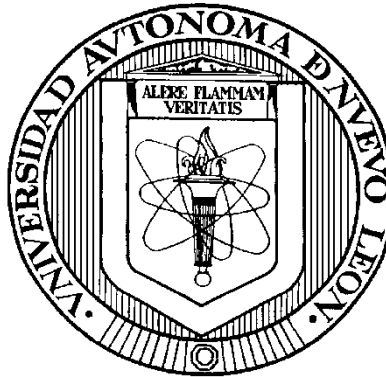


**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**Hospital Universitario**

**“Dr. José Eleuterio González”**



**Morbimortalidad de la Enfermedad Injerto contra Huésped Crónica posterior al trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos de sangre periférica.**

**Por:**

**Dr. Edgar Ulises Coronado Alejandro**

**Como requisito para obtener el grado de HEMATÓLOGO**

**Diciembre de 2022**

**“Morbimortalidad de la Enfermedad Injerto contra Huésped Crónica posterior  
al trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos de sangre  
periférica”**

**Aprobación de la tesis:**



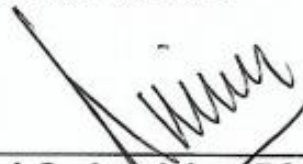
---

**Dra. Perla Rocío Colunga Pedraza  
Director de tesis**



---

**Dr. Andrés Gómez de León  
Co-Director de tesis**



---

**Dr. med. José Carlos Jaime Pérez  
Coordinador de Enseñanza del Departamento de Hematología**



---

**Dr. David Gómez Almaguer  
Jefe del Departamento de Hematología**



---

**Dr. med. Felipe Arturo Morales Martínez  
Subdirector de Estudios de Posgrado**

## TABLA DE CONTENIDO

Capítulo I	Página
1. RESÚMEN .....	7
Capítulo II	
2. INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES .....	10
Capítulo III	
3. HIPOTESIS Y JUSTIFICACIÓN .....	15
Capítulo IV	
4. OBJETIVOS .....	16
Capítulo V	
5. MATERIAL Y MÉTODOS .....	17
Capítulo VI	

6. RESULTADOS.....	21
Capítulo VII	
7. DISCUSIÓN.....	30
Capítulo VIII	
8. CONCLUSIÓN.....	33
Capítulo IX	
10. BIBLIOGRAFÍA.....	35
Capítulo X	
11. RESUMEN AUTOBIOGRÁFICO.....	38

## INDICE DE TABLAS Y FIGURAS

<b>Tabla /Figura</b>	<b>Página</b>
1. Tabla I: Características generales de los pacientes.....	22
2. Tabla II: Características de los pacientes con EICH crónico .....	24
3. Tabla III: Tratamiento EICH crónico .....	26
4. Figura 1: Supervivencia general en pacientes con EICHc.....	27
5. Figura 2: Supervivencia general en pacientes con EICHc Leve, Moderado y Severo.....	27
6. Figura 3: Incidencia de EICHc en pacientes con IgG positivo y negativo para CMV .....	28
7. Figura 4: Incidencia de EICHc en pacientes con trasplante Alogénico Idéntico y Haploidéntico.....	29
8. Figura 5: Supervivencia general en pacientes con EICHc, EICHa y sin EICH.....	29

## **LISTA DE ABREVIATURAS:**

**TCPH:** trasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas

**EICH:** enfermedad injerto contra huésped

**EICHc:** EICH crónico

**EICHa:** EICH agudo

**PT-Cy:** Ciclofosfamida postrasplante

**INC:** Inhibidor de calcineurina

**RC:** Respuesta completa

**RP:** Respuesta parcial

**RG:** Respuesta general

**SG:** Supervivencia general

# CAPITULO I

## Resumen

**Introducción:** El trasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH) es una terapia con potencial curativo en distintas enfermedades hematológicas de alto riesgo.

Una de las principales complicaciones con mayor impacto en la supervivencia tras un TCPH es la enfermedad injerto contra huésped (EICH) cuya detección oportuna y tratamiento eficaz son determinantes en el desenlace final de aquellos pacientes que han logrado trasplantarse.

A pesar de las estrategias de prevención actuales, la mayoría de los receptores de TCPH aun experimentan incidencias de EICH crónico (EICHc) de hasta el 50% dando como resultado una morbilidad y mortalidad sustanciales a largo plazo.

**Objetivo:** Determinar los desenlaces en mortalidad y morbilidad en pacientes con EICHc tratados en un centro de trasplantes con manejo ambulatorio y recursos limitados.

