



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

FUNDACIÓN CLÍNICA MÉDICA SUR

**SOBREVIDA GLOBAL A 100 DIAS EN TRASPLANTE DE PROGENITORES
HEMATOPOYÉTICOS, EXPERIENCIA EN UN HOSPITAL PRIVADO DE LA CIUDAD
DE MÉXICO**

TESIS

QUE PARA OPTAR POR EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA

PRESENTA:

ANDREA PRISCILA HERNÁNDEZ PÉREZ

**ASESOR DE TESIS
DRA. MARCELA DEFFIS COURT
HEMATOLOGÍA**

CIUDAD UNIVERSITARIA, CIUDAD DE MÉXICO AGOSTO 2019



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

TABLA DE CONTENIDO

Tabla de contenido	2
1. Agradecimientos	4
2. Introducción	5
3. Antecedentes	5
<i>Historia trasplante células madre hematopoyéticas</i>	5
<i>Tipos</i>	5
<i>Fuente</i>	6
<i>Régimen</i>	6
<i>Complicaciones</i>	7
<i>Patologías candidatas a trasplante de células madre</i>	7
4. Marco de referencia	8
<i>Trasplante en el mundo</i>	9
<i>Trasplante en México</i>	9
<i>Trasplante en Médica Sur</i>	10
5. Planteamiento del problema	10
6. Justificación	11
7. Objetivos	11
8. Hipótesis	12
9. Diseño	12
10. Materiales y método	12
11. Descripción de procedimientos.	16
12. Diagrama de flujo	17
13. Recursos.	18
14. Validación de datos	19
15. Presentación de resultados	19
16. Consideraciones éticas	19
17. Consentimiento informado	19
18. Resultados	20
<i>Características demográficas</i>	20
<i>Características del trasplante</i>	23

<i>Sobrevida</i> -----	25
<i>Sobrevida libre de enfermedad</i> -----	27
19. Discusión -----	28
20. Conclusiones -----	29
21. Referencias bibliograficas. -----	30
22. Anexos -----	32

1. AGRADECIMIENTOS

A mi familia, porque siempre me han apoyado en todo lo que me propongo, han creído en mí y me han impulsado cada vez que pierdo la fuerza. Estoy parada en hombros de gigantes, a ustedes les debo todo.

A mis amigos que me ayudaron a crecer y me facilitaron el camino, haciéndolo siempre más divertido y ameno.

A mis compañeros, porque siempre aprendí de ellos e hicieron el camino más sencillo.

A mis maestros en todos los niveles de mi educación, que han compartido su conocimiento con gusto cada vez que lo he necesitado, he aprendido mucho de ellos en lo profesional y lo humano.

2. INTRODUCCIÓN

El sistema hematopoyético es un órgano líquido formado por células conocidas como células madre hematopoyéticas o progenitores hematopoyéticos, con la capacidad de generar células de linaje linfóide (linfocitos B y T) y mieloide (eritrocitos, plaquetas, granulocitos) así como de autorregenerarse(1). Este sistema puede disfuncionar ya sea por patologías primarias de la médula ósea o por el uso de quimioterapia o radioterapia intensivas(2,3).

El trasplante de progenitores hematopoyéticos, también conocido como trasplante de células madre hematopoyéticas es un procedimiento que consiste en la recolección de células madre del mismo paciente (autólogo) o de un donador sano (allogénico) para infundirlas al receptor después del acondicionamiento con quimioterapia o radioterapia. Se realiza con el fin de repletar la celularidad de la médula ósea cuando existe o se espera disfunción de la misma, así como con la finalidad de generar efecto de injerto contra tumor en el caso de los trasplantes allogénicos. Debe realizarse por personal médico calificado, con manejo multidisciplinario, en unidades que cuenten con procesamiento celular para trasplante y unidad de aféresis(2).

3. ANTECEDENTES

HISTORIA TRASPLANTE CÉLULAS MADRE HEMATOPOYÉTICAS

El primer trasplante allogénico de progenitores hematopoyéticos en seres humanos se describió en 1957 por Thomas y colegas. En este trabajo 6 pacientes se trataron con radiación total y quimioterapia y después se infundieron con médula ósea, todos fallecieron a los 100 días(4). En los 60's se identificaron y tipificaron los antígenos mayores de histocompatibilidad (HLA), lo que permitió a Thomas y colegas continuar la terapia con trasplante de células madre hematopoyéticas en los 70's (5) año en que reportó 100 trasplantes allogénicos en pacientes con leucemia mieloide aguda y linfoblástica aguda, con solo 13 vivos a 4-5 años. En 1979 reportó una supervivencia de 63% a 3 años en 19 pacientes entre 9 y 47 años con leucemia mieloide aguda post trasplante allogénico tras la primera remisión (6) por su trabajo, ganó en 1990 el premio Nobel de fisiología.

TIPOS

A grandes rasgos puede dividirse en dos tipos dependiendo del donador: autólogo y allogénico. En el trasplante autólogo, las células madre se cosechan del mismo paciente y se re infunden después del régimen de acondicionamiento.

En el trasplante alogénico, el paciente recibe un injerto de células madre de un donador sano, que puede ser un hermano idéntico, un familiar, voluntarios no relacionados o de células de cordón (2), este tipo de trasplante se asocia con mayor morbilidad y mortalidad (7,8) ya que, agregado a las complicaciones esperadas por la enfermedad y la toxicidad del régimen de acondicionamiento, presenta la posibilidad de adquirir enfermedad de injerto contra huésped(9).

FUENTE

La fuente de las células puede ser médula ósea, sangre periférica o cordón umbilical. La células de médula ósea se obtienen por aspiración directa de la cresta iliaca posterosuperior, su ventaja es menor riesgo de enfermedad de injerto contra huésped comparado con sangre periférica, con la desventaja de generar mayor incomodidad, dolor al donador y mayor tiempo para injerto en el paciente(10).

La sangre periférica se obtiene por leucoféresis posterior movilizar con factor estimulante de colonias de granulocitos. Esta fuente tiene la ventaja de una reconstitución hematológica más rápida, sin embargo, contiene mayor cantidad de células T, por lo que incrementa riesgo de enfermedad de injerto contra huésped en trasplantes alogénicos(1).

El cordón umbilical tiene como ventajas el obtenerse de manera rápida, compatibilidad HLA puede ser menos estricta, con menor riesgo de injerto contra huésped y la posibilidad de usar injertos de diferentes donadores, sin embargo la reconstitución hematológica e inmunológica son más lentas (1).

El recuento de células madre se realiza usando el marcador de superficie CD34+, su movilización a sangre periférica se estimula con factor estimulante de colonias de granulocitos (1).

RÉGIMEN

Se refiere al tipo de quimioterapia y/o radioterapia de preparación que se utiliza, puede ser mieloablativa o no mieloablativa y que tiene el propósito de erradicar el cáncer e inducir inmunosupresión para permitir el injerto. La quimioterapia utilizada en regímenes de preparación depende de la patología pero incluye agentes como busulfán, melfalán, ciclofosfamida, etopósido o mostazas nitrogenadas(1). El Center of International Blood and Marrow Transplant Research (CIBMTR) usa las siguientes definiciones operacionales (7):

- Régimen mieloablativo: regímenes que usan radiación corporal total con dosis ≥ 500 cGY, dosis únicas o fraccionadas ≥ 800 cGY, dosis >9 mg/kg de busulfán o dosis >150 mg/m² de melfalán administradas como agentes únicos o en combinación con otras drogas.

- Régimen de intensidad reducida: regímenes con dosis de radiación corporal total, radiación fraccionada busulfán o melfalán menores a las descritas para definir mieloablativos

COMPLICACIONES

Las complicaciones más importantes son mucositis orofaríngea o intestinal y puede limitar la ingesta alimentaria hasta requerir nutrición parenteral. Las infecciones asociadas a trasplante pueden ser tempranas (hasta los 100 días post-trasplante) o tardías (después de 100 días post-trasplante)(10), los esquemas no mieloablativos se asocian con menor incidencia de infecciones que los mieloablativos (1). Otra complicación es el síndrome de obstrucción sinusoidal (SOS), que se presenta en alrededor de 10% de pacientes adultos, generalmente en las primeras tres semanas post-trasplante con hepatomegalia, ictericia y retención hídrica y puede llevar a falla respiratoria y renal (11). Alrededor de los 4 meses post-trasplante puede presentarse la lesión pulmonar asociada a trasplante, con mortalidad de 60% (1).

La enfermedad de injerto contra huésped (EICH) se presenta en pacientes post trasplante alogénico y puede ser aguda o crónica. Previamente se definía aguda como la que se presentaba en los primeros 100 días y crónica si se presentaba posterior a 100 días, sin embargo actualmente se definen por las características clínicas (9). Las características de EICH agudo incluyen afección cutánea (exantema maculopapular pruriginoso), gastrointestinal (principalmente diarrea) o hepática (hiperbilirrubinemia colestásica) y se presenta en 35-45% de trasplantes HLA idénticos y 60-80% de los trasplantes no idénticos (9). El EICH crónico presenta manifestaciones similares a patologías autoinmunes, puede provocar alteraciones cutáneas y en uñas, síndrome sicca, fascitis, miositis, rigidez articular, hiperbilirrubinemia, ictericia, alteraciones pulmonares estenosis esofágicas, anorexia, pérdida de peso, citopenias, síndrome nefrótico o pericarditis. La profilaxis de EICH se realiza con inhibidores de calcineurina (tacrolimus), metotrexate, sirolimus o micofenolato de mofetilo(9). El tratamiento es con esteroides e inmunosupresores a largo plazo(12,13).

Otras complicaciones del trasplante incluyen falla ovárica, su riesgo puede disminuirse con supresión ovárica hormonal previa al trasplante. Los hombres pueden sufrir infertilidad. El riesgo de neoplasias secundarias es mayor posterior a trasplante alogénico y autólogo (1).

