



UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL

**FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
CARRERA DE MEDICINA**

TEMA:

Análisis de supervivencia y mortalidad en pacientes sometidos a trasplante de precursores hematopoyéticos en la Unidad de Trasplantes del Instituto Oncológico Nacional “Dr. Juan Tanca Marengo”, SOLCA en la ciudad de Guayaquil, desde el año 2006 al 2016

AUTORES:

Abifandi Valverde, Julie Katherine
Santos Bonilla, María José

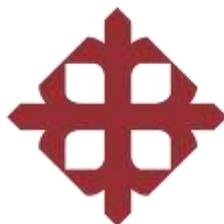
**Trabajo de titulación previo a la obtención del título de
MÉDICO**

TUTOR:

Huamán Garaicoa, Fuad Olmedo

Guayaquil, Ecuador

2 de Mayo del 2018



UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
CARRERA DE MEDICINA

CERTIFICACIÓN

Certificamos que el presente trabajo de titulación, fue realizado en su totalidad por **Abifandi Valverde, Julie Katherine**, como requerimiento para la obtención del título de **Médico**.

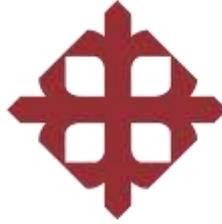
TUTOR

f. _____
Dr. Huamán Garaicoa, Fuad Olmedo

DIRECTOR DE LA CARRERA

f. _____
Dr. Aguirre Martínez, Juan Luis, Mgs

Guayaquil, 2 de mayo del 2018



UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
CARRERA DE MEDICINA

CERTIFICACIÓN

Certificamos que el presente trabajo de titulación, fue realizado en su totalidad por **Santos Bonilla, María José**, como requerimiento para la obtención del título de **Médico**.

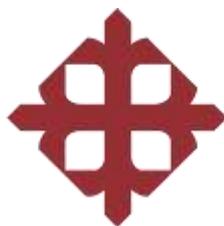
TUTOR

f. _____
Dr. Huamán Garaicoa, Fuad Olmedo

DIRECTOR DE LA CARRERA

f. _____
Dr. Aguirre Martínez, Juan Luis, Mgs

Guayaquil, 2 de mayo del 2018



UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
CARRERA DE MEDICINA

DECLARACIÓN DE RESPONSABILIDAD

Yo, **Abifandi Valverde, Julie Katherine**

DECLARO QUE:

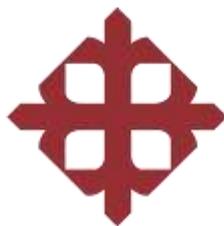
El Trabajo de Titulación, **Análisis de supervivencia y mortalidad en pacientes sometidos a trasplante de precursores hematopoyéticos en la Unidad de Trasplantes del Instituto Oncológico Nacional “Dr. Juan Tanca Marengo”, SOLCA en la ciudad de Guayaquil, desde el año 2006 al 2016**, previo a la obtención del título de **Médico**, ha sido desarrollado respetando derechos intelectuales de terceros conforme las citas que constan en el documento, cuyas fuentes se incorporan en las referencias o bibliografías. Consecuentemente este trabajo es de mi total autoría.

En virtud de esta declaración, me responsabilizo del contenido, veracidad y alcance del Trabajo de Titulación referido.

Guayaquil, 2 de mayo del 2018

LA AUTORA

f. _____
Abifandi Valverde, Julie Katherine



UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
CARRERA DE MEDICINA

DECLARACIÓN DE RESPONSABILIDAD

Yo, **Santos Bonilla, María José**

DECLARO QUE:

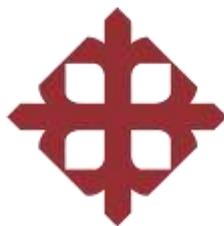
El Trabajo de Titulación, **Análisis de supervivencia y mortalidad en pacientes sometidos a trasplante de precursores hematopoyéticos en la Unidad de Trasplantes del Instituto Oncológico Nacional “Dr. Juan Tanca Marengo”, SOLCA en la ciudad de Guayaquil, desde el año 2006 al 2016**, previo a la obtención del título de **Médico**, ha sido desarrollado respetando derechos intelectuales de terceros conforme las citas que constan en el documento, cuyas fuentes se incorporan en las referencias o bibliografías. Consecuentemente este trabajo es de mi total autoría.

En virtud de esta declaración, me responsabilizo del contenido, veracidad y alcance del Trabajo de Titulación referido.

Guayaquil 2 de mayo del 2018

LA AUTORA

f. _____
Santos Bonilla, María José



UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
CARRERA DE MEDICINA

AUTORIZACIÓN

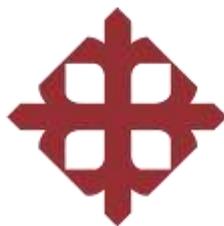
Yo, **Abifandi Valverde, Julie Katherine**

Autorizo a la Universidad Católica de Santiago de Guayaquil a la **publicación** en la biblioteca de la institución del Trabajo de Titulación, **Análisis de supervivencia y mortalidad en pacientes sometidos a trasplante de precursores hematopoyéticos en la Unidad de Trasplantes del Instituto Oncológico Nacional “Dr. Juan Tanca Marengo”, SOLCA en la ciudad de Guayaquil, desde el año 2006 al 2016**, cuyo contenido, ideas y criterios son de mi exclusiva responsabilidad y total autoría.

Guayaquil, 2 de mayo del 2018

LA AUTORA:

f. _____
Abifandi Valverde, Julie Katherine



UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
CARRERA DE MEDICINA

AUTORIZACIÓN

Yo, **Santos Bonilla, María José**

Autorizo a la Universidad Católica de Santiago de Guayaquil a la **publicación** en la biblioteca de la institución del Trabajo de Titulación, **Análisis de supervivencia y mortalidad en pacientes sometidos a trasplante de precursores hematopoyéticos en la Unidad de Trasplantes del Instituto Oncológico Nacional “Dr. Juan Tanca Marengo”, SOLCA en la ciudad de Guayaquil, desde el año 2006 al 2016**, cuyo contenido, ideas y criterios son de mi exclusiva responsabilidad y total autoría.

Guayaquil, 2 de mayo del 2018

LA AUTORA:

f. _____
Santos Bonilla, María José

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos en primer lugar a Dios, que nos ha acompañado a lo largo de esta carrera universitaria, nos ha dirigido por el sendero correcto y por permitir todas las circunstancias y situaciones que nos han traído a este momento.

A nuestros padres, Julio Abifandi Cedeño, Cecibell Valverde Estrada, Otto Santos Vásquez y Mercedes Bonilla Rivadeneira, por formarnos en base a su amor, dedicación y por su esfuerzo. Queremos que sepan, que no existirá día que no agradezcamos su presencia en nuestras vidas. Ustedes nos motivaron día a día a esforzarnos, a levantarnos frente a cada tropiezo con fortaleza y no rendirnos a lo largo del camino.

A nuestros demás familiares y amigos, por su apoyo, compañía en todo momento, porque con cada palabra de aliento y afecto ha sabido ganarse un lugar especial en nuestro corazón.

A nuestros docentes, por su dedicación, labor y compromiso con nosotros. Por demostrarnos que cada paciente es un ser que sufre, siente y confía en nosotros su vida.

A nuestro tutor, Dr. Fuad Huamán por habernos guiado e incentivarnos a dar lo mejor de nosotros en este proyecto.

Al Instituto Oncológico Juan Tanca marengo, y en especial a la Dra. Bella Maldonado por abrirnos las puertas de su institución, para poder llevar a cabo esta investigación.

A todos y a cada una de las personas que han formado parte de este camino, gracias.

DEDICATORIA

“Bendito sea el Dios y Padre de nuestro señor Jesucristo, el cual nos consuela en todas nuestras tribulaciones, para que podamos también nosotros consolar a los que están en cualquier tribulación...”

2 Corintios 1:3-4

Este trabajo está dedicado a todos los pacientes que formaron parte de este trabajo y para los pacientes que padecen alguna enfermedad hemato-oncológica. La lucha contra el cáncer no es una carrera en la cual están solos, queremos que sepan que sus médicos los acompañaremos en cada victoria y cada tropiezo, esta lucha la llevamos juntos.



**UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
CARRERA DE MEDICINA**

TRIBUNAL DE SUSTENTACIÓN

f. _____

Dr. Fuad Olmedo Huamán Garaicoa
TUTOR

f. _____

Dr. Juan Luis Aguirre Martínez, Mgs.
DIRECTOR DE CARRERA

f. _____

Dr. Diego Antonio Vásquez Cedeño
COORDINADOR DE ÁREA

ÍNDICE

RESUMEN	1
ABSTRACT.....	1
INTRODUCCIÓN	3
CAPÍTULO I EL PROBLEMA	5
1.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	5
1.2 OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN.....	5
1.2.1 Objetivo General.....	5
1.2.2 Objetivos Específicos	5
1.3 HIPÓTESIS	6
1.4 JUSTIFICACIÓN	6
1.5 APLICABILIDAD Y UTILIDAD DE LOS RESULTADOS DEL ESTUDIO	6
CAPÍTULO II MARCO TEÓRICO	7
2.1 ANTECEDENTES HISTÓRICOS Y EPIDEMIOLOGÍA	7
2.1.1 Antecedentes Históricos	7
2.1.2 Epidemiología	9
2.2 TIPOS DE TPH Y FUENTES DE OBTENCIÓN	11
2.2.1 Tipos de TPH.....	11
2.2.2 Fuentes de Obtención.....	12
2.3 TPH COMO MEDIDA TERAPÉUTICA.....	15
2.4 RÉGIMEN DE ACONDICIONAMIENTO	16
2.4.1 Régimen Mieloablative.....	17
2.4.2 Régimen No Mieloablative	18
2.4.3 Régimen Acondicionamiento de Intensidad Reducida (RIC)	19
2.5 MORBILIDAD Y MORTALIDAD ASOCIADA A TPH (MRT).....	21
2.5.1 Complicaciones asociadas a régimen de acondicionamiento	21

2.5.2 Complicaciones no asociadas a régimen de acondicionamiento	23
2.6 ENFERMEDAD INJERTO CONTRA HUÉSPED	24
2.7 PROFILAXIS DE LA ENFERMEDAD INJERTO CONTRA HUÉSPED (EICH)	27
CAPÍTULO III MARCO METODOLÓGICO.....	29
3.1 MATERIALES Y MÉTODOS	29
3.1.1 Tipo y diseño de estudio	29
3.1.2 Población y muestra	29
3.1.3 Criterios de inclusión y exclusión	29
3.1.4 Variables.....	30
3.1.5 Recolección de datos.....	31
3.1.6 Análisis de datos.....	31
3.2 RESULTADOS.....	32
3.2.1 Características de la población	32
3.2.2 Patologías que recibieron TPH en el estudio.....	32
3.2.3 Supervivencia en pacientes que recibieron TPH	33
3.2.4 Mortalidad en pacientes que recibieron TPH	36
3.2.4 Prevalencia de EICH en pacientes que recibieron TPH.....	38
3.2.5 Prevalencia de complicaciones presentadas debido a los regímenes de acondicionamiento empleados	38
3.2.6 Remisión y recaída de la población	40
3.3 DISCUSIÓN	42
CAPÍTULO IV ANÁLISIS DE DATOS	44
4.1 CONCLUSIONES	44
3.4 RECOMENDACIONES	45
BIBLIOGRAFÍA	46
ANEXOS	49

ÍNDICE DE TABLAS

TABLA 1	49
TABLA 2	51
TABLA 3	26
TABLA 4	33
TABLA 5	35
TABLA 6	36
TABLA 7	37
TABLA 8	39

ÍNDICE DE GRÁFICOS

GRÁFICO 1.....	20
GRÁFICO 2.....	34
GRÁFICO 3.....	36
GRÁFICO 4.....	38
GRÁFICO 5.....	40
GRÁFICO 6.....	41

RESUMEN

El trasplante de células hematopoyéticas (TCMH) es una medida terapéutica útil para las patologías que alteran la hematopoyesis, permitiendo la restauración de la función de la médula ósea y cuyo alcance es limitado para los países de América Latina. Es importante evaluar los resultados en nuestro entorno, porque es una técnica en desarrollo. Se trata de un estudio retrospectivo, realizado en el Instituto Oncológico Dr. Juan Tanca Marengo, que incluyó N = 158, analizamos la supervivencia y mortalidad de los pacientes sometidos a este tratamiento, en el período 2006-2016. La principal causa de mortalidad relacionada con el trasplante (MRT) fue la enfermedad de injerto contra huésped (EICH) en 8,23%, y la principal causa de mortalidad no relacionada con el trasplante (MNRT) fue la recaída (14,53%), principalmente en la leucemia linfocítica aguda. La supervivencia fue del 64.82%, siendo mayor en los trasplantes autólogos ($p < 0.05$), con remisión en el 50.63% de los pacientes. Debemos destacar que el número de trasplantes ha ido aumentando gradualmente a lo largo de los años, sin embargo, ha mostrado resultados óptimos, comparables a los estudios realizados en países desarrollados.

Palabras Clave: Trasplante de precursores hematopoyéticos, supervivencia, mortalidad, complicaciones, régimen de acondicionamiento, enfermedad injerto contra huésped, autólogo, alogénico, profilaxis, recaída.

