



**Universidad Nacional Autónoma de México
Facultad de Medicina
División de estudios de Posgrado**

**Mortalidad intrahospitalaria
relacionada a trasplante de progenitores
hematopoyéticos en un centro privado al
sur de la Ciudad de México: Análisis
retrospectivo a 10 años en Médica Sur.**

T E S I S

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA**

PRESENTA:

MARÍA GRACIELA LEAL GUTIÉRREZ

Asesor de tesis:

Dra. Christianne Bournon de los Ríos.

Ciudad Universitaria, Cd. de México, 2019



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.

Agradecimientos:

A mamá, por su paciencia, apoyo, amor y cariño; por siempre estar y tener las palabras más cálidas para ayudarme a seguir y levantarme en el camino.

A papá, porque no habrá mejor guerrero y mejor ejemplo de fortaleza como el que tu me diste, porque hoy me levanto y estoy aquí gracias a tu ejemplo.

A mi hermano Miguel, por ser el mejor amigo y el mayor admirador que la vida pudo darme.

A Juan, siempre presente, cariñoso, paciente y brindando apoyo incondicional para el término de este trabajo.

Al Hospital Medica Sur por brindarme el crecimiento académico y formación como médico internista.

A la Dra. Christianne Bournon que pese a sus múltiples ocupaciones siempre encontraba un momento para asesoría académica, orientación y resolución de dudas.

CONTENIDO.

1. Antecedentes	4
Historia del trasplante	4
Situación actual a nivel Mundial	6
Situación actual en Latinoamérica	7
Trasplante en México	8
Trasplante en Medica Sur	9
2.- Marco de referencia	10
Indicaciones de trasplante	11
Fuente de progenitores hematopoyéticos	12
Tipos de trasplante.....	14
Esquemas de acondicionamiento	17
Complicaciones tempranas	19
3.- Planteamiento del problema	27
4.- Justificación	27
5.-Objetivos	28
6.-Hipótesis	28
7.-Diseño de estudio	29
8.- Materiales y método	29
9.- Validación de datos: Análisis estadístico	34
10. Consideraciones éticas	35
11.- Resultados	36
12.- Discusión	48
13.- Conclusiones	50
14.- Referencias	51

1. ANTECEDENTES.

Historia del trasplante:

Las primeras ideas relacionadas con la posibilidad de utilizar la médula ósea con fines terapéuticos se remontan a la literatura médica de 1896 cuando Quine publica los trabajos de Brown Sequard y D'Arsenoval quienes administraban médula ósea vía oral para tratar defectos en la formación de la sangre. ¹ Sin embargo fue hasta finales de la Segunda Guerra Mundial cuando la investigación médica en el trasplante de tejidos se puso en marcha puesto que se requerían injertos de piel para las víctimas de quemaduras, transfusiones con monitoreo estricto del grupo sanguíneo y sobretodo un tratamiento para la falla medular derivada de las altas dosis de radiación generadas tras la explosión de las bombas atómicas. ²

Para 1948, Jacobson y colaboradores demostraron que ratones sometidos a dosis letales de radiación eran capaces de sobrevivir si el bazo era exteriorizado y protegido. Posteriormente demostraron que la falla medular por altas dosis de radiación podría ser revertida tras administrar en ratones células esplénicas o de médula ósea derivadas de un compañero de la misma camada. ³ De esta manera para 1956 Barnes y Loutit plantean la posibilidad de que el trasplante de médula podría ejercer un efecto inmunológico contra enfermedades malignas. Al mismo tiempo surgía el concepto de utilizar radiación como método terapéutico para la eliminación de las leucemias y el posterior trasplante de médula de un donador sano para rescatar al paciente de la aplasia. Con estos antecedentes y tras diversos experimentos en modelos animales para la década de 1960 surgieron los primeros ensayos en humanos.⁴ Georges Mathé en Francia y Edward Thomas en Estados Unidos realizaban los primeros trasplantes en pacientes con leucemia aguda, utilizando radiación corporal total (TBI) y altas dosis de agentes alquilantes como el busulfán para erradicar la enfermedad y posteriormente administrar médula ósea que llevaría a la reconstitución hematológica. Desafortunadamente ninguno de estos pacientes sobrevivió, en algunos casos el injerto era rechazado por el receptor y en otros, en los que el injerto era aceptado el paciente desarrollaba una complicación severa denominada "enfermedad por desgaste", actualmente conocida como enfermedad injerto contra huésped".¹ Hasta este momento se reconocían dos grandes obstáculos que debían superarse: Enfermedad injerto contra huésped" y lograr una estrecha compatibilidad donador-receptor para prevenir el rechazo.

Los avances en inmunología con los trabajos de Jean Dausset permitieron la identificación de antígenos localizados en la superficie de los leucocitos (HLA) que posteriormente serían denominados complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) y para finales de 1960 se evidenció que la presencia de anticuerpos contra el HLA era la causa del rechazo del injerto y

que los polimorfismos del complejo mayor de histocompatibilidad podían inducir respuestas inmunes con efectos deletéreos tras el trasplante.^{4 5} A partir de entonces se establecieron métodos para identificar y tipificar los HLA permitiendo una adecuada compatibilidad donador –receptor. A pesar de este avance la enfermedad injerto contra huésped continuó presentándose, lo que llevó a la introducción de agentes inmunosupresores como el metotrexate, que al reducir la replicación de linfocitos T podría prevenir su desarrollo.⁶

Con el inicio de los ensayos clínicos se extendieron las indicaciones de trasplante, la restricción para pacientes con leucemias agudas avanzadas o refractarias que previamente existía quedó en el pasado, abriendo paso a su uso en anemia aplásica, trastornos de inmunodeficiencia y leucemias crónicas. Por estos avances en 1972 y 1974 fue necesario crear el Registro Internacional de Trasplante de Médula Ósea (IBMTR) y el Grupo Europeo de Trasplante de Médula (EBMT) como instituciones a quienes reportar la experiencia y resultados de cada equipo de trasplantes en los diferentes centros alrededor del mundo.²

En 1975, Donall Thomas realiza dos nuevas observaciones importantes, la supervivencia posterior al trasplante era mucho mayor en pacientes jóvenes, con adecuado estado funcional y con diagnóstico temprano de leucemia; por el contrario aquellos con leucemias avanzadas tenían una recurrencia del 75% evidenciando así que el trasplante debería realizarse en las fases tempranas de la enfermedad cuando el paciente poseía mejores condiciones físicas y menor carga tumoral disminuyendo así la morbilidad y mortalidad relacionada al trasplante.⁶

Las investigaciones continuaron y grandes avances se sumaron al campo de trasplante, la introducción del ganciclovir y la anfotericina liposomal permitieron un mejor control de las infecciones fúngicas y por citomegalovirus con menor nefrotoxicidad, la mayor comprensión del sistema HLA permitió superar uno de los mayores obstáculos, ante la falta de un familiar compatible podrían utilizarse donadores no emparentados pero HLA compatibles surgiendo así los primeros registros internacionales de donadores voluntarios de médula ósea.³ En ausencia de un donador adecuado diversos estudios sugirieron la posibilidad de un trasplante autólogo, es decir la médula del paciente podría ser extraída, preservada y posterior a la administración de un régimen de acondicionamiento intensivo esta era reinfundida.

Los ensayos clínicos mostraban resultados optimistas, sin embargo el procedimiento convencional de trasplante era arriesgado y debía llevarse a cabo en salas de cuidados intensivos especializados que pudieran manejar las complicaciones derivadas de la toxicidad del acondicionamiento y la inmunosupresión asociada. Esto limitaba la terapia a pacientes relativamente jóvenes con buen estado funcional dejando a los adultos mayores de 60 años fuera de la posibilidad de trasplante; para sortear esta restricción por edad

se comenzaron a desarrollar regímenes de acondicionamiento de menor intensidad basados en el concepto de "Injerto contra leucemia" en el cual los linfocitos contenidos en el injerto del donante reconocían como extrañas las células tumorales del receptor y las eliminaban, el resultado fue el régimen conocido como no mieloablativos o mini-trasplantes. ⁶ La disminución en morbilidad y mortalidad con este régimen ha permitido que pacientes de mayor edad y con diversas comorbilidades tengan la oportunidad de trasplantarse.

Hemos recorrido brevemente los principales hechos históricos que permitieron consolidar el trasplante como una modalidad de tratamiento para enfermedades previamente consideradas incurables, es importante tener en mente cuatro áreas que si bien hemos mencionado de forma asilada han sido fundamentales para el éxito del tratamiento: Mejoría en el cuidado de soporte del paciente con inmunosupresión severa que ha permitido disminuir morbilidad y mortalidad debidas a infección. Mayor comprensión sobre las bases inmunológicas de la enfermedad injerto contra huésped que han permitido el desarrollo fármacos para disminuir su incidencia. La posibilidad de trasplante en aquellos pacientes que no cuentan con un donador HLA idéntico gracias a los registros nacionales de donadores alternativos (no relacionados) y por último el desarrollo de regímenes de preparación con menor toxicidad.

El progreso en estas áreas ha permitido un injerto exitoso con menores complicaciones y mortalidad asociadas a trasplante. Lo anterior no sería posible sin los numerosos equipos de trasplante alrededor del mundo que reportan su experiencia y continúan investigando, desarrollando y compartiendo sus resultados a través de publicaciones y guías que han permitió mejorar la sobrevida, tratamiento y calidad de vida de los pacientes trasplantados.

Situación actual a nivel mundial:

La red mundial de trasplante de sangre y medula ósea (WBMT), una organización no gubernamental asociada a la Organización Mundial de la salud (OMS) formada por 22 sociedades de diferentes regiones del mundo, cuya misión es recolectar y difundir la actividad en el campo del trasplante de células madre, la donación y uso de la terapia celular. ⁸ El primer reporte realizado por esta organización fue publicado en 2010 con datos recolectados hasta 2006. El cuarto y último informe emitido en 2012 incluye la actividad global de trasplante desde 2006. En el año 2012 se registraron un total de 68,146 trasplantes de los cuales 31,926 alogénicos (47%) y 36 220 autólogos (53%) realizados por 1566 equipos a lo largo de 79 ciudades de los cinco continentes. El número de centros de trasplante registrados ante esta red van de 1 hasta 373 centros por ciudad, con una densidad de equipos

que va de 0.06 a 33.3 equipos por millón de habitantes por ciudad y con una mediana de tasa de trasplante de 264.2 por cada 10 millones de habitantes.

El número absoluto de trasplantes se ha incrementado de 46, 563 en 2006 a 68,146 en 2012 con un incremento relativo de 46%.⁹ Se cree que este crecimiento se debe principalmente al mayor número de equipos que reportan sus resultados y de forma secundaria a la mayor actividad de los equipos previamente establecidos.

Situación actual en Latinoamérica:

Los datos respecto a trasplante a nivel Latinoamérica son escasos. La falta de organizaciones regionales por país es una de las principales limitantes para conocer el verdadero número de trasplantes realizados, ejemplo de ello es la reciente creación del grupo Latinoamericano de Trasplante de Médula (LABMT) fundado en 2011 con objetivo de fomentar la cooperación y el intercambio de información entre centros de trasplante en Latinoamérica. Hasta el año 2012 solo 94 centros de trasplante formaban parte de esta red reportando 11, 519 trasplantes realizados entre 2009 y 2012. La mediana de trasplante en toda Latinoamérica fue de 64 trasplantes por millón de habitantes por ciudad por año con las mayores tasas reportadas por Uruguay (300) y las menores por Paraguay (14).¹⁰ Estos datos distan mucho de la actividad reportada en otras partes del mundo, pero debe reconocerse que se ha logrado un incremento del 30% con 2517 trasplantes realizados en 2009 y 3263 en 2012. Un aspecto fundamental y responsable de la variabilidad de estas cifras es la clara relación entre la tasa de trasplante y las variables socioeconómicas de cada país, dicha evidencia fue publicada en 2017 por G. Jaimovich et al. quienes reportan que el ingreso bruto per cápita, el ingreso per cápita en salud y el número de médicos por cada mil habitantes son factores que significativamente se asocian con la tasa de trasplante. De tal manera que en los resultados de G. Jaimovich se encontró que ningún trasplante fue reportado por países con un ingreso bruto per cápita menor a \$3400 USD.¹⁰

Otro aspecto importante es la menor densidad de equipos de trasplante en Latinoamérica de tan solo 1.8 equipos por cada millón de habitantes; número sustancialmente menor comparado con el 6.2 de Norteamérica y 7.6 en Europa, esto refleja el menor número de centros de adiestramiento en trasplante de precursores hematopoyéticos. Hasta el año 2014 solo se habían reportado 16 programas en 6 países latinoamericanos que ofrecían esta formación.¹¹

Es indispensable aumentar el número de trasplantes que se practican y para lograrlo se requiere mayor número de profesionales y centros capacitadores en esta práctica; así mismo y como ya hemos mencionado es fundamental que cada grupo comparta sus resultados permitiendo generar una red de comunicación y cooperación en esta área.

Trasplante en México

Los datos respecto a trasplante en nuestro país no distan mucho de los comentados para Latinoamérica. El primer trasplante de progenitores hematopoyéticos se realizó en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición por el Dr. Ricardo Sosa en 1979; se trataba de una paciente con anemia aplásica en quien se realizó un trasplante alogénico exitoso, pese a ello la actividad de trasplante fue casi anecdótica pues se contaba con muy pocos médicos entrenados en esta área. ¹²Fue hasta 1995 que se reinicia esta práctica en diversas instituciones, sin embargo, los programas se enfrentaban a múltiples limitaciones: falta de presupuesto, falta de espacio físico con las condiciones apropiadas para realizar un trasplante, poco personal médico y de enfermería entrenado en el área y falta de infraestructura para brindar un cuidado de soporte adecuado.

Con un progreso más lento comparado con otras partes del mundo comenzaron los programas en México y para 1999 se habían realizado 649 trasplantes (61.6% alogénicos y 38.4% autólogos) en 11 centros del país distribuidos por su actividad de la siguiente manera: CMN "La Raza" del IMSS con 37% del total, CMN Siglo XXI del IMSS con 7.8%, Hospital de Especialidades IMSS Puebla con 7.7% Instituto Nacional de Nutrición con 5.1% , Centro de Hematología de Puebla 5.1%, CMN "20 de Noviembre ISSSTE" 3.4%, Hospital Universitario de Monterrey 2.5%, Instituto Nacional de Pediatría con 2% y Hospital Infantil de México con 0.8%. ¹²

Hoy en día el grupo Latinoamericano de Trasplante de Médula Ósea (LABMT) tiene registrados únicamente treinta centros pediátricos y de adultos que reportan realizar esta terapia. Hasta el año 2012 se contaba con una densidad de 0.9 equipos de trasplante por millón de habitantes, con un tasa de 19 trasplantes realizados por millón de habitantes por ciudad lo que equivale a 224 trasplantes (127 alogénicos y 97 autólogos) realizados en México en el año 2012. ¹⁰ Otro aspecto relevante que impacta en la densidad de equipos y en las tasas anuales de trasplante son los escasos centros que cuentan con programas de alta especialidad para la preparación de médicos en esta área; en el último reporte publicado en 2014 por el LABMT, nuestro país figuro únicamente con 4 centros, destacando la distribución desigual de los mismos, ya que se concentran en las ciudades con mayores recursos económicos (Monterrey, Guadalajara y Ciudad de México). ¹¹

A pesar de todas las limitantes y a casi cuatro décadas del primer trasplante somos el noveno país en Latinoamérica por tasa de trasplante, somos uno de los cuatro países en Latinoamérica que cuenta con registros de donadores no relacionados, ¹⁰se ha incrementado el número de instituciones mexicanas registradas ante el Centro Internacional de investigación en trasplante de sangre y medula ósea (CIBMTR) y continua creciendo el número de centros tanto públicos como privados que realizan estos tratamientos; es deseable

que como país se cuente con mayor cooperación y participación activa entre grupos que permita un avance más acelerado en este campo.

