



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

MAESTRÍA EN CIENCIAS MÉDICAS, ODONTOLÓGICAS Y DE LA SALUD

CAMPO DE CONOCIMIENTO

Investigación Clínica Experimental en Salud

CAMPO DISCIPLINARIO

Farmacología Clínica

NIVELES SÉRICOS DE CICLOSPORINA EN EL TRASPLANTE DE CÉLULAS PROGENITORAS HEMATOPOYÉTICAS RELACIONADOS CON EL DIAGNÓSTICO Y LA GRAVEDAD DE LA ENFERMEDAD DEL INJERTO EN CONTRA DEL HUÉSPED AGUDA

TESIS

Que para optar por el grado de

MAESTRO EN CIENCIAS

Presenta:

MARCO ALEJANDRO JIMÉNEZ OCHOA

Tutor de Tesis:

DRA. MARTHA ESTHELA PÉREZ RODRIGUEZ

CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI HOSPITAL DE PEDIATRÍA

Comité Tutorial:

Dra. María Margarita Contreras Serratos

Centro Médico Nacional Siglo XXI

Dra. Susana Guerrero Rivera

Centro Médico Nacional Siglo XXI

Dra. Mara Medeiros Domingo

Hospital Infantil de México

Ciudad Universitaria, Ciudad de México. Octubre de 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.

26/2/2018

SIRELCIS



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



Dictamen de Autorizado

Comité Local de Investigación en Salud **3601** con número de registro **17 CI 09 015 034** ante COFEPRIS y número de registro ante CONBIOÉTICA **CONBIOETICA 09 CEI 023 2017082**.
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DR. BERNARDO SEPULVEDA GUTIERREZ, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

FECHA **Lunes, 26 de febrero de 2018.**

DRA. MARIA MARGARITA CONTRERAS SERRATOS
P R E S E N T E

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título:

NIVELES SÉRICOS DE CICLOSPORINA EN EL TRASPLANTE DE CÉLULAS PROGENITORAS HEMATOPOYÉTICAS RELACIONADOS CON EL DIAGNÓSTICO Y LA GRAVEDAD DE LA ENFERMEDAD DEL INJERTO EN CONTRA DEL HUÉSPED AGUDA

que sometió a consideración para evaluación de este Comité Local de Investigación en Salud, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A U T O R I Z A D O**, con el número de registro institucional:

No. de Registro
R-2018-3601-016

ATENTAMENTE

DR. CARLOS FREDY CUEVAS GARCÍA
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 3601

IMSS
SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

AGRADECIMIENTOS

Al Instituto Mexicano del Seguro Social y a la Universidad Nacional Autónoma de México por permitir el desarrollo de este proyecto

A mis maestros, profesores y tutores, con admiración y respeto

INDICE

Índice	I
Abreviaturas	II
Identificación de los investigadores	III
Resumen	IV
Protocolo de Investigación	
Marco Teórico	01
Pregunta de investigación	17
Planteamiento del Problema	18
Justificación	19
Hipótesis	20
Objetivos	20
Material y métodos	21
Resultados	28
Discusión	39
Conclusiones	42
Bibliografía	43
Anexo 1	46
Anexo 2	51

ABREVIATURAS

CD	Grupos de diferenciación
CMN	Centro Médico Nacional
CPH	Células Progenitoras Hematopoyéticas
dl	Decilitro
EICH	Enfermedad del injerto en contra del huésped
FEG	Factor estimulante de granulocitos
gr	gramos
HLA	Antígeno Leucocitario Humano
IBMTR	Registro internacional de trasplante de medula ósea
Ig	Inmunoglobulina
IL	Interleucina
IMSS	Instituto Mexicano del Seguro Social
Kg	Kilogramo
L	Litro
min	Minuto
ml	Mililitro
NFAT	Factor nuclear de células T activadas
NIH	Instituto Nacional de Salud
TBI	Irradiación corporal total
TCPH	Trasplante de progenitores hematopoyéticos
TNF	Factor de necrosis tumoral
UMAE	Unidad médica de alta especialidad
UTCPH	Unidad de trasplante de progenitores hematopoyéticos

IDENTIFICACIÓN DE INVESTIGADORES

Tutor

Dra. Martha Esthela Pérez Rodríguez Doctorado en Ciencias Biomédicas (Inmunología). Labora en Centro Médico siglo XXI Hospital de Pediatría en el Instituto Mexicano del Seguro Social en la Unidad de Investigación en inmunología en el laboratorio de histocompatibilidad.

Comité Tutoral

Dra. María Margarita Contreras Serratos. Médico Especialista en Hematología. Con adiestramiento en trasplante de progenitores hematopoyéticos, en hospital Saint Louis, París, Francia. Maestría en Ciencias Médicas Instituto Politécnico Nacional. Encargada de la Unidad de trasplante de progenitores hematopoyéticos Centro Médico Nacional Siglo XXI, Hospital de Especialidades del Instituto Mexicano del Seguro Social

Dra. Susana Guerrero Rivera. Médico Especialista en Hematología. Maestría en Ciencias Médicas por la UNAM, Doctorado en Ciencias Químico biológicas por el IPN. Jefe de División de Investigación en la UMAE Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI.

Dra. Mara Medeiros Domingo. Médico especialista en Nefrología pediátrica. Doctorado en Ciencias Biomédicas por la Universidad Nacional Autónoma de México. Posdoctorado en la Universidad de Cornell en Nueva York. Perteneciente al Sistema Nacional de Investigadores. Jefatura del Laboratorio de Investigación en Nefrología y Metabolismo Mineral Óseo, Hospital Infantil de México, Federico Gómez.

Alumno

Dr. Marco Alejandro Jiménez Ochoa. Médico Especialista en Hematología, adiestramiento en Trasplante de progenitores hematopoyéticos en el Hospital Universitario Politecnico la Fe de Valencia, España. Adscrito al servicio de hematología en la clínica de trasplante de progenitores hematopoyéticos del Centro Médico Nacional Siglo XXI, Hospital de Especialidades del Instituto Mexicano del Seguro Social

RESUMEN

NIVELES SÉRICOS DE CICLOSPORINA EN EL TRASPLANTE DE CÉLULAS PROGENITORAS HEMATOPOYÉTICAS RELACIONADOS CON EL DIAGNÓSTICO Y LA GRAVEDAD DE LA ENFERMEDAD DEL INJERTO EN CONTRA DEL HUÉSPED AGUDA

Antecedentes

La enfermedad del injerto en contra hospederero (EICH), es una limitante del trasplante. La profilaxis incluye inhibidores de calcineurina con metotrexate. La ciclosporina cuenta con margen terapéutico estrecho, requiere control con niveles séricos. Se ha reportado entre los mexicanos mayor biodisponibilidad de la droga. No existen estudios que evalúen los niveles séricos y su asociación con la EICH en pacientes mexicanos

Objetivo

Determinar la relación del nivel sérico de ciclosporina en los primeros 30 días después del trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH) con la frecuencia y gravedad de la EICH aguda

Material y métodos

Se realizó un estudio observacional, retrospectivo, analítico, en la UTCPH HE CMN SXXI. De enero de 2014 a diciembre de 2017. Se incluyeron los pacientes de 16-60 años sometidos a TCPH alogénico con profilaxis con Ciclosporina-Metotrexate. Se excluyeron los pacientes cuyos datos se encontraron incompletos en el expediente. Se registraron las variables epidemiológicas, los niveles de ciclosporina las primeras cuatro semanas medidos por quimioluminiscencia, así como frecuencia y gravedad de la EICH. Mediante Epi-Info utilizando fórmula de poblaciones finitas, con una incidencia de EICH de 40%, se calculó un tamaño de muestra de 52 pacientes. Se reportan resultados con medidas de tendencia central y dispersión, se analizaron mediante una regresión logística binomial por SPSS 23

Resultados

Se incluyeron 70 pacientes, 43 hombres (61%), con una mediana de edad de 33 años (16-60). El diagnóstico más común fue LLA con 36 sujetos (51%). El acondicionamiento predominante fue BUCY2 con 62%, la dosis celular promedio de CD34 fue 5.7×10^6 . Dentro de los primeros 100 días 26 pacientes (37%) presentaron algún tipo de EICH agudo, 31% de variedad cutánea, 11% hepáticos, 10% intestinales. Siendo la gravedad por IBMTR Grado 1 más frecuente con un 36%. De las variables analizadas los niveles de ciclosporina en la 3da semana del TCPH menores a 200ng/ml con un OR de 3.5(1.8-13) y donadora mujer con receptor hombre OR de 8.3 (1.5-55) resultaron significativos en el desarrollo de EICH agudo

Conclusiones

Los niveles séricos bajos de ciclosporina en la tercera semana postrasplante se asociaron con el inicio de la EICH aguda en todos sus grados. Más de 50% de los pacientes se encontraron con niveles de ciclosporina fuera de rango terapéutico las primeras dos semanas postrasplante. Son necesarios estudios prospectivos y farmacogenéticos para determinar la dosis adecuada de ciclosporina los primeros 30 días postrasplante

MARCO TEÓRICO

Definición, historia del trasplante de progenitores hematopoyéticos

La palabra trasplante, proveniente de raíces latinas, es utilizada desde la antigüedad para referirse a la acción de trasladar una planta con raíz, de un lugar a otro, tiene su connotación médica en el siglo XIX para referirse al paso de órganos entre individuos.¹ Es definido por la ley general de salud como la transferencia de un órgano, tejido o células de una parte del cuerpo a otra, o de un individuo a otro, integrándose al organismo para reemplazar su función.²

El trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH) es un procedimiento curativo, que tiene la finalidad de sustituir el sistema hematopoyético de un enfermo con el de un donador sano histocompatible, con el fin de curar una neoplasia o corregir defectos congénitos y adquiridos en la producción de células sanguíneas, inmunodeficiencias, y toxicidad ante altas dosis de quimioterapia; además de tener un efecto inmunomodulador que favorece la curación de malignidades. Inicialmente el trasplante era considerado como un tratamiento de rescate para enfermedades primarias medulares, sin embargo, actualmente es un abordaje válido de ingeniería celular para tumores sólidos, hemoglobinopatías, enfermedades autoinmunes, desordenes hereditarios del metabolismo, desordenes de histiocitos y otros trastornos no malignos, todas ellas sin el procedimiento se considerarían incurables.^{3,4}

Se tienen registros publicados del primer TCPH en 1939, con el diagnóstico de anemia aplásica secundaria a sales de oro, fue infundido, con medula extraída directamente de su hermano, compatible únicamente con el grupo sanguíneo; el desenlace fue fatal a los 5 días posterior al trasplante. Desde entonces a la fecha existen avances en la técnica que permiten que más de 125,000 pacientes alrededor del mundo, se encuentren vivos a 5 años del procedimiento. El descubrimiento que marcó la pauta para el desarrollo del primer trasplante exitoso inició con la definición del sistema de antígeno leucocitario humano (HLA) en los años 60's en conjunto con la descripción jerárquica de la hematopoyesis, partiendo de que una sola célula multipotencial es capaz de autorrenovarse y diferenciarse en células más

especializadas. Con lo anterior, en 1968 se realizó el primer TCPH en una paciente con inmunodeficiencia común variable, la cual se documentó sobreviviendo por más de 25 años. Posteriormente, con la introducción de la citometría de flujo y el inmunofenotipo, se pudo caracterizar adecuadamente la célula progenitora o “stem cell”, permitiendo cuantificar el número necesario para el injerto estable, y la recolección periférica de las mismas por medio de aféresis. Ya más recientemente con los nuevos esquemas de inmunosupresión se han realizado exitosamente trasplantes de donadores no relacionados, incluyendo sangre periférica y cordón umbilical. Lo precedente permitió que en 1990 se otorgara el Premio Nobel de Medicina al Dr. E. D. Thomas considerado como el padre del TCPH. ^{4,5}

Caracterización y tráfico de las células progenitoras hematopoyéticas

Las células progenitoras hematopoyéticas (CPH) conocidas como células madre, se encuentran en la médula ósea, y corresponden al 0.01% de la población habitual, siendo responsables de perpetuar el sistema sanguíneo humano. Las CPH se definen como células indiferenciadas capaces de dividirse por periodos indefinidos, tienen 3 características principales: autorrenovación, diferenciación y proliferación. Desde el nacimiento están presentes en el cordón umbilical como resultado de la migración celular para el desarrollo fetal. ⁶

