línea para pacientes menores de 70 años. En el resto de las enfermedades hematológicas se realiza un TPH alogénico, bien porque la propia médula ósea es la que está enferma y hay que sustituirla por un órgano sano, y además, porque en muchos casos buscamos el efecto injerto contra tumor que añade un plus en las posibilidades definitivas de la curación del paciente.

#### **IV.2.3.- Acondicionamiento**

Los primeros esquemas combinaban radioterapia corporal total fraccionada en 3-4 días para hacerla más tolerable, así como

Ciclofosfamida y Busulfán. El efecto del acondicionamiento es muy importante, pues está ligado a la erradicación de la clona tumoral pero a la vez la toxicidad acumulativa por el daño tisular en los órganos extrahematopoyéticos aumentaba la MRT. Durante algunas décadas la clásica combinación TBI-Ciclofosfamida ó Busulfán-Ciclofosfamida fueron los estándares, y surgieron diferentes esquemas donde drogas como el tiotepa, VP-16, Melfalán, Fludarabina podrían tener también algún papel en el beneficio del procedimiento. Ciertamente la intensidad de tratamiento tenía un efecto antileucémico, pero también a mayor dosis se evidenciaba una superior MRT por el daño tisular secundario a la intensidad de dosis; durante mi estancia en el FHCRC participé en este tipo de estudios y, fruto de ello, publicamos algunas experiencias con este tipo de regímenes en SMD (23,24). Sin embargo, no es hasta la década pasada cuando se evidencia que no era necesario ablacionar completamente la médula ósea para que se estableciera el implante leucoplaquetario y por tanto se podía reducir la potencia de la terapia de acondicionamiento con la consiguiente mejor tolerancia al procedimiento en el huésped. Esto ha permitido que, si bien en los años 90 la edad máxima del paciente para ser sometido a TPH alogénico fuera de 45 años, en la actualidad y gracias entre otras cosas a la introducción de los esquemas de intensidad reducida, la edad se haya ampliado hasta los 65 años. El microalotrasplante, protocolo de acondicionamiento ideado en el FHCRC y denominado así por utilizar bajas dosis de TBI (2 Gy) y Fludarabina, es un esquema ampliamente utilizado en nuestro Servicio, con una TRM del 15% y una supervivencia global del 65%. No obstante, hay algunas enfermedades

en las que, a fecha de hoy, la terapia mieloablativa es superior a la intensidad reducida, con objeto de disminuir el número de recaídas y siempre que el paciente no presente comorbilidades.

#### **IV.2.4.- Inmunoprofilaxis**

Este capítulo es de especial importancia pues facilita del implante leucoplaquetario y, sobre todo, determina la aparición e intensidad de la EICH aguda y crónica. Aun dando la bienvenida a la introducción de diferentes agentes y en distintas combinaciones, el clásico esquema ciclosporina-metotrexate sigue siendo, a fecha de hoy, el gold standard para la mayoría de los procedimientos. Se han utilizado también potentes inmunosupresores como los Ac monoclonales Campath (antiCD52) y Globulina antitimocito, o la selección “in vitro” de CD34 para eliminar los linfocitos del inóculo (25). Estas aproximaciones demostraron la reducción de la EICH, pero se han abandonando ya que condicionaban un retardo en la maduración del SI y, por tanto, la presencia de infecciones graves y prolongadas que aumentaban la mortalidad; del mismo modo incrementaba la tasa de recaídas. Todo ello nos habla de que el SI y su modulación tiene una importancia capital para el éxito del TPH.

#### **IV.2.5.- Manejo de los procesos infecciosos**

A mi entender éste es uno de los campos donde se ha avanzado de manera considerable. Y esto es así por la incorpo-

ración de mejores terapias antiinfecciosas, un diagnóstico más precoz y la monitorización de determinados agentes microbianos. Hasta la década de los 90 los pacientes con Infección Fúngica invasiva (IFI) fallecían en más de un 80% de casos; con los nuevos antifúngicos y la detección precoz de la infección con métodos serológicos y pruebas de imagen, esta mortalidad ha disminuido notablemente **(26-28)**. La IFI y los posibles mecanismos de susceptibilidad genética que explicarían por qué unos pacientes tienen más tendencia que otros a desarrollarla bajo las mismas condiciones, es un campo de investigación potente en nuestro grupo que junto con el consorcio europeo (<http://www.aspbiomics.eu>) hemos contribuido al conocimiento de las bases genéticas que pudieran determinar la aparición de esta infección **(29-36)**. Una infección vírica muy temida es la provocada por el Citomegalovirus (CMV) que acababa con la vida del paciente por Neumonitis y/o Enteritis **(37-38)**; con la monitorización por PCR en sangre periférica (SP) y el tratamiento preventivo, esta complicación infecciosa está ampliamente superada. Con el progreso de la Virología, hoy en día determinamos por PCR la práctica totalidad de las infecciones víricas que afectan a vías respiratorias, digestiva, urinaria y SNC ; además podemos evaluar el Virus de Epstein-Barr (VEB) en SP y anticiparnos al desarrollo de Linfomas agresivos originados por este virus con la administración de Rituximab. En el ámbito de las bacterias, si bien hay que reconocer que el arsenal terapéutico antibacteriano se ha ampliado, la aparición de las resistencias nos preocupa enormemente. Detrás de todo ello está la adquisición de resistencias que se establece por el sobreuso de antibióticos



y los trastornos que estos agentes provocan en la flora intestinal. Desde hace unos años hay mucho interés en el estudio de la microbiota intestinal, su papel en el SI y su posible relación con la EICH; nuestro grupo junto con el Servicio de Infectología está desarrollando una investigación muy interesante en este campo en los pacientes alotrasplantados, esperando poder contribuir al conocimiento sobre esta materia con nuestros hallazgos.

#### **IV.2.6.- Tratamiento de soporte**

La toxicidad provocada por el acondicionamiento y las complicaciones propias del TPH ponen en un permanente peligro la vida del paciente. Las medidas de vigilancia continua, el mayor conocimiento y manejo de las complicaciones orgánicas y la precocidad sobre su actuación, han sido vitales en la evolución y mejora de la supervivencia. A destacar sería el uso del Defibrotide en el tratamiento de la Enfermedad venooclusiva hepática (EVO) grave o las nuevas modalidades de ventilación no invasiva para reducir la posibilidad de progresar a fallo respiratorio. La microangiopatía trombótica (MAT), resultado de una endotelitis provocada por la EICH y el uso de los calcineurínicos, da lugar a trombosis de pequeños vasos arteriales y como consecuencia, anemia, trombopenia y fallo de órganos. Este problema clínico es motivo de investigación por nuestro grupo (39) y estamos analizando si hay una predisposición individual para el desarrollo de esta complicación.

#### **IV.2.7.- Vías de acceso**

La recolecta y la infusión de los PH, la administración de gran parte de la medicación y el control del paciente trasplantado, requiere necesariamente una vía central. En este sentido se ha pasado de los materiales de plástico convencionales a componentes biocompatibles que son más fisiológicos, menos agresivos y más duraderos. Además, la tunelización de los catéteres centrales, así como de los modernos PICC (vías centrales de acceso periférico) han mejorado sustancialmente la calidad de vida de los pacientes. Mencionar que nuestra unidad ha sido pionera en la implantación de estos catéteres PICC junto con Radiología Intervencionista y ha servido como modelo de cuidados, extendiéndose a otros hospitales andaluces.

#### **IV.2.8.- Control de la EICH**

Una vez que se desarrollaba esta complicación inmune, las posibilidades de éxito en el caso de que fracasase la corticoterapia eran escasas. La EICH conduce a la inflamación aguda o crónica del hígado, piel, tubo digestivo y pulmones entre otros órganos y, como resultados de este insulto, una insuficiencia de esos sistemas y el deterioro de los mismos; este SI disfuncionante facilitará la aparición de infecciones víricas, bacterianas y fúngicas que finalmente pueden acabar con la vida del paciente. La posibilidad de usar inmunosupresores como el

sirolimus, micofenolato, la fotoféresis extracorpórea, u otros moléculas pueden amortiguar este desenfreno del SI y mejorar el pronóstico de estos pacientes. Nuestra Unidad ha sido líder en el uso de sirolimus como terapia de rescate en la EICH crónica, con la serie más extensa de pacientes publicada hasta la fecha **(40)**. De igual manera, una tecnología mediante la cual modificamos las poblaciones linfocitarias disfuncionantes del paciente y transformándolas en más inmunotolerantes mediante la Fotoféresis extracorpórea, es también una metodología que proporciona esperanza a aquellos que presentan manifestaciones cutáneas resistentes de EICH además de reducir la toxicidad del uso prolongado de los corticoides; todo esto ha dado lugar a que nuestro equipo junto con el CRTS hayamos desarrollado un programa de fotoféresis con excelentes resultados. Las Células Madre Mesenquimales, con propiedades inmunosupresoras, antiinflamatorias y de recuperación tisular, suponen también un potencial tratamiento para controlar los efectos dañinos de la EICH. En el año 2008 se creó la Unidad de Producción Celular de nuestro hospital gracias al liderazgo de un Ensayo clínico de nuestro Servicio, cuyos resultados beneficiosos están en fase de publicación **(41-43)**. La asociación de globulina antitimocito en el contexto del TPH alogénico de donante familiar, demostró un impacto favorable en el control de la EICH crónica sin efecto deletéreo sobre la supervivencia global; este trabajo fue publicado con nuestra modesta participación en el New England Journal of Medicine **(44)**.