**Material y métodos:** Previa aceptación del comité de ética se realizó un estudio observacional, retrospectivo, no aleatorizado de pacientes mayores de edad que fueron sometidos a un TCPH en el servicio de Hematología en la Unidad de Trasplante y Terapia Celular del Hospital Universitario de Monterrey y en quienes se documentó la presencia de EICHc según los criterios de NIH 2014.

**Resultados:** Se incluyeron un total de 201 pacientes en un periodo comprendido de 2015 a 2021, de este total, 75 (37,6%) desarrollaron EICHc, el principal agente de primera línea fue esteroide oral y más de la mitad de los pacientes (56%) requirieron una terapia de segunda línea, el agente más empleado de esta fue Rituximab. La mortalidad de los pacientes con EICHc fue del 36% (n=27) durante todo el seguimiento, la principal causa de muerte fue la recaída de la enfermedad de base con 55.5% (n=20) seguida de infección de cualquier tipo con 29.6% (n=8) y en tercer lugar complicaciones asociadas al injerto con 14.8% (n=4). El uso de Ciclofosfamida Postrasplante (PT-Cy) se asoció a una menor incidencia de EICHc al compararlo con los pacientes que no la recibieron (p=0.07)

La mediana de supervivencia general de los pacientes que desarrollaron EICHc fue de 37 meses (IC 95% 28.4-45.5). con una SG a 2 años de 77.8% y a 4 años de 44%.

**Conclusiones:** La incidencia de EICHc fue similar a lo reportado en la literatura nacional, de igual forma la presentación principal fue la cutánea y en la gran mayoría comenzó más allá del día 100 posterior al TCPH.

El uso de PT-Cy claramente se asoció a una menor incidencia de EICHc dejando clara la necesidad de implementar esta terapia en todos los pacientes receptores de un trasplante alogénico.

Se evidenció también que la terapia sistémica con esteroides no es suficiente para una proporción considerable de pacientes que serán refractarios; para ellos, los



mejores resultados se lograron con rituximab en dosis bajas que logró respuesta solo en 57.1%.

La mortalidad general fue mayor a lo esperado pero coincidente con los datos internacionales, probablemente debido a un seguimiento a más largo plazo en nuestro actual estudio. Se confirmó que la presencia de EICHc conlleva una supervivencia más prolongada por lo que resulta prioritario lograr un mejor y más apropiado control de este explorando opciones de tratamiento factibles y accesibles para mejorar los resultados de supervivencia.

## CAPITULO II

### INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES

El potencial curativo del TCPH radica considerablemente en el efecto injerto contra leucemia en el que la inmunidad de las células donantes se dirige contra las células neoplásicas. Cuando este efecto se extiende a tejidos sanos del receptor se desencadena una de las principales complicaciones secundarias del TCPH, la EICH; situación grave y principal causa de mortalidad fuera de la recaída, hecho en el que recae la importancia de realizar una detección oportuna para incidir a tiempo sobre su evolución y desenlace.<sup>1</sup> (1)

La EICH históricamente se ha considerado como aguda (EICHa) cuando ocurre dentro de los primeros 100 días posterior al trasplante,<sup>2</sup> y crónica (EICHc) cuando se presenta posterior a este lapso de tiempo.<sup>3</sup> La realidad en la práctica clínica diaria es que ambas entidades presentan alteraciones clínicas coincidentes en muchas ocasiones y con presentaciones incluidas en este rango de temporalidad ya sea para una u otra entidad.

El daño a órgano diana observado en la EICHa se caracteriza principalmente por apoptosis celular mientras que en EICHc se asocia a fibrosis y a considerables alteraciones de la regulación inmune, hecho que indica un papel protagonista en la fisiopatología por parte de macrófagos y células B en comparación con EICHa.<sup>4</sup>

Fuera de la clasificación temporal de 100 días, la EICHc se ha dividido clásicamente en limitada y extensa, la revisión más reciente la clasifica de esta forma según características morfológicas y por la extensión clínica, esta clasificación aún utiliza el punto de corte de 100 días para diferenciar aguda de crónica.<sup>5</sup>

Aquellos pacientes que presentan EICH posterior al día 100 parecen tener una sobrevida significativamente mayor que aquellos que no la desarrollan (60 vs 44%,  $p=0.026$ ) y de igual forma, aquellos pacientes que desarrollan EICHc extensa presentan una sobrevida general significativamente superior a 3 años en comparación con los que presentan EICHc limitada (63.6% vs 21%  $p=0,037$ ).<sup>6</sup>

En los últimos años, con los avances en los regímenes de intensidad reducida y trasplantes no mieloablativos, la historia natural de la EICHa ha cambiado, con una mayor proporción de pacientes diagnosticados con aparición tardía (posterior a los 100 días).