El uso de ensayos funcionales en conjunto con la caracterización fenotípica por la citometría de flujo usando anticuerpos monoclonales ha permitido distinguir el fenotipo de las CPH; teniendo como principal marcador el *cluster* de diferenciación (CD) 34, obligadamente no expresan marcadores dependientes de linaje, son CD133+ y CD38-. Se ha reconocido que esta población celular se encuentra en etapa G0 y entran a G1 en grupos pequeños, con lo que se protege el genoma de acumulación de mutaciones por replicación, así como de daño por mielotóxicos. ⁷

Las CPH están en estrecha relación con el microambiente extracelular, conocido como nicho, el cual es responsable de la señalización mediante citocinas o receptores, que indiquen la quiescencia, autorrenovación, proliferación y diferenciación de las células de acuerdo a los requerimientos. Existen dos tipos de nichos, el trabecular, donde se encuentran las células en estado inactivo o de

autorrenovación, y el nicho endotelial en el cual se maduran y proliferan. El componente celular del estroma permanece aún caracterizado incompletamente.⁶

La capacidad de las CPH para circular y migrar de la médula ósea a la sangre periférica y de regreso es base fundamental del TCPH, ya que la restitución de la hematopoyesis a partir de las células infundidas depende de un estricto balance entre receptores celulares y componentes del microambiente. Inicialmente se adhieren a la superficie endotelial a través de Selectina-P, L y E, una vez adheridas tienen un efecto “homing” donde se dirigen al nicho osteoblástico mediante la unión del receptor de quimiocinas CXCR4 celular, al factor derivado del estroma tipo 1 conocido como CXCL12; ya establecidas en el nicho se promueve el injerto por los osteoblastos y células endoteliales produciendo anexina II, VCAM 1, CD44 CD164 y osteopontina. Pese a lo complejo del tráfico celular es excepcional que existan fallas en el injerto.⁷

Clasificación del TCPH

Se dispone de 3 categorías dependiendo del donador de CPH:

- Autólogo. La fuente de obtención celular es el mismo paciente
- Singénico. La fuente de obtención celular es un gemelo idéntico
- Alogénico. La fuente de obtención celular, es otro individuo de la misma especie. Teniendo entre las opciones el alogénico relacionado, el alogénico no relacionado, así como el haploidéntico

El origen de las CPH, está decidido básicamente tanto en la disponibilidad del donador, así como la enfermedad por la que el paciente es trasplantado. Aunque el donador ideal en enfermedades malignas es alogénico relacionado, por presentar menor enfermedad injerto contra huésped (EICH) no obstante solo el 25% de los pacientes tienen acceso a esta fuente debido a la compatibilidad de HLA. Los donadores singénicos están disponibles en menos de 1% de los casos. La posibilidad de encontrar un donador no relacionado, en registro de voluntarios sanos o en bancos de cordón es aproximadamente de 30-40%.⁸

Según el mecanismo de obtención de CPH, los trasplantes pueden ser clasificados en:

- Médula ósea. Procedimiento tradicional en el cual se cosechan las CPH mediante punciones a cresta iliaca posterior, bajo anestesia general en quirófano, obteniendo 5-10 ml por punción requiriendo 200-300 aspiraciones. Como características el injerto es más tardío pero hay menos EICH
- Recolección de sangre periférica. Procedimiento en el que se aplica factor estimulante de granulocitos (FEG) 5 días previo a la cosecha de CPH, con el fin de movilizar las células CD34+ de médula ósea a sangre periférica, para finalmente ser recolectadas por un instrumento de aféresis en el banco de sangre. Como características el injerto es temprano, pero hay mayor EICH
- Sangre de cordón umbilical. Se obtienen CPH, de bancos de sangre de cordón previamente tipificados HLA. Como características tienen un considerable retraso en el injerto, con mayor porcentaje de falla del mismo, sin embargo la posibilidad de generar EICH es mínima, y se disminuye el riesgo en general de presentar infecciones transmisibles por el hemocomponente ⁷

Acondicionamiento, clasificación y principios fisiológicos

La combinación de agentes químicos o físicos aplicados previo al TCPH son conocidas como régimen de acondicionamiento o de preparación y es pieza crucial en la toxicidad y efectividad del mismo. Los objetivos del acondicionamiento son tres:

1. Creación de espacio. Partiendo de la premisa de que las CPH se encuentran en el nicho estromal de la médula ósea, se deben erradicar las CPH del hospedero, a fin de que las mismas del donador puedan tener acceso al nicho y posteriormente tengan la capacidad de injertar.
2. Inmunosupresión. Se requiere con el fin de eliminar o modular el sistema inmune del receptor para prevenir el rechazo de las células trasplantadas por el resto de las células del hospedero, la intensidad de la inmunosupresión previa y posterior del acondicionamiento es uno de los

mecanismos angulares en la prevención de la EICH. A mayor inmunosupresión del régimen mejores son las oportunidades de injerto.

3. Reducción de la carga tumoral. El control de la malignidad es el objetivo principal del trasplante en la mayoría de las enfermedades hematológicas, para lo anterior, el régimen de acondicionamiento proporciona la intensidad suficiente, explotando el efecto dosis respuesta con la quimioterapia o radioterapia, que en otros contextos, fuera del trasplante tendrían alta toxicidad hematológica.^{9,10}

Dependiendo de la intensidad de la mielosupresión del régimen de acondicionamiento se clasifican en:

- Acondicionamiento mieloablatoivo. Es aquel que utiliza dosis de alquilantes o radioterapia que no permiten recuperación autóloga de la hematopoyesis del hospedero. Indispensablemente necesitará la infusión de CPH de un donador para prevenir la muerte relacionada con aplasia medular. De manera estándar los regímenes más frecuentes serían BUCY2 (busulfán con ciclofosfamida, en su segunda versión con ajuste de ciclofosfamida) y TBI-CY (Irradiación corporal total con ciclofosfamida)
- Acondicionamiento no mieloablatoivo. Es aquel que provocará depleción del sistema inmune, no necesariamente se la requiere infusión de CPH para lograr recuperación medular, sin embargo, la inmunosupresión será suficiente para lograr el injerto de las CPH del donador en el hospedero. Ejemplos frecuentes son esquemas de globulina antitimocito, fludarabina o irradiación corporal total solos, para patologías neoplásicas de lento crecimiento o no neoplásicas.
- Acondicionamiento intensidad reducida. Cualquier régimen que no cumple los criterios anteriores se denomina intensidad reducida; es decir, de intensidad y tiempo de recuperación variable y de acuerdo a las dosis usadas de medicamentos puede o no requerirse la infusión de CPH como rescate. Tienen su utilidad en pacientes con mayor edad o comorbilidad en los cuales un esquema mieloablatoivo tendría

mayores riesgos que beneficios.^{9,10}

Fases del trasplante de médula ósea.

El procedimiento del TCPH, según temporalidad de eventos puede ser dividido en 5 fases, con complicaciones específicas de cada una:

1. Fase de quimioterapia. Inicia desde la aplicación del esquema del acondicionamiento y hasta el día de la infusión de CPH autólogas o de donador alogénico (día -10 al día 0)
2. Fase citopénica. Inicia con la infusión de CPH y termina con el injerto leucocitario de las células del donador. En esta fase el paciente desarrolla pancitopenia o mielosupresión. (día 0 al día +15 aproximadamente)
3. Fase recuperación temprana. Inicia con el injerto de neutrófilos y termina al día +30 del TCPH, en este periodo pueden iniciar las manifestaciones clásicas de la EICH. (desde el injerto al día +30)
4. Fase convalecencia temprana. Inicia el día +30 hasta el 1er año postrasplante. Se caracteriza por inmunodeficiencia a pesar de la normalización de células sanguíneas. Comúnmente termina al tener subpoblaciones linfocitarias normales (desde el día +30 al día +365)
5. Fase convalecencia tardía. Se caracteriza por la reconstitución inmune del receptor, aparición o cronicidad del EICH y aparición de complicaciones a largo plazo (desde el día +365 en adelante)¹¹

Enfermedad de injerto en contra del huésped

Originalmente definida como la enfermedad secundaria, la EICH se refiere a la reacción inmune de las células del donador en contra de diversos tejidos del receptor, puede afectar hígado, intestino, piel o pulmón de forma principal y ocasionar daño tisular.¹²

El uso de TCPH alogénico para tratamiento de enfermedades hematológicas lleva consigo la transfusión de células T alorreactivas que se encuentran inmersas en la bolsa de células progenitoras hematopoyéticas, lo cual puede provocar dos circunstancias cruciales para el pronóstico del receptor. El beneficio de esta

reacción inmunológica se deriva de su efecto conocido como injerto en contra del tumor, donde se reconocen las células residuales neoplásicas del hospedero, para ser eliminadas por el nuevo sistema inmune, lo cual tiene las implicaciones biológicas más importantes en el efecto curativo del trasplante. Y por otro lado el efecto injerto en contra del huésped, en el que los linfocitos tienen de blanco el resto de tejidos del hospedero, principalmente piel, intestino e hígado. Históricamente la EICH ha sido la limitante más importante en la supervivencia de los pacientes sometidos al TCPH, el reconocimiento del sistema HLA, el uso de acondicionamiento e inmunosupresores han cambiado drásticamente la evolución del TCPH.¹²

Originalmente se describieron dos variantes de la EICH de acuerdo al día de presentación. EICH agudo, que se presentaba los primeros 100 días del TCPH, y EICH crónico que se presentaba posterior a 100 días del trasplante. Actualmente, el *National Institute of Health* (NIH) considera una diferencia clínica y fisiopatológica entre la variante aguda y la crónica, por lo que las manifestaciones son ahora el criterio diagnóstico y no tanto el tiempo de aparición. Por lo anterior son abordados como patologías distintas.¹²

La clasificación según el consenso NIH de 2005, reforzado por su revisión en 2014 considera dos categorías principales, cada una con respectivas variantes:¹³

1. EICH aguda:

Variedad Clásica: con manifestaciones clínicas típicas (eritema, rash maculopapular, náusea, vómito, anorexia, diarrea secretora o enfermedad colestásica hepática) dentro de los primeros 100 días del TCPH, o de la fecha de infusión de linfocitos del donador, en un paciente que no tiene manifestaciones clínicas de EICH crónico.

Variedad inicio tardío: con manifestaciones clínicas típicas que se presentan más allá del día 100 del TCPH o de la infusión de linfocitos del donador, en un paciente que no cumple criterios clínicos para EICH crónico. Usualmente aparece al disminuir o retirar el inmunosupresor.

2. EICH crónica:

Variedad Clásica: con manifestaciones clínicas típicas de EICH crónica antes o después de 100 días del TCPH, en un paciente que no tiene manifestaciones clínicas de EICH agudo.

Variedad sobrepuesta. Presencia de una o más manifestaciones de EICH agudo en un paciente con el diagnóstico de EICH crónica, usualmente es transitorio y depende de los niveles de inmunosupresor. ¹³

Enfermedad de injerto en contra del huésped aguda.

La EICH aguda es la razón principal de morbilidad y mortalidad no relacionada a recaída en el TCPH, es causa del 15% de las muertes posterior al procedimiento.

