



# **UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE  
POSGRADO**

**Instituto Nacional de Cancerología**

## **“FACTORES ASOCIADOS AL INJERTO PLAQUETARIO EN LOS PACIENTES POSTRASPLANTE DE CÉLULAS PRECURSORAS HEMATOPOYÉTICAS”**

Tesis que para obtener el título de:

**ESPECIALISTA EN HEMATOLOGÍA**

Presenta:

**DRA. CYNTHIA GUADALUPE PELAYO MENA**

Tutor de tesis:

**DR. VÍCTOR ITAÍ URBALEJO CENICEROS**

Ciudad Universitaria, CDMX. Julio 2020



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**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.

## DEDICATORIA

*A mis padres:*

*Por darme la vida.  
Por impulsar cada proyecto, por creer siempre en mí.*

*A mis pacientes:*

*Por su confianza, por su cariño.  
Por mostrarme que cada día es una hermosa oportunidad.*

*A mi tutor:*

*Por la oportunidad de trabajar en este proyecto.*

## CONTENIDO

I.	INTRODUCCIÓN .....	5
II.	MARCO TEÓRICO .....	6
1.	Trasplante de células precursoras hematopoyéticas .....	6
2.	Reconstitución inmune .....	6
a.	Daño tímico .....	7
b.	Fuente del injerto .....	7
c.	Disparidad del Complejo Mayor de Histocompatibilidad (CMH) entre el donador y el receptor.....	8
d.	Uso de inmunosupresores postrasplante .....	8
e.	Enfermedad injerto contra huésped (EICH).....	8
3.	Reconstitución de la inmunidad innata .....	9
4.	Reconstitución de la inmunidad adaptativa .....	10
a.	Células B.....	10
b.	Células T .....	10
5.	Injerto plaquetario .....	11
a.	Retraso en el injerto plaquetario. ....	11
	Ploidia de los megacariocitos. ....	12
	Cantidad de células CD34+ infundidas. ....	13
	En el caso del trasplante alogénico, Begemann y colaboradores observaron que con el aumento de la cantidad de células trasplantadas CD34+CD41+/kg de peso corporal, el tiempo de injerto plaquetario disminuye. <sup>22</sup> .....	13
	Estado de la enfermedad.....	13
	Fuente del injerto. ....	13
	Método de criopreservación .....	13
	Grupo sanguíneo. ....	14
	Refractariedad plaquetaria. ....	14
	Niveles de hepcidina pretrasplante.....	14
	Esplenomegalia .....	15
	Uso de factor estimulante de colonias de granulocitos .....	15
b.	Injerto plaquetario y su asociación a la sobrevida global postrasplante .....	16
c.	Modelos de predicción para el retraso del injerto plaquetario .....	16
III.	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA .....	17

IV.	JUSTIFICACIÓN .....	17
V.	OBJETIVOS .....	17
VI.	MATERIAL Y MÉTODOS .....	18
1.	Diseño del estudio .....	18
2.	Criterios de selección de la población .....	18
3.	Recolección de la información .....	19
4.	Variables .....	19
5.	Análisis estadístico .....	20
VII.	RESULTADOS .....	21
VIII.	DISCUSIÓN.....	33
IX.	CONCLUSIÓN.....	34
X.	REFERENCIAS.....	35

## I. INTRODUCCIÓN

El trasplante de células precursoras hematopoyéticas (TCPH) es una opción de tratamiento curativo para las neoplasias malignas congénitas y hematológicas. El resultado principal esperado es que el injerto del donante dure de por vida en el receptor. El éxito del TCPH se ve afectado por diversos factores como la enfermedad de injerto contra huésped (EICH), recaída, toxicidad relacionada con el tratamiento e infección, que conducen a una mayor morbilidad y mortalidad.

Asimismo, la efectividad del TCPH depende de la reconstitución inmune en el huésped la cual se encuentra relacionada con la cantidad de células T y NK activas presentes en el injerto. La reconstitución inmune retrasada produce resultados desfavorables; por lo tanto, se requiere una reconstitución inmune más rápida para mejorar la supervivencia a largo plazo de los pacientes. Ocurre en diferentes fases en distintos puntos de tiempo que abarcan preinjerto, injerto y postinjerto. La recuperación de la inmunidad celular innata inicia con la aparición de monocitos, células dendríticas y células asesinas naturales en sangre periférica y esto se correlaciona con el inicio del injerto celular. Por su parte, la inmunidad adaptativa celular se caracteriza tanto por la expansión independiente y dependiente del timo de las células T. Finalmente, la inmunidad humoral consiste en la reconstitución de las células B, comprende principalmente los subconjuntos de células B naive y posteriormente la recuperación de las células B de memoria.

La trombocitopenia es casi universal en el período de preinjerto en pacientes sometidos a TCPH. El Centro para la Investigación Internacional de Trasplante de Sangre y Médula (CIBMTR por sus siglas en inglés) define el injerto de plaquetas como el recuento de plaquetas  $>20 \times 10^9/L$ , sin transfusión durante 7 días. El injerto plaquetario puede verse retrasado por lo que algunos pacientes necesitarán mayor apoyo transfusional y un mayor riesgo de hemorragia. Se proponen dos teorías principales para la patogenia de la trombocitopenia después de TCPH: la destrucción periférica y la trombopoyesis deteriorada. Diversos estudios han descrito una relación entre el retraso del injerto plaquetario y la dosis de células CD34+, el estado de la enfermedad previo a trasplante, la fuente del injerto, el grupo

sanguíneo e incluso el desarrollo de refractariedad plaquetaria. El género masculino del receptor y el nivel sérico elevado de hepcidina también han sido asociados como factores de riesgo para un injerto plaquetario retardado.

## **II. MARCO TEÓRICO**

### **1. Trasplante de células precursoras hematopoyéticas**

Los intentos del trasplante de médula ósea con propósito terapéutico iniciaron en 1939 y 1940, durante la Segunda Guerra mundial se llevaron a cabo algunos experimentos en los laboratorios clasificados de la Comisión de Energía Atómica en Rochester, Nueva York. Los estudios cardinales fueron publicados en 1949 por Jacobson y colaboradores, quienes encontraron que un ratón sobreviviría a la irradiación letal si el bazo se exteriorizaba y se protegía de la radiación; descubrieron que una inyección intraperitoneal de células del bazo (un órgano hematopoyético en el ratón) lograría el mismo resultado. No fue sino hasta 1957 que los modelos murinos fueron aplicados en pacientes con neoplasias hematológicas sin éxito en la supervivencia. En este punto aparecieron los primeros intentos de trasplante autólogo, en 1959 McGovern y colaboradores informaron tres pacientes con leucemia cuya médula estaba almacenada en el momento de la remisión. Fueron tratados con 500 R de irradiación corporal total seguido de infusión de médula descongelada. Dos murieron y uno logró una remisión.<sup>1</sup>

Actualmente el trasplante de células precursoras hematopoyéticas (TCPH) es una opción de tratamiento curativo para las neoplasias malignas congénitas y hematológicas.<sup>2</sup>

### **2. Reconstitución inmune**

Es importante destacar que, posterior al régimen mieloablativo el paciente experimenta un período de pancitopenia. La reconstitución inmune puede tomarle meses e incluso años después del trasplante. Las primeras células en reaparecer son los neutrófilos (0.5 meses), monocitos (1 mes), células NK (1 mes), células T (2 meses) y células B (3 meses). Existen varios factores que pueden afectar la

reconstitución inmune: daño tímico, fuente del injerto, disparidad de los antígenos leucocitarios humanos (HLA, por sus siglas en ingles) entre el donador y el receptor, uso de inmunosupresores postrasplante y enfermedad injerto contra huésped (EICH).<sup>3</sup>

#### a. Daño tímico

Este puede encontrarse relacionado a la edad o al régimen de acondicionamiento pretrasplante. La capacidad de regeneración de los linfocitos T CD4+ después de la quimioterapia parece disminuir con la edad, puede tener un efecto más profundo en pacientes adultos que en niños.<sup>4</sup> La regeneración de linfocitos puede ocurrir a través de la timopoyesis y/o mediante la proliferación homeostática de linfocitos maduros. En los adultos, la involución tímica relacionada con la edad combinada con lesiones citotóxicas inducidas por la terapia resultan en una disfunción tímica prolongada.<sup>5</sup>

#### b. Fuente del injerto

En el trasplante alogénico, la reconstitución de neutrófilos y plaquetas se ha reportado que ocurre de forma más rápida cuando la fuente de progenitores hematopoyéticos es de sangre periférica comparado con médula ósea. En el primer caso, el tiempo en el cual se alcanza un recuento de neutrófilos superior a  $0.5 \times 10^9/L$  se da entre 12 y 19 días mientras que en el segundo toma entre 15 y 23 días. Los intervalos para alcanzar un recuento de plaquetas superior a  $20 \times 10^9/L$  son de 11 a 18 días para sangre periférica y de 17 a 25 días en el caso de médula ósea. Las diferencias en la cinética de reconstitución de neutrófilos y plaquetas son estadísticamente significativas en todos los estudios informados.<sup>6</sup> Tabla 1.