Además, existe el hecho que las manifestaciones de EICHa y EICHc pueden aparecer simultáneamente. Por todo ello los institutos Nacionales de Salud (NIH por sus siglas en inglés) publicaron criterios de consenso para el diagnóstico de EICHc en el que se clasifica de acuerdo con varios sistemas de órganos y sitios involucrados distintivos tomando en cuenta el tipo de alteración y como base la temporalidad.

Con ello clasificaron la EICH después del día 100 como aguda (persistente, recurrente o aguda tardía), como EICHc clásica (con solo características de EICHc) o EICH superpuesta (características de aguda y crónica clásica). Tras hacer esta distinción, parece que aquellos pacientes con EICHc clásica presentan mejor supervivencia en comparación con los otros subtipos, de los cuales los que presentaron peor sobrevida fueron los pacientes con EICHa recurrente y EICHa tardía.<sup>6</sup>

Estos criterios han sido respaldados como un modelo para estandarizar el diagnóstico y gravedad de EICHc y han demostrado su utilidad pronóstica en la gravedad de la enfermedad; sin embargo, muchos pacientes no cumplen estos criterios diagnósticos hasta que ya han desarrollado manifestaciones irreversibles de la enfermedad (ejemplo de ello son síntomas de sequedad ocular y EICH pulmonar). Por tanto, el desarrollo de herramientas para reconocer o predecir la aparición inminente de EICHc en etapas más tempranas a estos criterios puede llevar intervenciones preventivas de daño a órgano irreversibles o que eviten la necesidad de terapia sistémica.<sup>7</sup>

Clínicamente la piel es el órgano más comúnmente afectado al inicio de la EICHa presentándose como dermatitis, seguida por el tracto gastrointestinal y el hígado en forma de enteritis y hepatitis respectivamente; en la EICHc, de igual forma es frecuente la alteración en piel y tracto GI, pero se agrega boca, genitales, pulmón y fascia/músculo.

Los principales factores que se han asociado a EICH son la edad, el tipo de trasplante, la fuente de células donantes, el régimen de acondicionamiento utilizado y el tipo de profilaxis empleada posterior a la infusión de células.<sup>8</sup> Estos factores son similares en ambos tipos de EICH con algunas variables notables: el desajuste de HLA y el uso de donadores no emparentado tiene mayor impacto para el desarrollo de EICHa, resulta también significativo el uso de irradiación corporal total en estos pacientes mientras que no lo es para el caso de EICHc; por otro lado, el injerto con células movilizadas y la edad avanzada son significativos para desarrollar EICHc y no para EICHa.<sup>8</sup>

En la EICHc la inflamación, la inmunidad y su regulación alterada, la probable inflamación y la fibrosis final secundarias varían considerablemente de un paciente a otro. Los mecanismos que desencadenan estas alteraciones no han sido bien dilucidados a día de hoy, aunque sabemos que a pesar que se manifiesten meses después, estos inician al momento del TCPH, hecho que se ha demostrado tras resultados beneficiosos con la administración de globulina antitimocito como parte del régimen de acondicionamiento previo al TCPH<sup>9</sup> y con la administración de PT-Cy los días 3 y 4 posteriores al mismo,<sup>10</sup> estas medidas han demostrado reducir el riesgo de EICHc.

Las manifestaciones clínicas suelen aparecer con mayor frecuencia tras eliminar o reducir las dosis de los inmunosupresores, habitualmente durante los primeros tres años tras el TCPH pero existiendo casos en los que se presentan tan pronto como a los 2 meses del trasplante y tan tardío como a los 7 años posteriores.<sup>8</sup> A menudo, suele ser precedida por antecedentes de EICHa.<sup>11</sup>

La EICHc generalmente afecta a varios órganos o sitios, aunque las manifestaciones en ocasiones se limitan a una sola localización, estas suelen caracterizarse por alteraciones que difieren de las típicas dermatitis, enteritis y manifestaciones hepáticas de EICHa. Aun así existe el término "síndrome de superposición" en el que existen manifestaciones típicas de EICHa en un paciente con EICHc, estas alteraciones inflamatorias suelen ser transitorias y se limitan o reaparecen según se ajuste la dosis de inmunosupresión.<sup>11</sup>

Aquellos pacientes que desarrollan EICHc presentan un amplio rango de gravedad e impacto en la calidad de vida, la incidencia acumulada a 2 años que requiere tratamiento sistémico es de aproximadamente 30% a 40% y los órganos y sitios más comunes afectados incluyen piel, boca, ojos, tracto GI e hígado.