PATOLOGÍAS CANDIDATAS A TRASPLANTE DE CÉLULAS MADRE

Existe una variedad amplia de patologías hematológicas y no hematológicas que se benefician de trasplante de progenitores hematopoyéticos. Las indicaciones de trasplante autólogo incluyen enfermedades oncológicas quimiosensibles y no

oncológicas. Entre las oncológicas se encuentran linfoma Hodgkin y no Hodgkin, mieloma múltiple, neuroblastoma, tumores de células germinales, tumores ováricos, ocasionalmente leucemias linfoblásticas o mieloides agudas o crónicas. Las no oncológicas incluyen amiloidosis y enfermedades autoinmunes.

Las indicaciones para trasplante alogénico también incluyen oncológicas como leucemia linfoblástica y mieloides agudas, leucemia mieloides crónica, síndrome mielodisplásico, síndromes mieloproliferativos, linfomas, leucemia linfocítica crónica, mieloma múltiple y no oncológicas como anemia aplásica, anemia de Fanconi, hemoglobinuria paroxística nocturna, talasemia mayor, anemia de células falciformes, defectos innatos del metabolismo, inmunodeficiencia combinada severa, anemia de Blackfan-diamond y síndrome de Wiskott-Aldrich (1).

En el Instituto Nacional de Nutrición Salvador Zubiran se reportó que el 29% de pacientes se trasplantaron por leucemias (mieloides aguda y crónica y linfoblástica aguda), 14% por linfoma No Hodgkin, 12% por mieloma múltiple. Los tumores germinales no seminomatosos representaron el 14% de los pacientes trasplantados (14).

De acuerdo al National Cancer Institute (15), entre 2012 y 2016, las leucemias en general representan el 3.5% de los casos de cáncer, con una tasa de incidencia de 14.1 casos por 100,000 habitantes/año, una mortalidad de 6.5/100,000 habitantes/año. La supervivencia a 5 años ha incrementado de 33% en 1975 a 59% en 2005 .

El linfoma no Hodgkin representa 92% de los linfomas (16) y el 4.2% de los casos nuevos de cáncer en Estado Unidos. La tasa de incidencia entre 2012 y 2016 fue de 19.6/100,000 habitantes/año con mortalidad de 5.6/100,000 habitantes/año. La supervivencia a 5 años es de 72% (17) .

En 2016 la tasa de incidencia del mieloma múltiple fue de 2.1 casos por 100,000 habitantes, fue la causa de muerte de 2.1 millones de personas a nivel mundial en 2016; la tasa de incidencia ha incrementado globalmente 126% de 1990 a 2016, siendo mayor en Norte América, Australasia y Europa Occidental (3.6 – 6.3/100,000 habitantes). México se encuentra entre los países con menores tasas (1.2-1.6/100,000 habitantes), sin embargo es posible que esta sea mayor pero el diagnóstico y reporte de la enfermedad no sean adecuados (18).

4. MARCO DE REFERENCIA

TRASPLANTE EN EL MUNDO

Mundialmente, en 2006, se llevaban a cabo más de 30,000 trasplantes autólogos al año, dos tercios por mieloma múltiple, y más de 15,000 trasplantes alogénicos, cerca de la mitad por leucemias agudas (1).

De acuerdo al CIBMTR, en Estados Unidos en 2017 se realizaron 14,599 trasplantes autólogos (62%) y 8,780 trasplantes alogénicos (38%). Las principales indicaciones para trasplante autólogo fueron mieloma múltiple (casi 10,000 trasplantes), linfoma no Hodgkin (alrededor de 3500) y linfoma Hodgkin (alrededor de 1000 trasplantes). Las principales indicaciones para trasplante alogénico fueron leucemia mieloide aguda (casi 3500 trasplantes), síndrome mielodisplásico (casi 1500 trasplantes) y leucemia linfoblástica aguda (alrededor de 1200 trasplantes) (7).

En cuanto a la supervivencia, es variable dependiendo de tipo de trasplante, la compatibilidad HLA, la enfermedad y su estatus al trasplante. A grandes rasgos en trasplantes autólogos se registró probabilidad de supervivencia entre 80 y 98% a 100 días y entre 48% y 96% a 1 año con peor supervivencia en pacientes con linfoma T después de la segunda remisión y mejores resultados en pacientes con otros linfomas no Hodgkin, linfoma Hodgkin y mieloma múltiple. En trasplantes alogénicos, la probabilidad de supervivencia a 100 días 61-100% y a un año entre 29 y 92%, siendo el grupo de peor pronóstico las leucemias agudas que no se encuentran en remisión completa y los de mayor supervivencia los realizados por trastornos hereditarios(8).

La estadística de 2015-2016 mostró que a 3 años la principal causa de muerte en trasplantes autólogos fue la enfermedad primaria (71%), seguido de otras causas (13%), infecciones (7%) y falla orgánica (7%), las segundas neoplasias representaron un 2% de la mortalidad (7).

En trasplante alogénico de hermano HLA-idéntico, en los primeros 100 días la principal causa fue la enfermedad primaria (29%) seguida de infecciones y falla orgánica (19% cada una) y enfermedad de injerto contra huésped (8%). Después de 100 días la principal causa fue la enfermedad primaria (57%), seguida de infecciones y otros (11% cada una), enfermedad de injerto contra huésped (10%) y falla orgánica (8%)(7).

TRASPLANTE EN MÉXICO

Los centros de trasplante en nuestro país incluyen el Instituto Nacional de Nutrición Salvador Zubirán, Instituto Nacional de Cancerología, Centro Médico

Nacional la Raza, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Centro Médico Nacional 20 de noviembre, Hospital de Especialidades del IMSS de Puebla, Centro de Hematología y Medicina Interna de Puebla, Hospital Universitario de Monterrey, los hospitales infantiles de CMN la Raza, Federico Gómez e Instituto Nacional de Pediatría (19).

El INNSZ inició el programa de trasplantes en 1986 y se reestructuró en 1998, recientemente publicó su experiencia en la que reportan 309 trasplantes en 275 pacientes, de los cuales 59% fueron autólogos, encontrando una mortalidad a 100 días relacionada a trasplante de 1.9% en autólogo y 6.1% en alogénico en el grupo de pacientes trasplantados posterior a la reestructuración (14). Las indicaciones de trasplante fueron 14% tumor germinal no seminomatoso, 14% linfoma no Hodgkin, 13% leucemia mieloide aguda, 12% mieloma múltiple, 10% leucemia linfoblástica aguda, 9% linfoma Hodgkin, 8% anemia aplásica, 7% síndrome mielodisplásico, 6% leucemia mieloide crónica y 7% otros.

El Hospital Universitario de Monterrey, que cuenta con 20 años de experiencia en trasplantes, ha publicado también su experiencia, en la que analizaron 217 pacientes mayores de 16 años trasplantados entre 2013 y 2017 de los cuales 35.9% fueron HLA idénticos, 38.2% fueron haploidénticos y 38.2% fueron autólogos, describieron una mortalidad relacionada a trasplante a 2 años de 20% para HLA idénticos, 25% para haploidénticos y 2.5% para autólogos. Encontraron además que los factores asociados a mortalidad relacionada a trasplante fueron sexo masculino, fiebre y neutropenia y una dosis $<5 \times 10^6$ CD34/kg, además de EICH como factor protector (20). Una característica a señalar de este centro es que regularmente se usan regímenes de intensidad reducida, con trasplantes ambulatorios, con visitas diarias hasta lograr el injerto de plaquetas y neutrófilos. Los pacientes eran hospitalizados en caso de presentar complicaciones que pusieran en riesgo su estabilidad (fiebre, intolerancia al a vía oral, diarrea).

TRASPLANTE EN MÉDICA SUR

Fundación Clínica Médica Sur es un hospital privado de tercer nivel de la Ciudad de México. Cuenta con estudios diagnósticos y métodos terapéuticos invasivos, no invasivos y de mínima invasión disponibles a corto plazo a necesidad del paciente, así como poca limitación en el uso de agentes terapéuticos.

El primer trasplante se realizó en 2010, por lo que cuenta con 9 años de experiencia. Hasta la fecha no se cuenta con datos publicados sobre la experiencia de Médica Sur en trasplante de células madre hematopoyéticas.

5. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El trasplante de células madre hematopoyéticas es un procedimiento terapéutico asociado a morbilidad y mortalidad que representa, en casos selectos, la única posibilidad de curación o de incremento del tiempo libre de recaída de patologías hematológicas, oncológicas y autoinmunes asociadas por sí mismas a morbilidad y mortalidad.

La mortalidad a 100 días después del trasplante de células madre hemayopoyéticas es un subrogado de la mortalidad asociada a procedimiento.

Se ha descrito la mortalidad a 100 días y en otros periodos de tiempo en otros hospitales a nivel internacional y nacional, sin embargo no se ha descrito en nuestro centro hospitalario ¿Es similar la mortalidad a 100 días en pacientes trasplantados a células madre hematopoyéticas en la Fundación Clínica Médica Sur a otros centros de trasplante en México y el mundo?

6. JUSTIFICACIÓN

La experiencia de otros centros de trasplante de células madre hematopoyéticas ha sido descrito en otros centros públicos y privados de México y el mundo, sin embargo no contamos con información de nuestro centro hospitalario.

Dado que se trata de un procedimiento complejo, con posibilidad de complicaciones a corto y largo plazo, es importante contar con estadísticas propias del centro.

Los hallazgos de este trabajo no pueden generalizarse a otros hospitales del país ya que representan una población selecta tratada en un medio privado, con posibles diferencias de selección de pacientes y acceso a medicamentos así como apego a estándares de calidad.