Cell type and numbers	Bone marrow	Peripheral blood	Unrelated cord blood
Neutrophils ( $>0.5 \times 10^9/L$ )	16 days	15 days	19 days
Natural killer cells ( $>0.1 \times 10^9/L$ )	1.5 months	4 months	4 months
T cells ( $>0.5 \times 10^9/L$ ) CD4	2–3 months	6 months	3 months
Naïve T cells ( $>0.5 \times 10^9/L$ )	9 months	24 months	12 months
Cytotoxic T cells ( $>0.25 \times 10^9/L$ )	3 months	9 months	8 months
T helper cells ( $>0.2 \times 10^9/L$ )	4 months	10 months	1 months

**Tabla 1.** Reconstitución de diferentes células inmunes dependiendo de la fuente del injerto. Singh M., et al. (2019).

**c. Disparidad del Complejo Mayor de Histocompatibilidad (CMH) entre el donador y el receptor**

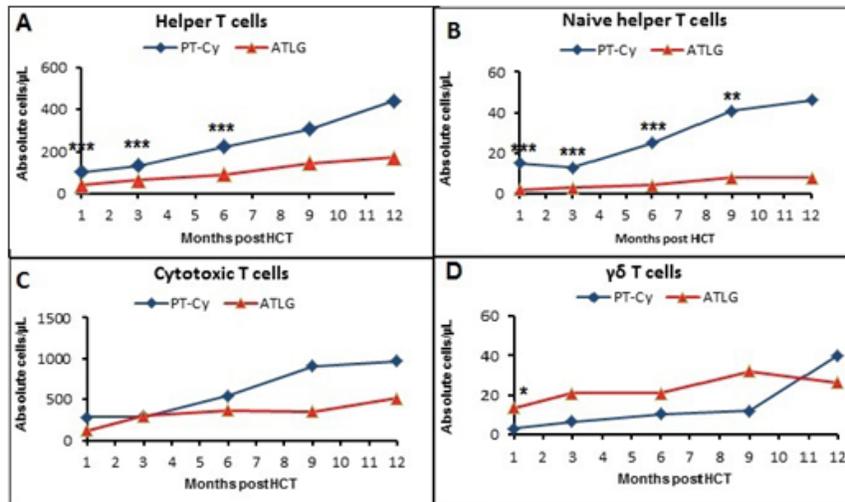
Diversos estudios, tanto retrospectivos como prospectivos, han reportado diferencias en el tiempo de reconstitución inmune después del trasplante haploidéntico versus el trasplante CMH idéntico de donador relacionado y no relacionado. En los receptores haploidénticos los conteos de células T son más bajos (particularmente CD4+) así como los subgrupos de células dendríticas antes del día +90, sin embargo en ambos grupos las células T son igual de funcionales al día +30.<sup>7</sup>

**d. Uso de inmunosupresores postrasplante**

La estrategia más utilizada para la profilaxis de la EICH sigue siendo la combinación de inhibidores de la calcineurina (ciclosporina A o tacrolimus) junto con el antimetabolito metotrexato.<sup>8</sup> En 2019 se reportó un estudio retrospectivo en el cual se comparó el uso de ciclofosfamida postrasplante y globulina anti timocito. El uso de ciclofosfamida se asoció con recuentos medios significativamente más altos de células T cooperadoras durante los primeros 6 meses después del trasplante. (Figura 1A). En particular, células T cooperadoras naive (Figura 1B) y de las células T cooperadoras de memoria. Las células T citotóxicas (figura 1C) y las células NK no diferían entre las cohortes. Sin embargo, las células T $\gamma\delta$  fueron significativamente más altas en la cohorte de la globulina antitimocito (figura 1D).<sup>9</sup>

**e. Enfermedad injerto contra huésped (EICH)**

La enfermedad aguda de injerto contra huésped ocurre cuando los linfocitos del donante reaccionan contra el tejido normal del huésped y causan complicaciones graves después de un TCPH alogénico. Aunque hay una recuperación más rápida del sistema inmune innato después de TCPH alogénico, la recuperación de linfocitos se retrasa debido a la EICH aguda.<sup>10</sup>



**Figura 1.** Reconstitución inmune después del trasplante de células precursoras hematopoyéticas. Bogdanov R. et al. (2019).

### 3. Reconstitución de la inmunidad innata

Las barreras epiteliales son un componente importante de la inmunidad innata, a menudo, se ven interrumpidas por quimioterapia, la radiación previa del trasplante, por EICH aguda y crónica después del trasplante.<sup>11</sup>

Las primeras células en injertarse son los monocitos, seguidos de granulocitos, plaquetas y células NK.<sup>12</sup>

Aunque los recuentos de neutrófilos aumentan a números normales dentro de las 2 semanas posteriores al trasplante, se vuelven funcionalmente competentes solo después de 2 meses.<sup>13</sup>

Los monocitos/macrófagos se comportan de manera similar, sin embargo, permanecen por debajo de niveles normales hasta por un año. Las células NK son un poco más lentas para recuperarse, tardan de 1 a 2 meses en normalizarse, aunque las células asesinas naturales son el primer subconjunto de linfocitos que regresa a un nivel normal después del trasplante.<sup>11</sup> Figura 2.

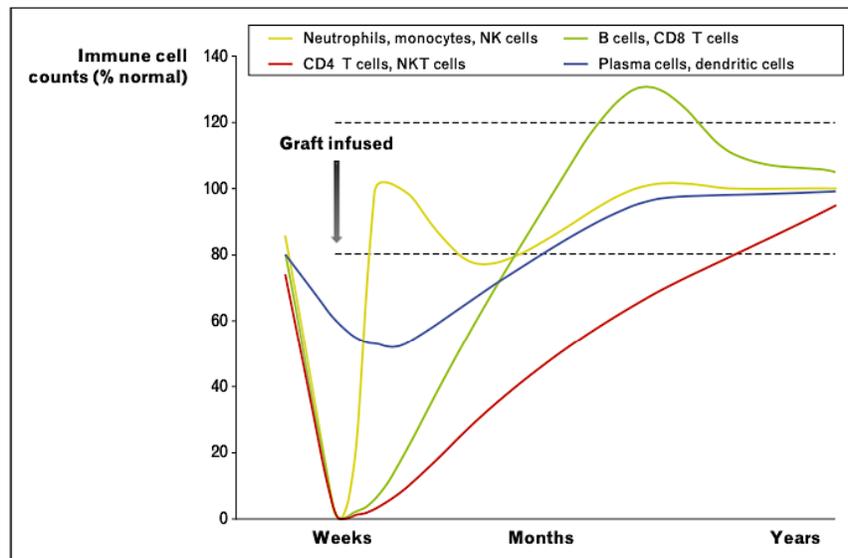
## 4. Reconstitución de la inmunidad adaptativa

### a. Células B

Las células B son indetectables durante los primeros 2 meses después de HCT y no se reconstituyen por completo hasta al menos 1 a 2 años después. Las células B que están presentes son de origen donante; cuando las células B comienzan a aparecer, se componen principalmente de células B naive con muy pocas células B de memoria.<sup>11</sup> Figura 2.

### b. Células T

Las células T de memoria que se originan a partir de las células T maduras presentes en el injerto predominan, mientras que las células T que contienen un círculo de escisión de receptores de células T o naives (TREC) son bajas. La expansión periférica de las células T de memoria es más efectiva para la células CD8+ que las CD4+, las primeras se recuperan dentro de los 6 meses y pueden volverse transitoriamente supranormales, mientras que las células que los recuentos de las segundas son bajos durante un año al menos.<sup>11</sup>Figura 2.



**Figura 2.** Reconstitución de la inmunidad innata e inmunidad adaptativa. Bosch et al. (2012).

## 5. Injerto plaquetario

La trombocitopenia es casi universal en el período de preinjerto en pacientes sometidos a TCPH. El Centro para la Investigación Internacional de Trasplante de Sangre y Médula (CIBMTR) define el injerto de plaquetas como: el primero de 3 días cuando el recuento de plaquetas es  $>20 \times 10^9/L$ , sin transfusión durante los 7 días anteriores.<sup>14</sup> El injerto plaquetario tardío es la falla en el injerto de plaquetas 60 días posteriores al trasplante.<sup>15</sup>

Las plaquetas desempeñan un papel en la inmunidad innata, adaptativa, poseen propiedades proinflamatorias y protrombóticas.<sup>16</sup> Se proponen dos teorías principales para la patogenia de la trombocitopenia después de TCPH, primero, aunque puede haber una producción plaquetaria normal, puede producirse destrucción periférica debido a autoanticuerpos antiplaquetarios, secuestro esplénico u otros factores. En segundo lugar, la producción de plaquetas puede ser insuficiente debido a trombopoyesis deteriorada. Ésta última se ha asociado con la dosis de las células CD34+, recaída o persistencia de la enfermedad, fibrosis medular persistente, efecto injerto contra estroma e inhibición de la médula inducida por fármacos. Sin embargo, en la mayoría de las condiciones clínicas hay una superposición de los dos mecanismos.<sup>17</sup>

En el estudio llevado a cabo por Lutfi en 2019 los pacientes con linfoma no Hodgkin tenían más probabilidad de presentar un retraso en el injerto en comparación con los pacientes con mieloma múltiple, esto, a pesar de que los primeros tenían la dosis media de células CD34+ más alta, por lo que esto sugiere que el microambiente, el efecto de regímenes de quimioterapia y características intrínsecas de ciertos tipos de neoplasias hematológicas también juegan un papel importante en la fase de reconstitución.<sup>18</sup>