ABSTRACT

Hematopoietic cell transplantation (HSCT) is a useful therapeutic measure for pathologies that alter hematopoiesis, allowing the restoration of bone marrow function and whose scope is limited for Latin American countries. It is important to evaluate the results of it in our environment, because it is a technique in development. This is a retrospective study, conducted at the Dr. Juan Tanca Marengo Oncological Institute, which included N = 158, we analyzed the survival and mortality of patients submitted at this treatment, in the period 2006-2016. The main cause of mortality related to transplantation (MRT) was graft-versus-host disease (GVHD) in 8.23%, and the main cause of mortality

unrelated to transplantation (MURT) was relapse (14.53%), presented mostly in acute lymphoid leukemia. Survival was 64.82%, being higher in autologous type transplants ($p < 0.05$), with remission in 50.63% of patients. We must emphasize that the number of transplants has been gradually increasing over the years, however it has shown optimal results, comparable to studies conducted in developed countries.

Keywords: Transplantation of hematopoietic precursors, survival, mortality, complications, conditioning regimen, graft-versus-host disease, autologous, allogeneic, prophylaxis, relapse.

INTRODUCCIÓN

El trasplante de precursores hematopoyéticos (TPH) es una medida terapéutica útil para enfermedades hemato-oncológicas, enfermedades no malignas que alteran la hematopoyesis normal y como soporte en paciente sometidos a grandes dosis de quimioterapia. Los primeros estudios que permitieron el desarrollo de esta técnica terapéutica ronda a mediados del siglo XIX. Sin embargo, E. Thomas fue quien llevo a cabo el primer trasplante alogénico de precursores hematopoyéticos exitoso, lo que le otorgó el nombre de pionero en este arte y años más tarde lo hizo merecedor al Premio Nobel de Medicina.(1,2)

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) anualmente se realizan 50 000 TPH mundialmente y esta cifra se incrementa cada año; sin embargo esta medida terapéutica aún no es accesible o es limitado para los países de Latinoamérica por diversos factores.(3)

Los trasplantes dependiendo del donante pueden ser denominados como: autólogos o alogénicos. Y se puede obtener a partir de: médula ósea, sangre periférica o cordón umbilical. El objetivo final del mismo es el restaurar la función de la médula ósea, la misma que puede tener una injuria parcial o total. Sigue siendo considerada como la única posibilidad de vida en pacientes con enfermedades refractarias a otros tratamientos.(1, 2,4–6)

Este procedimiento se lleva a cabo, mediante la infusión de células precursoras hematopoyéticas a un paciente receptor que ha sido sometido a un régimen inmunosupresor previo para recibir dicho injerto. Las principales complicaciones y causa de morbimortalidad son la recaída y la enfermedad injerto contra huésped (EICH). Y los principales medios para evitar a la última en mención, son el uso de un correcto régimen de acondicionamiento y profilaxis. (2,4,7–9)

En Ecuador, se han realizado desde el año 2006 a la actualidad alrededor de 200 TPH y la única institución que realiza este procedimiento hoy en día es el Instituto Oncológico Dr. Juan Tanca Marengo de la ciudad de Guayaquil. Debido a la importancia que tiene esta técnica terapéutica y a la

falta de información acerca del desarrollo de la misma en el país; consideramos pertinente realizar este estudio, con el fin de aportar información necesaria para investigaciones futuras. (10)

CAPÍTULO I

EL PROBLEMA

1.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La unidad de trasplante del Instituto Oncológico Nacional “Dr. Juan Tanca Marengo” SOLCA Guayaquil es la única entidad en capacidad de realizar TPH en la actualidad en el país. Consideramos relevante analizar cuál ha sido la supervivencia y mortalidad de los pacientes que han sido trasplantados, ya que no se ha realizado un estudio relacionado a esta medida terapéutica que evalúe estos parámetros en esta institución, o en el país.

1.2 OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN

1.2.1 Objetivo General

Analizar la supervivencia y la mortalidad en pacientes sometidos a TPH en el Instituto Oncológico Nacional “Dr. Juan Tanca Marengo” SOLCA de la ciudad de Guayaquil.

1.2.2 Objetivos Específicos

1. Identificar las principales causas de mortalidad en los pacientes sometidos a TPH, y categorizarlas según se relacionen al trasplante o no.
2. Distinguir qué tipo de patologías exhibieron más frecuentemente mortalidad por recaída.
3. Establecer si existe una relación entre la mortalidad con el grupo etario y sexo de los pacientes.
4. Determinar la prevalencia de complicaciones presentadas, debido al régimen de acondicionamiento aplicado previo al trasplante.
5. Calcular la supervivencia de los pacientes que han recibido TPH en nuestra Institución.

1.3 HIPÓTESIS

“La principal causa de mortalidad relacionada al trasplante (MRT) en pacientes que han recibido TPH en el Instituto Oncológico Nacional Dr. Juan Tanca Marengo SOLCA Guayaquil es la Enfermedad Injerto Contra Huésped (EICH)”.

1.4 JUSTIFICACIÓN

La OMS apunta que el cáncer es la segunda causa de mortalidad y una de las principales causas de morbilidad a nivel mundial. La detección temprana, un correcto diagnóstico y el acceso a un tratamiento apropiado juegan un rol trascendental en la evolución de la enfermedad. Esta enfermedad causa un gran impacto en la economía nacional, reportes informan que para el 2015, solo el 35% de países con ingresos bajos cuentan con servicio de patología y menos del 30% ofrecen un correcto tratamiento oncológico. El TPH es una terapia de elección para el tratamiento de varias enfermedades hemato-oncológicas y en algunos es considerada como la única posibilidad para su curación. Siendo el Instituto Oncológico Nacional Juan Tanca Marengo la única institución capacitada para realizar este procedimiento en el Ecuador, es importante analizar la supervivencia y mortalidad de los pacientes que han recibido este tipo de trasplantes. (11)

1.5 APLICABILIDAD Y UTILIDAD DE LOS RESULTADOS DEL ESTUDIO

El propósito de nuestro estudio es determinar cuáles son las principales causas de mortalidad en pacientes que hayan recibido TPH, determinar si estas están o no relacionadas al trasplante y demostrar cuál ha sido la supervivencia de los pacientes que han sido sometidos a este procedimiento. El fin de este estudio es que el mismo pueda aportar información relevante a la comunidad científica y de esta manera pueda dar pie a la realización de estudios futuros para la mejora de esta técnica.

CAPÍTULO II

MARCO TEÓRICO

2.1 ANTECEDENTES HISTÓRICOS Y EPIDEMIOLOGÍA

2.1.1 Antecedentes Históricos

Para abordar el tema de trasplante de precursores hematopoyéticos (TPH), comenzaremos explicando el origen del término y quienes fueron las personas que permitieron que esta medida terapéutica sea lo que es hoy en día. El término *célula madre* fue acuñado el biólogo Ernst Haeckel en 1868, otorgándole dos conceptos: el primero la definía como una célula ancestral unicelular de la que se daría lugar a nuevos organismos multicelulares; y la segunda enfocaba a esta célula como óvulo fertilizado del cual se originan todas las células especializadas del cuerpo humano. (12)

Weismann en 1885, postuló la teoría del *plasma germinal*, en la que señalaba que las células somáticas son diferentes a las células germinales, debido a que estas últimas, son responsables de transmitir material genético a próximas generaciones. T. Boveri y V. Hakercher, en el año 1892, respaldaron la teoría de Weismann, mediante un estudio con embriones de áscaris, demostrando que en la primera mitosis, el linaje celular destinado a convertirse en células somáticas, perdía su cromatina; mientras, la línea celular de donde se originaban las células germinales, mantenía su cromatina intacta. (12)

En el año de 1879, Paul Ehrlich, creó un método de tinción que permitió identificar diferentes linajes de leucocitos, surgiendo de dos criterios: el *dualista* aseveraba que la línea mieloide y linfoide no tenían el mismo tejido hematopoyético de origen; y el criterio del *modelo unitario*, que señalaba a una célula precursora como el origen de las células sanguíneas. (2,12)

En el siglo XIX, el alemán Artur Pappenheim, propuso que las diferentes líneas celulares hematopoyéticas tenían una misma *célula precursora*, generando una discusión por varias décadas. (2,12)

James Till, Ernest McCulloch, y col., en 1964, aportaron evidencia de la existencia de células madres hematopoyéticas, con la capacidad de auto-renovarse y diferenciarse, dando lugar a otras células sanguíneas especializadas. (2)

Desde ese entonces, hasta la actualidad, el término *célula madre* ya no es usado para referirse a las células germinales primordiales, solo aplica a células con capacidad de proliferar de manera indefinida y generar células especializadas. A partir de esta aclaración, es posible encontrar *células madres* en diferentes tejidos del cuerpo humano. (12)

Al reconocer la existencia de esta célula pluripotencial, el deseo de recuperar la hematopoyesis normal en pacientes que presentan trastornos hematológicos, se convirtió en un desafío científico. Paralelamente a los estudios mencionados previamente, en 1844, el fisiólogo alemán Johannes Müller refirió que la actividad hematopoyética residía en el tejido linfático. Sin embargo, Ernest Neumann postuló en 1868, que el mayor porcentaje de la hematopoyesis se daba en la médula ósea y en menor proporción en el tejido linfático. (2,12)

Los primeros estudios en los que se obtuvo las bases para llevar a cabo un trasplante de médula ósea, se realizaron en roedores. Tras la explosión de la bomba atómica en Japón, se pudo identificar que la aplasia medular era una de las principales causas de deceso. En el año 1950, Jacobson demostró que al proteger el bazo de ratones sometidos a dosis letales de radiación, era posible recuperar la hematopoyesis normal; un año después, Lorenz corroboró que podía aumentar la sobrevivencia de los ratones irradiados, al realizarles una infusión de células madre a partir de otro ratón sano. (2,4)

Edward Donnall Thomas llevó a cabo el primer TPH en 1956, demostrando que la administración intravenosa de células madre podía regenerar y producir células en la médula ósea. Desconocer la importancia de los antígenos de histocompatibilidad y la necesidad de un tratamiento inmunosupresor causó que los primeros 200 intentos de aplicar esta terapia tuvieran como resultado el rechazo del injerto. Sin embargo, se obtuvo resultados óptimos en trasplantes realizados en gemelos idénticos. (1,2)

Los sucesos descritos previamente dieron lugar a estudios que demostraron la necesidad de compatibilidad de los antígenos leucocitarios humanos (HLA) y el empleo de fármacos inmunosupresores como la ciclofosfamida descrita en el estudio realizado por Santos y Owens para que el injerto sea exitoso. Fue en 1969, cuando E. Thomas llevó a cabo el primer trasplante entre un donador y un receptor que no eran gemelos idénticos de manera exitosa. Este descubrimiento lo llevó a ser galardonado con el Premio Nobel de Medicina en el año 1990. (1,2)

2.1.2 Epidemiología

La situación de los trasplantes de precursores hematopoyéticos, varía significativamente dependiendo del país en que se los realice, teniendo como principales variables, la economía, cantidad de donantes, y la preparación del equipo médico de cada lugar en la que se haga. La Sociedad Europea de Trasplante de Sangre y Médula Ósea (EBMT, por sus siglas en inglés), realiza año a año una encuesta para evaluar el incremento de procedimientos realizados de este tipo de tratamiento en la que participan países Europeos y de países vecinos como Algeria, Iran, Israel, Jordan, Lebanon, Nigeria, Arabia Saudita, Sudáfrica y Tunisia. En el estudio publicado por Passweg y colaboradores, se reporta que solo en el año 2014 en 47 países de Europa se han realizado 40829 trasplantes incrementando el número de trasplantes por encima de 40000 por primera vez desde el año 1990. Y aunque las cifras señalan que en su mayoría son realizadas en países del occidente, los países localizados en el oriente han mostrado un notable incremento del empleo de este procedimiento. (3,13)

En América, Estados Unidos, reflejando una situación diferente al resto del continente, se practican 20000 a 25000 TPH cada año, situación diferente a la que se vive en Latino América. En el 2011, en un esfuerzo por disminuir las barreras de acceso, se formó el Grupo Latinoamericano de Trasplante, enfocándose primeramente en la falta de centros de capacitación, preparación y costos de los mismo para que los médicos tenga la oportunidad de aumentar los trasplantes, disminuyendo costos para los que necesiten este tipo de procedimiento. (3)

En Ecuador, el Instituto Nacional de Donación y Trasplante (INDOT) informa que para el año 2017, el Instituto Oncológico Nacional Juan Tanca Marengo es la única institución médica acreditada para realizar TPH a esta fecha. Además presenta un informe estadístico en el 2014 donde demuestra que se han realizado a nivel nacional un total de 34 trasplantes: 12 alogénicos (7 adultos y 5 pediátricos) y 20 autólogos (20 adultos y 2 pediátricos). En los informes presentados en los siguientes años muestra que hay una disminución de TPH a nivel nacional: en el 2015 se realizaron 33; 26 trasplantes en el 2016; y hasta octubre 2017 se hicieron 24. (10)

2.2 TIPOS DE TPH Y FUENTES DE OBTENCIÓN

2.2.1 Tipos de TPH

Los trasplantes pueden ser autólogos o alogénicos. El uso de determinado tipo de trasplante está determinado por la patología del paciente, su estado general y la disponibilidad del donante. (4,14)

En el trasplante *autólogo*, se obtienen células precursoras del propio cuerpo del paciente, para ser conservadas y reinfundidas posterior a la administración de terapia ablativa. La edad del receptor puede rondar entre la sexta y séptima década de vida. No se ha comprobado que las células infundidas posean un efecto antineoplásico, sin embargo, cuentan con una recuperación hematopoyética más rápida. Su principal complicación es la recidiva de la enfermedad. Este tipo de trasplante es utilizado en tumores sólidos. (2, 4)

En el trasplante *alogénico*, el paciente recibe precursores de un individuo de su misma especie. Se recomienda que el receptor tenga entre cuarenta y cincuenta años. Varios estudios señalan que este tipo de trasplante tiene buenos resultados en pacientes con neoplasias hematológicas y tiene un potencial curativo en desordenes genéticos e inmunológicos. Su principal complicación es el desarrollo de la EICH y la necesidad de inmunosupresión más severa. Este tipo de trasplantes pueden darse con un donador relacionado o con un donante no relacionado. (2,4,14)

