



**RELACIÓN ENTRE EL CONTEO PLAQUETARIO Y LINFOCITARIO Y LA
SOBREVIDA EN PACIENTES MENORES DE 18 AÑOS CON TRASPLANTE
ALOGÉNICO DE CÉLULAS MADRE HEMATOPOYÉTICAS**

**CRISTIAN VALLEJO ROSERO MD, Esp
NATALY CHAVARRIAGA RUIZ MD, Esp
ANA MARIA CASTAÑEDA MD, Esp
MARCELA ESTUPIÑAN CALVACHE MD, Esp**

**UNIVERSIDAD DEL ROSARIO
ESCUELA DE MEDICINA Y CIENCIAS DE LA SALUD**

**UNIVERSIDAD CES
FACULTAD DE MEDICINA**

ESPECIALIZACION EN EPIDEMIOLOGÍA

BOGOTÁ, junio de 2020



**RELACIÓN ENTRE EL CONTEO PLAQUETARIO Y LINFOCITARIO Y LA
SOBREVIDA EN PACIENTES MENORES DE 18 AÑOS CON TRASPLANTE
ALOGÉNICO DE CÉLULAS MADRE HEMATOPOYÉTICAS**

**Trabajo de investigación para optar al título de
ESPECIALIZACIÓN EN EPIDEMIOLOGÍA**

**Presentado por
CRISTIAN VALLEJO ROSERO MD, Esp
cristian.vallejo@urosario.edu.co**

**Asesores metodológicos
MARIA DEL PILAR MONTILLA, MD, Esp, Msc
NELSON APONTE, MD, Esp.**

**UNIVERSIDAD DEL ROSARIO
ESCUELA DE MEDICINA Y CIENCIAS DE LA SALUD**

**UNIVERSIDAD CES
FACULTAD DE MEDICINA**

ESPECIALIZACIÓN EN EPIDEMIOLOGÍA

BOGOTÁ, junio de 2020

La Universidad del Rosario y la Universidad CES no se hacen responsables de los conceptos emitidos por los investigadores en su trabajo, solo velará por el rigor científico, metodológico y ético del mismo en aras de la búsqueda de la verdad y la justicia

Contenido

1. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA	10
1.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	10
1.2 JUSTIFICACIÓN	12
1.3 PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	13
2. MARCO TEÓRICO	14
2.1 Trasplante hematopoyético	14
2.1.1 Células madre y hematopoyesis.....	14
2.1.2 Infusión celular.....	21
2.1.3 Injerto del donante en receptor.....	22
2.1.4 Quimerismo	23
2.2 Complicaciones del TCMH	24
2.2.1 Infecciones.....	24
2.2.2 Falla de injerto	25
2.2.3 Trombocitopenia	26
2.2.4 Linfopenia	27
2.2.5 Enfermedad injerto contra huésped	28
2.3 Pronóstico del TCMH	31
3. HIPÓTESIS	33
4. OBJETIVOS	34
4.1 OBJETIVO GENERAL.....	34
4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	34
5. METODOLOGÍA	35
5.1 ENFOQUE METODOLÓGICO DE LA INVESTIGACIÓN	35
5.2 TIPO DE ESTUDIO	35
5.3 POBLACIÓN.....	35
5.4 DISEÑO MUESTRAL	35
5.5 DESCRIPCIÓN DE LAS VARIABLES.....	36
5.5.1 Diagrama de variables.....	36
5.5.2 Tabla de variables	36
5.6 TÉCNICAS DE RECOLECCIÓN DE INFORMACIÓN	36
5.6.1 Fuentes de información	36
5.6.2 Instrumento de recolección de información.....	36
5.6.3 Proceso de obtención de la información (qué, quién, cómo, cuándo).....	36
5.7 PRUEBA PILOTO.....	37
5.8 CONTROL DE ERRORES Y SESGOS.....	37
5.9 TÉCNICAS DE PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS DE LOS DATOS.....	37
5.10 DIVULGACIÓN DE RESULTADOS	38

6. CONSIDERACIONES ÉTICAS	39
7. RESULTADOS	40
7.1 CARACTERÍSTICAS POBLACIÓN DE ESTUDIO	40
7.2 ANALISIS DE SUPERVIVENCIA	41
7.2.1 Análisis univariado	41
7.2.2 Análisis bivariado de supervivencia	42
7.2.3 Modelo de regresión de riesgos proporcionales de Cox	44
7.3 RELACION ENTRE CONTEO PLAQUETARIO Y EICH.	44
8. DISCUSIÓN	46
9. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	48
10. ANEXOS	53
10.1 Anexo 1. Herramienta recolección de los datos	53
10.2 Anexo 2. Tabla de variables	54

LISTA DE TABLAS

Pág.

Tabla 1. Enfermedades comúnmente tratadas con TCM	16
Tabla 2. Toxicidad a corto y largo plazo asociada a régimen mieloablativo.	21
Tabla 3. Tiempo de injerto según la fuente de CMH	23
Tabla 4. Factores de riesgo para la falla del injerto.....	26
Tabla 5. Clasificación según compromiso y severidad de IEICH	30
Tabla 6. Modelo de Cox con las variables en estudio	44
Tabla 7. Modelo de Cox con las variables en estudio	44

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfica 1. Diagrama de las variables.....	36
Gráfica 2. Características generales de los sujetos de la cohorte.....	40
Gráfica 3. Supervivencia global de los pacientes estudiados.....	41
Gráfica 4. Supervivencia según el conteo de plaquetas de los pacientes estudiados.....	42
Gráfica 5. Supervivencia según el conteo de linfocitos de los pacientes estudiados	43
Gráfica 6. Presencia de EICH según conteo plaquetario en los pacientes estudiados.....	45

RESUMEN

Introducción: El trasplante de células madre hematopoyéticas (SCHT) se utiliza para reestablecer la función hematopoyética en pacientes con alteración o daño en la médula ósea; en pediatría se realiza el 20% del total de estos procedimientos. La reconstitución inmunológica y el recuento plaquetario posterior al trasplante se relaciona con mejor o peor pronóstico, recaída de la enfermedad y la sobrevida.

Objetivos: Evaluar la asociación entre el conteo plaquetario y linfocitario, la supervivencia general y libre de evento en una unidad de trasplantes pediátrica con trasplante alogénico por enfermedades hematooncológicas e inmunodeficiencia

Metodología: Estudio analítico observacional de cohorte retrospectiva, se incluyeron 124 pacientes menores de 18 años a quien se les realizó trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas entre 2010 a 2016 en el Hospital Pediátrico de la Misericordia, los pacientes que sobrevivieron sin recaída al día 100 se les cuantificó conteo de plaquetas y linfocitos y se siguieron hasta 3 años.

Resultados: La probabilidad de supervivencia en pacientes con linfocitos <1000 al año fue de 75,36% (IC 95% 64,51-88,03%), a los dos años fue de 58,6% (IC 95% 46,45-74,08%) y a los tres años fue de 52,21% (IC 95% 39,9-68,2%) vs de 85,4% (IC 95% 77-94,7%) de 77% (IC 95% 67,1-88,4%) de 71,9% (IC 95% 61,4-84,2%) para el grupo con >1000 linfocitos respectivamente (Log-Rank=0,037). La media de supervivencia para los pacientes con plaquetas <100.000 fue de 35,2 meses (+/- 3,17) y para quienes tuvieron plaquetas >100.000 fue de 39,3 meses (+/- 2,19) $p=0,19$. La trombocitopenia tiene se relacion con desarrollo de IECH aguda $p=0,001$.

Discusión: El conteo absoluto de linfocitos al día 100 post trasplante es un factor independiente que afecta directamente la sobrevida de los pacientes.

Palabras Clave: Trasplante de progenitores hematopoyéticos PH; trasplante alogénico; niños; trombocitopenia; enfermedad injerto contra huésped EICH; sobrevida; pronóstico.

Abstract

Introduction: Hematopoietic stem cell transplantation (SCT) is used to reestablish hematopoietic function in patients with impaired or damaged bone marrow. In pediatrics 20% of these procedures are performed. Both immune reconstitution and post-transplant platelet count have been shown to be associated with better or worse prognosis, disease relapse, and overall survival. **Objective:** To assess the association between platelet and lymphocyte count, overall survival, and event-free survival in a pediatric transplant unit with allogeneic transplantation for haematological diseases and immunodeficiency. **Materials and methods:** Retrospective observational analytical cohort study, 124 patients under 18 years of age who underwent allogeneic hematopoietic stem cell transplantation between 2010 and 2016 at the Pediatric Hospital of La Misericordia were included; patients who survived without relapse on day 100 were quantified platelet and lymphocyte count and followed up to 3 years. **Results:** The probability of survival in patients with lymphocytes <1000 a year was 75.36% (95% CI 64.51-88.03%), after two years it was 58.6% (95% CI 46, 45-74.08%) and at three years it was 52.21% (95% CI 39.9-68.2%) vs 85.4% (95% CI 77-94.7%) 77% (95% CI 67.1-88.4%) of 71.9% (95% CI 61.4-84.2%) for the group with > 1000 lymphocytes respectively (Log-Rank = 0.037). The mean survival for patients with platelets <100,000 was 35.2 months (+/- 3.17) and for those with platelets > 100,000 it was 39.3 months (+/- 2.19) p = 0.19. Thrombocytopenia is related to development of acute IECH p = 0.001. **Conclusion:** The absolute lymphocyte count at day 100 post transplant is an independent factor that directly affects the survival of patients.

Key words: Hematopoietic Stem Cell Transplantation; Transplantation, Homologous; Thrombocytopenia; Prognosis; Survival Analysis; Graft vs Host Disease.

1. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA

1.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El uso de trasplante de células madre hematopoyéticas (TCMH) alogénicos en humanos inició en los años 70 y estaba restringido para neoplasias hematológicas con donantes con antígeno leucocitario humano (HLA) idéntico; en la actualidad su uso se ha extendido a todas las edades, es un procedimiento establecido para trastornos congénitos y adquiridos, alteraciones del sistema inmune y remplazo enzimático en enfermedades metabólicas y ha aumentado el uso de donantes familiares haploidénticos (1,2).

A nivel mundial en el 2006 se reportaron 50.417 TCMH de los cuales el 45% fueron alogénicos (3). Los avances en tecnología, mejores regímenes de preparación, así como la profilaxis infecciosa hacen que cada año este número vaya en aumento. Para el 2012 el European Bone Marrow Transplantation (EBMT), reportó 37.818 trasplantes en niños, 42% fueron alogénicos y 58% autólogos; las principales indicaciones por frecuencia fueron: leucemias, linfomas, tumores sólidos y por último enfermedades no neoplásicas (4). Las cifras de trasplante en Latinoamérica son difíciles de determinar por inconsistencia y falta de reportes.

En Colombia el Instituto Nacional de Salud reportó para el 2016, 68 trasplantes alogénicos en niños y que corresponden al 35% del total de los realizados durante ese año (5).

La reconstitución de la hematopoyesis posterior al TSCM es un proceso dinámico y continuo en el cual intervienen diferentes factores como: el diagnóstico previo, la edad, la fuente del injerto, el régimen de condicionamiento, la presencia de enfermedad injerto contra huésped (EICH) y a la reactivación de infección por citomegalovirus (CMV) (6,7).

La recuperación inmunológica inadecuada o más lenta tiene impacto directo con la morbilidad y mortalidad de estos pacientes dadas las mayores tasas de infecciones graves e invasivas, la recaída de las enfermedades hematológicas y de esta manera impactando directamente la sobrevida general (8–11). La reconstitución inmune es secuencial empezando por inmunidad innata seguida de la adaptativa (12).

En pacientes adultos se han desarrollado diferentes estudios sobre la recuperación del conteo de linfocitos absolutos posterior al trasplante, tomando diferentes tiempos y puntos de corte de este conteo, demostrando que los bajos conteos de linfocitos tienen peores desenlaces (13–17).

Los estudios en niños con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda (LLA) muestran que el conteo absoluto de linfocitos es importante no sólo por el control de las infecciones en el periodo post trasplante sino también por el efecto injerto contra leucemia por la destrucción de las células leucémicas residuales: así el conteo intermitente de los linfocitos es un método útil ya que permite predecir los resultados del trasplante relacionados con las recaídas de la enfermedad (18,19).