#### **IV.2.9.- Manejo de las recaídas**

Aun reconociendo la eficacia antitumoral del TPH ligado a la quimioterapia a altas dosis y al efecto injerto contra tumor (45), hasta un 20-40% de pacientes pueden presentar una recaída, dependiendo también de la neoplasia hematológica y la situación clínica en la que se hizo el TPH. La determinación del quimerismo hematopoyético analizando las poblaciones mieloides y linfoides por polimorfismos en los días 14,28,56,84 posttrasplante, o si la situación clínica del paciente lo requiere, ha mejorado significativamente el conocimiento de la dinámica de la hematopoyesis en el TPH. Además el estudio de EMR y los controles radiológicos para evaluar la respuesta clínica del Linfoma y Mieloma, ayudan sobremanera a establecer en marcha actuaciones terapéuticas y/o manejo de los inmunosupresores que pueden revertir o retrasar una recaída hematológica (46-49). En cualquiera de los casos, ante un quimerismo mixto y/o una recidiva, disponemos de una terapia antitumoral que posee una gran eficacia. Estoy refiriéndome a la Infusión de linfocitos del donante: los linfocitos T reconocen las células tumorales del paciente por la presencia de los Ag HLA de clase II que expresan en sus células malignas, generándose una reacción inmune citotóxica que acaba eliminando dichas células tumorales. En nuestra experiencia, hasta un 50% de pacientes que recaen pueden ser rescatados con este procedimiento, si bien tiene como efecto paralelo el desarrollo de una EICH que va a requerir un tratamiento inmunosupresor.

#### **IV.2.10.- Manejo de los efectos colaterales**

De lo expuesto anteriormente es fácil adivinar que, como consecuencia del trasplante, sus complicaciones o medicaciones utilizadas, se genera un gran número de daños colaterales que se podrían resumir en: problemas nutricionales, toxicidad por los corticoides (fracturas óseas, diabetes mellitus, HTA, cataratas, entre otras), miocardiopatía, insuficiencia renal, fallo gonadal, cambios estéticos y tendencia tumores secundarios. Ciertamente hoy en día realizamos una vigilancia sobre estos problemas con objeto de proporcionar la mejor calidad de vida a un paciente que por otro lado se considera curado de su cáncer hematológico. Por ello necesitamos el soporte de Médicos Rehabilitadores, Neumólogos, Cardiólogos, Nutricionistas, Ginecólogos, Psicólogos que desde su perspectiva puedan dar respuesta a las necesidades de estos enfermos.

#### **IV.3.- El trasplante en la Institución Fred Hutchinson Cancer Research Center (FHCRC)**

El programa de TPH del FHCRC, uno de los más activos del mundo, comenzó en la década de los 60 gracias al Dr. Donnal Thomas, líder del proyecto por cuyo trabajo en el desarrollo de esta disciplina fue galardonado con el Premio Nobel de Medicina el año 1990. El grupo estaba constituido por el Dr. Thomas, Rainer

Storb, Dr Buckner y Epstein, un técnico animalario y la esposa del Dr. Thomas (Dottie Thomas) que actuó como madre de todos.

Los primeros trasplantes fueron un fracaso, debido a las complicaciones inmunológicas e infecciosas que eran desconocidas, hasta que el conocimiento del sistema HLA y de las drogas inmunosupresoras lograron vencer las barreras del Sistema Inmune. La búsqueda del mejor acondicionamiento, combinando citostáticos y diferentes dosis de radioterapia, fue también un reto hasta conseguir averiguar el régimen más adecuado que no comprometiera a los tejidos extrahematopoyéticos. Estos y otros ensayos se realizaban en perros, aprovechando que estos animales tienen una alta incidencia de linfomas, por lo que los veterinarios estaban encantados del servicio que le prestaban y de esta manera también se avanzaba en el conocimiento del trasplante para luego trasladarlo a la clínica humana.

Otros grandes profesionales, muchos de ellos aun en activo, se unieron al equipo para ocuparse de diferentes parcelas del trasplante, ya fuera en el ámbito de lo biológico, investigando terapias más eficaces o en el manejo de las complicaciones no hematológicas del paciente. Diversos especialistas como patólogos, inmunólogos, infectólogos, neumólogos, intensivistas, etc conformaban un equipo multidisciplinar que trataba de encontrar la mejor respuesta a los problemas del paciente trasplantado.

Yo tuve la suerte de conocer estos excelentes profesionales e investigadores, fui mentorizado por el Dr. Joachim Deeg y comple-

té rotaciones con Rainer Storb, Brenda Sandmaier, Mary Flowers, George Georges y Robert Witherspoon entre otros. <<http://www.hematology.org/Thehematologist/Features/5664.aspx>>.

Como he señalado a lo largo del documento, el TPH es un proceso muy complejo y ligado a una alta morbimortalidad. Por ello, el profundizar en el conocimiento y ampliar la experiencia en este campo era una opción que tuve presente en mi carrera profesional. Mi gran inquietud era formarme en esta disciplina y de ahí nació la aventura americana.

Seattle es una ciudad del estado de Washington, situada al Noroeste de EEUU, a una hora y media de camino de Vancouver. Al ser una ciudad costera el clima no es tan riguroso como le correspondería a su latitud y posee una gran belleza natural con grandes lagos en la propia ciudad (Washington, Lake Union, etc) e incomparables paisajes. Su carácter cosmopolita propicia que la gente sea abierta y amigable, por lo que, además del gran prestigio de la Institución Sanitaria que había elegido, el Fred Hutchinson Cancer Research Center (FHCRC), reunía las condiciones ideales para realizar una estancia; además es la sede oficial de Boeing, Microsoft y las famosas cafeterías Starbucks. Con mi inglés rudimentario, mucha ilusión y energía, aunque con cierta inocencia y candidez propia de la edad, marchamos la familia al completo a este destino entre Abril 2000 y Marzo de 2001. Los hijos fueron escolarizados, mi esposa se incorporó a un Comité Ético de Investigación y de esta manera yo podía concentrarme en la tarea dura a la vez que apasionante que me esperaba.

De aquella experiencia quiero destacar lo siguiente:

- 1) Organización de la asistencia médica: se trataba de grupos multidisciplinares constituidos además de residentes, fellows y attendings, por un equipo donde se integraba farmacéutico, asistente social, sacerdote y el soporte del infectólogo, gastroenterólogo, neumólogo e intensivista, con objeto de atender al paciente trasplantado de una manera integral. El residente presentaba al paciente, se discutía cada uno desde su punto de vista y finalmente se presentaba el plan terapéutico. El enfermo era de nuevo valorado a media tarde y en cualquier momento si las necesidades clínicas lo requerían.
- 2) La figura del PCA (Patient care assistant) y del Practitioner (Enfermero/a avanzado): profesionales sin la cualificación del especialista médico que desarrollaban una labor asistencial muy importante sin llegar a las últimas decisiones diagnósticas y/o terapéuticas, que correspondían exclusivamente al Hematólogo.
- 3) Organización de los profesionales como expertos en diferentes áreas de conocimiento del TPH
- 4) Integración del Patólogo en el equipo multidisciplinar revisando los casos con el Hematólogo y generándose una



corriente de conocimiento bidireccional con el natural beneficio sobre el resultado clínico.

- 5) Dada la dispersión de la estructura asistencial —atención extrahospitalaria (Outpatient), la hospitalaria (Inpatient) y el centro de investigación estaban distanciadas varios kilómetros—, la videoconferencia, además del mail, era la metodología convenida para la formación, discusión de casos, sesiones clínicas, etc.
- 6) Todos y cada uno de los pacientes que eran éxitos se sometían a necropsia; este procedimiento proporcionaba una gran cantidad de detalles anatomoclínicos que se reflejaban en unos informes de una calidad impresionante.
- 7) Forma educada, distendida y con buenas maneras de comunicarse entre ellos: cada vez que hacías algo bien, por simple que fuera, te decían “good job”, lo cual siempre suscitaba un clima favorable. Además cuando hacías una hoja de consulta a otro especialista, siempre empezaba la respuesta señalando que la cuestión clínica que planteabas era muy interesante y procedente, te indicaban educadamente tanto si estaban de acuerdo o no y finalizaban dando las gracias por dicha consulta.
- 8) Cada líder de grupo tenía un laboratorio de investigación que financiaba con recursos conseguidos de manera competi-

va de tal suerte que el laboratorio podía llegar a cerrarse o disminuir su actividad si no había producción científica suficiente para captar subvenciones. Una gran parte de los Attendings dedicaban parcialmente su tiempo al laboratorio y a la investigación y después pasaban de nuevo a la asistencia clínica. Esta dualidad- laboratorio de investigación y asistencia clínica- me llamaba mucho la atención y creo que es el camino más productivo para avanzar en ciencia y en resultados clínicos. La investigación en el FHCRC es muy diversa y además de los estudios biológicos en el campo del TPH, también se interesa por otras áreas de las ciencias básicas de la salud, sobre todo aquellas relacionadas con el cáncer; de hecho en 2001 y 2004 los Doctores Lee Hartwell y Linda Buck fueron de nuevo laureados con el Premio Nobel de Medicina. Me interesó mucho la investigación clínica en animales, asistiendo a intervenciones quirúrgicas y trasplantes en perros que después se cuidaban y trataban hasta su supervivencia al igual que en humanos. <<https://www.fredhutch.org/en.html>>.