- a. TPH Alogénico, a partir de un donante relacionado:** Recibe esta nominación cuando el injerto es obtenido a partir de un donante cosanguíneo. Este puede ser singénico o haplo-idéntico. Se denominará *singénico* si el donante es un gemelo idéntico con HLA compatible, el cual se considera un donante ideal, sin embargo la posibilidad de que este exista es solo del 25%. Hablamos de un trasplante *haplo-idéntico*, cuando el donador es uno de sus progenitores o un familiar que tenga 50% de compatibilidad; este tipo de donante, está disponible en un 90% de los casos. A pesar que en el trasplante haplo-idéntico, la mayoría de

casos son viables, la recaída de los pacientes es alta y la reconstitución de su sistema inmune es lenta. (2,4,14)

- b. TPH Alogénico, a partir de donante no relacionado:** Debido al número limitado de alelos HLA, se ha tratado de incrementar las posibilidades de encontrar a un donante no relacionado en el registro internacional de donantes. Si el paciente cumple las condiciones necesarias para recibir este trasplante, el injerto puede ser obtenido a partir de un banco de trasplantes o a partir de un banco de células de cordón umbilical. Sin embargo a pesar del gran número de donantes disponibles a nivel mundial, muchos pacientes no han podido encontrar un donante compatible. (2, 4)

2.2.2 Fuentes de Obtención

Citaremos detalladamente cada una de las fuentes a partir de las cuales es posible se obtener células progenitoras hematopoyéticas necesarias para poder llevar a cabo el injerto:

- a. Médula Ósea:** Las células precursoras son obtenidas a través del método punción aspiración medular en las crestas ilíacas posteriores, bajo el efecto de un anestésico. La aspiración tiene una duración aproximada de dos horas y media, el injerto aspirado es depositado en un medio heparinizado y su volumen ronda entre los 10 – 20 ml/kg de peso del receptor. Una vez obtenidas las células, pueden ser administradas al receptor de manera inmediata, por vía intravenosa o pueden ser sometidas a criopreservación.

El efecto secundario más común en este tipo de donación es el dolor en la zona de la punción, el mismo que puede ser mitigado por el uso de analgésicos convencionales. Cuando un paciente va a ser sometido a grandes dosis de quimioterapia, se ofrece la oportunidad extraer células madre a partir de la médula ósea funcional del paciente, para poder ser criopreservadas y reinfundidas posterior a su tratamiento antineoplásico. Esta modalidad terapéutica es conocida como “rescate hematopoyético”. (4,14)

b. Sangre Periférica: En 1951, se comprobó la existencia de células precursoras en sangre periférica, a una concentración del 1 al 10% de las presentes en médula ósea. Para su obtención es necesaria la mielosupresión inducida por quimioterapia y el empleo de factores de crecimiento hematopoyéticos, para así obtener un incremento considerable de células madre en la circulación.

Las células progenitoras con capacidad de ser utilizadas en un injerto, son reconocidas por la expresión del antígeno CD34. El proceso por el cual se recolecta las células madre de sangre periférica de un donante se llama: aféresis. La obtención de la sangre se la realiza por medio de un catéter venoso central y pasa a una máquina en la se separan los elementos sanguíneos, donde se obtiene la fracción de leucocitos que contiene los precursores hematopoyéticos y lo que queda de sangre se regresa al donante o paciente. Este proceso dura aproximadamente entre 4-6 horas y lo obtenido es congelado hasta que lo reciba el receptor. La infusión de células madre CD34+ en sangre periférica, puede reconstituir la hematopoyesis más rápidamente que las células obtenidas a partir de unidades de injerto de cordón umbilical o médula ósea. Desde su descubrimiento, ha sido sobrepuesta a su antecesora.

Entre sus ventajas se incluyen: menor costo, recolección rápida, innecesario uso de métodos anestésicos o quirúrgicos y baja frecuencia de complicaciones de tipo infecciosa. Por otro lado, esta técnica existe una mayor probabilidad de desarrollar EICH debido a que este injerto posee un mayor número de células T. (4,5)

c. Cordón umbilical: Edward Boyse, Hal Broxmeyes y Judith Bard propusieron en 1982, el uso de células provenientes del cordón umbilical, y el primer trasplante de este tipo fue llevado a cabo en Francia en el año 1988, con excelentes resultados en un niño con diagnóstico de anemia de Fanconi. Las células madres presentes en cordón umbilical puede ser comparadas a las presentes en sangre periférica o en médula ósea y han demostrado óptimos resultados a mediano y largo plazo. Sin embargo, a diferencia de las células

precursoras obtenidas por los medios antes descritos, estas presentan diferentes niveles en la proporción de las células e interleucinas (IL). Debido a la inmadurez inmunológica de las células provenientes del cordón umbilical, estas se usan únicamente cuando no se ha logrado encontrar un donante adecuado para el receptor. (4,14)

2.3 TPH COMO MEDIDA TERAPÉUTICA

La Sociedad Americana de Trasplante de Sangre y Médula Ósea (ASBMT, por sus siglas en inglés) publicó una guía de práctica clínica, en la cual basados en la evidencia científica muestra un listado de patologías en los cuales está indicado el TPH. Sin embargo, la decisión de realizar o no un trasplante es una decisión clínica individual, considerando los riesgos y beneficios del mismo para cada paciente. Las indicaciones terapéuticas del TPH son categorizadas según su nivel de evidencia en cinco categorías:

- Atención Estándar (S).
- Evidencia Clínica Disponible (C).
- Indicación Poco Frecuente (R).
- En Desarrollo (D).
- No recomendado (N).

Las indicaciones terapéuticas de TPH tanto para niños y adultos se muestran en las **Tablas 1 y 2** que se muestran en ANEXOS, al final del documento. (6)

2.4 RÉGIMEN DE ACONDICIONAMIENTO

Cuando un paciente va a recibir a un trasplante es necesario que sea sometido a un régimen de acondicionamiento previo, el mismo que puede llevarse a cabo mediante quimioterapia o con la combinación de quimioterapia y radioterapia. Este procedimiento tiene como objetivo reducir la carga tumoral, en el caso de una enfermedad neoplásica y adicionalmente suprimir el sistema inmunitario de paciente que recibirá el injerto, con el fin de evitar rechazo. Estudios apuntan que el régimen de acondicionamiento podría llegar a ser obviado en trasplantes de tipo autólogo, en pacientes con anemia aplásica grave que posean un donante singénico o en neonatos con inmunodeficiencia combinada. (8,15)

El esquema de acondicionamiento convencional para pacientes jóvenes con diagnóstico de leucemia o linfoma incluye:

- 120 mg/kg de ciclofosfamida, más irradiación corporal de 10-15 Gy
- 16mg/kg de busulfán combinado con 120 mg/kg de ciclofosfamida

Muchos investigadores han intentado reducir a la mitad las dosis de medicamentos con el fin de no generar grandes niveles de toxicidad, mientras por el contrario, el equipo de Seattle, propuso intensificar la exposición de la radiación hasta a 15.75 Gy con el fin de evitar la recaída en pacientes con leucemia. Otros estudios sugirieron la combinación de radioterapia con etopósido. De los estudios mencionados en este párrafo, únicamente el régimen aplicado por el grupo de Seattle mostró una menor reincidencia de leucemia a expensas de un incremento considerable de la toxicidad. (9,15)

Desde hace 20 años se ha modificado los regímenes de acondicionamiento debido a la existencia de pacientes que presentaban comorbilidades o pacientes no aptos para recibir un tratamiento de tipo convencional, se incluyó la fludarabina. Adicionalmente se propuso reducir la toxicidad de la quimioterapia y la dosis de radioterapia. (15)

Los regímenes de acondicionamiento pueden ser categorizados en tres grupos, según la duración de la citopenia del paciente y el requerimiento de soporte de células madres para recuperar su hematopoyesis normal:

- El acondicionamiento mieloablativo (MA), que genera citopenia irreversible y requiere de manera obligatoria células madres;
- El acondicionamiento no mieloablativo (NMA), en el que existe mínima citopenia y no requiere restitución de células madres;
- Y el acondicionamiento de intensidad reducida (RIC), que supone una combinación de los dos anteriores o no se ajusta a los criterios mencionados. Véase **Gráfico 1.**(9,15)

2.4.1 Régimen Mieloablativa

En este régimen se combina agentes de quimioterapia y/o radioterapia a dosis elevadas, que producirá mieloablación y pancitopenia de larga duración, generalmente irreversible e inclusive fatal, a menos que se restablezca su hematopoyesis mediante infusión de células precursoras. La combinación de busulfán con ciclofosfamida, o ciclofosfamida con radioterapia, son consideradas terapias mieloablativas. Con el paso del tiempo se han incluido otros agentes como el melfalán, tiotepa, etopósido y dimetilbusulfano, para ser combinados con ciclofosfamida o con radioterapia y tienen como fin la intensificación del régimen. (9,15)

En su gran mayoría, la aplicación de un régimen mieloablativo permite una adhesión temprana del injerto, y la EICH se presenta en baja proporción de pacientes, siendo más común su aparición crónica. Sin embargo, estos regímenes están asociados a mayor toxicidad y mortalidad. La “Mortalidad relacionada al trasplante” (MRT), depende de las características biológicas del receptor, el grado de histocompatibilidad y la fase de la enfermedad subyacente. (9)

Un ensayo aleatorizado prospectivo demostró que existía un menor riesgo de recaída en pacientes con diagnóstico de leucemia sometidos a dosis

mayores de radioterapia. Lamentablemente, el uso de dosis mayores de radioterapia estaba relacionado a un mayor número de MRT. (15)

2.4.2 Régimen No Mieloablatoivo

El Dr. Richard Champlin denominó como NMA a cualquier régimen inmunosupresor que no requiera soporte de células madre para su recuperación hematopoyética, que resulte de baja toxicidad no hematológica y que permita la presencia de quimerismo mixto en alta proporción de pacientes en el periodo temprano posterior al trasplante. Esta definición no se aplica a cabalidad ya que el uso de radioterapia corporal total a dosis bajas (1-2 Gy) causa cierto grado de ablación del depósito medular. Como las dosis aplicadas no causan citopenia, ni requieren el soporte de células madres para recuperar la hematopoyesis, es definido como un tratamiento no mieloablatoivo. (15–17)

Debemos aclarar que el NMA, únicamente se refiere al régimen de acondicionamiento del paciente que va a recibir el trasplante. Posteriormente, al realizar el injerto las células T del donante, eliminarán las células hematopoyéticas del huésped, motivo por el cual, el trasplante es un procedimiento mieloablatoivo que va a permitir el establecimiento de la hematopoyesis del donador. (15)

La MRT incrementaba si la edad del paciente era mayor a 50 años, poniendo un punto de corte para el límite de edad. Con el fin de ofrecer la disponibilidad de un tratamiento para estos pacientes y reducir la toxicidad se desarrolló el régimen NMA. (15)

Los esquemas incluyen: la combinación de fludarabina y ciclofosfamiada, radioterapia de 1 o 2 Gy, radiación linfoide total y el uso de globulina antitimocítica. A pesar de que causan mínima pancitopenia y baja toxicidad, tiene un efecto inmunosupresor y permite una respuesta adecuada de las células linfoides del donante. (15,16)

Para que el injerto tenga resultados satisfactorios, es necesario una gran cantidad de linfocitos t y células CD34+, por lo tanto la inmunosupresión es necesaria. La MRT es menor en relación al régimen MA. La EICH sigue siendo considerada una causa importante de morbilidad y mortalidad en este régimen

y su aparición aguda en el mismo puede presentarse 100 días posteriores al trasplante. (8,15)

2.4.3 Régimen Acondicionamiento de Intensidad Reducida (RIC)

Se definirá como RIC a un régimen que no puede ser clasificado no MA o como NMA. No puede ser categorizada como NMA debido a que la citopenia que causa puede ser prolongada y requiere del uso de precursores hematopoyéticos para restablecer su hematopoyesis. Tampoco se la puede encasillar como MA debido a que la dosis que se usa en quimioterapia y radioterapia es menor en un 30%. (15,16)

Este puede combinar fludarabina con melfalán, busulfán o tiotepa en dosis reducidas, o también combina fludarabina con bajas dosis de radiación corporal total. En la práctica clínica este régimen utiliza un amplio rango de dosis y han sido practicados en pacientes diagnosticados con leucemias agudas y crónicas, síndromes mielodisplásicos, linfomas y mielomas. (15,16)

El Programa Nacional de Donantes de Médula Ósea y el Centro Internacional de Investigaciones sobre Trasplantes de Sangre y Médula Ósea (NMDP y CIBMTR, respectivamente, por sus siglas en inglés) en base a sus investigaciones aceptan que se denomine como RIC a cualquier régimen que cumpla los siguientes lineamientos:

- Irradiación total corporal de menor o igual 500 cGy
- Busulfan oral de <9 mg/kg o equivalente intravenoso a dosis.
- Melfalán a <140 mg/m².
- Tiotepa a <10 mg/kg.
- BEAM (Carmustina, etopósido, citarabina y melfalán). (17)