Trasplante en Medica Sur

El Hospital Médica sur fue fundado en el año 1981 con un centro privado de alta especialidad, sin embargo, fue hasta 1995 que se crea la Unidad de Oncología para la atención multidisciplinaria del paciente con enfermedades hematológicas.

Nuestra experiencia en el trasplante de progenitores hematopoyéticos comenzó dos décadas después del primer trasplante en México. Fue el Dr. Eucario León, quien en Agosto de 2012 realiza el primer trasplante alogénico exitoso en un paciente masculino con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda. A partir de entonces se ha incrementado el número de trasplantes realizados por año, si bien nuestro crecimiento no ha sido tan acelerado como el de otros centros, se mantiene una actividad sostenida por lo que es importante dar a conocer nuestros primeros resultados, evaluar y corregir posibles deficiencias y sobre todo compartir la experiencia con otros centros, reportar de forma regional a la LABMT y de forma global al CIBMTR.

2. MARCO DE REFERENCIA.

Trasplante de progenitores hematopoyéticos:

El trasplante de progenitores hematopoyéticos es un procedimiento médico único y altamente especializado que tiene como objetivo reestablecer la función hematopoyética en pacientes con alteraciones hereditarias o adquiridas, malignas o benignas que producen falla medular, estados de inmunodeficiencia o autoinmunidad. ¹³

El fundamento de este tratamiento es la capacidad que tienen los progenitores hematopoyéticos de auto renovación y diferenciación que les permite repoblar una médula ósea que ha sido sometida a un tratamiento preparativo o de acondicionamiento (agentes citotóxicos o radiación corporal total) cuyo objetivo es controlar o erradicar una enfermedad subyacente maligna o no.

Indicaciones:

Como hemos mencionado el objetivo inicial de esta terapia fue rescatar de la aplasia medular a aquellos pacientes expuestos accidentalmente a altas dosis de radiación, posteriormente se utilizó únicamente para tratar neoplasias hematológicas de mal pronóstico. Actualmente nuevas investigaciones evidencian su beneficio en múltiples patologías que tienen como trastorno fisiopatológico central algún trastorno del sistema inmune ya sea congénito o adquirido.

De manera general podemos mencionar que de acuerdo con el grado de evidencia clínica que se tiene hasta el momento la Sociedad América de trasplante de sangre y médula ósea establece las siguientes indicaciones de trasplante en adultos, se mencionaran las principales indicaciones. ¹⁴

1) Enfermedades malignas:

a) Trasplantes alogénicos

- *Leucemias mieloides agudas:* sin remisión, en primera respuesta completa con riesgo intermedio o alto, segundas y terceras respuestas completas.
- *Leucemias linfoblásticas agudas:* primera respuesta completa de riesgo estándar o alto, segundas y terceras respuestas completas independientemente del riesgo y aquellas que no estén en remisión.
- *Leucemia mieloides crónica:* Fase acelerada, blástica y aquellas fases crónicas intolerantes o refractarias a TKI (inhibidores de tirosina cinasa)
- *Síndromes mielodisplásicos:* Riesgos bajos, intermedios y altos.
- *Mielofibrosis y trastornos mieloproliferativos.*

- *Linfoma folicular*: refractarios, primeras recaídas sensibles o resistentes, transformación de linfomas de alto grado o recaída posterior a trasplante autólogo.
- *Linfoma de Hodgkin*: Primarios refractarios, a partir de la primera recaída y recaída posterior a trasplante autólogo.

b) Trasplantes autólogos, se mencionarán las principales indicaciones:

- *Mieloma múltiple*: Respuesta inicial, recaída o refractario.
- *Amiloidosis primaria*
- *Linfoma de Hodgkin*: Primario refractario, primera recaída en adelante.
- *Linfoma difuso de células B grandes*: Primario refractario, primera recaída en adelante.
- *Tumores sólidos*: Tumor de células germinales en recaída o refractario, Sarcoma de Ewing de riesgo alto.

2) Enfermedades No malignas:

La evidencia en este tipo de patologías proviene de estudios uni o multicéntricos con cohortes relativamente pequeñas que han demostrado que la efectividad del trasplante es superior a la morbilidad y mortalidad asociadas; en otros casos provienen de ensayos clínicos en fases tempranas que han planteado el trasplante como un tratamiento prometedor.

a) Trasplante alogénico: Anemia aplásica de reciente diagnóstico, en recaída o refractarias, anemia de células falciformes, Anemia de Fanconi, Disqueratosis congénita, Inmunodeficiencia común variable.

b) Trasplante autólogo: Esclerosis múltiple, Esclerosis sistémica, Artritis reumatoide, Lupus eritematoso sistémico, Enfermedad de Crohn, Dermatomiositis y Polimiositis

En nuestro país durante la III Jornada Académica de Trasplante y con la información obtenida de 17 centros médicos tantos públicos como privados que realizan trasplante se reportó una cifra acumulada de aproximadamente 6043 procedimientos realizados hasta Octubre 2017 de los cuales 2949 fueron autólogos y 3094 alogénicos.¹⁵ En cuanto a las indicaciones de trasplante en México, en el último reporte publicado por uno de los centros con mayor experiencia en trasplante (Puebla), hasta 2017 se habían realizado 586 trasplantes autólogos siendo las principales indicaciones: Esclerosis múltiple (535), Mieloma múltiple (65), Leucemia aguda (52), Linfomas (23). Con respecto a los alogénicos se realizaron 271 de los cuales: Leucemia aguda (121), leucemia crónica (33), linfomas (22), falla medular (15), mieloma múltiple (8), mielofibrosis primaria (6), otros (12).¹⁶

Fuente de progenitores hematopoyéticos:

El termino inicial "Trasplante de médula ósea" hace referencia al sitio a partir del cual se extraen los progenitores hematopoyéticos. Previamente se asumía que se encontraban exclusivamente en médula ósea, sin embargo nuevas investigaciones han demostrado que las células progenitoras transitan entre la médula ósea y el torrente sanguíneo con gran eficiencia, por lo que actualmente es posible estimular su salida, recolectarlas a partir de sangre periférica y reinfundirlas en otro paciente. Una vez en la circulación del receptor, por medio de un mecanismo conocido como "Homing" siempre regresaran hacia la médula ósea y serán capaces de repoblar todo el sistema hematopoyético de un individuo ¹³.

De esta manera se tienen tres grandes fuentes para la obtención de estas células:

1) Médula ósea: Por muchos años fue el principal sitio para obtener progenitores hematopoyéticos. El procedimiento o también llamado cosecha, requiere el uso de anestesia local o general y a través de múltiples punciones en las crestas ilíacas posteriores se obtiene no más de 20 mL / kg de médula ósea; el volumen podría ser variable pero el objetivo era obtener 2×10^8 células nucleadas por kg para conseguir un injerto celular estable por tiempo prolongado. ¹⁷ El tiempo promedio de recuperación hematológica es de aproximadamente 17 a 20 días. La incidencia de complicaciones es baja aproximadamente 0.27% a 0.4% y son principalmente asociadas a la anestesia.

2) Sangre periférica: La obtención progenitores hematopoyéticos a partir de sangre periférica prácticamente ha remplazado a las punciones de médula ósea. ¹⁷La limitación inicial de esta técnica eran las múltiples aféresis necesarias para obtener suficiente cantidad de progenitores; sin embargo, investigaciones han evidenciado que el uso de agentes que estimulan la movilización celular como los factores estimulantes de colonias (G-CSF) o los antagonistas reversibles de CXCR4 (plerixafor) podrían incrementar de 60 hasta 100 veces la concentración en sangre periférica de progenitores hematopoyéticos. ¹⁸ Por lo que es necesario que cuatro a cinco días previos a la cosecha el paciente utilice el factor estimulante a dosis de 5 a 15 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$.¹⁹

El procedimiento denominado leucoaféresis consiste en conectar al paciente a través de una punción en venas antecubitales a un equipo que procesa hasta 25 litros de sangre en aproximadamente cuatro horas, tiempo en el que usualmente se recolecta la cantidad necesaria de progenitores para el trasplante. ²⁰Una vez recolectadas se realiza el contenido total estimando la cantidad de CD34+, marcador de superficie de progenitores hematopoyéticos, se considera que para un adecuado injerto y completa recuperación hematológica se requiere como mínimo una dosis de 2.5×10^6

kg (autólogos) y 4×10^6 /kg (alogénicos), mismas que pueden ser criopreservadas en dimetilsulfoxido (DMSO) al 5% manteniendo su vitalidad por varios años.¹⁷

El empleo de esta fuente evita el uso de anestesia, dolor, fatiga o sangrado producidos por las múltiples punciones necesarias en médula ósea; además al utilizar agentes movilizadores se obtienen hasta 50 veces más células CD34+ resultando en una reconstitución más rápida de plaquetas y neutrófilos al compararla con injertos de médula (8 a 10 días vs 17-20 días).¹⁸

Los principales inconvenientes son que pueden requerirse más de una sesión de leucoaféresis para alcanzar el número necesario de CD 34+ y al ser mayor la mayor concentración de linfocitos T resulta en mayor incidencia de enfermedad injerto contra huésped y en mayor actividad injerto contra leucemia. Así mismo el uso de factores estimulantes (G-CSF) puede generar dolor óseo hasta en el 84%, cefalea (54%), fatiga 31% y náusea en el 13% de los pacientes.¹⁷

3) Cordón umbilical: La sangre de cordón es rica en progenitores hematopoyéticos pero limitada en volumen, contiene alrededor de 40 a 70 ml de sangre fetal y puede ser recolectada tras el pinzamiento del mismo para su posterior criopreservación y almacenamiento en bancos de cordones.¹⁷

La sangre de cordón tiene la ventaja de ser fácilmente disponible, menor potencial de transmisión viral, menor incidencia de injerto contra huésped pues contiene células relativamente inmaduras y menos exigente en cuanto a compatibilidad HLA.²⁰ Sin embargo, de los tres recursos es el que contiene menor cantidad de progenitores y por tanto la recuperación hematológica tras el trasplante es mucho más lenta.¹⁹

La elección de la fuente de progenitores está en función de la edad del donador y receptor, comorbilidades asociadas, el estadio clínico de la enfermedad subyacente y la preferencia del centro que realiza el trasplante.

Tipos de trasplantes:

Las categorías o tipos de trasplante hacen referencia al donador de progenitores hematopoyéticos, es decir si el donador es el propio paciente, un familiar o donador no relacionado y si estos son completamente o parcialmente compatibles con el receptor.

El tipo de trasplante se seleccionará con base en: la edad del paciente, su estado funcional, la enfermedad subyacente, su estatus al momento del trasplante y la disponibilidad de donantes.

1) Trasplante autólogo: El propio paciente es el donador previa estimulación y posterior recolección de progenitores hematopoyéticos. El potencial curativo de este tipo de trasplante depende únicamente de la quimioterapia por lo que padecimientos quimiosensibles son la indicación, permitiendo que las altas dosis aplicadas erradiquen la enfermedad subyacente y se rescate al paciente de la aparición de toxicidades graves con la infusión de los progenitores previamente recolectados.

A pesar de que este tipo de trasplante surgió posterior al alogénico, actualmente es el más utilizado con un número mayor a 14, 000 trasplantes alogénicos realizados y reportados en 2018 al Centro Internacional de investigación en trasplante de sangre y medula ósea (CIBMTR). Su uso continúa creciendo con aplicación principal en trastornos linfoproliferativos (Linfoma de Hodgkin y No Hodgkin) o neoplasias de células plasmáticas.

Ventajas:

- Menor toxicidad asociada al régimen de acondicionamiento.
- No requiere la búsqueda de un donador compatible.
- La recuperación hematológica suele ser más rápida, con menores días de neutropenia y por tanto menor riesgo de infecciones.
- No presenta las complicaciones derivadas de enfermedad injerto contra huésped y por tanto no requiere inmunosupresión post-trasplante.
- Puede utilizarse en pacientes con tumores no hematológicos (sarcomas, neuroblastomas, tumores de células germinales) permitiendo altas dosis de quimioterapia sin que la toxicidad hematológica sea una limitante.
- Mortalidad es considerablemente menor (< 5% en la mayoría de las series) por lo que brinda oportunidad de trasplante a pacientes de mayor edad o que por su estado funcional no pueden recibir un trasplante alogénico.

Desventajas:

- No todos los pacientes se consigue una adecuada movilización de progenitores por lo que suelen requerirse mayor número de sesiones de aféresis para obtener el número de CD34+ óptimo.
- Al tratarse de un injerto derivado del mismo paciente se pierde el efecto benéfico de injerto contra tumor reduciendo su efectividad.
- Posibilidad de contaminación del injerto con células tumorales contribuye fundamentalmente a la recaída del paciente.

2) Trasplante alogénico: El paciente recibe los progenitores hematopoyéticos de un individuo de su misma especie que puede ser relacionado (familiar) o no relacionado. En este tipo de trasplante el grado de compatibilidad HLA clase I (A, B, C) y clase II (DRB1, DQB1) entre donante y receptor son clave fundamental para el éxito del mismo pues el grado de disparidad entre ambos será proporcional a la severidad de la enfermedad injerto contra huésped y al riesgo de rechazo. Dado que los genes del sistema HLA son los que presentan mayor polimorfismo y se heredan de forma codominante, es decir 50% del padre y 50% de la madre, menos del 30% de los pacientes que requieran un trasplante encontrarán un donador relacionado compatible por lo que desde el diagnóstico es importante comenzar la búsqueda entre miembros de la familia, registros nacionales de trasplante o bancos de cordones.

El objetivo final de este tipo de trasplante es reemplazar el sistema hematopoyético del paciente sacando provecho del efecto injerto contra tumor que proporcionarían los linfocitos T del donante tras reconocer, activarse y destruir las células tumorales del paciente.

De acuerdo a la compatibilidad HLA este tipo de trasplante podemos subdividirlo en:

a) Idéntico: En este tipo de trasplante el donador puede ser relacionado (familiar) o no relacionado y la característica principal es que ambos comparten los mismos alelos tanto HLA clásicos (HLA-A, HLA-B y HLA-C) y no clásicos (HLA-DRB1), como ya mencionamos se heredan de forma codominante entonces tendremos un par por cada uno para un total de 8, si son compatibles al 100% se denotan idénticos es decir comporten 8/8 alelos. Debido a este patrón de herencia la probabilidad de tener un hermano 100% compatible será del 25% aproximadamente.