La reconstitución mieloide y el conteo plaquetario al día 100 post TCMH también es considerada una variable que se asocia con la disminución de la supervivencia; ésta se relaciona con presencia y severidad en EICH (20,21). En un estudio pediátrico el conteo plaquetario por debajo de 100.000 cel/ml al día 100 se relacionó de forma significativa con la mortalidad y en general requieren un seguimiento más estrecho por las complicaciones asociadas (22).

En Colombia no existe hasta el momento un estudio que relacione conteo plaquetario (recuperación mieloide) y el conteo linfocitario (recuperación linfoide) posterior al TCMH alogénicos con la mortalidad. El establecimiento del trasplante alogénico como tratamiento estándar para diferentes enfermedades malignas como benignas hace imperativo conocer estas relaciones en el ámbito pediátrico y comparar nuestros resultados con los reportes mundiales.

1.2 JUSTIFICACIÓN

Establecer los desenlaces, y conocer la relación entre el conteo plaquetario y la reconstitución inmunológica al día 100 post trasplante con la sobrevida general y la recaída de la enfermedad en pacientes con TPH alogénico en la edad pediátrica, es importante por las siguientes razones:

Desde el punto de vista clínico, les permitirá a los centros donde se realizan estos tratamientos definir mejores estrategias de tratamiento e intervención en cada uno de los pacientes según patología previa y pronóstico pretrasplante; por ejemplo, regímenes para prevención de EICH e inicio más temprano del tratamiento para CMV, para que de esta manera se logren minimizar los riesgos que afecten su calidad de vida e impactar en la sobrevida. Se aportará al conocimiento con datos concretos y que reflejan la realidad en nuestro hospital que actualmente no se conocen.

Introducir la evaluación sistemática del conteo plaquetario y linfocitario en el seguimiento de estos pacientes permitirá de manera oportuna conocer los posibles desenlaces en cada uno de ellos, individualizando las mejores estrategias de tratamiento y optimizando recursos disponibles ya que siempre se trata de patologías de alto costo, permitiendo además ofrecer un seguimiento y manejo multidisciplinario que contemple por ejemplo el cuidado crónico y paliativo según en cada caso.

Con los datos estadísticos precisos de esta población en particular permitirá a la institución realizar proyecciones económicas, de infraestructura física y científica, así como la conformación de equipos multidisciplinarios que redunden en beneficio del sistema de salud; pero principalmente de los pacientes y sus familiares a lo largo de todo el proceso de trasplante.

1.3 PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la asociación entre el conteo de plaquetas y de linfocitos al día 100 y la supervivencia en pacientes pediátricos que reciben trasplante de células madre hematopoyética tipo alogénico en La Fundación Hospital pediátrico La Misericordia?

2. MARCO TEÓRICO

2.1 Trasplante hematopoyético

El trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas constituye en la actualidad un tratamiento definitivo para varias patologías tanto hematológicas como oncológicas.

2.1.1 Células madre y hematopoyesis

Las células madre son una población celular indiferenciada capaz de autorrenovarse indefinidamente y de generar células progenitoras funcionales altamente especializadas; tienen diferentes funciones dependiendo de la localización del tejido; las células madre hematopoyéticas (CMH) lo hacen hacia linaje sanguíneo maduro (23).

La hematopoyesis se refiere al proceso altamente regulado por el cual todas las células maduras sanguíneas son producidas por células madre pluripotenciales. En los humanos la hematopoyesis primitiva inicia a los 18 días de gestación en las islas sanguíneas del saco vitelino, donde se localizan los eritroblastos nucleados, macrófagos y megacariocitos. Después, la hematopoyesis se traslada a la región aorta-gónadas-mesonefro en el embrión, donde las CMH primitivas son expuestas a un microambiente que promueve la transición a CMH definitivas. Desde este lugar, migran al hígado fetal donde se expanden extensivamente. En el segundo trimestre del embarazo las CMH migran a nidos específicos en la médula ósea donde estarán por el resto de la vida. En la pubertad la hematopoyesis solo se genera exclusivamente en la médula ósea de los huesos planos como el esternón, vertebras, huesos iliacos y costillas.

Las CMH se pueden reconstituir y tienen la propiedad de auto regenerarse, lo que significa que al momento de que una CMH se divide, una se diferencia y la otra

permanece como célula madre. Estas células se denominan células madre hematopoyéticas a largo plazo (CMHLP) y son identificadas con el inmunofenotipo de CD 34+, CD38-, CD90+ y CD45RA-. Las CMHLP produce células pluripotenciales que son células madre hematopoyéticas de corto plazo (CMHCT) las cuales tiene una limitación de autorrenovarse, pero pueden proveer reconstitución multilineal, entran al ciclo celular diariamente y se pueden convertir en progenitores oligopotentes, mieloides y linfoides, de las cuales emergen todos los componentes diferenciados de la sangre (24).

La hematopoyesis es un proceso que es estrictamente regulado por una interacción molecular y constituyentes celulares, principalmente por citoquinas y factores de crecimiento que son secretados por las células estromales y macrófagos en la médula ósea. El sistema inmune que es creado en la hematopoyesis tiene como función primaria proveer una defensa efectiva en contra de patógenos la cual es iniciada por mecanismos innatos inmunes y después por respuesta adaptativa inmune. Estas dos actúan en conjunto para proveer protección inmediata a antígenos no reconocidos y protección de largo plazo para prevenir enfermedad cuando los antígenos de una exposición previa son encontrados nuevamente.

Las CMH son el componente principal para la realización de un trasplante de células madre hematopoyéticas (TCMH), la selección del donante apropiado para el receptor es un proceso complejo que abarca múltiples factores (24); entre ellos la enfermedad de base del paciente, la compatibilidad entre donante y receptor y la disponibilidad de las células madre como tal. Los lugares de donde se pueden obtener CMH son el cordón umbilical, el cual no es relacionado con el receptor, sangre periférica de donde se obtienen células progenitoras inducidas por factores de crecimiento hematopoyéticos y de la médula ósea (25). Cada fuente de CMH poseen unas ventajas y desventajas a la hora del tratamiento (26).

Tabla 1. Enfermedades comúnmente tratadas con TCM

Trasplante autólogo	Trasplante alogénico
Cáncer	Cáncer
<ul style="list-style-type: none"> • Mieloma múltiple • Linfoma no Hodgkin • Enfermedad de Hodgkin • Neuroblastoma • Cáncer de ovario • Tumores de células germinales 	<ul style="list-style-type: none"> • Leucemia mieloide aguda • Leucemia linfoblástica aguda • Leucemia mieloide crónica • Síndromes mielodisplásicos • Enfermedades mieloproliferativas • Enfermedad de Hodgkin
Otras enfermedades	<ul style="list-style-type: none"> • Linfoma no Hodgkin • Leucemia linfocítica crónica • Mieloma múltiple • Leucemia mieloide crónica juvenil
<ul style="list-style-type: none"> • Enfermedades autoinmunes • Amiloidosis 	Otras enfermedades
	<ul style="list-style-type: none"> • Anemia aplásica • Hemoglobinuria paroxística nocturna • Anemia de Fanconi • Anemia Blackfan-Diamond • Talasemia mayor • Anemia de células falciformes • Inmunodeficiencia severa combinada • Síndrome Wiskott Aldrich • Errores innatos del metabolismo

Adaptada de Copelan EA. Hematopoietic Stem-Cell Transplantation. *New England Journal of Medicine*. 2006;354(17):1813-26.

En el trasplante alogénico, las células infundidas provienen de la misma especie, pero no son genéticamente idénticos (incluye hermanos, padres o donante no relacionado), la infusión de CMH en el trasplante alogénico genera una situación única y crítica, en las cuales las células inmunes del donante y del hospedero responden debido a la alorreactividad. Durante la etapa preparativa se realizan estudios complementarios para determinar la idoneidad del receptor; el grado de respuesta al tratamiento de la enfermedad de base influye en gran medida para la escogencia del régimen preparativo; una de las pruebas más importantes es la determinación del antígeno leucocitario humano (HLA) y su compatibilidad con las células a recibir (24).

Los aloantígenos son moléculas polimorfas principalmente glicoproteínas expresadas en la superficie de células injertadas y que son reconocidos como extrañas por el hospedero generando, una respuesta inmunológica tanto humoral

como celular; la severidad de la reacción inmune a los aloantígenos depende del grado de incompatibilidad entre donante y receptor. Las CMH codifican moléculas de HLA clase I y clase II, ambos contienen regiones no polimórficas y polipéptidos con dominios extracelulares que son reconocidos por las células T.

Las células presentadoras de antígeno (CPA) son especializadas en capturar antígenos extraños y procesar estas proteínas, éstos péptidos se unirán a moléculas de las CMH clase I o II en el retículo endoplasmático para posteriormente ser presentados a las células T CD8+ o CD4+, las cuales pueden ignorar la interacción o activarse después de la estimulación e iniciar una respuesta inmune, eliminando o desactivando las células que expresan este antígeno extraño; así las células T remanentes reconocerán las CMH del donante como extrañas y a la inversa las células T del donante reconocerá las células del hospedero como extrañas generando daño celular en ambas direcciones (24)

La tolerancia inmune está clasificada como central o periférica. La tolerancia central ocurre en los órganos linfoides generativos con linfocitos inmaduros son expuestos a autoantígenos presentados en estos órganos (medula ósea para células B inmaduras y timo para células T inmaduras). Las células B inmaduras se ligan a los autoantígenos con alta avidéz para que puedan realizar el procesamiento para la edición del receptor que resulta en la adquisición de nuevos receptores de células B con especificidad reconocida la cual no es auto reactivo. Si esta edición de los receptores falla, las células B inmaduras que expresan el receptor para células B que ligan los auto antígenos realizan apoptosis en la medula ósea o bazo por un proceso llamado selección negativa. En comparación con el timo, las células T inmaduras que ligan los autoantígenos con gran afinidad pueden ser eliminados con alta eficiencia por selección negativa para evitar la alorreactividad. Alternativamente estas células T inmaduras pueden desarrollar células T reguladoras que contribuyen a la tolerancia periférica, donde ocurre la anergia en las células T CD4 + las cuales encuentran un antígeno específico, pero las células T no están activadas porque ellas no tienen la co-estimulación adecuada o se ocupan en receptores inhibitorios

los cuales se ligan con alta afinidad. Frecuentemente estas células anérgicas realizan apoptosis. Similarmente, la anergia y la apoptosis ocurre en las células B que reconocen autoantígenos cuando están en la periferia. Durante este periodo de restitución inmune, son muy vulnerables de presentar infecciones, particularmente por virus y enfermedad linfoproliferativa postrasplante asociado a el virus del Epstein Barr. La inmunidad pasiva con inmunoglobulina, el uso de antibióticos profilácticos, antivirales y anti fúngicos ayudan a prevenir las infecciones oportunistas que amenazan la vida mientras se reconstituye el sistema inmune (24).

La nomenclatura HLA fue establecida en 1968 por la Organización Mundial de la Salud, la cual provee información acerca de los locus, alelos, familiar diferencia en aminoácidos, variación no codificante, variación del intrón y el nivel de expresión. Los primeros 2 dígitos en la nomenclatura son derivados de la serología. Los siguientes 2 dígitos especifican la secuencia alélica. El quinto digito es usado cuando se necesita contar con polimorfismos silentes. Esto esta seguido del sexto y séptimo digito que graba cualquier variación identificada afuera de la región que codifica. Esta nomenclatura se ha clasificado como baja, intermedia o de alta resolución. Las de nivel bajo especifican el locus y la familia del antígeno y se usan en citotoxicidad serológica. Los de nivel intermedio son usados para citometría de flujo donde los linfocitos son separados del a sangre del paciente y se mezclan con anticuerpos monoclonales en contra de antígenos de HLA. Los de alta resolución son los más específicos porque engloba la secuencia nucleótida completa del grupo de genes HLA secuenciado. Esto se requiere para el TCMH y es suficiente con HLA de baja resolución para trasplante de órganos. La nomenclatura de baja y de resolución intermedia se usa para la búsqueda de donante no relacionados y la de alta resolución está reservada para donante potenciales identificados la cual ha ayudado a mejorar la sobrevida en aproximadamente un 25% de los receptores con donantes no relacionados. En general, el estándar actual para HLA de CMH de medula ósea y de sangre periférica para evaluar el grado de histocompatibilidad de 5 loci diferentes con diez determinantes (24)

Al tener un donante identificado, este debe realizarse una evaluación médica completa antes de donar. El donante hermano relacionado (DHR) es el considerado óptimo para TCMH y está asociado con el menor riesgo de EICH y rechazo del injerto; sin embargo, solo el 25% de los pacientes que necesitan trasplante alogénico tendrán un hermano compatible. Con el aumento de familias mestizas, la probabilidad de que un paciente tenga un hermano compatible ha disminuido mucho más. Como resultado, la mayoría de los TCMH alogénicos son donantes alternativos incluyendo hermanos donantes no compatibles (HDNC) con un alelo no relacionado, donantes no relacionados compatibles (DNRC), donante no relacionado no compatible (DNRNC) con 1 alelo, no relacionado de cordón umbilical (NRCU) y donante haploidéntico (DH) de los padres o hermano. Otro punto muy importante en el momento de escoger el donante para obtener resultados óptimos en el TCMH es la enfermedad de receptor. Si el paciente tiene una condición maligna y no está en remisión en el momento del trasplante, no importa la compatibilidad del donante o el tipo de donantes, el resultado será inferior al comparado con un receptor en remisión de la enfermedad (25,26).