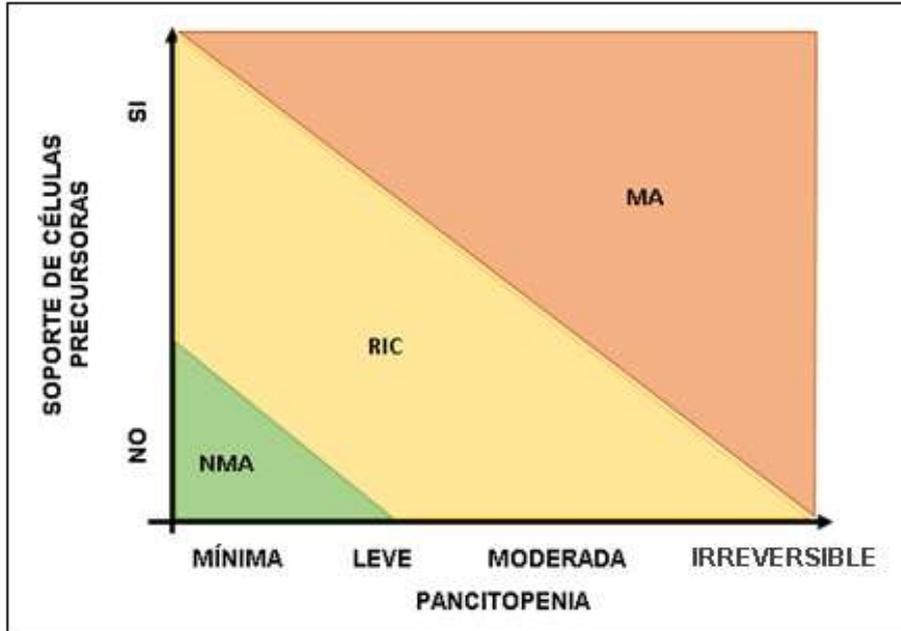


GRÁFICO 1: Relación entre la pancitopenia y la necesidad de recibir soporte de células precursoras en los regímenes de acondicionamiento.
Extraída y traducida de Bacigalupo et al., 2009

2.5 MORBILIDAD Y MORTALIDAD ASOCIADA A TPH (MRT)

Los regímenes de acondicionamiento implementados para realizar el injerto de tipo alogénico y en ciertos tipos de trasplante autólogo, están relacionados con la aparición de síntomas tales como: náuseas, vomito, pérdida de peso o de cabello, entre otras. Sin embargo, existen complicaciones que incrementan la incidencia de la morbilidad y la mortalidad, las mismas que aparecen en periodos determinados posterior al trasplante, cuando se está reestableciendo al inmunidad del receptor, estas son: la predisposición al desarrollo de infecciones, la toxicidad orgánica, la recaída y la EICH. (17,18)

El tipo de régimen recibido, la edad, la presencia de comorbilidades y la disparidad HLA entre el receptor y el donante, son ciertos factores de los cuales dependerá el riesgo y el tipo de complicación que se presente. Por lo que vamos a dividir a las complicaciones en dos grupos: asociadas a los regímenes de acondicionamiento y no asociadas al régimen de acondicionamiento, en el cual se incluyen la recaída y la EICH. (18)

2.5.1 Complicaciones asociadas a régimen de acondicionamiento

Las complicaciones relacionadas con los esquemas de quimioterapia se pueden presentar en tres periodos posteriores al trasplante:

- Fase preinjerto (a partir del día 0 al 30)
- Fase postrasplante temprano (entre el día 30 y el día 100)
- Fase postrasplante tardío (> de 100 días) (19)

a. Infecciones: Los regímenes de acondicionamiento inducen una inmunosupresión grave y sostenida en los pacientes. Esta linfopenia inducida pone en riesgo a los pacientes a la reactivación de virus endógenos y a la aparición de infecciones oportunistas. Los riesgos de infecciones bacterianas o fúngicas, están relacionadas al uso de líneas de acceso central. Estas se van presentando en los periodos de tiempo previamente mencionados: en la primera fase las infecciones de *Candida* y *Aspergillus* son las más recurrentes; en el segundo periodo existe mayor incidencia de infecciones causadas por citomegalovirus (CMV),

pneumocytis jiroveci y aspergillus; y en la última se incrementa el riesgo de contraer CMV, virus respiratorios adquiridos en la comunidad e infecciones causadas por bacterias encapsuladas. (18,19)

b. Manifestaciones gastrointestinales: Estas complicaciones se presentan con relativa frecuencia, son asociadas a la toxicidad. Una de las complicaciones más relevantes es la mucositis en tracto gastrointestinal, que ocurre en la fase de postrasplante temprano y en la cual el paciente requerirá alimentación parenteral para mantener los requerimientos nutricionales. (19)

c. Manifestaciones endocrinológicas: La infertilidad es una de las complicaciones que se presenta en el periodo postrasplante tardío, que afecta más al género femenino y ha sido asociado al uso de CY; sin embargo, se comprobó que mientras más joven fuera la paciente, mayores eran las probabilidades de restablecer su función ovárica. Otras complicaciones que han sido documentadas son tiroiditis secundaria a radioterapia e hipotiroidismo. (18)

d. Toxicidad: Esta va a depender del tipo de régimen empleado en el paciente y la salud de este previo al mismo. La mortalidad se asocia a pacientes que previo al tratamiento presentan daño orgánico significativo. Los principales órganos afectados serán: el corazón, los riñones y el hígado. La *toxicidad cardíaca*, se asocia a regímenes que utilizan CY, ya que este daña el endotelio y produce inflamación local del miocardio. La *toxicidad renal*, se asocia principalmente al uso de inhibidores de la calcineurina, a sobrecarga de líquidos, a dosis elevadas de radioterapia y a un control insuficiente de la presión arterial y se expresa como un cuadro de insuficiencia renal posterior al trasplante. La *toxicidad hepática* ha sido relacionada con el uso de ATG, busulfán y irradiación superior a 12 Gy. (18,19)

e. Síndrome de obstrucción sinusoidal o enfermedad venooclusiva: Esta complicación es potencialmente mortal, su incidencia oscila en un 20 - 60% en pacientes con patologías malignas y en un 2% en patologías benignas. Aparece con mayor frecuencia en receptores con

edades avanzadas y su tasa de mortalidad es de aproximadamente el 30%. Clínicamente se manifiesta con signos de disfunción hepática severa. Aparece en la primera semana posterior al trasplante. La heparina es usada como profilaxis y el defibrótido como terapia de esta complicación. (18)

2.5.2 Complicaciones no asociadas a régimen de acondicionamiento

Entre estas podemos nombrar a la recaída y a la EICH, la misma que será explicada detalladamente en el siguiente apartado, dada su relevancia.

La recaída de la malignidad es una complicación potencialmente mortal en las enfermedades hemato-oncológicas, una gran incidencia se ve en pacientes con diagnóstico de leucemia en las primeras etapas y en una mayor proporción en pacientes que se someten a un trasplante en etapas más avanzadas de la enfermedad. En estos pacientes realizar un segundo trasplante puede ser exitoso, sin embargo, debido a la pancitopenia prolongada la mortalidad en esta patología sigue siendo bastante elevada. (18,19)

La supervivencia va a depender de la edad, género y patología que presente el paciente. En pacientes que han llegado a vivir por dos años libres de enfermedad y recaídos su expectativa de vida a largo plazo es del 80 – 92%; pero incluso en estos la recaída aún representa el 41% de mortalidad, seguida de la fase crónica del EICH, infecciones, falla orgánica y neoplasias secundarias. (20)

2.6 ENFERMEDAD INJERTO CONTRA HUÉSPED

La EICH es una complicación inmunológica que se da a lugar en pacientes que reciben trasplantes de tipo alogénico y puede ocasionar la muerte del huésped en el 70 -90% de los casos. Con el objetivo de reducir la mortalidad se han desarrollado métodos para su prevención y tratamiento. A pesar de que no se puede nombrar una causa específica que sea la responsable de esta respuesta inmunológica, varios estudios han asociado su incidencia a numerosos factores. El principal de ellos, sería una baja histocompatibilidad entre el receptor y el donante. Otros factores que han sido relacionados, son la fuente de obtención del trasplante y las diferencias de edad y sexo entre el donante y el huésped. (7, 20,21)

Previo al trasplante, es necesario corroborar que tanto el donante como el receptor posean HLA compatibles. Estos antígenos son codificados por el complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) como moléculas de clase I y II. (5,8)

El injerto se lleva a cabo en un receptor inmunodeprimido que es incapaz de rechazar las células T del donante; por ello en la EICH, las células que provienen del donante son las que inician el ataque porque reconocen como extrañas a las células del receptor. En neoplasias de alto riesgo, en las cuales no se puede emplear quimioterapia, esta respuesta es favorable, debido a que las células del donante iniciarían un ataque en contra de las células malignas del huésped. (5,7)

El tiempo que tarda en desarrollarse esta entidad es clave para poder arribar un diagnóstico específico, se puede clasificar a la EICH en: EICH aguda o clásica (EICHa), cuando se desarrolla desde el día del injerto hasta el día 100; y en EICH crónica o tardía (EICHc), cuando se desarrolla más de 100 días después del trasplante. (5,7, 8)

Fisiopatológicamente podemos subdividir la EICHa en tres fases: daño tisular en el régimen de acondicionamiento, proliferación de células T del donante, y ataque a las células del huésped.

- a. La primera fase tiene un rol importante en el desarrollo de EICHa, ya que el hígado e intestino son susceptibles a sufrir daños si se ha empleado regímenes mieloablativos o altas dosis de quimioterapia, ocasionando la liberación de citoquinas y la consecuente exacerbación de la respuesta del CMH del donante.
- b. En la segunda fase, las células T del donante reconocen los antígenos del huésped e inician su proliferación y activación. Incluso si ambos son HLA idénticos, una diferencia entre los antígenos de histocompatibilidad menores puede desencadenar EICH.
- c. La tercera fase se caracteriza por la liberación de citoquinas inflamatorias como la IL-2, TNFa e IFN γ , los mismos que causan daño directamente a los tejidos del huésped. Las células T generan citotoxicidad por medio de la perforina-granzima-B que genera lisis celular y por el ligando Fas-Fas que media procesos de apoptosis. La citotoxicidad se va a manifestar clínicamente con lesiones en piel, hígado e intestinos. El tratamiento para la EICHa incluye el uso de medicina inmunosupresora y/o corticoides. En caso de que este cuadro no responda se debe considerar una terapia alternativa con anticuerpos monoclonales anti-CD25 o fotoféresis extracorpórea. (5,8)

Para confirmar el diagnóstico de EICHa es necesario realizar una biopsia del tejido afecto y descartar otras comorbilidades que también puedan afectar al tejido tisular, hepático y tracto gastrointestinal. A pesar de que las biopsias diagnósticas son altamente específicas, solo poseen una sensibilidad del 60%, motivo por el cual se debe analizar toda la información clínica posible. (7,8)

En 1994 en la Conferencia del Consenso realizada en Keystone, se planteó un sistema de estadificación de la severidad de la EICH que es usada hasta hoy en día. (Véase **Tabla 3**) (7, 8,19)

TABLA 3. Clasificación de Keystone de la EICH según la Revista Médica Británica (BMJ, por sus siglas en inglés)			
Etapa	Piel	Hígado (Bilirrubina sérica)	Intestinos (Volumen de heces)
1	Erupción MP <25% de SC	2-3 mg/dL	Diarrea de 500-1000 mL/día
2	Erupción MP 25-50% de SC	3.1 a 6 mg/dL	Diarrea de 1000-1500 mL/día
3	Eritema generalizado	6.1 -15 md/dL	Diarrea de 1500-2000 mL/día
4	Eritema generalizado + ampollas	>15 mg/dL	Dolor abdominal severo con o sin íleo + diarrea >2000 mL/día
Grado de afectación orgánica en EICHa			

Abreviaturas: MP: Maculopapular; SC: Superficie corporal; GI: Gastrointestinal.
Extraído y traducido de Jaing, 2011

El estadio crónico del EICH se relaciona a menores tasas de recaídas, sobretodo en pacientes diagnosticados con leucemia mieloide aguda. La fisiopatología de la EICHc no ha sido totalmente comprendida hasta la actualidad, pero su evolución es similar al de otras enfermedades de origen autoinmune en la que se destaca depósitos anormales de colágeno, lo que genera: afectación cutánea extensa, a la que se añade trombocitopenia y progresivamente empiezan a desarrollarse lesiones hepática e intestinales. Una revisión clínica y patológica de 20 pacientes que desarrollaron EICHc en Seattle permitió dividir a los pacientes con esta afección en dos categorías: EICHc extensivo, si el paciente requiere tratamiento; y EICHc limitado, en caso de que no lo amerite. (5,7)

2.7 PROFILAXIS DE LA ENFERMEDAD INJERTO CONTRA HUÉSPED (EICH)

La profilaxis de la EICH es una estrategia farmacológica en que se emplean inhibidores de la calcineurina, la misma que es una enzima fundamental para la activación de los linfocitos T. No existe una profilaxis estándar aceptada mundialmente. La eficacia clínica de los diferentes esquemas que serán explicados son similares, y los efectos tóxicos producidos por los mismos incluyen: nefrotoxicidad, hipertensión, hiperkalemia e hipomagnesemia. (8,21)

Durante la década de 1970, se utilizó al metrotexato (MTX) como profilaxis para la EICH debido a su capacidad para eliminar los linfocitos del donante, pero a fines de la misma década se realizaron ensayos clínicos con ciclosporina (CSA), los que demostraban equivalencia terapéutica con el MTX pero no superior. El régimen combinado de CSA y un ciclo corto de MTX se convirtió en una profilaxis estándar de uso común, ya que demostró un incremento significativo en la supervivencia en los pacientes y una menor incidencia de EICHa, pero no aportó mejoras en la incidencia de la EICHc. (7,21,22)

Alrededor de 1990, se empleó tacrólimus (TAC) en combinación con MTX de corta duración en ensayos estadounidenses; estos demostraron una notable reducción de la incidencia de EICHa en relación a los pacientes que recibieron el régimen de CSA y MTX. A pesar de los resultados obtenidos, se reportó un incremento en la incidencia de insuficiencia renal aguda en este esquema. (7,8)

Se planteó el uso de micofenolato de mofetilo (MFM) en lugar de MTX, ya que su metabolito es sinérgico con los inhibidores de la calcineurina e inhibe la proliferación de linfocitos. Los resultados demostraban disminución de mucositis en los pacientes que usaron MFM en relación a los que usaron MTX, sin embargo, en relación a la incidencia de EICHa no ha demostrado ser superior al MTX. (7, 21,22)

El grupo Italiano de Trasplante de Médula ósea realizó dos estudio randomizados en los cuales se agregó globulina antitimocítica (ATG) junto al esquema CSA + MTX, sus resultados en relación a otros estudios demostraron una disminución de la aparición de EICHc a una dosis de 15 mg/kg, pero esta se acompañaba con un aumento significativo de infecciones letales, debido a lo cual se recomienda monitorizar la viremia del paciente y su PCR. Estudios señalan que el empleo de ATG protege al paciente de disfunción pulmonar y le brinda una mejor calidad de vida al paciente. (21,22)

Otro enfoque terapéutico desarrollado por investigadores del Instituto del Cáncer Dana-Farber, sugerían la adición de Sirólimus al esquema de TAC y MTX, ya que además de inhibir las células T efectoras, preserva las células T reguladoras después del trasplante. Debido a un incremento de enfermedad venosa oclusiva que puede derivar en fallo renal, no se recomienda el uso de sirólimus en combinación de regímenes mieloablativos con busulfán. (22)

La Universidad Johns Hopkins, probó el uso de ciclofosfamida (CY) sola como profilaxis contra el EICH, debido a que la administración de inhibidores de calcineurina a larga data puede generar toxicidad. (7)

Ninguno de los enfoques terapéuticos que previenen con éxito la EICHa ha tenido un impacto realmente significativo en la incidencia de EICHc. (7)

CAPÍTULO III

MARCO METODOLÓGICO

3.1 MATERIALES Y MÉTODOS

3.1.1 Tipo y diseño de estudio

El diseño de este estudio es de prevalencia: retrospectivo, observacional, de corte transversal y analítico.