### a. Retraso en el injerto plaquetario.

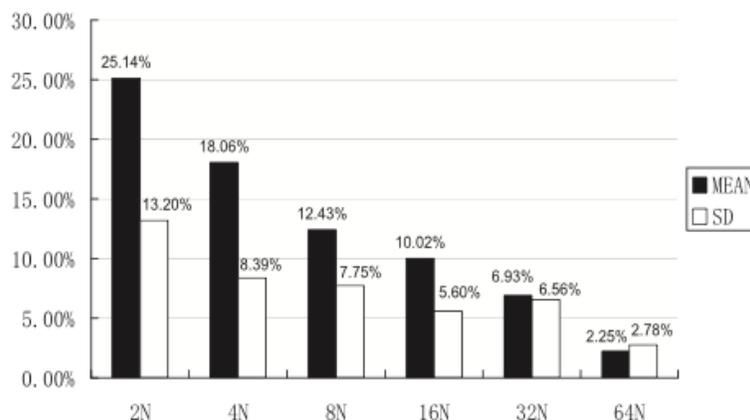
El retraso en la recuperación de plaquetas más allá del tiempo esperado ocurre en el 5% a 37% de los pacientes sometidos a TCPH.<sup>19</sup> El injerto de plaquetas retrasado puede ser el resultado de una falla de producción en una médula que se está recuperando y luego sufre un segundo insulto. También podría surgir de una

disminución en la supervivencia de las plaquetas en la circulación. Existen varios mecanismos posibles con los que se puede reducir la supervivencia plaquetaria.<sup>20</sup>

Entre los factores que condicionan el éxito del injerto plaquetario se han descrito:

### **Ploidia de los megacariocitos.**

La trombopoyesis deteriorada está involucrada en el desarrollo de la trombocitopenia prolongada postrasplante. Una de las características principales en la maduración de los megacariocitos es el desarrollo de un núcleo grande, lobulado y poliploide. Una vez maduros cesan su proliferación pero continúan incrementando su ADN sin pasar por las etapas de mitosis. El número de plaquetas que se generan por cada megacariocito correlaciona de manera positiva con su contenido de ADN y ploidía, por lo que, una cantidad reducida en el recuento plaquetario ocurrirá en la mayoría de los megacariocitos con bajas ploidias. En el 2006 Yamazaki y colaboradores demostraron que la distribución de la ploidía de megacariocitos en los pacientes con postrasplante, especialmente en los pacientes con trombocitopenia prolongada, exhibió un cambio significativo a células con baja ploidía, un marcado aumento en las células 2N a 8N y una disminución recíproca en las células 16N a 64N.<sup>19</sup> Figura 3.



**Figura 3.** Pacientes postrasplante con trombocitopenia prolongada. (Yamazaki et al. 2006).

### **Cantidad de células CD34+ infundidas.**

Se ha demostrado una fuerte correlación inversa entre la dosis de células CD34+ y la cinética de injerto de plaquetas, con un umbral mínimo estimado de no menos de  $5 \times 10^6$  células/kg de peso del receptor para la recuperación rápida de plaquetas.<sup>21</sup>

En el caso del trasplante alogénico, Begemann y colaboradores observaron que con el aumento de la cantidad de células trasplantadas CD34+CD41+/kg de peso corporal, el tiempo de injerto plaquetario disminuye.<sup>22</sup>

### **Estado de la enfermedad.**

La recuperación plaquetaria esta significativamente retrasada en los receptores con enfermedad en estadio avanzado en comparación con aquellos con enfermedad en estadio temprano<sup>21,23</sup>.

### **Fuente del injerto.**

Como se mencionó anteriormente, la fuente de células precursoras hematopoyéticas también juega un papel importante tanto en el injerto plaquetario como en la reconstitución del sistema inmune. Los intervalos para alcanzar un recuento de plaquetas superior a  $20 \times 10^9/L$  son de 11 a 18 días para sangre periférica y de 17 a 25 días en el caso de médula ósea.<sup>6</sup>

### **Método de criopreservación**

La criopreservación se puede realizar mediante un congelador de velocidad controlada (CRF) o un método de congelación pasiva (PF) a  $-80$  °C. Esta metodología puede afectar el potencial de injerto de plaquetas cuando la fuente de células precursoras hematopoyéticas es el cordón umbilical. En el estudio de Trickett y colaboradores el injerto de plaquetas fue significativamente más rápido en el grupo con CRC cuya mediana fue de 46 días frente a 53 días para el grupo de PF; una mayor proporción de pacientes alcanzó plaquetas injerto en el día 150 (77% versus a 68%). El beneficio demostrado del método CRF probablemente esté relacionado con el logro constante de la velocidad de enfriamiento óptima de  $1-3$ °C/min durante la fase crítica inicial de la criopreservación.<sup>24</sup>

### **Grupo sanguíneo.**

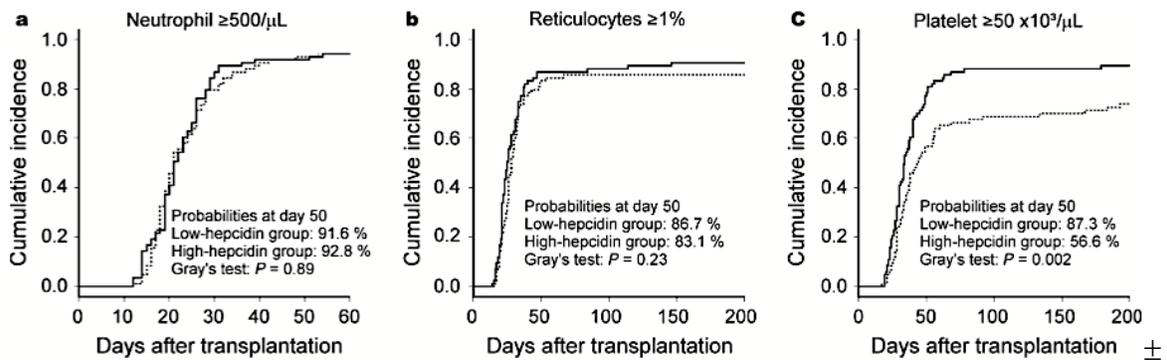
La asociación de los grupos sanguíneos ABO y una tendencia hacia el injerto retrasado. Los pacientes con grupo sanguíneo O aunado a dosis bajas de células CD34+ presentaron retraso en el injerto plaquetario, esto fue específico para dosis de CD34+ entre  $2 \times 10^6$  y  $3 \times 10^6$ /kg de peso corporal.<sup>25</sup>

### **Refractariedad plaquetaria.**

Las transfusiones múltiples de plaquetas pueden dar lugar a una aloinmunización que conduce a la refractariedad y mayores requerimiento transfusional. La refractariedad plaquetaria puede estar asociada con una mayor incidencia de EICH aguda así como un injerto de plaquetas retrasado.<sup>16</sup>

### **Niveles de hepcidina pretrasplante**

Se han descrito cambios dinámicos en los niveles séricos de hepcidina-25 en pacientes con neoplasias hematológicas. De acuerdo con el estudio de Kanda J. y cols, encontraron que los niveles de hepcidina-25 estaban ligeramente elevados y aumentaron aún más durante los tratamientos de acondicionamiento, alcanzando su punto máximo aproximadamente el día 14.<sup>17</sup> En relación a este hallazgo Sakamoto S. y cols analizaron la incidencia del injerto con los niveles séricos de hepcidina-25 pretrasplante. Observaron que la probabilidad de injerto de plaquetas en el día 50 en el grupo con alto contenido de hepcidina ( $>35$  ng/mL) fue del 56.6% en comparación con el 78.2% en el grupo con bajo contenido de hepcidina ( $<35$  ng/mL), (Figura 4, gráfico C). En este estudio también se encontró que el estado de enfermedad de alto riesgo, el trasplante de sangre del cordón y el sexo masculino del receptor son factores de riesgo para el injerto inferior plaquetario.<sup>23</sup>



**Figura 4.** Resultado del trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas en pacientes con neoplasias hematológicas estratificadas por niveles de hepcidina-25 previos al trasplante. Las líneas continuas indican el grupo bajo en hepcidina (<35 ng/ml), y las líneas discontinuas indican el grupo alto en hepcidina (≥35 ng/ml). (a) Injerto de neutrófilos. (b) Injerto de reticulocitos. (c) Injerto de plaquetas. Sakamoto S., et al. (2017).

### Esplenomegalia

En pacientes con diagnóstico de leucemia mieloide aguda o síndrome mielodisplásico con esplenomegalia, Shimomura y colaboradores encontraron que un volumen de bazo >320 cm<sup>3</sup> presentaba una incidencia acumulada de injerto plaquetario a los 100 días del 37.5% versus 85% en los pacientes con un volumen ≤320 cm<sup>3</sup>. Con respecto a la sobrevida global a 3 años fue de 37% en contraste con 72.6% respectivamente.<sup>26</sup>

En pacientes con mielofibrosis se ha observado que la reducción y la falla del injerto es causada por un agrupamiento temprano de células precursoras hematopoyéticas CD34+ en el bazo y un defecto del homing en la médula ósea, éste causado por la pérdida de VCAM-1.<sup>27</sup>

### Uso de factor estimulante de colonias de granulocitos

A pesar de que el factor estimulante de colonias de granulocitos mejora el tiempo de recuperación de neutrófilos su uso se ha asociado a un tiempo prolongado de injerto plaquetario. Cuando se realizó la comparación entre el factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) y el factor estimulante de colonias de

granulocitos/macrófagos (GM-CSF) el efecto inhibitor sobre el injerto de plaquetas fue significativo solo para G-CSF.<sup>28</sup>

#### **b. Injerto plaquetario y su asociación a la sobrevida global postrasplante**

El éxito del injerto plaquetario predice la sobrevida global aun cuando se excluye la falla del injerto de neutrófilos y la recaída temprana. Kimura y colaboradores analizaron la supervivencia general de 1 año en pacientes vivos con o sin injerto de plaquetas cada 10 días, desde el día 20 a día 100 después del trasplante. Los pacientes sin recuperación de plaquetas mostraron una supervivencia significativamente pobre que aquellos con injerto plaquetario. La supervivencia global estimada de 1 año de pacientes vivos en el día 100 con o sin recuperación de plaquetas es del 79% frente al 62% (médula ósea donador no relacionado), 81% frente al 62% (médula ósea donador relacionado), 72% frente al 57% (sangre periférica donador relacionado) , 77% vs 57% (cordón umbilical); la probabilidad de lograr eventualmente un recuento de plaquetas  $>20 \times 10^9/L$  en pacientes sin recuperación en el día 100 fue del 25%, 31%, 34% y 44%, respectivamente<sup>22,29</sup>.