El régimen preparativo es un elemento crítico para realizar el TCMH, éste tiene 2 objetivos: proveer la inmunosupresión adecuada para prevenir el rechazo del trasplante y erradicar la enfermedad por la cual el trasplante se está realizando. Estas metas se obtienen mediante el tratamiento con quimioterapia a dosis altas y puede incluir o no radioterapia coadyuvante (27), se administra antes de la infusión celular de CMH modificando la actividad de los linfocitos, la memoria innata y las células plasmáticas. Existe varios regímenes que tiene variable intensidad, toxicidad y la dependencia del riesgo de presentar EICH. Estos regímenes se denominan mieloablativos, de intensidad reducida y no mieloablativos (24).

El régimen mieloablativo consiste en un agente único o combinación de otros agentes para destruir las células hematopoyéticas en la médula ósea y como resultado la profunda pancitopenia con 1 o 3 semanas de tiempo o administración, la cual es duradera y usualmente irreversible sin que sea restaurada con la infusión

de CMH. Usualmente incluye una radiación corporal de $>5\text{Gy}$ en una dosis o busulfán. El régimen no mieloablatoivo es uno de los que causa mínima citopenia, pero significativa linfopenia y no requiere CMH de soporte, estos incluyen fludarabina más ciclofosfamida con o sin globulina antimitocítica o irradiación corporal $<2\text{ Gy}$; sin embargo, el trasplante usualmente se convierte en mieloablatoivo ya que las células T del donante eventualmente elimina las células hematopoyéticas del receptor, permitiendo un establecimiento de la hematopoyesis del donante. El régimen de intensidad reducida son de categoría intermedia que no encajan en la definición de mieloablatoivo o no mieloablatoivo. Estos regímenes causan citopenias la cual pueden ser más prolongadas y resultan en una morbilidad y mortalidad significativa y requiere soporte con CMH, estos incluyen busulfán o melafán (28).

Para escoger que régimen se usa con cada paciente hay que evaluar las comorbilidades, condición subyacente, el estado de la enfermedad y el riesgo de rechazo. Estas comorbilidades son las que direccionan que tipo de régimen puede ser ofrecido para el paciente, ya que si tienen muchas complicaciones no son candidatos a regímenes mieloablatoivos, pero sí podrían ser candidatos para uno no mieloablatoivo o de intensidad reducida. Las condiciones subyacentes como erradicar la malignidad o CMH anormales es la meta del régimen para pacientes con malignidades hematológicas con médulas hiperplásicas. Para los pacientes que tienen anemia aplásica severa o ciertos estados de inmunodeficiencia, la erradicación no es requerida y el régimen preparativo esta primariamente enfocado en la inmunosupresión para permitir el injerto. Los regímenes mieloablatoivos son de elección para paciente con malignidades hematológicas que no están en completa remisión al momento del trasplante (24).

El riesgo de rechazo se aumenta con la mayor disparidad en el HLA, en pacientes que han sido expuesto a antígeno de histocompatibilidad menores como transfusiones, infusión celular del donante con una dosis baja de CMH y con células T agotadas del donante. El riesgo de rechazo es más bajo cuando hay una dosis altas de CMH, el uso de células progenitoras de sangre periférica que el uso de

células de medula ósea, dosis altas de células T en el donante y el uso de globulina anti-timocítica en el régimen (28)

En la Tabla 2 se describirán las complicaciones a corto y largo plazo de esta quimioterapia.

Tabla 2. Toxicidad a corto y largo plazo asociada a régimen mieloablatoivo.

TIEMPO	EFECTOS SECUNDARIOS
Duración	<ul style="list-style-type: none"> • Nausea • Parotiditis • Irritación dérmica
Corto plazo	<ul style="list-style-type: none"> • Mucositis • Alopecia • Neumonitis intersticial • Diarrea • Enfermedad venooclusiva • Supresión medular
Largo plazo	<ul style="list-style-type: none"> • Hipotiroidismo • Pubertad tardía • Infertilidad • Talla baja • Complicaciones dentales • Alteración rena crónica • Complicaciones cardiovasculares • Complicaciones pulmonares • Osteonecrosis y disminución de la densidad ósea • Déficit del neurodesarrollo • Malignidades secundarias

Adaptada de Brown VI. Hematopoietic Stem Cell Transplantation for the Pediatric Hematologist/Oncologist: Springer International Publishing; 2017

2.1.2 Infusión celular

La infusión de CMH, independiente de donde sea la fuente, tienen un efecto de causar reacciones que pueden ir de leves a severas e incluso potencialmente mortales. Éstas incluyen náuseas, vómito, fiebre, cambios en la frecuencia cardíaca y cambios en la tensión arterial, reacciones alérgicas, hipervolemia, hemólisis con incompatibilidad de grupo y reacción a los detritos celulares. La preparación típica para la infusión celular incluye una restricción hídrica y premedicación para

minimizar los efectos secundarios. Su administración debe ser lenta y bajo monitoría continua con una tasa de infusión ajustada a la tolerancia (24)

2.1.3 Injerto del donante en receptor

En el momento que ya se realice la infusión de las CMH, lo que define que haya un TCMH exitoso es el injerto. Las células del donante migran a la médula ósea y se adhieren al endotelio vascular en áreas específicas de esta llamado nichos, en donde se instaura un ambiente adecuado para CMH. El proceso inicial es mediado por selectinas, la adhesión es reafirmada por la interacción entre otras moléculas, las cuales incluyen las integrinas expresadas en la superficie celular de las CHM y la superfamilia de las inmunoglobulinas del endotelio y CD44 en el estroma de la médula ósea. Seguido de la adhesión reforzada, las CMH migran a los nichos hematopoyéticos. Muchas células participan en este proceso incluyendo células estromales, osteoblastos, células endoteliales sinusoidales de la médula ósea, subpoblaciones de células T, adipocitos y fibroblastos, llevando a cabo el injerto de las CMH exitosamente.

El injerto de las CMH se define como la recuperación cuantitativa de neutrófilos y de plaquetas y la reconstitución inmune se refiere a recuperación de la función de las células B y T. Cada linaje de las células sanguíneas tiene un tiempo diferente para injertar después de la infusión celular; ocurre primero con los neutrófilos, seguido del injerto de las plaquetas el cual se presenta entre la semana 3 y la semana 8 y por último el de los glóbulos rojos el cual toma aproximadamente de 1 a 3 meses. Para que el receptor tenga un conteo normal de plaquetas puede tardar de 1 a 3 meses. El linaje de linfocitos es típicamente el último en injertar y se puede tardar de 1 a 2 años posterior al TCMH (Tabla 3). Si el injerto no se da, la sobrevida es sombría debido las complicaciones infecciosas y al sangrado incontrolable. Si hay una falla en el injerto, el receptor se le debe realizar un segundo TCMH para

proveer un sistema inmune adecuado y darle la oportunidad de cura y de sobrevivir (24).

Tabla 3. Tiempo de injerto según la fuente de CMH

Fuente donante	CMH fuente	Media de tiempo para injerto de neutrófilos en días (>500 mm ²)	Media de tiempo para el injerto de plaquetas en días (20.000/mcl)
Autólogo	Factores de crecimiento - movilizadores en sangre periférica	12 (7-14)	21
Autólogo	Medula ósea	28	35
Alogénico: relacionado y no relacionado	Sangre periférica	12 (10-21)	20 (7-39)
Alogénico: compatible relacionado	Medula ósea	16 (12-35)	28
Alogénico: no relacionado	Medula ósea	18 (10-40)	29 (8-141)
Alogénico: no relacionado	Sangre de cordón umbilical	23 (15-133)	56 (16-159)
Alogénico: Repletados células T	Medula ósea	16 (9-40)	29 (8-165)

Adaptada de Brown VI. Hematopoietic Stem Cell Transplantation for the Pediatric Hematologist/Oncologist: Springer International Publishing; 2017.

2.1.4 Quimerismo

El quimerismo es definido como el porcentaje de células sanguíneas derivadas del donante y es usado para confirmar el injerto en el huésped receptor. Es una herramienta muy importante para evaluar el riesgo de recaída y de sobrevida del receptor después de TCMH alogénico. La presencia de células del receptor después del TCMH puede ser el resultado de una mieloablación y/o una eliminación de la enfermedad inadecuadas y que puede llevar a una recaída. Los test más usados son el de hibridación fluorescente in situ (FISH) y polimorfismos por amplificación de ADN (PCR), la cual es más versátil y es usado en el análisis de ADN de repetición corta en tándem. El quimerismo del donante es dinámico y varía desde uno mixto a uno completo que normalmente se alcanza en los primeros 100 días posteriores al trasplante. El quimerismo mixto puede resultar en una falla del injerto y necesitará

ser monitorizado para identificar pacientes que requieran intervenciones para promover un quimerismo completo del donante. El estudio del quimerismo del donante es realizado al día 30 y no debe hacerse seguimiento una vez el receptor tenga una conversión del 100% (24)

2.2 Complicaciones del TCMH

Las complicaciones relacionadas con el TCMH están clasificadas en infecciosas y no infecciosas, no infecciosas tempranas, no infecciosas tardías y EICH.

2.2.1 Infecciones

Los riesgos de infecciones durante la fase de pre injerto se relacionan con la disrupción de las barreras mucocutáneas, el uso catéteres venosos, la neutropenia y la disfunción orgánica. Las células T totales o los niveles de CD4+ pueden ser usados como marcador de la inmunidad; sin embargo, no existen biomarcadores para la reconstitución inmune que prediga el riesgo de infección y la necesidad de profilaxis antimicrobiana. Por consiguiente, los pacientes requieren un cuidado estricto y hacer intervenciones tempranas si hay presencia de signos y síntomas de infección. La mayoría de los centros continúan con manejo profiláctico después del trasplante entre 3 a 6 meses después de suspender la inmunosupresión. La vacunación se realiza a los sobrevivientes del trasplante a los 12 meses.

En el proceso inicial del trasplante, las infecciones bacterianas ocurren hasta en un 30% de los receptores, comúnmente de etiología de la flora de la piel, orofaringe y del tracto gastrointestinal. Otras infecciones severas y complicadas incluyen gérmenes como *Pseudomonas Aeruginosa*, *Enterobacteriaceae* y *Stenotrophomonas Maltophilia*. La causa más común de diarrea es por *Clostridium Difficile* y *Listeria Monocytogenes* puede causar septicemia y meningitis.

Las infecciones micóticas por cándida la especie *Aspergillus* son comunes en estos pacientes después de TCMH. Los factores de riesgo por micosis invasiva incluyen

neutropenia severa y prolongada, uso de antibióticos de amplio espectro, disfunción orgánica, daño de la barrera mucocutánea y colonización por levaduras de la especie de *Candida*. La introducción de profilaxis con antifúngicos ha reducido la morbilidad y la mortalidad por candidiasis invasiva. La aspergilosis invasiva ocurre hasta en un 30% de los pacientes después del TCMH alogénico; la mayor edad mayor, EICH, tratamiento con esteroides, falla del injerto, cáncer avanzado al momento del trasplante son los factores de riesgo más importantes. La neumonía por *Pneucystis Carinii* tiende a ocurrir alrededor de las 9 semanas posterior al trasplante, pero la profilaxis de rutina limita su incidencia alrededor de 1 al 2% (23)

Las infecciones primarias por virus de Epstein Barr o reactivación por infección latente de citomegalovirus (CMV) o virus del herpes son causas comunes de morbilidad y mortalidad. En aproximadamente del 50 al 85% de la población están infectados con CMV y alrededor del 30% de los receptores cursan con reactivación, la cual comúnmente ocurre en el periodo tardío del postrasplante y está asociado con el 46% de la mortalidad (23).