3.1.2 Población y muestra

La población que se incluyó en este estudio, corresponde a todos los pacientes que se han realizado TPH en la Unidad de Trasplantes del Instituto Oncológico Nacional Juan Tanca Marengo, en la ciudad de Guayaquil, en el intervalo de tiempo que abarca los años 2006 -2016.

3.1.3 Criterios de inclusión y exclusión

Criterios de inclusión:

1. Pacientes trasplantados en el Instituto Oncológico Nacional Juan Tanca Marengo.
2. Pacientes que hayan recibido un TPH entre los años 2006 -2016.
3. Pacientes que hayan sido diagnosticados con enfermedades hemato-oncológicas.

Criterios de exclusión:

1. Pacientes que tengan otras patologías oncológicas no hematológicas asociadas.
2. Pacientes con metástasis de tumores sólidos.
3. Paciente que se hayan realizado trasplantes precursores de rescate.

3.1.4 Variables

VARIABLE	DEFINICIÓN	ESCALA DE MEDICIÓN	UNIDAD DE MEDIDA
Número de Historia Clínica	Código numérico que permite la identificación del sujeto estudiado	Cuantitativa	Numérica
Año de intervención	Tiempo exacto en el cual el paciente recibió el trasplante	Cuantitativa	Numérica
Sexo	Condición genética y orgánica que identifica a un individuo como hombre o mujer.	Nominal Dicotómica Independiente	1. Masculino 2. Femenino
Edad	Tiempo que ha vivido una persona u otro ser vivo contando desde su nacimiento.	Cuantitativa	Numérica
Enfermedad de base	Patología diagnosticada al sujeto en estudio, que lo llevo a necesitar TPH	Nominal Politómica Independiente	1. Mieloma Múltiple 2. Leucemia Mieloide Aguda 3. Etc
Régimen de acondicionamiento	Procedimiento mediante el cual se reduce la carga tumoral y se suprime el sistema inmunitario del paciente	Nominal Politómicas Independiente	1. BU-CY 2. BEAM 3. ICE 4. Etc..
Tipo de trasplante	Modalidad de trasplante utilizado en cada paciente	Nominal Dicotómica Independiente	1. Autólogo 2. Alogénico
Fuente de la donación	Localización a través de la cual se obtuvo las células que serían trasplantadas a el sujeto estudiado	Nominal Politómica Independiente	1. Médula ósea 2. Sangre periférica 3. Cordón umbilical
Profilaxis EICH	Conjunto de medidas terapéuticas que se toman para proteger al paciente de un posible rechazo	Nominal Politómica Dependiente	1. Ciclosporina A (CSA) 2. Metrotexate (MTX) + CSA 3. CSA +Prednisolona
Condición del paciente	Condición vital del paciente en la actualidad	Nominal Dicotómica Independiente	1. Vivo 2. Muerto
EICH	Proceso en el cual el sistema inmunitario del receptor de un trasplante ataca al órgano o tejido trasplantado	Nominal Dicotómica Dependiente	1. SI 2. No
Tipo de muerte	Causa del deceso del paciente relacionada al TPH	Nominal Dicotómica Dependiente	1. Relacionada al TPH 2. No relacionada al TPH

3.1.5 Recolección de datos

La información recolectada para este estudio fue obtenida de la base de datos del Departamento de Trasplantes del Instituto Oncológico Nacional Juan Tanca Marengo y de la revisión de los expedientes de los pacientes incluidos en nuestro estudio.

3.1.6 Análisis de datos

Se procedió a tabular los datos para su posterior análisis, utilizando los programas Microsoft Excel y SPSS.

3.2 RESULTADOS

3.2.1 Características de la población

En este estudio se incluyó un total de 158 pacientes que recibieron TPH, de los cuales 94 pacientes eran de sexo masculino (59.49%) y 64 femenino (40.51%). La edad tomada como referencia es la que los pacientes tenían en el momento en el cual recibieron el TPH, siendo la edad promedio 26,37 años (1-65 años). Debido al amplio espectro de edades en la muestra, clasificamos a los pacientes según su grupo etario en cuatro categorías, obteniendo los siguientes resultados: 48 infantes (rango de edad: 0 a 12 años), 21 adolescentes (13 a 17 años), 88 adultos (18 a 64 años) y 1 anciano (edad igual o mayor a 65 años).

Del total de la población, determinamos que según el tipo de trasplante, 65 recibieron trasplante autólogo (41.14%) y 93 alogénico (58.86%); y de este último grupo en mención 73 (46.2%) trasplantes fueron a partir de un donante emparentado y 20 (12.66%) a partir de un donante no emparentado. Observamos que la principal fuente de trasplante a partir de la cual se obtuvieron células precursoras, fue la sangre periférica en 136 pacientes lo que representa el 86.07% del total, seguido de 20 obtenidas de sangre de cordón umbilical (12.66%) y en última instancia con tan solo 2 pacientes (1.27%) mediante aspiración de médula ósea en cresta iliaca.

3.2.2 Patologías que recibieron TPH en el estudio

Fueron 17 los tipos de patologías hemato-oncológicas que recibieron TPH en el grupo en estudio, de las cuales las de mayor frecuencia fueron la leucemia linfocítica aguda (LLA), representando el 35% del total; seguida por el mieloma múltiple (MM) con un 22% y la leucemia mieloide aguda (LMA) con un 14.8%. Se puede observar en detalle el número de pacientes que presentaron cada una de las 17 patologías en la **Tabla 4**, que se presenta a continuación:

<i>Patología</i>	# de Pacientes	%
<i>LLA</i>	54	35%
<i>MM</i>	34	22%
<i>LMA</i>	23	14.8%
<i>LH</i>	12	7.6%
<i>LNH</i>	7	4.4%
<i>LMC</i>	6	3.6%
<i>AM</i>	6	3.6%
<i>AD</i>	3	1.7%
<i>HPN</i>	2	1.2%
<i>MF</i>	2	1.2%
<i>SMD</i>	2	1.2%
<i>TG</i>	2	1.2%
<i>AF</i>	1	0.5%
<i>NB</i>	1	0.5%
<i>OP</i>	1	0.5%
<i>TAL MIN</i>	1	0.5%
<i>SWA</i>	1	0.5%

TABLA 4. Patologías que recibieron TPH en el periodo 2006-2016

Abreviaturas: **LLA:** Leucemia linfoide aguda; **MM:** Mieloma múltiple; **LMA:** Leucemia mieloide aguda; **LH:** Linfoma de Hodgkin; **LNH:** Linfoma no Hodgkin; **LMC:** Leucemia mieloide crónica; **AM:** Aplasia medular; **AD:** Anemia drepanocítica; **HPN:** Hemoglobinuria paroxística nocturna; **MF:** Mielofibrosis; **SMD:** Síndrome mielodisplásico; **TG:** Tumor germinal; **AF:** Anemia de Fanconi; **NB:** Neuroblastoma; **OP:** Osteopetrosis; **TAL MIN:** Talasemia menor; **SWA:** Síndrome de Wiskott Aldrich

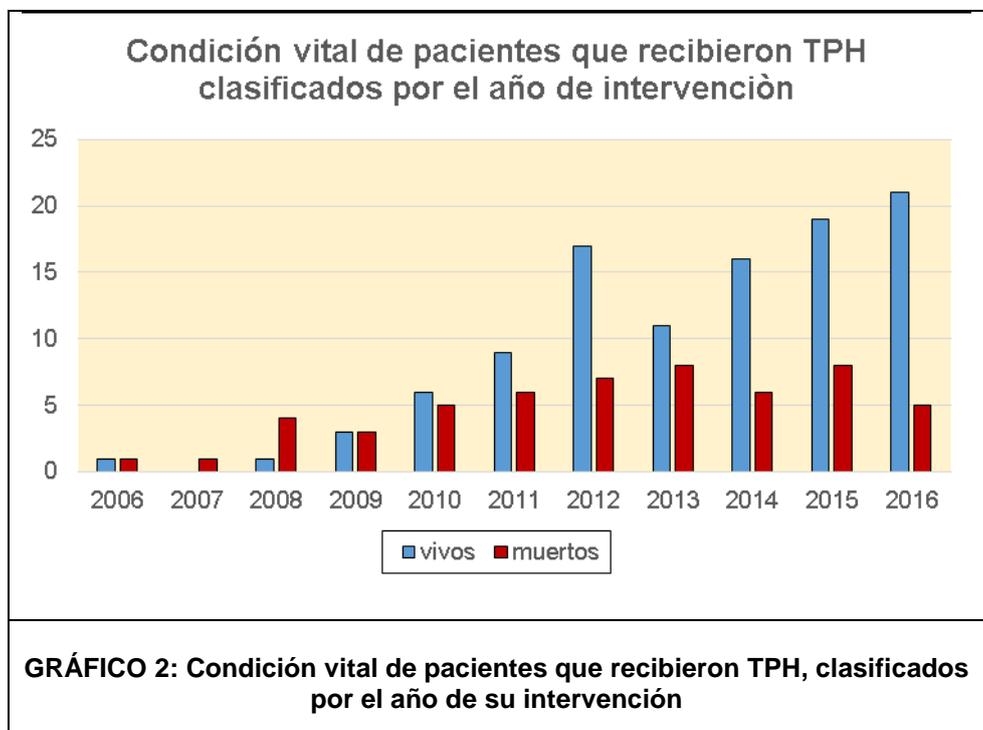
Enfocándonos en las dos patologías que presentaron mayor número de pacientes, observamos que la edad promedio en la cual los pacientes presentaron LLA es de 16,37 años, en contraste al MM en la cual el promedio en edad de pacientes que presentaban esta patología es de 51,68 años, sin una diferencia significativa en relación al sexo de los individuos para ambas patologías.

3.2.3 Supervivencia en pacientes que recibieron TPH

De un total de 158 pacientes sometidos a TPH entre los años 2006 al 2016, existen a la actualidad 104 pacientes vivos que representa el 64,82% de la población y 54 pacientes fallecidos (34.18%).

Debemos recalcar que el número de trasplantes realizados en el Instituto Oncológico Nacional Dr. Juan Tanca Marengo SOLCA Guayaquil ha ido

incrementándose con el transcurso de los años, por ende no podemos basarnos en una constante para calcular la supervivencia de trasplantes por año, situación que puede ser mejor comprendida al observar el **Gráfico 2**.



Para calcular la supervivencia de los individuos que recibieron esta medida terapéutica, tomamos como referencia el año en el cual el paciente recibió el injerto y la condición vital que éstos presentan en la actualidad (2018), para determinar así el tiempo de seguimiento agrupándolos por un periodo de observación de 2 años. Destaca que la mayoría (61%) de los pacientes sometidos a TPH sobreviven (IC: 95%), mientras que de los 54 fallecidos (34,17%), 43 pacientes (27.22%) lo hacen antes de los 2 años posteriores al TPH. (**Tabla 5**).