Existe una correlación entre el conteo plaquetario en el día +100 de TCPH y la sobrevida global. En un estudio realizado en el Hospital de Cáncer Pediátrico de Egipto se observó que, para los pacientes en el día +100 con recuperación tardía y temprana, la sobrevida global y la sobrevida libre de evento (recaída, muerte o fin del seguimiento) a 3 años fue de 80% vs 57% y de  $73.2 \pm 9\%$  vs  $54.8 \pm 16.3\%$  respectivamente.<sup>14</sup>

Por su parte, Akahoshi y colaboradores, observaron que la probabilidad de sobrevida global a 3 años después de un trasplante alogénico fue del 47.7% en pacientes con injerto plaquetario tardío versus 67.4% en el grupo sin retardo en el injerto.<sup>30</sup>

#### **c. Modelos de predicción para el retraso del injerto plaquetario**

Uno de los modelos propuestos para predecir el retraso del injerto plaquetario es el desarrollado Yamaguchi y colaboradores en 2019. Basados en los resultados de un análisis multivariado de un grupo de 144 pacientes con linfoma no Hodgkin, encontraron que  $\geq 3$  procedimientos de aféresis para la obtención de células

progenitoras hematopoyéticas,  $\leq 2.0 \times 10^6/\text{kg}$  y un conteo absoluto de linfocitos pre aféresis de  $< 1.0 \times 10^9/\text{L}$  eran factores asociados a un retraso en el injerto plaquetario.<sup>15</sup> Los grupos de riesgo se determinaron en función del número de estos factores de riesgo presentes: bajo (0 factores de riesgo), intermedio (1), alto (2) y muy alto riesgo (3). De igual manera el modelo también es útil para predecir la probabilidad de un posible injerto de plaquetas, ya que las incidencias estimadas de injerto de plaquetas en el día 100 fueron 100.0%, 96.4%, 75.8% y 25.0%, en el bajo, intermedio, alto, y grupos de muy alto riesgo, respectivamente en la cohorte estudiada.<sup>15</sup>

### **III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

Diversos factores pueden afectar el éxito del injerto plaquetario y el retraso en éste conlleva mayor riesgo de hemorragia, incremento del requerimiento transfusional, así como mayor morbilidad y mortalidad.

### **IV. JUSTIFICACIÓN**

En México no existen estudios publicados que evalúen los factores asociados al injerto plaquetario por lo que la identificación de éstos en nuestra población de pacientes podría permitir la implementación de intervenciones que pudiesen disminuir el tiempo de injerto plaquetario y prevención de las complicaciones relacionadas.

### **V. OBJETIVOS**

#### **Primarios**

Determinar los factores asociadas al injerto plaquetario tardío en el paciente postrasplante de células precursoras hematopoyéticas.

## **Secundarios**

Determinar la sobrevida global de los pacientes postrasplante de células precursoras hematopoyéticas con injerto plaquetario tardío

Determinar la supervivencia libre de recaída de los pacientes postrasplante de células precursoras hematopoyéticas con injerto plaquetario tardío.

## **VI. MATERIAL Y MÉTODOS**

### **1. Diseño del estudio**

Estudio retrospectivo, transversal, observacional y descriptivo. Se revisaron los registros de pacientes del Instituto Nacional de Cancerología que hayan sido sometidos a trasplante autólogo o alogénico de células precursoras hematopoyéticas desde enero de 2018 hasta diciembre de 2019.

### **2. Criterios de selección de la población**

#### **Criterios de inclusión**

Pacientes sometidos a trasplante autólogo o alogénico de células precursoras hematopoyéticas en el Instituto Nacional de Cancerología desde el 01 de enero de 2018 al 31 de diciembre de 2019.

#### **Criterios de exclusión**

Pacientes que no cuenten con expediente completo.

#### **Criterios de eliminación**

Pacientes sometidos a trasplante autólogo o alogénico de células precursoras hematopoyéticas que hayan perdido seguimiento.

### 3. Recolección de la información

Se realizó la revisión del expediente electrónico por medio de la plataforma INCANET y se recolectaron los datos de las variables a estudiar, la información obtenida se registró en una base de datos analizada en SPSS versión 24.

### 4. Variables

<b>VARIABLE</b>	<b>TIPO</b>	<b>ESCALA DE MEDICIÓN</b>
<i>Expediente</i>	Cuantitativa continua	Numérica
<i>Nombre</i>	Categórica	Iniciales
<i>Edad</i>	Cuantitativa discreta	Numérica Años
<i>Género</i>	Categórica dicotómica	Femenino Masculino
<i>Diagnóstico</i>	Categórica	Diagnóstico Varios
<i>Tipo de respuesta previa al trasplante</i>	Categórica	Completa Parcial
<i>Fecha de respuesta</i>	Cuantitativa discreta	Numérica Día, mes, año
<i>Líneas de tratamiento</i>	Cuantitativa discreta	Numérica 1, 2, 3, >3
<i>Tipo de trasplante</i>	Categórica dicotómica	Autólogo Alogénico
<i>Esquema de acondicionamiento</i>	Categórica	Esquemas Varios
<i>Fecha de trasplante</i>	Cuantitativa discreta	Numérica Día, mes, año
<i>CD34 infundidas</i>	Cuantitativa continua	Numérica
<i>Score HCT</i>	Cuantitativa discreta	Numérica
<i>Fecha de recuperación neutrófilos</i>	Cuantitativa discreta	Numérica Día, mes, año

<i>Fecha recuperación plaquetaria</i>	Cuantitativa discreta	Numérica Día, mes, año
<i>Transfusiones plaquetarias</i>	Cuantitativa discreta	Numérica
<i>Infecciones</i>	Categórica dicotómica	Sí No
<i>Recaída</i>	Categórica dicotómica	Sí No
<i>EICH</i>	Categórica dicotómica	Sí No
<i>Vivo</i>	Categórica dicotómica	Sí No
<i>Fecha de defunción</i>	Cuantitativa discreta	Numérica Día, mes, año
<i>Fecha de última consulta</i>	Cuantitativa discreta	Numérica Día, mes, año
<i>Días de sobrevida</i>	Cuantitativa discreta	Numérica

## 5. Análisis estadístico

Las variables cualitativas se estudiaron en frecuencias y las variables cuantitativas se agruparon en medianas y rangos. Se realizó análisis univariado para detectar diferencias utilizando chi-cuadrada para variables dicotómicas. OS y PFS se determinaron mediante curvas de supervivencia de Kaplan-Meier con log-Rank con  $p < 0,05$  significativo. Para el análisis bivariado los factores con significancia estadística ( $p < 0,05$ ) relacionados al injerto plaquetario. El análisis multivariado realizó a través de una regresión lineal, para predicción de probabilidad de que los pacientes presenten injerto plaquetario mayor a 13 días, se decidió el ingreso de las variables al modelo al presentar una  $p < 0,200$ . Se realizó la bondad de ajuste a través de el cociente de verosimilitud, Hosmer-Leveshow y Pseudo R2. Se analizó la fuerza y la significancia de los coeficientes a través de la prueba de Wald. El análisis de los datos se realizó en el paquete estadístico SPSS versión 24.

## VII. RESULTADOS

### CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN GLOBAL

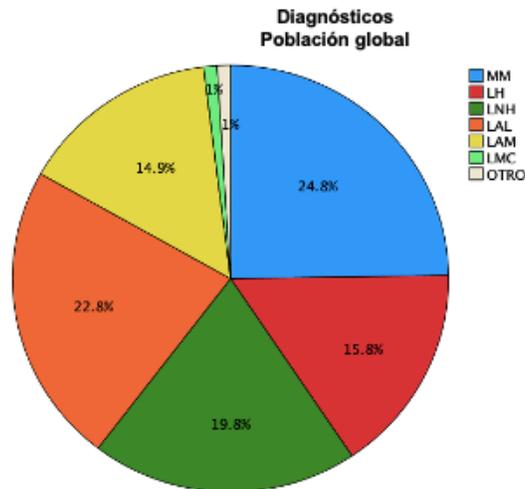
Se incluyeron a 101 pacientes, 59.4% (60) hombres y 40.6% (41) mujeres. La media de edad fue de 37 años (DE  $\pm 1.35$ ). El 51.4% (52) tenían entre 20 y 40 años, el 37.6% (38) entre 40 y 60 años y el 6.9% (6) tenían más de 60 años.

Los pacientes con diagnóstico de mieloma múltiple fueron 24.8% (25), leucemia linfoblástica aguda 22.8% (23), linfoma no Hodgkin 19.8% (20), linfoma de Hodgkin 15.8% (16), leucemia mieloide aguda 14.9% (15), leucemia mieloide crónica 1% (1) y otro diagnóstico no hematológico 1% (1). Figura 1.

El 76.2% (77) recibió menos de dos líneas de tratamiento previo al trasplante mientras que, el 26.7% (27) recibió más de dos. El 73.3% (74) de los pacientes tenía respuesta completa previo al trasplante y 26.7% (27) respuesta parcial.

La media del score HCT fue de 0 puntos (DE  $\pm 1.16$  puntos). Se utilizó como esquema de acondicionamiento BUCY en el 27.7% (28), PEAM 27.7% (28), FLUBUCY 16.8% (17), BORMEL 11.9% (12), BUMEL 9.9% (10), FLUBU 2% (2), BURMEL 2% (2) y algún otro en el 2% (2).

