

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

---



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

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
DELEGACIÓN SUR DEL DISTRITO FEDERAL  
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI  
“DR. BERNARDO SEPÚLVEDA”**

**SOBREVIDA DE LOS PACIENTES CON LEUCEMIA AGUDA, TRASPLANTADOS  
DE CELULAS PROGENITORAS HEMATOPOYÉTICAS CON DONADOR  
IDÉNTICO Y HAPLOIDÉNTICO  
EN EL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DEL CMN SIGLO XXI**

**TESIS  
PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA ESPECIALIDAD DE HEMATOLOGÍA**

**PRESENTA:  
DRA. ADRIANA GUADALUPE GARCÍA GONZÁLEZ**

**TUTOR PRINCIPAL:  
DR. MARCO ALEJANDRO JIMÉNEZ OCHOA**

**CO-TUTORES:  
DRA. MARTHA LETICIA GONZÁLEZ BAUTISTA  
DRA. MARÍA MARGARITA CONTRERAS SERRATOS**



**CD. MX. 2023**



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.



**M. EN C VICTORIA MENDOZA ZUBIETA**  
JEFA DE LA DIVISIÓN DE EDUCACIÓN EN SALUD  
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SXXI



**MARÍA MARGARITA CONTRERAS SERRATOS**  
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN HEMATOLOGÍA



**M. EN C. MARCO ALEJANDRO JIMÉNEZ OCHOA**  
TUTOR PRINCIPAL  
MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE HEMATOLOGÍA UNIDAD DE  
TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS  
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SXXI

UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES  
CENTRO MEDICO NACIONAL S. XXI  
"DR. BERNARDO SEPULVEDA"  
IMSS 16 FEB 2023 IMSS  
DIRECCION DE EDUCACION  
E INVESTIGACION EN SALUD



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



**Dictamen de Aprobado**

Comité Local de Investigación en Salud 3601

HOSPITAL DE ESPECIALIDADES Dr. BERNARDO SEPULVEDA GUTIÉRREZ, CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

Registro COFEPRIS 17 CI 09 015 034

Registro CONBIOÉTICA CONBIOÉTICA 09 CEI 023 2017082

FECHA: **Miércoles, 18 de enero de 2023**

**M.C. Marco Alejandro Jiménez Ochoa**

**PRESENTE**

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **SOBREVIDA DE LOS PACIENTES CON LEUCEMIA AGUDA, TRASPLANTADOS DE CELULAS PROGENITORAS HEMATOPOYETICAS CON DONADOR IDENTICO Y HAPLOIDENTICO EN EL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DEL CMN SIGLO XXI** que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A.P.R.O.B.A.D.O.**

Número de Registro Institucional

R-2023-3601-008

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año un informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requerirá solicitar la reaprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE

**Dr. José Luis Martínez Ordaz**

Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 3601

Proceder

**IMSS**

SECRETARÍA DE SALUD

## **AGRADECIMIENTOS**

A Dios por estar presente en mi vida, por permitirme realizar mi sueño profesional, por sostenerme en todo momento, por su guía y amor.

A mi padre quien me enseñó que el amor trasciende más allá de la vida, por ser mi ángel y por iluminarme desde el cielo donde sigue brillando con toda su luz.

A mi madre, quien con su amor incondicional, paciencia y esfuerzo me ha permitido llegar a cumplir hoy un sueño más, gracias por inculcar en mí el ejemplo de amor y valentía, te amo ma.

A mis hermanos Omar y Estela por su cariño, apoyo incondicional, cuidado y ejemplo durante todo este proceso, por estar conmigo en todo momento y confiar en mí, los amo y admiro.

A mis cuñados y sobrinos que son inspiración para mí y motivo de alegría.

A toda mi familia porque con sus oraciones, consejos y palabras de aliento hicieron de mí una mejor persona, me acompañan en todas mis metas.

A esa persona especial por la que vale la pena seguir mejorando, las alturas nos esperan.

De manera especial a mi tutor de tesis, por haberme guiado, no solo en la elaboración de este trabajo de titulación, sino a lo largo de mi formación como hematóloga.

Al Hospital de Especialidades CMN Siglo XXI, por haberme brindado tantas oportunidades y enriquecerme en conocimiento.

## **DEDICADO A:**

A mis padres por ser mi guía y fortaleza en todo momento, gracias por todo su amor.

A todos mis pacientes, por su gran fortaleza, gracias por recordarme el verdadero sentido de la vida.

<b>1. DATOS DEL ALUMNO</b>	
APELLIDO PATERNO APELLIDO MATERNO NOMBRE TELÉFONO UNIVERSIDAD FACULTAD O ESCUELA CARRERA/ESPECIALIDAD NO. DE CUENTA CORREO ELECTRÓNICO	GARCÍA GONZÁLEZ ADRIANA GUADALUPE 9631201110 UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO Facultad de Medicina Hematología 519217414 adrigarglez@hotmail.com
<b>2. DATOS DE LOS TUTORES</b>	
TUTOR PRINCIPAL:	<b>DR. MARCO ALEJANDRO JIMÉNEZ OCHOA.</b> Especialista en Hematología. Adscrito al servicio de hematología en la UTCPH del Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez” del Centro Médico Nacional Siglo XXI del Instituto Mexicano del Seguro Social. Teléfono 33 1280 8042 Correo Electrónico: <a href="mailto:mark2145@hotmail.com">mark2145@hotmail.com</a>
CO-AUTORES:	<b>DRA. MARTHA LETICIA GONZÁLEZ BAUTISTA.</b> Especialista en Hematología. Médico adscrito de trasplante de progenitores hematopoyéticos del Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez” del Centro Médico Nacional Siglo XXI, del Instituto Mexicano del Seguro Social Teléfono 55 3954 8133 Correo Electrónico: <a href="mailto:marlet@hotmail.com">marlet@hotmail.com</a>  <b>Dra. María Margarita Contreras Serratos.</b> Médico Especialista en Hematología. Encargada de la Unidad de trasplante de progenitores hematopoyéticos del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI, del Instituto Mexicano del Seguro Social Teléfono 55 3711 3700 Correo Electrónico <a href="mailto:mmargacs@hotmail.com">mmargacs@hotmail.com</a>
<b>3. DATOS DE LA TESIS</b>	
TÍTULO	<b>SOBREVIDA DE LOS PACIENTES CON LEUCEMIA AGUDA, TRASPLANTADOS DE CELULAS PROGENITORAS HEMATOPOYETICAS CON DONADOR IDENTICO Y HAPLOIDENTICO EN EL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DEL CMN SIGLO XXI</b>

NO. DE PÁGINAS AÑO NÚMERO DE REGISTRO	<b>63</b> 2023 R-2023-3601-008

## INDICE

1.	Índice.....	7
2.	Abreviaturas .....	8
3.	Identificación de los investigadores.....	10
4.	Resumen .....	11
5.	Marco teórico.....	13
7.	Planteamiento del problema .....	28
8.	Pregunta de investigación .....	29
9.	Justificación.....	29
10.	Hipótesis.....	30
11.	Objetivos.....	30
12.	Materiales y métodos.....	31
13.	Resultados.....	42
14.	Discusión.....	49
15.	Conclusiones.....	54
16.	Bibliografía.....	55
17.	Anexos.....	61



## ABREVIATURAS

AIR	Acondicionamiento de intensidad reducida
AMA	Acondicionamiento mieloablativo
CMN	Centro Médico Nacional
CPH	Células Progenitoras Hematopoyéticas
dl	Decilitro
EICH	Enfermedad del injerto en contra del huésped
EICL	Enfermedad del injerto en contra leucemia
EMR	Enfermedad residual medible
FEG	Factor estimulante de granulocitos
gr	gramos
HLA	Antígeno Leucocitario Humano
HSCT	Trasplante de células madre hematopoyéticas haploidénticas
IBMTR	Registro internacional de trasplante de médula ósea
ICT	Irradiación corporal total
Ig	Inmunoglobulina
IL	Interleucina
IMSS	Instituto Mexicano del Seguro Social
Kg	Kilogramo
L	Litro
min	Minuto
MSR	Mortalidad sin recaída
ml	Mililitro
NIH	Instituto Nacional de Salud
PH	Progenitores hematopoyéticos
TCPH	Trasplante de progenitores hematopoyéticos
TCPalo	Trasplante de progenitores hematopoyéticos alogénico
TPH	Trasplante de progenitores hematopoyéticos
UMAЕ	Unidad médica de alta especialidad
UTCPH	Unidad de trasplante de progenitores hematopoyéticos

SLE	Sobrevida libre de enfermedad
SG	Sobrevida global

## DESCRIPCIÓN DE INVESTIGADORES

### Tutores:

**Dr. Marco Alejandro Jiménez Ochoa.** Médico Especialista en Hematología. Adiestramiento en TPH en el Hospital Universitario Politécnico La Fe, Valencia, España. Maestría en Ciencias en investigación clínica experimental en salud con campo disciplinario en farmacología clínica por la Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM). Estudiante del Doctorado en Ciencias por la UNAM. Adscrito al servicio de hematología en la UTCPH del Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez” del Centro Médico Nacional Siglo XXI del Instituto Mexicano del Seguro Social.

Correo Electrónico: [mark2145@hotmail.com](mailto:mark2145@hotmail.com)

Teléfono 33 1280 8042

**Dra. Martha Leticia González Bautista.** Médico Especialista en Hematología. Adiestramiento en TPH en CMN SXXI IMSS HE. Médico adscrito de trasplante de progenitores hematopoyéticos del Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez” del Centro Médico Nacional Siglo XXI, del Instituto Mexicano del Seguro Social.

Correo Electrónico: [marlet@hotmail.com](mailto:marlet@hotmail.com)

Teléfono 55 3954 8133

**Dra. María Margarita Contreras Serratos.** Médico Especialista en Hematología. Maestría en Ciencias por el Instituto Politécnico Nacional. Adiestramiento en TPH en el Hospital Saint Louis, en París, Francia. Profesora titular de la especialidad de Hematología. Encargada de la Unidad de trasplante de progenitores hematopoyéticos del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI, del Instituto Mexicano del Seguro Social.

Correo Electrónico [mmargacs@hotmail.com](mailto:mmargacs@hotmail.com)

Teléfono 55 3711 3700

### Alumno:

**Dra. Adriana Guadalupe García González.** Médico Residente de Hematología en Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez” del Centro Médico Nacional Siglo XXI del Instituto Mexicano del Seguro Social.

Correo electrónico: [adrigarglez@hotmail.com](mailto:adrigarglez@hotmail.com)

Teléfono: 9631201110

## **RESUMEN**

### **Antecedentes**

El trasplante de progenitores hematopoyéticos (TCPH) es un procedimiento médico altamente especializado y complejo. Es el tratamiento de elección de muchas enfermedades malignas y no malignas, congénitas y adquiridas del sistema hematopoyético. Recientemente, el trasplante ha evolucionado desde un procedimiento experimental hasta volverse un tratamiento estandarizado en muchas enfermedades. Las células progenitoras hematopoyéticas actúan para rescatar la hematopoyesis luego de terapias mieloablativas y no mieloablativas. La mortalidad tóxica del trasplante alogénico de CPH es elevada y debida, fundamentalmente, a la inmunosupresión y a la Enfermedad Injerto contra Huésped (EICH), así como las recidivas de la enfermedad. Este tratamiento se realiza en la UMAE, Hospital de especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI, desde enero 2018 y es mandatorio caracterizar la población, así como la sobrevida de los pacientes llevados a este tratamiento, permitiendo así, realizar mejoras en los protocolos de acondicionamiento y seguimiento de estos pacientes.

### **Objetivo**

El objetivo primario es determinar la sobrevida global y libre de enfermedad en aquellos pacientes post-trasplantados con leucemia aguda (LA), en el servicio de hematología del Hospital de Especialidades CMN Siglo XXI diagnosticados durante enero del 2018 a enero del 2022. El objetivo secundario incluye el análisis de las causas de mortalidad y los datos epidemiológicos de estas poblaciones.

### **Material y métodos**

Se realizó un estudio retrospectivo, observacional, descriptivo y analítico, en el que se incluyeron aquellos pacientes mayores de 16 años diagnosticados con LA, desde enero del 2018 hasta Julio del 2022. Los datos fueron tomados de la base prospectiva del servicio de trasplante hematopoyético en el servicio de hematología del Hospital de Especialidades CMN Siglo XXI. Los resultados se presentan en forma

de estadística descriptiva con medidas de tendencia central y de dispersión. La estadística inferencial se muestra mediante análisis de sobrevida con curvas de KM con una prueba de Log-Rank. Para las variables de riesgo se utilizaron  $\chi^2$ , T de Student o Wilcoxon dependiendo de la distribución de probabilidades.

## **Resultados**

En nuestro estudio encontramos los siguientes resultados; en base a la edad, del total de pacientes pos TPH idéntico la mediana fue de 30 años, mientras que para los TPH haploidénticos fue de 27 años.

De acuerdo al tipo de leucemia, se obtuvo que la leucemia linfoblástica es la neoplasia que más frecuentemente se trasplanta en la población de interés, ya que 47 pacientes (73%) fueron trasplantados con este diagnóstico, mientras que del total de los pacientes, solo 17 de ellos (27%) fueron trasplantados con diagnóstico de leucemia mieloide aguda (LLA). Además de esto, podemos observar que la mitad de los pacientes con LLA contaron con donador idéntico y el otro 50% con donador haploidéntico, similar a lo reportado en literatura internacional.