7. OBJETIVOS

Principal

1. Determinar la sobrevida global a 100 días de pacientes adultos trasplantados de células madre hematopoyéticas en Fundación Clínica Médica Sur entre el 1 enero 2010 y 20 de abril 2019

Secundarios

1. Describir las características demográficas y de la enfermedad de la población adulta trasplantada en Fundación Clínica Médica Sur entre 1 enero 2010 y 20 de abril 2019
2. Describir la frecuencia de cada indicación de trasplante de células madre hematopoyéticas en adultos en la Fundación Clínica Médica Sur 1 enero 2010 y 20 de abril 2019
3. Determinar la sobrevida libre de enfermedad a 100 días en pacientes adultos trasplantados de células madre hematopoyéticas en Fundación Clínica Médica Sur entre el 1 enero 2010 y 20 de abril 2019

4. Describir la frecuencia, indicaciones y sobrevida global a 30, 60 y 100 días del grupo de pacientes adultos a quienes se realizó trasplante autólogo en la Fundación Clínica Médica Sur entre 1 enero 2010 y 20 de abril 2019
5. Determinar la frecuencia, indicaciones y sobrevida global a 30, 60 y 100 días del grupo de pacientes adultos a quienes se realizó trasplante alogénico en la Fundación Clínica Médica Sur entre 1 enero 2010 y 20 de abril 2019
6. Determinar sobrevida global y libre de enfermedad a 1 año de pacientes adultos a quienes se realizó trasplante autólogo en la Fundación Clínica Médica Sur entre 1 enero 2010 y 20 de abril 2019
7. Determinar sobrevida global y libre de enfermedad a 1 año de pacientes adultos a quienes se realizó trasplante alogénico en la Fundación Clínica Médica Sur entre 1 enero 2010 y 20 de abril 2019

8. HIPÓTESIS

La sobrevida global a 100 días de pacientes trasplantados en Fundación Clínica Médica Sur es similar a la descrita en países desarrollados.

9. DISEÑO

- 10.1. Manipulación por el investigador
Observacional
- 10.2. Grupo de comparación
Descriptivo
- 10.3. Seguimiento
Transversal
- 10.4. Asignación de la maniobra
No aplica, no se asignan maniobras
- 10.5. Evaluación
Abierto
- 10.6. Participación del investigador.
Observacional
- 10.7. Recolección de datos
Retrolectivo

10. MATERIALES Y MÉTODO

Universo de estudio. Población de estudio.- Todos los expedientes de sujetos mayores a 18 años a quienes se realizó trasplante de células madre hematopoyéticas en Fundación Clínica Médica Sur entre 1 de enero 2010 y 20 de abril 2019

Tamaño de la muestra.

No se realizó cálculo de la muestra ya que de trata de estudio descriptivo

Muestreo.

No probabilístico consecutivo

Criterios de Selección:

- Criterios de Inclusión.

Todos los expedientes de sujetos mayores de 18 años a quienes se realizó trasplante de células madre hematopoyéticas autólogo o alogénico entre el 1 de enero 2010 y el 1 20 de abril 2019 en el hospital Fundación Clínica Médica Sur

- Criterios de exclusión.

Expedientes de sujetos menores de 18 años

- Criterios de eliminación.

No se eliminará ningún sujeto, sin embargo en caso de no obtenerse la información descrita en objetivos primario y secundarios (ver arriba) será reportado en resultados.

Definición de variables

Variables independientes	
Variable	Escala
Edad	Intervalo
Género	Nominal
Puntaje HCT-CI (hematopoietic cell transplantation comorbidity index)	Intervalo
Indicación de trasplante	Nominal (si/no para cada patología)
Estatus de la enfermedad al trasplante	Nominal (si/no para cada patología)
Tipo de trasplante	Nominal (si/no para cada tipo)
Fuente de células	Nominal (si/no para cada tipo)
HLA (solo alogénicos)	Nominal (si/no para cada tipo)
Acondicionamiento	Nominal (si/no para cada tipo)
Dosis CD34/kg	Intervalo
Profilaxis EICH	Nominal
Profilaxis microbiana	Nominal

Variables dependientes	
Variable	Intervalo
Sobrevida global 100 días	Nominal
Sobrevida libre de enfermedad 100 días	Nominal
Tiempo trasplante-último seguimiento	Intervalo
Traslado a área crítica	Nominal
Uso de ventilación mecánica invasiva	Nominal
Tiempo de hospitalización	Intervalo
Tiempo en aislamiento	Intervalo
Sobrevida global a 1 año	Nominal
Sobrevida libre de enfermedad a 1 año	Nominal
Tiempo de injerto de neutrófilos	Intervalo
Tiempo de injerto de plaquetas	Intervalo
EICH agudo	Nominal. Ordinal para describir grado
EICH crónico	Nominal. Ordinal para describir grado

- Definiciones operacionales

- Edad: edad del receptor en años cumplidos al momento de realizar infusión de células madre hematopoyéticas.
- Género: género biológico del receptor, descrito como femenino o masculino
- Puntaje HCT-CI: puntuación obtenida en escala "hematopoietic stem cell transplantation-specific comorbidity index", publicada en la revista BLOOD en octubre 2005 (21). Ver anexo 1.
- Indicación de trasplante: patología hematológica, oncológica o autoinmune que resultó en necesidad de trasplante
- Estatus de la enfermedad al trasplante: en patologías hematológicas y oncológicas se clasificará como trasplante tras la primera remisión, segunda remisión, tercera remisión, cuarta remisión o con enfermedad activa. En el caso de patologías autoinmunes se clasificará como "no aplica".
- Tipo de trasplante: autólogo cuando el receptor es también el donador de células madre o alogénico cuando el receptor no es el donador de células madre.
- Fuente de células: sangre periférica, médula ósea, médula ósea estimulada, sangre de cordón o no especificado.
- HLA: se describirá solamente en trasplante alogénico, señalando si es idéntico o haplo idéntico de acuerdo a notas de médico hematólogo.
- Acondicionamiento: se describirá si se trata de régimen mieloablativo o no mieloablativo dependiendo de medicamentos y dosis utilizadas, se utilizará la definición usada por el CIBMTR.
- Dosis CD34+: se describirá la cantidad de células CD34+ (células madre hematopoyéticas) por kg infundidas a cada paciente.
- Profilaxis EICH: medicamentos utilizados en trasplantes alogénicos antes de presentar datos clínicos de enfermedad de injerto contra huésped, con el propósito de evitarlo. Incluye uso de inhibidores de calcineurina (ciclosporina, tacrolimus), micofenolato de mofetilo, metotrexate, sirolimus (9).

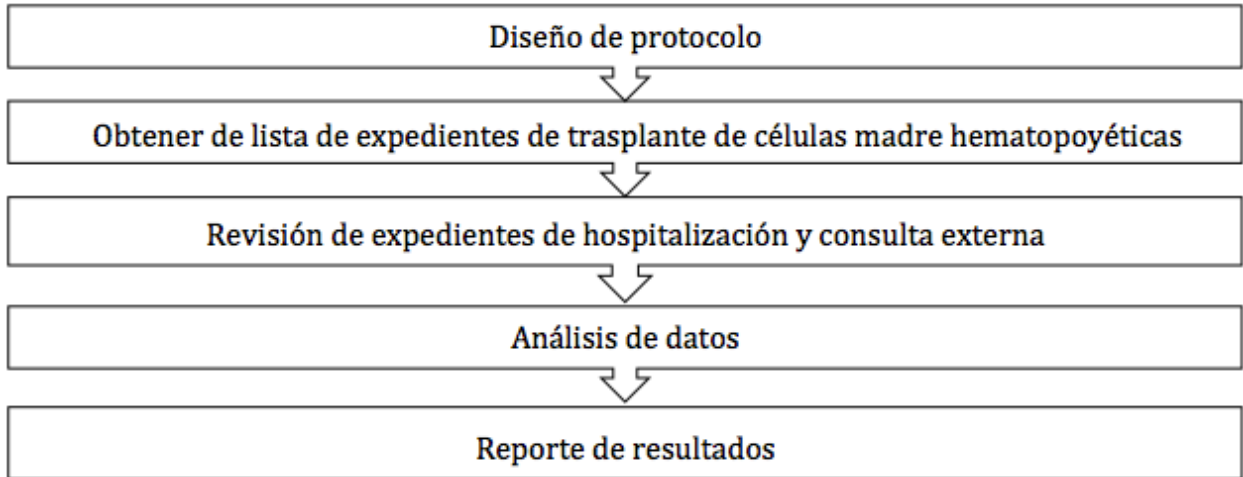
- Profilaxis microbiana: antibióticos, antifúngicos y antivirales utilizados durante trasplante de células madre hematopoyéticas antes de presentar datos clínicos o de laboratorio de infección, con el fin de prevenirlas. Incluye uso antibióticos, principalmente quinolonas, antivirales como aciclovir o ganciclovir y antifungicos como fluconazol. En este trabajo cualquier antimicrobiano utilizado en pacientes sin evidencia clínica de infección será reportado y considerado profilaxis microbiana.
- Día 0: día en que se realizó la infusión de células madre hematopoyéticas.
- Hospitalización índice: hospitalización durante la cual se realizó la infusión de células madre hematopoyéticas.
- Sobrevida global a 100 días: cantidad de pacientes, expresada en número total y porcentaje, que se encontraron vivos, independientemente del estatus de su enfermedad, a los 100 días a partir del día 0.
- Sobrevida libre de enfermedad: cantidad de pacientes, expresada en número total y porcentaje, que se encontraron vivos y en remisión de la enfermedad a los 100 días a partir del día 0. El estatus de la enfermedad se tomará de las notas en el expediente de hospitalización y consulta externa.
- Tiempo de trasplante a último seguimiento: número de días, meses o años transcurridos desde el día 0 hasta la fecha en que se registró el último seguimiento en expedientes de hospitalización, consulta externa o con su médico tratante.
- Traslado a área crítica: cualquier paciente que durante la hospitalización del trasplante haya sido trasladado a Unidad de Cuidados Intensivos o Unidad de Cuidados Coronarios.
- Uso de ventilación mecánica invasiva: cualquier paciente a quien durante la hospitalización del trasplante se haya realizado intubación orotraqueal o colocación de traqueostomía. No se tomarán en este rubro pacientes que requirieron uso de ventilación mecánica no invasiva como BiPAP (presión positiva binivel de la vía aérea) o puntas de alto flujo.
- Tiempo de hospitalización: tiempo transcurrido en días entre la fecha del ingreso hospitalario y la de de egreso hospitalario de la hospitalización índice.
- Tiempo en aislamiento: tiempo transcurrido en días dentro de la habitación de aislamiento en área de trasplante o con la indicación por escrito de aislamiento.
- Sobrevida global a 1 año: cantidad de pacientes, expresada en número total y porcentaje, que se encontraron vivos, independientemente del estatus de su enfermedad, a los 365 días a partir del día 0. Se reportarán todos los sujetos como vivo, defunción o se desconoce estatus.
- Sobrevida libre de enfermedad a 1 año: cantidad de pacientes, expresada en número total y porcentaje, que se encontraron vivos y en remisión de la enfermedad a los 365 días a partir del día 0. El estatus de la enfermedad se tomará de las notas en el expediente de hospitalización y consulta externa. Se reportará el porcentaje de sujetos de quienes se desconoce estatus.
- Tiempo de injerto de neutrófilos: definido como tiempo transcurrido en días entre el día 0 y el primer día en que se mantuvo un conteo de neutrófilos mayor a 0.5×10^3 /mcl neutrófilos por 72 hrs consecutivas. La información se analizará a partir de los laboratorios de la hospitalización.