^{14,15}

La descripción clásica de la fisiopatología de la EICH aguda inicia en primer lugar con el daño tisular ocasionado por el régimen de acondicionamiento ya sea quimioterapia o radioterapia, liberando a la circulación citocinas de perfil inflamatorio (IL1, TNF α) promoviendo la maduración de células presentadoras de antígeno, esto aunado al daño epitelial gastrointestinal por mucositis ocasionando traslocación de lipopolisacaridos bacterianos. En segundo lugar hay activación de células T del donador desencadenada por antígenos provenientes de las células presentadoras de antígeno del huésped, como las moléculas de HLA codificadas por el complejo principal de histocompatibilidad el determinante con mayor peso. En tercer lugar las células T activadas proliferan en todos sus subtipos, virgen, efector, de memoria y regulador con sus respectivos perfiles de citocinas TH1/TH2/TH17, este efecto es conocido como expansión celular, y tiene como consecuencia producción de citocinas de inflamación IL4, IL5, IL6, IL12, IL13, IL17, IL21, IL23, siendo responsables de las manifestaciones clínicas. En cuarto lugar las células T migran de los órganos linfáticos secundarios hacia los tejidos blanco (piel, hígado, e intestino) atraídos por citocinas, rodamiento, y unión a receptores específicos como selectinas e integrinas que se unen a sus respectivos ligandos. Finalmente una vez

en el órgano blanco, ocasionan destrucción ya sea por actividad citotóxica directa, o humoral además de quimiotaxis y reclutamiento leucocitarios, uniéndose a ligandos de apoptosis FAS, señalizando la vía de las caspasas. Todos estos eventos son difíciles de predecir siendo usualmente dependientes de factores propios del donador, del hospedero, del acondicionamiento y de la patología a tratar. ^{14,15}

Los factores de riesgo determinantes entre la aparición de EICH o no en un paciente sometido a TCPH han sido estudiados repetidamente: la incompatibilidad HLA es el determinante más importante y puede ser ejemplificada en la donación haploidéntica, el donador de sexo femenino con receptor de sexo masculino también incrementa el riesgo, el uso de donadores no relacionados aunque tengan compatibilidad HLA aumenta el riesgo por presencia de diferencias en antígenos del sistema menor de histocompatibilidad. Donadoras multíparas favorecen la aparición por aloinmunización materna con los embarazos previos, a mayor intensidad del acondicionamiento mayor riesgo de daño tisular y por lo tanto mayor riesgo de desencadenar la EICH. Infecciones intestinales con microflora patógena se asocian a EICH intestinal por lo que se utilizan antibióticos para descontaminación intestinal y disminución del riesgo. Si el estatus serológico del donador y el receptor es negativo a la infección por virus citomegálico se ha observado menor riesgo de desarrollar la EICH. A mayor edad del paciente es más común la aparición de EICH debido a involución tímica y menor producción de células T reguladoras. Finalmente, entre otros de los factores de riesgo más importantes se encuentra el mecanismo de obtención de las CPH, siendo la movilización y recolección de sangre periférica un factor de riesgo de EICH comparado con el uso de médula ósea extraída por punción. ^{14,15}

Clínicamente la EICH aguda afecta predominantemente la piel (81%), tracto gastrointestinal (54%) e hígado (50%). ^{14,15}

Las lesiones cutáneas aparecen inicialmente alrededor del tiempo del injerto celular, y se caracteriza por un rash maculopapular que suele iniciar en cuello, hombros y frecuentemente involucra las palmas y plantas. Las formas leves semejan quemaduras solares, sin embargo, las lesiones severas forman vesículas,

ampollan y finalmente se erosionan con una aparición similar a la necrólisis epidérmica tóxica o síndrome de Stevens Johnson. El diagnóstico diferencial incluye eritema viral, o por drogas. Histopatológicamente los hallazgos cutáneos son disqueratosis epidérmica, queratinocitos, exocitosis de linfocitos y apoptosis en la base de las criptas. ^{14,15}

Las manifestaciones gastrointestinales incluyen distensión abdominal, dolor y diarrea secretora, principalmente la última, hematoquezia, ileo, anorexia, náusea y vómito. La severidad está determinada por el volumen de la diarrea (tabla1). El diagnóstico diferencial incluye infección por *Clostridium difficile*, enteritis por citomegalovirus, herpes simple, candidiasis esofágica o intestinal, gastritis ulcerosa, y efecto posquimio-radiación. Los cambios histológicos característicos, son los cuerpos apoptóticos en la base de las criptas, abscesos de las crípticos y pérdida de la superficie del epitelio. ^{14,15}

Las manifestaciones hepáticas son debido al daño en ductos biliares, llevando a colestasis con hiperbilirrubinemia y fosfatasa alcalina elevada. La severidad está basada en los niveles de bilirrubinas totales (tabla1). Los diagnósticos diferenciales incluyen síndrome de obstrucción sinusoidal o enfermedad veno-oclusiva, toxicidad por fármacos, e infecciones virales. Histopatológicamente se caracteriza por atipia de conductos con degeneración, salida de células epiteliales, infiltración linfoide de la vía biliar pequeña, endotelitis y periconlangitis linfocitaria. ^{14,15}

Tabla1. Clasificación de la severidad de manifestaciones clínicas de la EICH aguda

	Estadio 1	Estadio 2	Estadio3	Estadio 4
Piel	<25% Superficie	25-50%	>50%	>50% Más Bullas
Intestino	500-1000 ml diarrea	1000-1500 ml diarrea	>1500 ml diarrea	Dolor abdominal, ileo
Hígado	BT 2-3mg/dl	BT 3-6mg/dl	BT 6-15 mg/dl	> 15 mg/dl

En otras manifestaciones que no son clásicas podemos encontrar citopenias, anemia, leucopenia, y especialmente trombocitopenia, síntomas generales, es decir, fiebre y pérdida de peso, de causa no explicable a otra patología o infección, hipogamaglobulinemia por disfunción tímica, especialmente IgA, afección ocular

(fotofobia, conjuntivitis hemorrágica, lagofthalmos), afección renal (nefritis, síndrome nefrótico, nefropatía membranosa). Sin embargo, para diagnóstico se requiere cualquiera de las tres manifestaciones clásicas. ^{14,15}

Para establecer el diagnóstico de EICH aguda, se manifiesta principalmente, sintomatología clínica compatible (cutánea, hepática, intestinal) así como descartar los principales diagnósticos diferenciales, es decir infección y toxicidad farmacológica. Cada paciente con sospecha de EICH aguda deberá protocolizarse con biopsia de lesión de sitio dañado, a pesar de que las biopsias son altamente específicas, la sensibilidad de éstas es aproximadamente 60%, por lo que la decisión de iniciar el tratamiento sistémico debe ser basado en la integración cuidadosa de todos los componentes clínicos. ¹⁶

Tabla2. Severidad EICH aguda Glucksberg 1994

Grado	Piel	Higado	Intestino
I	1-2	0	0
II	3	1	1
III	0-4	2-3	2-4
IV	4	4	0-4

El método más aceptado internacionalmente para etapificar la EICH aguda, fue originalmente propuesto por Glucksberg y revisado por Thomas (tabla2), la cual fue consensada en 1994 para su estandarización.¹⁴ Se incluyeron los 3 síntomas típicos, diarrea, hiperbilirrubinemia, y afección cutánea. Posteriormente, en 1997 la asociación internacional de trasplante de médula ósea e investigación, propuso un índice de severidad en el que los pacientes estuvieran agrupados de la A a la D en correlación con los estadios de riesgo de muerte posterior al trasplante (tabla3) ^{14,15}

Tabla3. Severidad EICH aguda IBMTR

Grado	Piel	Higado	Intestino
A	1	0	0
B	2	1-2	1-2
C	3	3	3
D	4	4	4

Ambos sistemas pronostican adecuadamente la sobrevida global de paciente posterior al TCPH. Sin embargo el consenso predice mejor la sobrevida temprana, mientras que el índice de severidad demuestra mayor facilidad de uso con errores mínimos en la asignación del estadio clínico en general. La variabilidad interclínica más importante ocurre en el establecimiento de la EICH grado II. ^{14,17}

Profilaxis de la enfermedad del injerto en contra del huésped aguda

No existe unanimidad en la comunidad de centros que realizan trasplante de médula ósea, con respecto al régimen estándar recomendado para la profilaxis de la EICH, por lo cual se encuentra una marcada variabilidad entre los esquemas de profilaxis de los diferentes centros. Sin embargo en un paciente con acondicionamiento mieloablatoivo, en la mayoría de los centros se utiliza la combinación de un inhibidor de calcineurina y un esquema corto de metotrexate (generalmente en los días +1, +3, +6 y +11 del TCPH). ¹⁸

El régimen ciclosporina y metotrexate fue desarrollado en 1980 avalado por estudios clínicos aleatorizados y controlados, desde entonces es el esquema más homogéneamente utilizado. En el año 2000 se publicó un estudio donde se adaptó tacrolimus sobre ciclosporina el cual sugiere una mayor eficacia del primero en la prevención de la EICH aguda. Sin embargo estudios recientes retrospectivos de la comparación del pronóstico de ambas los colocan como equivalentes. ²¹

Entre las opciones profilácticas se encuentra:

Metotrexate. Es un análogo de aminopterina y un antagonista de ácido fólico celular. El mecanismo por el cual previene la EICH no está totalmente esclarecido, aunque se relaciona con la actividad antiproliferativa de linfocitos T. La monoterapia con metotrexate fue usada como estándar de profilaxis en humanos, obteniendo los mejores resultados al indicarse la primera dosis antes de las 24 horas posterior a la infusión de CPH; con adicionales dosis del mismo espaciadas para prevenir la toxicidad gastrointestinal. Sin embargo, no fue hasta su uso en conjunto con ciclosporina que las tasas de EICH agudo disminuyeron significativamente. La principal preocupación con su administración son los efectos secundarios tóxicos, tanto, hepáticos y renales; por los cuales, en ocasiones, los pacientes requieren reducción de dosis. Se ha investigado el efecto de la disminución de las dosis establecidas según el esquema tradicional, donde la sobrevida es menor sin no se aplican las dosis completas del esquema a los 3 meses del TCPH; esta sobrevida está relacionada a disminución del grado de EICH. Según un estudio del *European Bone Marrow Transplantation* 61% de los centros utilizan 4 dosis de metotrexate y 21% solamente 3 dosis. ²²

Ciclosporina. Es un inhibidor de calcineurina y fue extraído de un hongo en 1960, se usó como tratamiento para prevenir la EICH a finales de la década de los 70's. La principal acción de la ciclosporina es el bloqueo de la señal de transducción dependiente de calcio para la activación del receptor de linfocitos T, esto origina una inhibición del gen activador de IL2. La principal desventaja de la ciclosporina son sus numerosos metabolitos que ocasionan interacción con otras drogas. El esquema estándar de uso utiliza dosis 1.5 mg por Kg intravenosa, 2 veces al día, iniciando en el día -1 del TCPH, cambiando la dosis a oral en el momento que el paciente permita la dieta tras la mucositis. Esta inmunosupresión se mantiene hasta el día +180, o seis meses posteriores al trasplante cuando se inicia el descenso paulatino.

22

Opuesto al metotrexate, la dosis de ciclosporina se ajusta para mantener concentraciones sanguíneas dentro de rangos terapéuticos (200-400 ng/ml) y principalmente para evitar toxicidades comunes, especialmente daño renal agudo. Hay estudios antiguos que demuestran que altas dosis de ciclosporina son

asociadas con una disminución en la incidencia de EICH agudo, aunque conlleva aumento de la recaída de la enfermedad de base. Normalmente los pacientes que no experimentan EICH se inicia una reducción lenta del inmunosupresor a los tres meses para suspenderlo definitivamente a los 6 meses del trasplante. La discontinuación temprana de la ciclosporina se asocia con menor incidencia de recaída y mayor aparición de EICH agudo. En todos los casos de trasplante es necesaria la individualización del tratamiento. ²²

Tacrolimus. Se describió en 1984 como macrólido, sin embargo, se observó el efecto inhibitorio de linfocitos T a través de la regulación de la expresión del gen de IL2 al inhibir la actividad de calcineurina, lo cual bloquea directamente la traslocación nuclear de NFAT, necesario para la expresión de IL2. Si bien el mecanismo de acción de la ciclosporina es similar a él, la actividad inmunosupresora de tacrolimus es 50-100 veces más alta, teniendo también como diferencias la inhibición de la conversión de linfocitos precursores en activados. La actividad inmunosupresora elevada, no necesariamente se asocia a una mejoría en los resultados clínicos, actualmente aún está en debate la correlación entre altas dosis de los fármacos e incidencias de EICH agudo. ²²

Micofenolato de Mofetil. Es un inhibidor del metabolismo de purinas que disminuye la proliferación tanto de linfocitos B como T. Desde estudios en 1990 se demostró su efectividad en conjunto con ciclosporina después de los acondicionamientos no mieloablativos. Su uso ha sido prioritario en el trasplante de intensidad reducida, y se ha reportado su aplicación en el 69% de los centros en conjunto con un inhibidor de calcineurina. La dosis es calculada de manera fija y en la mayoría de los centros se utiliza de 1 gr. a 3 gr. por día independientemente de las concentraciones. A mayor concentración sérica se ha demostrado menor rechazo del injerto, sin embargo no hay evidencia de una relación con EICH. Los estudios prospectivos comparan su efecto con el metotrexate, no obstante las conclusiones no son definitivas. ²²