Intervalo de años	# entran en el intervalo	# retiran durante el intervalo	Número expuesto a riesgo	# Eventos terminales	% decesos	% sobrevivientes	% sobrevive al final del intervalo	Error estándar de la proporción acumulada que perdura al final del intervalo	Densidad de probabilidad	Error estándar de la densidad de probabilidad	Índice de riesgo	Error estándar del índice de riesgo
0	158	0	158,000	43	,27	,73	,73	,04	,136	,018	,16	,02
2	115	40	95,000	6	,06	,94	,68	,04	,023	,009	,03	,01
4	69	27	55,500	4	,07	,93	,63	,04	,025	,012	,04	,02
6	38	26	25,000	1	,04	,96	,61	,05	,013	,012	,02	,02
8	11	9	6,500	0	,00	1,00	,61	,05	,000	,000	,00	,00
10	2	1	1,500	0	,00	1,00	,61	,05	,000	,000	,00	,00
12	1	1	,500	0	,00	1,00	,61	,05	,000	,000	,00	,00

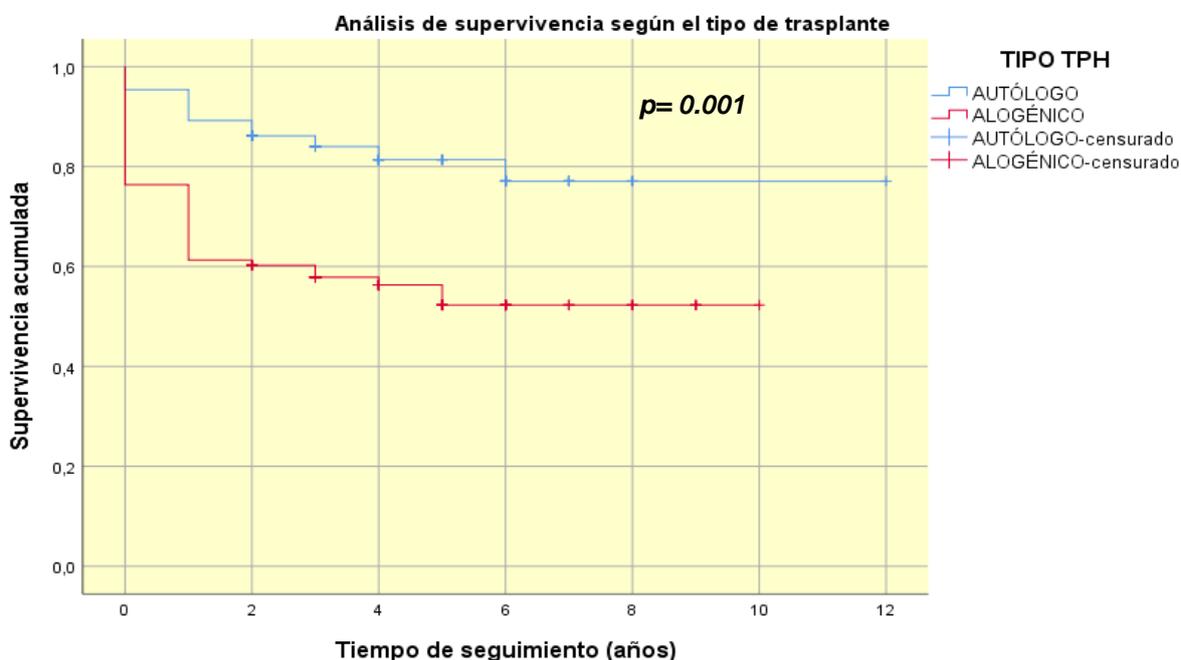
TABLA 5. Supervivencia de pacientes sometidos a TPH entre los años 2006-2016, observados por un intervalo de tiempo de 2 años

Ya que los TPH se dividen en dos grandes grupos, según el tipo del mismo, utilizamos el método de análisis de Kaplan-Meier, para estimar la probabilidad de supervivencia de los pacientes que recibieron un trasplante de tipo autólogo, frente a los pacientes que recibieron uno alogénico (81.5% vs. 54.8%; $p=0.001$), por lo que podemos concluir que los pacientes con trasplantes de tipo autólogo tienen mayor probabilidad de supervivencia en relación a los trasplantes de tipo alogénico. (Tabla 6 y Gráfico 3)

TABLA 6. Análisis de supervivencia en pacientes con TPH según el tipo de trasplante

TIPO TPH	Total	#Pacientes Fallecidos	#Pacientes Vivos	Porcentaje (IC: 95%)
Autólogo	65	12	53	81,5%
Alogénico	93	42	51	54,8%
Global	158	54	104	65,8%

GRÁFICO 3: Curva de supervivencia de Kaplan-Meier, según el tipo de TPH



3.2.4 Mortalidad en pacientes que recibieron TPH

En este estudio el número de decesos es de 54 pacientes, es decir el 34.17% de la población. Inicialmente clasificamos a los decesos según el grupo

etario y al sexo de los pacientes. Notamos que no existe una diferencia significativa entre la mortalidad de los pacientes y su grupo etario, sin embargo, se observa mayor número de decesos en sujetos de sexo masculino. (Véase **Tabla 7**).

TABLA 7. Condición Vital de pacientes sometidos a TPH según su grupo etario y sexo

<i>Grupo etario</i>	<i>Pacientes Vivos</i>				<i>Pacientes Fallecidos</i>				TOTAL	
	<i>Masculino</i>		<i>Femenino</i>		<i>Masculino</i>		<i>Femenino</i>			
Infantes	17	10.76%	14	8.86%	13	8.23%	4	2.53%	48	30,38
Adolescentes	9	5.69%	6	3.80%	3	1.90%	3	1.90%	21	13,29
Adultos	34	21.52%	23	14.56%	18	11.39%	13	8.23%	88	55,7
Ancianos	1	0.63%	0	0%	0	0%	0	0%	1	0,63
TOTAL	61	38,6%	43	27,22%	34	21,52%	20	12,66%	158	100%

Al hablar de mortalidad en los pacientes que recibieron TPH, los dividiremos en dos grupos según dicha mortalidad esté relacionada al TPH (grupo MRT) o no lo esté (grupo MNRT), siendo 22 pacientes (13,92%) y 32 pacientes (20,25%) respectivamente. En el primer grupo incluimos la mortalidad ocasionada por EICH, presentada en 13 pacientes (8,23%) ($p=0,99$) y la mortalidad debida a complicaciones por el régimen de acondicionamiento empleado, dada en 9 personas (5,70%); y en el segundo grupo incluimos la mortalidad relacionada por recaída, situación acontecida en 23 sujetos (14,56%); o por otras causas ajenas al trasplante (9 pacientes; 5,70%), tales como: eventos cerebrovasculares, enfermedad obstructiva crónica, accidentes, etc.

La recaída resultó ser la causa de mayor mortalidad presentada en este grupo de pacientes, y la patología que presentó mayor mortalidad debido a la misma es la LLA en un 52,17%, seguida por la LMA y el MM con un 17,39% cada una, otras patologías como el linfoma de Hodgkin, la aplasia medular y el síndrome mielodisplásico también presentaron recaída, sin embargo, juntas sólo representaban el 13%, tal como se observa en el **Gráfico 4**.

GRÁFICO 4: Mortalidad por recaída, según el tipo de patología de base.



3.2.4 Prevalencia de EICH en pacientes que recibieron TPH

Dentro del grupo de sujetos analizados, 36 pacientes presentaron EICH posterior al trasplante, que representa un 38,71% de los TPH alogénicos realizados.

En los pacientes que recibieron alotrasplante se aplicaron 3 diferentes esquemas terapéuticos como *profilaxis EICH*, el más utilizado fue el CSA+MTX en el 87,1% de los pacientes, a continuación de la CSA como monoterapia en 9,68% de los pacientes y CSA+ prednisolona en el 3,22%. Refiriéndonos al esquema CSA+MTX, observamos que de 81 pacientes que recibieron esta profilaxis, 36 presentaron EICH (44,44%) y de estos 12 pacientes fallecieron (14,81%).

3.2.5 Prevalencia de complicaciones presentadas debido a los regímenes de acondicionamiento empleados

Se presentó un total de 11 regímenes de acondicionamiento diferentes en la población estudiada (N=158), de los cuales 114 (72,15%) presentaron complicaciones como infecciones, cistitis hemorrágica, mucositis, enfermedad

veno-oclusiva, entre otras. Los regímenes de acondicionamiento mayormente empleados fueron:

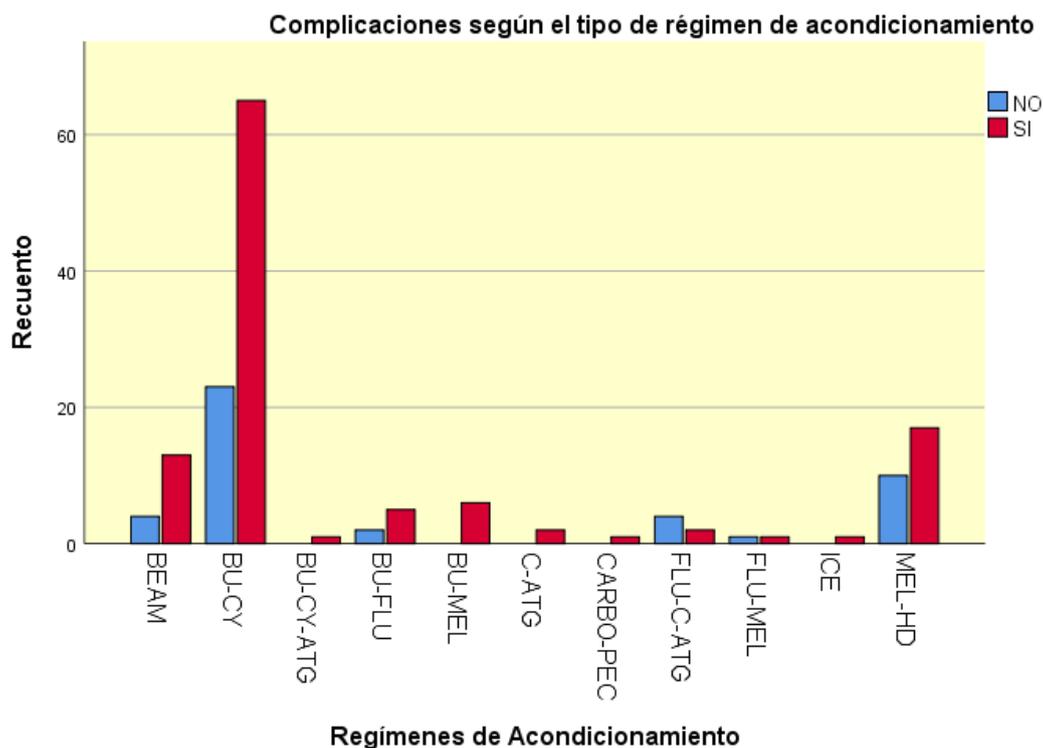
- Busulfán-Ciclofosfamina (BU-CY) en un 55,70%,
- Melfalán a altas dosis (MEL-HD) en el 17,1%, y
- BEAM en 10,78%.

Para fines prácticos, calificamos a cada paciente según la ausencia o presencia de complicaciones posteriores al trasplante, sin especificar cada una de ellas. Los resultados se muestran en la **Tabla 8** y de manera esquemática en el **Gráfico 5**.

TABLA 8. Presencia o ausencia de complicaciones debido al régimen de acondicionamiento previo a TPH

		COMPLICACIONES		Total
		Ausencia	Presencia	
RÉGIMEN DE ACONDICIONAMIENTO	BEAM	4	13	17
	BU-CY	23	65	88
	BU-CY-ATG	0	1	1
	BU-FLU	2	5	7
	BU-MEL	0	6	6
	C-ATG	0	2	2
	CARBO-PEC	0	1	1
	FLU-C-ATG	4	2	6
	FLU-MEL	1	1	2
	ICE	0	1	1
	MEL-HD	10	17	27
	Total	44	114	158

GRÁFICO 5: Presencia de complicaciones debido al régimen de acondicionamiento empleado previo al trasplante



3.2.6 Remisión y recaída de la población

Un total de 80 pacientes sometidos a TPH presentaron remisión (50,63%) y 45 pacientes presentaron recaída posterior al trasplante (28,45%), de los cuales 23 fallecieron, hasta la presente fecha.

Acorde con el tipo de enfermedad de base que presentaron los pacientes con “remisión” o “recaída”. Los pacientes que fallecieron por causas ajenas a la recaída, o que aún no se encuentran en una remisión completa de la enfermedad los hemos clasificado con la etiqueta “no aplica” ya que no pertenecen a ninguno de los dos grupos previamente señalados. (Véase **Gráfico 6**).

Las enfermedades que presentaron mayor índice de remisión son la LLA, LMA y el LH. No consideramos en este grupo al mieloma múltiple, ya que en esta enfermedad el número de pacientes con recaída es mayor al número con remisión.

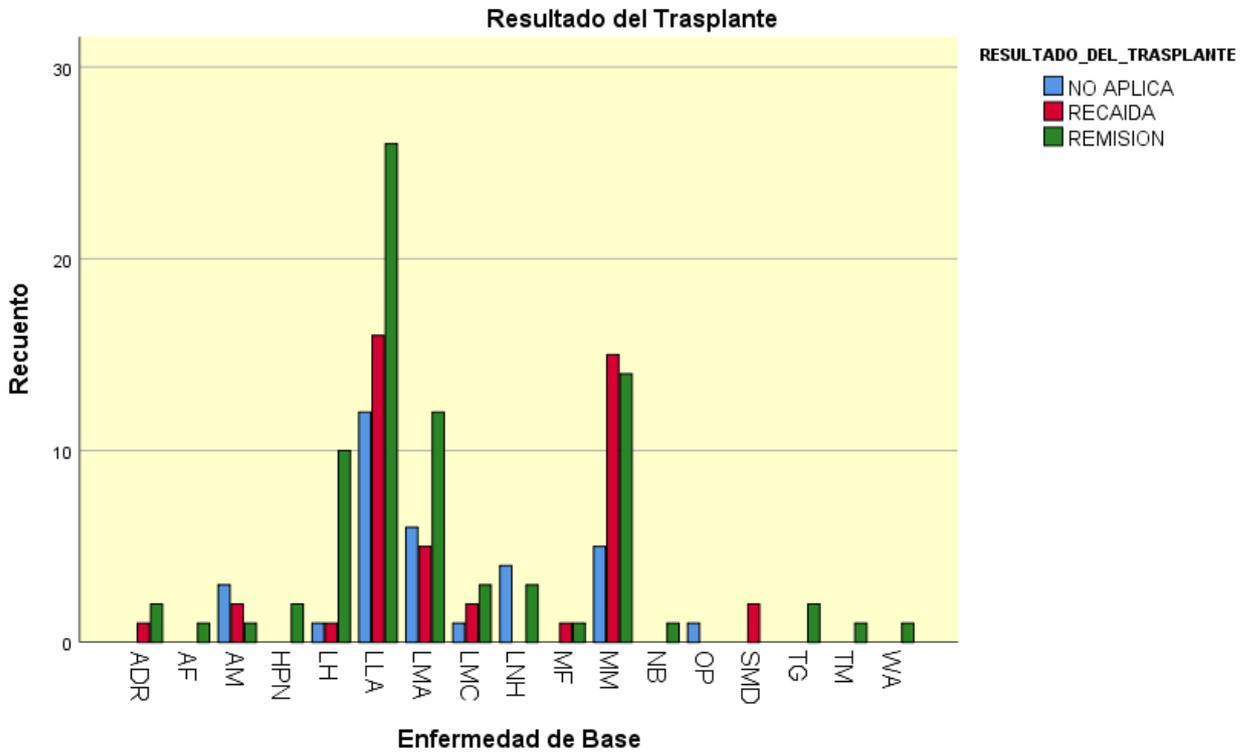


GRÁFICO 6: Remisión y recaída en pacientes sometidos a TPH, clasificados según el tipo de patología de base.