- Tiempo de injerto de plaquetas: definido como tiempo transcurrido en días entre el día 0 y el primer día en que se mantuvo un conteo de plaquetas mayor a $20 \times 10^3/\text{mcl}$ por 3 días consecutivos sin necesidad de apoyo transfusional. La información se analizará a partir de los laboratorios de la hospitalización y hojas de registro de transfusión.
- EICH agudo: presencia o ausencia de enfermedad de injerto contra huésped aguda descrita en las notas del expediente de hospitalización y consulta externa. Se describirá también el grado reportado como variable ordinal en caso de contar con el mismo. En caso de encontrarse características compatibles sin reporte en el expediente de la misma se reportará como "posible EICH agudo no reportado". Las características compatibles se encuentran en el Anexo 2, se describirán resultados de acuerdo a órganos afectados.
- EICH crónico: presencia o ausencia de enfermedad de injerto contra huésped crónica descrita en las notas del expediente de hospitalización y consulta externa. Se describirá también el grado reportado como variable ordinal. En caso de encontrarse características compatibles sin reporte en el expediente de la misma se reportará como "posible EICH crónico no reportado". Las características compatibles se encuentran en el Anexo 3, se describirán resultados de acuerdo a órgano/s afectados.
- Falla de injerto: incapacidad para alcanzar al día 28 los siguientes parámetros una cuenta de neutrófilos totales $>0.5 \times 10^3/\text{mcl}$, hemoglobina $>8 \text{ g/dl}$, plaquetas $20 \times 10^3/\text{mcl}$ sin necesidad de trasfusión.
- Mortalidad asociada a trasplante: mortalidad secundaria citopenias (infección, hemorragia o anemia), a toxicidad de quimioterapia de acondicionamiento o a enfermedad de injerto contra huésped.

11. DESCRIPCIÓN DE PROCEDIMIENTOS.

- Se definió pregunta de investigación. Se realizó revisión bibliográfica en PubMed con los términos "trasplante de células madre hematopoyéticas", "trasplante de médula ósea", "mortalidad", además de búsqueda y solicitud de información estadística en el CIBMTR. Se redactaron antecedentes, marco teórico y definiciones operacionales. Se definió hipótesis, objetivos primarios y secundarios y criterios de inclusión, exclusión y eliminación del protocolo. Se diseñó hoja de captura de datos. Se sometió a revisión por comité de ética.
- Se obtendrá lista de todos los expedientes de sujetos a quienes se realizó trasplante de células madre hematopoyéticas autólogo o alogénico en Fundación Clínica Médica Sur entre 1 enero 2010 y 20 abril 2019. Se solicitará de expediente de registro intrahospitalario en archivo hospitalario y expediente de consulta externa de cada paciente en el centro oncológico o en el consultorio del médico responsable del paciente, con previa autorización por parte del tratante. En caso de no obtenerse la información necesaria, nos pondremos en contacto con médico tratante responsable del trasplante.

12. DIAGRAMA DE FLUJO



Hoja de captura de datos.

Se anexa hoja de captura de datos en Excel

Calendario.

- a) Revisión bibliográfica: 1 de Febrero al 31 de marzo
- b) Elaboración del protocolo: 1 de Abril al 14 de junio
- c) Obtención de la información: 15 de Junio a 14 de julio
- d) Procesamiento y análisis de los datos: 15 de julio al 30 de julio
- e) Elaboración del informe técnico final: 1 de agosto al 31 de agosto
- f) Divulgación de los resultados. 1 de septiembre al 30 de septiembre

Fecha de inicio: febrero 2018. Fecha de terminación: 30 de septiembre 2019

	Actividades	Febrero	Marzo	Abril	Mayo	Junio	Julio	Agosto	Septiembre-Enero
1	Revisión bibliográfica								
2	Elaboración de protocolo								
3	Obtención de información								
4	Procesamiento y análisis de datos								
5	Elaboración de informe técnico final								
6	Divulgación de resultados								

13. RECURSOS.

- Recursos Humanos.

Investigador: Andrea Priscila Hernández Pérez

Actividad: revisión bibliográfica, diseño de protocolo, revisión de expedientes

Número de horas por semana: 15 hrs

Investigador: Graciela Leal Gutiérrez

Actividad: revisión de expedientes

Número de horas por semana: 15 hrs

Investigador: Marcela Deffis Court

Actividad: asesoría de experto

Número de horas por semana 2.

- Recursos materiales.

Los recursos que se requiere adquirir son:

Expedientes de registro intrahospitalario

Expediente de registro de consulta externa

- Recursos financieros.

No se cuenta con financiamiento de ninguna industria o fundación

Los recursos se obtendrán de:

No se requieren recursos económicos, la información será obtenida de archivo clínico y el archivo de consulta externa, los cuales pueden revisarse sin costo.

14. VALIDACIÓN DE DATOS

Se utilizará estadística descriptiva: medidas de tendencia central y dispersión: rango, media y porcentajes para datos demográficos y sobrevida.

15. PRESENTACIÓN DE RESULTADOS

Se usarán tablas para datos demográficos, de la patología y del trasplante. Gráfica de pastel para representar indicaciones de trasplante tanto autólogo como alogénico. Tablas para describir la sobrevida.

16. CONSIDERACIONES ÉTICAS

"Todos los procedimientos estarán de acuerdo con lo estipulado en el Reglamento de la ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud.

Título segundo, capítulo I, Artículo 17, Sección I, investigación sin riesgo, no requiere consentimiento informado. Ej.- Cuestionarios, entrevistas, revisión de expedientes clínicos, etc. En los que no se le identifique ni se traten aspectos sensitivos de su conducta.

17. CONSENTIMIENTO INFORMADO

No se requiere consentimiento informado.

18. RESULTADOS

CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS

Entre el 1 de agosto del 2010 y 20 de abril del 2019, se realizaron en total 45 trasplantes de los cuales uno se excluyó por ser menor de 18 años. Se analizaron 44 expedientes en total, de los cuales 31 (70.5%) fueron autólogos y 13 (29.5%) fueron alogénicos. Estos se realizaron en un periodo de 104 meses, de los cuales 16 (36.4%) fueron en los primeros 52 meses (1 agosto 2010 al 31 de diciembre 2014), de estos 10 (62.5%) fueron autólogos y 6 (37.5%) fueron alogénicos. En la segunda mitad del periodo analizado, que comprende entre el 1 de enero 2015 y el 20 de abril del 2019, se trasplantaron en total 28 pacientes (63.6%), de estos 21 (75%) fueron autólogos y 7 (25%) fueron alogénicos.

El promedio de edad fue 50.3 años (21 a 72). El género fue predominantemente masculino (72.7%), más del 80% con HCT-IC 0 o 1, con puntaje de 4 solo en 2 casos (4.5%), en ambos se realizó trasplante autólogo. El 50% de la población se trasplantó posterior a su primera remisión, el 25% con enfermedad activa y no se logró obtener estatus de enfermedad al trasplante en 6.8% de los pacientes. El tiempo transcurrido entre el diagnóstico inicial y trasplante fue en promedio de 74 meses y en el 90.9% de los casos se trató de su primer trasplante. El resumen de las características demográficas se encuentra en la tabla 1.

Tabla 1.

CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS			
	Autólogo	Alogénico	Todos
No de pacientes (%)	31 (70.5)	13 (29.5)	44 (100)
Edad			
Media de edad (rango)	52.3 (22 - 72)	45.6 (21 - 62)	50.3 (21 - 72)
HCT-IC (%)			
0-1	25 (80.6)	12 (92.3)	37 (84.0)
2-3	4 (12.9)	1 (7.69)	5 (11.3)
4	2 (6.45)	0 (0)	2 (4.55)
>4	0	0	0
Genero de paciente (%)			
Hombres	25 (80.6)	7 (53.8)	32 (72.7)
Mujeres	6 (19.4)	6 (46.2)	12 (27.3)
Estatus de enfermedad al trasplante (%)			
1 remisión	16 (51.6)	6 (46.2)	22 (50)
2 remisión	3 (9.7)	3 (23.1)	6 (13.6)
3 remisión	1 (3.2)	0 (0)	1 (2.3)
4 remisión	0 (0)	1 (7.7)	1 (2.3)
Enfermedad activa	10 (32)	1 (7.7)	11 (25)

Desconocido	1 (3.2)	1 (7.7)	3 (6.8)
Tiempo diagnóstico-trasplante			
Media en meses (rango)	55 (4 - 1284)	119 (3 - 1294)	74 (3-1294)
Número de trasplante			
Primer trasplante	29 (93.5)	11 (84.6)	40 (90.9)
Segundo trasplante	2 (6.5)	2 (15.4)	4 (9.1)

En cuanto a las indicaciones del trasplante el diagnóstico más frecuente en autólogos fue mieloma múltiple (54.8%), mientras que en alogénico fue leucemia linfoblástica aguda (38%). En las figuras 1, 2 y 3 se muestran las indicaciones de trasplante en general, en trasplante autólogo y en alogénico.