Ciclofosfamida postrasplante. El grupo del hospital *Johns Hopkins* desarrollo un nuevo esquema de profilaxis acortado, que consiste en altas dosis de

ciclofosfamida (50mg por Kg de peso), los días +3 y +4 después del trasplante de progenitores. Su uso está basado por la inmunidad al tratamiento de la célula progenitora y la alta sensibilidad al quimioterapéutico de los linfocitos T. 10% de los pacientes en el estudio presentaron EICH grado 3-4. Los mismos resultados fueron observados en pacientes con trasplante haploideéntico.²²

Corticoesteroides. La utilidad de los mismos está relacionada a la disminución de la linfopoyesis, la reducción de citocinas asociadas a la inflamación y a la supresión de los niveles de factor de necrosis tumoral alfa. Se ha explorado su uso mayoritariamente como diana terapéutica, mucho más que profiláctica. Hay evidencia que en conjunto con la ciclosporina disminuye la incidencia de presentación de EICH agudo grado 3-4, sin embargo no se encontraron diferencias en la sobrevida. Según la encuesta de la asociación europea de trasplante de médula ósea, solo una minoría de centros (7%) incluyeron corticoesteroides en la profilaxis, debido a la alta incidencia de infecciones tras su uso.²²

Niveles séricos de ciclosporina

La ciclosporina se ha considerado la piedra angular de la inmunosupresión en el TCPH, se cuenta con amplia experiencia en su uso. Existe evidencia que demuestra que a mayor nivel sérico del fármaco, mayor será la inhibición de calcineurina, por consiguiente, los factores que determinan su concentración pueden proporcionar un impacto en el grado de inmunosupresión y éxito del procedimiento; lo cual cobra importancia ya que la farmacocinética de la ciclosporina es altamente variable, siendo los principales factores modificadores de la concentración: la edad, el tipo de trasplante y las interacciones farmacológicas concurrentes.²³

La absorción oral variable de la ciclosporina está bien documentada y es responsable de las grandes diferencias en la biodisponibilidad entre pacientes; en el contexto del trasplante, la biodisponibilidad oral de la ciclosporina se encuentra en rangos entre 20-50%, inicialmente debido a que la mucositis del esquema de acondicionamiento impide la ingesta del fármaco por lo que las dosis iniciales forzosamente serán a través de una solución parenteral. La ciclosporina es metabolizada vía hepática extensamente, por lo que la edad y la función del mismo

impactan en su eliminación. Fármacos usados en el trasplante, como fluconazol, macrólidos, y fenitoína pueden reducir las concentraciones del fármaco por mitad induciendo enzimas hepáticas.²³

La variabilidad del metabolismo de la ciclosporina entre etnias se debe a la biotransformación por la vía citocromo P-450 subfamilia 3A4. La población mexicana ha sido estudiada por Palma *et al.* en 1997 donde 23 voluntarios sanos recibieron dosis establecidas del fármaco, se determinó la biodisponibilidad concluyendo que era más alta en promedio que en las personas caucásicas.²⁷

Debido a la alta variabilidad de niveles séricos interpaciente es importante mantener el balance entre una subdosis que aumente el riesgo de EICH, o una sobredosis que aumente la toxicidad. Por lo anterior, el monitoreo sérico ha sido una conducta estándar durante el proceso del TCPH. Aunque el monitoreo sérico se inició en la década de los 80's y a pesar de su uso globalizado por 3 décadas, existe aún incertidumbre de cuál es el abordaje más apropiado en el paciente postrasplantado. En el contexto del TCPH algunos han demostrado una relación inversa entre los niveles de ciclosporina y la aparición de EICH agudo, sin embargo en otros reportes esta relación no se encuentra; existe también un conflicto entre la relación dosis y la nefrotoxicidad ocasionada. Se ha reportado significativamente que el nivel de inmunosupresión durante los primeros 2 meses se relaciona con la aparición de la EICH.²³

Entre los estudios que señalan correlaciones clínicas entre los niveles de ciclosporina y EICH está Zeighami *et al.* en 2014 con 103 pacientes, donde observó que una concentración mayor a 200 ng/ml en la 3era semana postrasplante disminuye la incidencia de EICH agudo en Irán.²⁴ Por otra parte, Malard *et al.* en 2010 con 85 pacientes y Rogosheske *et al.* en 2014 con 337 pacientes, encontraron que un adecuado control a la 1ra semana se relaciona con menor grado de EICH agudo, solo que el primero fue con niveles sobre 150ng/ml y el segundo con niveles sobre 200 ng/ml.^{25,26}

El efecto de la técnica de muestreo sobre los resultados en los niveles séricos de ciclosporina es de suma importancia, por lo que forzosamente se tiene que implementar su evaluación en ensayos clínicos. El uso de catéter venoso central

para administrar la ciclosporina intravenosa y la fijación reversible del fármaco a las paredes del catéter ha permitido señalar que incluso una venopunción es adecuada para medir los niveles séricos sobre la toma rutinaria de catéter. Sin embargo, es recomendado por varios autores que se descarte de 2-10 ml de sangre en la toma inicial en el catéter, del mismo modo en los catéteres multi-lumen se recomienda tomar las muestras de un lumen por el que no se infunde la ciclosporina. Debido a las variaciones diurnas que se presentan en los niveles séricos, es necesario que las muestras se tomen en horario fijo. Para los estudios de 1 toma al día, se recomienda la concentración C_2 , 2 horas después de la dosis, esto se ha corroborado en trasplante de órgano sólido, pero no ha sido constante en el trasplante de progenitores hematopoyéticos.²⁸

Aunado a lo anterior hay diferencias en el método analítico que darán todavía más variación a los resultados. Actualmente, la cromatografía líquida de alta eficacia es el método estándar para tener resultados fidedignos, sin interacción de otros metabolitos. Aunque las desventajas que se presentan son: complejidad, alto costo y falta de recursos humanos altamente capacitados, por ello se han implementado otros métodos alternativos siendo los más utilizados: fluorescencia monoclonal, inmunoensayo enzimático y quimioluminiscencia de micropartículas son los más utilizados.²⁸

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El trasplante de progenitores hematopoyéticos es un procedimiento terapéutico que pretende sustituir el sistema sanguíneo de un paciente enfermo por el de un donador sano histocompatible, en su mayoría, con el fin de buscar erradicación de neoplasias hematológicas que sin este tratamiento tendrían un pronóstico fatal a corto o mediano plazo.

La principal limitante del trasplante es la EICH, que hasta ahora es la primera causa de muerte no relacionada a recaída en los pacientes. Lo cual fisiopatológicamente corresponde a una expansión de linfocitos T del donador que tienen como diana celular el tejido del hospedero. Sin embargo esta activación está estrechamente ligada a la actividad del injerto en contra de la leucemia, que es el mecanismo inmunológico más potente por el cual se pretende curar la malignidad en cuestión.

Entre los esquemas de profilaxis para la EICH aguda se encuentran los inmunosupresores, el régimen estándar utilizado en más del 60% de los centros internacionalmente corresponde a metotrexate en conjunto con un inhibidor de calcineurina (tacrolimus ó ciclosporina), el cual se puede extender de tres a seis meses posterior al TCPH. No obstante a la profilaxis, del 15 al 20% de los pacientes presentarán EICH severa que condicionará morbilidad y mortalidad posterior.

Se ha demostrado que los niveles séricos de ciclosporina en rangos adecuados pueden disminuir la aparición de la EICH aguda, sin embargo existe controversia en la medición, profundidad de la inmunosupresión, duración del tratamiento y la toxicidad que provoca su aplicación. Esto principalmente es debido a la absorción variable, baja biodisponibilidad y múltiples interacciones farmacológicas de la ciclosporina. Se conoce que el metabolismo y biotransformación del fármaco depende de la etnia, siendo los mexicanos un

grupo con alta biodisponibilidad comparada con el caucásico promedio, comentado por Palma *et al.* en 1990.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la relación de los niveles séricos de ciclosporina en los primeros 30 días posteriores al TCPH con la EICH en pacientes de la UTMO de la UMAE CMNSXXI Hospital de Especialidades?

JUSTIFICACIÓN

En México, según el Centro de Investigación Internacional en Trasplante de Médula Ósea en 2011 se realizaron 200 alotrasplantes de progenitores hematopoyéticos, por 8 equipos registrados nacionalmente. En la UTCPH de CMN SXXI, se realizan aproximadamente 20-25 TCPH alogénicos por año, utilizando como profilaxis de EICH el esquema de inmunosupresión tradicional, que consiste en metotrexate en días +1, +3, +6 y +11 en conjunto con ciclosporina por 180 días, ajustando la dosis en la consulta externa con niveles séricos de ciclosporina.

Tomando en cuenta que la segunda causa de mortalidad en pacientes sometidos al TCPH es la EICH, solo superada por la recaída de neoplasia, correspondiendo a 25% de toda la mortalidad, esto reportado por el grupo europeo en 2005 en un estudio de 14,403 trasplantes en 10 años, la investigación en estrategias de profilaxis para esta complicación se vuelve fundamental para mejorar la sobrevida a largo plazo de pacientes.

Palma *et al.* en 1997 describió que la biodisponibilidad de voluntarios sanos en un estudio fase 1 era más alta en el mexicano que en otras etnias debido a la biotransformación por citocromo hepático vía CYP3A4²⁷ Zeighami *et al.* en 2014 reportó que los niveles de ciclosporina a la 3era semana del trasplante mayores a 200 ng/ml disminuyen la incidencia de EICH agudo.²⁵ Malard *et al.* en 2010 y

Rogosheske *et al.* en 2014, describieron niveles de seguridad sobre 150 ng/ml. No hay estudios que evalúen la variación de los niveles séricos de ciclosporina y su asociación con la EICH, en los pacientes mexicanos sometidos a TCPH.

Por lo anterior, es necesario relacionar los niveles séricos de ciclosporina en nuestra población con el fenotipo clínico de la EICH a fin de evitar la sobredosificación o subtratamiento intentado disminuir la incidencia de EICH y del mismo modo mejorar el perfil de toxicidad del fármaco.

OBJETIVO GENERAL

Determinar el nivel sérico de ciclosporina los primeros 30 días después del TCPH y su relación con la EICH aguda en pacientes de la UTMO de la UMAE CMN SXXI Hospital de Especialidades.

OBJETIVOS SECUNDARIOS

- Determinar la relación entre los niveles séricos de ciclosporina durante el TCPH y la gravedad de la EICH aguda.
- Describir la toxicidad relacionada a ciclosporina dependiente de los niveles séricos en nuestra población.
- Cuantificar la mortalidad relacionada al trasplante en la población estudiada de la UTCPH del hospital de especialidades de CMN SXXI

HIPÓTESIS

Los pacientes sometidos al TCPH que mantengan niveles séricos de ciclosporina entre 200-400 ng/ml en los primeros 30 días posteriores al trasplante tendrán menor EICH aguda

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño del estudio

- Retrospectivo, observacional, analítico.

Universo de estudio

- El presente estudio se llevó a cabo en la Unidad de Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos en el Hospital de Especialidades, del Centro Médico Nacional Siglo XXI, del Instituto Mexicano del Seguro Social. Ciudad de México, México

Población de estudio

- Pacientes sometidos a TCPH alogénico de enero 2014 a diciembre de 2017

Criterios de Selección

Criterios de inclusión

- Pacientes sometidos a TCPH alogénico
- Enero de 2014-Diciembre de 2017
- Utilicen esquema de profilaxis de EICH metrotexate/ciclosporina
- Edad de 16 a 60 años
- Sin contraindicación por elegibilidad
- Depuración de Creatinina >60 mL/min

Criterios de exclusión

- No disponer información suficiente en expediente para el análisis

Criterios de eliminación

- Cambio de inmunosupresor antes de 30 días

Tamaño de muestra

El cálculo de tamaño de muestra se realizó con el programa EPI-INFO versión 3.1.5, con la fórmula para poblaciones finitas, con 73 trasplantes realizados. Considerando la frecuencia de EICH agudo de 40% reportada previamente en el artículo *Methotrexate and cyclosporine versus cyclosporine alone for prophylaxis of graft versus host disease in patients given HLA identical marrow grafts for leukemia* (REF), con poder estadístico de 80% y nivel de confianza del 95%. Como resultado se requieren 62 pacientes con TCPH para nuestro estudio.