La gran limitante es que menos del 30% de los pacientes tienen un familiar HLA idéntico, sin embargo el uso de donadores no relacionados ha incrementado la posibilidad de encontrar un donador con el mayor porcentaje de compatibilidad mejorando la probabilidad de éxito del injerto y menor riesgo de enfermedad injerto contra huésped.

b) Haploidéntico: El término hace referencia a que solo se comparten la mitad de los alelos HLA entre paciente y donador (50% compatibilidad), suele ser algún miembro de la familia ya sea padres o hijos.

c) Donador No relacionado: Hace referencia a un donador ajeno a la familia del paciente y por tanto puede ser compatible o parcialmente compatible. La probabilidad de encontrar un donador de este tipo dependerá de la etnicidad y de alelos del paciente; es decir nuestra población mestiza mexicana tendrá una frecuencia alélica (alelo que más se repite) distinta a un paciente europeo o asiático. Así mismo se han identificado alelos que pueden ser más permisivos, es decir pese a ser discordantes donador -receptor la respuesta inmune desencadenada no será tan intensa. La CIBMTR sugiere que la incompatibilidad HLA-B o HLA-C parece ser más tolerada que la discordancia con HLA-A o HLA-DRB1, de esta forma puede permitirse el trasplante con donadores no relacionados y no compatibles al 100% con HLA 6/8 o 7/8 teniendo siempre en mente que a mayor discordancia mayores riesgos de morbilidad y mortalidad relacionados en comparación con los donadores idénticos (8/8).

Ventajas:

- Mayor disponibilidad de donantes, ya sean familiares o no, parcial o totalmente compatibles.
- Al ser el donador un paciente sano, no existe riesgo de contaminación del injerto con células tumorales.
- La presencia de linfocitos T en el injerto del donante permite el reconocimiento de las células tumorales como ajenas iniciando la reacción injerto contra tumor.

Desventajas:

- El régimen de acondicionamiento suele producir una mayor toxicidad limitando su uso a pacientes jóvenes, usualmente menores de 55 años.
- Requiere tiempo para la identificación de un donante compatible el cual es aún más prolongado en aquellos que no tienen un familiar disponible.
- La severidad de la enfermedad injerto contra huésped estará en función de la disparidad HLA donador -receptor.
- Requiere uso de inmunosupresión como profilaxis de enfermedad injerto contra huésped.
- Recuperación hematológica suele ser más lenta, lo cual aunado al uso de inmunosupresores aumenta el riesgo de infecciones.

Esquemas de acondicionamiento:

Independientemente del tipo de trasplante o la fuente del progenitor hematopoyético para conseguir el objetivo de esta terapia se requiere la destrucción del sistema inmune del paciente para evitar el rechazo y eliminar el mayor número de células malignas para lograr la curación, esto se logra con el uso de distintos esquemas de quimioterapia o radioterapia administrados a la dosis máxima tolerada²⁰. Es importante mencionar que se combina diferentes agentes citotóxicos evitando que sus toxicidades se sobrepongan.

La elección del esquema está determinada por factores dependientes del paciente como: edad, estado funcional, comorbilidades, disponibilidad de donador y factores dependientes de la enfermedad: diagnóstico y al momento del trasplante.²¹ De acuerdo a la intensidad del régimen podemos dividirlos en:

1) Esquemas mieloablativos: Como su nombre lo dice tienen la capacidad de destrucción total del sistema hematopoyético produciendo citopenias tan profundas y prolongadas que serían fatales e irreversibles si no se rescatara al paciente con la infusión de progenitores hematopoyéticos.²¹ Entre los esquemas más utilizados tenemos:

- **BEAM:** Combina carmustina (BCNU 300 mg/m²), etopósido (400-800 mg/m²) y citarabina (800-1600 mg/m²) y Melfalán (140 mg /m²), es el esquema comúnmente empleado en Linfomas tanto Hodgkin como No Hodgkin.
- **Bu4Cy:** Combina busulfán intravenoso (12.8 mg/kg dosis total) por cuatro días con ciclofosfamida (120 mg/kg dosis total) durante dos días.
- **Melfalán altas dosis:** Utiliza melfalán a dosis de 200 mg/m². Esquema comúnmente empleado en mieloma múltiple, la dosis deberá ajustarse en mayores de 70 años con múltiples comorbilidades.

El uso de la radiación corporal total a altas dosis (12- 16 Gy) produce suficiente inmunosupresión para evitar el rechazo al tiempo que mantiene su efectividad contra la mayoría de leucemias y linfomas con la ventaja de que a diferencia del resto de agentes, tiene acceso a sitios santuario como (SNC y testículo).²² Las dosis elevadas reducen el riesgo de recaídas, pero incrementan el riesgo de toxicidades gastrointestinal, hepática y pulmonar, así como la aparición de neoplasias secundaria, mismas que pueden ser atenuadas fraccionando o hiperfraccionando las dosis²⁰.

Los esquemas basados únicamente en quimioterapia son utilizados para evitar las toxicidades a corto y largo plazo asociadas a la radiación, especialmente en aquellos pacientes que ya han recibido radioterapia. Los agentes alquilantes constituyen el pilar de estos tratamientos, sin embargo la

toxicidad asociada no permitía que pacientes ancianos o con múltiples comorbilidades fueran candidatos a trasplante por lo que tuvieron que desarrollarse esquemas con menor toxicidad pero suficiente inmunosupresión que evitara el rechazo, confiando en que únicamente el efecto injerto contra tumor contribuiría a la cura de la enfermedad. Debe recordarse que la eficacia de este último se ve afectada por la carga tumoral y la tasa de proliferación de la enfermedad, por lo que en estos casos debe considerarse la terapia citoreductiva pre-trasplante o de mantenimiento post-trasplante para lograr el control de la enfermedad.²² Estos esquemas son:

2) Esquemas no mieloablativos: Se caracterizan por causar citopenias mínimas y no requieren soporte con progenitores hematopoyéticos. La principal causa de falla al tratamiento con este tipo de esquemas son las recaídas, la mayoría en forma temprana.²³ Algunos de estos esquemas son:

Flu/TBI: Combina Fludaraina (90mg/m² dosis total) durante tres días con radiación corporal total a dosis bajas (2 Gy) administrados solo el día del trasplante.

TLI/ATG: Combina radiación linfóide total (8-12 cGy) durante 11 días con globulina anti-timocito (1.25 mg/kg) administrada por cinco días.

3) Esquemas de intensidad reducida (RIC): Este tipo de esquemas representan una categoría intermedia pues no cumplen con la definición de los dos anteriores. A diferencia de los esquemas mieloablativos, la dosis de los agentes alquilantes y radiación corporal total se disminuye en de un 30% .

Flu/Mel: Combina fludarabina (125-150 mg/m² dosis total) durante cinco días con melfalán (140 mg/m²) por dos días.

Flu/Bu2 o Flu/Bu3: Combina fludarabina (150- 160 mg/m² dosis total) por cuatro o cinco días con busulfán oral (8-10 mg/kg) durante dos o tres días.

Radiación corporal total: Dosis menores a 500 cGy en fracción única o menores a 800 cGy si se administran fraccionados.

La mayoría de los regímenes solo han sido evaluados en ensayos fase 1 o fase 2 por lo que es difícil comparar su efectividad en cada una de las patologías subyacentes; además los resultados dependerán de los cuidados de soporte de cada centro. De manera general podemos decir que los pacientes con alto riesgo de recaída, deben ser considerados para utilizar regímenes mieloablativos, mientras que pacientes de mayor edad y con múltiples comorbilidades en quienes el riesgo de morbilidad y mortalidad asociadas al trasplante son mayores pueden ofrecerse los esquemas de intensidad reducida o no mieloablativos.

COMPLICACIONES:

La introducción y progreso en el trasplante de progenitores hematopoyéticos como tratamiento ha brindado nuevas oportunidades de remisiones prolongadas o curación a pacientes previamente considerados incurables y pese a que las tasas de mortalidad son menores a 2% en autólogos y menores a 10% en alogénicos, hasta el 40% de los pacientes presentara complicaciones asociadas a la toxicidad hematológica (aplasia medular) y no hematológica del régimen de acondicionamiento.²⁰

Las complicaciones pueden ser clasificadas de acuerdo a su temporalidad:

- **Tempranas:** Primeros tres meses del trasplante, entre ellas tenemos, mucositis, microangiopatía trombótica, sangrado, síndrome de oclusión sinusoidal, lesión pulmonar asociada a trasplante, infecciones, falla de injerto y enfermedad injerto contra huésped aguda.

- **Tardías:** Posterior a los tres meses del trasplante. Entre ellas tenemos: recaída de la enfermedad primaria, enfermedad injerto contra huésped crónica, inmunodeficiencia de larga evolución, disfunción de neutrófilos, falla cardíaca, síndrome metabólico, hipotiroidismo, cataratas, enfermedad renal crónica, alteraciones pulmonares, sobrecarga de hierro, esterilidad y problemas sexuales, osteopenia osteoporosis, necrosis avascular y neoplasias secundarias.

Para la gran mayoría de pacientes las principales causas de morbilidad y mortalidad tempranas son recaída de la enfermedad, enfermedad injerto contra huésped aguda, infecciones, toxicidad relacionada al acondicionamiento, y falla del injerto.

En este trabajo nos centraremos únicamente en describir las complicaciones tempranas de mayor frecuencia.

1)Mucositis:

Es la complicación más común, más debilitante y principalmente asociada al uso de esquemas mieloablativos, donde el uso de agentes altamente mucotóxicos provocan lesiones inflamatorias, erosivas y ulcerativas a cualquier nivel del tracto digestivo. Su incidencia va del 47% hasta en el 100% de los pacientes que reciben esquemas con altas dosis de quimioterapia o radiación.

De acuerdo al nivel afectado puede clasificarse en: oral, faríngea, intestinal, recta y anal. Las manifestaciones clínicas dependerán también del sitio involucrado. La afección orofaríngea se caracteriza por: eritema y ulceración de la mucosa con disfagia alta, dificultad para hablar y dolor que puede ser tan intenso que comprometa el estado nutricional del paciente requiriendo el uso de nutrición parenteral, este tipo se presenta en el 68% de los trasplantes

autólogos y hasta en el 98% de los alogénicos. En la afección intestinal predomina náusea, vómito, dolor tipo cólico generalizado y diferentes grados de diarrea.

Los principales eventos que contribuyen a su desarrollo son:

a) Daño directo: Afecta a las células en división activa de la capa basal de los epitelios disminuyendo la renovación y diferenciación celular con incremento en apoptosis.

b) Atrofia y ulceración generalizada: Principalmente en sitios expuestos a trauma constante como la mucosa oral y labial por el contacto directo con los dientes.

c) Infección: Una vez que se produce la disrupción de las mucosas, la alteración en la microbiota local favorecida por la neutropenia profunda y el uso de antibióticos de amplio espectro origina infecciones locales y posteriormente sistémicas, responsables de hasta el 25 al 75% de las bacteriemias post-trasplante.²⁴

La evidencia clínica del daño comienza aproximadamente 2 a 4 días posteriores al régimen de acondicionamiento y la recuperación comienza entre los 9 y 14 días del daño inicial coincidiendo parcialmente con el tiempo de recuperación de neutrófilos.²⁴ Una vez que la barrera epitelial se regenera se recupera la microbiota normal.

Es graduada de acuerdo a la severidad de síntomas reportados por el paciente, una de las escalas más utilizadas es la del Instituto Nacional de Cáncer (Institutos Nacionales de Salud, NIH) que va desde un grado 1 con el paciente asintomático hasta grado 4 con síntomas que comprometen la vida del paciente.²⁵

Entre las medidas utilizadas para prevenir y tratar la mucositis se cuenta con intervenciones básicas como la higiene oral, control del dolor y soporte nutricional, hasta el desarrollo de factores de crecimiento de queratinocitos humanos recombinantes (palifermina), agentes citoprotectores con efecto a nivel gastrointestinal como la IL-11 y aplicación de fotobiomodulación.²⁵

2) Falla primaria de Injerto:

Es una de las complicaciones más serias asociada al trasplante, su incidencia va de 3.8 a 5.6%.²⁶ Se define como la falta de recuperación hematológica a los 28 días de realizado el trasplante, en ausencia de evidencia de recaída y tomando en cuenta que de manera habitual se espera que:

a) El injerto mieloide, definido como una cuenta absoluta de neutrófilos mayor a $0.5 \times 10^9/L$ sin soporte, se presenta a los 28 días post-trasplante. La recuperación varía de acuerdo a la fuente del injerto desde 2 semanas en los de sangre periférica, 3 semanas en los de médula ósea, hasta 4 semanas en los injertos de cordón.²⁷

b) El injerto de plaquetas, se define como una cuenta plaquetaria mayor a $20 \times 10^9 / L$ por 7 días consecutivos sin requerir soporte transfusional.²⁷

A partir del injerto inicial (recuperación hematológica sostenida), si en cualquier momento posterior se pierden las células del donador se conoce como falla secundaria de injerto, la cual es más común después de trasplantes alogénicos.

Los factores asociados a falla son: incompatibilidad HLA, anticuerpos anti-HLA, enfermedad subyacente y su estatus al trasplante, el régimen de acondicionamiento utilizado (mieloablativos de 1-5%, intensidad reducida hasta 30%) la fuente y cantidad de progenitores hematopoyéticos administrados ($<3 \times 10^6$ CD34/kg, tienen un 12% de falla de injerto), la incompatibilidad mayor ABO, uso de injertos de donadores femeninos para receptor masculino.²⁶

Para establecer el diagnóstico debe descartarse la presencia de enfermedad subyacente persistente, infecciones virales (Citomegalovirus) y uso de medicamentos potencialmente mielotóxicos (linezolid, aciclovir, ganciclovir). Una vez excluidas estas causas se realiza un aspirado de médula ósea al día 28 post-trasplante, la evidencia de hipocelularidad apoya el diagnóstico.^{28 26}

Las opciones de tratamiento ante la falla primera de injerto son:
a) Segunda infusión de progenitores hematopoyéticos (boost) sin uso de acondicionamiento.

b) Segundo trasplante asociado a terapia inmunosupresora y citotóxica con células del donador original.

c) Segundo trasplante con células obtenidas de un donador alternativo.

3) Infecciones:

Son reportadas como causa primaria de muerte en la mayoría de los trasplantes con una incidencia de 8% para trasplantes autólogos y de 17 a 20% para los alogénicos.²⁹ A pesar de los mejores cuidados de soporte, medidas de aislamiento, nuevos agentes antimicrobianos, mejor conocimiento sobre la reconstitución inmune y el uso de regímenes de acondicionamiento con menor toxicidad, la presencia de infecciones continúa siendo un gran obstáculo en el curso del trasplante.