3.3 DISCUSIÓN

El número de trasplantes realizados desde los años 2006 al 2011 son difícilmente comparables a los años posteriores, por lo cual al observar el intervalo de tiempo de nuestro estudio podríamos tener resultados erróneos; sin embargo, podemos observar que a partir del año 2012 al 2016, empieza a mantenerse una constante en el número de trasplantes realizados, y en estos 5 años en mención, observamos que el número de pacientes vivos supera al número de pacientes fallecidos de manera notoria. La principal causa de MRT en este estudio fue la EICH, en el 8,23% de los pacientes; sin embargo, la principal causa de mortalidad en la mayoría de la población fue la recaída en el 14,53% de los pacientes, la misma que se presentó con mayor frecuencia en la LLA. La supervivencia en los sujetos que recibieron este tratamiento fue del 64,82%, comparamos la supervivencia de los pacientes que recibieron trasplantes de tipo autólogo y los que recibieron trasplante de tipo alogénico, observando que la supervivencia de los pacientes del primer grupo es considerablemente mayor a los del segundo, con diferencia estadísticamente significativa ($p < 0.05$). De la totalidad de sujetos estudiados, el 50,63% se encuentra actualmente en remisión de su enfermedad de base, hecho importante porque demuestra que el TPH en el Hospital Oncológico Juan Tanca Marengo tiene una buena eficacia en pacientes con enfermedades hemato-oncológicas.

Otros estudios como el publicado por O'Meara et al. (2014) en Suiza y Tanaka et al. (2016) en Tokio presentan ciertas similitudes y discrepancias con el nuestro. En relación a las características de las muestras estudiadas, notamos que existe un mayor número de sujetos de sexo masculino y tanto en los datos de Tanaka et al. como en los nuestros se observa que existe mayor mortalidad en este grupo de pacientes. Al comparar los grupos etarios, O'Meara et al. Incluye tanto pacientes pediátricos como adultos, con una media de 46 años, Tanaka et al. Solo toma pacientes mayores de 15 años con trasplantes alogénicos, con una media de 49 años; mientras nuestro trabajo incluye pacientes con similares características al primer grupo; sin embargo la media en este estudio es de 26 años. Tanto en el estudio de O'Meara et al.

como en el nuestro el tipo de trasplante que se realizó en mayor proporción fue el de tipo alogénico. La enfermedad de base que se presentó con mayor frecuencia en ambos estudios fue la LMA, en contraste con nuestro trabajo, en el cual existe una mayor proporción de LLA. La principal fuente de trasplante en los tres estudios es la sangre periférica. O'Meara et al. Estima la supervivencia con el análisis de Kaplan-Meier en el cual en la primera década el trasplante autólogo presentaba mayor tasa de supervivencia; situación similar a nuestro medio. La MRT en los tres estudios fue: $22\% \pm 2\%$ en el suizo, 9% en el estudio japonés y de $13,92\%$ en el nuestro. En los tres estudios la principal causa de MRT es la EICH y la recaída es la principal causa de MNRT, siempre en mayor número que los que presentaron EICH. La enfermedad que presentó mayor tasa de recaída en este estudio y en el de Tanaka fue la LLA, en contraste al estudio de O'Meara et al. la cual fue LMA. (23)

A pesar de que el número de nuestra población en estudio (N=158) es evidentemente inferior a los otros estudios en mención (O'Meara N= 1606; Tanaka N=920), los resultados aportados por los mismos concuerdan en su mayoría con los nuestros. Consideramos que al ser un estudio retrospectivo, la principal desventaja es la observación indirecta de los pacientes incluidos en nuestra base de datos.

CAPÍTULO IV

ANÁLISIS DE DATOS

4.1 CONCLUSIONES

El TPH es una medida terapéutica que lleva doce años de desarrollo en nuestro medio, al comparar el número de trasplantes en el periodo de tiempo estudiado, observamos que éste ha aumentado significativa y progresivamente. Los resultados obtenidos demuestran que el 64,82% de pacientes a quienes se aplica el TPH sobrevive, lo cual significa que les permite incrementar su sobrevida y mejora su calidad de vida. La principal causa de mortalidad en los pacientes en estudio fue la recaída en el 14,53%, la misma que no está relacionada al trasplante (MNRT) sino a su enfermedad de base, mientras que en relación a MRT la principal causa es la EICH acontecida en el 8,23% de los pacientes. Consideramos que es una técnica que aún se encuentra en desarrollo en Ecuador, pero que a pesar del poco tiempo que lleva y a las limitaciones presentes en el campo de salud en el que vivimos, ha presentado resultados óptimos, comparables a estudios realizados en países desarrollados.

3.4 RECOMENDACIONES

Consideramos pertinente que se realicen estudios prospectivos con el fin de evitar las desventajas presentes en la observación indirecta. Las complicaciones presentadas debido a regímenes de acondicionamiento se presentaron en el 72,15% de los pacientes estudiados; sin embargo, no fueron abordadas extensamente en este estudio, por lo cual recomendamos la evaluación exhaustiva de los mismos en estudios futuros, donde se podrían incluir el estadio de la enfermedad en el que se encuentran los pacientes en el momento del trasplante. Recomendamos que se analice y se incluya el puntaje de riesgo del EBMT previo al trasplante en posteriores investigaciones para ser relacionado con la MRT.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ruíz-Argüelles G, Gómez-Almaguer D. El trasplante de médula ósea, el Premio Nobel y la muerte del Dr. Edward Donnall Thomas. *Med Univ.* 2012;183-4.
2. Fagundo J, Carlos J, Dorticós Balea E, Pavón Morán V, Cortina Rosales L. Trasplante de células progenitoras hematopoyéticas: tipos, fuentes e indicaciones. *Rev Cuba Hematol Inmunol Hemoter.* agosto de 2004;20(2):0-0.
3. Sotomayor C, Seber A, Bonfim C, Bouzas L, Bujan W, Daudt L, et al. Formación en trasplante de células progenitoras hematopoyéticas en América Latina: estado actual. Grupo Latinoamericano de Trasplante de Médula Ósea (LABMT). *Rev Hematol.* 2014;15(2):37-42.
4. Gaytán-Morales F. Trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH) en Pediatría. *Gac Mex Oncol.* 2013:174-81.
5. Barfield RC, Kasow KA, Hale GA. Advances in pediatric hematopoietic stem cell transplantation. *Cancer Biol Ther.* octubre de 2008;7(10):1533-9.
6. Majhail NS, Farnia SH, Carpenter PA, Champlin RE, Crawford S, Marks DI, et al. Indications for Autologous and Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation: Guidelines from the American Society for Blood and Marrow Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant.* noviembre de 2015;21(11):1863-9.
7. Pavletic SZ, Fowler DH. Are we making progress in GVHD prophylaxis and treatment? *Hematol Am Soc Hematol Educ Program.* 2012;2012:251-64.
8. Ram R, Storb R. Pharmacologic Prophylaxis Regimens for Acute GVHD – Past, Present and Future. *Leuk Lymphoma.* agosto de 2013;54(8):1591-601.
9. Tanaka Y, Kurosawa S, Tajima K, Tanaka T, Ito R, Inoue Y, et al. Analysis of non-relapse mortality and causes of death over 15 years following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* abril de 2016;51(4):553-9.

10. INDOT. Informe estadístico de la actividad de donación y trasplantes de órganos, tejidos y células en Ecuador (2014) [Internet]. MSP; 2015. Disponible en: http://www.donaciontrasplante.gob.ec/indot/wp-content/uploads/2017/06/INFORME_ESTADISTICO_INDOT_GESTION_2014.pdf
11. Ramirez M. Nanomedicina como innovación tecnológica de interés en el tratamiento del cancer. [Madrid]: Universidad Complutense; 2017.
12. Ramalho-Santos M, Willenbring H. On the origin of the term «stem cell». Cell Stem Cell. 7 de junio de 2007;1(1):35-8.
13. Passweg JR, Baldomero H, Bader P, Bonini C, Cesaro S, Dreger P, et al. Hematopoietic stem cell transplantation in Europe 2014: more than 40 000 transplants annually. Bone Marrow Transplant. junio de 2016;51(6):786-92.
14. Oliveros JWO, Carrasco CS, Drouet RSC, Maridueña MAB, Chang AJT. Trasplante de células hematopoyéticas. Medicina (Mex). 2003;9(2):174-85.
15. Bacigalupo A, Ballen K, Rizzo D, Giralt S, Lazarus H, Ho V, et al. Defining the intensity of conditioning regimens: working definitions. Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant. diciembre de 2009;15(12):1628-33.
16. Raj K, Pagliuca A, Bradstock K, Noriega V, Potter V, Streetly M, et al. Peripheral blood hematopoietic stem cells for transplantation of hematological diseases from related, haploidentical donors after reduced-intensity conditioning. Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant. junio de 2014;20(6):890-5.
17. Giralt S, Ballen K, Rizzo D, Bacigalupo A, Horowitz M, Pasquini M, et al. Reduced-intensity conditioning regimen workshop: defining the dose spectrum. Report of a workshop convened by the center for international blood and marrow transplant research. Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant. marzo de 2009;15(3):367-9.

18. Daikeler T, Tichelli A, Passweg J. Complications of autologous hematopoietic stem cell transplantation for patients with autoimmune diseases. *Pediatr Res.* 8 de febrero de 2012;71(4-2):439.
19. Jaing T-H. Complications of haematopoietic stem cell transplantation. *ISBT Sci Ser.* 1 de diciembre de 2011;6(2):332-6.
20. Henig I, Zuckerman T. Hematopoietic stem cell transplantation-50 years of evolution and future perspectives. *Rambam Maimonides Med J.* octubre de 2014;5(4):e0028.
21. Ruutu T, Gratwohl A, de Witte T, Afanasyev B, Apperley J, Bacigalupo A, et al. Prophylaxis and treatment of GVHD: EBMT-ELN working group recommendations for a standardized practice. *Bone Marrow Transplant.* febrero de 2014;49(2):168-73.
22. Ziakas PD, Zervou FN, Zacharioudakis IM, Mylonakis E. Graft-versus-host disease prophylaxis after transplantation: a network meta-analysis. *PloS One.* 2014;9(12):e114735.
23. O'Meara A, Holbro A, Meyer S, Martinez M, Medinger M, Buser A, et al. Forty years of haematopoietic stem cell transplantation: a review of the Basel experience. *Swiss Med Wkly.* 24 de febrero de 2014; 144:w13928.

ANEXOS

TABLA 1. Indicaciones terapéuticas de TPH en pacientes pediátricos.		
Indicación y Severidad de la enfermedad	TPH Alogénico	TPH Autólogo
Leucemia mieloide aguda (LMA)		
CR1, bajo riesgo	N	N
CR1, riesgo intermedio	C	N
CR1, alto riesgo	S	N
CR2+	S	N
Sin remisión	C	N
Leucemia Aguda promielocítica, recaída	R	R
Leucemia linfoblástica aguda (LLA)		
CR1, riesgo estándar	N	N
CR1, alto riesgo	S	N
CR2	S	N
CR3+	C	N
Sin remisión	C	N
Leucemia mieloide crónica (LMC)		
Fase crónica	C	N
Fase acelerada	C	N
Fase blástica	C	N
Síndromes mielodisplásicos		
Bajo riesgo	C	N
Alto riesgo	S	N
Leucemia mielomonocítica juvenil	S	N
Terapia relacionada	S	N
Linfoma no Hodgking de células T, y células B (No Burkitt)		
CR1, riesgo estándar	N	N
CR1, alto riesgo	S	N
CR2	S	N
CR3+	C	N
Sin remisión	C	N
Linfoma de Burkitt		
Primera remisión	C	C
Primera o gran recaída, sensible	C	C
Primera o gran recaída, resistente	C	N
Linfoma de Hodgking y anaplásico de células grandes		
CR1	N	N
Primario refractario, sensible	C	C
Primario refractario, resistente	C	N
Primera recaída, sensible	C	C
Primera recaída, resistente	C	N
Segunda o gran recaída	C	C
Tumores Sólidos		
Tumor de células germinales, recaída	D	C