El 55.4% (56) de los pacientes fue sometido a trasplante autólogo y el 44.6% (45) a alogénico. La media de células CD34+ infundidas fue  $4.34 \times 10^6/\text{kg}$  (DE  $\pm 1.72 \times 10^6/\text{kg}$ ). Durante el período peritransplante un 32.7% (33) cursó con algún tipo de infección, el 21.8% (22) desarrolló EICH y 12.9% (13) presentó recaída de la enfermedad. De los 101 pacientes el 85.1% (86) se encontraba vivo al momento de la realización de este estudio; de estos pacientes 3 no lograron injerto plaquetario, 2 tenían menos de 25 años y uno 56 años; 2 de ellos requirieron agonista del receptor de trombopoyética, 2 tenían diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda y uno mieloma múltiple, los 3 pacientes fallecieron antes del día +100 del trasplante por complicaciones infecciosas. La media de transfusión de aféresis plaquetaria fue 1.80 (DE  $\pm 1.71$ ). La media del tiempo de recuperación de neutrófilos fue de 11 días (DE  $\pm 4.3$  días) y de plaquetas de 13 días (DE  $\pm 5.94$  días).



**Figura 1.** Diagnósticos de los pacientes sometidos a trasplante

### **CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN POSTRASPLANTE AUTÓLOGO**

Se realizó trasplante autólogo en 56 pacientes, 66.1% (37) hombres y 33.9% (19) mujeres. La media de edad fue de 45 años (DE  $\pm 11.4$ ).

El 54.3% (31) tenían entre 40 y 60 años, 35% (20) entre 20 y 40 años y el 10.5% (6) tenían más de 60 años.

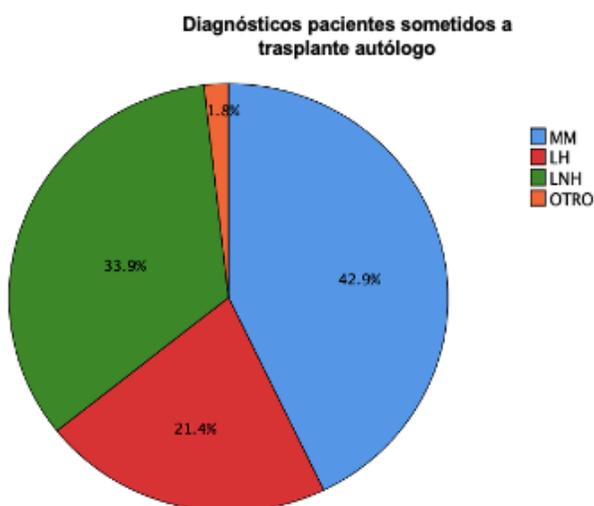
Los pacientes de que contaban con diagnóstico de mieloma múltiple fueron 42.9% (24), linfoma no Hodgkin 33.9% (19), linfoma de Hodgkin 21.4% (12) y otro diagnóstico no hematológico 1.8% (1). Figura 2.

El 44.6% (25) de los pacientes había recibido dos líneas de tratamiento previo al trasplante, 37.5% (21) una línea de tratamiento, y el 17.8% (10) más de 2. El 66.1% (37) de los pacientes tenía respuesta completa previo al trasplante y 33.9% (19) respuesta parcial.

La media del score HCT fue de 0 puntos (DE  $\pm 1.12$  puntos). Respecto a los esquemas de acondicionamiento se utilizó PEAM 50% (28), BORMEL 21.4% (12), BUMEL 17.9% (10), FLUBUCY 3.6% (2), BURMEL 3.6% (2) y algún otro en el 3.6% (2). La media de células CD34+ infundidas fue  $3.20 \times 10^6/\text{kg}$  (DE  $\pm 1.23 \times 10^6/\text{kg}$ ).

La media de transfusión de aféresis plaquetaria fue 1.36 (DE  $\pm$ 1.48). La media del tiempo de recuperación de neutrófilos fue de 9 días (DE  $\pm$ 1.23 días) y de plaquetas de 10 días (DE  $\pm$ 1.86 días). Uno de los pacientes, con mieloma múltiple, tuvo falla del injerto plaquetario por lo que se manejó con agonista del receptor de trombopoyetina, falleció antes del día +100 del trasplante por complicaciones infecciosas.

Durante el período peritrasplante un 19.6% (11) cursó con algún tipo de infección. De los 56 pacientes el 96.4% (54) se encontraba vivo al momento de la realización de este estudio.



**Figura 2.** Diagnósticos de los pacientes sometidos a trasplante autólogo

## **CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN POSTRASPLANTE ALOGÉNICO**

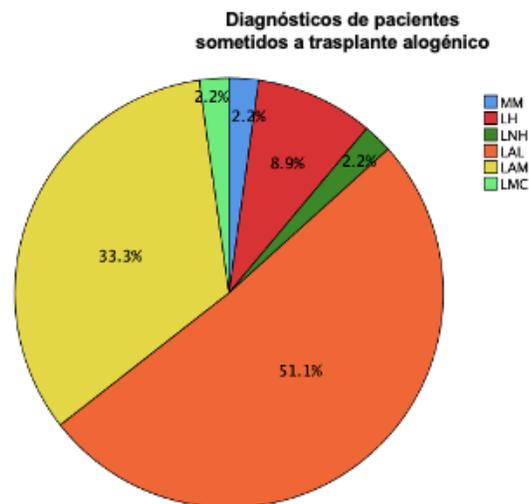
Se realizó trasplante alogénico en 45 pacientes, 51.1% (23) hombres y 48.9% (22) mujeres. La media de edad fue de 28.5 años (DE  $\pm$ 9.53).

El 73.3% (32) tenía entre 20 y 40 años, el 15.6% (7) entre 40 y 60 años y el 11.1% (5) menos de 20 años. Los pacientes con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda fueron 51.1% (23), leucemia mieloide aguda 33.3% (15), linfoma de Hodgkin 8.9% (4), linfoma no Hodgkin 2.2% (1), mieloma múltiple 2.2% (1) y leucemia mieloide crónica 2.2% (1). Figura 3.

El 33.3% (15) de los pacientes había recibido una línea de tratamiento y más de dos líneas también el 33.3% (15). El 82.2% (37) de los pacientes tenía respuesta completa previo al trasplante y 17.8% (8) respuesta parcial. La media del score HCT fue de 0 puntos (DE  $\pm 1.22$  puntos).

Respecto a los esquemas de acondicionamiento se utilizó BUCY 62.2% (28), FLUBUCY 33.3% (15) y FLUBU 4.4% (2). La media de células CD34+ infundidas fue  $5.78 \times 10^6/\text{kg}$  (DE  $\pm 1.06 \times 10^6/\text{kg}$ ).

La media de transfusión de aféresis plaquetaria fue 2.35 (DE  $\pm 1.83$ ). La media del tiempo de recuperación de neutrófilos fue de 14 días (DE  $\pm 5.45$  días) y de plaquetas de 16 días (DE  $\pm 7.29$  días), de éstos pacientes 2 tuvieron falla del injerto, ambos contaban con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda cuya edad era menor a 25 años; uno de ellos se manejó con agonista del receptor de trombopoyetina. Ambos fallecieron antes del día +100 del trasplante por complicaciones infecciosas. Durante el período peritransplante un 48.9% (22) cursó con algún tipo de infección, el 48.9% (22) desarrolló EICH y 28.9% (13) presentó recaída de la enfermedad. De los 45 pacientes el 71.1% (32) se encontraba vivo al momento de la realización de este estudio.



**Figura 3.** Diagnósticos de los pacientes sometidos a trasplante alogénico

**TABLA 1. PACIENTES Y CARACTERÍSTICAS DEL TRASPLANTE**

<b>Factores</b>	<b>Trasplante autólogo n (%)</b>	<b>Trasplante alogénico n (%)</b>	<b>p</b>
<i>Total</i>	56 (55.4)	45 (44.6)	
<b>Edad al trasplante</b>			
<i>Media (desviación estándar)</i>	45 ±11.4	28.5 ±9.53	0.0001
<b>Rangos de edad n (%)</b>			0.0001
<20		5 (11.1)	
20-40	20 (35)	32 (73.3)	
40-60	31 (54.3)	7 (15.6)	
>60	6 (10.5)		
<b>Diagnósticos n (%)</b>			0.0001
<i>Mieloma múltiple</i>	24 (42.9)	1 (2.2)	
<i>Linfoma de Hodgkin</i>	12 (21.4)	4 (8.9)	
<i>Linfoma no Hodgkin</i>	19 (33.9)	1 (2.2)	
<i>Leucemia linfoblástica aguda</i>		23 (51.1)	
<i>Leucemia mieloide aguda</i>		15 (33.3)	
<i>Leucemia mieloide crónica</i>		1 (2.2)	
<i>Otro</i>	1 (1.8)		
<b>Líneas de tratamiento previas al trasplante n (%)</b>			0.043
<i>1 línea</i>	21 (37.5)	15 (33.3)	
<i>2 líneas</i>	25 (44.6)	15 (33.3)	
<i>&gt;2 líneas</i>	10 (17.8)	15 (33.3)	
<b>Tipo de respuesta previa al trasplante n (%)</b>			0.068
<i>Respuesta completa</i>	37 (66.1)	37 (82.2)	
<i>Respuesta parcial</i>	19 (33.9)	8 (17.8)	
<b>Régimen de acondicionamiento n (%)</b>			0.0001
<i>BUMEL</i>	10 (17.9)		
<i>FLUBUCY</i>	2 (3.6)		
<i>PEAM</i>	28 (50)		
<i>BORMEL</i>	12 (21.4)		
<i>BURMEL</i>	2 (3.6%)		
<i>BUCY</i>		28 (62.2)	
<i>FLUBUCY</i>		15 (33.3)	
<i>FLUBU</i>		2 (4.4)	

Otro	2 (3.6)		
<b>Dosis de células CD34+ infundidas</b>			
Media (desviación estándar)	3.2 ±1.23	5.78 ±1.06	0.0001
<b>Transfusión de aféresis plaquetaria</b>			
Media (desviación estándar)	1.36 ±1.48	2.35 ±1.83	0.008
<b>Injerto (días)</b>			
Neutrófilos (media desviación estándar)	9 ±1.23	14 ±5.45	0.0001
Plaquetas (desviación estándar)	10 ±1.86	16 ±7.29	0.0001
<b>Complicaciones</b>			
Infección n (%)	11 (19.6)	22 (48.9)	0.002
EICH n (%)		22 (48.9)	0.0001
Recaída n (%)	0	13 (28.9)	0.0001
Vivos n (%)	54 (96.4)	32 (71.1)	0.0001

### FACTORES ASOCIADOS AL TIEMPO DE INJERTO PLAQUETARIO

Al realizar un análisis bivariado los factores con significancia estadística ( $p < 0.05$ ) relacionados al injerto plaquetario fueron: el trasplante alogénico, la cantidad de CD34 infundidas, infecciones, EICH. Tabla 2.