Entre los factores que contribuyen al desarrollo de infecciones el grado variable de mielosupresión es uno de los principales responsables. El periodo de pancitopenia profunda tiene una duración variable en general para la cuarta semana se espera la recuperación completa y sostenida de neutrófilos, monocitos, independientemente de la fuente de progenitores utilizada. A esta recuperación le sigue la recuperación de plaquetas y eritrocitos. A diferencia de estas líneas, la recuperación linfocitaria se demora un poco más, el primer subtipo en recuperarse son los linfocitos NK (1- 2

meses), seguidos de los T CD8+ (2-8 meses), linfocitos B (3 -12 meses) y en último lugar los T CD4+ (< 12 meses).^{28 29}

Si bien, la inmunodeficiencia humoral y celular son responsables en gran parte de la presencia de infecciones, otros factores que contribuyen a su desarrollo son:

- 1) Disrupción de la mucosa intestinal producido por el esquema de acondicionamiento que permite la entrada de lipopolisacáridos bacterianos a la circulación sistémica.
- 2) Tipo de esquemas de acondicionamiento, los mieloablativos se asocian con mayor riesgo de mucositis.
- 3) Uso de catéteres que tras la disrupción cutánea favorecen la entrada de flora comensal cutánea.
- 4) Profilaxis para prevención de enfermedad injerto contra huésped, prolonga la duración y profundidad de la inmunodeficiencia.
- 5) Desarrollo y severidad de enfermedad injerto contra huésped.
- 6) Edad, comorbilidades y antecedentes infectocontagiosos del paciente

Conocer estos datos sobre la reconstitución inmune es fundamental ya que el grado y duración del inmunocompromiso será proporcional a la susceptibilidad y al tipo de agentes infecciosos a los que serán vulnerables los pacientes y así mismo permite al clínico establecer las medidas de profilaxis adecuada. De acuerdo a esto se han desarrollado modelos que distinguen las diferentes complicaciones infecciosas en relación con el tiempo del trasplante, describiendo 3 fases²⁹:

a) Periodo pre-injerto (0- 30 días post-trasplante): La neutropenia y la disrupción de la barrera mucocutánea favorece el riesgo de traslocación bacteriana y su diseminación hematógena. Las bacterias, principalmente bacilos gram negativos y cocos gram positivos son los agentes principalmente implicados, seguidos de *Candida spp.* y *Aspergillus spp.*, en los casos que persiste la neutropenia. En ocasiones la reactivación de virus herpes simple latente puede presentarse en este periodo.

b) Periodo post-injerto (30 a 100 días post-trasplante): En esta fase el paciente aún posee deterioro de la inmunidad celular y humoral por lo que virus y hongos son los principalmente implicados. Los agentes más frecuentes relacionados son: la familia herpes virus, con virus varicela-zoster (VZV) y especialmente citomegalovirus (CMV), virus BK, así como *Pneumocystis jiroveci* y *Aspergillus spp.*

c) Periodo post- injerto tardío (Mayor a 100 días post-trasplante): Los pacientes que desarrollan enfermedad injerto contra huésped crónica y aquellos con trasplantes alogénicos HLA discordantes o no relacionados son los que se encuentran en mayor riesgo durante esta fase. Los agentes más frecuentes relacionados son: virus varicela-zoster (VZV), citomegalovirus (CMV) y

bacterias encapsuladas (*S. pneumoniae*). Algunas series han reportado infecciones por *Pneumocystis jiroveci* (6.5%), tuberculosis (3%) y *Aspergillus spp.*³⁰

Hasta el momento no se cuenta con ningún marcador subrogado que pueda medir y predecir de forma exacta el riesgo relativo de infección en cada paciente, por tanto la vigilancia cuidadosa de signos y síntomas sugerentes de procesos infecciosos son la clave para la intervención temprana. Así mismo la implementación de la profilaxis antimicrobiana, antiviral y antifúngica en cada una de las fases ha contribuido a disminuir la incidencia de este tipo de complicaciones y por tanto a mejoría en la morbilidad y mortalidad asociadas a trasplante.

4) Enfermedad injerto contra huésped aguda:

Es una de las principales complicaciones de los trasplantes alogénicos, especialmente en aquellos con injertos de donadores HLA discordantes o no relaciones. La incidencia de la enfermedad clínicamente significativa es de aproximadamente 40% pero puede alcanzar el 80% dependiente del número de factores de riesgo.¹⁷

La base fisiopatológica de su presentación es la capacidad de los linfocitos T contenidos en el injerto de reconocer como extraños antígenos HLA del receptor con su posterior activación y génesis de una respuesta inmune de intensidad y severidad variable con diversos grados de afección cutánea, hepática o gastrointestinal. Teniendo en mente este mecanismo, es fácil comprender que el grado de discordancia HLA o el uso de donadores no relacionados son factores de riesgo importantes para su desarrollo. Así mismo la disparidad de género donador -receptor (donador femenino-receptor masculino), la aloinmunización del donador (mujeres multíparas), la edad avanzada tanto de receptor como de donador, la fuente de progenitores hematopoyéticos (menor incidencia con cordón umbilical), la falta de profilaxis y antecedente de infección con herpes virus (especialmente estatus de citomegalovirus) se han descrito como factores de riesgo.²⁸

Clásicamente ha sido dividida de acuerdo al tiempo de presentación de las manifestaciones clínicas: Aguda, aquella que se presenta en los 3 primeros meses (100 días) posteriores al trasplante y Crónica, se presenta posterior a los 3 meses (100 días) del trasplante. Actualmente se reconoce que esta distinción es arbitraria ya que signos de enfermedad crónica pueden presentarse en los primeros 100 días post-trasplante y signos de enfermedad aguda más allá de los 3 meses.¹⁷

La enfermedad aguda se caracteriza por dermatitis, hepatitis y enteritis en diversos grados de severidad.

a) Afección cutánea: Usualmente marca el inicio de la enfermedad y se caracteriza por un rash maculo-papular pruriginoso que afecta tronco, cara,

orejas, extremidades, palmas y plantas; en los casos mas severos se desarrollan lesiones bullosas con posterior necrólisis epidérmica. La severidad de la afección es graduada respecto al porcentaje de superficie corporal involucrado (I < 25% superficie corporal, II 25-50% superficie corporal, III eritrodermia generalizada, IV formación de bullas y descamación).

b) Afección hepática: Se caracteriza por elevación en transaminasas, bilirrubina y fosfatasa alcalina. Estos síntomas son comunes a muchas otras condiciones asociadas al trasplante, por ejemplo: síndrome de oclusión sinusoidal, hepatitis infecciosas o toxicidad hepática por fármacos. La severidad de la afección es graduada de acuerdo con el incremento de bilirrubina directa (I 2-3 mg/dL, II 3- 6 mg/dL, III 6 – 15 mg/dL, IV > 15 mg/dL).

c) Afección gastrointestinal: Se caracteriza por náusea, vómito, anorexia, dispepsia, dolor abdominal tipo cólico, con diarrea acuosa de gran volumen. La severidad de la afección es graduada de acuerdo al volumen por día de las evacuaciones (I > 500 mL/día, II > 100 mL/día, III > 1500 mL/día, IV dolor abdominal severo con o sin íleo).

Debido a que esta complicación contribuye de forma importante a la mortalidad relacionada a trasplante se han desarrollado múltiples estrategias para prevenirla, ente ellas:

a) Uso profiláctico de fármacos inmunosupresores : El tratamiento estándar se basa en la combinación de un inhibidor de calcineurina (ciclosporina o tacrolimús) con metotrexate o micofenolato de mofetilo, su uso ha logrado disminuir su incidencia manteniendo un balance con el efecto injerto contra tumor.

b) Depleción de linfocitos T del injerto para minimizar la aloreactividad y por tanto la incidencia y severidad de la enfermedad han sido utilizadas sin embargo, su completa remoción resulta en mayor riesgo de falla de injerto, mayor mortalidad debida a infecciones oportunistas y recurrencia de la enfermedad. Por tanto, nuevas técnicas de ingeniería en injertos han logrado depleción de linfocitos T aloreactivos, manteniendo las células NK, linfocitos T de memoria y T reguladores demostrando una rápida recuperación inmunológica con menor tendencia al desarrollo de enfermedad injerto contra huésped.

c) Depleción de linfocitos T con uso de ciclofosfamida post-trasplante.

Hasta el momento no ha sido posible prevenirla y mantener el efecto benéfico del mecanismo injerto contra leucemia, pues los linfocitos T aloreactivos responsables del de daño son los mismos que contribuyen a eliminar la enfermedad.

5) Síndrome de oclusión sinusoidal:

Tradicionalmente conocido como enfermedad veno-oclusiva, se desarrolla en los treinta días posteriores al trasplante y actualmente su incidencia va del 10 al 15%.³¹

Es ocasionada por un daño al endotelio del sinusoides hepático que conduce a su descamación, acúmulo y posterior obstrucción de la circulación hepática, la cual progresa hasta distorsión de la arquitectura con necrosis centrolobulillar que coexiste con un estado procoagulante y en fases tardías fibrosis, falla hepática y posiblemente la muerte del paciente.³¹ Los factores de riesgo principalmente implicados son el acondicionamiento con busulfán, ciclofosfamida o radiación corporal total, el uso de sirolimus como profilaxis de enfermedad injerto contra huésped, el antecedente de hepatopatía crónica y sobrecarga de hierro.

Se caracteriza por hepatomegalia dolorosa, ictericia y retención hídrica con ganancia de peso siendo la severidad del síndrome proporcional a la extensión del daño hepático, presentándose desde una forma leve que resuelve en pocas semanas hasta la forma más severa con falla multiorgánica y mortalidad mayor al 80%.³² Una vez desarrollada, las opciones terapéuticas son limitadas, incidir sobre la prevención resulta controversial ya que no se tienen datos lo suficientemente sólidos. El uso de esquemas de intensidad reducida, la radioterapia hiperfraccionada y la sustitución de ciclofosfamida por fludarabina han disminuido su aparición.²⁰ Algunos estudios han apoyado el uso de heparina de bajo peso molecular y ácido ursodesoxicólico como profilaxis en trasplantes autólogos y alogénicos, aunque los resultados son controvertidos. El último agente estudiado, defibrotide, con actividad anticoagulante y antiinflamatoria ha demostrado su eficacia en niños con alto riesgo de oclusión sinusoidal.³¹

6) Lesión pulmonar asociada a trasplante:

Se refiere a las complicaciones pulmonares no infecciosas. Se presenta en los primeros cuatro meses del procedimiento y su mortalidad excede al 60%.³³
²⁰El espectro de la enfermedad es amplio y puede clasificarse tomando en cuenta el día de injerto:

a) Periodo pre-injerto: (0- 30 días posteriores al injerto) incluye de principalmente procesos infecciosos de diversa índole, edema pulmonar cardiogénico y no cardiogénico, síndrome de injerto (5-72%), enfermedad injerto contra huésped hiperaguda y hemorragia alveolar difusa (2-14%).²⁷

b) Periodo post-injerto (> 30 días posteriores al injerto), las infecciones continúan siendo causa significativa de morbilidad y mortalidad, entre otras causas menos comunes se presentan: síndrome de neumonía idiopática, neumonía organizada, enfermedad veno-oclusiva pulmonar y toxicidad derivada del esquema de acondicionamiento (busulfán, ciclofosfamida, y

radiación) e inmunosupresores para prevención de injerto contra huésped (metotrexate).³³

Como hemos comentado el espectro etiológico es bastante amplio por lo que la evaluación inicial del paciente en quien se sospecha alguna complicación pulmonar deberá tomar en cuenta: síntomas respiratorios y agudeza de presentación, antecedentes y comorbilidades del paciente, periodo de presentación post – trasplante (considerando infecciones como primera causa) y hallazgos en estudios de imagen. De acuerdo a lo anterior se dictará el algoritmo a seguir y el apoyo diagnóstico a solicitar, ya sean: bronoscopías con lavados bronquioalveolares, pruebas de funcionamiento pulmonar, ecocardiograma o incluso biopsia pulmonar.

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

El número de trasplantes de progenitores hematopoyéticos que sea realiza a nivel mundial tiene una enorme variabilidad entre países e incluso entre ciudades.

En México la densidad de equipos es tan solo de 0.9 por millón de habitantes, contando únicamente con treinta centros pediátricos y de adultos que reportan realizar esta terapia; siendo Puebla y Monterrey quienes dan a conocer de forma activa sus resultados. Por lo anterior como país es difícil precisar nuestra actividad y crecimiento en este campo.

Si cada hospital que realiza esta terapia presentara su actividad anual se podría actualizar el número de centros de trasplante que existen en el país y establecer una red nacional de equipos donde los de mayor experiencia colaboren, asesoren e intercambien conocimientos y destrezas con objetivo de que el mayor número de mexicanos candidatos a esta terapia sean beneficiados.

A 10 años del primer trasplante en Medica sur nunca se ha evaluado nuestra actividad en este tipo trasplante y desconocemos nuestros resultados como centro por lo que planteamos la siguiente pregunta de investigación:

¿Nuestra incidencia de mortalidad relacionada a trasplante será como la reportada por otros centros de trasplante en México?

4. JUSTIFICACIÓN.

Desde el primer trasplante realizado en Medica Sur hasta el día de hoy nunca hemos reportado nuestra productividad e incluso no figuramos en la lista de centros que realizan trasplante en México. Por tanto el presente trabajo pretende dar a conocer nuestra experiencia, ser reconocidos como centro y contribuir al crecimiento de equipos de trasplante con los que cuenta nuestro país. Así mismo nos permitirá evaluar nuestros resultados como centro joven en el área de trasplante y establecer estrategias para mejorar las posibles deficiencias.

5. OBJETIVOS.

5.1 Objetivo primario:

Determinar la incidencia de mortalidad intrahospitalaria relacionada a trasplante en los pacientes sometidos a trasplante autólogo y alogénico de progenitores hematopoyéticos en un centro privado de la ciudad de México durante un periodo de 10 años (Enero 2010 – Mayo 2019).

5.2 Objetivos secundarios:

- 1.- Describir las características clínicas basales de los pacientes sometidos a trasplante de progenitores hematopoyéticos
- 2.- Describir los tipos de acondicionamiento utilizados de acuerdo al tipo e indicación de trasplante.
- 3.- Describir la fuente (médula ósea, sangre periférica o sangre de cordón) y la mediana de dosis de células progenitoras hematopoyéticas (Número de células CD34+ / kg) infundidas.
- 4.- Conocer la mediana días de injerto, definida como una cuenta absoluta de neutrófilos mayor a 500 por tres días consecutivos y una cuenta plaquetaria mayor a 20,000 por tres días consecutivos sin requerir soporte transfusional.
- 5.- Conocer la mediana de días de duración de aislamiento protector y días de estancia intrahospitalaria.
- 6.- Describir la profilaxis antimicrobiana por categoría farmacológica utilizada.
- 7.- Describir el régimen de profilaxis para enfermedad injerto contra huésped.
- 8.- Conocer las complicaciones tempranas asociadas a trasplante presentadas durante la estancia intrahospitalaria; aquellas derivadas de la toxicidad del esquema acondicionamiento y de la aplasia previa a recuperación hematológica.
- 9.- Conocer la mediana de requerimientos transfusionales de acuerdo a tipo de trasplante.

6. HIPÓTESIS.

La incidencia de mortalidad intrahospitalaria relacionada a trasplante y el tiempo de injerto son comparables con los datos reportados en la literatura internacional (Mortalidad relacionada a trasplante alogénico < 10% y autólogo < 2%).

7. DISEÑO.

7.1. Manipulación por el investigador

- a) Observacional

7.2. Grupo de comparación

- a) Descriptivo

7.3. Seguimiento

- a) Longitudinal

7.4. Asignación de la maniobra

- a) No aleatorio

7.5. Evaluación

- a) Abierto

7.6. Participación del investigador.

- a) Observacional

7.7. Recolección de datos

- a) Retrolectivo

8. MATERIALES Y MÉTODOS.

8.1. Población de estudio:

Pacientes sometidos a trasplante de progenitores hematopoyéticos en el Hospital Médica sur durante un periodo de 10 años comprendido de Enero 2010 a Mayo 2019.

8.2. Tamaño de la muestra:

Se trata de un estudio descriptivo por lo que no se requiere cálculo de tamaño de muestra.

8.3. Muestreo.

- a) No probabilística: Consecutivo

8.4. Criterios de Selección:

8.4.1. Criterios de Inclusión.

Pacientes sometidos a trasplante de progenitores hematopoyéticos en el Hospital Médica sur durante un periodo de 10 años comprendido de Enero 2010 a Mayo 2019.

8.4.2. Criterios de exclusión.

No tenemos criterios de exclusión.

8.4.3 Criterios de eliminación.

Pacientes que hayan fallecido previo a la infusión de progenitores hematopoyéticos.

Pacientes cuyos datos persistan incompletos tras revisión de expedientes físicos y electrónicos.