2.2.2 Falla de injerto

La falla de injerto es una complicación rara en TCMH, puede ser primaria debido a una recuperación autóloga de las CMH sin evidencia del injerto del donante o secundaria la cual es usualmente debida a infecciones que resulta en la perdida de injerto inicial y una posible recuperación autóloga. La mayor disparidad HLA entre injerto y donante aumenta la probabilidad de falla de injerto, ésta puede ser es de 5-20%, aumenta si el trasplante es de NRCU comparado con el de DHR o DNR :10-20% vs 2% vs 9-12.3% respectivamente (29). En la Tabla 4 se especifican los factores de riesgo para falla del injerto.

Tabla 4. Factores de riesgo para la falla del injerto

Cuantitativo	Cualitativo	Inmunológico
<ul style="list-style-type: none"> • Fuente del injerto donado <ul style="list-style-type: none"> ○ Cordón umbilical>medula ósea>sangre periférica 	<ul style="list-style-type: none"> • Donante añoso 	<ul style="list-style-type: none"> • Disparidad de HLA entre en donante y el receptor
<ul style="list-style-type: none"> • Dosis baja de células madre con CD34+ 	<ul style="list-style-type: none"> • Enfermedad subyacente 	<ul style="list-style-type: none"> • Alosensibilización <ul style="list-style-type: none"> ○ Exposición a múltiples productos sanguíneos pretrasplante ○ Antes de embarazo
<ul style="list-style-type: none"> • Esplenomegalia 	<ul style="list-style-type: none"> • Estado de la enfermedad 	<ul style="list-style-type: none"> • Presencia de anticuerpos específicos del donante de CHM
	<ul style="list-style-type: none"> • Sobredosis de hierro 	<ul style="list-style-type: none"> • Manipulación del injerto
	<ul style="list-style-type: none"> • Técnicas de almacenamiento que afectan las CMH 	<ul style="list-style-type: none"> • Tipo e intensidad del régimen de acondicionamiento
	<ul style="list-style-type: none"> • Tratamiento Pre con TCMH y/o quimioterapia y/o radiación 	<ul style="list-style-type: none"> • Régimen de inmunosupresión Post TCMH
		<ul style="list-style-type: none"> • Presencia de EICH agudo o crónico
		<ul style="list-style-type: none"> • Infección viral <ul style="list-style-type: none"> ○ VHH-6 ○ CMV ○ Parvovirus

Adaptada de Brown VI. Hematopoietic Stem Cell Transplantation for the Pediatric Hematologist/Oncologist: Springer International Publishing; 2017.

2.2.3 Trombocitopenia

La trombocitopenia definida como un conteo plaquetario menor a 100.00 células/uL es un desenlace esperado en el marco del trasplante y es secundaria al tratamiento de preparación antes del mismo, durante este periodo requiere manejo con transfusiones para mantener el conteo en rango seguro. La recuperación plaquetaria posterior al trasplante varía dependiendo del origen de las células

trasplantadas y va de 3 a 4 semanas cuando son de sangre periférica y hasta 3 meses cuando es de sangre de cordón umbilical. La adecuada recuperación del conteo plaquetario se define cuando se logran conteos mayores a 50.000 sin soporte transfusional por al menos 7 días (24)

Cuando la trombocitopenia supera los tiempos esperados según el origen de las células trasplantadas o hay recurrencia de trombocitopenia posterior a evidencia de recuperación, requiere estudios adicionales para definir su origen. La trombocitopenia persistente representa un factor independiente marcador de morbilidad y mortalidad en estos pacientes(20), así mismo la trombocitopenia se relaciona con la presencia y la severidad de EICH crónica (30).

La falla secundaria de la recuperación plaquetaria (SFRP), de sus siglas en inglés, es la que se presenta después de la recuperación primaria de las mismas y que no se debe a falla del trasplante ni a recaída de la enfermedad, se presenta entre 13 y el 20% y generalmente es multifactorial. Los factores de riesgo para SFRP incluyen: disparidad de sexo entre donante y receptor, compromiso renal previo con elevación de creatinina, el uso in vivo de alemtuzumab que estimula células T, la presencia de EICH agudo grados II a IV y el uso de ganciclovir o valganciclovir (31).

2.2.4 Linfopenia

La reconstitución inmune es crítica para un resultado clínico exitoso después del trasplante de células hematopoyéticas. Debido a que la recuperación linfoide se asocia de forma proporcional con la reconstitución inmune, se ha asociado la recuperación rápida de linfocitos con un beneficio de supervivencia después del TCMH, al igual que otro tipo de trasplante de órganos sólidos (14,32).

La linfopenia se relaciona con una alteración de la función del sistema inmunitario en los receptores de TCMH alogénico. Existen varios subtipos de linfocitos, dentro

de los cuales, las células Natural Killer (NK) son el primer tipo de linfocitos que se recuperan después de un trasplante, estas células destruyen las células tumorales, tanto directa como indirectamente, actuando sobre otras células del sistema inmunitario mediante citoquinas proinflamatorias; Sin embargo, se sabe menos sobre el papel de cada uno de los diferentes subtipos de linfocitos en los eventos clínicos posteriores al trasplante, incluidos la infección y otras complicaciones relacionadas (14,32).

A pesar de la poca información sobre la fisiopatología del papel de los linfocitos posterior al trasplante, varios estudios han mostrado como la rápida recuperación de los mimos se asociaba con mejores resultados de supervivencia y a su vez, la reconstitución inmunitaria tardía con un efecto negativo en el éxito del trasplante, con un mayor riesgo de infección y recaída de la enfermedad.

Hay descripciones recientes que muestran como los recuentos de células NK después de trasplante, especialmente en el día 30, fueron predictivos de enfermedad aguda de injerto contra huésped, mortalidad y/o supervivencia sin recaídas. Por lo cual, la importancia del análisis de subconjuntos de linfocitos en serie se puede usar para identificar y tratar a los pacientes en riesgo durante el período temprano después de un trasplante alogénico (15).

2.2.5 Enfermedad injerto contra huésped

La enfermedad injerto contra huésped (EICH) corresponde a un fenómeno inmunológico que puede comprometer diferentes órganos y sistemas, incluyendo la piel, el tracto gastrointestinal, el hígado, los pulmones, entre otros (23). Se constituye como la principal y más grave complicación del trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos, acarreando altas tasas de mortalidad y morbilidad.

La activación de linfocitos T inmunocompetentes provenientes del donante contra tejidos de un huésped inmunocomprometido y que lo reconoce como un agente extraño, desencadena una cascada progresiva de daño celular mediada por células y citoquinas (24). Dependiente del momento de la aparición del cuadro ésta se puede clasificar clínicamente como aguda o crónica si sucede antes o después de los 100 días post trasplante (33).

Para el desarrollo de IEICH, se requiere de tres componentes: 1. Que el tejido trasplantado contenga células inmunocompetentes: linfocitos T, 2. El huésped receptor debe expresar antígenos en sus tejidos que no estaban presentes en el donante y 3 el paciente dada su inmunosupresión debe ser incapaz de eliminar efectivamente las células trasplantadas (33).

Los signos clínicos del desarrollo de IECH pueden incluir rash máculo papular, hiperbilirrubinemia colestásica con ictericia secundaria, náuseas, vómito y anorexia, diarrea disenteriforme y de alto gasto y dolor abdominal (34). Se ha reportado una incidencia de EICH aguda entre el 20 y el 70% y crónica aproximada del 50%.

La severidad del cuadro clínico se define dependiendo del grado de extensión y compromiso de los órganos y sistemas que incluyen la piel; que el órgano que se afecta con más frecuencia y de aparición más temprana, el tracto gastro intestinal y el hígado. La graduación de la gravedad va de I a IV, siendo uno un compromiso leve y IV un compromiso muy grave. El diagnóstico se basa en la evidencia de compromiso de órganos y tejidos que se definen mediante una valoración clínica, estudios de laboratorios y biopsias de los tejidos (24,34).

Tabla 5. Clasificación según compromiso y severidad de IEICH

Piel (% de área con Rash maculopapular)		Hígado (Niveles de bilirrubina en mg/dL)	Tracto Gastro intestinal bajo (gasto fecal en ml/día)
Estadio			
0	Sin rash	<2	<500 ml/día o náuseas persistentes
1	25%	2-3	500-999 ml/día
2	25-50%	3.1-6	1000-1500 ml/día
3	>50%	6,1-15	Adultos >1500 ml/día
4	Eritrodermia bulosa y descamación generalizada	>15	Dolor abdominal severo con o sin íleo, deposiciones con sangre o melenas
Grado			
I	Estadio 1 o 2	Ninguno	Ninguno
II	Estadio 3 ó	Estadio 1	Estadio 1
III	-	Estadio 2 o 3	Estadio 2-4
IV	Estadio 4	Estadio 4	-

* El estadio se asigna dependiendo del máximo compromiso de órganos. Adaptada de Brown VI. Hematopoietic Stem Cell Transplantation for the Pediatric Hematologist/Oncologist: Springer International Publishing; 2017

La enfermedad injerto contra huésped crónica (cEICH) se puede presentar entre el 30% y 70% de los TCMH. Es una enfermedad inflamatoria multisistémica, temporalmente aparece después del día 100 y clínicamente se caracteriza por fibrosis de tejidos cutáneo o pulmonar: esclerodermia y bronquiolitis obliterante respectivamente y el desarrollo de placas liquenificadas en mucosas y lesiones miofasciales. Además puede involucrar otros tejidos como la mucosa esofágica, el sistema músculo esquelético, los ojos, el sistema linfohematopoyético, el pelo y las uñas y el tejido genital (34–36).

La cEICH, es un proceso inmunológico complejo donde se involucran tanto el sistema inmunológico innato como adaptativo incluyendo las células B, T, macrófagos y la participación de células blanco, todo orquestado por la participación

de las citoquinas que se relacionan con las actividades de migración y activación y crecimiento celular (37).

Los factores de riesgo para cEICH, incluyen el antecedente de IECH agudo, el injerto de células madre de sangre periférica, que sea donante femenino y receptor masculino, disparidad de HLA, edades mayores del receptor o el donante y el diagnóstico previo de leucemia mieloide crónica (38)

El tratamiento de primera línea de tratamiento de EICH son los esteroides sistémicos, la metilprednisolona es el tratamiento estándar inicial y según respuesta puede o no asociarse a otros inmunosupresores (24).

Los tratamientos emergentes esta orientados al control biológico de los agentes proinflamatorios. Ac monoclonales como el sikecinumab y brodamumab bloquean la acción de la interleuquina proinflamatoria IL 17 y el xekizumab que bloquea el Receptor A de la IL 17 son agentes en fase de experimentación, el rituximab. Otro punto de acción tiene que ver la inhibición de proteínas JAK, proteínas tirosin quinasa que se relacionan con las señales intracelulares regulatorias de citoquinas, se están estudiando inhibidores de la JAK1, JAK2 y JAK3 como el ruxolitinib (39).

2.3 Pronóstico del TCMH

Las tasas de mortalidad y la morbilidad han disminuido considerablemente porque ha mejorado el acondicionamiento del régimen, la tipificación del HLA, el cuidado de soporte y la prevención y tratamiento de infecciones serias. Las tasas de sobrevida dependen básicamente del estadio de la enfermedad y la patología. Los pacientes que reciben TCMH de DRC tienen las mejoras tasas de supervivencia a los 5 años (40,41).

Los sobrevivientes de TCHM presentan un riesgo alto de sufrir de enfermedades crónicas y curar la enfermedad de base no es necesariamente asociada con la

restauración de la salud. Estos pacientes están a riesgo de presentar enfermedades cardiovasculares, respiratorias, endocrinas, enfermedades malignas y entre otras. La mayoría de los sobrevivientes de TCMH alogénico a largo plazo tiene una salud aceptable (40); sin embargo, tienen un riesgo 10 veces más alto de morir comparado con la población de su grupo etario a los 2 años después del trasplante y esta se mantiene alta hasta aproximadamente 15 años de trasplantado.