**TABLA 2. ANÁLISIS BIVARIADO DEL INJERTO PLAQUETARIO POBLACIÓN GLOBAL**

FACTOR	RR	IC 95%	p
>2 líneas de tratamiento	1.834	0.939-3.584	0.087
Respuesta parcial pretrasplante	0.692	0.290-1.655	0.734
Trasplante alogénico	6.715	2.490-18.109	0.0001
>5 x 10 <sup>6</sup> CD34 infundidas	4.402	1.928-10.050	0.0001
Infección	1.995	1.03-3.856	0.041
EICH	1.725	0.867-3.433	0.136
Recaída	0.977	0.344-2.776	0.636

**TABLA 2. ANÁLISIS BIVARIADO DEL INJERTO PLAQUETARIO ACORDE AL TIPO DE TRASPLANTE**

FACTOR	AUTÓLOGO			ALOGÉNICO		
	RR	IC 95%	p	RR	IC 95%	p
<b>Edad &gt;60 años</b>	1.089	1.002-1.184	0.621	-	-	-
<b>&gt;2 líneas de tratamiento</b>	5.11	0.824-31.707	0.121	1.036	0.543-1.975	0.916
<b>Respuesta parcial pretrasplante</b>	0.632	0.070-5.665	0.570	1.210	0.584-2.507	0.473
<b>&gt;5 x 10<sup>6</sup> CD34 infundidas</b>	1.089	1.002-1.184	0.621	2.171	0.630-7.490	0.135
<b>Infección</b>	1.333	0.153-11.615	0.602	1.265	0.686-2.332	0.451
<b>EICH</b>	-	-	-	0.431	0.155-1.200	0.053
<b>Recuperación de neutrófilos &gt;11 días</b>	8.833	1.506-51.798	0.141	3.556	1.239-10.204	0.002

Se realizó un análisis multivariado a través de una regresión lineal, para predicción de probabilidad de que los pacientes presenten injerto plaquetario mayor a 13 días, se decidió el ingreso de las variables al modelo al presentar una  $p < 0.200$ . Se realizó la bondad de ajuste a través de el cociente de verosimilitud, Hosmer-Leveshow y Pseudo R2. Se analizó la fuerza y la significancia de los coeficientes a través de la prueba de Wald. En el primer modelo que se realizó se utilizaron las variables: edad >60 años, respuesta parcial pretrasplante, >2 líneas de tratamiento, trasplante alogénico, >5 x 10<sup>6</sup> CD34 infundidas, infección en el periodo peritrasplante, EICH y recaída. Tabla 3. De las variables comentadas unicamente encontramos estadísticamente significativas: trasplante alogénico, EICH y recaída.

En el segundo modelo utilizamos únicamente las variables significativas del primer modelo: trasplante alogénico y decidimos agregar nuevamente la cantidad de CD34 infundidas así como infección en el periodo peritrasplante dado que estudios previos han considerado estos factores como determinantes en el injerto plaquetario.

Al realizar el segundo modelo de regresión logística encontramos que el trasplante alogénico es un factor que puede llevar a un injerto plaquetario mayor a la media descrita, es decir más de 13 días con una  $p = 0.0001$ . Tabla 4.

**TABLA 3. REGRESIÓN LOGÍSTICA LINEAL PARA INJERTO PLAQUETARIO**

<b>FACTOR</b>	<b>B</b>	<b>Error estándar</b>	<b>Wald</b>	<b>gl</b>	<b>Sig</b>	<b>Exp (B)</b>
<b>Edad &gt;60 años</b>	18.882	163669.079	0.000	1	0.999	0158543470
<b>Respuesta parcial pretrasplante</b>	-0.223	0.724	0.95	1	0.758	0.800
<b>&gt;2 líneas de tratamiento</b>	-0.455	0.630	0.522	1	0.470	0.634
<b>Trasplante alogénico</b>	-2.842	0.994	8.174	1	0.004	0.058
<b>&gt;5 x 10<sup>6</sup> CD34 infundidas</b>	-0.489	0.799	0.375	1	0.540	0.613
<b>Infección</b>	-0.284	0.618	0.212	1	0.645	0.752
<b>EICH</b>	1.014	0.705	2.065	1	0.151	2.756
<b>Recaída</b>	2.702	0.620	18.993	1	0.057	4.855

**TABLA 4. REGRESIÓN LOGÍSTICA LINEAL PARA INJERTO PLAQUETARIO**

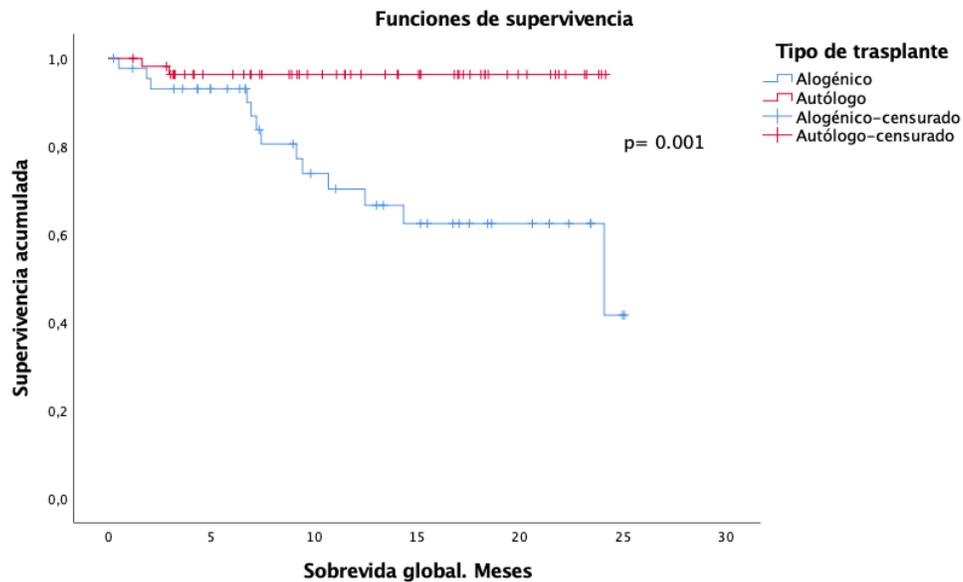
<b>FACTOR</b>	<b>B</b>	<b>Error estándar</b>	<b>Wald</b>	<b>Gl</b>	<b>Sig</b>	<b>Exp (B)</b>
<b>Trasplante alogénico</b>	-2.398	0.614	15.263	1	0.0001	0.091
<b>Infección</b>	-0.431	0.545	0.626	1	0.429	0.650

### **SOBREVIDA GLOBAL.**

La media de seguimiento fue de 25 meses. La sobrevida global a un año es de 70% en pacientes postrasplante alogénico y de 95% pacientes postrasplante autólogo ( $X^2=11.501$ ,  $p= 0.001$ ). Mientras que a dos años es de 45% y de 95% respectivamente. Figura 4.

De los factores evaluados por medio del método de Kaplan Meier para relacionarlos con la sobrevida global se encontraron con significancia estadística: recaída ( $X^2=40,263$ ,  $p= 0.0001$ ), EICH ( $X^2=9.201$ ,  $p= 0.002$ ) y más de  $5 \times 10^6$  CD34 infundidas ( $X^2=3,937$   $p= 0.047$ ).

Por su parte el tiempo de recuperación para el injerto plaquetario y de neutrófilos no fue estadísticamente significativo,  $X^2=1.130$ ,  $p= 0.288$  y  $X^2=0.646$ ,  $p= 0.421$  respectivamente.



**Figura 4.** Curva de supervivencia Kaplan-Meier acorde al tipo de trasplante.

## ANÁLISIS MULTIVARIADO PARA PREDICCIÓN DE FACTORES ASOCIADOS A SOBREVIDA GLOBAL

Se realizó un modelo de regresión de Cox. Se decidió el ingreso de las variables al modelo al presentar una  $p < 0.200$ . Se realizó la bondad de ajuste a través de el cociente de verosimilitud, Hosmer-Leveshow y Pseudo R2. Se analizó la fuerza y la significancia de los coeficientes a través de la prueba de Wald. Se conformó con las variables: Edad mayor de 60 años, >2 de líneas de tratamiento, respuesta parcial pretrasplante,  $> 5 \times 10^6$  CD34 infundidas, trasplante alogénico, infección en el periodo peritrasplante, recaída, EICH, injerto de neutrófilos y de plaquetas >13 días.