Dentro de las complicaciones agudas post TPH, observamos que la Enfermedad del Injerto en Contra del huésped (EICH) agudo se presentó en 37% de los trasplantes idénticos. El EICH crónico, se presentó con mayor frecuencia en pacientes con TPH idéntico (48%), mientras que los pacientes con TCPH haploidéntico se presentó únicamente en el 8% de los pacientes.

Se realizó el análisis estadístico observando que la mediana de supervivencia global fue de 71% para los TPH haploidénticos mientras que para los idénticos fue de 67%. A su vez, la supervivencia libre de enfermedad fue de 82% para los TPH haploidénticos y de 78% para los idénticos; por lo tanto, se puede concluir que la sobrevida global, así como la sobrevida libre de enfermedad es similar en donantes idénticos como haploidénticos.

## **Conclusión**

En nuestro estudio se observa que la sobrevida global y la sobrevida libre de enfermedad en los pacientes sometidos a trasplante alogénico con donador idéntico

y haploidéntico en el Hospital de Especialidades del CMN Siglo XXI es similar para ambas modalidades de trasplante. Lo anterior abre una oportunidad de tratamiento con fines curativos para los pacientes con leucemias agudas de alto riesgo. En este estudio se observó que el EICH agudo fue más frecuente en el TPH haploidéntico, sugiriendo que debemos mejorar las terapias inmunosupresoras para para estos pacientes que al ser enfermedades muy agresivas, la recaída sigue siendo la principal causa de mortalidad.

Adicionalmente, estos resultados servirán para realizar mejoras en los protocolos de trasplante de médula ósea así como desarrollar e implementar estrategias que permitan contrarrestar las complicaciones derivadas de éste procedimiento. Sin duda, el contar con estas modificaciones resultaría en una mejora significativa para el tratamiento de pacientes que padecen este tipo de enfermedades altamente agresivas.

## **MARCO TEÓRICO**

### **Definición del TCPH**

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

El trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH) es un procedimiento curativo, que tiene la finalidad de sustituir el sistema hematopoyético de un enfermo con el de un donador sano histocompatible, para curar un cáncer o corregir defectos en la producción de células sanguíneas, inmunodeficiencias, y toxicidad ante altas dosis de quimioterapia; además, tiene un efecto inmunomodulador que favorece la curación de neoplasias. Inicialmente el trasplante era considerado como un tratamiento de rescate para enfermedades primarias medulares, pero, recientemente se ha descrito como un abordaje válido de ingeniería celular para tumores sólidos, hemoglobinopatías, enfermedades autoinmunes, desórdenes

hereditarios del metabolismo, desórdenes de histiocitos y otros trastornos no malignos. <sup>3,4</sup>

### **Caracterización de las CPH**

Las células progenitoras hematopoyéticas (CPH) se localizan en la médula ósea, y corresponden al 0.01% de la población habitual y son las responsables de perpetuar el sistema sanguíneo humano. Las CPH se definen como células indiferenciadas capaces de dividirse por períodos indefinidos, tienen 3 características principales: autorrenovación, diferenciación y proliferación. En el momento del nacimiento, están presentes en el cordón umbilical. <sup>5-6</sup>

El uso de ensayos funcionales en conjunto con la caracterización fenotípica por citometría de flujo usando anticuerpos monoclonales ha permitido distinguir los distintos tipos de CPH; teniendo como principal marcador la proteína CD34. <sup>7</sup>

Las CPH tienen estrecha relación con el microambiente extracelular, conocido como nicho, que es responsable de la señalización mediante citocinas o receptores, que indican: quiescencia, autorrenovación, proliferación y diferenciación de las células de acuerdo a las necesidades fisiológicas. Hay dos tipos de nichos, el trabecular, donde se encuentran las células en estado inactivo o de autorrenovación, y el nicho endotelial en el cual se lleva a cabo la maduración y proliferación. <sup>6</sup>

### **Clasificación del TCPH**

Existen las siguientes categorías dependiendo del donador de CPH:

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

El origen de las CPH, está decidido básicamente tanto en la disponibilidad del donador, así como la enfermedad por la que el paciente es trasplantado. Aunque el

donador ideal en enfermedades malignas es alogénico relacionado, por presentar menor enfermedad injerto contra huésped (EICH) tiene la desventaja de que sólo el 25% de los pacientes tienen acceso a esta fuente debido a la compatibilidad de HLA. Los donadores singénicos están disponibles en menos del 1% de los casos. Por su parte, la posibilidad de encontrar un donador no relacionado, en registro de voluntarios sanos o en bancos de cordón es aproximadamente de 30-40%.<sup>8</sup>

Según la fuente de recolección de las CPH, los trasplantes pueden ser clasificados en:

- Médula ósea.
- Recolección de sangre periférica.
- Sangre de cordón umbilical.<sup>7</sup>

### **Acondicionamiento, clasificación y principios fisiológicos**

La combinación de agentes químicos o físicos aplicados previo al TCPH son conocidas como régimen de acondicionamiento. Los objetivos del acondicionamiento son tres:

1. Creación de espacio.
2. Inmunosupresión.
3. Reducción de la carga tumoral.<sup>9,10</sup>

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

- Acondicionamiento mieloablatoivo. Es aquel que utiliza dosis de alquilantes o radioterapia que no permiten recuperación autóloga de la hematopoyesis del hospedero. Indispensablemente necesitará la infusión de CPH de un donador para prevenir la muerte relacionada con aplasia medular. De manera estándar los regímenes más frecuentes serían BUCY2 (busulfán con ciclofosfamida, en su segunda versión con ajuste de ciclofosfamida) y TBI-CY (Irradiación corporal total con ciclofosfamida).



- Acondicionamiento no mieloablato. Es aquel que provocará depleción del sistema inmune, no necesariamente se la requiere infusión de CPH para lograr recuperación medular, sin embargo, la inmunosupresión será suficiente para lograr el injerto de las CPH del donador en el hospedero. Ejemplos frecuentes son esquemas de globulina anti-timocito, fludarabina o irradiación corporal total solos, para patologías neoplásicas de lento crecimiento o no neoplásicas.

- Acondicionamiento intensidad reducida. Cualquier régimen que no cumple los criterios anteriores se denomina intensidad reducida; es decir, de intensidad y tiempo de recuperación variable y de acuerdo a las dosis usadas de medicamentos puede o no requerirse la infusión de CPH como rescate. Tienen su utilidad en pacientes con mayor edad o comorbilidad en los cuales un esquema mieloablato tendría mayores riesgos que beneficios.<sup>9,10,11</sup>

### **Definición de leucemia aguda**

La leucemia aguda es una proliferación clonal maligna de células hematopoyéticas inmaduras, que puede afectar la médula ósea, sangre periférica u otros tejidos. Estos precursores inmaduros tienen capacidad de replicación, pero no de diferenciación hacia células hematopoyéticas maduras, por lo que su acumulación provoca insuficiencia medular y las consecuencias clínicas que de ello se derivan.<sup>2</sup> El diagnóstico se basa en la observación de blastos a nivel medular o en sangre periférica que iguale o supere el 20%, según las recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS).<sup>12</sup>

### **Epidemiología de leucemia aguda**

En México, el Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas, reporta una incidencia anual de leucemia aguda en la población general de 2 por cada 100, 000 habitantes, para la LLA de 1.3 por cada 100, 000 habitantes por año y para la LMA de 0.7 por cada 100, 000 habitantes por año. En México durante 2017, de cada 100 egresos hospitalarios por cáncer (tumores malignos), en la población de 0 a 19 años de edad, 73 son en tejidos linfoides, hematopoyéticos o tejidos relacionados. Como parte de esta clasificación se encuentra la leucemia linfoide que, por sí sola,

representa 61% (24 851) del total de egresos por cáncer (40 679) en este grupo de población.<sup>13</sup>

Los mejores resultados se han observado en pacientes que recibieron aloinjertos provenientes de hermanos HLA idénticos.<sup>2</sup> Sin embargo, los resultados clínicos del trasplante dependen de una serie de factores como el tipo de trasplante, el nivel de histocompatibilidad, el tipo de enfermedad primaria, la edad y salud general del receptor, características específicas del donador, el tipo y dosis de quimioterapia o radioterapia recibidas previo al trasplante, y las complicaciones presentadas.<sup>2,3</sup>

Entre las dificultades más importantes del trasplante de médula ósea alogénico está la de encontrar donantes compatibles. La posibilidad de encontrar un hermano HLA 100% compatible es del 25%. Cuando esto no es posible se deben buscar donantes alternativos, ya sea voluntarios adultos no relacionados pero 100% compatibles, sangre de cordón umbilical compatible o donantes parcialmente compatibles (haploidéntico).<sup>2</sup> La posibilidad de encontrar un donante HLA idéntico no relacionado varía del 60-70% para la población caucásica a menos del 10% en el caso de las minorías étnicas; el proceso de búsqueda y preparación de un donante no relacionado puede llevar alrededor de cuatro meses, haciendo esta opción menos probable para los pacientes que requieren un trasplante urgente; además, el trasplante de donante no relacionado se asocia a una alta mortalidad y morbilidad.<sup>2</sup>

### **Factores que impactan en la sobrevida de los pacientes post TCPH**

En una cohorte de 10632 sobrevivientes de TCPH, el trasplante alogénico de células hematopoyéticas es curativo, sin embargo se asocia con complicaciones potencialmente mortales. La mayoría de las muertes después del TCPH ocurren dentro de los primeros 2 años como resultado de una recaída, enfermedad de injerto contra huésped (EICH) aguda o crónica, infección u otras toxicidades agudas o subagudas del TCPH. La muerte más allá de los 2 años es infrecuente. Estos datos indican que las perspectivas de supervivencia a largo plazo son excelentes, ya que entre el 80 % y el 92 % de los supervivientes a 2 años sobreviven 10 años después del TCPH. Varios estudios han abordado el tema de las tasas de mortalidad relativas después de un TCH alogénico en comparación con las normas poblacionales

esperadas.<sup>14</sup> A medida que los pacientes sobreviven más tiempo después del trasplante, los riesgos de mortalidad continúan disminuyendo con el tiempo y eventualmente pueden alcanzar los de la población general.<sup>14,15</sup>

El hallazgo de más muertes tardías en pacientes de los Estados Unidos que se sometieron a un trasplante por LMA en comparación con pacientes de otras regiones que se sometieron a un trasplante impulsó el análisis de los trasplantes realizados en los Estados Unidos, Canadá y Europa. Hubo una mayor proporción de pacientes en Europa y Canadá que se sometieron a un trasplante en las primeras etapas de la enfermedad, el intervalo desde el diagnóstico hasta el trasplante fue más corto y una mayor proporción de pacientes tenían hermanos donantes (en lugar de donantes no emparentados). Estas diferencias en la selección de pacientes indican que los pacientes de los Estados Unidos tenían un mayor riesgo de fracaso. Por lo tanto, la selección de pacientes parece explicar gran parte de las diferencias geográficas.<sup>16</sup>

La recaída tardía fue la principal causa de muerte entre los pacientes que se sometieron a un trasplante por cáncer (27 % a 42 % de todas las muertes), un hallazgo similar en otras series de HCT. También se ha demostrado que la recaída es un problema importante a largo plazo para los sobrevivientes de cáncer infantil y adolescente que no reciben TCPH, y solo hay datos limitados en sobrevivientes adultos de leucemia que no recibieron TCPH. Es de destacar que la recaída tendió a ocurrir más durante los años 2 a 5 después del TCPH, y tendió a disminuir después de los 5 años post TCPH. Por lo tanto, se puede reducir la vigilancia intensa de la recaída tardía después de 5 años. Múltiples estudios han demostrado que la enfermedad avanzada o recurrente antes del trasplante es el factor más común asociado con la recaída después del TCPH. La identificación de pacientes que es poco probable que se curen con una terapia que no sea de trasplante y que son candidatos adecuados para el TCPH se beneficiaría de una derivación temprana para la realización de trasplante.<sup>14, 15, 18, 26, 27</sup>

La prominencia de la EICH como causa de muerte no fue una sorpresa y ya se ha sido señalada anteriormente.<sup>14, 15, 16</sup> Claramente, la reducción de EICH sigue siendo una alta prioridad para TCPH. La infección en ausencia de EICH como causa

de muerte sugiere que la inmunodeficiencia prolongada puede persistir después del TCPH.<sup>17</sup> Un énfasis en evitar las exposiciones, la vacunación y el control de infecciones son importantes para abordar este desafío.<sup>18</sup>

Los segundos cánceres representaron del 2% al 10% de las muertes en los sobrevivientes tardíos. Hay un reconocimiento cada vez mayor de segundos cánceres en sobrevivientes de TCPH. Los linfomas posteriores al trasplante generalmente ocurren dentro del primer año,<sup>19</sup> la mielodisplasia secundaria y la LMA generalmente ocurren varios años después del trasplante (más frecuentemente después de un TCPH autólogo en lugar de un alogénico),<sup>20</sup> y los cánceres epiteliales a menudo no ocurren hasta 10 años o más.<sup>21, 22</sup> A medida que más sobrevivientes viven más tiempo, este problema puede volverse más evidente. Alternativamente, los cambios en los enfoques de tratamiento pueden reducir el riesgo de segundos cánceres. Cada vez más pacientes se someten a trasplantes con regímenes de acondicionamiento no ablativos menos intensivos. Los médicos también están evitando cada vez más varias modalidades previas al trasplante que posteriormente se encontraron asociadas con cánceres, como la radiación a la cabeza o craneoespinal para la profilaxis de la leucemia del SNC. Por lo tanto, los patrones y la frecuencia de los cánceres secundarios pueden cambiar en los próximos años. Se necesitan esfuerzos para desarrollar regímenes de trasplante que minimicen el riesgo de segundos cánceres. Sin embargo, la quimiorradioterapia no es el único factor que contribuye a los segundos cánceres después del TCPH. La EICH y la inmunodeficiencia también juegan un papel, y la susceptibilidad genética también puede contribuir. Los comportamientos de prevención y la detección de segundos cánceres son importantes para la atención de seguimiento de los sobrevivientes de un TCPH alogénico.<sup>23</sup>