Las causas más comunes de mortalidad son la recurrencia de la enfermedad maligna, EICH, infecciones tardías sin EICH, malignidades secundarias, complicaciones pulmonares y complicaciones cardíacas. Hasta el 20% de los sobrevivientes a largo plazo tiene alteraciones funcionales por muchos años después del TCMH. El riesgo de presenta déficit cognitivo y alteración de las habilidades motoras se ha reportado aproximadamente en 30-60% de los sobrevivientes. Todos los pacientes que reciben TCMH requieren seguimiento multidisciplinario a largo plazo (42).

3. HIPÓTESIS

Ho: El conteo linfocitario y de plaquetas al día 100 no se relaciona con la sobrevida de los niños con trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas.

Ha: El conteo linfocitario y de plaquetas al día 100 se relaciona con la sobrevida de los niños con trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas

4. OBJETIVOS

4.1 OBJETIVO GENERAL

Describir la relación entre conteo plaquetario y linfocitario al día 100 post trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas con la supervivencia a 3 años en la Fundación hospital pediátrico de la Misericordia durante los años 2010 a 2016.

4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Caracterizar los pacientes menores de 18 años con PTH alogénico en la Fundación Hospital pediátrico de la Misericordia
2. Evaluar la asociación entre el conteo plaquetario y supervivencia al día 100 del trasplante alogénico de células madre
3. Evaluar la asociación entre el conteo de linfocitos y supervivencia al día 100 del trasplante alogénico de células madre
4. Estimar la incidencia de enfermedad injerto contra huésped y su relación con el conteo plaquetario al día 100

5. METODOLOGÍA

5.1 ENFOQUE METODOLÓGICO DE LA INVESTIGACIÓN

Es un estudio de enfoque cuantitativo que busca la relación entre conteo plaquetario y linfocitario al día 100 y la sobrevida a 3 años

5.2 TIPO DE ESTUDIO

Estudio observacional analítico de cohorte retrospectiva

5.3 POBLACIÓN

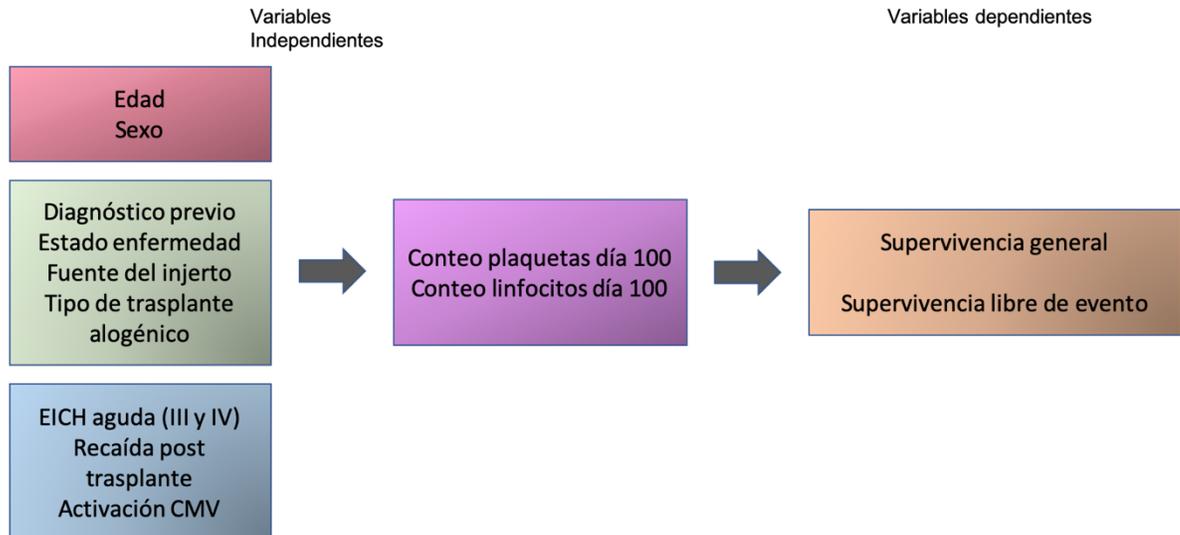
Pacientes menores de 18 años de edad con TPH alogénico realizado en la Fundación Hospital de la Misericordia durante el periodo 2010 a 2016.

5.4 DISEÑO MUESTRAL

De acuerdo con la población de estudio, se obtuvieron datos de esta cohorte de las historias clínicas de los pacientes con TCMH alogénico. Se realizó selección de la muestra de manera sistemática; Se realizó cálculo del tamaño muestral con el programa Epidat 4.2 con un tamaño de población de 250 pacientes, un 95% de intervalo de confianza y una precisión de 5% lo que nos arrojó una muestra de 118 pacientes.

5.5 DESCRIPCIÓN DE LAS VARIABLES

5.5.1 Diagrama de variables



Gráfica 1. Diagrama de las variables

5.5.2 Tabla de variables

Ver Anexo 2. Tabla de variables

5.6 TÉCNICAS DE RECOLECCIÓN DE INFORMACIÓN

5.6.1 Fuentes de información

De manera secundaria, con la recolección de datos mediante historias clínicas obtenidas de HOMI.

5.6.2 Instrumento de recolección de información

Se utilizó una base de datos bajo el formato de REDCap 7.3.6 © 2020 Vanderbilt University bajo licencia de la Universidad Nacional de Colombia (Anexo 1).

5.6.3 Proceso de obtención de la información (qué, quién, cómo, cuándo)

Partiendo de las historias clínicas obtenidas según codificación de CIE10, se tomaron los datos definidos en las variables de interés mediante su revisión en los diferentes tiempos de evaluación de los pacientes (inicio de tratamiento, hospitalizaciones y controles ambulatorios). Dicha recolección se hizo por parte de los autores-investigadores y se consignó en la base de datos previamente creada, durante los meses de febrero a marzo de 2020.

5.7 PRUEBA PILOTO

Se realizó una revisión inicial de las historias clínicas para verificar pertinencia de variables, calidad de los datos en las historias clínicas y con ello definir la viabilidad del estudio.

5.8 CONTROL DE ERRORES Y SESGOS

Para el control del sesgo de información se recolectó información con la herramienta REDCap que permitió el ingreso de la información en la base de datos desde las historias clínicas. Se realizó análisis de frecuencias simples para chequeo de plausibilidad, se remitió a la fuente primaria de los datos cada vez que hubo discrepancia.

5.9 TÉCNICAS DE PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS DE LOS DATOS

El procesamiento de la información y su posterior análisis estadístico se realizó con los programas SPSS IBM versión 25 con licencia de la Universidad CES. Del paquete de Microsoft Office 2013 se utilizó Word para redacción del informe y Excel para tabulación inicial y realización de tablas y gráficas con licencia de la Universidad del Rosario.

Las variables categóricas se analizaron a través de frecuencias absolutas y relativas. La variable continua edad se describió a través de promedios y desviaciones estándar y medianas, se exploró normalidad con la prueba de Kolmogorov- Smirnov.

Para las variables dependientes: mortalidad y EICH y las variables independientes de los aspectos clínicos y paraclínicos se realizó análisis bivariado utilizando pruebas de Chi Cuadrado y test exacto de Fisher de acuerdo a los valores esperados para probar la asociación entre variables teniendo en cuenta un nivel de significancia estadística con un valor de $p < 0,05$.

El análisis de supervivencia se realizó mediante curvas de Kaplan Meyer y el impacto de cada variable en la sobrevida mediante aplicación del modelo de riesgos proporcionales de Cox. La prueba de log rank se utilizó para analizar las diferencias entre los dos grupos. Se realizó comprobación de cumplimiento individual y global del supuesto de riesgos proporcionales utilizando los residuos de Schoenfeld, los supuestos de homogeneidad de varianza y no correlación de residuos y ajuste del modelo según residuos de Cox-Snell contra la función de riesgo acumulada. Todas las pruebas estadísticas fueron a dos colas; $P < .05$ se utilizó para indicar significación estadística.

5.10 DIVULGACIÓN DE RESULTADOS

Los resultados iniciales fueron presentados al grupo de trasplante de progenitores hematopoyéticos y al comité de ética e investigaciones de la Fundación hospital pediátrico de la Misericordia, el objetivo es convertirlo en artículo científico para divulgación en una revista indexada y del área de la oncohematología pediátrica.

6. CONSIDERACIONES ÉTICAS

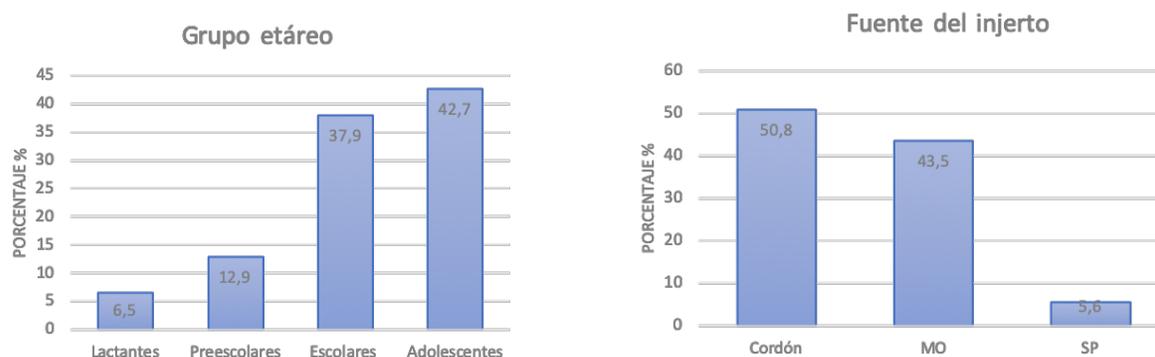
Según la normatividad colombiana para la investigación en seres humanos (Resolución 8430 de 1993) este estudio tiene una clasificación de categoría tipo A: Investigación sin riesgo, ya que emplea métodos retrospectivos sin realizar ninguna intervención o modificación intencionada de las variables biológicas, fisiológicas, psicológicas o sociales de los individuos que participan en el estudio. Se revisaron historias clínicas, paraclínicos, reportes histológicos y otros en los que no se le identifique ni se traten aspectos sensitivos los datos obtenidos estarán bajo confidencialidad por medio de códigos que reemplazarán documentos de identificación los cuales estarán bajo custodia de los autores (información que no será expuesta).

El estudio fue revisado y aprobado por el comité de ética e investigaciones de la Fundación Hospital pediátrico de la Misericordia HOMI el 14-06-2019.

7. RESULTADOS

7.1 CARACTERÍSTICAS POBLACIÓN DE ESTUDIO

Durante el periodo del estudio se realizaron 175 trasplantes alogénicos de los cuales 124 cumplieron los criterios de inclusión, de estos 43 corresponden a pacientes con diagnóstico de leucemia linfocítica aguda, 40 leucemia mieloide aguda, 20 síndrome de falla medular, 6 errores innatos del metabolismo, 5 hemoglobinopatías, 5 inmunodeficiencias, 2 leucemia mielomonocítica juvenil, 2 leucemia bifenotípica y 1 caso de leucemia mieloide crónica. La edad media al trasplante fue de 9,3 años (rango 1,2 –18,2), con una relación hombre-mujer de 1:1 (64:60). La fuente del injerto más frecuente fue sangre de cordón en 63 pacientes (50,8%), médula ósea 54 pacientes (43,5%) y sangre periférica en 7 pacientes (5,6%).