A pesar de las estrategias de prevención como la depleción de células T y la PT-Cy que se han asociado a tasas reducidas de EICH tan bajas como 10% a 15% en algunos estudios.<sup>12,13</sup> La mayoría de los receptores de TCPH alogénicos todavía reciben injertos de células madre de sangre periférica con formas variadas de profilaxis para EICH experimentando incidencias de hasta el 50% de EICHc.<sup>14</sup> Esto ocurre principalmente en países en desarrollo donde el incremento reciente en la realización de trasplantes haploidénticos y la economización de recursos realizando acondicionamientos de intensidad reducida con enfoques ambulatorios.<sup>15</sup> Esto ha permitido un incremento en la cantidad de trasplantes realizados en estos países de ingresos económicos limitados.

Esto a su vez ha llevado al incremento en la incidencia de EICHc misma que se ha vuelto un desafío difícil de tratar con los recursos disponibles en este tipo de centros en los que el factor socioeconómico es el principal determinante de la terapéutica empleada.<sup>16</sup>

Estudios recientes han identificado biomarcadores útiles para el diagnóstico/seguimiento de EICHc como son anticuerpos anti-ADN de doble cadena, receptor soluble de IL-2  $\alpha$  (IL-2R $\alpha$ ), CD13, adiponectina y más recientemente CXCL9 soluble.<sup>7</sup> Estos marcadores son actualmente de difícil acceso para poblaciones de recursos limitados en las cuales la presentación clínica sigue siendo fundamental para detectar e iniciar el tratamiento de la enfermedad.

El diagnóstico de EICHc requiere al menos 1 signo clínico diagnóstico o al menos 1 signo distintivo confirmado por biopsia u otras pruebas paraclínicas, así como el descarte de otras causas probables.<sup>11</sup>

El tratamiento fundamental para esta patología se basa inicialmente en el uso de esteroides tanto para EICHa (grados 3 y 4) como para EICHc, lamentablemente un gran porcentaje de pacientes son refractarios o no logran respuestas sostenidas; la supervivencia correlaciona directamente con la respuesta a la terapia inicial, el tratamiento de segunda línea se caracteriza por altas tasas de fracaso, toxicidad significativa y finalmente supervivencia limitada.<sup>17</sup>

El pilar del tratamiento en EICHc son los corticosteroides iniciando generalmente en dosis de 0.5 a 1 mg/kg/día de prednisona con posterior reducción gradual, debido a los efectos tóxicos secundarios al tratamiento prolongado con estos agentes, se ha intentado combinar con otras terapias pero los ensayos aleatorizados no han logrado demostrar beneficio con ciclosporina, azatioprina, micofenolato de mofetilo u otros agentes.<sup>18,19,20</sup>

Aproximadamente 50% de los pacientes con EICHc requerirán una segunda terapia tras 12 meses del tratamiento sistémico inicial identificándose como principales factores de riesgo la edad igual o mayor a 60 años, afectación grave del órgano involucrado, puntuación Karnofsky menor a 80 al inicio del tratamiento e inicio terapéutico antes de 12 meses tras el trasplante.<sup>21</sup>

Las indicaciones de tratamiento de segunda línea incluyen empeoramiento de la clínica en un órgano previamente afectado, desarrollo de síntomas/signos en un nuevo órgano,

ausencia de mejoría luego de 30 días de tratamiento de primera línea o incapacidad para disminuir el esteroide por debajo de 1 mg/kg/día en 2 meses; también se incluye la toxicidad significativa relacionada con el tratamiento.

No existe un consenso respecto a la terapia de elección óptima o estandarizada para pacientes refractarios a una primera línea, por lo general esta se basa en la experiencia del médico tratante, la accesibilidad al agente y al riesgo de toxicidad individual de cada paciente. Estas opciones terapéuticas incluyen fotoaféresis extracorpórea, rituximab, micofenolato de mofetilo, inhibidores de calcineurina (INC) entre otros muchos agentes que han tenido resultados variados pero limitadamente alentadores.<sup>22</sup>

Se estima que, aproximadamente el 50% de los pacientes se curarán dentro de los 7 años posteriores al inicio del tratamiento sistémico, 10% requerirán tratamiento continuo por un período indefinido más allá de los 7 años y el 40% restante tendrá una neoplasia maligna recurrente o muerte dentro de los 7 años durante el tratamiento de la EICHc.<sup>23</sup>

En países con menor índice de desarrollo como el nuestro, el factor económico ha demostrado tener un impacto negativo en la mortalidad por EICH,<sup>24</sup> siendo una importante limitante para el acceso a terapias de soporte una vez que se presenta así como a otras opciones terapéuticas restringiendo la elección de un segundo agente o posteriores una vez que la terapia de primera línea ha fracasado. Por lo tanto, debemos identificar de la forma más oportuna la enfermedad para garantizar el mejor momento terapéutico y alcanzar la mejor respuesta posible para reducir la morbimortalidad de esta complicación.