### **Trasplante de células progenitoras hematopoyéticas idénticos**

Los trasplantes de médula ósea idénticos, son aquellos que el donador es un hermano consanguíneo que ha heredado ambos haplotipos del HLA (idénticos) a los del receptor. Por lo que se considera que los donantes con HLA idéntico son los donadores ideales para pacientes con leucemias agudas, sobre todo para LLA.<sup>22</sup>

## **Acondicionamiento**

Un estudio del CIBMTR con 1521 pacientes con LLA encontró similar mortalidad sin recaída (MSR) con acondicionamiento mieloablativo (AMA) y acondicionamiento de intensidad reducida (AIR), aunque con mayor riesgo de recaída en el grupo de AIR, resultando en similar supervivencia ajustada a la edad. De forma similar, un estudio del EBMT con 576 pacientes comparó AMA y AIR sin encontrar diferencias en SLE y por tanto concluyendo que el AIR es una opción adecuada para pacientes no candidatos a AMA. Los acondicionamientos AIR permiten el acceso al alo-TPH a pacientes de mayor edad con SG a 3 años del 38% que aumenta hasta el 45% en los pacientes que reciben Introducción 15 un alo-TPH en RC1 (Rosko et al, 2017). Por ello, la recomendación actual es administrar un AMA en los pacientes en forma (“fit”) y reservar el AIR a los no aptos para recibir un acondicionamiento mieloablativo, siempre teniendo en cuenta otros factores asociados a la enfermedad y el trasplante, como la EMR.<sup>35</sup>

La mayoría de los estudios más antiguos han usado acondicionamientos con irradiación corporal total (ICT), posteriormente, con el fin de reducir los efectos a corto y largo plazo de la ICT, así como la limitación de administrar la ICT en algunos centros, se usaron esquemas de acondicionamiento sin irradiación, incluyendo: busulfán/ciclofosfamida, busulfán/clofarabina y busulfán/fludarabina. En general, estos estudios han reportado resultados similares en términos de supervivencia global en comparación con acondicionamientos basados en ICT, aunque con tasas de recaída mayores. Dos amplios estudios recientes del EBMT y el CIBMTR compararon ambas modalidades de acondicionamiento y reportaron también una menor tasa de recaídas y mejor SLE para el alo-TPH con ICT. Además, en el estudio del EBMT, la ICT se asoció a una mejor SG, independientemente del estado de la ERM pretrasplante. En consecuencia, aunque basados en un bajo nivel de evidencia, en ausencia de estudios aleatorizados, la recomendación actual es considerar el acondicionamiento basado en ICT como el estándar para los pacientes aptos para un alo-TCPH con AMA.<sup>35</sup>

## **Sobrevida global de los trasplantes idénticos**

La SG a 2 años según lo descrito en esta tesis doctoral fue diferente según el tipo de donante. Para el trasplante de hermano HLA idéntico fue de 49%, para el de donante no emparentado 53%, para el haploidéntico 60% y para el TSCU 34%.<sup>36</sup>

### **Trasplante de células progenitoras hematopoyéticas haploidénticos**

Los trasplantes haploidénticos, es decir donde el donador es compatible con el receptor sólo en un haplotipo HLA, constituyen una alternativa para los pacientes que carecen de un donante emparentado o no emparentado con una compatibilidad aceptable. Las ventajas son la disponibilidad inmediata del donante, no hay restricción étnica, los donantes pueden ser múltiples y pueden seleccionarse por sexo, edad y seropositividad al citomegalovirus. Hay acceso opcional para extracción de células hematopoyéticas, si se desea manipulación inmunológica posterior al trasplante. Los problemas principales asociados al procedimiento son la enfermedad del injerto en contra del hospedero (EICH) de grado grave, el rechazo del injerto, la reconstitución inmune retrasada que predispone a infecciones y la generación escasa del efecto injerto contra leucemia.<sup>31</sup>

### **Acondicionamiento**

#### Acondicionamiento mieloablativo vs de intensidad reducida

Tanto un régimen de acondicionamiento mieloablativo como uno de intensidad reducida se han utilizado en trasplantes haploidénticos. En la mayoría de los estudios que utilizaron acondicionamiento mieloablativo, se obtuvo un injerto primario en la gran mayoría de los pacientes con una incidencia relativamente baja de EICH. Sin embargo, la mortalidad sin recaídas fue relativamente más alta. La infección oportunista fue la principal causa de mortalidad sin recaídas en la mayoría de los estudios, lo que refleja el retraso en la reconstitución inmune después del condicionamiento mieloablativo y el agotamiento vigoroso de las células T.<sup>31</sup>

Acondicionamiento de intensidad reducida; con base en los siguientes principios:

1.-La menor toxicidad relacionada con el trasplante y la mortalidad temprana de esta técnica.

2.-La incidencia potencialmente más baja de EICH, pero preservando un potente efecto de injerto contra malignidad después de la infusión de linfocitos del donante.

Las tasas de injerto en estos estudios fueron comparables a las de un régimen mieloablativo. Los regímenes de acondicionamiento de intensidad reducida no se asociaron con una infección viral letal en la mayoría de los informes, lo que podría explicarse por la rápida reconstitución inmune, la rápida recuperación de la timopoyesis y por una rápida recuperación del repertorio de receptores de células T. Esto se traduce en una menor mortalidad relacionada con el trasplante. Sin embargo, hay una mayor incidencia de mortalidad relacionada con la recaída.<sup>31</sup>

Centro	Enfermedad	Pacientes (n)	Acondicionamiento	Profilaxis GVHD	NRM (%)	Sobrevivencia	Referencia
Teubingen <sup>2</sup>	HM refractaria, SAA	38	Flu, thiotepa, melph y antiCD3	MMF en pacientes que recibieron >25,000/kg de Células T	2.6	DFS (riesgo bueno):70% DFS(riesgo malo):20% @ 2 años	Handgretinger R et al, 2007
St. Jude Children's Research Hospital	HM refractaria	22	Flu, thiotepa, melph y anti CD3	TCD PBSC	12	DFS:36% @18 meses	Chen X et al, 2006
Massachusetts General Hospital	Leucemia, Linfoma	12	CY, Anti-CD2 Mab, thymicXRT	CSA (+/- 35d)+/-ex vivo TCD PBSC	25	DFS:17% OS:25% @2 años	Spitzer TR et al, 2003
Johns Hopkins	Leucemia, MDS	13	TBI/CY/FLU posterior a BMT CY	CSA, MMF	8	DFS:38% OS:46% @6 meses	Ó'Donnell OV et al 2002
Japan (multicentre)	Leucemia, NHL	35	Mieloablativo (n=24) No mieloablativo (n=11)	Microquímérico NIMA donante no compatible SCT macrolimus +/- otros fármacos	31	DFS:40% OS:43% @20 meses	Ichinohe T et al 2004
Dukes University	HM, SAA	49	Flu, Cy, Campath G-CSF	MMF+CSA	30.2	OS:31% para HM 63% para SAA @1 año	Rizzieri DA et al, 2007

HM: Malignidad hematológica. SAA: Anemia aplásica severa. Flu: Fludarabina. Mel: Melfalán. MMF: Micofenolato. TCD: Agotamiento de células T. GVHD: Enfermedad de injerto contra huésped. NHL: Linfoma no Hodgking. NIMA: Antígenos maternos no hereditarios. G-CSF: Factor estimulante de colonias de granulocitos. CSA: Ciclosporina A

**Figura 1. Regímenes de acondicionamiento de intensidad reducida<sup>39</sup>**

## **Ciclofosfamida postrasplante**

La principal barrera para el trasplante haploidéntico ha sido la alta tasa de Enfermedad Injerto Contra Huésped (EICH) aguda y crónica debido a la disparidad HLA. Series históricas revelan una incidencia de EICH aguda superior al 50% y EICH crónica > 80% en pacientes con compatibilidad HLA < 5-6/6. La administración de altas dosis de ciclofosfamida poco después de la infusión del injerto ha surgido como una importante alternativa para reducir el riesgo de EICH. La justificación detrás de esta técnica es que los linfocitos T del donante, activados por los antígenos de histocompatibilidad del receptor, presentarán una alta tasa de proliferación y serán susceptibles a la citotoxicidad de la ciclofosfamida. Por otro lado, los linfocitos T no aloreactivos encargados de mantener la inmunidad contra virus son resistentes a dicha toxicidad. Luznik et al. han reportado resultados de 68 pacientes con diversas enfermedades hematológicas que recibieron condicionamiento no mieloablativo con irradiación corporal total, fludarabina y ciclofosfamida seguido de ciclofosfamida los días 3 y 4 post injerto. La mediana de injerto de neutrófilos fue de 15 días, baja tasa de falla de injerto y tasa de EICH agudo fue de 6% al año. La tasa de mortalidad post trasplante fue de 15% al año. Con el fin de mejorar estos resultados, posteriormente se utilizaron regímenes mieloablativos. Raiola et al. utilizando esquemas o regímenes con quimioterapia e irradiación corporal total reportaron una incidencia de EICH aguda de 12% y crónica de 10%. La mortalidad por trasplante fue de 18% y la recaída de 26%, con una supervivencia a 2 años de 68%.<sup>32</sup>

## **Sobrevida de los trasplantes haploidénticos**

El trasplante haploidéntico es una alternativa para los pacientes que necesitan un trasplante y carecen de un hermano donante compatible o de uno no emparentado adecuado. Estudios retrospectivos previos muestran una mortalidad sin recaída similar o incluso menor y una menor incidencia de enfermedad injerto contra huésped aguda y crónica con este tipo de donante, con una supervivencia global y libre de progresión similar. Se efectuó un análisis retrospectivo de 570 pacientes adultos que recibieron un trasplante alogénico de precursores hematopoyéticos, comparando los resultados



según el tipo de donante. La mediana de seguimiento fue de 1.6 años. El 60% de la población se trasplantó por leucemias agudas. Los trasplantes haploidénticos se hicieron en su mayoría en leucemia mieloide aguda y en estadios tardíos en comparación a otros donantes. La mortalidad libre de enfermedad al día +100 y a 1 año fue similar para los donantes no emparentados y haploidénticos (19% y 29% vs. 17% y 28%, respectivamente). Se obtuvieron mejores resultados con donantes relacionados idénticos (7% y 15%;  $p < 0.001$ ). La recaída fue mayor en los donantes haploidénticos (tres años 46% haploidénticos, 39% relacionados idénticos, 28% no emparentados;  $p < 0.003$ ). El trasplante con donante haploidéntico presentó una menor supervivencia libre de progresión y menor supervivencia global a tres años (32%;  $p < 0.001$  y 42%;  $p < 0.001$ ). La incidencia de enfermedad injerto contra huésped aguda fue mayor en no emparentados (51%, 35% haploidénticos, 36% relacionados idénticos;  $p = 0.001$ ), sin diferencias en grados III-IV ( $p = 0.73$ ) o en EICH crónica ( $p = 0.2$ ). Los trasplantes con donante haploidéntico y no emparentado mantuvieron su asociación negativa con mortalidad libre de enfermedad (HR 1.95; 95%IC 1.10-3.20 y HR 2.70; 95%IC 1.63-4.46), en análisis multivariado. El trasplante haploidéntico se asoció a mayor recaída y a menor supervivencia global. Esta experiencia mostró similar mortalidad libre de enfermedad entre trasplantes con donantes haploidénticos y no emparentados. Los trasplantes relacionados idénticos mostraron menores tasas de mortalidad libre de enfermedad.<sup>33</sup>

### **Mortalidad de trasplante haploidéntico**

En China, Huang y sus colaboradores utilizaron un esquema mieloablatoivo, con una combinación de células hematopoyéticas de médula ósea y sangre periférica, previa estimulación con FEC-G, sin manipulación del injerto y con inmunosupresión intensa. Con este esquema, la mortalidad relacionada con el trasplante fue 13%, enfermedad injerto contra huésped 48% y recaída a tres años de 20%, obtuvo uno de los mejores resultados en supervivencia libre de enfermedad.<sup>34</sup>

### **Complicaciones relacionadas al trasplante**

#### **Infecciones**

1ª etapa (0-21 días): Neutropenia con pérdida de función fagocítica y daño de la barrera cutáneo-mucosa, que favorecen principalmente las infecciones bacterianas y fúngicas. 2ª etapa (21-100 días): Inmunodeficiencia celular, que favorece principalmente las reactivaciones víricas (de especial importancia el CMV, seguido del VEB), las infecciones fúngicas y las oportunistas. 3ª etapa (4º mes- 2º año): Inmunodeficiencia humoral, que favorece principalmente las infecciones por bacterias encapsuladas y por virus respiratorios. <sup>28,29</sup>