Descripción de la metodología

Al ser un estudio retrospectivo, todos los datos se tomaron del expediente clínico, de pacientes ya trasplantados teniendo en cuenta el protocolo habitual de la UTCPH que incluye:

Esquema de acondicionamiento. Los pacientes reciben el acondicionamiento dependiendo de la patología de base y contexto clínico, para este estudio son esquemas mieloablativos, BuCy2, TBI-Cy, BuFlu, MelFlu, BuCyFlu.

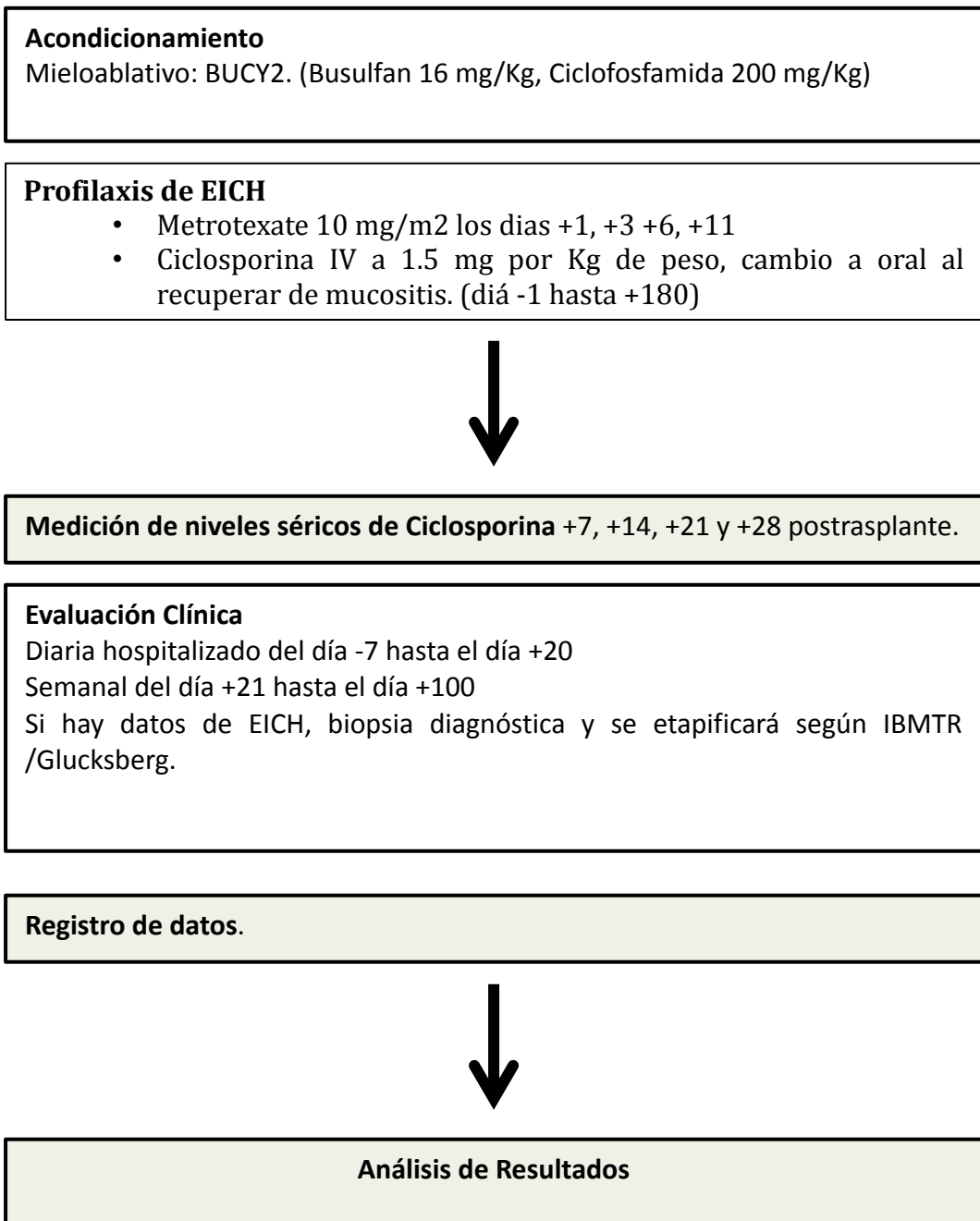
Profilaxis de EICH. El esquema utilizado es ciclosporina con metotrexate. La ciclosporina inicia el día anterior al TCPH a dosis de 1.5 mg. por Kg. de peso, debido a la mucositis postquimioterapia las primeras 2 semanas del TCPH la vía de administración es intravenosa, por lo que se diluye en 200 ml de solución salina, y se infunde para 10 horas cada 12 horas, en horario de 10-20 horas y de 22-8 horas, cuando el paciente recupera la vía oral, se reinicia el fármaco 100 mg. vía oral cada 12 horas y se ajusta la dosis dependiendo niveles séricos. El metotrexate se aplica diluido en 50 ml de solución salina para 30 minutos a dosis de 15 mg/m² el día +1 y 10 mg/m², los días +3, +6 y +11.

Medición de niveles séricos de ciclosporina. En la rutina de toma de niveles de ciclosporina de la UTCPH, las muestras se recolectan los días lunes y jueves, entre las 9:00- 10:00 horas, a través de un catéter venoso central yugular por el lumen rojo, reservado solo para las tomas, sin infusiones. El personal que realiza la recolección es una enfermera intensivista con experiencia en manejo de vías centrales. Se utiliza un tubo sin anticoagulante con al menos 4 ml de sangre para obtención de suero. Las muestras se envían al laboratorio del hospital de especialidades donde son procesadas a través de quimioluminiscencia.

Seguimiento clínico. El paciente es egresado dependiendo de su evolución clínica alrededor del día +20 postrasplante con seguimiento semanal por la consulta externa hasta llegar al día +100. En el seguimiento se evalúa con búsqueda intencionada de datos de EICH mediante interrogatorio, exploración física y paraclínicos (biometría hemática, glucosa, urea, creatinina, ALT, AST, bilirrubinas, fosfatasa alcalina, sodio, potasio, magnesio, cloro). De encontrarse datos clínicos, se toma biopsia del sitio afectado para corroborar diagnóstico.

Registro de datos. Se solicita el expediente al archivo clínico del hospital de especialidades y se llena la hoja de registro (anexo1) para posteriormente elaborar una base de datos.

Diagrama de flujo



Operacionalización de Variables

VARIABLE	TIPO	DEFINICIÓN	ESCALA
Presencia EICH	Cualitativa Dicotómica	Evidencia clínica y paraclínica de Enfermedad injerto Vs huésped	Si, no
Ciclosporina en Rango terapéutico	Cualitativa Dicotómica	Niveles séricos de ciclosporina de 200-400 ng/ml	Si, no
Edad	Cuantitativa continua	Tiempo de vida desde nacimiento	Años
Sexo	Cualitativa Dicotómica	Condición orgánica del receptor hombre o mujer	H-M
Diagnóstico Inicial	Cualitativa Nominal	Patología susceptible a ser trasplantada	
Sexo del Donador	Cualitativa Dicotómica	Condición orgánica del donador hombre o mujer	H-M
Compatibilidad HLA	Cualitativa Nominal	Numero de Alelos de HLA idénticos entre donador y receptor	9/10- 10/10
Dosis celular CD 34	Cuantitativa Continua	Número de células CD34 por microlitro	mil/mL
Día de Inicio EICH	Cuantitativa Discreta	Día postrasplante en el que se documenta la EICH	Días
Niveles de ciclosporina	Cuantitativa Continua	Cantidad de ciclosporina en suero por microlitro de sangre por medio de Quimioluminiscencia	ng/ml
Escala Glucksberg	Cuantitativa Ordinal	Escala para gradificar gravedad de EICH	01-04

Consideraciones éticas

El proyecto se apega a los lineamientos estipulados por el Reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigación para la salud, Título Segundo, Capítulo Primero, Artículo 13, es decir; prevalecerá el criterio de respeto a la dignidad del enfermo y la protección de sus derechos. Artículo 14: la investigación se ajusta a los principios científicos y éticos.

De acuerdo al Artículo 17 inciso II, la probabilidad de que el enfermo sufra algún daño como consecuencia inmediata o tardía del estudio le confiere un

Riesgo Mínimo. El presente estudio se sustenta en los principios éticos para la investigación médica en la que participan seres humanos de acuerdo a lo mencionado por la Asociación Médica Mundial a través de la Declaración de Helsinki.

Todas las consideraciones que involucran a los participantes del protocolo vienen señaladas dentro de un consentimiento informado, descriptivo y detallado, que se le otorgará de manera escrita al posible participante, además de ser explicado personalmente. El estudio puede incluir pacientes menores de edad ya que el instituto cubre esta población, para lo cual previamente se obtiene el asentimiento del paciente y el respectivo consentimiento del tutor. Este consentimiento es solicitado al paciente cuando acude a sus citas programadas posterior del TCPH en la consulta externa por el médico de trasplante en turno exceptuado el investigador principal del estudio.

Al ser un estudio observacional no ocasiona riesgo al paciente. Con los resultados obtenidos no se modifica la atención del paciente sujeto al protocolo, sin embargo el beneficio de obtener esta información puede traducirse en evidenciar un nivel sérico seguro de ciclosporina con lo cual se mejore el rango terapéutico estrecho entre toxicidad y prevención de la EICH en nuestra población. Los datos personales que se obtengan del expediente clínico se mantienen en confidencialidad, únicamente se utiliza con fines científicos sin incluir nombre de los participantes

Recursos, financiamiento y factibilidad

Los recursos de la investigación que se utilizan son del procedimiento rutinario del programa de trasplante de progenitores hematopoyéticos en la UTCPH de CMN SXXI. No se generan sin más costos que los administrativos del uso de papel y computador. No se requiere apoyo económico adicional para este estudio. El personal médico recopila los datos obtenidos en los expedientes.

Conflicto de intereses

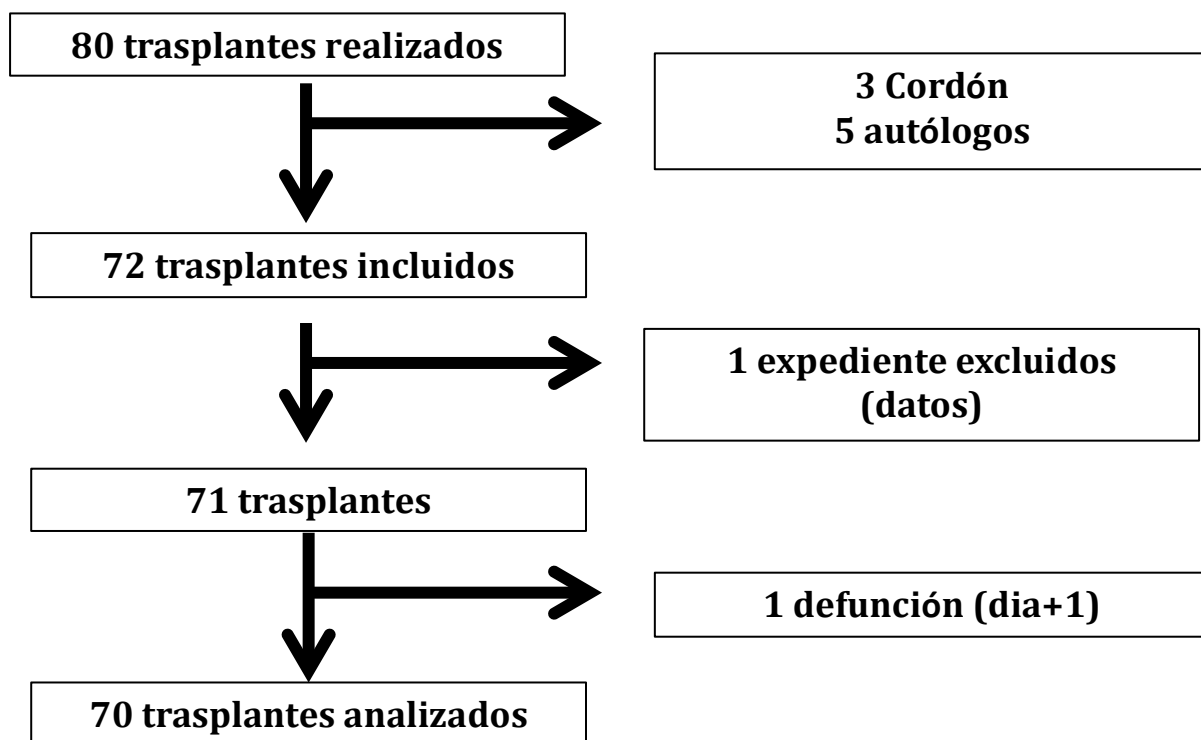
En este trabajo de investigación, no existen conflictos de intereses entre los pacientes, investigadores, el Instituto Mexicano del Seguro Social ni empresas particulares.