## CAPITULO III

### HIPÓTESIS Y JUSTIFICACIÓN

**Hipótesis Alternativa (H1):** La aparición de EICHc impacta directamente incrementando la mortalidad en más del 28% de pacientes que la desarrollan posterior a un trasplante alogénico de células hematopoyéticas en un centro de trasplantes con manejo ambulatorio y recursos limitados.

**Hipótesis nula (H0):** La aparición de EICHc no impacta directamente incrementando la mortalidad en más del 28% de pacientes que la desarrollan posterior a un trasplante alogénico de células hematopoyéticas en un centro de trasplantes con manejo ambulatorio y recursos limitados.

### JUSTIFICACIÓN:

El pilar del tratamiento de primera línea para EICHc han sido de forma histórica los corticosteroides orales, lamentablemente un alto porcentaje de pacientes requerirán una segunda o más terapias tras varias semanas de tratamiento. Actualmente y debido a los resultados limitadamente alentadores, no existe un consenso respecto a la terapia óptima en aquellos pacientes en los que el esteroide ha fracasado.

En nuestro medio el factor económico es un determinante importante para la accesibilidad a una o más opciones terapéuticas, así como para la elección de profilaxis para la presencia de EICH. Por ello resulta de vital importancia el determinar los resultados en la mortalidad de esta enfermedad para posteriormente tratar de optimizar en la terapia más adecuada y con la mejor relación costo-efectiva para los pacientes. También cobra relevancia el identificar los principales factores asociados y la presentación clínica habitual para la detección temprana de la enfermedad; todos estos factores resultan de interés

prioritario con el objetivo de obtener mejores resultados finales en la supervivencia y calidad de vida en las personas que se trasplantan en nuestra población.

## **CAPITULO IV**

### **OBJETIVOS**

#### **Objetivo General**

Determinar los desenlaces en mortalidad en pacientes con EICH crónica tratados en un centro de trasplantes con manejo ambulatorio y recursos limitados.

#### **Objetivos Secundarios**

Determinar la respuesta general (RG) al tratamiento definida como respuesta completa (RC) más respuesta parcial (RP) alcanzada en cualquier momento según el consenso NIH 2014 con las terapias disponibles en nuestro medio.

Determinar la eficacia de los esteroides utilizados como primera línea de tratamiento en pacientes con EICH crónica y porcentaje de refractariedad a esteroides.

Describir los fármacos empleados en primera, segunda y más líneas de tratamiento en pacientes con EICH crónica y su efectividad clínica.

Documentar los factores asociados con mortalidad en los pacientes que presentan EICH crónica en nuestra población.

Documentar el esquema empleado como profilaxis para EICH y su asociación con EICH crónica.



## **CAPITULO V**

### **MATERIAL Y MÉTODOS**

#### **Diseño del estudio**

Se realizó un estudio observacional, retrospectivo, no aleatorizado.

#### **Población de estudio**

Se incluyó a todos los pacientes de 18 o más años, hombres y mujeres que fueron sometidos a un TCPH en el servicio de Hematología en la Unidad de Trasplante y Terapia Celular del Hospital Universitario de Monterrey y en quienes se documentó la presencia de EICH crónico (según criterios de NIH 2014) en el periodo del 2017 a 2021.

#### **Lugar o sitio del estudio**

Unidad de Trasplante y Terapia Celular del Servicio de Hematología del Hospital Universitario de Monterrey “Dr. José Eleuterio González”.

#### **Criterios de selección de la muestra**

#### **Criterios de inclusión**

- Hombres y mujeres de 18 o más años sometidos a un trasplante alogénico por una enfermedad hematológica en el Servicio de Hematología del Hospital Universitario de Monterrey “Dr. José Eleuterio González” en el periodo comprendido entre 2015 y 2021

- Diagnóstico de EICHc

### **Criterios de exclusión**

- Pacientes que hayan recibido un segundo trasplante alogénico
- Pacientes que hayan recibido infusión de linfocitos de donante
- Pacientes que hayan recibido células madre adicionales posterior al trasplante
- Pacientes que no cuenten con un método confirmatorio de diagnóstico
- Pacientes tratados para EICH fuera del centro sin documentación de tratamiento y dosis administradas.

### **Desenlaces**

#### **Desenlace primario:**

Mortalidad asociada a EICHc.

#### **Desenlaces secundarios**

Mejor respuesta a tratamiento de primera línea

Duración de la respuesta al tratamiento

Cantidad de líneas de tratamiento

Número de pacientes que requirieron hospitalización

### **Tamaño de la muestra**

Se realizó un cálculo de tamaño de muestra con base a una fórmula de una proporción en una población infinita.