8.5. Definición de variables

Independientes	
Variable	Escala
Edad	Cuantitativa discreta: Años
Comorbilidades (HSC -CI)	Nominal politómica: Índice de comorbilidades específico de trasplante de progenitores hematopoyéticos (HSC-CI).
Diagnóstico de base	Nominal politómica: leucemia linfoblástica aguda, leucemia mieloide aguda, leucemia mieloide crónica, leucemia fenotipo mixto, linfoma Hodgkin, linfoma no Hodgkin, mieloma múltiple, tumores sólidos, trastornos no malignos.
Estatus de enfermedad	Nominal politómica
Tipo de trasplante	Nominal dicotómica: Autólogo (HLA idéntico o haploidéntico / Alogénico
Fuente de células hematopoyéticas	Nominal politómica: Sangre periférica, médula ósea, médula ósea estimulada, sangre de cordón
Tipo de acondicionamiento	Nominal dicotómica: Mieloablatoivo / Intensidad reducida/ No mieloablatoivo.

Dependientes	
Variable	Escala
Neutrófilos absolutos	Cuantitativa continua
Plaquetas	Cuantitativa continua
Tiempo de injerto de neutrófilos	Cuantitativa discreta: Días
Tiempo de injerto de plaquetas	Cuantitativa discreta: Días
Falla de Injerto	Cualitativa dicotómica: Presencia / Ausencia
Tiempo de asilamiento	Cuantitativa discreta: Días
Soporte transfusional	Cuantitativa discreta: Número de concentrados eritrocitarios, aféresis plaquetarias o plasmas frescos congelados.
Mucositis	Cualitativa ordinal: I - IV
Cistitis hemorrágica	Cualitativa dicotómica: Presencia / Ausencia
Enfermedad injerto contra huésped aguda	Cualitativa nominal dicotómica: Presencia / Ausencia

Tipo de enfermedad injerto contra huésped aguda	Cualitativa nominal politómica: Cutánea, Hepática, Gastrointestinal
Grado de enfermedad injerto contra huésped aguda	Cualitativa ordinal: I - IV
Complicaciones Infecciosas	Cualitativa nominal dicotómica: Presencia / Ausencia
Fiebre y Neutropenia	Cualitativa nominal dicotómica: Presencia / Ausencia
Agente infeccioso	Cualitativa nominal politómica: Bacteria /Virus /Hongos /Parásitos.
Sitio de asilamiento	Cualitativa nominal politómica: Hemocultivo, Urocultivo, Respiratorio, Punta de catéter, Piel y tejidos blandos, sin aislamiento
Toxicidad orgánica	Nominal politómica: Pulmonar, Renal, Gastrointestinal
Falla de injerto	Cualitativa nominal dicotómica: Presencia / Ausencia
Muerte relacionada a trasplante	Cualitativa nominal dicotómica: Si /No
Causa de muerte	Cualitativa nominal politómica:

8.6. Descripción de procedimientos.

Investigador principal:

- a) Solicitar expedientes para revisión y obtención de datos.
- b) Elaborar y transcribir variables obtenidas de expedientes clínicos en la base de datos.
- c) Análisis de variables obtenidas.
- d) Elaboración de tablas y graficas de resultados
- e) Redacción de reporte final para publicación.

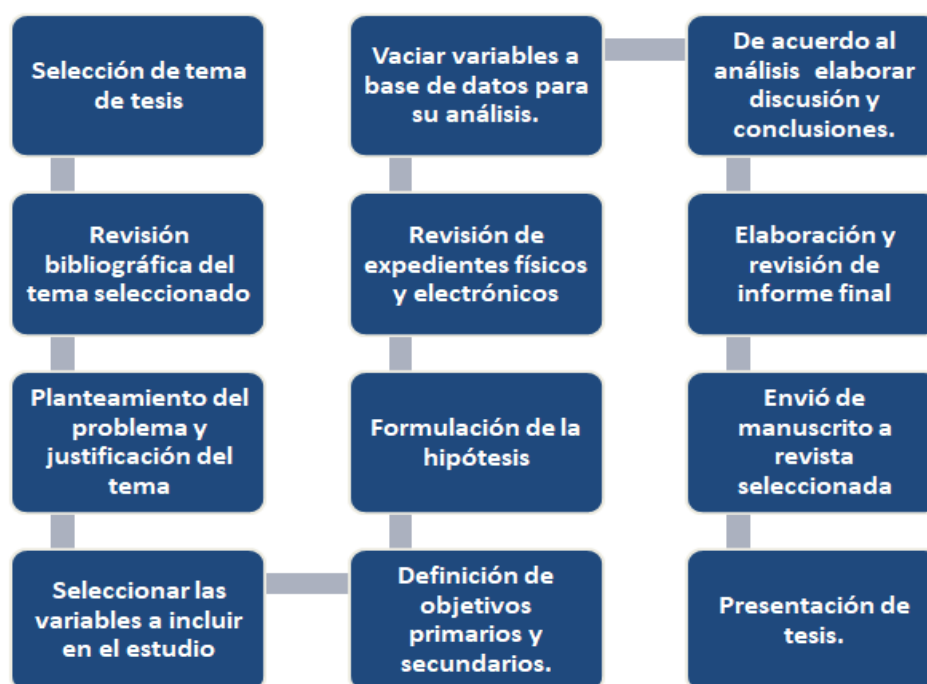
Investigador asociado:

- a) Solicitar expedientes para revisión y obtención de datos.
- b) Elaborar y transcribir variables obtenidas de expedientes clínicos en la base de datos.
- c) Análisis de variables obtenidas.
- d) Elaboración de tablas y graficas de resultados
- e) Redacción de reporte final para publicación.

Investigador responsable:

- a) Asesorar al investigador principal para delimitar el problema y establecer objetivos.
- b) Determinar junto al investigador principal las variables necesarias a extraer del expediente clínico.
- c) Perfeccionar y revisar variables de la base de datos.
- d) Definir las variables a utilizar para el análisis.
- e) Revisión y correcciones de reporte final.

8.7. Diagrama de flujo



8.8. Hoja de captura de datos.

La hoja contiene cinco apartados que deberán ser llenados de acuerdo a un código numérico establecido por los investigadores. A su vez cada apartado se subdividen de la siguiente manera:

a) Hoja identificación del paciente:

REGISTRO	FECHA NACIMIENTO	EDAD	Año	GENERO RECEPTOR	HSC – IC	FECHA INGRESO HOSPITALARIO	FECHA ALTA	DÍAS ESTANCIA HOSPITALARIA
				1. Masculino 2. Femenino				

b) Hoja de generalidades respecto al trasplante:

El apartado de diagnóstico se clasificará con un código numérico de acuerdo a la enfermedad: 1. Leucemia linfoblástica aguda, 2. Leucemia mieloide aguda. 3. Leucemia mieloide crónica. 4. Leucemia fenotipo mixto. 5. Linfoma de Hodgkin. 6. Linfoma no Hodgkin. 7. Mieloma múltiple. 8. Tumores sólidos y 9. Trastornos no malignos

DIAGNÓSTICO	ESTATUS DE ENFERMEDAD	TIPO	FUENTE HSC	HLA	ACONDICIONAMIENTO	FECHA TRASPLANTE	DOSIS HSC (CD34/Kg)	REINFUSIÓN HSC
		1. Autólogo 2. Alogénico	1.- Médula ósea 2. Sangre periférica 3. Sangre de cordón	1. Idéntico 2. Haplo-idéntico	1. Mieloablativo 2. Intensidad reducida			1. Si 2. No

c) Hoja de recuperación hematológica:

El apartado de injerto de neutrófilos se define como una cuenta absoluta de neutrófilos mayor a 500 por tres días consecutivos y el injerto de plaquetas como una cuenta plaquetaria mayor a 20, 000 por tres días consecutivos sin requerir soporte transfusional.

REGISTRO	TIPO TRASPLANTE	FECHA DE TRASPLANTE	INJERTO NEUTROFILOS	INJERTO PLAQUETAS	FECHA INGRESO AISLAMIENTO	FECHA SALIDA AISLAMIENTO	DÍAS DE AISLAMIENTO
	1. Autólogo 2. Alogénico						

d) Hoja de complicaciones relacionadas a trasplante:

Se consideran las complicaciones que se presentan con mayor frecuencia en el periodo temprano post-trasplante y durante la estancia hospitalaria.

MUCOSITIS	GRADO	CISTITIS HEMORRAGICA	EICH AGUDA	PROFILAXIS EICH	FALLA DE INJERTO	INFECCIOSAS	ANTIBIOTICO PROFILÁCTICO	SITIO DE AISLAMIENTO MICROBIOLÓGICO	AGENTE INFECCIOSO	TOXICIDAD ORGANICA
1. SI 2. No	G1-G4	1. SI 2. No	1. SI 2. No		1. SI 2. No	1. SI 2. No		1. Hemocultivo 2. Urocultivo 3. Respiratorio 4. Punta de Catéter 5. Herida	1. Bacteria 2. Hongos 3. Virus	1. Pulmonar 2. Renal 3. Síndrome de obstrucción sinusoidal 4. Microangiopatía trombótica: 5. Cardiovascular

e) Hoja de mortalidad relacionada a trasplante:

Mortalidad relacionada a trasplante se define como la muerte debida a complicaciones del trasplante, aquellas derivadas de los efectos tóxicos del régimen de acondicionamiento y las relacionadas a las citopenias, que se presentaron durante la estancia intrahospitalaria del paciente.

REGISTRO	TIPO TRASPLANTE	MUERTE RELACIONADA A TRASPLANTE	CAUSA DE MUERTE
		1. SI 2. No	

8.9. Cronograma de Gantt.

	Ene	Feb	Mar	Abr	May	Jun	Jul	Ago	Sep	Oct	Nov
Revisión bibliográfica	X	X	X								
Elaboración de protocolo		X	X								
Obtención de información				X	X						
Análisis de datos					X	X					
Elaboración de informe final							X	X	X		
Presentación de tesis										X	
Envío a revista científica										X	X

8.10. Recursos.

8.10. 1. Recursos Humanos.

Investigador principal: María Graciela Leal Gutiérrez

Actividad asignada:

- a) Solicitar expedientes para revisión y obtención de datos.
- b) Elaborar y vaciar las variables obtenidas de expedientes clínicos en la base de datos.
- c) Análisis de variables obtenidas.
- d) Elaboración de tablas y graficas de resultados
- e) Redacción de reporte final para publicación.

Número de horas por semana: 15 horas.

Investigador responsable: Christianne Bourlon de los Ríos

Actividad asignada:

- a) Asesorar al investigador principal para delimitar el problema y establecer objetivos.
- b) Determinar junto al investigador principal las variables necesarias a extraer del expediente clínico.
- c) Perfeccionar y revisar variables de la base de datos.
- d) Definir las variables a utilizar para el análisis.
- e) Revisión y correcciones de reporte final.

Número de horas por semana: 5 horas.

8.10.2. Recursos materiales.

Expedientes físicos y electrónicos de los pacientes sometidos a trasplante de progenitores hematopoyéticos en el periodo Enero 2010 a Mayo 2019.

8.10.3. Recursos financieros.

No se utilizó financiamiento de ningún tipo para la realización de este estudio.

9. VALIDACIÓN DE DATOS: Análisis Estadístico.

Por tratarse de un estudio observacional se utilizará estadística descriptiva:

Para las variables categóricas o cualitativas se expresaran en proporciones o porcentajes del total.

Para las variables cuantitativas se determinara la normalidad por medio del test D'Agostino & Pearson y con base en el resultado se expresaran como

medidas de tendencia central y dispersión (rango, media, mediana, moda, desviación estándar). Para la comparación de medianas se utilizara test de Mann Whitney y para la comparación de medias T de student.

10. CONSIDERACIONES ÉTICAS

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

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

10.1 CONSENTIMIENTO INFORMADO

No se utilizara consentimiento informado para la realización del estudio puesto que los datos utilizados se extraerán de expedientes clínicos físicos y electrónicos.

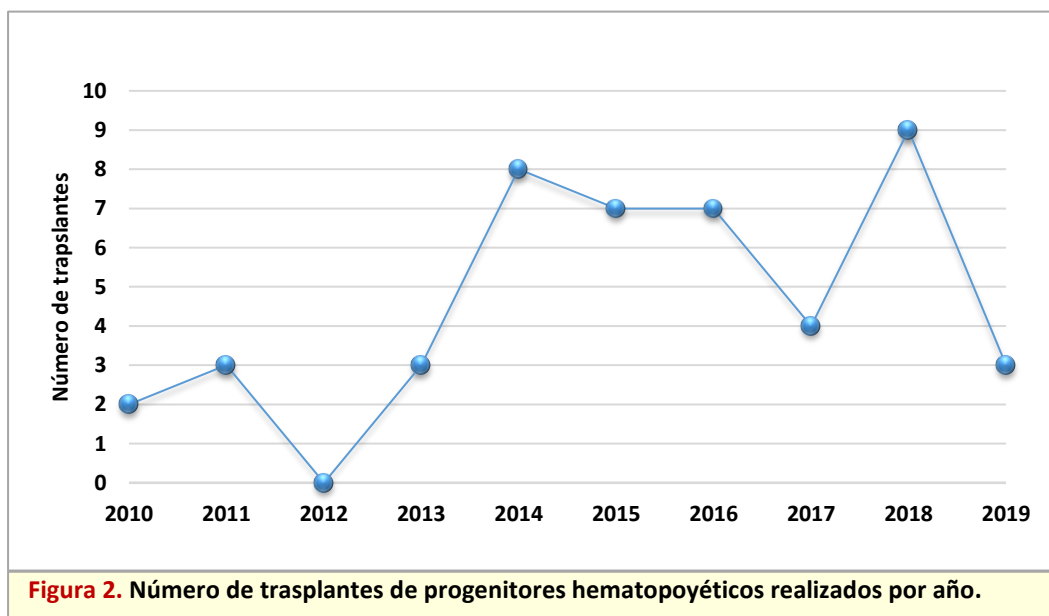
La confidencialidad de los datos obtenidos se mantendrá en todo momento.

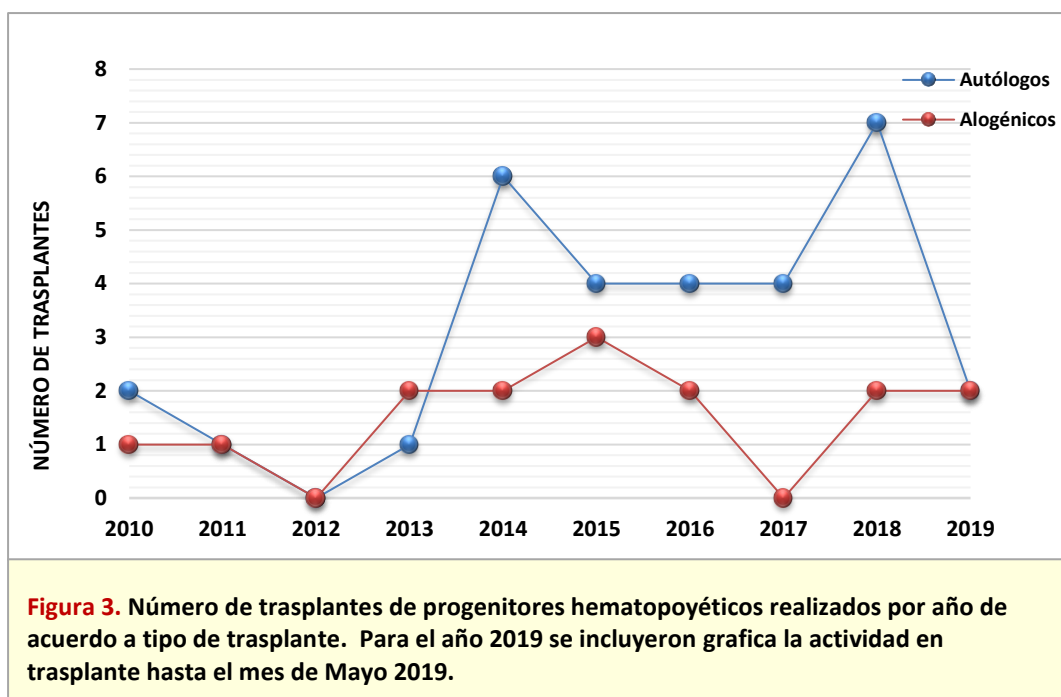
11. RESULTADOS

Actividad en trasplante:

Durante el periodo comprendido entre Enero 2010 hasta Mayo 2019 se realizaron en Medica Sur un total de 46 trasplantes de progenitores hematopoyéticos, de estos 31 (67.39%) corresponden a trasplantes autólogos y el resto 15 (31.62%) a trasplantes alogénicos. (Figura 1). Respecto a estos últimos, el 53.3% eran de donadores HLA relacionados y el 46.6% HLA no relacionados (Tabla 1).