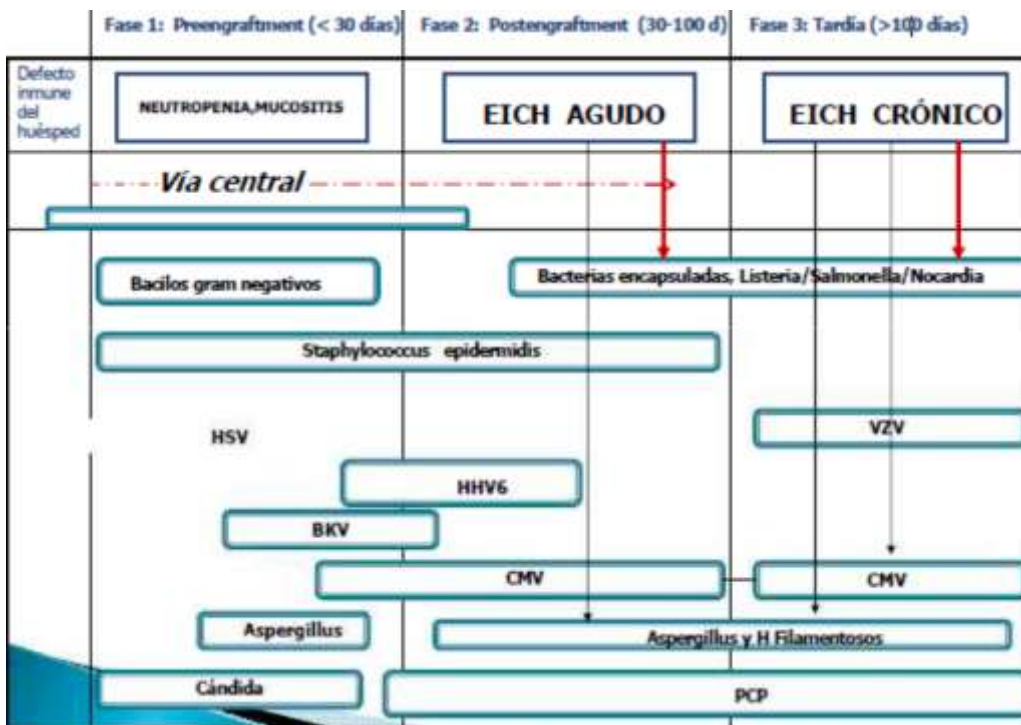


Figura 2. Complicaciones infecciosas relacionadas a TCPH. <sup>40</sup>

### Toxicidad

- Mucositis causada principalmente por Busulfán y Melfalán.
- Cistitis hemorrágica precoz (sobre todo causada por Ciclofosfamida) o procesos vasculares como 1) Enfermedad veno-oclusiva hepática que se caracteriza por lesión endotelial del sinusoides hepático, favorecida por la liberación de citocinas asociadas al acondicionamiento o a los inhibidores de la calcineurina, que se manifiesta por la triada típica de ictericia, hepatomegalia dolorosa y retención hídrica. 2) Hemorragia alveolar difusa: similar al cuadro

hepático, pero a nivel pulmonar, cursando con disnea, hipoxemia e infiltrados alodinosos en la placa de tórax.

- Púrpura trombótica trombocitopénica: cuadro clínico clásico, habitualmente en relación con los inhibidores de la calcineurina.<sup>29</sup>

## **Enfermedad injerto contra huésped**

### **Aguda**

Tiene lugar cuando prenden los PH del donante en un receptor inmunosuprimido para evitar el rechazo del injerto. Aparece en los 100 primeros días y sus órganos diana son piel, tubo digestivo e hígado. Su incidencia va del 10 al 80% y se ve favorecida por varios factores como son: donante no emparentado, disparidad HLA, mayor edad de donante y/o receptor, donante mujer y receptor hombre, donante CMV+ y receptor CMV -, receptor con embarazos o transfusiones previas, sangre periférica como fuente de progenitores, mayor celularidad del inóculo (más CD34 y más CD3, acondicionamiento empleado, Profilaxis de EICH menos potente.<sup>29</sup>

### **Crónica**

Es la complicación tardía más frecuente (30 al 80%), pero también es la que aparece ligada al EICL (efecto injerto contra leucemia) y, por tanto, la que mediante el efecto inmune, implica el poder curativo del Alo-TPH en las leucemias agudas. Se considera a partir del día 100 y sus órganos diana son mucosas, piel, pulmón, hígado y tubo digestivo. La previa aparición de EICH agudo es el factor favorecedor más importante.<sup>30</sup>

## **Comparación de la sobrevida de TCPH idéntico vs haploidéntico**

En este estudio multicéntrico, donde se incluyeron a 450 pacientes con diagnóstico de leucemia mieloide aguda de riesgo intermedio o alto en primera remisión completa, los cuales fueron sometidos a trasplante de progenitores hematopoyéticos en su modalidad idéntico y haploidéntico, obtuvieron los siguientes

resultados en cuanto a sobrevida.

Entre los receptores de TCPH haploidéntico vs idéntico, la tasa de supervivencia sin enfermedad a los 3 años fue del 74 % y del 78 % ( $P = .34$ ), respectivamente; la tasa de supervivencia global fue del 79 % y el 82 % ( $P = 0,36$ ), respectivamente; las incidencias acumuladas de recaída fueron del 15 % y el 15 % ( $p = 0,98$ ); y los de la mortalidad sin recaída fueron del 13% y el 8% ( $p = 0,13$ ), respectivamente. En conclusión, el TCPH haploidéntico logra resultados similares a los del TCPH idéntico para pacientes con LMA en primera remisión completa. De acuerdo con los resultados, este trasplante es una alternativa válida como tratamiento posterior a la remisión de pacientes con LMA de riesgo intermedio o alto en primera remisión completa que carecen de un donante idéntico.<sup>37</sup>

En este otro estudio evaluó a 684 pacientes, trasplantados en un período de 11 años, en el cual además de valorar la mortalidad y recaída, también valoraron otros eventos críticos posteriores al trasplante como el EICH, así como la implementación de ciclofosfamida post trasplante con la finalidad de reducir la EICH.

La mediana de seguimiento fue de 4 años (rango, 0,02-11,4). La supervivencia libre de enfermedad de injerto contra huésped y libre de recaídas se definió como el tiempo después del trasplante sin enfermedad aguda de injerto contra huésped de grado III-IV, EICH crónica que requiriera tratamiento sistémico, recaída o muerte. Las estimaciones de supervivencia libre de recaídas y libre de enfermedad de injerto contra huésped al año y de supervivencia libre de recaídas y de enfermedad crónica de injerto contra huésped fueron, respectivamente, 47% (IC 95%: 41–55%) y 53 % (IC 95 %: 46–61 %) después de TCPH mieloablato HLA compatible relacionado, 42 % (95 % IC: 34–52 %) y 52% (95 % IC: 44–62 %) después de mieloablato HLA compatible no relacionado, y el 45% (IC 95 %: 40–50 %) y el 50 % (IC 95 %: 45–55 %) después de un trasplante de donante HLA-haploidéntico no mieloablato. En los modelos multivariados, no hubo diferencias en la supervivencia libre de recaídas y sin enfermedad del huésped después de un trasplante de donante relacionado mieloablato con HLA compatible no relacionado o no mieloablato con HLA haploidéntico, en comparación con trasplante mieloablato con HLA compatible.<sup>38</sup>

## **Planteamiento del problema**

El trasplante de progenitores hematopoyéticos alogénico (TPHalo) es un tratamiento potencialmente curativo para muchos pacientes afectados por trastornos hematológicos, sobretodo las neoplasias hematológicas malignas como las leucemias agudas. Entre las dificultades más importantes del trasplante de médula ósea alogénico esta la de encontrar donantes compatibles. La posibilidad de encontrar un hermano HLA 100% compatible es del 25%. Cuando esto no es posible se deben buscar donantes alternativos, ya sea voluntarios adultos no relacionados pero 100% compatibles, sangre de cordón umbilical compatible o donantes parcialmente compatibles (haploidéntico). La posibilidad de encontrar un donante HLA idéntico no relacionado varia de 60-70% para la población caucásica a menos del 10% en el caso de las minorías étnicas; el proceso de búsqueda y preparación de un donante no relacionado puede llevar alrededor de cuatro meses, haciendo esta opción menos probable para los pacientes que requieren un trasplante urgente; además, el trasplante de donante no relacionado se asocia a una alta mortalidad y morbilidad. A pesar de ello, encontrar al mejor donante posible en el momento apropiado para llevar a cabo el TPHalo se ha convertido progresivamente en uno de los problemas logísticos más difíciles de solventar para la realización de este procedimiento. Es en este contexto que se inserta la aplicación del TPHalo con el empleo de donantes haploidénticos.

En nuestra unidad no se ha establecido un protocolo para analizar la sobrevida de estos pacientes, por lo que la finalidad de este estudio es determinar inicialmente la sobrevida de estos pacientes, conocer sus características clínicas, los factores de riesgo asociados a la intensidad del acondicionamiento, analizar las tasas de sobrevida con los distintos tipos de tratamiento otorgados de manera retrospectiva así como la supervivencia global, para posteriormente unificar criterios y estandarizar el manejo de estos pacientes.

## **Pregunta de investigación**

¿Cuál es la Sobrevida global y libre de enfermedad de los pacientes con leucemia aguda, trasplantados de células progenitoras hematopoyéticas con donador idéntico y haploidéntico en el Hospital de Especialidades del CMN Siglo XXI diagnosticados entre enero del 2018 a Julio del 2022?

## **Justificación**

Debido a la alta incidencia de pacientes con leucemias agudas, y a que la mayoría de ellos, serán catalogados de riesgo alto, con indicación de trasplante de progenitores hematopoyéticos, y teniendo como modalidad que 25% de ellos no contarán con donador idéntico, es necesario conocer la sobrevida de estos pacientes, además de conocer las características clínicas, los factores de riesgo asociados a la intensidad del acondicionamiento, analizar las tasas de sobrevida con los distintos tipos de tratamiento otorgados de manera retrospectiva, así como la supervivencia global, para posteriormente unificar criterios y estandarizar el manejo de estos pacientes.

En México existen escasos reportes acerca de la sobrevida de los pacientes con leucemia aguda con estas modalidades de TCPH. Consecuentemente, se desconoce el comportamiento clínico y las características asociadas con este tipo de pacientes, así como la respuesta que se ha tenido con los distintos tipos de terapias establecidas para su manejo.

Debido a ello, este estudio pretende servir como soporte inicial, conociendo principalmente la sobrevida de esta entidad en nuestra población, y cubriendo también dentro de objetivos secundarios las características clínicas, los tipos de acondicionamiento empleados, las complicaciones asociadas, las causas de mortalidad, así como la supervivencia global de estos pacientes.

Se justifica que conocer todos estos datos en nuestra población, servirá para análisis posteriores enfocados a mejorar los protocolos de acondicionamiento de estos paciente, así como disminuir las complicaciones asociadas a este procedimiento.

## **Hipótesis**

Se plantea como hipótesis que la sobrevida de los pacientes trasplantados de células progenitoras hematopoyéticas con donador idéntico es mayor que los pacientes trasplantados de donador haploidéntico en nuestra unidad, y es semejante con lo reportado en las estadísticas a nivel mundial.

## **Objetivos**

### **Objetivo primario**

- Determinar la Sobrevida de los pacientes con leucemia aguda, trasplantados de células progenitoras hematopoyéticas con donador idéntico y haploidéntico en el Hospital de Especialidades del CMN Siglo XXI diagnosticados de enero del 2018 a Julio del 2022

### **Objetivos secundarios**

- Describir las características clínicas de los pacientes con leucemia aguda, trasplantados de células progenitoras hematopoyéticas con donador idéntico y haploidéntico en el servicio de hematología del Hospital de Especialidades CMN Siglo XXI diagnosticados de enero 2018 a Julio de 2022.

- Describir los tipos de acondicionamiento de los pacientes con leucemia aguda, trasplantados de células progenitoras hematopoyéticas con donador idéntico

y haploideéntico en el servicio de hematología del Hospital de Especialidades CMN Siglo XXI diagnosticados de enero 2018 a Julio 2022

- Analizar las complicaciones asociadas de los pacientes con leucemia aguda, trasplantados de células progenitoras hematopoyéticas con donador idéntico y haploideéntico en el servicio de hematología del Hospital de Especialidades CMN Siglo XXI diagnosticados de enero 2010 a Julio de 2022

- Analizar las causas de la muerte de los pacientes con leucemia aguda, trasplantados de células progenitoras hematopoyéticas con donador idéntico y haploideéntico en el servicio de hematología del Hospital de Especialidades CMN Siglo XXI diagnosticados de enero 2018 a Julio de 2022

## **Materiales y métodos**

### **Diseño del estudio**

Se realizó un estudio retrospectivo, observacional, descriptivo y analítico de los pacientes diagnosticados con leucemia aguda trasplantados de células progenitoras hematopoyéticas con donador idéntico y haploideéntico en el hospital de especialidades de CMN SXXI en el período comprendido de enero 2018 a diciembre de 2021.

### **Universo de estudio**

El presente estudio se llevó a cabo en los pacientes del servicio de Hematología del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI, del Instituto Mexicano del Seguro Social. Ciudad de México, México.

### **Población de estudio**



Pacientes con Leucemia aguda trasplantados de células progenitoras hematopoyéticas con donador idéntico y haploidéntico del servicio de Hematología del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI, del Instituto Mexicano del Seguro Social.

### **Criterios de inclusión**

- Pacientes mayores de 16 años de edad
- Pacientes con diagnóstico de leucemia aguda
- Período de enero 2018 a diciembre de 2021
- Que hayan sido aptos para recibir trasplante de células progenitoras hematopoyéticas.

### **Criterios de exclusión**

- Trasplantes de cordón umbilical
- Trasplantes autólogos de CPH
- Pacientes que hayan sido trasplantados con CPH criopreservadas

### **Criterios de eliminación**

- No contar con información suficiente en el expediente clínico

### **Muestreo**

Se realizó un muestreo no probabilístico con inclusión consecutiva de pacientes a conveniencia. Se incluyeron a todos los pacientes que se hayan diagnosticado con leucemia aguda trasplantados de células progenitoras hematopoyéticas con donador idéntico y haploidéntico en el período establecidos en los criterios de inclusión.