Análisis estadístico

Se construyó una base de datos en el programa Excel y SPSS versión 21 registrando los valores de cada variable. Las variables cualitativas se analizaron mediante la prueba X^2 de Mc-Nemman, mientras que para las variables cuantitativas se utilizó la prueba de Wilcoxon y t de Student pareada. La presencia o ausencia de EICH en conjunto con encontrar niveles en rangos de ciclosporina se analizó con una regresión. Se consideró un nivel de significancia de $p < 0.05$.

RESULTADOS

Se realizaron 80 trasplantes en el periodo comprendido de Enero de 2014 a diciembre de 2017 en al UTMO del CMNSXXI. De los cuales se excluyeron 8 por no ser alogénicos relacionados. Con lo cual se obtuvieron 72 trasplantes. Se eliminó 1 de ellos ya que falleció por apendicitis en el día +1 del trasplante, así como otro por no contar con todos los datos del expediente como se ve en la siguiente gráfica.



Dentro de los 70 pacientes analizados, según su epidemiología (tabla 1) la mediana de edad fueron 32 años con un rango de 16 a los 60 años; segregando por sexo 43 (61%) fueron varones. El diagnóstico más frecuente, por lo que llegaron a la unidad de trasplante, fue leucemia linfoblástica aguda (54%) seguido de leucemia mieloblástica aguda (27%); siendo así la gran parte de los casos patologías malignas de pobre pronóstico, donde la EICH tiene un papel crucial en el mantenimiento de la respuesta a largo plazo controlando la actividad neoplásica. El acondicionamiento empleado en su mayoría que concuerda con el diagnóstico es el esquema BUCY2 (busulfán/ciclofosfamida), siendo mieloablativo, se utiliza por el bajo costo y amplia experiencia de la UTMO del Hospital de Especialidades comparándolo con otros esquemas. Los siguientes esquemas utilizados por orden de frecuencia fueron Radioterapia Corporal Total más ciclofosfamida, busulfan-fludarabina, así como la intensificación del BUCY2 con etoposido. Entre el resto de variables para desarrollar EICH se reportó una mediana de cuenta celular de 5.7×10^6 con un rango de 3 hasta 28, además de que se realizaron 4 trasplantes con incompatibilidad en al menos uno de los alelos del HLA siendo un grupo minoritario y por ser menos de 10 casos no se incluyeron en el análisis por que disminuiría el poder de la regresión logística binomial. Entre otros de los factores importantes ya conocidos para el desarrollo de EICH se describieron 19 casos con donador mujer y receptor hombre que corresponden a 27% de los trasplantados; todas estas variables cuantitativas resultaron de libre distribución al someterse a la prueba de Kolmogorov-Smirnov. 50 pacientes (71%) se trasplantaron con isogrupo siendo el más frecuente por la población mexicana O+, 20 pacientes tuvieron algún tipo de incompatibilidad a grupo sin que se

atribuyeran otras consecuencias. La mediana del día de injerto mieloide resultó 12 días con un rango de 8 a 16 días los cuales concuerdan con lo reportado en la literatura.

Tabla1. Variables epidemiológicas

Edad (años)			
	32 (16-60)		
Hombres			
	43 (61.3%)		
Sexo donador:receptor			
	Mismo Sexo	34	48.5%
	R:M D:H	17	24.1%
	R:H D:M	19	27.1%
Diagnóstico			
	LLA	36	51.4%
	LMA	19	27.1%
	LMC	4	5.7%
	AA	4	5.7%
	Mielodisplasia	4	5.7%
	LA Mixto	1	1.4%
	HPN	1	1.4%
	Mielofibrosis	1	1.4%
HLA Compatible			
	10/10	66	94.3%
	MM1	4	5.7%
Acondicionamiento			
	BUCY2	44	62.9%
	TBI-CY	6	8.6%
	BU-FLU	6	8.6%
	BUCY2-E	5	7.1%
	CyGAT	4	5.7%
	BUCYFLU	4	5.7%
	MEL-FLU	1	1.4%
Dosis Celular (células/mcl)			
	5.7 (3-28.8)		

Niveles de Ciclosporina séricos

En cuanto a los niveles de ciclosporina de los pacientes se realizó un registro semanal en una base de datos. Todos los valores fueron de libre distribución por pruebas de normalidad por lo que se reportan como medianas. La mediana de la primera semana fue de 441 ng/ml, la segunda 548 ng/ml, la tercera 341 ng/ml y la cuarta 249 ng/ml. Se hace evidente los niveles la elevación de los niveles las primeras 2 semanas y un descenso brusco en las últimas, esto es debido a que al inicio por presentar los pacientes mucositis la ciclosporina se aplica por vía intravenosa lo que aumenta la biodisponibilidad comparativa con las siguientes 2 semanas donde se encuentra vía oral, ponemos en evidencia el escaso número de pacientes en rangos terapéutico en las tablas 2 y 3.

Variable	Mediana	Rangos
1ra semana	441	43-1411
2da semana	548	60-1460
3era semana	341	55-1149
4ta semana	249	2.3-1527

Tabla 3. Número de pacientes en rango terapéutico de ciclosporina			
	BAJO	EN RANGO	ALTO
	<200ng/ml	200-400 ng/ml	>400 ng/ml
Semana 1	2(2%)	26 (37%)	42 (60%)
Semana 2	4 (5%)	18 (25%)	48 (68%)
Semana 3	16 (22%)	32 (45%)	22 (31%)
Semana 4	22 (31%)	33(47%)	15 (21%)

En ambas tablas podemos observar que conforme transcurren las semanas mayor número de pacientes presentaron niveles séricos en rango terapéutico alcanzando 47% de los participantes en la cuarta semana de ciclosporina. Sin embargo, después de la 3era semana encontramos a 16 y 22 pacientes respectivamente con niveles séricos bajos lo cual predispone al inicio de la EICH aguda en periodos tempranos.

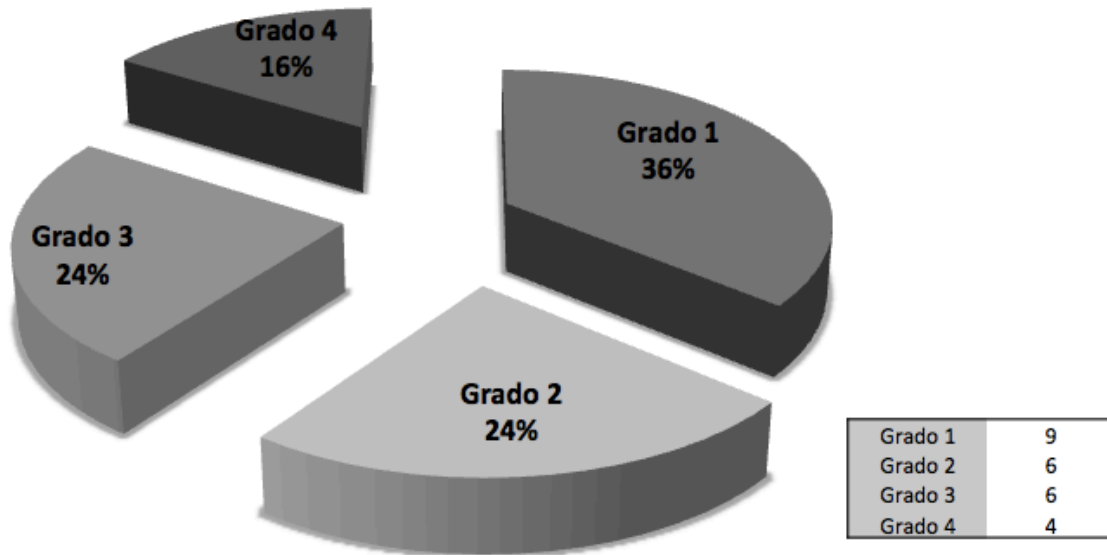
Enfermedad del injerto en contra del huésped

La variable desenlace de este protocolo se encontró en 26 de los 70 pacientes lo que correspondió a 37% (tabla 4) compatible con lo reportado en la literatura internacional. Calculándose una prevalencia puntual de 37%. En cuanto a su presentación clínica la mayoría desarrollaron la variedad cutánea (tabla 5) seguida de la variedad hepática e intestinal. Finalmente en la gravedad de la EICH, el grupo mayoritario presentó un estadio 1 y 4 pacientes un grado 4 (figura 3).

Variable	Pacientes	Porcentaje
Sin EICH agudo	44	62%
Con EICH agudo	26	37%

Variedad	Pacientes	Porcentaje
Cutáneo	22	31%
Hepática	8	11%
Intestinal	7	10%

Figura 3. Distribución de Gravedad de EICHa



Relación niveles séricos de ciclosporina y enfermedad del injerto en contra del huésped

Se realizó una regresión logística binomial con los factores a desarrollar EICH aguda encontrando como variable significativa los niveles séricos de ciclosporina bajo de 200 ng/ml como un factor de riesgo para desarrollar EICH agudo con un OR de 3.5 con IC (1.8-13). Así como los factores de riesgo para desarrollar EICH grave grado III-IV se mantienen los niveles de ciclosporina en la

3era semana además del factor de riesgo conocido receptor hombre con donadora mujer. Los resultados se muestran en las tablas 6 y 7.

Tabla 6. Relación entre EICH y otros factores de riesgo				
VARIABLE	SIGNIFICANCIA	EXPB (OR)	IC95%	
			Bajo	Alto
Donadora Mujer-Receptor Hombre	0.2	4.6	0.1	1.5
HLA 9/10	0.5	1.8	0.1	18.2
Ciclosporina 1ra semana	0.8	1.3	0.05	28
Ciclosporina 2da semana	0.33	0.28	0.02	1.8
Ciclosporina 3era semana	0.04	3.5	1.8	13.02
Ciclosporina 4ta semana	0.97	0.97	0.3	3.1
Incompatibilidad ABO	0.108	1.3	0.304	1.12

Tabla 7. Relación entre EICH Grado III/IV y otros factores de riesgo				
VARIABLE	SIGNIFICANCIA	EXPB (OR)	IC95%	
			Bajo	Alto
Donadora Mujer-Receptor Hombre	0.019	8.3	1.56	55
HLA 9/10	NA	NA	NA	NA
Ciclosporina 1ra semana	0.99	1.2	0.05	1.2
Ciclosporina 2da semana	0.99	1.8	0.03	0.8
Ciclosporina 3era semana	0.042	7.7	1.7	55
Ciclosporina 4ta semana	0.4	2	0.3	13
Incompatibilidad ABO	0.1	1.5	0.304	1.3

Toxicidad renal por ciclosporina

Se cuantificó la creatinina las primeras 4 semanas postrasplante, en los días +7, +14, +21 y +28, realizando el registro de manera cuantitativa como se muestra en la siguiente tabla. Se aplicaron métodos mentales y la prueba de Kolmogorov-Smirnov encontrando todas las mediciones con libre distribución al ser significativas. La medianas de cada semana fueron de 0.61mg/dl hasta 0.74 mg/dl. Se tomó presencia o ausencia de falla renal siguiendo los criterios de toxicidad de la WHO en los cuales se describe cuando aumenta 1.5 veces el valor normal de laboratorio basal, lo cual representó 5 pacientes (7.14%)