La media de trasplantes realizados por año fue de 4.6 (± 2.95), para los autólogos de 3.1 (± 2.28) y para los alogénicos de 1.5 (± 0.97) por año. (Figura 2). La actividad en trasplante mostro un incremento a partir del 2013, siendo 2018 el año con mayor número de trasplantes realizados (Figura 3).





Características de la población:

Se incluyeron un total de 46 pacientes, la mediana de edad fue de 53 años (2-72). De estos el 73.9% eran hombres y el 26% mujeres. El 45.65% presentaba alguna comorbilidad asociada, puesto que esto impacta directamente en la sobrevida global y en la mortalidad libre de recaída se calculó el índice de comorbilidad específico para trasplante de progenitores hematopoyéticos (HCT-IC), de acuerdo a ello el 56.5% de nuestros pacientes tuvo un score de 0 puntos, el 34.7% entre 1-2 puntos y el 8.6% más de 3 puntos (Tabla 1).

Con respecto al diagnóstico que llevo a la realización de trasplante. Para los pacientes sometidos a trasplante autólogo 31 (67.39%) la principal indicación fue mieloma múltiple en el 54.8%; de estos el 75% presentaba una respuesta completa al momento del trasplante y el 18.75% una respuesta parcial. La segunda indicación en frecuencia fue Linfoma No Hodgkin con un 25.8% pacientes, de estos el 62.5% tenían una respuesta completa y el 37.5% restante presentaban actividad de la enfermedad. (Tabla 2) (Figura 4).

Para los pacientes sometidos a trasplante alogénico 15 (31.62%), la principal indicación fue leucemia linfocítica aguda (LAL) en el 33%, seguida por leucemia mieloide aguda y leucemia mieloide crónica con 26% de pacientes respectivamente. De acuerdo al estatus de la enfermedad al momento del trasplante, el 80% de los paciente con LAL se encontraba en primera remisión completa, el 20 % restante en segunda remisión completa. Para las LAM, el 25% se encontraba en primera remisión, el 50% en segunda remisión y del 25% restante no se encontró registro del estatus en el expediente clínico.

En la Tabla 3 se enlistan el resto de diagnósticos basales así como el estatus de enfermedad al trasplante; este último no pudo ser obtenido en la totalidad de los pacientes.

Tabla 1. Características basales de la población.	
Característica	No (%)
Total de trasplantes no.	46
Trasplantes autólogos no. (%)	31 (67.3)
Trasplantes alogénicos no. (%)	15 (32.6)
Compatibilidad HLA	
HLA relacionado	8 (53.3)
HLA no relacionado	7 (46.6)
Edad - años (rango)	53 (2-72)
Sexo no. (%)	
Hombres	34 (73.9)
Mujeres	12 (26.08)
Comorbilidades asociadas no. (%)	21 (45.6)
HCT-IC	
0	26(56.5)
1-2	16 (34.7)
>3	4(8.6)

Características del trasplante:

Del total de trasplantes realizados el 93.4% recibió un esquema de acondicionamiento mieloablativo, el 4.3% un esquema de intensidad reducida y el 2.17% restante un no mieloablativo. Considerando el tipo de trasplante, el esquema más utilizado para los autólogos fue melfalán 200 mg/m² en un 54.8%, seguido de BEAM (carmustina, etopósido, citarabina y melfalán) en un 19.35% (Figura 5). Para los trasplantes alogénicos se utilizaron 7 esquemas distintos, de ellos el más utilizado fue Bu4Cy (Busulfán /Ciclofosfamida) en el 53.3%.

La fuente de obtención de los progenitores hematopoyéticos fue sangre periférica en el 87% de los trasplantes autólogos y en el 53.3% de los alogénicos, de estos últimos los progenitores también se obtuvieron de médula ósea en el 26.6%, de una combinación de médula ósea con sangre periférica en el 13% y de médula ósea con previa estimulación en el 6.6% (Tabla 4)

De los progenitores obtenidos la mediana de células CD34+ infundidas fue 4.5 x 10⁶ (rango, 2.1-14) se excluyeron cuatro pacientes de este análisis puesto que no se encontró registro del número de células tanto en expediente físico

como electrónico. Considerando el tipo de trasplante, los autólogos registraron un mayor número de CD34+ infundidas con una mediana de 5×10^6 (rango, 2.6-14) mientras que para los alogénicos esta fue de 3.8×10^6 (rango, 2.1-8) (Figura 6).

Una vez infundidos la mediana de días de recuperación hematológica fue de 13 días (rango, 9-27) para neutrófilos y 15 días (rango, 7-32) para plaquetas, con una mediana de injerto de neutrófilos más temprana para los trasplantes autólogos con respecto a los alogénicos (rango, 11 vs 15.5 días; $p=0,0207$). Para el injerto plaquetario por tipo de trasplante la recuperación fue similar entre autólogos y alogénicos (rango, 15.5 vs 15 días; $p=0,622$) (Tabla 4 y Figura 7).

Tabla 2. Indicación de trasplante Autólogo y estatus de la enfermedad al trasplante.

Indicación	No. (%)
LAL	1(3.2)
LAM	1(3.2)
LH	1(3.2)
LNH	8(25.8)
Respuesta completa	5 (62.5)
Enfermedad activa	3(37.5)
MM	17 (54.8)
Respuesta completa	12 (75)
Respuesta parcial	3(18.7)
Tumores sólidos*	3(9.6)

LAL. Denota Leucemia aguda linfoblástica. LMA Leucemia aguda mieloblástica. LH Linfoma de Hodgkin. LNH Linfoma No Hodgkin. MM Mieloma múltiple.
*Los tumores sólidos incluidos en este rubro son: Sarcoma Ewing y Tumor de células germinales.

Tabla 3. Indicación de trasplante Alogénico y estatus de la enfermedad al trasplante.

Indicación	No. (%)
LAL	5 (33.3)
Primera remisión	4 (80%)
Segunda remisión	1 (20%)
LMC	4(26.6)
LAM	4(26.6)
Primera remisión	1 (25)
Segunda remisión	2 (50)
Desconoce	1 (25)
LAFM*	1 (6.6)
Enfermedades no Malignas†	1 (6.6)

LAL. Denota Leucemia aguda linfoblástica. LAM Leucemia aguda mieloblástica. LMC Leucemia mieloid crónica. LAFM Leucemia de fenotipo mixto.
*Estatus al trasplante, respuesta completa.
†Síndrome de Kostmann (Neutropenia congénita)

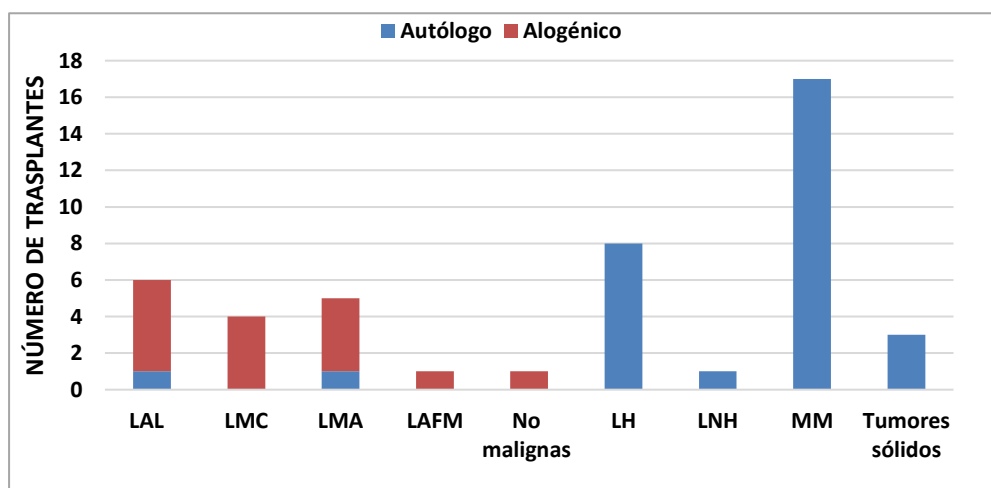


Figura 4. Número de trasplantes realizados de acuerdo a tipo de trasplante e indicación.

Tabla 4. Características relacionadas al trasplante			
Característica	Autólogo no. (%) 31 (67.3)	Alogénico no. (%) 15 (32.6)	Total no. (%) 46
Régimen de acondicionamiento			
Mieloablato	30(96.7)	13(86.6)	43(93.4)
No mieloablato	1	0	1 (2.17)
Intensidad reducida	0	2(13.3)	2 (4.3)
Fuente de progenitores†			
Sangre periférica	28(90.3)	8(53.3)	36(78.2)
Médula ósea	2(6.4)	4(26.6)	6(13)
Médula ósea estimulada	0	1(6.6)	1(2.1)
Médula ósea y Sangre periférica	0	2(13.3)	2(4.3)
Mediana células CD34+ (x 10⁶)‡	5 (2.6-14)	3.8 (2.1-8)	4.5 (2.1-14)
Mediana de días de injerto¥			
Neutrófilos	11(9-27)	15.5 (11-22)	13 (9-27)
Plaquetas	15.5 (9-32)	15(7-25)	15 (7-32)
Medianas de días de hospitalización	27(16-88)	33(21-84)	29.5 (16-88)
Medianas de días de aislamiento	21 (0-42)	29 (13-71)	23 (0-71)
Soporte transfusional¶			
Concentrados eritrocitarios (rango)	2(0-12)	3(0-26)	2(0-26)
Aféresis plaquetaria (rango)	5(1-26)	5(2-74)	5(1-74)
Profilaxis antimicrobiana			
Quinolonas	17(54.8)	12(80)	29(63)
Aciclovir	28(90.3)	14(93.3)	42(91.3)
Azoles	26(83.8)	10(66.6)	36(78.2)
Otros	2(6.4)	6(40)	8(17.3)
Profilaxis Enfermedad injerto contra huésped			
Ciclosporina + Metotrexate	NA	5(33.3)	5(33.3)
Ciclosporina + Metotrexate + Micofenolato de mofetilo	NA	6(40)	6(40)
Otros	NA	4(26.6)	4(26.6)

†En este análisis se eliminó un paciente puesto que no se cuenta con expediente físico.

‡Se eliminaron cuatro pacientes puesto que no se registró en expediente cantidad de células infundidas.

¶ Dos pacientes eliminados ya que no cuenta con expediente físico.

¥ Para el análisis de injerto de neutrófilos se excluyeron 2 pacientes y para el injerto plaquetario 5 pacientes, las causas: falla de injerto (2), refractariedad plaquetaria (1), recaída de la enfermedad (1), y un paciente en quien no se logró documentar última transfusión para evaluar injerto de plaquetas.

NA. Denota no aplica.

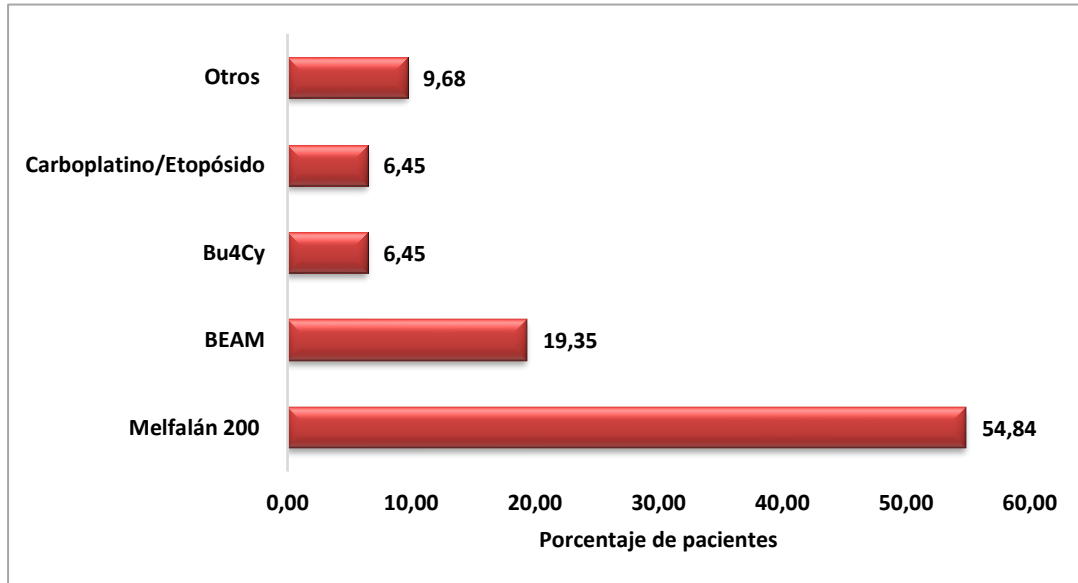


Figura 5. Esquemas de acondicionamiento utilizados en trasplante autólogos. Bu4CY Denota busulfán / ciclofosfamida, BEAM Carmustina, Etopósido, Citarabina y Melfalán.

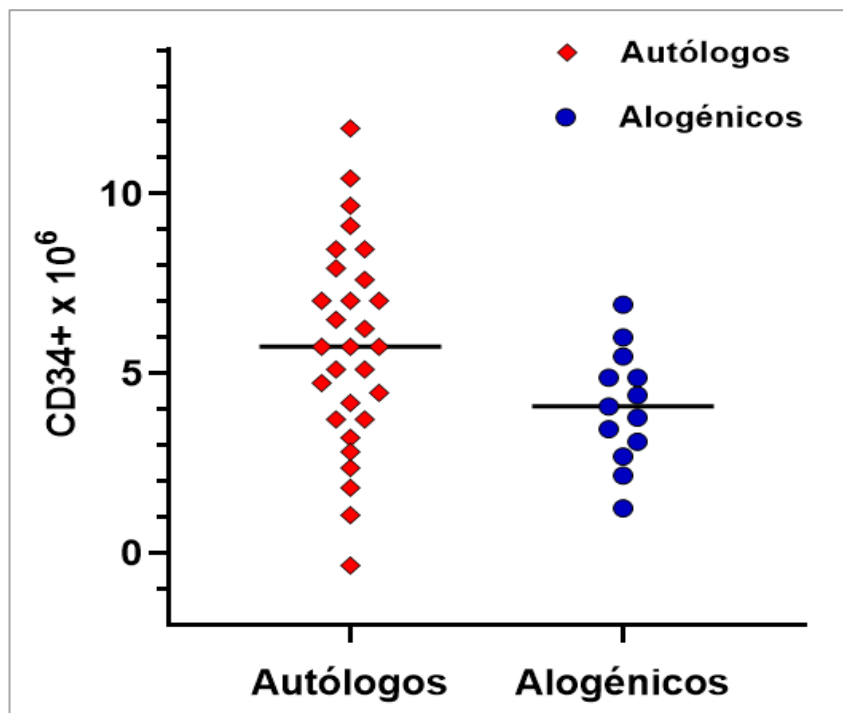


Figura 6. Mediana de células CD34+ infundidas de acuerdo a tipo de trasplante. Los mediana de CD34+ para los autólogos fue de 5×10^6 (rango, 2.6-14) mientras que para los alogénicos esta fue de 3.8×10^6 (rango, 2.1-8).