- 9) También la relación médico-paciente fue para mí llamativa: aunque se percibía más distancia en lo físico, sí que eran muy afectuosos con sus pacientes y sobre todo se les informaba de todo su proceso, con naturalidad y respeto, y era llamativo como lo aceptaban, reflejándose directamente en la toma final de sus decisiones. Por otro lado los pacientes tenían menos apoyo familiar y gran parte del tiempo permanecían solos.

10) Mi posición de Visiting-Physician me permitía realizar toda la actividad asistencial con una inmersión completa, incluyendo guardias, realización de informes clínicos, etc. lo cual contribuyó a un aprendizaje más intenso.

Durante este tiempo, además de conocer diferentes personas, razas, pareceres, etc también hubo oportunidad para visitar con nuestro coche el Monte Rainier, lagos, Vancouver, la Península Olímpica, el río Columbus, Victoria, etc.

Los efectos de esta estancia fueron notables y creo que me proporcionaron una buena formación médica y humana a la vez que despertó en mi otras inquietudes y horizontes.

Durante el verano del 2011 realicé una nueva estancia en Boston, en el centro Dana Farber/Harvard Cancer Institute. Esta experiencia fue también productiva, pero sin duda la que más impacto tuvo tanto en lo profesional como en el plano personal fue la de Seattle.

#### **IV.4.-Historia del TPH en Granada**

El primer trasplante de médula ósea autólogo se realizó en Mayo de 1992 para una paciente con LMA en unas habitaciones con aire purificado mediante filtros de alta eficiencia (filtros HEPA) cuyos motores producían un ruido ensordecedor.

El mérito de la puesta en marcha del proyecto se debe al Dr. JM de Pablos (Jefe de Servicio entre los años 1992-2005) y el Dr. Antonio Moratalla. En Octubre de 1993 me incorporé al área clínica del Servicio de Hematología del Hospital Virgen de las Nieves como Médico Adjunto con el encargo de dedicarme al trasplante. Pasamos de la recolección de PH de médula ósea a la obtención de los progenitores de sangre periférica, extraídos mediante leukaféresis en colaboración con el CRTS. Por aquellos años se hizo mucho trasplante en cáncer de mama, demostrándose posteriormente su escasa eficacia, e incluso autotrasplante en pacientes con LMC tras administración de hidroxiurea a altas dosis para conseguir PH Philadelphia negativos, procedimiento que se abandonó también por los malos resultados. En 1996 fuimos autorizados para desarrollar el programa de alotrasplante de hermanos compatibles. Con la preocupación de la temida EICH aguda, se establecieron protocolos de inmunoabsorción de los PH extraídos, eliminando los linfocitos del inóculo y sólo se infundía al paciente la fracción CD34+; este proyecto fue discontinuado porque, aunque conseguimos reducir la incidencia de EICH, las infecciones graves, la tasa elevada de fallo de implante y el alto número de recaídas eran inasumibles. Resaltar la gran colaboración del CRTS, con los Dres Fernández Montoya, Salvador Oyonarte, Antonio López, Lola Casero, Concha Delgado y ahora Adora Hernández y Jesús García. Nos trasladamos de la planta décima izquierda a la sexta derecha, ampliando de 2 a 4 camas de aislamiento y el Dr. Antonio Romero también se unió al equipo de trasplante fortaleciéndose el programa.

Tras mi vuelta en 2001 de Seattle, se impulsó el TPH de intensidad reducida, con la intención de reducir la mortalidad del procedimiento y ampliar esta indicación a pacientes de mayor edad; de especial interés es el microalotrasplante, modalidad que sólo hacemos en Granada, con unos resultados excelentes. La introducción de moléculas de diseño como el imatinib que actuaba contra la diana terapéutica de la LMC, derivó a la no indicación del trasplante en esta patología. Un gran problema en los pacientes hematológicos y en especial los TPH alogénicos es el desarrollo de infecciones fúngicas. La introducción de los nuevos azoles y equinocandinas, la monitorización del galactomanano (GM) y el TAC impactaron muy positivamente en el control de estos procesos. De la misma manera la terapia preemptive del CMV con Ganciclovir guiada por la antigenemia y el cultivo Shell Vial y posteriormente con la PCR, redujo la morbimortalidad de esta complicación.

Sólo un tercio de los pacientes tienen un donante HLA familiar compatible, por lo que debemos recurrir a la búsqueda de donantes no familiares, programa para el que fuimos autorizados en el año 2008. A partir de entonces logramos poner en marcha el trasplante en todas sus modalidades incluyendo el donante no emparentado (DNE) y la utilización de SCU. A esto contribuyeron de manera especial la incorporación de las Dras Elisa López y Lucía Moratalla. En el año 2010 nos trasladamos de nuevo a la décima izquierda y centro con unas instalaciones nuevas, 11 habitaciones individuales y 4 dobles y una Unidad de Trasplante moderna y mucho más confortable.

Conscientes de que un plan de calidad era muy necesario para guiar nuestras acciones y conseguir mejores resultados, decidimos implantar el programa JACIE (Joint Accreditation Committee-ISCT & EBMT) siendo acreditada nuestra Unidad en el año 2011. Recientemente hemos sido reacreditados, esta vez con estándares aun más exigentes, en un sistema de calidad que asegura una sistematización y cumplimentación de los requisitos establecidos por los profesionales siguiendo los estándares internacionales. Nuestros resultados han sido comparados con los registros internacionales (<https://www.cibmtr.org/pages/index.aspx>), concluyendo que en la LAM no son inferiores y que en pacientes con Linfomas y Mielomas son claramente superiores. Sólo el 10% de las Unidades consiguen la acreditación JACIE por los exigentes estándares que la componen, lo cual es un motivo de orgullo y satisfacción para nosotros.

Con la incorporación de otros Facultativos como los Doctores Pedro González y Zoraida Mesa, hemos ampliado nuestros objetivos de mejora. En particular se ha puesto en marcha el programa de TPH domiciliario, dirigido por el Dr. Pedro González, segunda Unidad de estas características en España y cosechando altos índices de satisfacción en los pacientes.

Cualquiera de estos proyectos y actuaciones serían imposibles ejecutar sin la participación y el liderazgo del equipo de enfermería y en particular me refiero a nuestra Supervisora de Hematología, María del Mar Pérez y nuestra coordinadora del Hospital de Día, Carmen Contreras. Su entusiasmo y entrega son

necesarios para el éxito de estos programas, además de ser protagonistas de la implantación de los PICC en nuestro Hospital y su extensión a otras áreas sanitarias.

También desde el Hospital de Día, bajo la responsabilidad de los Doctores José Manuel Puerta, Paqui Hernández, Laura Entrena, Beatriz Rivera, Paloma García y Amanda Núñez, se gestiona el proceso asistencial de los pacientes que en algún momento de la historia natural de su enfermedad pueden someterse a un trasplante. Para que este tipo de terapia consiga buenos resultados es esencial la participación de profesionales del Laboratorio (Doctoras Pilar Garrido, Loli Fernández, Mónica Bernal, Eva Pérez, Pablo González y Jorge Palacios) y del Servicio de Transfusión (Almudena García) con nuestro Supervisor Javier Pérez coordinando todas las actividades del laboratorio. Un aspecto de nuestro programa del que estamos muy orgullosos es de haber incluido la atención psicológica a nuestros pacientes, tarea que ejerce con gran profesionalidad nuestra Psicooncóloga Soledad Linares; del mismo modo, la integración de un Farmacéutico —la Dra Carolina Alarcón— en un Servicio de Hematología supone una mejora significativa en todo el acto farmacoterapéutico que redundará, sobre todo, en la seguridad del paciente y en la tranquilidad del médico y enfermera. Nuestra Unidad participa en numerosos ensayos clínicos y estudios por lo que la figura del Data Manager —Sandra Lopera y M<sup>a</sup> Luisa Illescas—, soporte a la investigación en Genyo —Carmen Belén y Juani— así como de nuestras administrativas —Rocío y Paqui— son fundamentales para el éxito de todos nuestros proyectos.