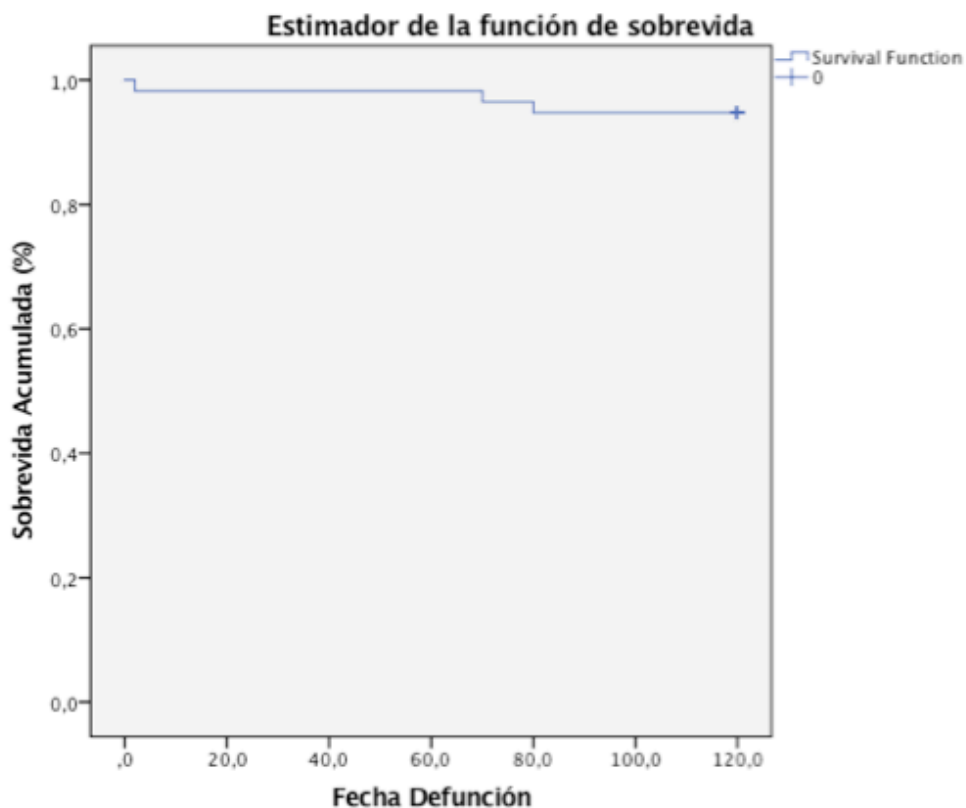
VARIABLE	MUESTRA	MEDIANA	MÍNIMO	MÁXIMO
Creatinina +7 (mg/dl)	70	0.61	0.29	1.38
Creatinina +14 (mg/dl)	70	0.63	0.3	2
Creatinina +21(mg/dl)	70	0.69	0.22	2.4
Creatinina +28 (mg/dl)	70	0.76	0.32	2.4

Se realizó una prueba de Wilcoxon para muestras de libre distribución relacionadas con la creatinina de la primer semana y la creatinina de la cuarta semana encontrando que es mayor la creatinina de la última con una $p= 0.0001$. Mediante una regresión logística binomial no se encontró relación entre la falla renal y los niveles séricos de ciclosporina aumentados en las primeras cuatro semanas, lo cual se representa en la tabla 9.

Tabla 9 Relación entre niveles de ciclosporina y falla renal				
VARIABLE	SIGNIFICANCIA	EXPB (OR)	IC95%	
			Bajo	Alto
Creatina alta +7	0.35	2.6	0.34	21.1
Creatinina alta +14	0.89	0.89	0.1	6.94
Creatinina alta +21	0.22	0.29	0.042	2.13
Creatinina alta +28	0.5	0.52	0.07	3.54

Sobrevida al día 100 (mortalidad relacionada al trasplante)

En cuanto a la curva de Kaplan-Meier, que se aprecia a continuación, se encontró una sobrevida global de 94.7 % a los 100 días con una mortalidad relacionada al trasplante de 3 casos correspondiente a 5.3%, analizándolos de manera individualizada, 1 de ellos por apendicitis en el día de la infusión de las células hematopoyéticas con un pronóstico sombrío; otro por EICH grado 4 intestinal, y el final por Neumonía en los primeros 50 días postrasplante.



DISCUSIÓN

El trasplante de progenitores hematopoyéticos como recurso terapéutico es una herramienta que se implementó de manera rutinaria en los años 90 por el descubrimiento de la recolección periférica, el sistema de HLA, además de la inmunosupresión con fines de prevención de la enfermedad del injerto en contra del huésped; en México muy pocos grupos han publicado resultados de la productividad de las diferentes unidades de trasplante, por esto, la información nacional cobra mucha relevancia.

En este trabajo se revisaron de manera retrospectiva 70 pacientes sometidos a TCPH en una unidad de 3er nivel de atención sanitaria con el objetivo de determinar la relación entre los niveles séricos de inmunosupresor y la EICH aguda; de ellos se caracterizó su epidemiología, encontrando una mediana de edad de 32 años y una predominancia del género masculino en un 61% de los casos, dicha proporción podría ser explicada por cuestiones sociales que deberán ser estudiadas con detalle posteriormente. Los diagnósticos de mayor frecuencia fueron leucemia linfoblástica aguda con 51.4% de los pacientes seguido de leucemia mieloblástica aguda con 27%, con un esquema mieloablatoivo BUCY2 en 62.9% de los trasplantes; estos números particulares que difieren de la literatura internacional son propios de la UTMO del Hospital de Especialidades CMN SXXI, ya que es un hospital de referencia de leucemias agudas de 6 estados del país, así como el sur de la Ciudad de México.

En cuanto a la cuantificación sérica de los niveles de ciclosporina de manera semanal se reportaron medianas de 441 ng/ml, 548 ng/ml, 341 ng/ml y 249 ng/ml correspondiendo a las primeras cuatro semanas. Se demostró un bajo número de pacientes en rango terapéutico, la mayoría de ellos con niveles elevados las primeras 2 semanas que pudieran propiciar toxicidad, lo anterior se puede explicar a que en dicho tiempo la ciclosporina se administra por vía intravenosa, ya que la mucositis ocasionada por el acondicionamiento impide la deglución de fármacos por vía oral, ya en la semana 3 y 4, 45% y 47% de los pacientes respectivamente se encontraron en rangos adecuados.

Se reportó EICH agudo en un 37% de los trasplantes dentro de los primeros 100 días siendo la variedad más frecuente la cutánea en un 31% y el grado I de gravedad según Glucksberg (REF) en un 36%, teniendo el grado IV en un 16%; todos estos valores semejantes a la literatura internacional

En cuanto a la estadística inferencial se realizó una regresión logística binomial entre los niveles de ciclosporina menores del rango terapéutico y el inicio del a EICH aguda, el único factor que tuvo significancia resulto ser los niveles séricos de la tercera semana con un OR de 3.5 e IC95% 1.8-13.3 para todos los grados de EICH, y haciendo el análisis solo con las variedades de mayor gravedad III y IV se mantuvo esta asociación con un OR de 7.7 e IC95% 1.7-55, ambos con IC95% muy amplios los cuales disminuyen la certeza para lo cual sería útil aumentar el tamaño de la muestra. Adicionalmente, para EICH grave también se encontró asociación con un factor de riesgo ya reportado, que es donadora mujer y receptor hombre.

La mortalidad relacionada con el trasplante tras un análisis con curvas de Kaplan-Meier se identificó un 5.3 % que correspondió a 3 pacientes de la cohorte de 70 al día cien. Según la CIBMTR son adecuados los centros que tienen dicha mortalidad bajo del 10% por lo cual es equiparable a la bibliografía internacional.

Con estos datos se demuestra una asociación entre los niveles séricos de ciclosporina en la 3er semana y el inicio de la enfermedad del injerto en contra del huésped, lo cual podría corresponder a la expansión linfocitaria que ocurre el primer mes del trasplante. No se encontró asociación entre los niveles de ciclosporina y la falla renal como ya se han reportado otros autores. Son necesarios estudios prospectivos y genéticos de asociación para aumentar la confianza de estos resultados

CONCLUSIONES

- Los niveles séricos bajos de ciclosporina en la tercera semana postrasplante se asociaron con el inicio de la EICH aguda en todos sus grados
- Más de 50% de los pacientes se encontraron con niveles de ciclosporina fuera de rango terapéutico las primeras dos semanas postrasplante
- No se encontró en este grupo de pacientes asociación entre los niveles de ciclosporina elevados y la falla renal
- Son necesarios estudios prospectivos y farmacogenéticos para determinar la dosis adecuada de ciclosporina los primeros 30 días postrasplante

BIBLIOGRAFÍA

1. Real Academia Española. (2001). *Diccionario de la lengua española* (22.a ed.). Madrid, España.
2. Ley General de Salud DOF 04-06-2014
3. Gyurkocza et al. Allogeneic hematopoietic cell transplantation: the state of the art. *Expert Rev Hematol.* 2010 Junio ; 3(3): 285–299
4. WILLIAMS. (2010). HEMATOLOGY. US: McGraw-Hill.
5. De la Morena & Gatti. A History of Bone Marrow Transplantation. *Immunol Allergy Clin N Am* 30 (2010) 1–15
6. Wodnar et al. Biological properties of hematopoietic stem cells. *The EBMT handbook.* 2012 56-72
7. WINTROBE. (2009) *Clinical Hematology.* US: Lippincott
8. Gluckman et al. Choice of the donor according to HLA typing and stem cell source. *The EBMT handbook.* 2012 91-107
9. Bacigalupo et al. Defining the Intensity of Conditioning Regimens: Working Definitions. *Biol Blood Marrow Transplant.* (2009)15: 1628-1633
10. Gyurkocza et al. Conditioning regimens for hematopoietic cell transplantation: one size does not fit all. *Blood Journal,* (2014) Jul 17;124(3):344-53.
11. Giralt et al. *Clinical bone marrow and stem cell transplantation.* American Society of hematology Self assessment program 5th edition 2013
12. Szyska et al. Bone Marrow GvHD after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. (2016) *Front. Immunol.* 7:118.
13. Jagasia et al. National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: I. The 2014 Diagnosis and Staging Working Group Report. *Biol Blood Marrow Transplant.* (2015) 21:389-401
14. SUNG et al. Concise Review: Acute Graft-Versus-Host Disease: Immunobiology, Prevention, and Treatment. *Stem Cells Traslational Medicine.* (2013). 2:25–32
15. Thomas et al. (2009). *Hematopoietic Cell Transplantation.* UK: Wiley Blackwell

16. Goyal RK, Goyal M, Sankaranarayan K. Grading acute graft- versus-host disease: Time to reconsider. *Pediatr Transplant.* (2015) 00: 1–3.
17. Pavletic et al. Are we making progress in GVHD prophylaxis and treatment?. *ASH hematology 2012*
18. Ron Ram et al. Pharmacologic prophylaxis regimens for acute graft-versus-host disease: past, present and future. *Leukemia & Lymphoma.* 2013; 54(8): 1591–1601
19. Storb R, Deeg HJ, Whitehead J, et al. Methotrexate and cyclosporine compared with cyclosporine alone for prophylaxis of acute graft versus host disease after marrow transplantation for leukemia. *N Engl J Med.* (1986)314:729-35
20. Nash RA, Antin JH, Karanes C, et al. Phase 3 study comparing methotrexate and tacrolimus with methotrexate and cyclosporine for prophylaxis of acute graft-versus-host disease after marrow transplantation from unrelated donors. *Blood.* (2000)96:2062-8
21. Inamoto Y, Flowers MED, Appelbaum FR, et al. A retrospective comparison of tacrolimus versus cyclosporine with methotrexate for immunosuppression after allogeneic hematopoietic cell transplantation with mobilized blood cells. *Biol Blood Marrow Transplant.* (2011)17:1088-92
22. Ram et al. Pharmacologic prophylaxis regimens for acute graft-versus-host disease: past, present and future. *Leukemia & Lymphoma,* August. (2013) 54(8): 1591–1601
23. Duncan et al. Optimizing the use of cyclosporin in allogeneic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplantation.* (2006) 38, 169–174.
24. Zeighami et al. Assessment of Cyclosporine Serum Concentrations on the Incidence of Acute Graft Versus Host Disease Post Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Iranian Journal of Pharmaceutical Research* (2014). 13 (1): 305-312
25. Malard et al. Impact of Cyclosporine-A Concentration on the Incidence of Severe Acute Graft-versus-Host Disease after Allogeneic Stem Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* (2010) 16: 28-34
26. Rogosheske et al. Higher therapeutic CsA levels early post transplantation reduce

risk of acute GVHD and improves survival. *Bone Marrow Transplantation* (2014) 49, 122–125

27. Palma et al. Bioavailability of Oral Cyclosporine in Healthy Mexican Volunteers: Evidence for Interethnic Variability. *Journal of Clinical Pharma.* (1997) 37: 630–634

28. Tafazoli A. Cyclosporine use in hematopoietic stem cell transplantation: pharmacokinetic approach. *Immunotherapy* (2015) epub ahead.