Gráfica 2. Características generales de los sujetos de la cohorte

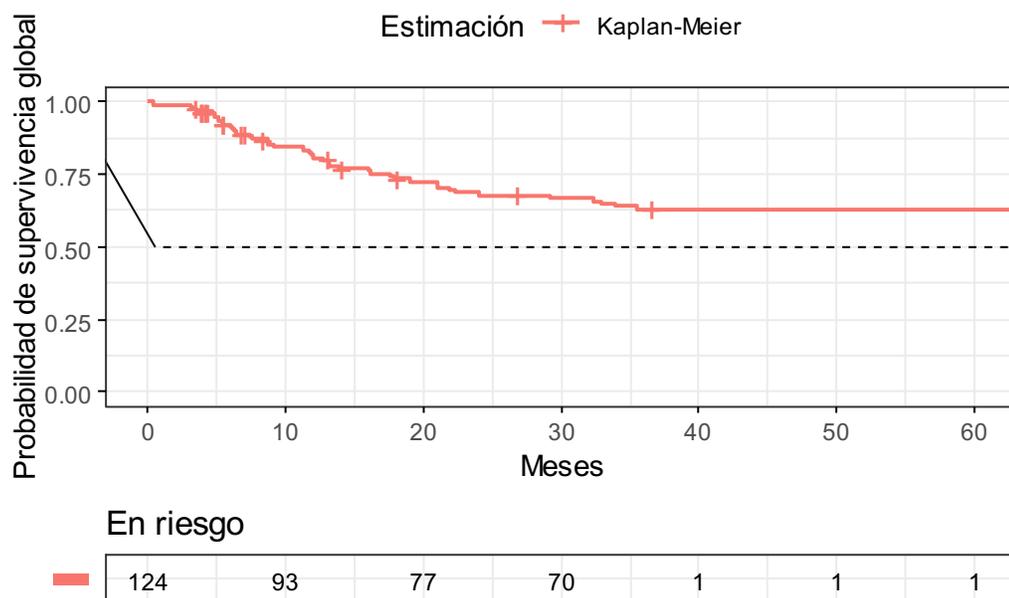
De la cohorte 49 pacientes presentaron reactivación de CMV durante los primeros 100 días; de estos 21 se presentaron en pacientes que fallecieron durante el seguimiento y 28 casos en pacientes con sobrevida a 3 años, sin que haya asociación significativa entre estas dos variables ($p=0,005$) ni con el conteo de linfocitos ($p=0,005$), si se encontró

asociación entre la reactivación y el conteo plaquetario menor a 100.000 al día 100 ($p=0,002$). La relación entre EICH grado III y IV y mortalidad no fue significativa ($p=0,166$). Se presentaron además 36 recaídas de la enfermedad (36%), 7 rescates por falla primaria de injerto rescates con trasplante haploidéntico (5,6%). La tasa de letalidad relacionada con el trasplante fue de 30,6%, por infecciones y otras causas 11%.

7.2 ANALISIS DE SUPERVIVENCIA

7.2.1 Análisis univariado

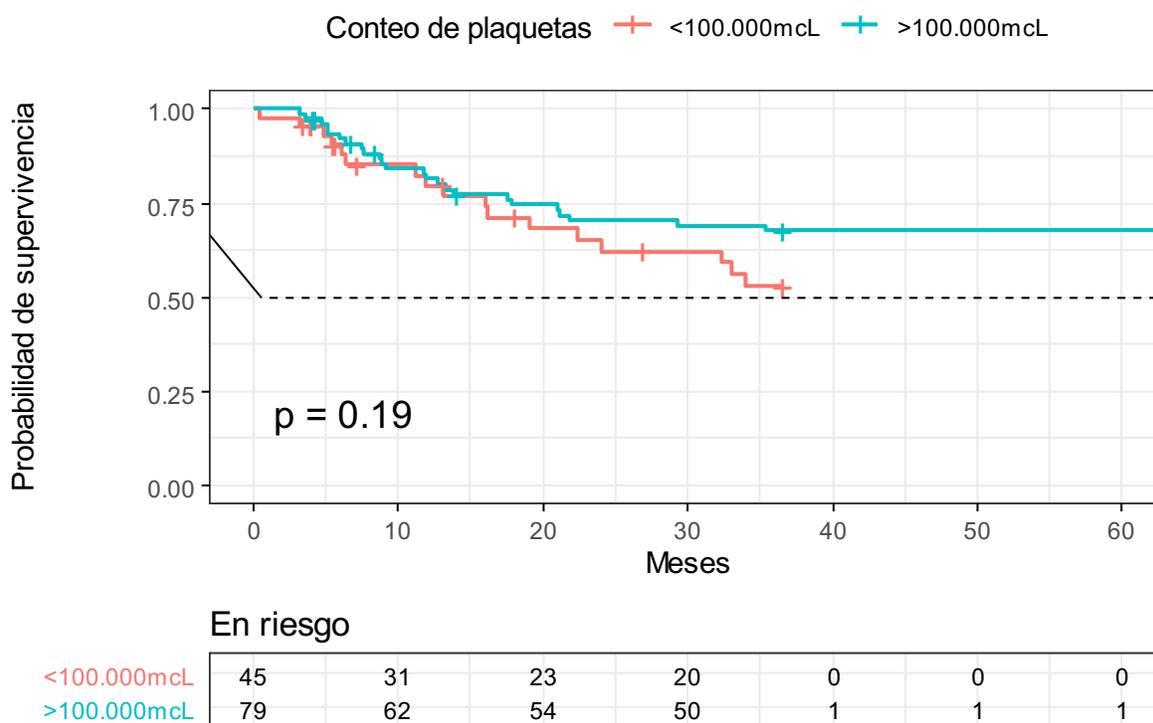
En la Gráfica 3 se observa que la probabilidad de supervivencia a un año para todos los pacientes fue de 80,8% (IC 95% 73,8-88,3%). Para el segundo año, la probabilidad de supervivencia fue de 68,7% (IC 95% 60,6-77,9%). Para el tercer año la probabilidad de supervivencia fue de 63% (IC 95% 54,5-72,7%). La mediana global de supervivencia fue de 67,4 meses.



Gráfica 3. Supervivencia global de los pacientes estudiados

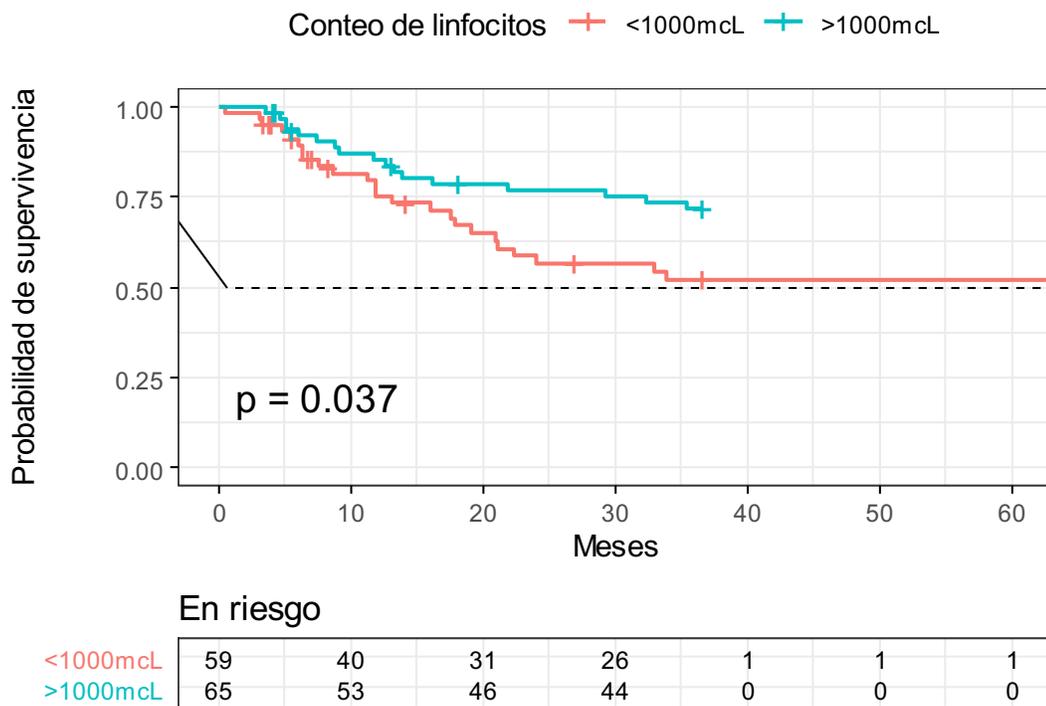
7.2.2 Análisis bivariado de supervivencia

En la Gráfica 4 se observa que la probabilidad de supervivencia al año fue de 79% (IC 95% 68,01-93,41%) para el grupo de plaquetas <100.000 y de 81,42% (IC 73,09-90,71%) para el grupo >100.000. La probabilidad de supervivencia a los dos años fue de 65% (IC 95% 51,46-82,69%) para el grupo de plaquetas <100.000 y de 70,4% (IC 60,8-81,6%) para el grupo >100.000. La probabilidad de supervivencia a los tres años fue de 52,93% (IC 95% 38,68-72,43%) para el grupo de plaquetas <100.000 y de 67,68% (IC 57,82-79,24%) para el grupo >100.000. Sin embargo, las diferencias no fueron estadísticamente significativas (Log Rank=0,19). La media de supervivencia para los pacientes con plaquetas <100.000 fue de 35.2 meses (+/-3.17) y para quienes tuvieron plaquetas >100.000 fue de 39,3 meses (+/- 2.19).



Gráfica 4. Supervivencia según el conteo de plaquetas de los pacientes estudiados

En la Gráfica 5 se observa que la probabilidad de supervivencia al año fue de 75,36% (IC 95% 64,51-88,03%) para el grupo de linfocitos <1000 y de 85,4% (IC 95% 77-94,7%) para el grupo con >1000 linfocitos. La probabilidad de supervivencia a los dos años fue de 58,6% (IC 95% 46,45-74,08%) para el grupo de linfocitos <1000 y de 77% (IC 95% 67,1-88,4%) para el grupo con >1000 linfocitos. La probabilidad de supervivencia a los tres años fue de 52,21% (IC 95% 39,9-68,2%) para el grupo de linfocitos <1000 y de 71,9% (IC 95% 61,4-84,2%) para el grupo con >1000 linfocitos. Las diferencias fueron estadísticamente significativas (Log-Rank=0,037). La media de supervivencia en los pacientes con linfocitos <1000 fue de 33,9 meses (+/- 2,79) y de 41,3 meses (+/- 2,28) en pacientes con linfocitos >1000.



Gráfica 5. Supervivencia según el conteo de linfocitos de los pacientes estudiados

7.2.3 Modelo de regresión de riesgos proporcionales de Cox

En la Tabla 6 se observa que tener un conteo de plaquetas >100.000 a los 100 días tiene una reducción del riesgo de muerte de un 38%, sin ser estadísticamente significativo ($p=0,084$). El conteo de linfocitos mayor a 1000 al día 100 tiene una reducción del riesgo de muerte en un 48% estadísticamente significativo ($p=0,021$).

Tabla 6. Modelo de Cox con las variables en estudio

Variable	HR	IC 95%		p
		Lim inf	Lim sup	
Plaquetas >100.000	0,62	0,36	1,07	0,084
Linfocitos >1000	0,52	0,30	0,91	0,021

HR: Hazard Ratio, IC: Intervalo de confianza

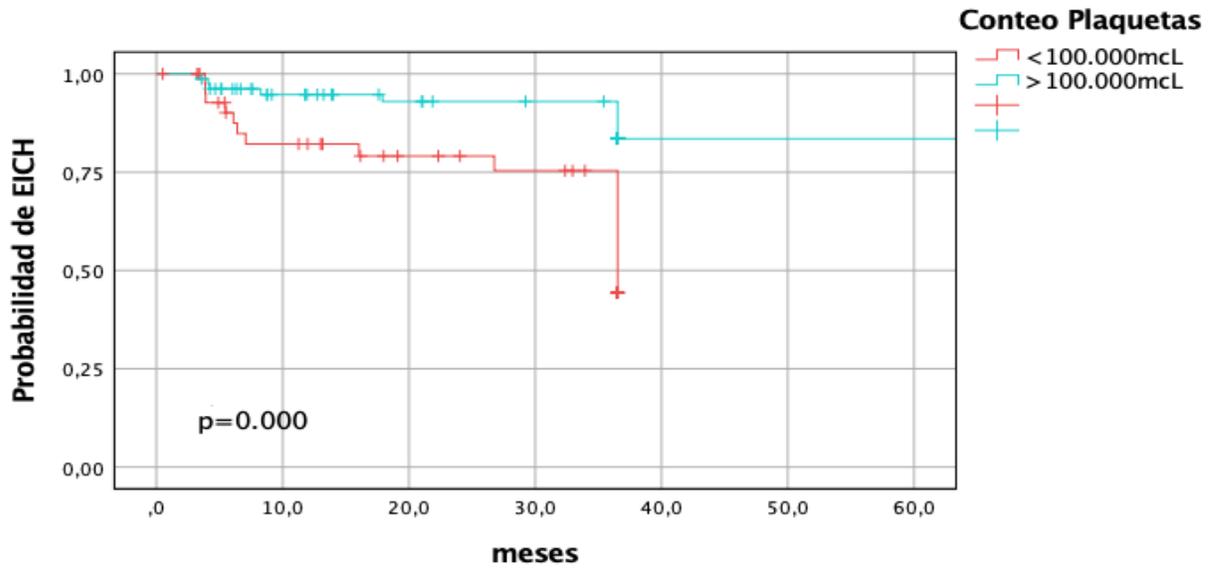
7.3 RELACION ENTRE CONTEO PLAQUETARIO Y EICH.