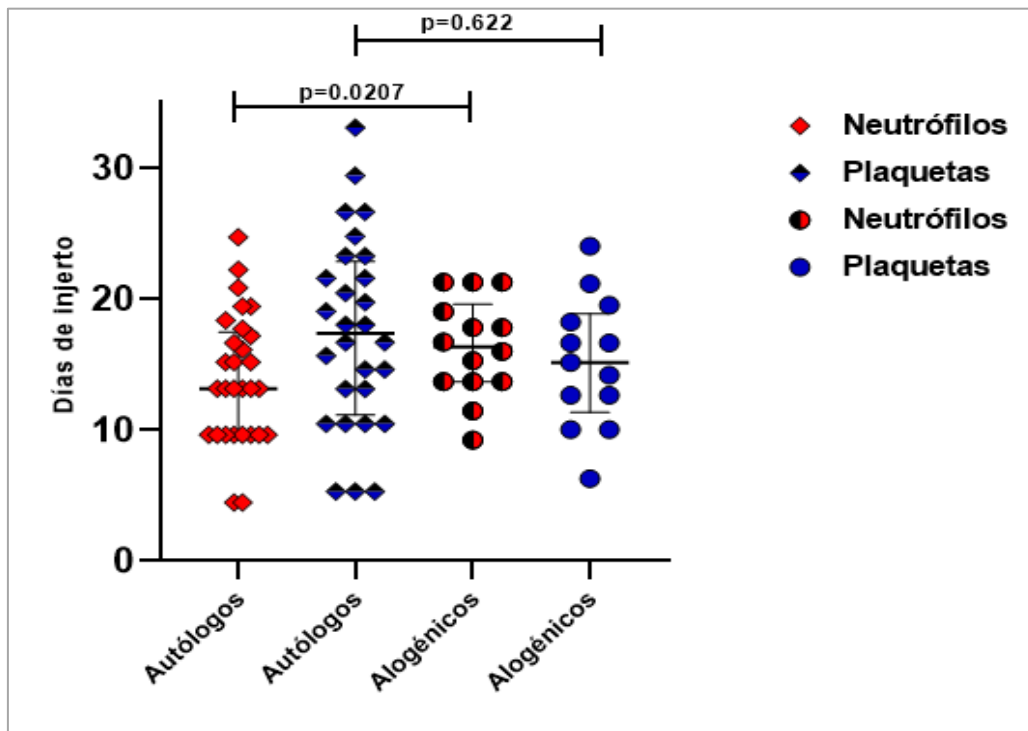


Figura 7. Mediana de días de injerto de neutrófilos y plaquetas por tipo de trasplante. La mediana de días de injerto de neutrófilos fue más temprana para los trasplantes autólogos con respecto a los alogénicos (rango, 11 vs 15.5 días; $p=0,0207$). Para el injerto plaquetario la recuperación fue similar entre autólogos y alogénicos (rango, 15.5 vs 15 días; $p=0.622$).

Medidas de soporte

Estancia hospitalaria y días de aislamiento:

La estancia hospitalaria y medidas de aislamiento son parte fundamental del resultando en trasplante. Del total de trasplantes realizados nuestra mediana de días de hospitalización fue de 29.5 días, con una estancia mínima de 18 días hasta lo casos más complicados que requirieron 88 días de hospitalización. Por tipo de trasplante, no hubo diferencias significativas en los días de hospitalización entre (rango, 27 vs 33 días; $p=0.06$); sin embargo para los días de aislamiento, la estancia para los trasplantes autólogos fue significativamente menor en comparación con los alogénicos (rango, 21 vs 29 días; $p=0.008$.) (Tabla 4.)

Requerimientos transfusionales:

El apoyo de banco de sangre es otro de los pilares fundamentales hasta el momento de la recuperación hematológica. De forma global el mayor requerimiento fue de plaquetas con una mediana de 5 aféresis (rango, 1-7) y 2 concentrados eritrocitarios (rango, 0-26) por paciente. No hubo diferencias significativas en cuanto a tipo de trasplante con una mediana de aféresis de

(rango,15.5 vs 15; $p= 0.45$) y una mediana de concentrados eritrocitarios de (rango,2 vs 3; $p=0.24$) (Figura 8).

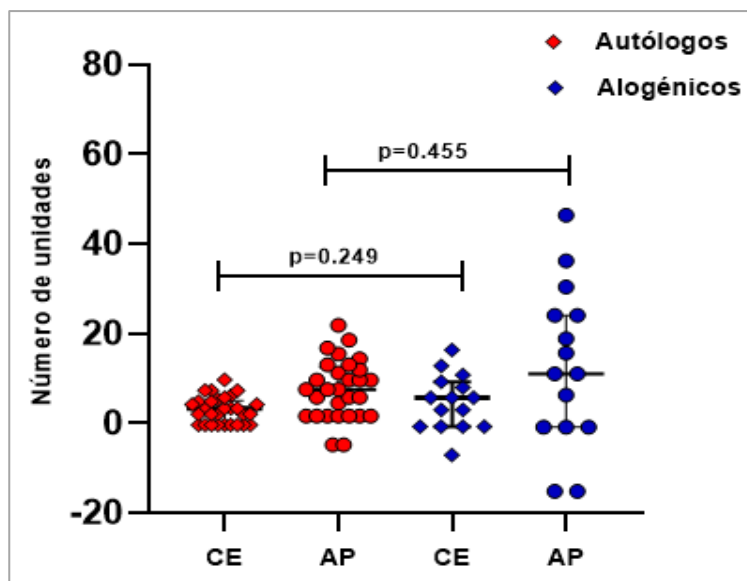


Figura 8. Requerimientos transfusionales por tipo de trasplante y componente administrado. CE Denota Concentrado eritrocitario. AP Aféresis plaquetaria. No hubo diferencias significativas en cuanto a tipo de trasplante con una mediana de aféresis de (rango,15.5 vs 15; $p= 0.45$) y una mediana de concentrados eritrocitarios de (rango,2 vs 3; $p=0.24$).

Profilaxis antimicrobiana:

La vulnerabilidad de los pacientes trasplantados a infecciones de cualquier índole exige el uso de fármacos que brinden protección hasta la completa recuperación cuantitativa y posteriormente cualitativa del sistema inmune. El 100% de nuestros pacientes recibió algún tipo de profilaxis, de ellos los antivirales y antifúngicos fueron los más utilizados en un 91.3% y 78.2% respectivamente, de los antibióticos las quinolonas fueron prescritas en el 68% de los pacientes, de los cuales el mayor porcentaje se indicó en trasplantes alogénicos (80%) (Tabla 4).

Profilaxis enfermedad injerto contra huésped:

Rubro específico y fundamental para prevención de una de las principales complicaciones en trasplantes alogénicos. Se encontraron 4 esquemas distintos utilizados como profilaxis, de estos el principalmente utilizado fue un triple fármaco (Ciclosporina + Metotrexato + Micofenolato de mofetilo) en el 40%, seguido de doble fármaco (Ciclosporina A + Metotrexato) en un 33.3%.

Complicaciones relacionadas al trasplante:

Mucositis:

Dentro de las complicaciones tempranas, la mucositis tanto orofaríngea como gastrointestinal fue la principalmente implicada en un 95.6% de los pacientes, afectado al 100% de los trasplantes alogénicos y al 90.3% de los autólogos, sin embargo el grado de severidad de la misma fue leve en la gran mayoría de los pacientes GI-II en 54.8% autólogos y 60% alogénicos).

Toxicidad sistémica asociada a régimen de acondicionamiento:

En cuanto a las toxicidades sistémicas fueron 3 las principalmente presentadas por nuestros pacientes. De estas, la principal en frecuencia fue la toxicidad gastrointestinal con un 80.4% de los pacientes, siendo la diarrea la manifestación principal en 86.4%, seguida de toxicidad hepática asociada a fármacos en el 29.7% y solo un 5.4% desarrolló de síndrome de oclusión sinusoidal. Por su parte la toxicidad renal se presentó en el 15.2% en forma de nefritis intersticial asociada a fármacos, siendo más prevalente en los trasplantes alogénicos 20% (Tabla 5). La cistitis hemorrágica, no considerada propiamente toxicidad renal, pero íntimamente relacionada con el régimen de acondicionamiento fue presentada en el 8.6% de nuestros pacientes, de los cuales el 100% había recibido acondicionamiento mieloablativo, de estos 75% a base de ciclofosfamida o ifosfamida y el 25% restante a base de melfalán.

Los episodios de sangrado o trombosis fueron la siguiente complicación en frecuencia con un 6.5% del total de pacientes, de estos el sangrado se presentó en dos pacientes en forma de hematoma esplénico y hemorragia intraparenquimatosa respectivamente, mientras que solo un paciente presentó un episodio de trombosis con afección a vena yugular interna.

Enfermedad injerto contra huésped aguda:

Respecto a las complicaciones propias de los trasplantes alogénicos, la enfermedad injerto contra huésped aguda se desarrolló durante la estancia intrahospitalaria del 46.6% de los pacientes, siendo la afección cutánea la de mayor frecuencia con un 40%, seguida involucro hepático en el 33.3% y gastrointestinal en el 13.3%

Falla de injerto:

La falla de injerto se presentó en el 6.52% de los pacientes, dos pacientes en el grupo de autólogos y un paciente en el grupo de alogénicos. Únicamente dos pacientes requirieron reinfusión de progenitores hematopoyéticos posterior a lo cual lograron el injerto.

Tabla 5. Complicaciones relacionadas al trasplante			
Complicación	Autólogo no. (%)	Alogénico no. (%)	Total n(%)
Mucositis	28 (90.3)	15(100)	44 (95.6)
Grado I-II	17 (54.8)	9(60)	26 (56.5)
Grado III-IV	11 (35.4)	6(40)	17 (36.9)
Cistitis hemorrágica	3 (9.6)	1(6.6)	4(8.6)
EICH agudo intrahospitalario		7(46.6)	7(46.6)
Piel	NA	6(40)	6(40)
Hígado	NA	5(33.3)	5(33.3)
Gastrointestinal	NA	2(13.3)	2(13.3)
Toxicidad asociada al acondicionamiento	28(90.3)	12(80)	40(86.9)
Pulmonar	0	1(20)	1 (2.1)
Renal	3 (9.6)	3(20)	7 (15.2)
Gastrointestinal	26 (83.8)	11(73.3)	37 (80.4)
Diarrea	25 (96.1)	8(72.7)	32 (86.4)
Síndrome oclusión sinusoidal	0	2(18.1)	2 (5.4)
Toxicidad hepática	5 (19.2)	6(54.5)	11 (29.7)
Sangrado o trombosis	2 (6.4)	1(6.6)	3 (6.5)
Falla de injerto	2 (6.6)	1 (6.6)	3 (6.52)

Complicaciones infecciosas

Representan la principal causa de mortalidad relacionada a trasplante, en nuestro análisis nos enfocamos específicamente en el periodo pre-injerto.

Del total de nuestros pacientes el 71.7% presentó al menos un episodio de neutropenia febril como complicación infecciosa, el 36.9% curso con clínica sugestiva de infección y del 52.1% se tuvo algún aislamiento microbiológico, estos últimos aún sin pico febril asociado. (Tabla 6)

Por tipo de trasplante el 67.7% de los autólogos y el 80% de los alogénicos presentaron al menos un episodio de fiebre y neutropenia.

Fiebre y Neutropenia: Infección clínicamente documentada

El 48.4% tuvo un foco infeccioso clínicamente evidente, algunos pacientes presentaron más de un foco asociado y en 51.5% no pudo determinarse un sitio infeccioso. De los pacientes con foco evidente, el principal sitio fue gastrointestinal en un 56.2%, seguido de bacteriemia aislada en un 31.2%, respiratorio y piel y tejidos blandos con un 25% respectivamente y urinario con un 6.25%. (Tabla 6)

Por tipo de trasplante el 47% de los autólogos y el 50% de los alogénicos tenía un foco clínicamente evidente asociado al episodio de fiebre y neutropenia. Para ambos tipos, el foco reportado con mayor frecuencia fue el gastrointestinal con 50% y 66.6% respectivamente, seguido de bacteriemia aislada para los autólogos (40%) y respiratorio para los alogénicos (33.3).

Fiebre y Neutropenia: Infección microbiológicamente documentada

Del total de pacientes que presentaron neutropenia y fiebre, el 66.6% tuvo un aislamiento microbiológico en alguno de los cultivos tomados durante el episodio febril. En algunos casos el sitio de infección clínicamente evidente no coincidió con el microbiológicamente documentado y a la inversa.

El 77.2% de los aislamientos se documentaron por hemocultivo, el 40.9% por PCR gastrointestinal, 13.6% por cultivos de secreción de heridas, y el 9% por PCR para virus respiratorios, urocultivo o cultivo de punta de catéter. (Tabla 6)

Por tipo de trasplante, el sitio principal de aislamiento microbiológico fue hemocultivo en el 92.3% de los autólogos y en el 55.5% de los alogénicos,

Fiebre y Neutropenia: Microorganismos aislados

De los cultivos tomados durante los episodios de neutropenia febril se aislaron un total de 30 microorganismos de los cuales el 30% corresponde a bacterias (gram positivos 55.5% y gram negativos 44.4%), el 6.6% a virus y el 3.3% a hongos.

Resulta interesante que de acuerdo al tipo de trasplante, los aislamientos bacterianos fueron principalmente gram positivos para los autólogos (66%) y gram negativos para los alogénicos (66%). De estos el principal gram negativo identificado fue *E. coli*, seguido de *Pseudomonas aeruginosa* mientras que para los gram positivos los *Staphylococcus coagulans* negativos fueron los principalmente aislados, seguidos de *Enterococcus spp.* y *Streptococcus spp.*

Mortalidad global y mortalidad relacionada a trasplante.

Nuestra mortalidad global, independiente del tipo de trasplante, fue del 6.52%, del cual 2.17% corresponde a trasplantes autólogos y 4.35% a trasplantes alogénicos. De estos, es importante mencionar que la mortalidad relacionada a trasplante; aquella derivada de los efectos tóxicos del régimen de acondicionamiento o las relacionadas a las citopenias, fue del 4.35%. El 2.17% restante de la mortalidad global corresponde a muerte por recurrencia de enfermedad (Tabla 7). Dentro de las causas de muerte relacionadas al trasplante, las presentadas por nuestros pacientes fueron: falla de injerto y choque séptico por *C. Krusei* y falla de injerto con SIRA grave refractario secundario a hemorragia alveolar.