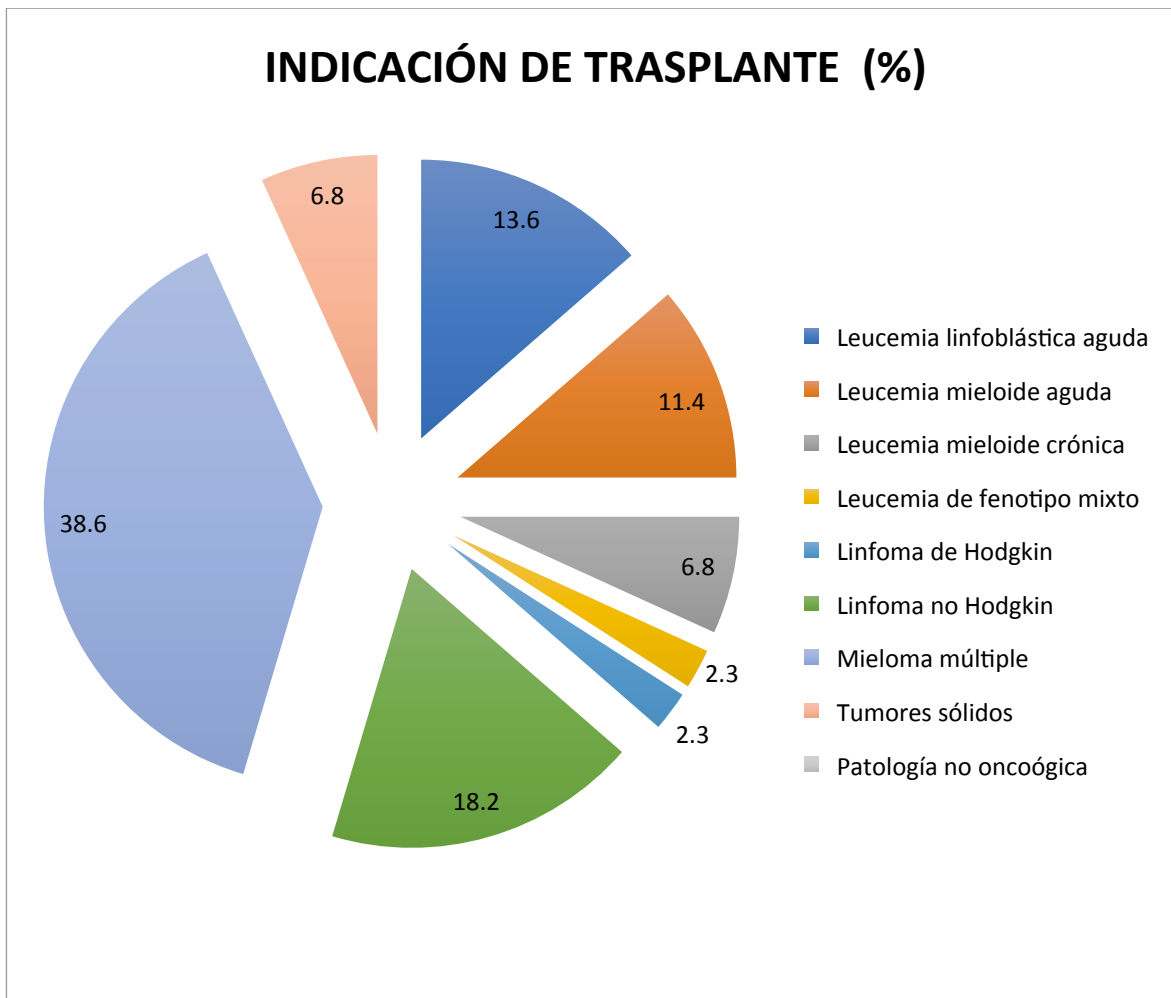


Figura 1

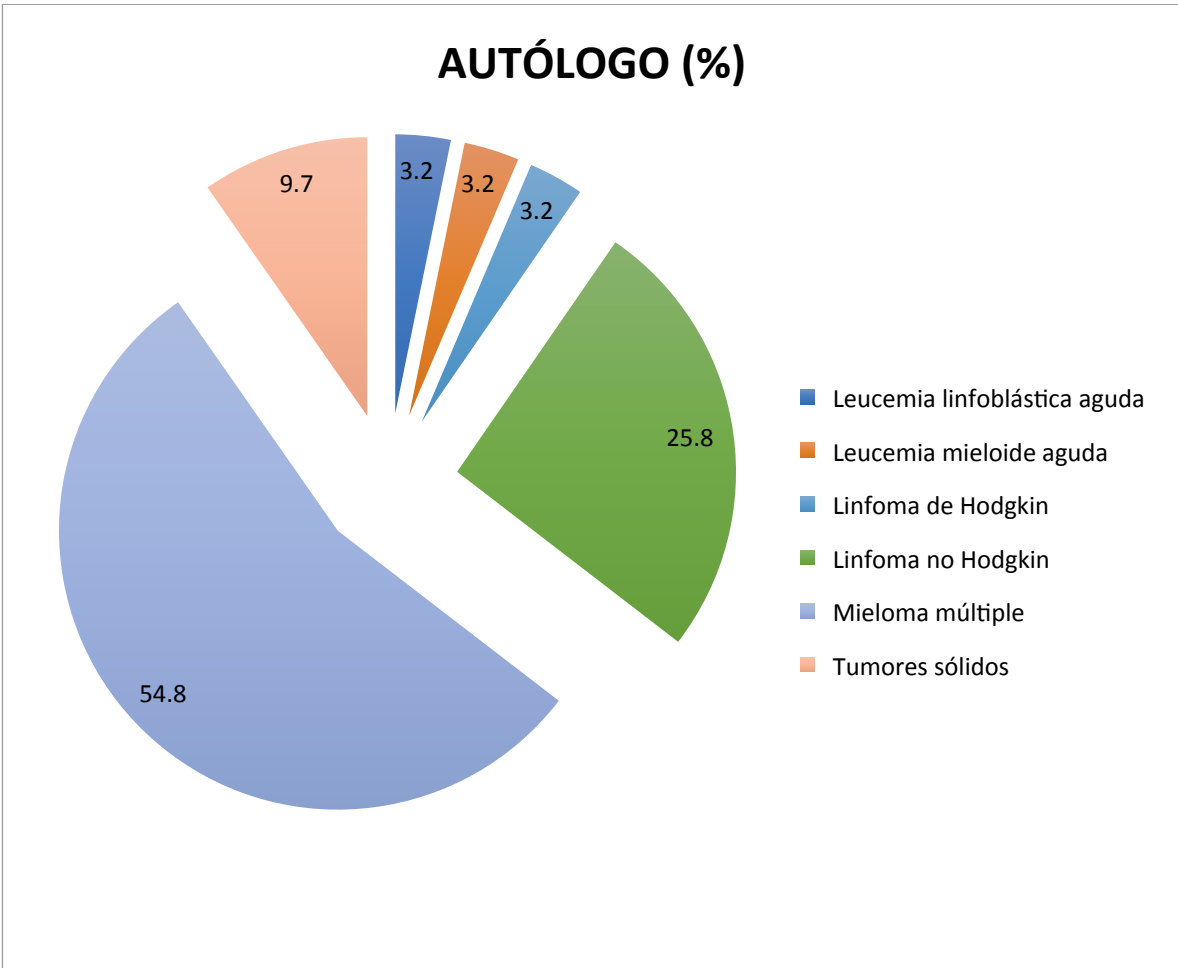


Figura 2

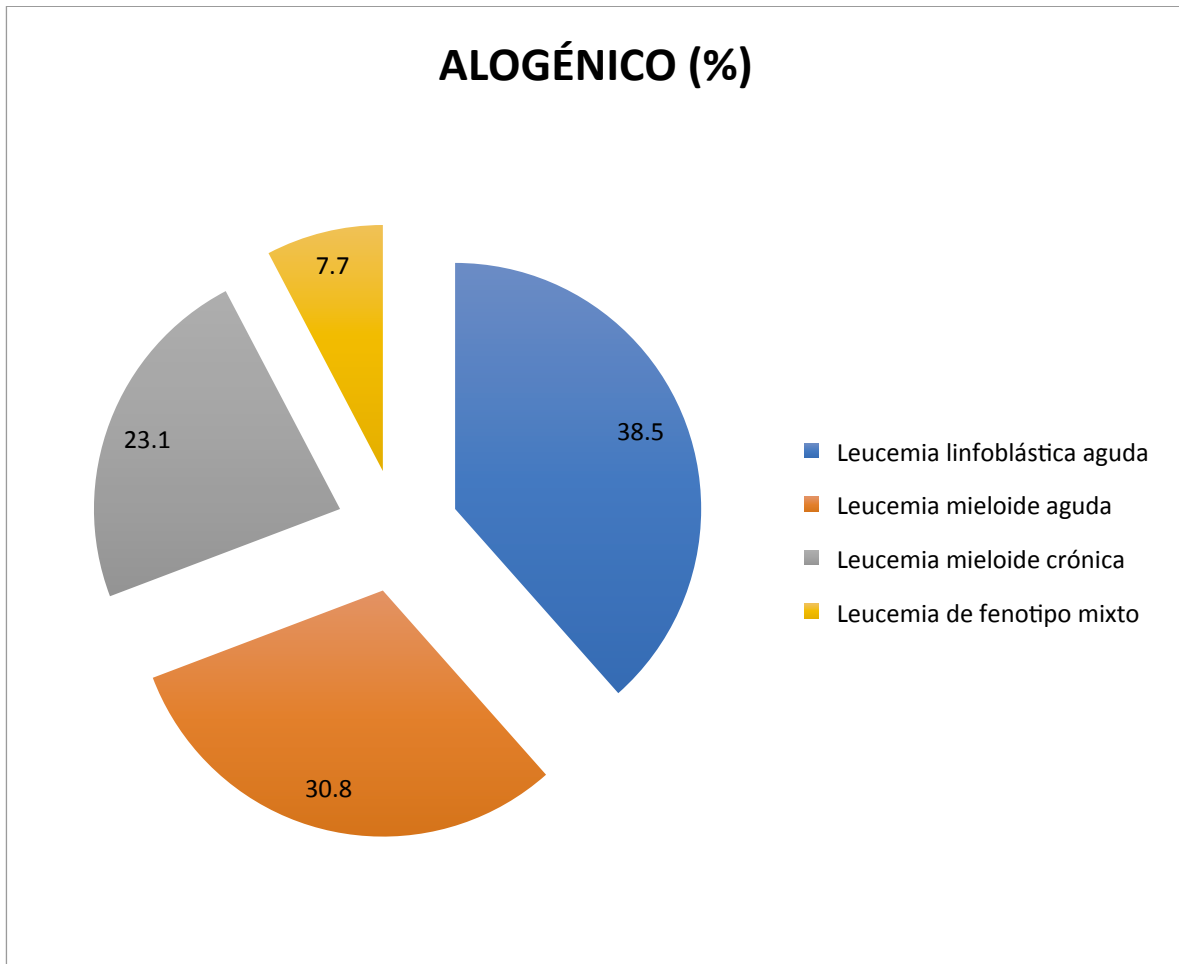


Figura 3

CARACTERÍSTICAS DEL TRASPLANTE

En 97.7% de nuestra población se usaron esquemas mieloablativos, la fuente de células progenitoras hematopoyéticas más común fue de sangre periférica. En un caso de trasplante alogénico no se obtuvo el conteo de CD34+ planeado en sangre periférica por lo que se complementó con médula ósea estimulada. El promedio de células CD34+ infundidas por fue de $5.46 \times 10^6/\text{kg}$. La media de tiempo para injerto de plaquetas fueron 16 días (7-32) y de 15 días (9-27) para neutrófilos. En los trasplantes alogénicos 46% fueron de donador relacionado idéntico y 46% de donador no relacionado 8/8. El tiempo de hospitalización desde el trasplante hasta el egreso fueron 23 días en promedio (12-74), 21 días para autólogo y 27 días para alogénicos. Los requerimientos transfusionales fueron de 3.3 paquetes globulares y 9.1 aféresis plaquetarias en promedio durante toda la hospitalización. Uno caso particular, con diagnóstico de linfoma de Burkitt se trasplantó posterior a aplasia medular secundaria a ciclo de quimioterapia, por lo que no se utilizó acondicionamiento. La tabla 2 muestra un resumen de las características del trasplante.

Tabla 2.

CARACTERÍSTICAS DEL TRASPLANTE			
	Autólogo	Alogénico	Todos
Indicación (%)			
Leucemia linfoblástica aguda	1 (3.2)	5 (38.5)	6 (13.6)
Leucemia mieloide aguda	1 (3.2)	4 (30.8)	5 (11.4)
Leucemia mieloide crónica	0 (0)	3 (23.1)	3 (6.8)
Leucemia de fenotipo mixto	0 (0)	1 (7.7)	1 (2.3)
Linfoma de Hodgkin	1 (3.2)	0 (0)	1 (2.3)
Linfoma no Hodgkin	8 (25.8)	0 (0)	8 (18.2)
Mieloma múltiple	17 (54.8)	0 (0)	17 (38.6)
Tumores sólidos	3 (9.7)	0 (0)	3 (6.8)
Patología no oncoógica	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Regimen de acondicionamiento (%)			
Mieloablativo	31 (100)	12 (92.3)	43(97.7)
No mieloablativo	0 (0)	1 (7.7)	1 (2.3)
Fuente de células madre			
Sangre periférica	27 (87.0)	7 (53.8)	34 (77.2)
Médula ósea	2 (6.4)	4 (30.7)	6 (13.6)
Médula ósea estimulada	0 (0)	1 (7.6)	1 (2.2)
Cordón umbilical	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Combinación	0 (0)	1 (7.6)	1 (2.2)
No especificado	2 (6.4)	0 (0)	2 (4.4)
Media de células CD34+ x10⁶/kg (rango)	5.74 (2.6 - 14)	3.8 (2.1 - 8)	5.46 (2.1 - 14)
Media de días para injerto (rango)			
Plaquetas	17 (9 - 32)	14 (7 - 25)	16 (7-32)
Neutrófilos	14 (9 - 27)	17 (11 - 22)	15 (9- 27)
HLA			
Relacionado idéntico	NA	6 (46.15)	6 (46.15)
Relacionado haploidéntico	NA	1 (7.69)	1 (7.69)
No relacionado 8/8	NA	6 (46.15)	6 (46.15)
Media de hospitalización trasplante-egreso (rango)	21.4 (13 - 39)	27.2 (12 - 74)	23.1 (12 - 74)
Media de unidades transfundidas (rango)			
Paquetes globulares	2.7 (0 - 12)	4.5 (0 - 26)	3.3 (0 - 26)
Aféresis plaquetarias	7.4 (1 - 26)	13.0 (2 - 74)	9.1 (1 - 74)

En cuanto a las complicaciones, la más frecuente fue mucositis (90%) de los cuales 36% fueron grado III-IV. Se registró EICH agudo en 46% de los trasplantes alogénicos y crónico

en el 38%. La toxicidad orgánica se registró en 86% de los casos, predominantemente gastrointestinal (diarrea). Al menos un episodio de fiebre y neutropenia se presentó en el 79% de la población, 92% de los alogénicos y 74% de los autólogos. Se requirió traslado a área crítica en 3 pacientes (6.8%), 2 en el grupo de alogénicos (15.3%) y 1 en el de autólogos (3.2%), todos ellos requirieron uso de VMI. La tabla 3 muestra las complicaciones del trasplante.

Tabla 3.

COMPLICACIONES			
	Autólogo	Alogénico	Todos
Mucositis (%)	28 (90.3)	13 (100)	41 (93.1)
Grado 1-2	17 (54.8)	8 (61.5)	25 (56.8)
Grado 3-4	11 (35.4)	5 (38.4)	16 (36.3)
Cistitis hemorrágica	3 (9.6)	1 (7.6)	4 (9.0)
EICH			
Agudo	NA	6 (46.1)	NA
Crónico	NA	5 (38.4)	NA
Falla de injerto	3 (9.6)	0 (0)	3 (6.8)
Toxicidad orgánica	28 (90.3)	11 (84.6)	38 (86.3)
Traslado a área crítica (%)	1. (3.2)	2 (15.3)	3 (6.8)
Uso de VMI (%)	1. (3.2)	2 (15.3)	3 (6.8)
Fiebre y neutropenia (%)	23 (74.1)	12 (92.3)	35 (79.5)

SOBREVIDA

La supervivencia global a 100 días fue del 89.4%, en autólogos la supervivencia fue 92.5% y en alogénicos fue 81.8%. La información se desconoce en 6 pacientes (13.6%), ya que no fue posible encontrarlo en expediente hospitalario, de consulta externa ni corroborarlo con médico tratante, estos casos fueron censurados al momento de realizar el análisis de supervivencia.

A 1 año la supervivencia global fue de 77.4%, sin embargo no se logró obtener la información a 1 año del trasplante en 7 pacientes (18.5%) y en 6 casos (13.6%) el trasplante se realizó menos de un año antes del análisis, estos datos fueron censurados. La tabla 4 muestra la supervivencia a 30, 60, 100 y 365 días en cada grupo.

Tabla 4. Sobrevida a 30, 60, 100 y 365 días

SOBREVIDA			
	Autólogo (n, %)	Alogénico (n,%)	Todos (n,%)
SOBREVIDA GLOBAL A 30 DIAS			
Sobrevida a 30 días	29/29 (100)	11/12 (91.6)	40/41 (97.5)
Se desconoce	2/31 (6.45)	1/13 (7.6)	3/44 (6.8)
SOBREVIDA GLOBAL A 60 DIAS			
Sobrevida a 60 días	26/27 (96.3)	10/11 (90.6)	36/38 (94.7)
Se desconoce	4/31 (12.9)	2/13 (15.3)	6/44 (13.6)
SOBREVIDA GLOBAL A 100 DIAS			
Sobrevida a 100 días	25/27 (92.5)	9/11 (81.8)	34/38 (89.4)
Se desconoce	4/31 (12.9)	2/13 (15.3)	6/44 (13.6)
SOBREVIDA GLOBAL A 1 AÑO			
Sobrevida a 1 año	20/22 (90.9)	4/9 (44.4)	24/31 (77.4)
Se desconoce	4/27 (15.3)	3/12 (25)	7/38 (18.4)
Trasplante hace menos de 1 año	5/31 (16.1)	1/13 (7.6)	6/44 (13.6)

El análisis de sobrevida se realizó tomando en cuenta únicamente a los casos con estatus de sobrevida conocido a 30, 60, 100 y 365 días (respectivamente). En la tabla se especifica el total de eventos en el lugar del numerador y, el total de casos en quienes se conoce estatus en la posición del denominador. El total y porcentaje de pacientes en quienes se desconoce estatus en cada grupo se especifica en la tabla.