ANEXO 1

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN EN PROTOCOLOS DE INVESTIGACIÓN (PACIENTE)

Lo estamos invitando a participar en el protocolo de investigación titulado: **NIVELES DE SÉRICOS DE CICLOSPORINA EN EL TRASPLANTE DE CÉLULAS PROGENITORAS HEMATOPOYÉTICAS RELACIONADOS CON EL DIAGNÓSTICO Y LA GRAVEDAD DE LA ENFERMEDAD DEL INJERTO EN CONTRA DEL HUÉSPED AGUDA** que se realiza la unidad de trasplante de progenitores hematopoyéticos dentro de la UMAE H. Especialidades del CMN-SXXI.

México D.F. a _____ de _____ de _____

Registro ante la Comisión Nacional de Investigación Científica: _____

Este estudio tiene como propósito: Relacionar el nivel serico de ciclosporina con la aparición y gravedad de la enfermedad del injerto en contra del huesped. Para lo anterior se pretende tomar los datos demograficos y clinicos del expediente hospitalario que incluyen, edad, sexo, diagnóstico, antecedentes de importancia, tratamientos utilizados y resultados de exámenes de laboratorio; con ellos posteriormente hacer un análisis para detectar factores de riesgo según los niveles de inmunosupresor, de presentar Enfermedad del injerto en contra del huesped.

Para continuar, debe de comprender la siguiente información antes de que decida si desea participar o no, puede hacer todas las preguntas que usted desee.

Los procedimientos del protocolo son: Si usted acepta participar, se podrá utilizar su información del expediente para analizarla posteriormente, es decir usted esta aceptando el uso de datos con fines científicos. No existe ningún beneficio inmediato para usted por su participación. Los beneficios se podrán ver a largo plazo con la población de pacientes trasplantados de progenitores hematopoyéticos. Los resultados de los estudios no son útiles para la toma de decisión de su médico en el tratamiento, ni tampoco modifican o afectan su tratamiento o la enfermedad.

Su participación es completamente voluntaria. Si usted no lo desea, esta decisión no afecta la atención médica que recibe en el Instituto.

Privacidad y confidencialidad: Su información personal y los resultados obtenidos son resguardados por el investigador responsable y tratados de modo confidencial. Su anonimato se mantiene mediante el uso de un código. La información que une el código con sus datos personales es resguardada por el investigador responsable. No se le identifica en las presentaciones o publicaciones que deriven de este estudio.

El Investigador Responsable (Dr. Marco Alejandro Jiménez Ochoa) se ha comprometido a responder cualquier pregunta y aclarar cualquier duda que usted tenga relacionada con la investigación.

En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante puede dirigirse a: Comisión de Ética de Investigación de la CNIC del IMSS: Avenida Cuauhtémoc 330 4° piso Bloque "B" de la Unidad de Congresos, Colonia Doctores. México, D.F., CP 06720. Teléfono (55) 56 27 69 00 extensión 21230 de 9 a 16 hrs., Correo electrónico: comite.eticainv@imss.gob.mx

Declaración de consentimiento informado

Se me ha explicado con claridad en qué consiste este estudio, además he leído (o alguien me ha leído) el contenido de este formato de consentimiento. He tenido la oportunidad de hacer preguntas y todas han sido contestadas a mi satisfacción y he recibido una copia de este formato.

Al firmar este formato estoy de acuerdo en participar en la investigación que aquí se describe.

Firma del encargado de obtener el consentimiento informado

Le he explicado el estudio de investigación al participante y he contestado todas sus preguntas. Considero que comprendió la información descrita en este documento y libremente da su consentimiento a participar en este estudio de investigación.

Nombre y firma del paciente

Dr. Marco Alejandro Jiménez Ochoa
Investigador Responsable

Mi firma como testigo certifica que el/la participante firmó este formato de consentimiento informado en mi presencia, de manera voluntaria.

Testigo 1. Nombre, firma, dirección y
relación con el paciente.

Testigo 2. Nombre, firma, dirección y
relación con el paciente.

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL**

**CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN EN
PROTOCOLOS DE INVESTIGACIÓN
(PADRE CON HIJOS MENORES DE EDAD)**

Estamos invitando a participar a su hijo en el protocolo de investigación titulado: **NIVELES DE SÉRICOS DE CICLOSPORINA EN EL TRASPLANTE DE CÉLULAS PROGENITORAS HEMATOPOYÉTICAS RELACIONADOS CON EL DIAGNÓSTICO Y LA GRAVEDAD DE LA ENFERMEDAD DEL INJERTO EN CONTRA DEL HUÉSPED AGUDA** que se realiza la unidad de trasplante de progenitores hematopoyéticos dentro de la UMAE H. Especialidades del CMN-SXXI.

México D.F. a _____ de _____ de _____

Registro ante la Comisión Nacional de Investigación Científica: _____

Este estudio tiene como propósito: Relacionar el nivel serico de ciclosporina con la aparición y gravedad de la enfermedad del injerto en contra del huésped. Para lo anterior se pretende tomar los datos demográficos y clínicos del expediente hospitalario que incluyen, edad, sexo, diagnóstico, antecedentes de importancia, tratamientos utilizados y resultados de exámenes de laboratorio; con ellos posteriormente hacer un análisis para detectar factores de riesgo según los niveles de inmunosupresor, de presentar Enfermedad del injerto en contra del huésped.

Para continuar, debe de comprender la siguiente información antes de que decida si desea participar o no, puede hacer todas las preguntas que usted desee.

Los procedimientos del protocolo son: Si usted acepta participar, se podrá utilizar su información del expediente para analizarla posteriormente, es decir usted esta aceptando el uso de datos con fines científicos. No existe ningún beneficio inmediato para su hijo por su participación. Los beneficios se podrán ver a largo plazo con la población de pacientes trasplantados de progenitores hematopoyéticos. Los resultados de los estudios no son útiles para la toma de decisión de su médico en el tratamiento, ni tampoco modifican o afectan su tratamiento o la enfermedad.

La participación de su hijo es completamente voluntaria. Si usted no lo desea, esta decisión no afecta la atención médica que recibe en el Instituto.

Privacidad y confidencialidad: Su información personal y los resultados obtenidos son resguardados por el investigador responsable y tratados de modo confidencial. Su anonimato se mantiene mediante el uso de un código. La información que une el código con sus datos personales es resguardada por el investigador responsable. No se le identifica en las presentaciones o publicaciones que deriven de este estudio.

El Investigador Responsable (Dr. Marco Alejandro Jiménez Ochoa) se ha comprometido a responder cualquier pregunta y aclarar cualquier duda que usted tenga relacionada con la investigación.

En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante puede dirigirse a: Comisión de Ética de Investigación de la CNIC del IMSS: Avenida Cuauhtémoc 330 4° piso Bloque "B" de la Unidad de Congresos, Colonia Doctores. México, D.F., CP 06720. Teléfono (55) 56 27 69 00 extensión 21230 de 9 a 16 hrs., Correo electrónico: comite.eticainv@imss.gob.mx

Declaración de consentimiento informado

Se me ha explicado con claridad en qué consiste este estudio, además he leído (o alguien me ha leído) el contenido de este formato de consentimiento. He tenido la oportunidad de hacer preguntas y todas han sido contestadas a mi satisfacción y he recibido una copia de este formato.

Al firmar este formato estoy de acuerdo en participar en la investigación que aquí se describe.

Firma del encargado de obtener el consentimiento informado

Le he explicado el estudio de investigación al participante y he contestado todas sus preguntas. Considero que comprendió la información descrita en este documento y libremente da su consentimiento a participar en este estudio de investigación.

Nombre y firma del padre-.

Nombre y firma de la madre.

Nombre y firma del médico tratante.

Nombre, dirección, parentesco y firma.

Testigo 1 _____

Testigo 2 _____

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL**

**CARTA DE ASENTIMIENTO PARA PARTICIPACIÓN EN PROTOCOLOS DE
INVESTIGACIÓN (PACIENTE)**

Hola! mi nombre es _____ soy médico(a) especialista en enfermedades de la sangre (hematólogo), y trabajo en el Hospital de Especialidades, del Centro Médico Nacional Siglo XXI, en el Área de Trasplante de Células Precursoras Hematopoyéticas.

En el Hospital de realizan en forma cotidiana este tipo de Trasplantes a enfermos con Leucemia, y otras enfermedades graves de la sangre.

Por lo cual, una vez que sabemos que tú vas a trasplantarte queremos saber si deseas que la información de tu expediente pueda ser utilizada para realizar estudios de investigación, esto no te ocasiona ningún daño solo se tomarán los datos de los resultados de laboratorio y tu evolución clínica en la consulta, directamente no habrá ningún beneficio pero en un futuro esta información puede ayudar a otras personas que también se van a trasplantar.

Te pedimos que antes de tomar una decisión y hayas leído la explicación que te mostramos previamente, te sientas en confianza de preguntar cualquier duda que tengas, con gusto te explicaré.

Y si aceptas, te pido que por favor pongas una flecha en el cuadrado de abajo que dice "Sí quiero participar" y escribe tu nombre. Si no quieres participar, coloca la flecha en el cuadrado que dice que "No quiero participar" y escribe tu nombre.

Sí quiero participar .

No quiero participar.

Nombre completo: _____

Nombre y firma del médico que obtiene el asentimiento:

México, Distrito Federal a ____ de _____ del 20____.

ANEXO 2

HOJA RECOLECCION DE DATOS

Nombre _____ Número de Filiación _____
Edad _____ Peso _____ Talla _____ Sexo _____

ANTECEDENTES HEMATOLÓGICOS

Diagnóstico _____ Fecha de trasplante _____
Acondicionamiento _____ Sexo donador _____
Cuenta CD34 _____ HLA Compatibilidad _____
Día de Injerto Mieloide _____

1ra Semana

Ciclosporina Sérica _____ EICH _____ Si Hay estadificación _____
HB _____ Leuc _____ Neut _____ Plaq _____ Gluc _____ Urea _____
Cr. _____ TGO _____ TGP _____ DHL _____ FA _____ GGT _____
BT _____ Magnesio _____ Hipertensión (si/no) _____

2da Semana

Ciclosporina Sérica _____ EICH _____ Si Hay estadificación _____
HB _____ Leuc _____ Neut _____ Plaq _____ Gluc _____ Urea _____
Cr. _____ TGO _____ TGP _____ DHL _____ FA _____ GGT _____
BT _____ Magnesio _____ Hipertensión (si/no) _____

3era Semana

Ciclosporina Sérica _____ EICH _____ Si Hay estadificación _____
HB _____ Leuc _____ Neut _____ Plaq _____ Gluc _____ Urea _____
Cr. _____ TGO _____ TGP _____ DHL _____ FA _____ GGT _____
BT _____ Magnesio _____ Hipertensión (si/no) _____

4ta Semana

Ciclosporina Sérica _____ EICH _____ Si Hay estadificación _____
HB _____ Leuc _____ Neut _____ Plaq _____ Gluc _____ Urea _____
Cr. _____ TGO _____ TGP _____ DHL _____ FA _____ GGT _____
BT _____ Magnesio _____ Hipertensión (si/no) _____

Seguimiento.

Fecha de inicio de EICH _____ Estadificación _____
Sitio de EICH _____