### **Descripción del estudio**

Se realizó un estudio retrospectivo, observacional, descriptivo y analítico donde se tomaron los datos del expediente clínico y de la base de datos institucional de

pacientes con diagnóstico de leucemia aguda trasplantados de células progenitoras hematopoyéticas con donador idéntico y haploidéntico del Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez” del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

Se enrolaron en el estudio aquellos pacientes con diagnóstico de leucemia aguda trasplantados de células progenitoras hematopoyéticas con donador idéntico y haploidéntico, comprendidos en el periodo enero de 2018 a diciembre de 2021, que cumplieron con los criterios de inclusión, excluyéndose aquellos que no cumplieron criterios de eliminación.

Con previa autorización del Comité local de Investigación, se elaboró la hoja de recolección de datos por personal médico, tomando los datos necesarios del expediente médico, tanto electrónico como físico, en el período mencionado, incluyendo todas las características tanto clínicas como bioquímicas, así como del tipo de acondicionamiento recibido, complicaciones asociadas, y la evolución del paciente hasta el término del período comprendido en dicho estudio, se descargó toda la información recolectada de los pacientes que fueron diagnosticados con leucemia aguda trasplantados de células progenitoras hematopoyéticas con donador idéntico y haploidéntico, en el Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez” del Centro Médico Nacional Siglo XXI entre enero del 2018 y diciembre del 2021. Posteriormente en una base de datos diseñada para tal fin, al concluir la recolección de datos del total de pacientes diagnosticados con dicha patología, se realizó el análisis estadístico con el programa SPSS y se describieron los resultados concluidos en el escrito final de esta tesis.

### Operacionalización de variables

Variable	Tipo	Definición conceptual	Definición operacional	Escala
Edad	Cuantitativa continua	Tiempo de vida desde nacimiento	Años de vida del paciente al momento del estudio.	Años

			<ul style="list-style-type: none"> <li>a. 16-39 años</li> <li>b. 40-65 años</li> <li>c. Mayores de 65 años</li> </ul>	
<b>Género</b>	Cualitativa dicotómica	Condición orgánica de los seres vivos que lo clasifican como hombre o mujer	<p>Género del paciente:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a. Hombre</li> <li>b. Mujer</li> </ul>	H-M
<b>Estado General (escala ECOG)</b>	Cuantitativa continua	Valora el estado funcional del paciente oncológico	<ul style="list-style-type: none"> <li>a. ECOG 0</li> <li>b. ECOG 1</li> <li>c. ECOG 2</li> <li>d. ECOG 3</li> <li>e. ECOG 4</li> <li>f. ECOG 5</li> </ul>	<p>ECOG 0; el paciente se encuentra totalmente asintomático y es capaz de realizar un trabajo y actividades normales de la vida diaria.</p> <p>ECOG 1; el paciente presenta síntomas que le impiden realizar trabajos arduos, aunque se desempeña normalmente en sus actividades cotidianas y en trabajos ligeros. El paciente sólo permanece en la cama durante las horas de sueño nocturno.</p> <p>ECOG 2; el paciente no es capaz de desempeñar ningún trabajo, se encuentra con síntomas que le obligan a permanecer en la cama durante varias horas al día, además de la noche,</p>

				<p>pero que no superan el 50% del día.</p> <p>ECOG 3; el paciente necesita estar encamado más de la mitad del día por la presencia de síntomas, necesita ayuda para la mayoría de las actividades de la vida diaria.</p> <p>ECOG 4; el paciente permanece encamado el 100% del día y necesita ayuda para todas las actividades de la vida diaria.</p> <p>ECOG 5; fallecido</p>
<b>Tipo de leucemia según la OMS</b>	Cualitativa nominal	Subtipo de acuerdo con los criterios de clasificación de la OMS, en base al reporte de citometría de flujo al diagnóstico	a.Leucemia linfoblástica aguda b.Leucemia mieloide aguda	Citómetro de flujo
<b>Fecha de diagnóstico</b>	Cuantitativa discontinua	Momento en el cual se establece el diagnóstico de LA	Momento en el cual se establece el diagnóstico de LA	Día, mes y año
<b>Serología CMV pre TCPH</b>	Cualitativa dicotómica	Implica la detección del virus en el organismo mediante técnicas serológicas (seropositividad a IgG)	a.Positivo b.Negativo	a.Positivo b.Negativo
<b>Edad del donador</b>	Cuantitativa continua	Tiempo de vida desde nacimiento	Años de vida del paciente al momento del estudio.	Años

			a. 16-39 años b. 40-65 años c. Mayores de 65 años	
<b>Género del donador</b>	Cualitativa dicotómica	Condición orgánica de los seres vivos que lo clasifican como hombre o mujer	Género del paciente: a. Hombre b. Mujer	H-M
<b>Serología CMV del donador</b>	Cualitativa dicotómica	Implica la detección del virus en el organismo mediante técnicas serológicas (seropositividad a IgG)	a. Positivo b. Negativo	a. Positivo b. Negativo
<b>Fecha de TCPH</b>	Cuantitativa discontinua	Momento en el cual se realiza el trasplante de progenitores hematopoyéticos	Momento en el cual se establece realiza el TCPH	Día, mes y año
<b>Respuesta completa tras la inducción</b>	Cualitativa Dicotómica	Se define como remisión completa cuando se logra una cuenta $\leq 5\%$ de blastos en MO y ausencia de infiltración extramedular tras la QT de inducción a la remisión; y se define como falla a la inducción a la presencia de $>5\%$ de blastos en MO y/o evidencia de infiltración leucémica extramedular	a. Si b. No	a. Si b. No
<b>HLA haploidéntico</b>	Cualitativa dicotómica	De acuerdo a la compatibilidad del receptor con el donador, la modalidad de TCPH se puede clasificar como: *Singénico: La MO proviene de un gemelo univitelino *Alogénico: La MO proviene de un	a. Si b. No	a. Si b. No

		<p>donante relacionado o no relacionado pero compatible o con una única diferencia en HLA</p> <p>*Haploidéntico: La MO proviene de un donante relacionado o no relacionado con mas de una diferencia en HLA</p> <p>*Autólogo: La MO proviene del mismo paciente</p>		
<b>HLA idéntico</b>	Cualitativa dicotómica	<p>De acuerdo a la compatibilidad del receptor con el donador, la modalidad de TCPH se puede clasificar como:</p> <p>*Singénico: La MO proviene de un gemelo univitelino</p> <p>*Alogénico: La MO proviene de un donante relacionado o no relacionado pero compatible o con una única diferencia en HLA</p> <p>*Haploidentico: La MO proviene de un donante relacionado o no relacionado con mas de una diferencia en HLA</p> <p>*Autólogo: La MO proviene del mismo paciente</p>	<p>a. Si</p> <p>b. No</p> <p>-</p>	<p>a. Si</p> <p>b. No</p> <p>-</p>
<b>Intensidad del acondicionamiento</b>	Cualitativa continua	<p>Acondicionamiento mieloablativo. Es aquel que utiliza dosis de alquilantes o radioterapia que no permiten recuperación autóloga de la hematopoyesis del hospedero. Indispensablemente necesitará la infusión de CPH de un donador para prevenir la muerte relacionada con aplasia medular. De</p>	<p>a.Mieloablativo</p> <p>b.No mieloablativo</p> <p>c.De intensidad reducida</p>	<p>a.Mieloablativo</p> <p>b.No mieloablativo</p> <p>c.De intensidad reducida</p>

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

		con mayor edad o comorbilidad en los cuales un esquema mieloablatoivo tendría mayores riesgos que beneficios		
<b>Uso de ciclofosf amida pos-TCPH</b>	Cualitativa dicotómica	La administración de altas dosis de ciclofosfamida poco después de la infusión del injerto ha surgido como una importante alternativa para reducir el riesgo de EICH	a. Si b. No	a. Si b. No
<b>Complicaciones agudas</b>	Cualitativa continua	Son todas complicaciones de presentación temprana que son causa de morbimortalidad del TCPH	a. Infección b.Toxicidad c.EICH	a. Infección b.Toxicidad c.EICH
<b>EICH crónica</b>	Cualitativa continua	Es la complicación tardía más frecuente (30 al 80%), pero también es la que aparece ligada al EICL (efecto injerto contra leucemia) y, por tanto, la que mediante el efecto inmune, implica el poder curativo del Alo-TPH en las leucemias agudas	a.Tubo digestivo b.Piel c.Hepático d.Pulmón e. Mucosas	a.Tubo digestivo b.Piel c.Hepático d. Pulmón e. Mucosas
<b>Supervivencia Libre de Enfermedad</b>	Cuantitativa discreta	Tiempo transcurrido desde la RC y el desarrollo de recaída.	Tiempo transcurrido desde la RC y el desarrollo de recaída.	Meses
<b>Supervivencia Global</b>	Cuantitativa discreta	Tiempo transcurrido entre el diagnóstico y el fallecimiento; o entre el diagnóstico y el ultimo seguimiento.	Tiempo transcurrido entre el diagnóstico y el fallecimiento; o entre el diagnóstico y el ultimo seguimiento.	Meses
<b>Fecha de recaída</b>	Cuantitativa discontinua	Se define con una cuenta >5% de blastos en MO, evidencia de infiltración leucémica	Momento en el cual se establece la recaída de la enfermedad	Día, mes y año



		extramedular, EMR positiva		
<b>Segundas neoplasias</b>	Cuantitativa dicotómica	Aparición de un nuevo cáncer que es biológicamente independiente del primero	a. Si b. No	a. Si b. No
<b>Fecha de muerte</b>	Cuantitativa discontinua	Momento en el cual se establece la muerte del paciente	Momento en el cual se establece la muerte del paciente	Día, mes y año
<b>Causa de muerte</b>	Cualitativa nominal	Lesión o enfermedad que produce daño fisiológico y culmina en la muerte del individuo.	Lesión o enfermedad que produce daño fisiológico y culmina en la muerte del individuo.	Registro en el expediente

## Consideraciones Éticas

El proyecto se apegó a los lineamientos estipulados por el Reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigación para la salud, Título Segundo, Capítulo Primero, Artículo 13, es decir; prevalecerá el criterio de respeto a la dignidad del enfermo y la protección de sus derechos. Artículo 14: la investigación se ajusta a los principios científicos y éticos. El presente estudio se sustentó en los principios éticos para la investigación médica en la que participan seres humanos de acuerdo a lo mencionado por la Asociación Médica Mundial a través de la Declaración de Helsinki. Al ser un estudio observacional no ocasiono riesgo al paciente.

De acuerdo al Artículo 17 inciso II, la probabilidad de que el enfermo sufra algún daño como consecuencia inmediata o tardía del estudio es SIN RIESGO, por lo que no requirió consentimiento informado. Se anexo la carta de exención del mismo

Con los resultados obtenidos en el presente estudio no se modificará la atención del paciente sujeto al protocolo sin embargo el beneficio que se obtuvo con esta información se traduce en mejorar el diagnóstico y establecer protocolos de manejo de los pacientes con este tipo de malignidad hematológica. Por lo que el balance riesgo beneficio es adecuado. Los datos personales que se obtuvieron del expediente

clínico se mantuvieron en confidencialidad, los conoce el investigador responsable y el alumno, únicamente se utilizaron con fines científicos, no se incluyeron nombres de los participantes manejando solo el número de seguridad social como identificación.

### **Recursos, financiamiento y fatibilidad**

Los recursos de la investigación que se utilizó en el procedimiento rutinario estándar del diagnóstico y tratamiento de estos pacientes en el CMN SXXI, no requirió apoyo económico adicional para este estudio, se utilizaron recursos humanos y materiales del IMSS, principalmente el personal médico que recopiló los datos obtenidos en los expedientes, sin más costos que los administrativos del uso de papel y computador. No se requirió apoyo económico adicional para este estudio.

### **Conflicto de intereses**

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

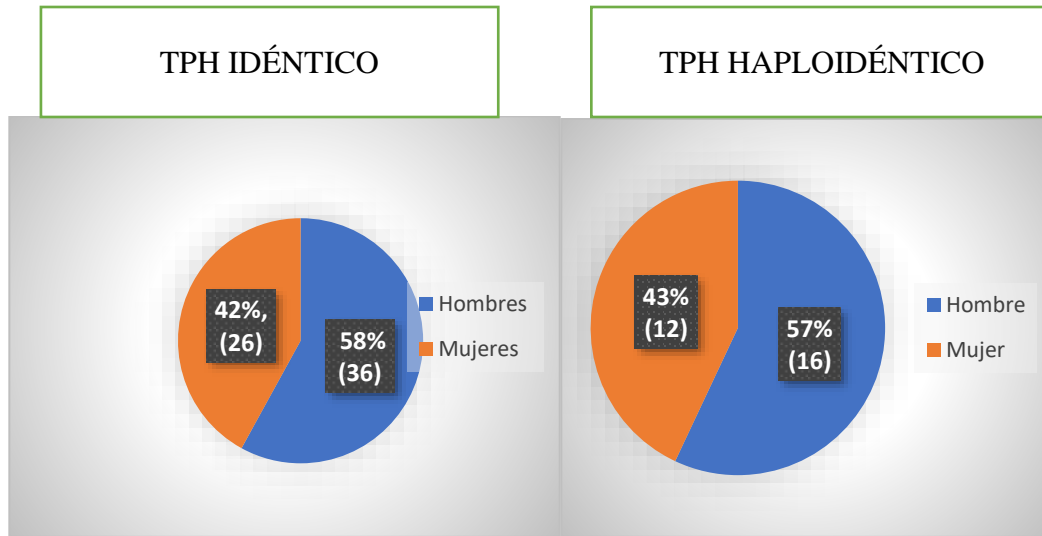
### **ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

Se construyó una base de datos en el programa Excel y SPSS versión 25 registrando los valores de cada variable. Los datos se presentaron a través de medidas de tendencia central y de dispersión con tablas y gráficos. Las variables cualitativas se analizaron mediante la prueba  $X^2$  de Mc-Nemman, mientras que para las variables cuantitativas se utilizó la prueba de Wilcoxon y t de Student pareada dependiendo de si se ajusta o no a la curva de distribución normal. Para la asociación de factores de riesgo se utilizó una regresión logística binomial. Se consideró un nivel de significancia de  $p < 0.05$ . Para la supervivencia se utilizaron curvas de KM se calculó y se realizó estadística inferencial con una prueba de U-mann-Whitney intentando comparar entre las diferentes opciones terapéuticas.