## **V. GESTIÓN CLÍNICA Y LIDERAZGO EFECTIVO EN HEMATOLOGÍA**

Tal y como indica la Dra. Dolores Ruiz de la Cátedra Pfizer (50), la Gestión Clínica se entiende como “el plano en el que convergen las buenas prácticas médicas y asistenciales con las buenas prácticas de gestión”. Existen numerosos tratados, distintos autores, escuelas de gestión que ilustran sobre este concepto de enorme actualidad. Sin embargo a partir de este momento sólo voy a señalar aquellas reflexiones e ideas fruto de mi recorrido personal, como es natural discutibles, pero las que he experimentado como responsable de una organización con sus luces y sombras.

La situación sanitaria que vivimos está inmersa en un ambiente amenazado por una complejidad asistencial cada vez mayor, un ciudadano, eje del sistema, que a la vez es exigente y probablemente no consecuente en la misma medida con el consumo de recursos sanitarios y las expectativas que de él tiene, un gasto farmacéutico que desafía al estado del bienestar y unos profesionales que no se sienten justamente reconocidos por la organización y además viviendo una precaria estabilidad.

También es justo indicar que en los últimos años se ha reconocido la importancia del emponderamiento del profesional, proceso mediante el cual se aumenta la fortaleza espiritual, social e intelectual de los individuos para impulsar cambios

positivos en las situaciones que viven; esto permite una visión más crítica y dinámica de la actividad de los servicios clínicos y bien llevado conlleva un beneficio en el sistema; Otro aspecto muy favorable es el acceso universal e inmediato a la formación médica que fortalece y mejora el “know how” de los facultativos en su actividad profesional.

El encargo en funciones de la Dirección de una UGC es una tarea para la que generalmente no estamos preparados técnicamente, por lo que nos tenemos que valer de nuestro criterio, sentido común y buen hacer que hemos desarrollado como médicos asistenciales. Por ello, el perfil que debe tener el Jefe de Servicio/Director de UGC debe abarcar desde ser un buen médico asistencial, a tener competencia y autoridad profesional en su materia siendo generoso con la organización.

A partir de ahí debe reunir ciertos valores personales tales como: independencia, abnegación, amabilidad, disposición de escucha; ser capaz de animar, ilusionar y motivar a la vez que ser ordenado y metódico, dar ejemplo en el cumplimiento del horario, tener una parcela de responsabilidad asistencial y capacidad de servicio. Igualmente de importante o más, será el hecho de respetar y hacerse respetar, procurando no crear favoritismos que conducen a divisiones internas y sectarismos. De la misma manera, conocer a sus profesionales en sus actitudes y aptitudes, estimular la formación de equipos, aprender a decir que no, aprender a decir que sí, procurando conocerse a sí mismo valorando los puntos fuertes así como aceptando nuestras

limitaciones. Además deberá eliminar, o al menos amortiguar, conductas que le lleven al egoísmo, envidia, vanagloria desmedida, falta de ilusión, intransigencia a lo diferente, intolerancia a la frustración, pasividad ante los problemas. A lo largo de su carrera de gestión tendrá que desarrollar habilidades tales como ser políticamente correcto, mantener un clima cordial y de diálogo con la Dirección, aceptando de buen grado sus propuestas a la vez que exigente en la defensa de sus proyectos de mejora para el Servicio y finalmente reflexionar de vez en cuando si sigue estando apto para continuar con el mandato.

En un Director de UGC deben confluir la autoridad moral, la profesional y la organizativa. Bien llevada, la figura del Jefe de Servicio, al igual que la de cualquier persona con una responsabilidad sobre cualquier ámbito, es una pieza clave en la dinámica, buen hacer y proyección científico-profesional de un Servicio Clínico.

Todos estos atributos constituyen un gran reto en el devenir diario de un Jefe de Servicio y con nuestras buenos propósitos, pero también aceptando nuestras limitaciones y errores, debemos intentar seguir estas pautas de comportamiento.

A continuación se relacionan las acciones más relevantes que se han llevado a cabo bajo mi dirección en la UGC de Hematología-Hemoterapia, fruto del buen hacer y celo de sus profesionales.

## **A) **Ámbito de Laboratorio:****

- **Acreditación del Laboratorio de Hematología y del Servicio de Transfusión por la Norma ISO15189.**
- **Acreditación del Servicio de Transfusión por CAT.**
- **Puesta en marcha de la Prescripción transfusional electrónica y seguridad transfusional.**
- **Incorporación de la técnica citogenética FISH (Hibridación Fluorescente “in situ”) y la secuenciación genética masiva mediante NGS (Next generation sequencing).**

## **B) **Ámbito de la clínica****

- **Acreditación de la Unidad de Trasplante por JACIE (Joint Accreditation Committee-ISCT & EBMT).**
- **Introducción del programa de TPH de donante no emparentado y de sangre de cordón umbilical.**
- **Junto con el CRTS de Granada-Almería hemos implantado la fotoféresis extracorpórea como tratamiento de rescate de complicaciones inmunológicas del trasplante.**
- **Implantación de la Unidad de Trasplante domiciliario.**

- **Creación de Unidades de referencia** de Gammapatías monoclonales y amiloidosis, Síndromes Mieloproliferativos crónicos, Síndromes mielodisplásicos y Unidad Provincial de Linfomas.
- Incorporación al Servicio de la figura del **Farmacéutico Hematológico y Psicooncólogo**.

### **C) Ámbito de la Investigación básica y clínica**

- Colaboración activa en la puesta en marcha de la **Unidad de Producción Celular** del Hospital “Virgen de las Nieves”.
- Creación del grupo de investigación de “**Genética de las hemopatías malignas y complicaciones asociadas**” en GENYO. <[www.genyo.es/](http://www.genyo.es/)>.
- Incorporación de 2 **Data Manager** para ensayos clínicos y 1 **Técnico de Apoyo** para la Gestión de la Calidad.

### **D) Ámbito de la Gestión de la calidad**

- Sistemas de gestión de calidad mencionados anteriormente: **ISO 15189, JACIE, CAT**
- Acreditación de la UGC de Hematología por la **Agencia de Calidad Sanitaria Andaluza**.

Para finalizar sólo deseo dejar constancia de que la pasión, el amor al trabajo bien hecho, la tolerancia y el respeto, el trabajo en equipo, la apertura de mente, la ambición por mejorar, son herramientas necesarias para el progreso de la humanidad en cualquier ámbito de la vida. Los médicos tenemos la hermosa responsabilidad de lograr la mejoría o curación de nuestros enfermos y de esta manera ayudar a una sociedad más próspera y justa con nuestra generosidad y dedicada vocación de servicio.

Parafraseando al Dr. Gregorio Marañón “Amar y sufrir es, a la larga, la única forma de vivir con plenitud y dignidad”

He dicho.

## VI. REFERENCIAS

1. Orden del 17 de Julio de 1972, por la que se aprueba el Reglamento General para el Régimen, Gobierno y Servicio de las Instituciones Sanitarias de la Seguridad Social.
2. Guía andaluza de leucemia mieloide crónica; Grupo Andaluz de LMC ; coordinadores de la guía, Pilar López Garrido, José Manuel Puerta Puerta, M<sup>a</sup> Ángeles Portero Frías.
3. Esparza C, Romero A, Méndez R, Serrano A, **Jurado M**, Jiménez P, Ruiz-Cabello F. Expansion of cells with trisomy 12 associated with progressive lymphocytosis and a dramatic change in chimera status in a patient with chronic lymphocytic leukemia. *Haematologica* 2002; 87(7):ECR25.
4. Garrido P, Jiménez P, Sánchez C, Valero F, Balanzategui A, Almagro M, López P, de Pablos JM, Navarro P, Cabrera A, González M, **Jurado M**, Ruiz-Cabello F. Molecular and flow cytometry characterization during the follow-up of three simultaneous lymphoproliferative disorders: Hairy cell leukemia, monoclonal B-cell lymphocytosis, and CD4(++)/CD8(+/-dim) T-large granular lymphocytosis-A case report. *Cytometry B Clin Cytom.* 2011; 80: 195-200
5. Martino A, Sainz J, Buda G, Jamroziak K, Reis RM, García-Sanz R, **Jurado M**, Ríos R, Szemraj-Rogucka Z, Marques H, Lesueur F, Moreno V, Orciuolo E, Gemignani F, Landi S, Rossi AM, Dumontet C, Petrini M, Campa D, Canzian F. Genetics and molecular epidemiology of multiple myeloma: the rationale for the IMMEnSE consortium (review). *Int J Oncol.* 2012; 40(3):625-38.
6. Martino A, Campa D, Buda G, Sainz J, García-Sanz R, Jamroziak K, Reis RM, Weinhold N, **Jurado M**, Ríos R, Szemraj-Rogucka Z, Marques H, Szemraj J, Stein A, Kumar R, Orciuolo E, Gemignani F, Landi S, Goldschmidt H, Petrini M, Dumontet C, Canzian F, Rossi AM. Polymorphisms in xenobiotic transporters ABCB1, ABCG2, ABCC2, ABCC1, ABCC3 and multiple myeloma risk: a case-control study in the context of the International Multiple Myeloma rESEarch (IMMEnSE) consortium. *Leukemia.* 2012; 26(6):1419-22.
- 7.- Campa D, Martino A, Sainz J, Buda G, Jamroziak K, Weinhold N, Vieira Reis RM, García-Sanz R, **Jurado M**, Ríos R, Szemraj-Rogucka Z, Marques H, Lesueur F, Bugert P, Moreno V, Szemraj J, Orciuolo E, Gemignani F, Rossi AM, Dumontet C, Petrini M, Goldschmidt H, Landi S, Canzian F. Compre-

hensive investigation of genetic variation in the 8q24 region and multiple myeloma risk in the IMMEnSE consortium. *Br J Haematol.* 2012; 157(3):331-8.