Con el objetivo de evaluar los desenlaces de pacientes con EICH crónica tratados en nuestro centro esperando una prevalencia de 28% reportado en estudio previo (Jaime-Pérez 2018).

Dada una significancia de 0.05 bilateral y una potencia de 97.5 y con ello una Z de 1.96 y una variabilidad de 0.08 se requieren al menos 121 sujetos de investigación.

### **Procedimientos del estudio**

- Se recabaron los datos obtenidos de los registros electrónicos de nuestro servicio, expediente clínico hospitalario y registro CIBMTR.
- Una vez determinada la presencia de injerto se realizó la gradación del injerto según los criterios de NIH 2014.
- Las variables para documentar incluyeron: día de inicio de los síntomas de EICHc, día de máxima intensidad de los síntomas, número y tipo de órganos afectados, tipo de inicio (de novo, quiescente o progresivo), estadio (limitado o extenso) y tratamientos recibidos, respuesta al tratamiento, duración del tratamiento y eventos adversos incluyendo hospitalizaciones, muerte, recaída.

### **Análisis estadístico**

Se obtuvo la información de los expedientes clínicos disponibles en formato físico y electrónico del servicio de Hematología, así como de los datos disponibles en la base internacional del CIBMTR.

Se vació la información en una base de datos diseñada con el programa Excel y posteriormente se analizaron mediante el programa estadístico IBM SPSS versión 26.

Se realizó estadística descriptiva de las variables continuas se describieron como medias, desviación estándar o como medianas con rango según su distribución, se utilizaron porcentajes y frecuencias para las variables categóricas.

Los grupos con variables cualitativas se compararán mediante la prueba de chi-cuadrada; los grupos con variables cuantitativas se compararon mediante pruebas paramétricas.

Se calculó la supervivencia global (SG) desde el día del TCPH hasta el día de la muerte o el último de seguimiento. Los datos de pacientes vivos se censuraron en su última visita de seguimiento, se calcularon las curvas de supervivencia mediante el estadístico de Kaplan-Meier y se compararán los grupos clínicos mediante la prueba de rangos logarítmicos.

## CAPITULO VI

### Resultados

#### Características de la población

Se incluyeron un total de 201 pacientes que fueron sometidos a un TCPH en el periodo comprendido de 2015 a 2021, de este total, el 60.6% (n=123) fueron trasplantes haploidénticos y el 37.4% (n=76) alogénicos idénticos; el 40.9% (n=83) desarrollaron EICHa y el 37% (n=75) EICHc.

De los pacientes que desarrollaron EICHc, el 48% (n=36) fueron mujeres y el 52% (n=39) hombres, la media de edad fue de 35.2 (17-70 años, DE 35.2).

48% (n=64) fueron trasplantes haploidéntico y 33.3% (n=25) alogénico idéntico, 53.3% (n=40) fueron mieloablativos y 45.3% (n=34) fueron no mieloablativos. La media de células infundidas fue de  $8.7 \times 10^6$  millones (3.4-19 millones, DE 2.86). 60% (n=45) recibieron PT-Cy mientras que 36% (n=27) no lo recibieron. El 61.3% (n=46) de los pacientes habían desarrollado previamente EICHa.

Al comparar los grupos de pacientes que desarrollaron EICHc con aquellos que no, se encontró significancia estadística a favor de una asociación entre el desarrollo de EICHc y el incremento en días de uso de INC ( $p = <0.000$ ), no utilizar PT-Cy ( $p = 0.07$ ), haber desarrollado previamente EICHa ( $p = <0.000$ ) y mayor tiempo de supervivencia ( $p = <0.000$ ).