En la Gráfica 6 y Tabla 7 se observa que la probabilidad de presentar EICH fue 3,8 veces más en los paciente con plaquetas < 100.000 (IC 95%1,74-8,5). Las diferencias fueron estadísticamente significativas (Log-Rank=0,001).

Tabla 7. Modelo de Cox con las variables en estudio

Variable	HR	IC 95%		p
		Lim inf	Lim sup	
Plaquetas <100.000	3,8	1,74	8,5	0,001
Plaquetas >100.0000	0,26	0,11	0,56	0,001

HR: Hazard Ratio, IC: Intervalo de confianza



Gráfica 6. Presencia de EICH según conteo plaquetario en los pacientes estudiados

8. DISCUSIÓN

El trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas es el único tratamiento curativo para múltiples enfermedades hematológicas, oncológicas, síndromes de falla medular, inmunodeficiencias y errores innatos del metabolismo. Existen diferentes factores que se relacionan con el pronóstico de estos pacientes a corto y mediano plazo, la reconstitución inmune es un factor importante para pronosticar el resultado del trasplante. La recuperación lenta o fallida en el conteo de linfocitos se asocia a mayor mortalidad (8,10,43,44).

En el presente estudio se investigó la relación que existe entre el conteo absoluto de linfocitos y de plaquetas evaluados al día 100 y la supervivencia relacionada con el trasplante en pacientes pediátricos. Los resultados confirmaron que la linfopenia en este momento de la evaluación se asoció a una probabilidad de supervivencia mas baja que aquellos con conteos superiores. La incidencia de linfopenia en esta cohorte es similar a los reportados en informes anteriores, aunque la definición e linfopenia y puntos de corte varían de un estudio a otro. Recientemente Yamamoto y cols informaron que linfocitopenia en el día 100 después del trasplante se asoció con una supervivencia significativamente peor debido a un mayor riesgo de complicaciones tardías, y que este conteo celular no fue influenciado por los eventos tempranos después del trasplante para evaluar el significado de ALC en pacientes sin eventos tempranos (45) . Morando y cols realizaron evaluación del conteo de linfocitos al día 30 y día 100 post trasplante en paciente pediátricos con leucemia encontrando mayor tasas de supervivencia y menos recaídas en pacientes con mejores conteos de linfocitos (46), sin embargo los resultados de este estudio no son del todo comparables debido a la gran variabilidad de la muestra y que incluye pacientes con diferentes diagnósticos y donde también se tuvieron en cuenta los pacientes que requirieron rescate posterior a pérdida de un injerto. Incluir a

todos los pacientes independientes del diagnóstico en esta cohorte permite hacer una evaluación general de respuesta al trasplante y la evolución de la terapéutica en la unidad específica de la institución.

La reactivación de infección por CMV y la presencia de EIHC en grado mayor, en nuestro estudio no se relacionó de forma directa con el conteo de linfocitos similar a lo observado por Bae y cols (47) pero difiere en gran medida con datos previos donde ambos factores tiene relación significativa con la recuperación inmunológica y puede estar en relación con el tamaño y variabilidad de la muestra de este estudio (48).

El conteo de bajo de plaquetas al día 100 se asocia con mayor morbilidad, mayor tasa de transfusiones y mortalidad, Hisham y cols encontraron una asociación directa entre supervivencia y sobrevida libre de enfermedad a tres años con una mala recuperación del conteo plaquetario (22), en nuestro estudio esta relación no fue significativa. La reactivación de CMV si tuvo relación con el conteo de plaquetas, evento ya conocido en la literatura.

La evaluación de la restitución inmunológica mas adecuada en estos pacientes es mediante el inmunofenotipaje durante los intervalos de seguimiento; sin embargo la cuantificación de conteo absoluto de linfocitos al día 100 de seguimiento es una técnica accesible y fiable para definir la probabilidad de sobrevida en estos pacientes. Este es el primer estudio que incluye pacientes exclusivamente pediátricos en nuestro medio y se constituye como un referente de sobrevida y de seguimiento a nivel regional y mundial.

Con los análisis estadísticos de este estudio el valor que se relacionó con mayor o menor probabilidad de sobrevida a 3 años fue de 1000c/mm; sin embargo, los estudios previos han demostrado resultados similares con valores mas bajos probablemente secundario al tamaño de la muestra, se requiere continuar con el estudio, reclutar mas pacientes para hacer una recomendación mas precisa en relación al valor absoluto.

9. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Appelbaum FR. Hematopoietic-Cell Transplantation at 50. *N Engl J Med* [Internet]. 2007 Oct 11 [cited 2020 Jun 1];357(15):1472–5. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMp078166>
2. Copelan EA. Hematopoietic Stem-Cell Transplantation. *N Engl J Med* [Internet]. 2006 Apr 27 [cited 2020 Jun 1];354(17):1813–26. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMra052638>
3. Gratwohl A, Baldomero H, Aljurf M, Pasquini MC, Bouzas LF, Yoshimi A, et al. Hematopoietic stem cell transplantation: a global perspective. *JAMA*. 2010 Apr 28;303(16):1617–24.
4. for the European Society for Blood and Marrow Transplantation EBMT, Passweg JR, Baldomero H, Peters C, Gaspar HB, Cesaro S, et al. Hematopoietic SCT in Europe: data and trends in 2012 with special consideration of pediatric transplantation. *Bone Marrow Transplant* [Internet]. 2014 Jun [cited 2020 Jun 1];49(6):744–50. Available from: <http://www.nature.com/articles/bmt201455>
6. Kalwak K, Gorczynska E, Toporski J, Turkiewicz D, Slociak M, Ussowicz M, et al. Immune reconstitution after haematopoietic cell transplantation in children: immunophenotype analysis with regard to factors affecting the speed of recovery. *Br J Haematol* [Internet]. 2002 Jul [cited 2020 Jun 1];118(1):74–89. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1046/j.1365-2141.2002.03560.x>
7. Brown JA, Stevenson K, Kim HT, Cutler C, Ballen K, McDonough S, et al. Clearance of CMV viremia and survival after double umbilical cord blood transplantation in adults depends on reconstitution of thymopoiesis. *Blood*. 2010 May 20;115(20):4111–9.
8. Podgorny PJ, Pratt LM, Liu Y, Dharmani-Khan P, Luider J, Auer-Grzesiak I, et al. Low Counts of B Cells, Natural Killer Cells, Monocytes, Dendritic Cells, Basophils, and Eosinophils are Associated with Postengraftment Infections after Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* [Internet]. 2016 Jan [cited 2020 Jun 1];22(1):37–46. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1083879115006084>
9. Berger M, Figari O, Bruno B, Raiola A, Dominiotto A, Fiorone M, et al. Lymphocyte subsets recovery following allogeneic bone marrow transplantation (BMT): CD4+ cell count and transplant-related mortality. *Bone Marrow Transplant* [Internet]. 2008 Jan [cited 2020 Jun 1];41(1):55–62. Available from: <http://www.nature.com/articles/1705870>
10. Fedele R, Martino M, Garreffa C, Messina G, Console G, Princi D, et al. The impact of early CD4+ lymphocyte recovery on the outcome of patients who undergo allogeneic bone marrow or peripheral blood stem cell transplantation. *Blood Transfus*. 2012 Apr;10(2):174–80.
11. Bartelink IH, Belitser SV, Knibbe CAJ, Danhof M, de Pagter AJ, Egberts TCG, et al. Immune Reconstitution Kinetics as an Early Predictor for Mortality using Various

- Hematopoietic Stem Cell Sources in Children. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* [Internet]. 2013 Feb [cited 2020 Jun 1];19(2):305–13. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1083879112004260>
12. Elfeky R, Lazareva A, Qasim W, Veys P. Immune reconstitution following hematopoietic stem cell transplantation using different stem cell sources. *Expert Review of Clinical Immunology* [Internet]. 2019 Jul 3 [cited 2020 Jun 1];15(7):735–51. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/1744666X.2019.1612746>
 13. Kim HT, Armand P, Frederick D, Andler E, Cutler C, Koreth J, et al. Absolute Lymphocyte Count Recovery after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation Predicts Clinical Outcome. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* [Internet]. 2015 May [cited 2020 Jun 1];21(5):873–80. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1083879115000592>
 14. Rigoni L, Scroferneker ML, Pitombeira BS, Ottoni E, Paz A, Fischer G, et al. Importance of early absolute lymphocyte count after allogeneic stem cell transplantation: a retrospective study. *Transplant Proc*. 2015 Mar;47(2):511–6.
 15. Bayraktar UD, Milton DR, Guindani M, Rondon G, Chen J, Al-Atrash G, et al. Optimal Threshold and Time of Absolute Lymphocyte Count Assessment for Outcome Prediction after Bone Marrow Transplantation. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* [Internet]. 2016 Mar [cited 2020 Jun 1];22(3):505–13. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1083879115007090>
 16. Burke MJ, Vogel RI, Janardan SK, Brunstein C, Smith AR, Miller JS, et al. Early Lymphocyte Recovery and Outcomes after Umbilical Cord Blood Transplantation (UCBT) for Hematologic Malignancies. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* [Internet]. 2011 Jun [cited 2020 Jun 1];17(6):831–40. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1083879110003794>
 17. Kobulnicky DJ, Sabo RT, Sharma S, Shubar Ali AS, Kobulnicky KM, Roberts CH, et al. The influence of lymphoid reconstitution kinetics on clinical outcomes in allogeneic stem cell transplantation. *Leukemia & Lymphoma* [Internet]. 2018 Dec 2 [cited 2020 Jun 1];59(12):2973–81. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/10428194.2018.1452216>
 18. Ishaqi MK, Afzal S, Dupuis A, Doyle J, Gassas A. Early lymphocyte recovery post-allogeneic hematopoietic stem cell transplantation is associated with significant graft-versus-leukemia effect without increase in graft-versus-host disease in pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Bone Marrow Transplant* [Internet]. 2008 Feb [cited 2020 Jun 1];41(3):245–52. Available from: <http://www.nature.com/articles/1705891>
 19. Han DK, Baek HJ, Kim SY, Hwang TJ, Kook H. Implication of Early Lymphocyte Recovery after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Children with Leukemia. *Yonsei Med J* [Internet]. 2013 [cited 2020 Jun 1];54(1):62. Available from: <https://eymj.org/DOIx.php?id=10.3349/ymj.2013.54.1.62>
 20. Turki AT, Lamm W, Schmitt C, Bayraktar E, Alashkar F, Metzenmacher M, et al. Platelet number and graft function predict intensive care survival in allogeneic stem cell transplantation patients. *Ann Hematol* [Internet]. 2019 Feb [cited 2020 Jun 1];98(2):491–500. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00277-018-3538-8>