8. Martino A, Campa D, Jamroziak K, Reis RM, Sainz J, Buda G, García-Sanz R, Lesueur F, Marques H, Moreno V, **Jurado M**, Ríos R, Szemraj-Rogucka Z, Szemraj J, Tjønneland A, Overvad K, Vangsted AJ, Vogel U, Mikala G, Kádár K, Szombath G, Varkonyi J, Orciuolo E, Dumontet C, Gemignani F, Rossi AM, Landi S, Petrini M, Houlston RS, Hemminki K, Canzian F. Impact of polymorphic variation at 7p15.3, 3p22.1 and 2p23.3 loci on risk of multiple myeloma. *Br J Haematol.* 2012; 158(6):805-9
9. Ríos R, González-Silva M, Molina E, García-Fernández JR, Clavero ME, Durán JM, López-Berenguel F, Romero MM, Jiménez-Moleón JJ, Sánchez MJ, Sainz J, **Jurado M**. The impact of the type of hospital on survival of multiple myeloma patients: the MICORE study. *Rev Clin Esp (Barc).* 2013; 213(7):330-5.
10. Martino A, Sainz J, Manuel Reis R, Moreno V, Buda G, Lesueur F, Marques H, García-Sanz R, Ríos R, Stein A, Dumontet C, Gemignani F, Maria Rossi A, Landi S, **Jurado M**, Petrini M, Jamroziak K, Campa D, Canzian F. Polymorphisms in regulators of xenobiotic transport and metabolism genes PXR and CAR do not affect multiple myeloma risk: a case-control study in the context of the IMMEnSE consortium. *J Hum Genet.* 2013; 58(3):155-9.
11. Martino A, Campa D, Jurczynszyn A, Martínez-López J, Moreno MJ, Varkonyi J, Dumontet C, García-Sanz R, Gemignani F, Jamroziak K, Stępień A, Jacobsen SE, Andersen V, **Jurado M**, Landi S, Rossi AM, Lesueur F, Marques H, Dudziński M, Wątek M, Moreno V, Orciuolo E, Petrini M, Reis RM, Ríos R, Sainz J, Vogel U, Buda G, Vangsted AJ, Canzian F. Genetic variants and multiple myeloma risk: IMMEnSE validation of the best reported associations--an extensive replication of the associations from the candidate gene era. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2014; 23(4):670-4.
12. Ríos R, Lupiañez CB, Campa D, Martino A, Martínez-López J, Martínez-Bueno M, Varkonyi J, García-Sanz R, Jamroziak K, Dumontet C, Cayuela AJ, Wątek M, Landi S, Rossi AM, Lesueur F, Reis RM, Moreno V, Marques H, Jurczynszyn A, Andersen V, Vogel U, Buda G, Orciuolo E, Jacobsen SE, Petrini M, Vangsted AJ, Gemignani F, Canzian F, **Jurado M**, Sainz J. Type 2 diabetes-related variants influence the risk of developing multiple myeloma: results from the IMMEnSE consortium. *Endocr Relat Cancer.* 2015; 22(4):545-59.



13. Campa D, Martino A, Varkonyi J, Lesueur F, Jamroziak K, Landi S, Jurczynsyzyn A, Marques H, Andersen V, **Jurado M**, Brenner H, Petrini M, Vogel U, García-Sanz R, Buda G, Gemignani F, Ríos R, Vangsted AJ, Dumontet C, Martínez-López J, Moreno MJ, Stępień A, Wątek M, Moreno V, Dieffenbach AK, Rossi AM, Butterbach K, Jacobsen SE, Goldschmidt H, Sainz J, Hillengass J, Orciuolo E, Dudziński M, Weinhold N, Reis RM, Canzian F. Risk of multiple myeloma is associated with polymorphisms within telomerase genes and telomere length. *Int J Cancer*. 2015 Mar 1;136(5):E351-8.
14. Alados JC, Cobo F, Jiménez MD, **Jurado M**, de Cueto M, Miranda C, de la Rosa M. [Catheter infection by *Mycoplasma hominis* in a patient with acute lymphoblastic leukemia]. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica* 1998; 16(5):252.
15. Cobo F, García JA, **Jurado M**, Alados JC, Miranda C, de la Rosa M. [Bacteremia caused by *Stomatococcus mucilaginosus* in a bone marrow transplantation patient]. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica* 1998; 16(3):150-1.
16. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of myeloid neoplasm and acute leukemia. *Blood*. 2016;127:2391-2405.
17. Solé F, de Pablos JM, Woessner S, Pérez MM, **Jurado M**, Espinet B, Grao P, Moratalla A, Esquivias J. Coexistence of tetrasomy 8 and trisomy 8 in a case with myeloid metaplasia with myelofibrosis. *Cancer Genetics and Cytogenetics*. 1997; 94(2):147-50.
18. Díez-Martín JL, Balsalobre P, Re A, Michieli M, Ribera JM, Canals C, Conde E, Rosselet A, Gabriel I, Varela R, Allione B, Cwynarski K, Genet P, Espigado I, Biron P, Schmitz N, Hunter AE, Ferrant A, Guillerm G, Hentrich M, **Jurado M**, Fernández P, Serrano D, Rossi G, Sureda A; European Group for Blood and Marrow Transplantation Lymphoma Working Party. Comparable survival between HIV+ and HIV-non-Hodgkin and Hodgkin lymphoma patients undergoing autologous peripheral blood stem cell transplantation. *Blood*. 2009; 113(23):6011-4.
19. García-Gutiérrez V(1), **Puerta JM**, Maestro B, Casado Montero LF, Muriel A, Molina Hurtado JR, Perez-Encinas M. Do chronic myeloid leukemia patients with late “warning” responses benefit from “watch and wait” or switching therapy to a second generation tyrosine kinase inhibitor? *Am J Hematol*. 2014;89:E206-11.

20. Sánchez-Guijo FM, Durán S, Galende J, Boqué C, Nieto JB, Balanzat J, Gracia A, García I, Avellaneda-Molina C, Moreno MV, Luño-Fernandez E, Hermosilla M, Sanchez-Varela JM, Dios A, **López-Garrido P**, Giraldo P, Bargay J, Domingo JM, Soler A, Salinas R, del Cañizo MC. Evaluation of tolerability and efficacy of imatinib mesylate in elderly patients with chronic phase CML: ELDERGLI study. *Leuk Res.* 2011;35:1184-7.
21. Cervantes F, **López-Garrido P**, Montero MI, Jonte F, Martínez J, Hernández-Boluda JC, Calbacho M, Sureda A, Pérez-Rus G, Nieto JB, Pérez-López C, Román-Gómez J, González M, Pereira A, Colomer D. Early intervention during imatinib therapy in patients with newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia: a study of the Spanish PETHEMA group. *Haematologica.* 2010;95:1317-24.
22. **Jurado M**, Delgado C, Moratalla A, Casero D, Oyonarte S, de Pablos JM. Use of rhG-CSF in the collection of peripheral blood stem cells for autologous blood stem cell transplantation in acute myeloblastic leukemia. *Bone Marrow Transplantation* 1996; 18(4):821-2.
23. **Jurado M**, Deeg HJ, Storer B, Anasetti C, Anderson JE, Bryant E, Chauncey T, Doney K, Flowers ME, Hansen J, Martin PJ, Nash RA, Petersdorf E, Radich J, Sale G, Sandmaier BM, Storb R, Wade J, Witherspoon R, Appelbaum FR. Hematopoietic stem cell transplantation for advanced myelodysplastic syndrome after conditioning with busulfan and fractionated total body irradiation is associated with low relapse rate but considerable nonrelapse mortality. *Biology of Blood Marrow Transplantation* 2002; 8(3):161-9.
24. **Jurado M**, Deeg H, Gooley T, Anasetti C, Chauncey T, Flowers M, Myerson D, Storb R, Appelbaum F. Hematopoietic stem cell transplantation for advanced polycythaemia vera or essential thrombocythaemia. *British Journal of Haematology* 2001; 112:392-6.
25. Urbano-Ispizua A, Solano C, Brunet S, de la Rubia J, Odriozola J, Zuazu J, Figuera A, Caballerp D, Martínez C, García J, Sanz G, Torrabadella M, Alegre A, Pérez-Oteiza J, **Jurado M**, Oyonarte S, Sierra J, García-Conde J, Rozman C. Allogeneic transplantation of selected CD34+ cells from peripheral blood: experience of 62 cases using immunoadsorption or immunomagnetic technique. Spanish Group of Allo-PBT. *Bone Marrow Transplantation* 1998; 22(6):519-25.
26. De la Serna J, Jarque I, López-Jiménez J, Fernández-Navarro JM, Gómez V, **Jurado M**, Pascual A, Serrano J, Romero M, Vallejo C. Treatment of inva-

sive fungal infections in high risk hematological patients. The outcome with liposomal amphotericin B is not negatively affected by prior administration of mold-active azoles. *Rev Esp Quimioter.* 2013; 26(1):64-9.