Tabla 6. Complicaciones infecciosas en el periodo pre-injerto.

Complicación	Autólogo no. (%)	Alogénico no. (%)	Total n(%)
Fiebre y neutropenia	21(67.7)	12(80)	33(71.7)
Clínicamente documentada †	10(47)	6(50)	16(48.4)
Respiratorio	2(20)	2(33.3)	4(25)
Urinario	1(10)	0(0)	1(6.25)
Gastrointestinal	5(50)	4(66.6)	9(56.2)
Piel y tejidos blandos	3(30)	1(16.6)	4(25)
Bacteriemia	4(40)	1(16.6)	5(31.2)
No definido	11(52.3)	6 (50)	17(51.5)
Microbiológicamente documentada ¥	13 (61.9)	9(75)	22 (66.6)
Hemocultivo	12 (92.3)	5 (55.5)	17 (77.2)
Urocultivo	0(0)	2(22.2)	2(9.0)
Cultivo de punta de catéter	2(15.3)	0(0)	2(9.0)
Secreción de herida	3(23)	0(0)	3(13.6)
PCR respiratorio	0(0)	2(22.2)	2(9.0)
PCR gastrointestinal	7(53.8)	2(22.2)	9(40.9)
Sin aislamiento microbiológico	8(38)	3(25)	11(33.3)
Total de Microorganismos aislados	19	11	30
Bacterias	18(94.7)	9(81.8)	27(90)
Gram negativos	6(33.3)	6(66.6)	12(44.4)
Gram positivos	12(66.6)	3(33.3)	15(55.5)
Virus	0(0)	2(18.1)	2(6.6)
Hongos	1(5.2)	0(0)	1(3.33)

Se analizaron únicamente los pacientes que presentaron fiebre y neutropenia severa en el periodo pre-injerto.

†Clínicamente documentada hace referencia a la presencia de fiebre asociada a un síntoma que puede ser documentado por el clínico.

¥Microbiológicamente documentada hace referencia a la presencia de fiebre sin foco clínico evidente pero que por cultivo de sitios habitualmente estériles se obtiene algún aislamiento microbiológico.

Tabla 7. Mortalidad intrahospitalaria

Mortalidad global intrahospitalaria	no. (%)
Autólogos	1 (2.17)
Alogénicos	2 (4.35)
Total	3(6.52)
Mortalidad relacionada a trasplante	
Autólogos	1 (2.17)
Alogénicos	1 (2.17)
Total	2 (4.35)

12. DISCUSIÓN

En este estudio reportamos nuestra experiencia como centro de trasplante desde Enero 2010 a Mayo 2019 con un total de 46 trasplantes de progenitores hematopoyéticos realizados, 31 autólogos y 15 alogénicos, con un crecimiento sostenido a partir de 2014 y con un predominio evidente en el número de trasplantes autólogos. Datos concordantes con los registros internacionales; en 2016 se reportaron al CIBMTR: 14,000 autólogos y 8556 alogénicos mientras que a nivel nacional se reportaron 419 autólogos y 254 alogénicos. El mayor crecimiento internacional y nacional en trasplante autólogo es reflejo de la extensión de indicaciones y la inclusión de pacientes mayores de 60 años que hoy en día tiene la oportunidad de recibir este tratamiento.

Dado que el 67.3% de nuestros trasplantes son autólogos resulta esperado que las principales indicaciones de trasplante en nuestro centro hayan sido mieloma múltiple y linfoma no Hodgkin (54.8 % y 25.8%). Por el contrario y al igual que en el resto del mundo el crecimiento en número del trasplante alogénico ha ido con mayor lentitud en comparación con lo mencionado para los autólogos. Hemos realizado un 32.6% de trasplantes alogénicos, cuya principal indicación por frecuencia fue leucemia linfoblástica aguda, neoplasia hematológica de alta incidencia en latino-américa, en contraste con la leucemia mieloide aguda, principal indicación para trasplante alogénico a nivel mundial.

Es interesante comentar que nuestro grupo de pacientes son en su mayoría jóvenes entre los 40 -60 años, con mínimas comorbilidades y con adecuadas respuestas de su enfermedad de base al momento del trasplante, factores que permiten un injerto exitoso con menores complicaciones y mortalidad asociadas a trasplante.

Centrándonos en el tema de las complicaciones, absolutamente todos nuestros pacientes presentaron alguna complicación asociada a trasplante, siendo por orden de frecuencia mucositis orofaríngea (grado I-II), toxicidad gastrointestinal asociada al esquema de acondicionamiento y por último complicaciones infecciosas en forma de fiebre y neutropenia. En cada una de ellas se ofrecieron medidas de profilaxis temprana y apoyo de soporte (apoyo nutrición parenteral, apoyo transfusional, uso de factores estimulantes de colonias) para acortar el tiempo y severidad de las mismas.

En cuanto a la mortalidad relacionada a trasplante, a nivel mundial se reportan tasas de mortalidad menores al 2% en autólogos y menores a 10% en alogénicos. En nuestro centro se registro una mortalidad global de 6.5%, de la cual únicamente el 4.35% fue relacionada a trasplante. Por tipo de trasplante la mortalidad fue similar 2.17% para autólogos y 2.17% para alogénicos. De las tres muertes que se presentaron durante la estancia intrahospitalaria, una de ellas fue consecuencia de actividad neoplásica de

enfermedad de base, las dos restantes fueron enteramente asociadas al trasplante puesto que presentaron falla de injerto con choque séptico por *C. Krusei* y SIRA grave refractario secundario a hemorragia alveolar.

Tomando en cuenta estas cifras parecería que nuestra mortalidad para trasplantes autólogos es ligeramente mayor respecto a la reportada, sin embargo debemos tomar los resultados con cautela, ya que nuestro grupo de pacientes es pequeño para ser comparados con los datos de los mayores centros nacionales e internacionales de trasplante; además nuestra actividad en el área se encuentra en crecimiento constante por lo que se espera que estas cifras puedan modificarse conforme se aumente el número de trasplantes realizados.

Resulta importante mencionar que una posible limitante en el acceso a trasplante no solo en nuestro centro, sino en otros centros públicos y privados a nivel nacional, es el acceso a la realización del mismo. Estamos trasplantando a una mínima cantidad de pacientes en comparación con el verdadero número que requiere esta terapia. No solo se trata de recursos económicos pues ya diversos centros con recursos limitados han analizado y difundido sus resultados y son similares con lo reportado en países desarrollados. El verdadero eje del problema tiene múltiples raíces, entre ellas la referencia tardía del paciente a un centro de trasplante, la creencia de que la mortalidad y complicaciones en trasplantes son mayores a la quimioterapia convencional, el poco altruismo en el área de donación de componentes sanguíneos (importante soporte posterior a la realización del trasplante), el desconocimiento y la falta de difusión sobre la donación de médula ósea a partir de sangre periférica que continúa retrasando la posibilidad de encontrar donantes compatibles no relacionados y por supuesto el pequeño número de centros formadores de especialistas en trasplante que se tienen en México.

Para finalizar, debemos comentar que una de las limitantes de nuestro trabajo es que solo evaluó mortalidad y complicaciones relacionadas a trasplante intrahospitalarias, a diferencia de la gran mayoría de estudios que analizan hasta 100 días posteriores al trasplante. Para nosotros resulta complejo el seguimiento del paciente posterior al egreso hospitalario, pues a diferencia de las instituciones públicas, en nuestro centro, tanto paciente como hematólogo pueden decidir continuar el seguimiento ambulatorio en otro Hospital lo que dificulta tener acceso a la información sobre posibles complicaciones más allá del alta.

En este momento se encuentra en marcha un segundo trabajo que analiza sobrevida libre de enfermedad y mortalidad global a 100 días y a un año, cuyos resultados brindaran mayor información a nuestro análisis.

13. CONCLUSIONES

El trasplante de progenitores hematopoyéticos está en constante crecimiento y se ha consolidado como opción de tratamiento en múltiples padecimientos hematológicos y no neoplásicos, con un incremento cada vez mayor en el número de indicaciones y aumento paulatino en la densidad de equipos de trasplante del país.

Nuestro centro reporta por primera vez su experiencia en el área, con resultados similares a lo reportado a nivel nacional e internacional, con una mortalidad global de 6.52%, de la cual únicamente el 4.35% fue relacionada a trasplante (2.17% para autólogos y 2.17% alogénicos).

Creemos que compartir nuestra experiencia es importante para nuestro crecimiento y autoevaluación como centro, así como para contribuir a la productividad nacional en el área de trasplante y favorecer nuestra mejora continua.

14. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.

1. De la Morena MT, Gatti RA. A History of Bone Marrow Transplantation. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2011;25(1):1-15. doi:10.1016/j.hoc.2010.11.001
2. Vusirikala M, Medicine I, Rounds G. Stem Cell Transplantation : Timeline and the future. 2014:1-17.
3. Juric MK, Ghimire S, Ogonek J, et al. Milestones of hematopoietic stem cell transplantation - From first human studies to current developments. *Front Immunol.* 2016;7(NOV):1-16. doi:10.3389/fimmu.2016.00470
4. Treleaven J. Introduction. *Hematop Stem Cell Transplant Clin Pract.* 2009:3-8. doi:10.1016/B978-0-443-10147-2.50005-9
5. Montgomery RA, Tatapudi VS, Leffell MS, Zachary AA. HLA in transplantation. *Nat Rev Nephrol.* 2018;14(9):558-570. doi:10.1038/s41581-018-0039-x
6. Ezzone SA. History of Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Semin Oncol Nurs.* 2009;25(2):95-99. doi:10.1016/j.soncn.2009.03.004
7. Henig I, Zuckerman T. Hematopoietic Stem Cell Transplantation—50 Years of Evolution and Future Perspectives. *Rambam Maimonides Med J.* 2014;5(4):e0028. doi:10.5041/RMMJ.10162
8. Report A. 2017 WBMT. 2017.
9. Niederwieser D, Baldomero H, Szer J, et al. survey. 2017;51(6):778-785. doi:10.1038/bmt.2016.18.Hematopoietic
10. Jaimovich G, Martinez Rolon J, Baldomero H, et al. Latin America: The next region for haematopoietic transplant progress. *Bone Marrow Transplant.* 2017;52(5):671-677. doi:10.1038/bmt.2016.361
11. Sotomayor C, Seber A, Bonfim C, et al. Formación en trasplante de células progenitoras hematopoyéticas en América Latina : estado actual . Grupo Latinoamericano de Trasplante de Médula Ósea (LABMT) Training in Hematopoietic Stem Cell Transplant in Latin America : Current Situation . *Latin Am. Rev Hematol.* 2014;(15):37-42.
12. León-Rodríguez E. El trasplante de células progenitoras hematopoyéticas: Un largo camino, desde modelos animales hasta constituir un tratamiento estándar en humanos. *Rev Investig Clin.* 2005;57(2):129-131.
13. Schulz C, Von Andrian UH, Massberg S. Hematopoietic stem and progenitor cells: Their mobilization and homing to bone marrow and peripheral tissue. *Immunol Res.* 2009;44(1-3):160-168. doi:10.1007/s12026-009-8109-6
14. Majhail NS, Farnia SH, Carpenter PA, et al. Indications for Autologous and Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation: Guidelines from the American Society for Blood and Marrow Transplantation. *Biol Blood*

- Marrow Transplant.* 2015;21(11):1863-1869.
doi:10.1016/j.bbmt.2015.07.032
15. Limon flores JA. Transpante De Celulas Hematopoyeticas Cancer Infantil. 2018;19(2):101-104.
 16. Ruiz C, Ruizarguelles A, Puebla LC De, Ruiz C. El programa de trasplantes de la Clínica Ruiz de Puebla : a 25 años de su creación The transplant program at Clinica Ruiz of Puebla : 25 years after its creation . 2018;19(August):141-152.
 17. Esiasvili N, Pulsipher MA. Hematopoietic stem cell transplantation. *Pediatr Oncol.* 2018;(9783319435442):301-311. doi:10.1007/978-3-319-43545-9_14
 18. Körbling M, Freireich EJ. Twenty-five years of peripheral blood stem cell transplantation. *Blood.* 2011;117(24):6411-6416. doi:10.1182/blood-2010-12-322214
 19. Panch SR, Szymanski J, Savani BN, Stroncek DF. Sources of Hematopoietic Stem and Progenitor Cells and Methods to Optimize Yields for Clinical Cell Therapy. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2017;23(8):1241-1249. doi:10.1016/j.bbmt.2017.05.003
 20. Copelan EA. Hematopoietic Stem-Cell Transplantation. 2006:1813-1826.
 21. Jethava YS, Sica S, Savani B, et al. Conditioning regimens for allogeneic hematopoietic stem cell transplants in acute myeloid leukemia. *Bone Marrow Transplant.* 2017;52(11):1504-1511. doi:10.1038/bmt.2017.83
 22. Gyurkocza B, Sandmaier BM. Conditioning regimens for hematopoietic cell transplantation: One size does not fit all. *Blood.* 2014;124(3):344-353. doi:10.1182/blood-2014-02-514778
 23. Passweg JR, Halter J, Bucher C, et al. Hematopoietic stem cell transplantation: A review and recommendations for follow-up care for the general practitioner. *Swiss Med Wkly.* 2012;142(October):1-15. doi:10.4414/smw.2012.13696
 24. P. S. Mucositis associated with stem cell transplantation: Current status and innovative approaches to management. *Bone Marrow Transplant.* 2001;27(SUPPL. 2):S3-S11. doi:10.1038/sj.bmt.1702863
 25. Bliiblioteca Virtual en Salud. 9 Grado de Mucositis Oral [Internet]. 5 edición. Maryland - EE.UU: NIH; 2017 [citado el 06 de abril del 2019]. 33 p. Disponible en: URL del libro. 2017. https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/ctcae_v5_quick_reference_8.5x11.pdf.
 26. Ozdemir ZN, Civriz Bozdağ S. Graft failure after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Transfus Apher Sci.* 2018;57(2):163-167. doi:10.1016/j.transci.2018.04.014
 27. DEMIRER T. Non-Infectious Early Complications of Allogeneic Stem Cell Transplantations. *Int J Hematol Oncol.* 2018;26(4):239-250.

doi:10.4999/uhod.161302

28. Schmitz N, Lenz G, Stelljes M. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for T-cell lymphomas. *Blood*. 2018;132(3):245-253. doi:10.1182/blood-2018-01-791335
29. Einsele H, Gress R, Sepkowitz K, Storek J, Wingard JR. Guidelines for Preventing Infectious Complications among Hematopoietic Cell Transplant Recipients: A Global Perspective. 2011;15(10):1143-1238. doi:10.1016/j.bbmt.2009.06.019.Guidelines
30. Yoo JH, Lee DG, Choi SM, et al. Infectious complications and outcomes after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in Korea. *Bone Marrow Transplant*. 2004;34(6):497-504. doi:10.1038/sj.bmt.1704636
31. Mohty M, Malard F, Abecassis M, et al. Sinusoidal obstruction syndrome/veno-occlusive disease: Current situation and perspectives - A position statement from the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Bone Marrow Transplant*. 2015;50(6):781-789. doi:10.1038/bmt.2015.52
32. Chao N. How I treat sinusoidal obstruction syndrome. *Blood*. 2014;123(26):4023-4026. doi:10.1182/blood-2014-03-551630
33. Diab M, ZazaDitYafawi J, Soubani AO. Major pulmonary complications after hematopoietic stem cell transplant. *Exp Clin Transplant*. 2016;14(3):259-270. doi:10.6002/ect.2015.0275