**Tabla 1.** Características generales de los pacientes.

Variable	Con EICH crónico (n=75)		Sin EICH crónico (n=126)		p
	n / media	Porcentaje (%) / DE	n / media	Porcentaje (%) / DE	
<b>Género (n, %)</b>					0.24
Hombre	52	(39)	74	(58.7)	
Mujer	36	(48)	52	(41.3)	
<b>Edad (media, DE)</b>	35.2	(15.6)	35.8	(14.5)	0.82
<b>Enfermedad (n, %)</b>					0.25
Leucemia mieloblástica	18	(24)	30	(23.8)	
Leucemia linfoblástica	24	(32)	36	(28.6)	
Linfoma no Hodgkin	10	(13.3)	9	(7.1)	
Linfoma Hodgkin	7	(9.3)	5	(4)	
Anemia aplásica	5	(6.7)	21	(16.7)	
Leucemia granulocítica	5	(6.7)	6	(4.8)	
Otros	6	(8)	19	(15.1)	
<b>IgG para citomegalovirus (n, %)</b>					0.37
Positivo	52	(69.3)	79	(62.7)	
Negativo	23	(30.7)	44	(34.9)	
<b>Tipo de trasplante (n, %)</b>					0.40
Alogénico Idéntico	25	(33.3)	51	(40.5)	
Alogénico haploidéntico	48	(64)	75	(59.5)	
<b>Acondicionamiento (n, %)</b>					0.47
Mieloablativo	40	(53.3)	56	(44.4)	
No mieloablativo	34	(45.3)	67	(53.2)	
<b>Millones de células infundidas (media, DE)</b>	8.7	(2.86)	8.3	(3.01)	0.38
<b>Días de uso de INC (media, DE)</b>	382	(358.9)	113	(129.3)	<b>0.00</b>
<b>Ciclofosfamida Postrasplante (n, %)</b>					<b>0.07</b>
Sí	45	(60)	91	(72.2)	
No	27	(36)	31	(24.6)	
<b>Desarrollo previo de EICHa (n, %)</b>					<b>0.00</b>
Sí	46	(61.3)	37	(29.4)	
No	29	(38.7)	81	(64.3)	
<b>Grado de EICHa (n, %)</b>					0.69
Leve	14	(18.7)	15	(11.9)	
Moderado	26	(34.7)	12	(9.5)	
Severo	4	(5.3)	8	(6.3)	
<b>Supervivencia en meses (media, DE)</b>	21.7	(17.2)	9.5	(14.1)	<b>0.00</b>

DE: Desviación Estándar, INC: Inhibidor de calcineurina

La media de días para el inicio del EICHc fue de 167 (23-707 días, DE 91.5). De los tipos de injerto, el cutáneo fue el más frecuente presentándose en el 65.3% (n=49) de los pacientes, seguido del injerto en cavidad oral con 62.7% (n=47), ocular con 29.3% (n=22), hepático 22.7% (n=17) y gastrointestinal 13.3 (n=10). La media de días de duración del EICHc fue de 461 (21-1736 días, DE 403.7) y la media de días para el máximo grado de EICHc fue de 241 (94-931 días, DE 153.8), la media de órganos afectados por paciente fue de 2 (1-5, DE 1.21)

En cuanto a severidad del injerto crónico, el 41.3% (n=31) fue leve, el 40% (n=30) fue moderado y el 17.3% (n=13) severo. El 17.3% (n=13) se categorizó como EICHc limitado y el 77.3% (n=58) como EICHc extenso.

**Tabla 2.** Características EICH crónico.

Variable	media / n	DE / Porcentaje (%)
<b>Día de inicio (media, DE)</b>	167	(91.5)
<b>Día de máximo grado (media, DE)</b>	241	(153.8)
<b>Días de duración (media, DE)</b>	461	(403.7)
<b>Número de órganos afectados (media, DE)</b>	2	(1.21)
<b>Severidad (n, %)</b>		
Leve	32	(42.6)
Moderado	30	(40)
Severo	13	(17.3)
<b>Tipo (n, %)</b>		
Limitad	14	(18.7)
Extenso	61	(81.3)
<b>Localización (n, %)</b>		
Piel	49	(65.3)
Boca	47	(62.7)
Ojos	22	(29.3)
Gastrointestinal	10	(13.3)
Hepático	17	(22.7)
Pulmonar	8	(10.7)
Articular	4	(5.3)
Genital	1	(1.3)
Otros	7	(9.3)

DE: Desviación Estándar.

En cuanto al tratamiento, se usó esteroide oral (prednisona, dexametasona o deflazacort) como primera línea en el 86.6% (n=65) alcanzando respuesta completa solo el 32% (n=24), 42 pacientes requirieron un agente de segunda línea, el más utilizado fue Rituximab con 59.5% (n=25) seguido de micofenolato con 11.9% (n=5) y TKI (imatinib, dasatinib o ibrutinib) 9.5%(n=4). De estos, 33.3% (n=14) lograron alcanzar RC, y se mantuvieron refractarios el 9.3% (n=4).



Estos 3 pacientes refractarios además de 18 pacientes con RP fueron sometidos a una terapia de tercera línea, los principales agentes utilizados fueron nuevamente rituximab, TKI y micofenolato con 40% (n=8), 25%(n=5) y 20% (n=4) respectivamente. Solamente 1 paciente se mantuvo refractario y requirió 2 líneas más de tratamiento sin alcanzar respuesta.