27. Sanz-Rodriguez C, Lopez-Duarte M, **Jurado M**, Lopez J, Arranz R, Cisneros JM, Martino ML, Garcia-Sanchez PJ, Morales P, Olivé T, Rovira M, Solano C. Safety of the concomitant use of caspofungin and cyclosporin A in patients with invasive fungal infections. *Bone Marrow Transplantation* 2004; 34(1):13-20.
28. Sanz-Rodriguez C, Arranz R, Cisneros JM, Garcia-Sanchez PJ, **Jurado M**, Lopez J, Olivé T, Solano C. Absence of clinically relevant effect of caspofungin on cyclosporin pharmacokinetics. *Swiss Medical Weekly* 2005; 135(43-44):658-9.
29. Sainz J, Pérez E, Hassan L, Moratalla A, Romero A, Collado MD, **Jurado M**. Variable number of tandem repeats of TNF receptor type 2 promoter as genetic biomarker of susceptibility to develop invasive pulmonary aspergillosis. *Human Immunology* 2007; 68(1):41-50.
30. Sainz J, Hassan L, Perez E, Romero A, Moratalla A, López-Fernández E, Oyonarte S, **Jurado M**. Interleukin-10 promoter polymorphism as risk factor to develop invasive pulmonary aspergillosis. *Immunology Letters* 2007; 109(1):76-82.
31. Sainz J, Pérez E, Gómez-Lopera S, **Jurado M**. IL1 gene cluster polymorphisms and its haplotypes may predict the risk to develop invasive pulmonary aspergillosis and modulate C-reactive protein level. *Journal of Clinical Immunology* 2008; 28(5):473-85.
32. Sainz J, Pérez E, Gómez-Lopera S, López-Fernández E, Moratalla L, Oyonarte S, **Jurado M**. Genetic variants of IL6 gene promoter influence on C-reactive protein levels but are not associated with susceptibility to invasive pulmonary aspergillosis in haematological patients. *Cytokine* 2008; 41(3):268-78.
33. Sainz J, Salas-Alvarado I, López-Fernández E, Olmedo C, Comino A, García F, Blanco A, Gómez-Lopera S, Oyonarte S, Bueno P, **Jurado M**. TNFR1 mRNA expression level and TNFR1 gene polymorphisms are predictive markers for susceptibility to develop invasive pulmonary aspergillosis. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2010; 23(2):423-36.

34. Sainz J, Segura-Catena J, **Jurado M**. Association between genetic polymorphism in the promotor region of CD209 and propensity to develop invasive pulmonary aspergillosis. *Methods Find Exp Clin Pharmacol*. 2010;32 Suppl A:9-13.
35. Sainz J, Lupiáñez CB, Segura-Catena J, Vazquez L, Ríos R, Oyonarte S, Hemminki K, Försti A, **Jurado M**. Dectin-1 and DC-SIGN polymorphisms associated with invasive pulmonary Aspergillosis infection. *PLoS One*. 2012;7(2):e32273.
36. Lupiáñez CB, Canet LM, Carvalho A, Alcazar-Fuoli L, Springer J, Lackner M, Segura-Catena J, Comino A, Olmedo C, Ríos R, Fernández-Montoya A, Cuenca-Estrella M, Solano C, López-Nevot MÁ, Cunha C, Oliveira-Coelho A, Villaescusa T, Fianchi L, Aguado JM, Pagano L, López-Fernández E, Potenza L, Luppi M, Lass-Flörl C, Loeffler J, Einsele H, Vazquez L; PCRAGA Study Group, **Jurado M**, Sainz J. Polymorphisms in host immunity modulating genes and risk of invasive aspergillosis: Results from the aspBIOMics consortium. *Infect Immun*. 2015 Dec 14. pii: IAI.01359-15.
37. **Jurado M**, Navarro JM, Hernández J, Molina MA, DePablos JM. Adenovirus-associated haemorrhagic cystitis after bone marrow transplantation successfully treated with intravenous ribavirin. *Bone Marrow Transplantation* 1995; 15(4):651-2.
38. **Jurado Chacón M**, Hernández Mohedo F, Navarro Marí JM, Ferrer Chaves C, Escobar Vedia JL, de Pablos Gallego JM. Adenovirus pneumonitis successfully treated with intravenous ribavirin. *Haematologica* 1998; 83(12):1128-9.
39. García-Martín P, Alarcón-Payer C, López-Fernández E, Moratalla L, Romero A, Sainz J, Ríos R, **Jurado M**. Transplantation-Associated Thrombotic Microangiopathy in Patients Treated With Sirolimus and Cyclosporine as Salvage Therapy for Graft-Versus-Host Disease. *Ann Pharmacother*. 2015; 49(9): 986-94
40. **Jurado M**, Vallejo C, Pérez-Simón JA, Brunet S, Ferra C, Balsalobre P, Pérez-Oteyza J, Espigado I, Romero A, Caballero D, Sierra J, Ribera JM, Díez JL. Sirolimus as part of immunosuppressive therapy for refractory chronic graft-versus-host disease. *Biology of Blood Marrow Transplantation* 2007; 13(6): 701-6.
41. Bueno C, Roldan M, Anguita E, Romero-Moya D, Martín-Antonio B, Rosu-Myles M, del Cañizo C, Campos F, García R, Gómez-Casares M, Fuster JL,

- Jurado M**, Delgado M, Menendez P. Bone marrow mesenchymal stem cells from patients with aplastic anemia maintain functional and immune properties and do not contribute to the pathogenesis of the disease. *Haematologica*. 2014; 99(7):1168-75.
42. **Jurado M**, López E, Moratalla L, Garrido P, Garzón S, Solano C. Mesenchymal stem cells for chronic GVHD. Pendiente de elaboración del manuscrito
43. Cobo F, Navarro JM, Herrera MI, Vivo A, Porcel D, Hernández C, **Jurado M**, García-Castro J, Menendez P. Electron microscopy reveals the presence of viruses in mouse embryonic fibroblasts but neither in human embryonic fibroblasts nor in human mesenchymal cells used for hESC maintenance: toward an implementation of microbiological quality assurance program in stem cell banks. *Cloning and Stem Cells* 2008; 10(1): 65-74.
44. Kröger N, Solano C, Wolschke C, Bandini G, Patriarca F, Pini M, Nagler A, Selleri C, Risitano A, Messina G, Bethge W, Pérez de Oteiza J, Duarte R, Carella AM, Cimminiello M, Guidi S, Finke J, Mordini N, Ferra C, Sierra J, Russo D, Petrini M, Milone G, Benedetti F, Heinzelmann M, Pastore D, **Jurado M**, Terruzzi E, Narni F, Völp A, Ayuk F, Ruutu T, Bonifazi F. Anti-lymphocyte Globulin for Prevention of Chronic Graft-versus-Host Disease. *N Engl J Med*. 2016; 374(1):43-53
45. Brunet S, Urbano-Ispizua A, Ojeda E, Ruiz D, Moraleda JM, Díaz MA, Caballero D, Bargay J, de la Rubia J, Solano C, Zuazu J, Diez JL, de la Serna J, Espigado I, Alegre A, Torres JP, **Jurado M**, Fernández M, Vivancos P, Carreras E, Hernández F, Maldonado J, Sierra J, Rozman C; Spanish Group of Allogeneic-PBT, Spain. Favourable effect of the combination of acute and chronic graft-versus-host disease on the outcome of allogeneic peripheral blood stem cell transplantation for advanced haematological malignancies. *British Journal of Haematology* 2001; 114(3): 544-50.
46. Claviez A, Canals C, Dierickx D, Stein J, Badell I, Pession A, Mackinnon S, Slavin S, Dalle JH, **Chacón MJ**, Sarhan M, Wynn RF, Suttorp M, Dini G, Sureda A, Schmitz N; Lymphoma and Pediatric Diseases Working Parties. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in children and adolescents with recurrent and refractory Hodgkin lymphoma: an analysis of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Blood*. 2009; 114(10):2060-7.
47. Horstmann K, Boumendil A, Finke J, Finel H, Kanfer E, Milone G, Russell N, Bacigalupo A, Chalandon Y, Diez-Martin JL, Ifrah N, **Chacon MJ**, Dreger