## RESULTADOS

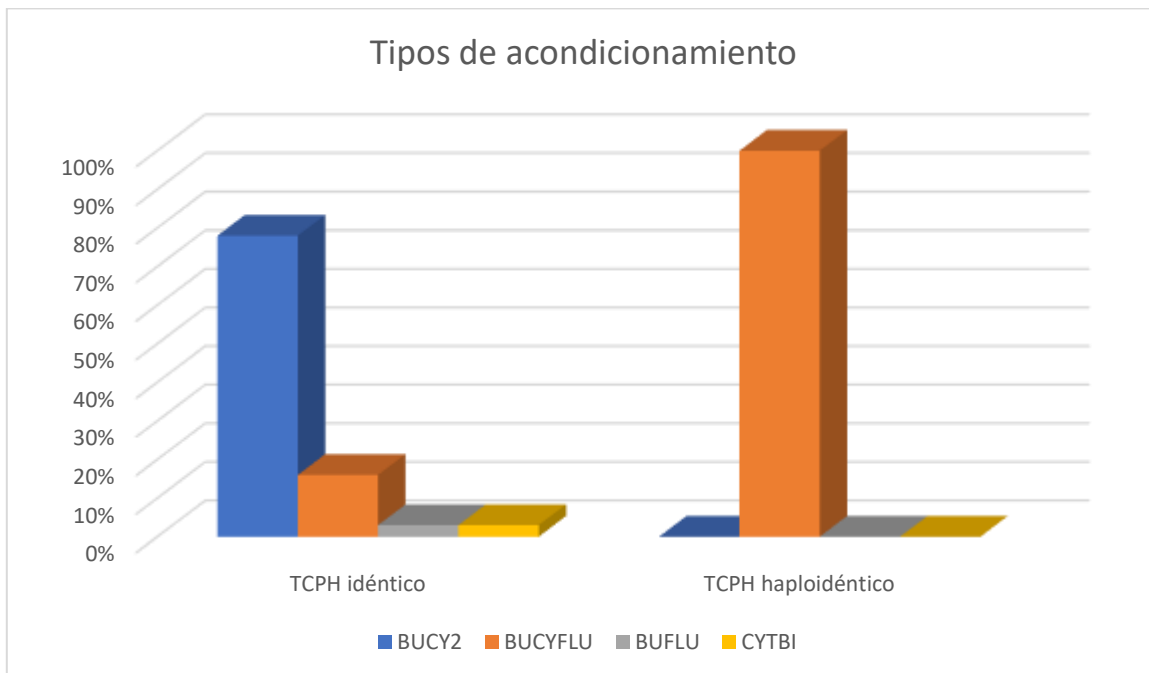
En el periodo comprendido de enero de 2018 a diciembre de 2021 se realizaron 90 trasplantes alogénicos en patologías hematológicas malignas; de entre ellos 62 correspondieron a trasplantes alogénicos idénticos representando el 69% de todos los casos, mientras que 28 pacientes recibieron trasplante haploidéntico representando el 31% de los casos. Por lo anterior la relación entre trasplantes idénticos y haploidénticos es de 2.2:1. Todas las características epidemiológicas se describen detalladamente en la tabla 1 y en resumidas cuentas para la mayor parte de las variables los grupos fueron similares, por lo que es equiparable su comparación. La mediana de edad para el grupo idéntico fue de 30 años y la del haploidéntico 27 años, sin diferencias con la estadística inferencial. La mayor parte de los sujetos sometidos a trasplante en ambos grupos fueron hombres 58% en el grupo idéntico y 57% en el grupo haploidéntico de igual forma sin diferencias en ambos grupos. El score de comorbilidad HCTCI aplicado pretrasplante fue en su mayoría de bajo riesgo con 48 pacientes (77%) en el grupo idéntico y 21 pacientes (71%) en el grupo haploidéntico, del mismo modo al aplicar la estadística inferencial no hay diferencia en ambos grupos. En base al tipo de leucemia, se obtuvo que la leucemia linfoblástica es la neoplasia que más frecuentemente se trasplante en nuestra población, ya que 47 de los pacientes fueron trasplantados con este diagnóstico, mientras que del total de pacientes solo 17 de ellos fueron trasplantados con diagnóstico de leucemia mieloide aguda. Además de esto podemos observar que la mitad de los pacientes con LLA contaron con donador idéntico y el otro 50% con donador haploidéntico, similar a lo reportado en literatura internacional.

<b>Tabla 1. Características epidemiológicas de los pacientes sometidos a TPH</b>			
<b>Variable</b>	<b>TPH idéntico</b>	<b>TPH Haploidéntico</b>	<b>Significancia</b>
	<b>62</b>	<b>28</b>	
<b>Edad (años)</b>			
	30 (17-58)	27 (17-51)	>0.05
<b>Sexo</b>			
Hombres	36 (58%)	16 (57%)	>0.05
Mujeres	26 (42%)	12 (42%)	>0.05
<b>IMC (m/cm2)</b>			
	24 (16-64)	23.7 (18-35)	>0.05
<b>HCT-CI</b>			
Bajo riesgo	48 (77%)	21 (71%)	>0.05
Riesgo intermedio	14 (33%)	7 (39%)	>0.05
Alto riesgo	0	0	
<b>Diagnóstico</b>			
LLA	32 (51%)	15 (53%)	>0.05
LMA	12 (19%)	5 (18%)	>0.05
LMC	10 (16%)	8 (29%)	0.001
Mielodisplasia	8 (13%)	0	
<b>Acondicionamiento</b>			
BUCY2	48 (78%)	0	
BUCYFLU	10 (16%)	28 (100%)	0.001
BUFLU	2 (3%)	0	
CYTBI	2 (3%)	0	
<b>Dosis celular (millones/Kg)</b>			
	5.6 (2.4-17)	6.5 (2.1-11.7)	>0.05
<b>Mediana de injerto mioelode</b>			
	12 (9-29)	16 (13-23)	0.003



**Gráfico 1. Distribución por género de pacientes con Leucemia Aguda en el HE CMN SXXI 2018-2021.**

En cuanto al tipo de acondicionamiento, observamos que se utilizó en el 78% de los TPH idéntico el régimen BUCY2, 16% fueron acondicionados con BUCYFLU, 3% con BUFLU, y 3% con régimen CYTBI, mientras que el 100% de los trasplantes haploidénticos fueron acondicionados con BUCYFLU.



**Gráfico 2. Distribución por tipo de trasplante y tipo de acondicionamiento en el HE CMN SXXI 2018-2021.**

## **HE CMN SXXI 2018-2022.**

La dosis celular (millones/kg), infundida a estos pacientes fue para los trasplantes idénticos de 2.4 a 17 millones/kg, con una mediana de dosis celular infundida de 5.6, en el caso de los trasplantes haploidénticos la dosis celular infundida tuvo un rango de 2.1 a 11.7, con una mediana de infusión celular de 6.5 millones/kg, teniendo una mediana de injerto mieloide para el TPH idéntico de 12 días, con un rango entre 9 y 29 días, y para los TPH haploidénticos tuvieron una mediana de 16 días para el injerto mieloide, con un rango entre 13 a 23 días, ambos resultados comparables, sin diferencias con la estadística inferencial.

### **Enfermedad Injerto contra huésped**

Dentro de las complicaciones agudas pos TPH, observamos que el EICH agudo se presentó en 37% de los trasplantes idénticos la gravedad del EICH agudo en esta modalidad de trasplante fue grado 1 en 40% de los pacientes, seguido de grado 2 en 30% de los pacientes, presentando en igual porcentaje (13%), en los grados 3 y 4, la topografía más frecuente afectada fue cutáneo con 86%, seguida de afección hepática, en la modalidad de TPH haploidéntico, el EICH agudo se presentó en 64% de los pacientes, el grado de EICH más frecuente fue el 2 en la mitad de los pacientes bajo esta modalidad de trasplante, seguido de grado 1 en 33% de los pacientes, la topografía más frecuente afectada fue cutáneo en 67%, seguida de intestinal en 22%, seguida de hepática en 17% de los pacientes. En comparación entre los TPH idénticos y haploidénticos podemos observar que fue más prevalente en aquellos paciente que contaban con donador no idéntico, podemos observar que cuenta con una  $P < 0.0001$ , estadísticamente significativa. Podemos observar que en nuestra población el EICH agudo fue mayor en pacientes postrasplantados en modalidad haploidéntica.

Tabla 2. EICH aguda y crónica de los pacientes sometidos a trasplante			
Variable	TPH idéntico	TPH Haploidéntico	Significancia
<b>EICH aguda</b>	23 (37%)	18 (64%)	0.0001
<b>Gravedad EICH aguda</b>			
1	9 (40%)	6 (33%)	
2	7 (30%)	9 (50%)	
3	3 (13%)	2 (11%)	
4	3 (13%)	1 (6%)	
<b>Topografía</b>			
Cutáneo	20 (86%)	12 (67%)	
Hepático	5 (22%)	3 (17%)	
Intestinal	2 (9%)	4 (22%)	
<b>EICH crónica</b>	30 (48%)	8 (28%)	0.0001

Tabla 2. EICH aguda y crónica de los paciente sometidos a trasplante.

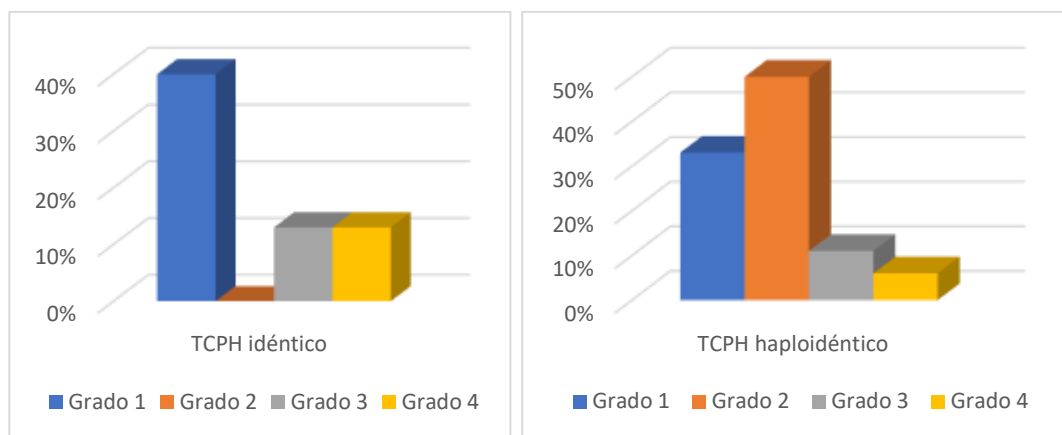
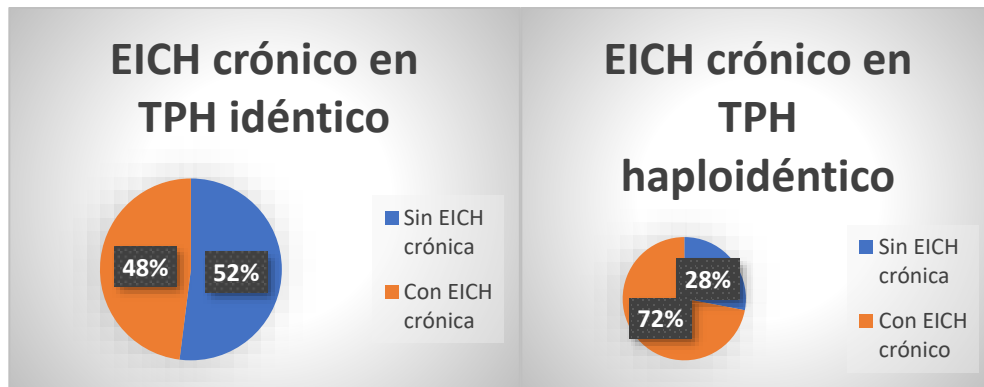


Gráfico 3. Grados de EICH agudo en TPH idéntico y haploidéntico

Dentro de las complicaciones crónicas el EICH crónico, se presentó en mayor frecuencia en paciente con TPH idéntico (48%), mientras que los pacientes con TPH haploidéntico se presentó únicamente en 8 pacientes lo que correspondió a 28% de los pacientes. Lo cual demuestra diferencias mediante la estadística inferencial



**Gráfico 4. EICH crónica de los pacientes sometidos a trasplante.**

### **Supervivencia**

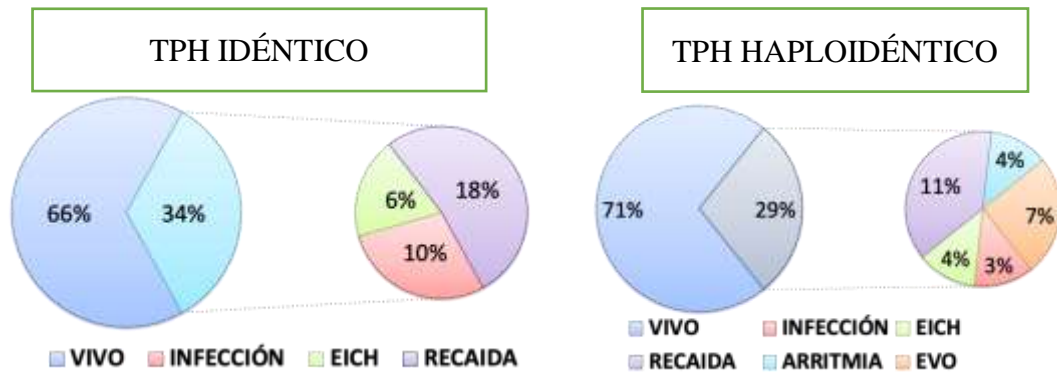
Se analizó la supervivencia a través de curvas Kaplan-Meier. Utilizando el grupo con donante idéntico y el grupo con donante haploidéntico. No se alcanzó la mediana de supervivencia global ni libre de enfermedad durante el seguimiento de los pacientes. Para la supervivencia global a 2 años los pacientes trasplantados en haploidéntico, se calculó un 81% mientras que para el idéntico 79%. Del mismo modo la supervivencia libre de enfermedad a 2 años fue de 82% para los TPH haploidénticos y de 78% para los idénticos, por lo tanto podemos observar que la supervivencia global así como la supervivencia libre de enfermedad fue similar en donantes idénticos como haploidénticos.