Tabla 5. Figura 5.

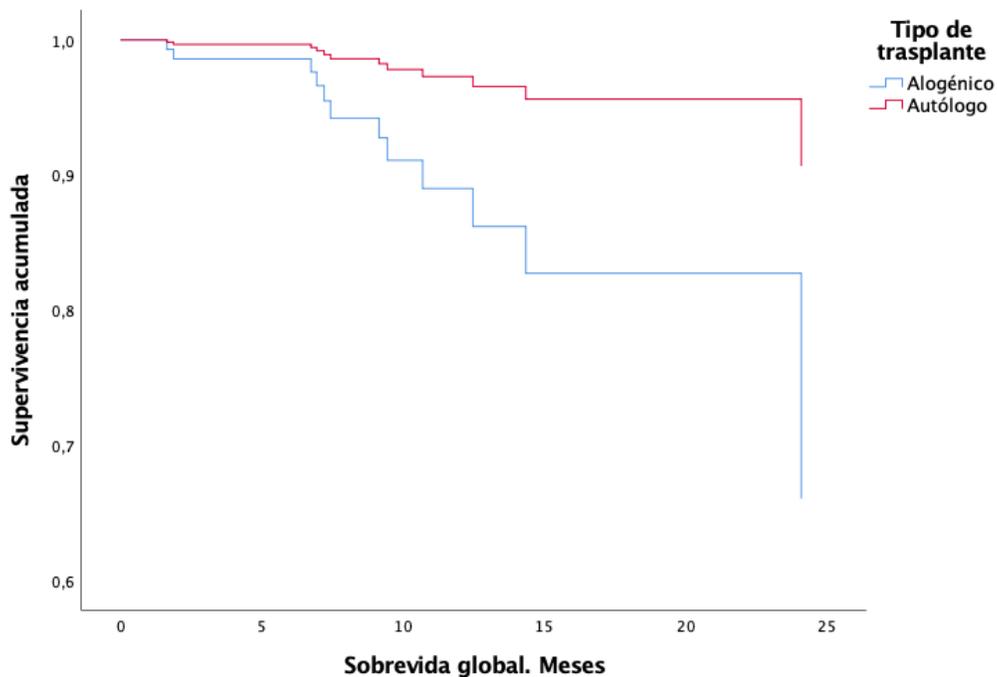
En el segundo modelo se utilizaron las variables: trasplante alérgico, infección en el período peritrasplante, recaída, EICH, injerto de neutrófilos y de plaquetas >13 días. De éstas únicamente se observó con significancia estadística la recaída. Tabla 6.

**TABLA 5. REGRESIÓN DE COX PARA PREDICCIÓN DE SOBREVIVENCIA GLOBAL**

<b>FACTOR</b>	<b>B</b>	<b>Error estándar</b>	<b>Wald</b>	<b>df</b>	<b>Sig.</b>	<b>Exp(B)</b>
<b>Edad &gt;60 años</b>	13.305	149	0.008	1	0.929	600,219
<b>Respuesta parcial pretrasplante &gt;2 líneas de tratamiento</b>	-0.690	1	0.417	1	0.518	0.501
<b>Trasplante alogénico &gt;5x10<sup>6</sup> CD34 infundidas</b>	0.758	0.958	0.627	1	0.43	2
<b>Injerto neutrófilos &gt;11 días</b>	11	149	0.005	1	0.943	38,961
<b>Injerto plaquetas &gt;13 días</b>	0.518	0.947	0.299	1	0.584	2
<b>Infección EICH</b>	-0.738	0.981	0.565	1	0.452	0.478
<b>Recaída</b>	1.340	1.097	1.493	1	0.222	3.818
	0.448	0.909	0.243	1	0.622	2
	0.197	0.82	0.058	1	0.810	1
	3.218	1.042	0.533	1	0.002	25

**TABLA 6. REGRESIÓN DE COX PARA PREDICCIÓN DE SOBREVIVENCIA GLOBAL**

<b>FACTOR</b>	<b>B</b>	<b>Error estándar</b>	<b>Wald</b>	<b>df</b>	<b>Sig.</b>	<b>Exp(B)</b>
<b>Injerto plaquetario &gt;13 días</b>	0.428	0.668	0.410	1	0.522	1.534
<b>Recaída</b>	2.526	0.733	11.859	1	0.001	12.498



**Figura 5.** Análisis multivariado de supervivencia global acorde al tiempo del injerto plaquetario.

### **SOBREVIDA LIBRE DE PROGRESIÓN.**

La media de seguimiento fue de 10 meses, la mediana fue alcanzada a los 4 meses. Los únicos pacientes que presentaron recaída fueron aquellos sometidos a trasplante alogénico. Figura 6.

### **ANÁLISIS MULTIVARIADO PARA PREDICCIÓN DE FACTORES ASOCIADOS A SUPERVIVENCIA LIBRE DE RECAÍDA**

Se realizó un modelo de regresión de Cox. Se decidió el ingreso de las variables al modelo al presentar una  $p < 0.200$ . Se realizó la bondad de ajuste a través de el cociente de verosimilitud, Hosmer-Leveshow y Pseudo R2. Se analizó la fuerza y la significancia de los coeficientes a través de la prueba de Wald. Se conformó con las variables:  $>2$  líneas de tratamiento, respuesta parcial pretrasplante,  $>5 \times 10^6$  CD34 infundidas, infecciones y EICH. Tabla 7.

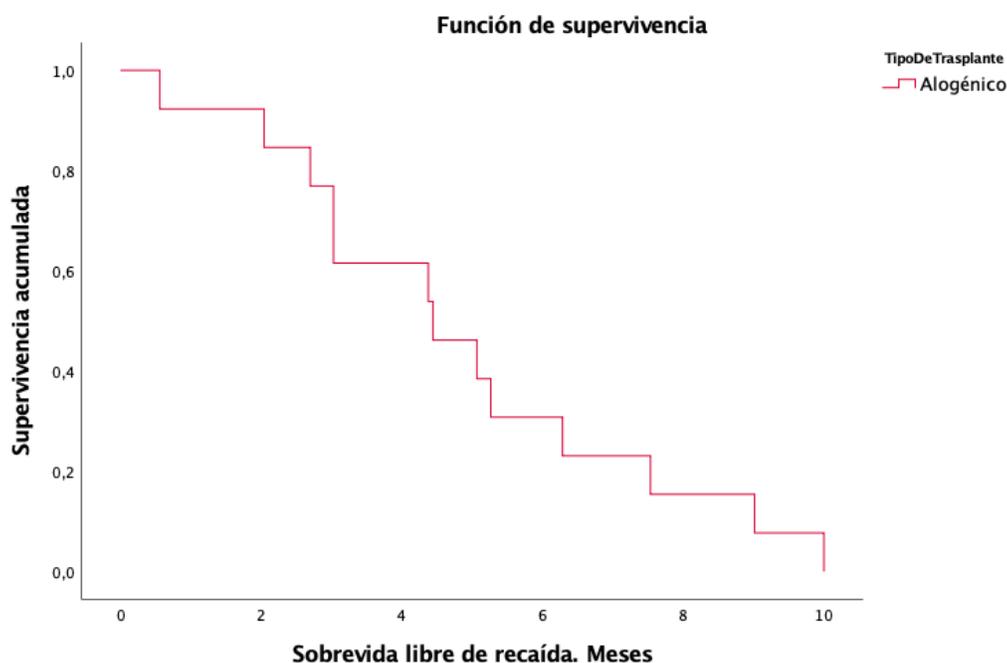
Posteriormente se realizó un segundo modelo de análisis multivariado únicamente con >2 líneas de tratamiento y EICH, de éstas únicamente EICH fue significativo.

**TABLA 7. REGRESIÓN DE COX PARA PREDICCIÓN DE SUPERVIVENCIA LIBRE DE RECAÍDA**

VARIABLES	B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)
>2 líneas de tratamiento	1.303	1.222	1.137	1	0.286	3.679
Respuesta pretrasplante	0.435	0.987	0.194	1	0.66	1.545
> 5 x 10 <sup>6</sup> CD34 infundidas	1.856	1.401	1.754	1	0.185	6.398
Infecciones	1.087	1.074	1.025	1	0.311	2.966
EICH	-1.989	0.948	4.401	1	0.036	0.137

**TABLA 8. REGRESIÓN DE COX PARA PREDICCIÓN DE SUPERVIVENCIA LIBRE DE RECAÍDA**

VARIABLES	B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)
>2 líneas de tratamiento	1.039	0.696	2.229	1	0.135	2.827
EICH	-1.424	0.718	3.931	1	0.047	0.241



**Figura 6.** Curva de supervivencia libre de recaída de Kaplan-Meier para pacientes sometidos a trasplante alogénico.

## VIII. DISCUSIÓN

En nuestro centro se lleva a cabo el trasplante de células precursoras hematopoyéticas tanto autólogo como alogénico (HLA 100% compatible y haploidéntico) y tomamos como fuente sangre periférica. La media del tiempo de injerto de neutrófilos y de plaquetas fue de 11 y 13 días; esto coincide con el tiempo esperado acorde a la fuente, que va de 12 a 19 días y de 11 a 18 días, respectivamente.

De los 101 pacientes incluidos en el estudio, 45 pacientes fueron sometidos a trasplante alogénico. De acuerdo a nuestro análisis bivariado, el trasplante alogénico confiere 6.7 veces más de riesgo para que el injerto plaquetario sea mayor a 13 días (IC 2.4-18.1,  $p= 0.0001$ ). Asimismo, esta observación fue corroborada en el análisis multivariado.