- P. Second allo-SCT in patients with lymphoma relapse after a first allogeneic transplantation. A retrospective study of the EBMT Lymphoma Working Party. *Bone Marrow Transplant*. 2015; 50(6): 790-4
48. Orti G, Sanz J, Bermudez A, Caballero D, Martinez C, Sierra J, Cabrera Marin JR, Espigado I, Solano C, Ferrà C, García-Noblejas A, Jimenez S, Sampol A, Yañez L, García-Gutiérrez V, Pascual MJ, **Jurado M**, Moraleda JM, Valcarcel D, Sanz MA, Carreras E, Duarte RF. Outcome of Second Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation after Relapse of Myeloid Malignancies following Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation: A Retrospective Cohort on Behalf of the Grupo Español de Trasplante Hematopoyetico. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2015 Nov 26. pii: S1083-8791(15)00739-9. doi: 10.1016/j.bbmt.2015.11.012.
49. Pérez R, Durán MS, Mayans J, Soler A, Castillo I, **Jurado M**, Ribas P, Menchaca Echevarria MC, Hernandez MT, Lopez Garcia-Carreño MD, Echeveste Gutierrez A, Bailen Garcia A, Lopez S, Baquero J, Ramirez G. Clinical Features and Survival of 338 Multiple Myeloma Patients Treated with Hematopoietic Stem Cell Transplantation or Conventional Chemotherapy. *Eur J Haematol*. 2015 Jul 17. doi: 10.1111/ejh.12611.
50. Claves para la Gestión Clínica. Dra Lola Ruiz Iglesias. Cátedra Pfizer

## **VII. GLOSARIO DE TÉRMINOS**

ABVD: Adriamicina, Bleomicina, Vinblastina, DTIC.

AL: Anticoagulante lúpico.

CFM: Ciclofosfamida.

CM: Células madre.

CMV: Citomegalovirus.

CHOP-R: Ciclofosfamida, Adriamicina, Vincristina, Prednisona, Rituximab.

DNE: Donante no emparentado.

EH: Enfermedad de Hodgkin.

EICH: Enfermedad injerto contra huésped.

ESHAP: Etopósido, Solumoderin, Cisplatino, Citarabina.

FHCRC: Fred Hutchinson Cancer Research Center.

GM: Galactomanano.

HEPA: High Efficiency Particle Arrestance.

HLA: Human leucocyte antigen.

HUVN: Hospital Universitario Virgen de las Nieves.

IFI: Infección fúngica invasiva.

ITK: Inhibidores de la tirosin-kinasa.

LAL: Leucemia Aguda Linfoblástica.

LAM: Leucemia Aguda Mieloblástica.

LLC-B: Leucemia Linfoide crónica B.

LNH: Linfoma no Hodgkin.

MAT: Microangiopatía trombótica.

MINE: Ifosfamida, Novantrone, Etopósido.

MIR: Médico Interno Residente.

MO: médula ósea.

MRT: Mortalidad relacionada con el trasplante.

PCA: Patient care assistant.  
PCR: Reacción en cadena de la polimerasa.  
PICC: Peripheral insertion central catheter.  
PH: precursores hematopoyéticos.  
RAMAO: Real Academia de Medicina de Andalucía Oriental.  
SAF: Síndrome antifosfolípido.  
SI: Sistema inmune.  
SLPC: Síndrome linfoproliferativo crónico.  
SMD: Síndrome mielodisplásico.  
SNC: Sistema nervioso central.  
SMPC: Síndrome mieloproliferativo crónico.  
SP: Sangre periférica.  
QT: Quimioterapia.  
SAS: Servicio Andaluz de Salud.  
SCU: Sangre de cordón umbilical.  
TBI: Total body irradiation.  
TPH: trasplante progenitores hematopoyéticos.  
UGC: Unidad de gestión clínica.  
VDRL: Técnica serológica de la sífilis.  
VEB: Virus de Epstein-Barr.



REAL ACADEMIA DE MEDICINA Y CIRUGÍA  
DE GRANADA Y ANDALUCÍA ORIENTAL

DISCURSO DE CONTESTACIÓN

Pronunciado por el Académico Numerario

**EXCMO. SR. D. ANTONIO CAMPOS MUÑOZ**





Una de las más gratas obligaciones de un académico de número es tener la oportunidad de pronunciar el discurso de recepción de un nuevo académico. Y ello por un doble motivo: por un lado porque todo ingreso supone siempre un signo de renovación, el nacimiento de un nuevo brote, que va a germinar en el centenario tronco de la Academia y, por otro, porque no hay nada más noble que reconocer públicamente el valor y las cualidades de alguien que ha convertido su vida profesional en una actividad de servicio.

Ambas circunstancias se dan, y de un modo excepcional, en el Dr. Manuel Jurado Chacón que, en la tarde de hoy y en este solemne acto, se incorpora como nuevo académico de número a nuestra centenaria Corporación. La especialidad que cultiva, la hematología, que por primera vez da nombre a un sillón académico, va a suponer sin duda para nuestra Academia un nuevo brote de conocimiento que va a enriquecer de forma muy notable los saberes médicos de la misma. La trayectoria del nuevo académico asegura asimismo, por otra parte, que su voluntad de colaboración y de servicio están fuera de toda duda.

Voy a comenzar mi intervención, al contrario de lo que suele ocurrir en los discursos de recepción, comentando, en primer lugar, el discurso de ingreso que acaba de pronunciar nuestro nuevo académico. Fiel a la responsabilidad que supone ocupar el primer sillón de hematología de nuestra corporación en sus casi trescientos años de historia, su discurso ha sido, como no podía ser de otra manera, una excelente síntesis del estado del arte de dicha especialidad y de su evolución y desarrollo en Granada, ciudad en la que ejerce su actividad profesional, asistencial, investigadora y de gestión, como reza el título de su discurso.

Comienza su intervención con una definición clara de lo que es la hematología en el momento actual: una especialidad mixta, así la denomina, que combina la clínica y el laboratorio en todo lo que afecta a la patología de la sangre y los órganos hematopoyéticos. Pero la Hematología tiene, a mi parecer, una peculiaridad que no se da en otras especialidades y es el hecho de que tanto la sangre como algunos tipos de células de los órganos hematopoyéticos, son además agentes terapéuticos de primera magnitud que tienen al hematólogo como principal protagonista de su cuidado y administración.

En el desarrollo del discurso nuestro nuevo académico nos relata el devenir de la hematología y su desarrollo en Granada explicándonos el cortejo, noviazgo y maridaje entre ambos componentes, clínico y laboratorial, y el nacimiento y desarrollo,

fruto de dicho maridaje, de la hemoterapia que, en los últimos años, ha alcanzado con el trasplante hematopoyético, un notable grado de perfeccionamiento y eficacia.

En su discurso el Dr. Jurado Chacón ha hecho referencias continuas a la situación en Granada, al desarrollo de la hematología en el Hospital Clínico y en el Hospital Virgen de las Nieves, a la participación de distintos laboratorios y servicios de medicina y transfusión en la configuración definitiva del servicio de hematología del actual Complejo Hospitalario y, asimismo, a las aportaciones concretas que, desde Granada, en curso de los últimos años se han realizado en dicho servicio en las patologías más importantes vinculadas a dicha especialidad.

El relato nos ha permitido por una parte comprender como fue desarrollándose ese maridaje entre el laboratorio y la clínica hasta alcanzar la situación actual pero el relato nos ha permitido también conocer, las caras, los nombres, los seres humanos, que están detrás de esa historia; una historia colectiva de ingenio, esfuerzo y mucho sacrificio que hoy, gracias a Manuel Jurado Chacón, aflora a la luz para, al menos en el campo concreto de la hematología, dar testimonio de lo que la sanidad pública, en general, y los granadinos en particular deben, debemos, al arduo trabajo de muchos médicos y profesionales anónimos a los que únicamente ha movido su voluntad de ser útil y de estar al servicio de la mejor medicina posible.

El discurso sin embargo no es solo un relato pormenorizado de una especialidad ni solo la enumeración pormenorizada de los hombres y mujeres que, en el curso de los años, desarrollaron y construyeron la hematología en Granada. El discurso es y representa, sobre todo, la imprescindible y necesaria mirada atrás que hay que hacer para que la medicina alcance ante nuestros ojos lo que en otras ocasiones he llamado “espesor histórico”. Sin espesor histórico la medicina que practicamos y que vivimos a diario pierde perspectiva y ofrece una imagen absolutamente plana, como si de una pintura naif se tratase, que distorsiona por completo su verdadera realidad.

Aportar como hace este discurso el espesor histórico de la hematología es, por tanto, hacer educación sanitaria, es aportar perspectiva, aportar fondo, luces y sombras, con los que poder valorar los logros alcanzados por la medicina, los logros alcanzados por nuestra sociedad y los logros concretos de los hombres y mujeres, clínicos, investigadores, y gestores, que lo han hecho posible.