### **Mortalidad**

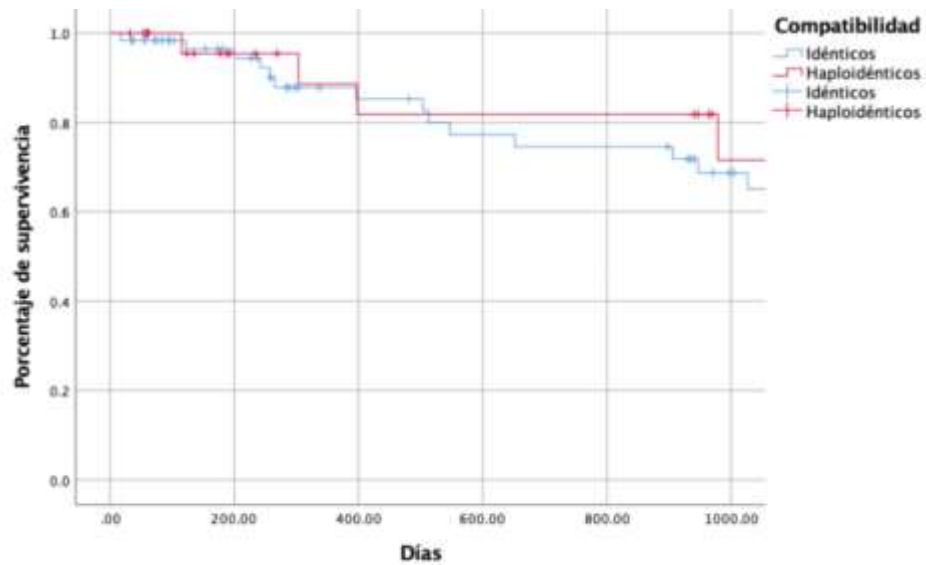
Durante el seguimiento, 34% de los pacientes con donante idéntico fallecieron y 29% de los haploidénticos, sin encontrar diferencias en estos grupos.

Dentro del grupo idéntico la causa más frecuente de muerte en estos pacientes fue la recaída de la enfermedad en 18%, seguida de procesos infecciosos en 10%, y en último lugar se encontró EICH en únicamente 6% de los pacientes. En el caso de los TPH haploidénticos, la mortalidad fue del 29%, la causa más frecuente de muerte fue recaída de la enfermedad en 11%, seguida de Enfermedad veno oclusiva en 7%, seguidas de EICH, arritmias e infección.

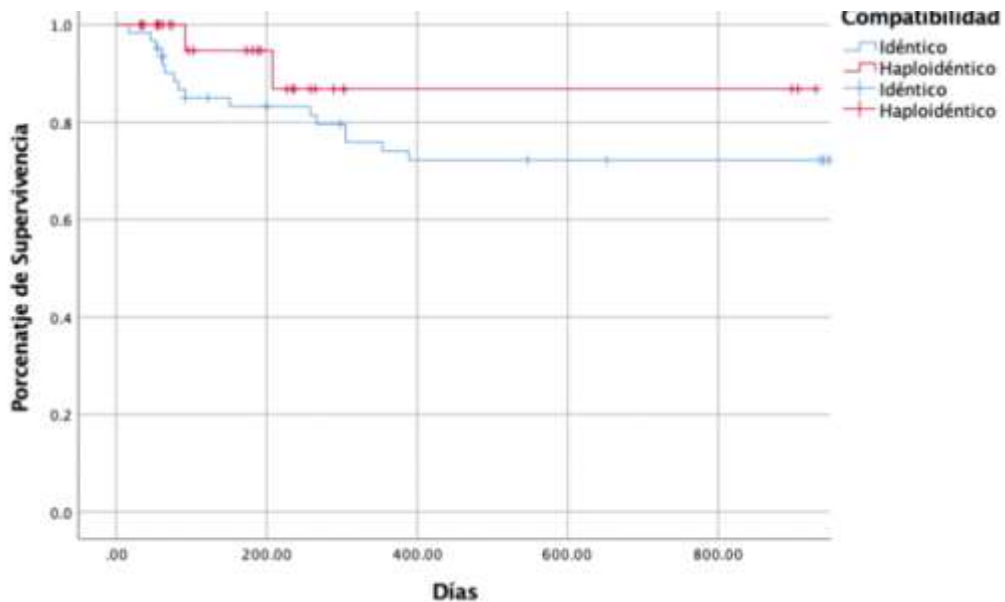




**Gráfico 4. Mortalidad de los pacientes sometidos a trasplante.**



**Gráfico 5. Supervivencia global**



**Gráfico 6. Supervivencia libre de enfermedad**

## DISCUSIÓN

Este trabajo corresponde a un estudio retrospectivo, el cual analizó la supervivencia global y la supervivencia libre de enfermedad de los pacientes con diagnóstico de leucemia aguda postrasplantados de progenitores hematopoyéticos en su variedad idéntica y haploidéntica en el Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI, en el período comprendido de enero del 2018 a diciembre del 2021.

En el centro se realizaron 62 TPH idénticos y 28 TPH haploidénticos, se conoce que el TPH es un procedimiento altamente especializado y complejo, es el tratamiento de elección en enfermedades malignas, el cual ha evolucionado hasta volverse un tratamiento estándar de diversas enfermedades, la enfermedad más frecuente por la cual los pacientes fueron trasplantados fue la leucemia aguda, de estas la leucemia linfoblástica fue la más prevalente, similar a lo reportado en el registro histopatológico de neoplasias malignas en México.

En cuanto a la edad, encontramos que la población joven fue la más afectada por leucemia aguda, con una mediana de edad para los TPH idénticos de 30 años, y de 27 años para los TPH haploidénticos, esto contrasta con lo reportado en el Registro

histopatológico de Neoplasias malignas, ya que en este registro se reporta que más del 70% de los egresos hospitalarios fueron por leucemia linfoblástica aguda en el grupo etario de 0-19 años, esto creemos contrasta con lo reportado en este estudio y que nuestro centro, capta pacientes a partir de los 16 años de edad, los menores a esta edad, son tratados por servicios de hematología pediátrica.

En un estudio realizado en Chile, donde analizaron una cohorte de 1030 trasplantes en pacientes adultos, encontraron que la mediana de edad de los pacientes postrasplantados por leucemia mieloide aguda fue de 41 años, con un rango de 16 a 69 años.<sup>41</sup> Esto contrasta con lo reportado en nuestro estudio ya que la población que se trasplanta en el HE CMN SXXI, es más joven, esto creemos está relacionado a que nuestro hospital es un centro de referencia, por lo que los pacientes diagnosticados con leucemia aguda de riesgo alto, son derivados a nuestra unidad para protocolizarlos para TPH, de manera temprana, e iniciar con protocolo de elegibilidad, a diferencia de la población añosa que en muchas ocasiones se opta por tratamiento de quimioterapia de baja intensidad.

Con respecto al sexo de los pacientes prácticamente fue similar entre hombre y mujeres, encontramos que más del 50% fueron del sexo masculino tanto para la variedad de TPH idéntico como haploidéntico.

Es importante dentro de la valoración de estos pacientes conocer el estado funcional previo al trasplante, por lo que se les clasificó con el índice de comorbilidad específico del trasplante de células hematopoyéticas (HCT-CI), el cual es un predictor de supervivencia para aquellos pacientes sometidos a un TPH en pacientes con neoplasias hematológicas y el mayor porcentaje de pacientes tenían un HCT-CI bajo lo cual es un predictor de buen pronóstico para los pacientes sometidos a este procedimiento. En este estudio analizaron el HCT -CI en pacientes pediátricos trasplantados de progenitores hematopoyéticos alogénicos, observando que el 55% de sus pacientes tenía un puntaje de 0,21% de 1-2 y 24% de 3 o más, esto fue asociado a que en la edad pediátrica prácticamente no se tienen comorbilidades, a diferencia de la población adulta añosa.<sup>42</sup> A este respecto consideramos que en nuestra población, los pacientes que con mayor prevalencia son trasplantados son pacientes jóvenes, con una mediana de edad para los TPH idénticos de 30 años y de

27 años para los haploidénticos, por lo que al ser población joven la gran mayoría de ellos no cuenta con alguna otra enfermedad concomitante, no tiene alteraciones bioquímicas importantes, lo cual ha sido una herramienta para nuestro centro a la hora de realizar el protocolo de elegibilidad de estos pacientes, que a su vez nos han ayudado a predecir y estratificar el riesgo previo a la realización de TPH.

Se midió también la mediana de injerto mieloide, la cual fue de 12 días para los trasplantes idénticos y 16 días para los trasplantes haploidénticos, en un estudio de una cohorte de 1030 trasplantes alogénicos por Sarmiento M, et al, reporta una mediana de injerto mieloide de 16 días, con un rango entre 16 y 45 días. <sup>41</sup> esto creemos se debe a la dosis celular infundida la cual fue de 5.6 millones/kg para los TPH idénticos y de 6.5 millones/kg para los TPH haploidénticos.

En cuanto a los factores que impactan en la supervivencia de los pacientes sometidos a TPH, encontramos las complicaciones agudas, de estas encontramos que la presencia de EICH agudo es más frecuente en pacientes con TPH haploidéntico, siendo más frecuente el grado 2 y con afectación cutánea, la incidencia fue similar a lo reportado por Socié et al. Consideramos que la alta prevalencia de EICH agudo en nuestra población está relacionado con las causas potenciales de desarrollarlo como son disparidad de HLA, es decir trasplantes haploidénticos, entre otros factores como; la mayor edad de donante y/o receptor, donante mujer y receptor hombre, donante CMV+ y receptor CMV -, receptor con embarazos o transfusiones previas, sangre periférica como fuente de progenitores, mayor celularidad del inóculo (más CD34 y más CD3), y el tipo de acondicionamiento empleado, profilaxis de EICH menos potente. Sin embargo hay que recalcar que el EICH agudo no impactó en la supervivencia global de los pacientes, ya que se presentó EICH en grado 2 y con afectación cutánea. La mayoría de las muertes después del TCPH ocurren dentro de los primeros 2 años como resultado de una recaída, enfermedad de injerto contra huésped (EICH) aguda o crónica, infección u otras toxicidades agudas o subagudas del TCPH. La muerte más allá de los 2 años es infrecuente. Estos datos indican que las perspectivas de supervivencia a largo plazo son excelentes, ya que entre el 80 % y el 92 % de los supervivientes a 2 años sobreviven 10 años después del TCPH. Los riesgos de mortalidad continúan disminuyendo con el tiempo y eventualmente pueden

alcanzar los de la población general, lo cual es sumamente importante, porque el TPH es potencialmente una opción curativa para estos pacientes con enfermedades malignas.

En cuanto a las complicaciones crónicas el EICH crónico se presentó en 48% de los TPH idénticos y 28% de los TPH haplo idénticos. Es la complicación tardía más frecuente ya que su incidencia en la literatura internacional la sitúa entre (30 al 80%). En un estudio Chileno donde se analizaron 1030 trasplantes alogénicos en pacientes adultos, reportan una incidencia de EICH crónico del 40%.<sup>41</sup> En nuestro estudio podemos observar se presentó con mayor frecuencia el EICH crónico en el TPH idéntico, y en menor proporción en el haplo idéntico, lo cual es contrastante con las series reportadas, ya que lo esperado es que los trasplantes haplo idéntico tengan mayor incidencia de EICH crónico ya que esto aparece ligada al EICL (efecto injerto contra leucemia) y, por tanto, la que mediante el efecto inmune, implica el poder curativo del Alo-TPH en las leucemias agudas.<sup>30</sup> En el caso de nuestros pacientes también se ha implementado como estrategia la administración de altas dosis de ciclofosfamida poco después de la infusión del injerto ha surgido como una importante alternativa para reducir el riesgo de EICH tanto agudo como crónico. La mortalidad fue de 34%, y la causa más frecuente de muerte en estos pacientes fue la recaída de la enfermedad en 18%, seguida de procesos infecciosos en 10%, y en último lugar se encontró EICH en únicamente 6% de los pacientes. En el caso de los TPH haplo idénticos, la mortalidad fue de 29%, la causa más frecuente de muerte fue recaída de la enfermedad en 11%, seguida de enfermedad veno oclusiva en 7%, seguidas de EICH, arritmias e infección. En los resultados obtenidos incluso la mortalidad en las dos modalidades de trasplantes es bastante similar a lo reportado en series internacionales ya que la principal causa de muerte fue la recaída tardía reportada entre (27% a 42 % de todas las muertes).<sup>14, 15, 18, 26, 27</sup>

La supervivencia global de nuestro centro se reportó en 67% para los trasplantes idénticos y del 71% para los trasplantes haplo idénticos.