Se registraron 4 casos de mortalidad a 100 días, 2 en el grupo de autólogos y 2 en alogénicos. A continuación se mencionan las características de cada uno:

El primer caso post trasplante autólogo, fue realizado en el 2015, a los 61 años de edad, con diagnóstico de linfoma Hodgkin celularidad mixta estadio clínico IVb, ingresó al trasplante con enfermedad activa, el acondicionamiento fue mieloablativo con cisplatino, citosina arabinósido, etopósido y melfalan, se infundieron 3.11×10^6 CD34+/kg. Presentó falla de injerto, candidemia por *C. krusei*, infección por *Clostridioides difficile*, toxicidad con mucositis grado III, diarrea, falla renal aguda con necesidad de terapia de sustitución renal y falla hepática, traslado a unidad de terapia intensiva y necesidad de ventilación mecánica invasiva. Falleció el día + 31 por falla orgánica múltiple.

El segundo caso de trasplante autólogo, de 49 años de edad, con HCT-IC de 1, trasplantado en 2017 con diagnóstico de linfoma difuso de células grandes B estadio clínico IV, con enfermedad estable, el acondicionamiento fue mieloablativo con carmustina, etopósido, citosina arabinósido y melfalan, se infundieron 3.8×10^6 CD34+/kg, con falla de injerto de plaquetas, se transfundieron 25 aferesis plaquetarias y 8 concentrados eritrocitarios durante su hospitalización. Presentó mucositis grado III, fiebre y neutropenia con foco en herida axilar. Posteriormente injertó neutrófilos y volvió a presentar fiebre posterior a injerto con mismo foco, aisamiento polimicrobiano, falleció por choque séptico de foco pulmonar el día +89, con recaída de la enfermedad.

En el grupo de trasplante alogénico el primer caso fue trasplantado a los 53 años de edad, con diagnóstico de leucemia mieloide crónica en fase blástica, con incompatibilidad HLA mayor, acondicionamiento mieloablativo con ciclofosfamida, radiación corporal total y etopósido, no se registró en expediente la cantidad de células progenitoras hepatopoyéticas infundidas. Presentó falla de injerto de plaquetas, requirió 74 aféresis plaquetarias durante su estancia, 26 concentrados eritrocitarios. Tuvo mucositis grado III, EICH agudo en piel grado III, nefritis intersticial y diarrea, cursó con fiebre y neutropenia, con foco clínico no definido, *Pseudomonas aeruginosa* aislada en hemocultivo y posteriormente fiebre post-injerto de neutrófilos con probable foco pulmonar, falleció por recaída de leucemia el día +74.

El segundo caso de trasplante alogénico, de 21 años de edad, trasplantado en 2018, HCT-IC 0, con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda pre B, con expresión aberrante mieloide CD33+, en primera remisión, con enfermedad mínima residual positiva, el donador fue no relacionado, acondicionamiento mieloablativo con radiación corporal total, ciclofosfamida, etopósido y globulina anti-timocito, se infundieron 4.6×10^6 CD34+/kg, obtenidas de sangre periférica. Presentó falla de injerto, diarrea, probable síndrome de oclusión sinusoidal, fiebre y neutropenia por colitis neutropénica, sin aislamientos. Falleció el día +22 hemorragia alveolar y síndrome de insuficiencia respiratoria del adulto grave.

SOBREVIDA LIBRE DE ENFERMEDAD

La supervivencia libre de enfermedad a 100 días fue del 86% en general (88.4% autólogos y 80% alogénicos, no se obtuvo la información en 18.1% de los pacientes, estos casos fueron censurados del análisis de supervivencia. A 1 año la supervivencia libre de enfermedad se corroboró en 66.6% de los pacientes (76.9% de los autólogos y 44.4% de los alogénicos). No se incluyeron en el análisis 14 pacientes en total, 6 porque se trasplantaron menos de 365 días previos al análisis y 8 porque no se obtuvo la información.

El resumen de la supervivencia libre de enfermedad a 100 días y un año se encuentra en la tabla 6.

Tabla 5

SOBREVIDA LIBRE DE ENFERMEDAD			
	Autólogo (n, %)	Alogénico (n,%)	Todos (n,%)
100 días			
SLE a 100 días	23/26 (88.4)	8/10 (80)	31/36 (86)
Se desconoce	5/31 (16.1)	3/13 (23)	8/44 (18.1)
1 año			
SLE a 1 año	16/21 (76.9)	4/9 (44.4)	20/30 (66.6)
Se desconoce	5/26 (19.2)	3/12 (25)	8/38 (21)
Trasplante hace menos de 1 año	5/31 (16.1)	1/13 (7.6)	6/44 (13.6)

El paciente con mayor sobrevida registrada fue posterior a trasplante autólogo en 2010, con sobrevida de 108 meses. La mayor sobrevida registrada después de trasplante alogénico fue de 75 meses, este se realizó en 2013.

19. DISCUSIÓN

En este estudio se analizó una población pequeña en la que cada caso representa el 2.2% del total, 3.2% en la población de trasplante autólogo y 7.6% en la de alogénico. Sin embargo la cantidad de trasplantes realizados en este centro ha incrementado en años recientes. Se registró un mayor porcentaje de trasplantes autólogos (70.5%) comparado con lo descrito a nivel mundial y en otros centros del país (38 – 62%), en una población con pocas comorbilidades, predominantemente masculina, con una edad promedio de 50 años, aunque más joven en el grupo de trasplante alogénico que en autólogo.

En este análisis descriptivo se registró una sobrevida global a 100 días de 89.4%, sin embargo se desconoce estatus en algunos pacientes por lo que podría modificarse con estos datos. Esta sobrevida se encuentra dentro de los parámetros de registros internacionales como el CIBMTR. En nuestra población, el porcentaje de pacientes que ingresaron con enfermedad activa al trasplante fue 25% (11 pacientes) de los cuales 3 fueron mielomas, 2 con muy buena respuesta parical y el otro con respuesta parcial, un linfoma T periférico, un linfoma Hodgkin celularidad mixta, una leucemia mieloide crónica en fase blástica, un linfoma no Hodgkin tipo granulomatosis linfoide, uno con linfoma difuso de células grandes B con enfermedad estable, un sarcoma de Ewing y un tumor germinal no seminomatoso trasplantado en tandem. En registros internacionales el grupo de pacientes que ingresa con enfermedad activa tiene menor sobrevida a 100 días.

En otro trabajo que evalúa la misma población se describió una la mortalidad intrahospitalaria atribuida a trasplante de 1 paciente (3.2%) en autólogo y 1 paciente (7.6%) en alogénico y 4.5% en total (2 pacientes). La asociada a progresión se documentó en 2.2% de la población.

De los 4 casos de mortalidad a 100 días, dos pueden atribuirse al trasplante, un autólogo que falleció por toxicidad y complicaciones asociadas a citopenias (infección) y un alogénico que falleció por toxicidad y complicaciones de citopenias (hemorragia). Un factor en común, observado en 3 de los 4 casos de mortalidad a 100 días, es que ingresaron con enfermedad activa. Todos presentaron falla de injerto de algún tipo, 3 de los 4 casos con toxicidad orgánica importante y en 2 de los 4 casos se registró recaída de la enfermedad después del trasplante.

En cuanto a la sobrevida global a 1 año, en este estudio fue del 77% en total, mucho mayor en el trasplante autólogo (90.0%) que en el de alogénico (44.4%). Estos resultados se encuentran dentro del rango descrito en población mundial, sin embargo, este rango es muy amplio y varía dependiendo de la patología y el estatus de la enfermedad.

La sobrevida libre de enfermedad a 1 año se observó en más de la mitad de los pacientes, con mejor pronóstico después de trasplante autólogo (76.9%) que alogénico

(44.4%). En este análisis los casos en los que se desconoce estatus y quienes no han alcanzado el día +365 fueron excluidos.

20. CONCLUSIONES

La sobrevida global a 100 días es similar a la descrita internacionalmente, la cual es variable y depende, entre otras cosas, de la patología de base y el estatus de la enfermedad al trasplante.

Se trata de un centro con una cantidad de pacientes pequeña, por lo que los hallazgos deben tomarse con cautela, sin embargo ha incrementado el número de trasplantes realizados en los últimos 5 años lo que puede llevar a variaciones en los siguientes años.

El registro de características del trasplante así como seguimiento de pacientes no se realiza de una forma estandarizada y sistemática en nuestra institución, es recomendable establecer un sistema de registro y seguimiento que permita retroalimentar y determinar áreas de oportunidad para mejorar los desenlaces.

21. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.