Destaca el discurso la importancia de la medicina transfusional vinculada a la creación de Centro Regional de transfusión sanguínea de Granada y Almería, el único en España que tiene carácter universitario y cuenta con profesores en su plantilla, como quedó certificado en el convenio existente entre el sistema Andaluz de Salud y la Universidad de Granada, y destaca, asimismo, la importancia del trasplante hematopoyético, esto es del

trasplante de células progenitoras hematopoyéticas, que desde los trabajos pioneros del Premio Nobel Donald Thomas en los años cincuenta y sesenta del pasado siglo constituye el primer tipo de terapia celular propiamente dicha.

En nuestros días, como he comentado en numerosas ocasiones, la terapia celular y tisular con tejidos artificiales construidos por ingeniería tisular constituye un nuevo y fundamental recurso terapéutico, un quinto recurso terapéutico, que añadir a la terapia química, la terapia física, la terapia quirúrgica y la terapia por la palabra que la medicina ha practicado desde la más remota antigüedad. La terapia celular hematopoyética, ha sido la primera en esta nueva modalidad terapéutica y la que hasta el presente ha demostrado una mayor eficacia en la práctica médica y ha sido, también, sin ningún género de dudas, la terapia que ha abierto el camino esperanzador de este quinto instrumento y recurso terapéutico que es curar con células y tejidos artificiales.

Nuestro nuevo académico nos ilustra en su discurso no solo de la metodología y las características de esta terapia celular hematopoyética, en la que es un consumado experto, sino, lo que es si cabe más importante, de sus progresos y sus posibilidades de mejora en el futuro atendiendo a los nuevos conocimientos que hoy disponemos en relación con el sistema HLA, la inmunoprofilaxis, las fuentes celulares y su aislamiento, la enfermedad injerto contra huésped, etc.

Un último apartado del discurso, el relativo a la gestión de un servicio sanitario, es de especial importancia porque nada es posible proyectar en ningún ámbito asistencial si la atención al paciente no está sustentada en una organización sistematizada, jerarquizada, homologada con servicios similares a nivel nacional e internacional y si no está, además, abierta a la innovación en la gestión del nuevo conocimiento y a su transferencia. Creo que en el discurso que acabamos de oír se dan excelentes pruebas de como el modelo de gestión, al que acabo de hacer referencia, se ha implantado progresivamente, para nuestro bien, en el servicio de hematología del actual complejo hospitalario de la Universidad de Granada

Y ¿quién es Manuel Jurado Chacón, autor del relato que acabamos de escuchar, testigo y protagonista importante de dicho relato y primer académico de número de hematología de esta Real Corporación?

Manuel Jurado Chacón es como el mismo se define un “baby boomer”, esto es el hijo de una familia numerosa —octavo de nueve hermanos— nacido en la década de los sesenta del pasado siglo. Pertenece por tanto a una generación que ha vivido el progresivo desarrollo de los sesenta y los setenta y que vivió en plena adolescencia la transición política de los setenta. Sus estudios primarios y secundarios los realiza en régimen de internado en Sevilla, concretamente en los salesianos de Utrera. En la Facultad de medicina de Granada tras unos primeros años



indecisos y, porque no decirlo, de cierta confusión vocacional encuentra en la medicina interna, como alumno interno, el sentido que necesitaba para dar el salto hacia la madurez y adquirir visión de futuro. Entre sus profesores destacan las influencias de los profesores Piedrola, Maroto, Arcelus, Rico y Rodríguez Cuartero que lo inicia en la hematología. Durante su formación MIR siguió el consejo que le dio el profesor Jiménez Alonso “A falta de un buen maestro siempre hay un buen libro”. Y aunque en dicha etapa conto con profesionales que contribuyeron muy significativamente a su formación convirtió a los libros y a las revistas más importantes de la Hematología, los cuales leía compulsivamente, en sus verdaderos maestros de cabecera. Desde su actividad como facultativo en el servicio de Hematología en Almería durante varios años hasta su actual jefatura de servicio en la unidad de gestión del servicio de hematología del Complejo hospitalario universitario de Granada, su vida profesional ha estado dedicada a la hematología y a situarla como especialidad, en Granada, “a la altura de su tiempo” como nos ha demostrado en el excelente discurso que acaba de pronunciar. Utilizo para describir su trayectoria y sus logros en este periodo la expresión de Ortega “estar a la altura de nuestro tiempo” porque a mi juicio refleja muy bien el nivel de superación y horizonte al que hay que tender en cualquier tipo de trabajo.

Para alcanzar los resultados que ha logrado en el servicio de hematología que dirige; para llevarlo, repito, a la altura de nuestro tiempo ha sido necesario que en su persona converjan

tres voluntades distintas: un voluntad irrefrenable de formación, una voluntad indomable de integración y una voluntad firme y responsable de organización

La primera la ha servido a través de becas y estancias formativas en los centros mas importantes de la hematología mundial especialmente su estancia durante un año en Seattle, en el Fred-Hutchinson Cancer Research Center, institución que cuenta con tres premios nobel en los últimos treinta años y nucleo seminal mundial de los trasplantes de medula ósea. De destacar son también sus estancia en Boston, en el Dana-Faber /Harvard Cáncer Center, institución que cuenta asimismo en su historia con premios Nobel, y en otros centros nacionales e internacionales. Fruto de esa formación son las realidades transferidas a nuestra tierra y el estar a la altura de nuestro tiempo en lo que a la utilización de los trasplantes hematopoyéticos se refiere.

Llamo voluntad de integración, en nuestro nuevo académico, a la lucha que ha mantenido desde sus comienzos en la hematología por combinar clínica y laboratorio y eso solo puede hacerse formulándose preguntas en la clínica y buscando respuestas en el laboratorio que luego vuelvan a proyectarse a la clínica, esto es practicando una medicina traslacional en la que la hematología es una disciplina, una especialidad pionera.

Desde su primer artículo, publicado por cierto en nuestra centenaria revista Actualidad médica, que fructifica luego en su

tesis doctoral, su preocupación y por tanto su investigación hematológica se centra en preguntas que formula sobre la realidad hematológica que plantean sus pacientes; preguntas relacionadas con las infecciones hematológicas, con la coagulación, con la genética de las hemopatías malignas y sus complicaciones y por supuesto con los trasplantes de progenitores hematopoyéticos y células mesenquimales de la médula ósea. En todas ellas el maridaje clínica laboratorio esta presente como corresponde a una hematología de final del siglo XX y principios del XXI. Los resultados de su investigación, publicados en las revistas de medicina y hematología más importantes New England Journal of Medicine, Blood, Bone Marrow Trasplantation, Hematology, British Journal of Hematology, European Journal of Hematology, Inmunology, Journal Clinical Inmunology, PLoS One, etc. etc., han sido ampliamente citados alcanzando un índice de impacto de 203 y un índice h de 17 que revelan la importante proyección a nivel internacional de su trabajo en la nueva hematología y, por tanto, en la integración entre el laboratorio y la clínica que constituye, en el momento presente, el eje fundamental para impulsar el progreso de la misma.

La voluntad de Manuel Jurado Chacón para implementar en su servicio una organización eficaz al servicio de la hematología y, en consecuencia, al servicio de la medicina que se desarrolla en nuestro sistema público de salud ha quedado expuesta muy claramente en su discurso como he tenido la ocasión de señalar con anterioridad. A mi juicio la descripción que hace al

final de su discurso de lo que, en su opinión, debe ser el responsable de un servicio es magistral y debería divulgarse para que pudiera ser conocida y valorada por todos aquellos que tengan que asumir una responsabilidad de esa naturaleza.

Mandar y escuchar, dirigir pero también ejercer, estimular personal y globalmente a la formación y a la investigación, ser independiente y a la vez solidario con el sistema y el resto de los servicios, y hacer todo ello con educada cortesía constituye un programa no fácil de cumplir. Tenerlo siempre como horizonte debería ser sin embargo, como nos propone nuestro nuevo académico, el reto de cualquier gestor de nuestro tiempo.

Querido Prof. Jurado Chacón, querido nuevo compañero de Academia, querido Manuel, como antiguo académico, como presidente y como amigo quiero expresarte mi más sincera felicitación por tu ingreso en nuestra Corporación, una Corporación que tiene como fin fundamental trabajar conjuntamente desde las distintas disciplinas médicas al servicio de la excelencia médica, al servicio de la cultura medica y, en definitiva, al servicio de nuestra sociedad.

Con tu ingreso la Academia se enriquece haciendo presente en su seno no solo a la hematología de nuestro tiempo sino también a la persona en Granada que ha tenido la voluntad necesaria, la triple voluntad necesaria, para conseguirlo.

En nombre de todos los Sres. Académicos se muy bienvenido a esta Real Academia que, desde hoy, es ya también tu casa.

He dicho, muchas gracias.