La supervivencia libre de enfermedad de estos pacientes, podemos observar que el TPH idéntico alcanzó el 78% de supervivencia y el haplo idéntico de 82% a los 1000 días postrasplante, estos resultados obtenidos contrastan con lo reportado en

la literatura ya que la mortalidad libre de enfermedad al día +100 y a 1 año fue similar para los donantes no emparentados y haploidénticos fue de 19% y 29% vs. 17% y 28%, respectivamente en un estudio retrospectivo donde se incluyeron 570 pacientes.<sup>33</sup> Esto probablemente este relacionado a que en nuestro centro los pacientes con leucemia aguda, de riesgo alto se comiezan a protocolizar para TPH desde el inicio del tratamiento de inducción a la remisión, por lo tanto una vez alcanzada la primer remisión completa se someten a protocolo de elegibilidad para TPH, por lo tanto podemos observar que la sobrevida global así como la sobrevida libre de enfermedad fue similar en donantes idénticos como haploidénticos y mucho mayor en ambas modalidades en nuestra institución. Además la mortalidad en las dos modalidades de trasplante alogénico es baja de manera global, ya que se cuenta con un adecuado control y seguimiento estrecho de manera semanal en consulta externa, además contamos con protocolos establecidos para un adecuado seguimiento serológico de CMV, enfermedad medible residual, quimerismo, etc, todo esto con el fin de modificar el tratamiento inmunosupresor de los pacientes postrasplantados y tener un mejor resultado a largo plazo.

## **Conclusión**

El presente estudio revela que la sobrevida global y la sobrevida libre de enfermedad en los pacientes sometidos a trasplante alogénico con donador idéntico y haploidéntico en el Hospital de Especialidades del CMN Siglo XXI, es similar para ambas modalidades de trasplante lo que abre una oportunidad de tratamiento con fines curativos para los pacientes con leucemias agudas de alto riesgo, encontramos que el EICH agudo fue más frecuente en el TPH haploidéntico, por lo que debemos mejorar las terapias inmunosupresoras para para estos pacientes y al ser enfermedades muy agresivas la recaída sigue siendo la principal causa de mortalidad, además este trabajo sirve para realizar mejoras en los protocolos de trasplante de médula ósea, utilizados para estos pacientes, ya que debemos contar con estrategias para contrarrestar las complicaciones asociadas a este procedimiento. Y sin lugar a duda el contar con estas modalidades de tratamiento para estos pacientes abre la oportunidad de optar como una opción curativa para estas enfermedades altamente agresivas.

## **Bibliografía**

1. Real Academia Española. Diccionario de la lengua española : vigésima segunda edición. Madrid : Real Academia Española de la Lengua, 2001.
2. Secretaría de Salud, Diario Oficial de la Federación. Ley General de Salud, Secretaría de Salud, 2014.
3. Gyurkocza et al. Allogeneic hematopoietic cell transplantation: the state of the art. *Expert Rev Hematol.* 2010 Junio ; 3(3): 285–299
4. Kenneth Kaushansky, Marshall A. Lichtman, Williams manual of hematology. McGraw-Hill, 2010.
5. De la Morena & Gatti. A History of Bone Marrow Transplantation. *Immunol Allergy Clin N Am* 30 (2010) 1–15.
6. Wodnar et al. Biological properties of hematopoietic stem cells. *The EBMT handbook.* 2012 56-72.
7. Greer J, Arber D, Glader B, List A, Means R, Paraskevas F et al. *Wintrobe's clinical hematology.* Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins; 2014.
8. Gluckman et al. Choice of the donor according to HLA typing and stem cell source. *The EBMT handbook.* 2012 91-107.
9. Bacigalupo et al. Defining the Intensity of Conditioning Regimens: Working Definitions. *Biol Blood Marrow Transplant.* (2009)15: 1628-1633
10. Gyurkocza et al. Conditioning regimens for hematopoietic cell transplantation: one size does not fit all. *Blood Journal,* (2014) Jul 17;124(3):344-53.



11. Giralt et al. Clinical bone marrow and stem cell transplantation. American Society of hematology Self assessment program 5th edition 2013
12. Sans-Sabrafen J. Hematología clínica. 4a ed. Elsevier España; 2001.
13. INEGI. Estadísticas a propósito del día mundial contra el Cáncer. 4 de febrero 2021. Disponible en:  
[https://www.inegi.org.mx/contenidos/saladeprensa/aproposito/2021/cancer2021\\_Nal.pdf](https://www.inegi.org.mx/contenidos/saladeprensa/aproposito/2021/cancer2021_Nal.pdf)
14. Socié G, Stone JV, Wingard JR, Weisdorf D, Henslee-Downey PJ, Bredeson C, et al. Long-term survival and late deaths after allogeneic bone marrow transplantation. N Engl J Med [Internet]. 1999;341(1):14–21.
15. Martin PJ, Counts GW Jr, Appelbaum FR, Lee SJ, Sanders JE, Deeg HJ, et al. Life expectancy in patients surviving more than 5 years after hematopoietic cell transplantation. J Clin Oncol
16. Pond GR, Lipton JH, Messner HA. Long-term survival after blood and marrow transplantation: comparison with an age- and gender-matched normative population. Biol Blood Marrow Transplant
17. JH Antin : Reconstitución inmunológica: la principal barrera para el trasplante exitoso de células madre Biol Blood Marrow Transplant 11: 43 – 45 , 2005
18. Tomblyn M. Center for International Blood and Marrow Research ; National Marrow Donor program ; European Blood and Marrow Transplant Group ; American Society of Blood and Marrow Transplantation ; Canadian Blood and Marrow Transplant Group ; Infectious Diseases Society of America ; Society for Healthcare Epidemiology of America ; Association of Medical Microbiology and Infectious Disease Canada ; Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for preventing infectious

complications among hematopoietic cell transplantation recipients: a global perspective. *Biol Blood Marrow Transplant* [Internet]. 2009

19. Landgren O, Gilbert ES, Rizzo JD, Socié G, Banks PM, Sobocinski KA, et al. Risk factors for lymphoproliferative disorders after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Blood* [Internet]. 2009 [citado el 3 de julio de 2022];113(20):4992–5001.

20. Krishnan A, Bhatia S, Slovak ML, Arber DA, Niland JC, Nademanee A, et al. Predictors of therapy-related leukemia and myelodysplasia following autologous transplantation for lymphoma: an assessment of risk factors. *Blood* [Internet]. 2000 [citado el 3 de julio de 2022];95(5):1588–93.

21. Bhatia S, Louie AD, Bhatia R, O'Donnell MR, Fung H, Kashyap A, et al. Solid cancers after bone marrow transplantation. *J Clin Oncol* [Internet]. 2001 [citado el 3 de julio de 2022];19(2):464–71

22. Curtis RE, Rowlings PA, Deeg HJ, Shriner DA, Socié G, Travis LB, et al. Solid cancers after bone marrow transplantation. *N Engl J Med* [Internet]. 1997;336(13):897–904.

23. Curtis RE, Metayer C, Rizzo JD, Socié G, Sobocinski KA, Flowers MED, et al. Impact of chronic GVHD therapy on the development of squamous-cell cancers after hematopoietic stem-cell transplantation: an international case-control study. *Blood* [Internet]. 2005 [citado el 3 de julio de 2022];105(10):3802–11.

24. Bishop MM, Lee SJ, Beaumont JL, Andrykowski MA, Rizzo JD, Sobocinski KA, et al. The preventive health behaviors of long-term survivors of cancer and hematopoietic stem cell transplantation compared with matched controls. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2010;16(2):207–14.

25. Rizzo JD, Wingard JR, Tichelli A, Lee SJ, Van Lint MT, Burns LJ, et al. Recommended screening and preventive practices for long-term survivors after hematopoietic cell transplantation: joint recommendations of the European Group for Blood and Marrow Transplantation, the Center for International Blood and Marrow Transplant Research, and the American Society of Blood and Marrow Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* [Internet]. 2006;12(2):138–51.
26. Majhail NS, Bajorunaite R, Lazarus HM, Wang Z, Klein JP, Zhang MJ, et al. High probability of long-term survival in 2-year survivors of autologous hematopoietic cell transplantation for AML in first or second CR. *Bone Marrow Transplant* [Internet]. 2011 [citado el 3 de julio de 2022];46(3):385–92
27. MacArthur AC, Spinelli JJ, Rogers PC, Goddard KJ, Abanto ZU, McBride ML. Mortalidad entre los sobrevivientes de 5 años de cáncer diagnosticado durante la infancia o la adolescencia en la Columbia Británica, Canadá. *Pediatr Blood Cancer* [Internet]. 2007;48(4):460–7.
28. Mackall C, Fry T, Gress R, Peggs K, Storek J, Toubert A. Background to hematopoietic cell transplantation, including posttransplant immune recovery. *Bone Marrow Transplantation* 2009;44:457-462.
29. Apperley J, Carreras E, Gluckman E, Gratwohl A, Masszi T. Early complications after HSCT. *Hematopoietic Stem Cell Transplantation. The EBMT Handbook*, 5th ed. 2008, pp:180-197.
30. Martin PJ, Carpenter PA, Sanders JE, Flowers ME. Diagnosis and clinical management of chronic graft-versus-host disease. *Int J Hematol*. 2004 Apr;79(3):221-8.

31. Valle ES, Morales EG. Trasplantes haploidénticos. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2006;44(S2):15–8.
32. Raiola A, Dominiotto A, Varaldo R, Ghiso A, Galaverna F, Bramanti S, et al. Unmanipulated haploidentical BMT following non-myeloablative conditioning and post-transplantation CY for advanced Hodgkin's lymphoma. *Bone Marrow Transplant.* 2014;49(2):190–4.
33. Trucco JI, Berro M, Basquiera AL, et al, por el GATMO-TC. Comparación de donantes relacionados, no relacionados y haploidénticos en trasplante de progenitores hematopoyéticos. Experiencia del Grupo Argentino de Trasplante de Médula Ósea y Terapia Celular (GATMO-TC). *Medicina (Buenos Aires)* 2020; 80: 654-662.
34. Huang XJ, Liu DH, Liu KY, et al. Treatment of acute leukemia with unmanipulated HLA-mismatched/haploidentical blood and bone marrow transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2009;15:257-267.
35. Rosko A, Wang H-L, de Lima M, Sandmaier B, Khoury HJ, Artz A, et al. Reduced intensity conditioned allograft yields favorable survival for older adults with B-cell acute lymphoblastic leukemia. *Am J Hematol.* 2017;92(1):42–9.
36. Castera Em. Trasplante Alogénico De Progenitores Hematopoyéticos En Adultos Con Leucemia Linfoblástica Aguda. Universidad de Valencia; 2020.
37. Wang, Y., Liu, Q., Xu, L., Liu, K., Zhang, X., Ma, X., Fan, Z., Wu, D. and Huang, X., 2015. Haploidentical vs identical-sibling transplant for AML in remission: a multicenter, prospective study. *Blood*, 125(25), pp.3956-3962.
38. McCurdy S, Kasamon Y, Kanakry C, Bolaños-Meade J, Tsai H, Showel M et al. Comparable composite endpoints after HLA-matched and HLA-haploidentical transplantation with post-transplantation cyclophosphamide.

39. Gagelmann N, Kröger N. Dose intensity for conditioning in allogeneic hematopoietic cell transplantation: can we recommend “when and for whom” in 2021? *Haematologic* 2021;106(7):1794–804
40. Marcó J, Pont D. Infecciones en el trasplante de medula ósea: puesta al día medula ósea: puesta al día.
42. Figueroa CM, Figueroa Turienzo CM, Cernadas DC, Roizen DM, Pizzi DS, Staciuk DR. Validación del índice de comorbilidad para trasplante hematopoyético en una cohorte retrospectiva de niños y adolescentes argentinos receptores de trasplante alogénico. *Arch Argent Pediatr*. 2016;114(04).

## ANEXOS

### Hoja de recolección de datos

Nº	
FECHA DE TRASPLANTE	
ESTADO GENERAL (Escala ECOG)	
GÉNERO	
EDAD AL TRASPLANTE	
TIPO DE LEUCEMIA SEGÚN LA OMS	
RESPUESTA COMPLETA TRAS LA INDUCCIÓN	
SEROLOGIA CMV PRE TCPH	
EDAD DEL DONADOR	
GÉNERO DEL DONADOR	
SEROLOGIA CMV DEL DONADOR	
FECHA DE TCPH	
HLA IDÉNTICO	
HLA HAPLOIDÉNTICO	
INTENSIDAD DE ACONDICIONAMIENTO	
USO DE CICLOFOSFAMIDA POS TCPH	
COMPLICACIONES AGUDAS: INFECCION TOXICIDAD EICH	
EICH CRONICA TUBO DIGESTIVO PIEL HEPATICO PULMON MUCOSAS	
SUPERVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD	
SUPERVIVENCIA GLOBAL	
ESTADO ACTUAL DE LA ENFERMEDAD	
FECHA DE RECAIDA	
SEGUNDAS NEOPLASIAS	
CAUSA DE MUERTE	
FECHA DE MUERTE	