Tumor de células germinales, refractario	D	C
Sarcoma Ewing, alto riesgo o recaída	D	S
Sarcoma de tejido blando, alto riesgo o recaída	D	D
Neuroblastoma, alto riesgo o recaída	D	S
Tumor de Wilms, recaída	N	C
Osteosarcoma, alto riesgo	N	C
Meduloblastoma, alto riesgo	N	C
Otros tumores cerebrales malignos	N	C
Enfermedades no malignizantes		
Anemia aplásica severa, reciente diagnóstico	S	N
Anemia aplásica severa, recaída/refractaria	S	N
Anemia de Fanconi	R	N
Disqueratosis congénita	R	N
Anemia de Blackfan-Diamond	R	N
Anemia Falciforme	C	N
Talasemia	S	N
Trombocitopenia amegacariocítica congénita	R	N
Inmunodeficiencia severa combinada (SCID)	R	N
Inmunodeficiencia de células T, Variantes de SCID	R	N
Síndrome de Wiskott-Aldrich	R	N
Desordenes Hemofagocíticos	R	N
Desórdenes Linfoproliferativos	R	N
Neutropenia congénita severa	R	N
Enfermedad crónica granulomatosa	R	N
Otras enfermedades celulares fagocíticas	R	N
Síndrome IPEX	R	N
Artritis reumatoidea juvenil	D	R
Esclerosis Sistémica	D	R
Otras enfermedades autoinmunes	R	N
Mucopolisacaroidosis (MSP-I y MSP-VI)	R	N
Otros trastornos metabólicos	R	N
Osteopetrosis	R	N
Leucodistrofia celular globoide	R	N
Leucodistrofia metacromática	R	N
Adrenoleucodistrofia cerebral vinculado al cromosoma X	R	N

Abreviaturas: CR1: Primera respuesta completa; CR2: segunda respuesta completa; CR3: tercera respuesta completa; IPEX: disregulación inmune, poliendocrinopatía, enteropatía, relacionada al cromosoma X. *Extraída y traducida de Majhail et al., 2015*

TABLA 2. Indicaciones Terapéuticas en Pacientes Adultos.		
Indicación y Severidad de la enfermedad	TPH Alogénico	TPH Autólogo
Leucemia mieloide aguda (LMA)		
CR1, bajo riesgo	N	C
CR1, riesgo intermedio	S	C
CR1, alto riesgo	S	C
CR2	S	C
CR3	C	C
Sin remisión	C	N
Leucemia aguda promielocítica (LAP)		
CR1	N	N
CR2, remisión molecular	C	S
CR2, sin remisión molecular	S	N
CR3+	C	N
Sin remisión	C	N
Recaída posterior a trasplante autólogo	C	N
Leucemia aguda linfoblástica (LAL)		
CR1, riesgo estándar	S	C
CR1, alto riesgo	S	N
CR2	S	C
CR3+	C	N
Sin remisión	C	N
Leucemia mieloide crónica (LMC)		
Crónica fase 1, intolerante a ITC	C	N
Crónica fase 1, refractario a ITC	C	N
Crónica fase 2+	S	N
Fase Acelerada	S	N
Fase Blástica	S	N
Síndromes mielodisplásicos (SMD)		
Bajo/Intermedio- 1 riesgo	C	N
Intermedio-2/ altorriesgo	S	N
Terapia Relacionada LMA/SMD		
CR1	S	N
Mielofibrosis y síndromes mieloproliferativos (SMP)		
Primario, bajo riesgo	C	N
Primario, intermedio/alto riesgo	C	N
Secundario	C	N
Síndrome hipereosinofílico, refractario	R	N
Trastornos plasmáticos		
Mieloma, respuesta inicial	D	S
Mieloma, recaída sensitiva	C	S
Mieloma, refractario	C	C
Leucemia plasmática	C	C
Amiloidosis primaria	N	C
Síndrome de POEMS	N	R

Recaída posterior a trasplante autólogo	C	C
Linfoma de Hodking (LH)		
CR1 (PET negativo)	N	N
CR1 (PET positivo)	N	C
Primario refractario, sensible	C	S
Primario refractario, resistente	C	N
Primera recaída, sensible	S	S
Primera recaída, resistente	C	N
Segunda o gran recaída	C	S
Recaída posterior a trasplante autólogo	C	N
Linfoma difuso de células B gigantes		
CR1 (PET negativo)	N	N
CR1 (PET positivo)	N	C
Primario refractario, sensible	C	S
Primario refractario, resistente	C	N
Primera recaída, sensible	C	S
Primera recaída, resistente	C	N
Segunda o gran recaída	C	S
Recaída posterior a trasplante autólogo	C	N
Linfoma folicular (LF)		
CR1	N	C
Primario refractario, sensible	S	S
Primario refractario, resistente	S	N
Primera recaída, sensible	S	S
Primera recaída, resistente	S	N
Segunda o gran recaída	S	S
Transformación a linfoma de alto grado	C	S
Recaída posterior a trasplante autólogo	C	N
Linfoma de células del manto		
CR1/PR1	C	S
Primario refractario, sensible	S	S
Primario refractario, resistente	C	N
Primera recaída, sensible	S	S
Primera recaída, resistente	C	N
Segunda o gran recaída	C	S
Recaída posterior a trasplante autólogo	C	N
Linfoma de células T		
CR1	C	C
Primario refractario, sensible	C	S
Primario refractario, resistente	C	N
Primera recaída, sensible	C	S
Primera recaída, resistente	C	N
Segunda o gran recaída	C	C
Recaída posterior a trasplante autólogo	C	N
Linfoma linfoplasmocítico		
CR1	N	N

Primario refractario, sensible	N	C
Primario refractario, resistente	R	N
Primera o gran recaída, sensible	R	C
Primera o gran recaída, resistente	R	N
Recaída posterior a trasplante autólogo	C	N
Linfoma de Burkitt		
Primera remisión	C	C
Primera o gran recaída, sensible	C	C
Primera o gran recaída, resistente	C	N
Recaída posterior a trasplante autólogo	C	N
Linfoma cutáneo de células T		
Recaída	C	C
Recaída posterior a trasplante autólogo	C	N
Linfoma plasmoblástico		
CR1	R	R
Recaída	R	R
Leucemia linfocítica crónica (LLC)		
Alto riesgo, primera o gran remisión	C	N
Leucemia promielocítica de células T	R	R
Leucemia promielocítica de células B	R	R
Transformación a linfoma de alto grado	C	C
Tumores sólidos		
Tumor de células germinales, recaída	N	C
Tumor de células germinales, refractario	N	C
Sarcoma de Ewing, alto riesgo	N	C
Cáncer de mama, adyuvante alto riesgo	N	D
Cáncer de mama, metastásico	D	D
Cáncer Renal, metastásico	D	N
Enfermedades no malignizantes		
Anemia aplásica severa, reciente diagnóstico	S	N
Anemia aplásica severa, recaída/refractaria	S	N
Anemia de Fanconi	R	N
Disqueratosis congénita	R	N
Anemia falciforme	C	N
Thalasemia	D	N
Síndrome hemofagocítico, refractario	R	N
Enfermedad de mastocitos	R	N
Inmunodeficiencia común variable	R	N
Síndrome de Wiskott-Aldrich	R	N
Enfermedad crónica granulomatosa	R	N
Esclerosis múltiple	N	D
Esclerosis sistémica	N	D
Artritis reumatoide	N	D
Lupus eritematoso sistémico	N	D
Enfermedad de Crohn	N	D
Polimiositis - Dermatomiositis	N	D

Abreviaturas: ITC: Inhibidores de la tirosin cinasa; POEMS: (Por sus siglas en inglés) polineuropatía, organomegalia, endocrinopatía, gammapatía monoclonal y cambios de la piel; PET: (por sus siglas en inglés) tomografía por emisión de positrones; PR1: Primera respuesta parcial. Extraído y traducido de Majhail et al., 2015



**Presidencia
de la República
del Ecuador**



**Plan Nacional
de Ciencia, Tecnología,
Innovación y Saberes**



SENESCYT
Secretaría Nacional de Educación Superior,
Ciencia, Tecnología e Innovación

DECLARACIÓN Y AUTORIZACIÓN

Yo, **Abifandi Valverde, Julie Katherine**, con C.C: # **094043747-8** autora del trabajo de titulación: **Análisis de supervivencia y mortalidad en pacientes sometidos a trasplante de precursores hematopoyéticos en la Unidad de Trasplantes del Instituto Oncológico Nacional “Dr. Juan Tanca Marengo”, SOLCA en la ciudad de Guayaquil, desde el año 2006 al 2016**, previo a la obtención del título de **Médico** en la Universidad Católica de Santiago de Guayaquil.

1.- Declaro tener pleno conocimiento de la obligación que tienen las instituciones de educación superior, de conformidad con el Artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior, de entregar a la SENESCYT en formato digital una copia del referido trabajo de titulación para que sea integrado al Sistema Nacional de Información de la Educación Superior del Ecuador para su difusión pública respetando los derechos de autor.

2.- Autorizo a la SENESCYT a tener una copia del referido trabajo de titulación, con el propósito de generar un repositorio que democratice la información, respetando las políticas de propiedad intelectual vigentes.

Guayaquil, 2 de **Mayo** del **2018**

f. _____

Abifandi Valverde, Julie Katherine

C.C: 094043747-8



**Presidencia
de la República
del Ecuador**



**Plan Nacional
de Ciencia, Tecnología,
Innovación y Saberes**



SENESCYT

Secretaría Nacional de Educación Superior,
Ciencia, Tecnología e Innovación

DECLARACIÓN Y AUTORIZACIÓN

Yo, **Santos Bonilla, María José**, con C.C: # **092685637-8** autora del trabajo de titulación: **Análisis de supervivencia y mortalidad en pacientes sometidos a trasplante de precursores hematopoyéticos en la Unidad de Trasplantes del Instituto Oncológico Nacional “Dr. Juan Tanca Marengo”, SOLCA en la ciudad de Guayaquil, desde el año 2006 al 2016**, previo a la obtención del título de **Médico** en la Universidad Católica de Santiago de Guayaquil.

1.- Declaro tener pleno conocimiento de la obligación que tienen las instituciones de educación superior, de conformidad con el Artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior, de entregar a la SENESCYT en formato digital una copia del referido trabajo de titulación para que sea integrado al Sistema Nacional de Información de la Educación Superior del Ecuador para su difusión pública respetando los derechos de autor.

2.- Autorizo a la SENESCYT a tener una copia del referido trabajo de titulación, con el propósito de generar un repositorio que democratice la información, respetando las políticas de propiedad intelectual vigentes.

Guayaquil, 2 de **Mayo** del **2018**

f. _____

Nombre: **Santos Bonilla, María José**

C.C: **092685637-8**



Presidencia
de la República
del Ecuador



Plan Nacional
de Ciencia, Tecnología,
Innovación y Saberes



SENESCYT
Secretaría Nacional de Educación Superior,
Ciencia, Tecnología e Innovación

REPOSITORIO NACIONAL EN CIENCIA Y TECNOLOGÍA

FICHA DE REGISTRO DE TESIS/TRABAJO DE TITULACIÓN

TEMA:	Análisis de supervivencia y mortalidad en pacientes sometidos a trasplante de precursores hematopoyéticos en la Unidad de Trasplantes del Instituto Oncológico Nacional "Dr. Juan Tanca Marengo", SOLCA en la ciudad de Guayaquil, desde el año 2006 al 2016.	
AUTORES:	Abifandi Valverde, Julie Katherine, Santos Bonilla, María José	
REVISOR /TUTOR:	Huamán Garaicoa, Fuad Olmedo	
INSTITUCIÓN:	Universidad Católica de Santiago de Guayaquil	
FACULTAD:	Ciencias Médicas	
CARRERA:	Medicina	
TITULO OBTENIDO:	Médico	
FECHA DE PUBLICACIÓN:	26 de Marzo de 2018	No. DE PÁGINAS: 54
ÁREAS TEMÁTICAS:	Hematología, Oncología, Inmunología	
PALABRAS CLAVES/ KEYWORDS:	Trasplante de precursores hematopoyéticos, supervivencia, mortalidad, complicaciones, régimen de acondicionamiento, enfermedad injerto contra huésped, autólogo, alogénico, profilaxis, recaída.	
RESUMEN:	El trasplante de células hematopoyéticas (TCMH) es una medida terapéutica útil para las patologías que alteran la hematopoyesis, permitiendo la restauración de la función de la médula ósea y cuyo alcance es limitado para los países de América Latina. Es importante evaluar los resultados en nuestro entorno, porque es una técnica en desarrollo. Se trata de un estudio retrospectivo, realizado en el Instituto Oncológico Dr. Juan Tanca Marengo, que incluyó N = 158, analizamos la supervivencia y mortalidad de los pacientes sometidos a este tratamiento, en el período 2006-2016. La principal causa de mortalidad relacionada con el trasplante (MRT) fue la enfermedad de injerto contra huésped (EICH) en 8,23%, y la principal causa de mortalidad no relacionada con el trasplante (MNRT) fue la recaída (14,53%), principalmente en la leucemia linfocítica aguda. La supervivencia fue del 64.82%, siendo mayor en los trasplantes autólogos (p <0.05), con remisión en el 50.63% de los pacientes. Debemos destacar que el número de trasplantes ha ido aumentando gradualmente a lo largo de los años, sin embargo, ha mostrado resultados óptimos, comparables a los estudios realizados en países desarrollados.	
ADJUNTO PDF:	<input checked="" type="checkbox"/> SI	<input type="checkbox"/> NO
CONTACTO CON AUTOR/ES:	Teléfono: +593-99 597 2184 - +593-99 468 6406	E-mail: Kt10-ab@hotmail.com Majitosant@gmail.com
CONTACTO CON LA INSTITUCIÓN (COORDINADOR DEL PROCESO UTE)::	Nombre: Vásquez Cedeño, Diego Antonio Teléfono: +593-982742221 E-mail: : diegoavasquez@gmail.com	
SECCIÓN PARA USO DE BIBLIOTECA		
Nº. DE REGISTRO (en base a datos):		
Nº. DE CLASIFICACIÓN:		
DIRECCIÓN URL (tesis en la web):		