En base a nuestra revisión consideramos el estado de la enfermedad previo al trasplante afecta el tiempo de injerto plaquetario por lo que hipotetizamos que aquellos pacientes con más de 2 líneas de tratamiento y respuesta parcial previa al trasplante pudiese contribuir a un retraso en el injerto, sin embargo, en el análisis bivariado no encontramos que esta asociación fuese estadísticamente significativa, por lo que al menos en nuestra población no parecen ser factores relevantes para el tiempo de injerto plaquetario.

Begeman y colaboradores han reportado que existe una relación inversa entre la cantidad de CD34 infundidas y el tiempo de injerto plaquetario. Dicha observación no fue reproducible en nuestra población puesto que encontramos que una cantidad mayor a  $5 \times 10^6$  CD34 conferían un riesgo de 4.4 veces más para que el injerto plaquetario fuese mayor a 13 días, con una  $p= 0.0001$ . Lo anterior pudiese sugerir que es probable que una cantidad mayor a  $5 \times 10^6$  pudiese tener un efecto contrario y prolongar el tiempo de injerto; esto tendrá que tomarse con reserva dado que en nuestro multivariado no se corroboró un resultado significativo.

La sobrevida global y la supervivencia libre de recaída no fue afectada por el tiempo del injerto de neutrófilos ni de plaquetas como se ha descrito en algunos estudios; probablemente debido al tamaño de nuestra muestra ya que en otras series el tiempo de seguimiento ha sido comparable. La mediana de la sobrevida libre de

recaída fue alcanzada a los 5 meses y cabe señalar que la recaída fue el único factor que tuvo impacto negativo en la supervivencia de nuestra población, y se observó únicamente en pacientes sometidos a trasplante alogénico; por lo que, aquellos pacientes que presentan recaída de la enfermedad cursan con pobre pronóstico, cuya mediana fue alcanzada a los 25 meses, por lo que quizá en estos pacientes valdría la pena buscar terapias de rescate disponibles.

## **IX. CONCLUSIÓN**

Este estudio sería el primero realizado en población mexicana en el que se describen los factores asociados al tiempo de injerto plaquetario. Consideramos que algunas modificaciones que podríamos realizar en el método de estudio sería separar nuestra población en aquellos pacientes sometidos a trasplante autólogo y alogénico así como considerar determinados factores que pudiesen afectar el injerto para cada grupo; asimismo, incluir características como estado serológico para CMV, incompatibilidad de grupo ABO y presencia de anticuerpos anti HLA en aquellos pacientes sometidos a trasplante alogénico; inclusive dentro de este grupo realizar una subclasificación en HLA 100% compatible y HLA haploidéntico.

Este estudio sienta precedente para la búsqueda de factores que afectan el tiempo del injerto plaquetario, modificaciones como: el incremento en el número de nuestra población y los factores mencionados podrían conducirnos a mejorar nuestras intervenciones.

## X. REFERENCIAS

1. Robertson, P. & Weinberg, K. I. Immune Reconstitution following Hematopoietic Cell Transplantation. in *Hematopoietic cell transplantation* 853–861 (2004).
2. Fajardo, S. *et al.* Assessment of Immune Reconstitution Following Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Intech Open*. **i**, 13 (2019).
3. Huijskens, M. J. A. J. *et al.* Ascorbic acid promotes proliferation of natural killer cell populations in culture systems applicable for natural killer cell therapy. *Cytotherapy* **17**, 613–620 (2015).
4. Mackall, C. L. *et al.* Age, thymopoiesis, and CD4+ t-lymphocyte regeneration after intensive chemotherapy. *N. Engl. J. Med.* **332**, 143–149 (1995).
5. Moutouou, M. M., Pagé, G., Zaid, I., Lesage, S. & Guimond, M. Restoring T cell homeostasis after allogeneic stem cell transplantation; Principal limitations and future challenges. *Front. Immunol.* **9**, 1–9 (2018).
6. Körbling, M. & Anderlini, P. Peripheral blood stem cell versus bone marrow allotransplantation: Does the source of hematopoietic stem cells matter? *Blood* **98**, 2900–2908 (2001).
7. Chang, Y. J., Zhao, X. Y. & Huang, X. J. Immune reconstitution after haploidentical hematopoietic stem cell transplantation. *Biol. Blood Marrow Transplant.* **20**, 440–449 (2014).
8. Komanduri, K. V., Wieder, E. D., Benjamin, C. L. & Levy, R. B. The evolving art of hematopoietic stem cell transplantation: Translational research in post-transplant immune reconstitution and immunosuppression. *Immunol. Res.* **57**, 140–150 (2013).
9. Bogdanov, R. *et al.* Immune Reconstitution after Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation: Comparing Post-Transplant Cyclophosphamide Versus Anti-T-Lymphocyte Globulin As Graft-Versus-Host Disease Prophylaxis in a Retrospective Cohort Study. *Blood* **134**, 3289 (2019).
10. Fry, T. J. & Mackall, C. L. Immune reconstitution following hematopoietic progenitor cell transplantation: Challenges for the future. *Bone Marrow Transplant.* **35**, S53–S57 (2005).

11. Bosch, M., Khan, F. M. & Storek, J. Immune reconstitution after hematopoietic cell transplantation. *Curr. Opin. Hematol.* **19**, 324–355 (2012).
12. Zimmerli, W., Zarth, A., Gratwohl, A. & Speck, B. Neutrophil function and pyogenic infections in bone marrow transplant recipients. *Blood* **77**, 393–399 (1991).
13. Atkinson, K. *et al.* GM-CSF after allogeneic bone marrow transplantation: accelerated recovery of neutrophils, monocytes and lymphocytes. *Aust. N. Z. J. Med.* **21**, 686–692 (1991).
14. Moneib, H. *et al.* Day +100 Platelet Count Predicts Survival After Allogeneic Hematopoietic Stem-Cell Transplantation in Children With Hematologic Malignancies. *Clin. Lymphoma, Myeloma Leuk.* **19**, e221–e227 (2019).
15. Yamaguchi, J. *et al.* Prediction of delayed platelet engraftment after autologous stem cell transplantation for B-cell non-Hodgkin lymphoma. *Leuk. Lymphoma* **60**, 3434–3441 (2019).
16. Gandhi, M. J. *et al.* Platelet Refractoriness Is Associated with Delayed Platelet Engraftment and Increased Graft Versus Host Disease Following Peripheral Blood or Bone Marrow Derived Stem Cell Transplantation. *Biol. Blood Marrow Transplant.* **18**, S350–S351 (2012).
17. Kanda, J. *et al.* Serum hepcidin level and erythropoietic activity after hematopoietic stem cell transplantation. *Haematologica* **93**, 1550–1554 (2008).
18. Lutfi, F. *et al.* Clinical predictors of delayed engraftment in autologous hematopoietic cell transplant recipients. *Hematol. Oncol. Stem Cell Ther.* **13**, 23–31 (2020).
19. Zhang, X. *et al.* Prolonged Thrombocytopenia Following Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Its Association with a Reduction in Ploidy and an Immaturity of Megakaryocytes. *Biol. Blood Marrow Transplant.* **17**, 274–280 (2011).
20. Nash, R. A., Gooley, T., Davis, C. & Appelbaum, F. R. The Problem of Thrombocytopenia after Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Oncologist* **1**, 371–380 (1996).
21. Chang, Y. J. *et al.* Platelet Engraftment in Patients with Hematologic Malignancies

- following Unmanipulated Haploidentical Blood and Marrow Transplantation: Effects of CD34+ Cell Dose and Disease Status. *Biol. Blood Marrow Transplant.* **15**, 632–638 (2009).
22. Begemann, P. G. C. *et al.* Correlation of Time to Platelet Engraftment with Amount of Transplanted CD34+CD41+ Cells after Allogeneic Bone Marrow Transplantation. *J. Hematother. Stem Cell Res.* **326**, 321–326 (2002).
  23. Sakamoto, S. *et al.* High pretransplant hepcidin levels are associated with poor overall survival and delayed platelet engraftment after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Cancer Med.* **6**, 120–128 (2017).
  24. Trickett, A., Lindeman, R., Li, L., Youngson, J. & Elwood, N. Effect of cryopreservation methodology on neutrophil and platelet engraftment in unrelated donor cord blood transplantation. *Cytotherapy* **19**, S82–S83 (2017).
  25. Hoffmann, S., Zhou, L., Gu, Y., Davenport, R. & Cooling, L. Delayed platelet engraftment in group O patients after autologous progenitor cell transplantation. *Transfusion* **45**, 885–895 (2005).
  26. Shimomura, Y., Hara, M., Katoh, D., Hashimoto, H. & Ishikawa, T. Enlarged spleen is associated with low neutrophil and platelet engraftment rates and poor survival after allogeneic stem cell transplantation in patients with acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome. *Ann. Hematol.* **97**, 1049–1056 (2018).
  27. Hart, C. *et al.* Splenic pooling and loss of VCAM-1 causes an engraftment defect in patients with myelofibrosis after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Haematologica* **101**, 1407–1416 (2016).
  28. Keever-Taylor, C. A. *et al.* Factors affecting neutrophil and platelet reconstitution following T cell-depleted bone marrow transplantation: Differential effects of growth factor type and role of CD34+ cell dose. *Bone Marrow Transplant.* **27**, 791–800 (2001).
  29. Kimura, F. *et al.* Platelet Engraftment Failure Leads to Poor Overall Survival Even After Neutrophil Engraftment without Relapse. *Biol. Blood Marrow Transplant.* **19**, S120–S121 (2013).

30. Akahoshi, Y. *et al.* Delayed platelet recovery after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: Association with chronic graft-versus-host disease and survival outcome. *Hematol. Oncol.* **36**, 276–284 (2018).