1. Copelan EA. Hematopoietic Stem-Cell Transplantation. *N Engl J Med* [Internet]. 2006 Apr 27 [cited 2019 Feb 19];354(17):1813–26. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMra052638>
2. Henig I, Zuckerman T. Hematopoietic stem cell transplantation-50 years of evolution and future perspectives. *Rambam Maimonides Med J* [Internet]. 2014 Oct [cited 2019 Feb 19];5(4):e0028. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25386344>
3. Navarre (Spain). Departamento de Salud. JR. Anales del sistema sanitario de Navarra. [Internet]. Vol. 29, Anales del Sistema Sanitario de Navarra. Gobierno de Navarra, Departamento de Salud; 2008 [cited 2019 Feb 18]. 137–152 p. Available from: <https://recyt.fecyt.es//index.php/ASSN/article/view/2205/1614>
4. Thomas E, Lochte H, Lu W, Ferrebee J. Intravenous Infusion of Bone Marrow in Patients Receiving Radiation and Chemotherapy. *New England J Med*. 1957;257:491–6.
5. THOMAS ED, LOCHTE HL, CANNON JH, SAHLER OD, FERREBEE JW, Ferrebee JW. Supralethal whole body irradiation and isologous marrow transplantation in man. *J Clin Invest* [Internet]. 1959 Oct [cited 2019 Feb 19];38(10 Pt 1-2):1709–16. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/13837954>
6. Thomas ED, Buckner CD, Cliff RA, Fefer A, Johnson L, Neiman PE, et al. Marrow Transplantation for Acute Nonlymphoblastic Leukemia in First Remission. *N Engl J Med*. 1979;301:597–9.
7. Fretham C, D'Souza A. Current use and outcomes of hematopoietic stem cell transplantation: CIBMTR Summary Slides, 2018 [Internet]. 2018. Available from: <https://www.cibmtr.org/ReferenceCenter/SlidesReports/SummarySlides/pages/index.aspx#CiteSummarySlides>
8. CIBMTR. 2017 CIBMTR report of survival statistics for blood and marrow transplants. 2017;
9. Ferrara JLM, Levine JE, Reddy P, Holler E. Graft-versus-host disease. *Lancet* (London, England) [Internet]. 2009 May 2 [cited 2019 May 5];373(9674):1550–61. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19282026>
10. Tomblyn M, Chiller T, Einsele H, Gress R, Sepkowitz K, Storek J, et al. Guidelines for Preventing Infectious Complications among Hematopoietic Cell Transplantation Recipients: A Global Perspective. *Biol Blood Marrow Transplant* [Internet]. 2009 Oct [cited 2019 May 22];15(10):1143–238. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1083879109003000>
11. Corbacioglu S, Carreras E, Ansari M, Balduzzi A, Cesaro S, Dalle J-H, et al. Diagnosis and severity criteria for sinusoidal obstruction syndrome/veno-occlusive disease in pediatric patients: a new classification from the European society for blood and marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* [Internet]. 2018 Feb [cited 2019 May 22];53(2):138–45. Available from:

<http://www.nature.com/doi/10.1038/bmt.2017.161>

12. Dignan FL, Clark A, Amrolia P, Cornish J, Jackson G, Prem M, et al. Diagnosis and management of acute graft-versus-host disease Fiona. *Br J Haematol*. 2012;158(April):30–45.
13. Dignan FL, Amrolia P, Clark A, Cornish J, Jackson G, Mahendra P, et al. Diagnosis and management of chronic graft-versus-host disease. *Br J Haematol* [Internet]. 2012 Jul [cited 2019 May 22];158(1):46–61. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22533811>
14. Leon Rodriguez E, Rivera Franco MM. Outcomes of Hematopoietic Stem Cell Transplantation at a Limited-Resource Center in Mexico Are Comparable to Those in Developed Countries. *Biol Blood Marrow Transplant* [Internet]. 2017;23(11):1998–2003. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbmt.2017.07.010>
15. National Cancer Institute. Leukemia [Internet]. 2019 [cited 2019 May 12]. Available from: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/leuks.html>
16. Ron-Guerrero CS, Lucía A, -Magaña R, Medina-Palacios CL, López-Flores F. Epidemiología de los linfomas del Centro Estatal de Cancerología de Nayarit Epidemiology of lymphomas in Nayarit, Mexico. *Nayarit Rev Hematol Mex* [Internet]. 2015;16:109–14. Available from: <http://www.medigraphic.com/pdfs/hematologia/re-2015/re152b.pdf>
17. National Cancer Institute. Non-Hodgkin lymphoma [Internet]. 2019. Available from: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/nhl.html>
18. Cowan AJ, Allen C, Barac A, Basaleem H, Bensenor I, Curado MP, et al. Global Burden of Multiple Myeloma. A systematic analysis for the Global Burden of Disease study 2016. *JAMA Oncol* [Internet]. 2018 Sep 1 [cited 2019 May 12];4(9):1221. Available from: <http://oncology.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jamaoncol.2018.2128>
19. Leon-Rodriguez E. El trasplante de células progenitoras hematopoyéticas: un largo camino, desde modelos animales hasta constituir un tratamiento estándar en humanos. *Rev Investig clínica* [Internet]. 2005 [cited 2019 Apr 15];57(2):129–31. Available from: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-83762005000200004
20. Jaime-Pérez JC, Salazar-Cavazos L, Aguilar-Calderón P, Herrera-Garza JL, Gutiérrez-Aguirre CH, Gómez-Almaguer D. Assessing the efficacy of an ambulatory peripheral blood hematopoietic stem cell transplant program using reduced intensity conditioning in a low-middle-income country. *Bone Marrow Transplant* [Internet]. 2018; Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41409-018-0338-7>
21. M.L. S, M.B. M, R. S, F. B, B.M. S, D.G. M, et al. Hematopoietic cell transplantation (HCT)-specific comorbidity index: A new tool for risk assessment before allogeneic HCT. *Blood* [Internet]. 2005;106(8):2912–9. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L41510773%5Cnhttp://www.bloodjournal.org/cgi/reprint/106/8/2912%5Cnhttp://dx.doi.org/10.1182/blood-2005-05-2004%5Cnhttp://sfx.library.uu.nl/utrecht?sid=EMBASE&issn=00064971&id=doi:10>

22. ANEXOS

Anexo 1. Puntaje HCT-CI(21)

Comorbilidad	Definición de comorbilidades incluidas	Puntaje
Aritmia	Flutter o fibrilación auricular, síndrome de seno enfermo o arritmias ventriculares	1
Cardiaco	Enfermedad arterial coronaria*, falla cardiaca congestiva, infarto al miocardio o FEVI \leq 50%	1
Enfermedad inflamatoria intestinal	Enfermedad de Crohn o colitis ulcerativa crónica idiopática	1
Diabetes	Que requiera tratamiento con insulina o hipoglucemiantes orales, pero no dieta sola.	1
Enfermedad cerebrovascular	Antecedente de ataque isquémico transitorio o evento vascular cerebral	1
Alteración psiquiátrica	Depresión o ansiedad que requieran consulta o tratamiento psiquiátrico	1
Hepática leve	Hepatitis crónica, bilirrubina total LSN - >1.5 x LSN, o AST o ALT LSN - 2.5 x LSN	1
Obesidad	IMC >35 kg/m ²	1
Infección	Infección que requiera continuar antimicrobianos después del día 0	1
Reumatológicos	Lupus, artritis reumatoide, polimiositis, enfermedad mixta de tejido conectivo o polimialgia reumática	2
Úlcera péptica	Que requiera tratamiento	2
Renal moderada/severa	Creatinina >2 mg/dl, en diálisis o antecedente de trasplante renal	2
Pulmonar moderada	DLCO y/o FEV1: 66-80% o disnea de pequeños esfuerzos	2
Tumor sólido previo	Tratado en cualquier punto de la historia del paciente, excluyendo cáncer de piel no melanoma	3
Enfermedad valvular cardiaca	Excepto prolapso de válvula mitral	3
Pulmonar grave	DLCO y/o FEV1: $<66\%$ o disnea en reposo o requerimiento de oxígeno	3
Hepático mod/sev	Cirrosis hepática, bilirrubina total >1.5 x LSN o AST o ALT >2.5 x LSN	3

*Estenosis de una o mas arterias coronarias que amerite tratamiento médico, STENT o bypass
 FEVI: fracción de eyección de ventrículo izquierdo. LSN: límite superior de lo normal. ALT: alanino aminotransferasa. AST: aspartato aminotransferasa. IMC: índice de masa corporal. DLCO: capacidad de difusión de monóxido de carbono.

Anexo 2. Características de enfermedad de injerto contra huésped aguda(9):

Enfermedad de injerto contra huésped aguda	
Piel	Exantema cutáneo maculopapular
Tracto gastrointestinal alto	Náusea y/o anorexia más histología positiva
Tracto gastrointestinal bajo	Diarrea acuosa >500 ml/24 hrs +/- dolor abdominal severo +/- diarrea sanguinolenta o íleo (después de excluir etiología infecciosa)
Hígado	Hiperbilirrubinemia colestásica

Anexo 3. Características de la enfermedad de injerto contra huésped crónica (9)

Enfermedad de injerto contra huésped crónica	
Piel	Despigmentación, alopecia de inicio reciente, poikiloderma, erupciones tipo liquen plano o características escleróticas.
Uñas	Distrofia o pérdida de uñas
Cavidad oral	Xerostomía, úlceras, características tipo liquen, restricción de apertura oral por esclerosis
Ojos	Xeroftalmia, síndrome sicca, conjuntivitis cicatricial
Músculos, fascia, articulaciones	Fascitis, miositis o rigidez articular por contracturas
Genitales femeninos	Esclerosis vaginal, ulceraciones
Tracto gastrointestinal	Anorexia, pérdida de peso, membranas o estenosis esofágicas
Hígado	Ictericia, transaminitis
Pulmones	Defectos restrictivos (FVC <80%) u obstructivos (relación FEV1/FVC <70%) en pruebas de función pulmonar, bronquiolitis obliterante, efusiones pleurales.
Riñón	Síndrome nefrótico
Corazón	Pericarditis
Médula ósea	Trombocitopenia, anemia, neutropenia

FVC: capacidad vital forzada. FEV1: volumen espiratorio máximo en el primer segundo.