21. Akahoshi Y, Kimura S, Gomyo A, Hayakawa J, Tamaki M, Harada N, et al. Delayed platelet recovery after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: Association with chronic graft-versus-host disease and survival outcome. *Hematological Oncology* [Internet]. 2018 Feb [cited 2020 Jun 1];36(1):276–84. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/hon.2427>
22. Moneib H, Hafez H, Abdalla A, Hassanain O, Lehmann L, Haddad A et al. Day +100 Platelet Count Predicts Survival After Allogeneic Hematopoietic Stem-Cell Transplantation in Children With Hematologic Malignancies. *Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia* [Internet]. 2019 May [cited 2020 Jun 1];19(5):e221–7. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2152265018305858>
23. Tuthill M, Hatzimichael. Hematopoietic stem cell transplantation. *SCCAA* [Internet]. 2010 Aug [cited 2020 Jun 1];105. Available from: <http://www.dovepress.com/hematopoietic-stem-cell-transplantation-peer-reviewed-article-SCCAA>
24. Brown VI, editor. *Hematopoietic Stem Cell Transplantation for the Pediatric Hematologist/Oncologist* [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2018 [cited 2020 Jun 1]. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/978-3-319-63146-2>
25. Choo SY. The HLA System: Genetics, Immunology, Clinical Testing, and Clinical Implications. *Yonsei Med J* [Internet]. 2007 [cited 2020 Jun 1];48(1):11. Available from: <https://eymj.org/DOIx.php?id=10.3349/ymj.2007.48.1.11>
26. Peters C, Schrappe M, von Stackelberg A, Schrauder A, Bader P, Ebell W, et al. Stem-Cell Transplantation in Children With Acute Lymphoblastic Leukemia: A Prospective International Multicenter Trial Comparing Sibling Donors With Matched Unrelated Donors—The ALL-SCT-BFM-2003 Trial. *JCO* [Internet]. 2015 Apr 10 [cited 2020 Jun 1];33(11):1265–74. Available from: <http://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2014.58.9747>
27. Buckley RH, Schiff SE, Schiff RI, Markert ML, Williams LW, Roberts JL, et al. Hematopoietic Stem-Cell Transplantation for the Treatment of Severe Combined Immunodeficiency. *N Engl J Med* [Internet]. 1999 Feb 18 [cited 2020 Jun 2];340(7):508–16. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJM199902183400703>
28. Khouri IF, Keating M, Körbling M, Przepiorka D, Anderlini P, O'Brien S, et al. Transplant-lite: induction of graft-versus-malignancy using fludarabine-based nonablative chemotherapy and allogeneic blood progenitor-cell transplantation as treatment for lymphoid malignancies. *JCO* [Internet]. 1998 Aug [cited 2020 Jun 1];16(8):2817–24. Available from: <http://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.1998.16.8.2817>
29. Zhang M-J, Davies SM, Camitta BM, Logan B, Tiedemann K, Eapen M. Comparison of Outcomes after HLA-Matched Sibling and Unrelated Donor Transplantation for Children with High-Risk Acute Lymphoblastic Leukemia. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* [Internet]. 2012 Aug [cited 2020 Jun 1];18(8):1204–10. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S108387911200033X>
30. Bolwell B, Pohlman B, Sobecks R, Andresen S, Brown S, Rybicki L, et al. Prognostic importance of the platelet count 100 days post allogeneic bone marrow transplant. *Bone Marrow Transplant* [Internet]. 2004 Feb [cited 2020 Jun 1];33(4):419–23. Available from: <http://www.nature.com/articles/1704330>

31. Akahoshi Y, Kanda J, Gomyo A, Hayakawa J, Komiya Y, Harada N, et al. Risk Factors and Impact of Secondary Failure of Platelet Recovery After Allogeneic Stem Cell Transplantation. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* [Internet]. 2016 Sep [cited 2020 Jun 1];22(9):1678–83. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1083879116301343>
32. Imamura M, Tsutsumi Y, Miura Y, Toubai T, Tanaka J. Immune Reconstitution and Tolerance after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Hematology* [Internet]. 2003 Jan [cited 2020 Jun 1];8(1):19–26. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/1024533031000072045>
33. Ferrara JL, Levine JE, Reddy P, Holler E. Graft-versus-host disease. *The Lancet* [Internet]. 2009 May [cited 2020 Jun 1];373(9674):1550–61. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673609602373>
34. Zeiser R, Blazar BR. Acute Graft-versus-Host Disease — Biologic Process, Prevention, and Therapy. Longo DL, editor. *N Engl J Med* [Internet]. 2017 Nov 30 [cited 2020 Jun 1];377(22):2167–79. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMra1609337>
35. Kuba A, Raida L. Graft versus Host Disease: From Basic Pathogenic Principles to DNA Damage Response and Cellular Senescence. *Mediators of Inflammation* [Internet]. 2018 [cited 2020 Jun 1];2018:1–13. Available from: <https://www.hindawi.com/journals/mi/2018/9451950/>
36. He FC, Holtan SG. Biomarkers in Graft-Versus-Host Disease: from Prediction and Diagnosis to Insights into Complex Graft/Host Interactions. *Curr Hematol Malig Rep* [Internet]. 2018 Feb [cited 2020 Jun 1];13(1):44–52. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s11899-018-0433-2>
37. MacDonald KPA, Blazar BR, Hill GR. Cytokine mediators of chronic graft-versus-host disease. *Journal of Clinical Investigation* [Internet]. 2017 Jun 30 [cited 2020 Jun 1];127(7):2452–63. Available from: <https://www.jci.org/articles/view/90593>
38. Zeiser R, Blazar BR. Pathophysiology of Chronic Graft-versus-Host Disease and Therapeutic Targets. Longo DL, editor. *N Engl J Med* [Internet]. 2017 Dec 28 [cited 2020 Jun 1];377(26):2565–79. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMra1703472>
39. MacDonald KPA, Betts BC, Couriel D. Emerging Therapeutics for the Control of Chronic Graft-versus-Host Disease. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* [Internet]. 2018 Jan [cited 2020 Jun 1];24(1):19–26. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1083879117307620>
40. Chow EJ, Cushing-Haugen KL, Cheng G-S, Boeckh M, Khera N, Lee SJ, et al. Morbidity and Mortality Differences Between Hematopoietic Cell Transplantation Survivors and Other Cancer Survivors. *JCO* [Internet]. 2017 Jan 20 [cited 2020 Jun 1];35(3):306–13. Available from: <http://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2016.68.8457>
41. Atsuta Y, Hirakawa A, Nakasone H, Kurosawa S, Oshima K, Sakai R, et al. Late Mortality and Causes of Death among Long-Term Survivors after Allogeneic Stem Cell Transplantation. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* [Internet]. 2016 Sep [cited 2020 Jun 1];22(9):1702–9. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2016.08.011>

<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1083879116301112>

42. Bhatia S, Davies SM, Scott Baker K, Pulsipher MA, Hansen JA. NCI, NHLBI First International Consensus Conference on Late Effects after Pediatric Hematopoietic Cell Transplantation: Etiology and Pathogenesis of Late Effects after HCT Performed in Childhood—Methodologic Challenges. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* [Internet]. 2011 Oct [cited 2020 Jun 1];17(10):1428–35. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1083879111002904>
43. Thoma MD, Huneke TJ, DeCook LJ, Johnson ND, Wiegand RA, Litzow MR, et al. Peripheral Blood Lymphocyte and Monocyte Recovery and Survival in Acute Leukemia Postmyeloablative Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplant. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* [Internet]. 2012 Apr [cited 2020 Jun 5];18(4):600–7. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1083879111003405>
44. DeCook LJ, Thoma M, Huneke T, Johnson ND, Wiegand RA, Patnaik MM, et al. Impact of lymphocyte and monocyte recovery on the outcomes of allogeneic hematopoietic SCT with fludarabine and melphalan conditioning. *Bone Marrow Transplant* [Internet]. 2013 May [cited 2020 Jun 5];48(5):708–14. Available from: <http://www.nature.com/articles/bmt2012211>
45. Yamamoto W, Ogusa E, Matsumoto K, Maruta A, Ishigatsubo Y, Kanamori H. Lymphocyte recovery on day 100 after allogeneic hematopoietic stem cell transplant predicts non-relapse mortality in patients with acute leukemia or myelodysplastic syndrome. *Leukemia & Lymphoma* [Internet]. 2014 May [cited 2020 Jun 5];55(5):1113–8. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/10428194.2013.823491>
46. Morando J, Fortier SC, Pasquini R, Zanis Neto J, Bonfim CMS. Early lymphocyte recovery as a predictor of outcome, including relapse, after hematopoietic stem cell transplantation. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2012;34(6):430–5.
47. Bae KW, Kim BE, Koh KN, Im HJ, Seo JJ. Factors influencing lymphocyte reconstitution after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in children. *Korean J Hematol* [Internet]. 2012 [cited 2020 Jun 5];47(1):44. Available from: <https://synapse.koreamed.org/DOIx.php?id=10.5045/kjh.2012.47.1.44>
48. Niehues T, Rocha V, Filipovich AH, Chan KW, Porcher R, Michel G, et al. Factors affecting lymphocyte subset reconstitution after either related or unrelated cord blood transplantation in children - a Eurocord analysis. *Br J Haematol* [Internet]. 2001 Jul [cited 2020 Jun 5];114(1):42–8. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1046/j.1365-2141.2001.02900.x>

10. ANEXOS

10.1 Anexo 1. Herramienta recolección de los datos

Confidential

Desenlace de pacientes con TPH alogénico 2010-2016 Page 1 of 2

ID _____

1. INFORMACIÓN SOCIODEMOGRÁFICA

Fecha de nacimiento

Sexo

Femenino Masculino

Peso en kg

_____ (kg)

Talla en cm

_____ (cm)

2. INFORMACIÓN CLÍNICA

Diagnóstico inicial

LLA LMA LMMJ LMC Sd Falla medular (Anemia aplasia, Fanconi) Hemoglobinopatía (Betatalasemia, Falciformes) Error innato del metabolismo Inmunodeficiencia primaria Linfoma Leucemia c.dendríticas Leucemia bifenotípica

Estado de la enfermedad en el momento del trasplante

1ª remisión completa 2ª remisión completa ≥ 3ª remisión completa Refractaria

Fecha del trasplante

Fuente el injerto

Médula ósea Cordón Sangre periférica

Tipo de trasplante

Familiar idéntico Familiar haploidéntico Cordón no relacionado

¿Tuvo enfermedad injerto contra huesped aguda?

Sí No

Grado de EICH aguda

III IV

¿Tuvo recaída del diagnóstico inicial después del trasplante?

Sí No

Fecha de la recaída post trasplante

10.2 Anexo 2. Tabla de variables

Nombre	Clasificación por relación en el estudio	Definición	Clasificación por la naturaleza	Unidad de medida en el estudio
Edad en años	Independiente	Edad biológica; tiempo transcurrido a partir del nacimiento.	Ordinal	0 a 18
Sexo	Independiente	Condición orgánica, masculina o femenina.	Nominal	1.Femenino 2.Masculino
Diagnóstico previo	Independiente	Diagnóstico previo con indicación de trasplante alogénico.	Nominal	1: LLA 2: LMA 3.LLMJ 4. LMC 5. SX de falla medular 6. Hemoglobinopatías 7. Erro innato metabolismo 8.inmunodeficiencias primarias 9. Linfomas
Estado enfermedad al momento del trasplante (leucemias y linfomas)	Independiente	Número de veces de reaparición de una enfermedad o de los signos y síntomas después de un	Ordinal	1. 1 remisión completa 2- 2 remisión completa 3> =3 remisión completa Refractaria

		período de mejoría.		
Fuente de injerto	Independiente	Origen de las células madre hematopoyéticas que se infundirán al receptor.	Nominal	1: Médula ósea 2: Cordón Umbilical 3: Sangre periférica
Tipo de trasplante alogénico	Independiente	Persona que dona sangre, células, tejido o un órgano para ser trasplantados	Nominal	1: Donante familiar idéntico 2: Donante familiar haploidéntico 3: Sangre de cordón no relacionado
Recaída post TCMH	Independiente	Reaparición de la enfermedad inicial posterior al trasplante	Nominal	0: No 1: Si
Conteo plaquetario día 100	Independiente	Número absoluto por ml plaquetas	Nominal	1: <100.000 2: > 100.000
Conteo linfocitos día 100	Independiente	Numero absoluto de linfocitos	Nominal	1: <1000 2: >1000
EICH AGUDA GRADO III Y IV	Independiente	Presencia de signos y síntomas de enfermedad injerto contra huésped, cualquier compromiso de	Nominal	0: No 1: Si

		grado moderado y severo		
Reactivación de CMV	Independiente	Positividad de carga viral para CMV cualquier carga durante los primeros 100 días	Nominal	0: No 1: Si
ESTADO FINAL	Dependiente	Muerte del individuo	Nominal	0: Vivo 1: Muerto