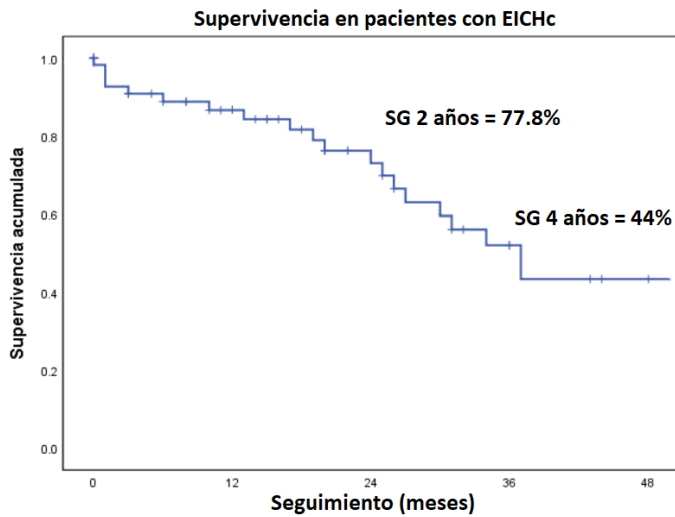
En cuanto a la mejor respuesta alcanzada con las diversas líneas de tratamiento, se logró RC en el 61.3% (n=46), RP en el 34.6% (n=26) con RG del 95.9% (n=72), fue refractario 1.3% (n=1). De las terapias empleadas el agente que logró mejor respuesta fue esteroide oral en primera línea con RG de 73.3% (n=55) y a partir de la segunda línea Rituximab con 57.1% (n=24) que además logró mejorar la respuesta en 14 pacientes en las líneas posteriores logrando una RG de 50% (38%) en cualquier momento que se empleó como línea de tratamiento. La mediana de número de líneas necesaria para alcanzar la mejor respuesta fue de 2 (1-5).

**Tabla 3.** Tratamiento EICH crónico.

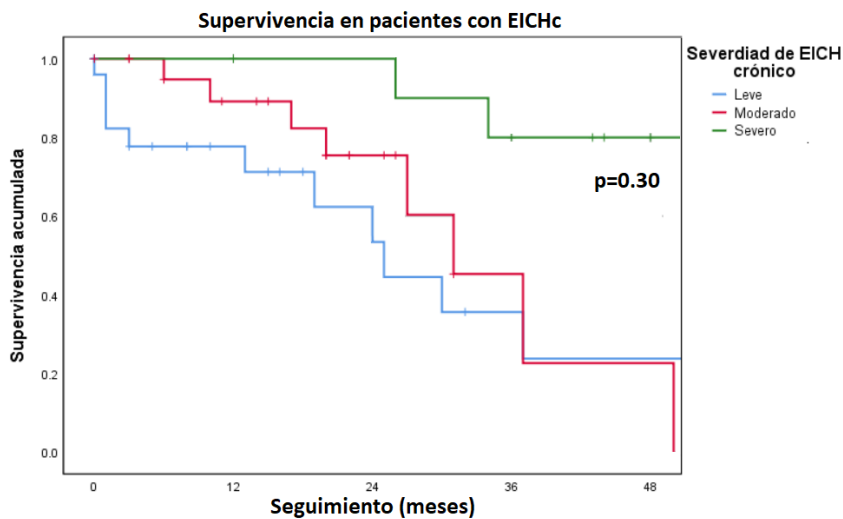
Número de Línea	n	Porcentaje (%)	Respuesta Completa (%)	Respuesta Parcial (%)	Sin Respuesta (%)
<b>Primera Línea (n=75, %)</b>					
Esteroides Oral	65	(86.6)	24 (32)	31(41.3)	10 (13.3)
Tratamiento Tópico	10	(13.3)	3 (4)	4 (5.3)	3 (4)
<b>Segunda Línea (n=42, %)</b>					
Esteroides Oral	5	(1-5)	0 (0)	3 (7)	2 (4.7)
Rituximab	25	(59.5)	10 (23.8)	14 (33.3)	1 (2.3)
Micofenolato	5	(11.9)	4 (9.5)	2 (4.7)	0 (0)
TKI	4	(9.5)	0	4 (9.5)	0 (0)
Fototerapia	3	(7.1)	0	2 (4.7)	1 (2.3)
<b>Tercera línea (n=20, %)</b>					
Rituximab	8	(40)	1 (5)	7 (35)	0 (0)
Micofenolato	4	(20)	1 (5)	3 (15)	0 (0)
TKI	5	(25)	1 (5)	4 (20)	0 (0)
Bortezomib	2	(10)	1 (5)	1 (5)	0 (0)
Metotrexate	1	(5)	0 (0)	1 (5)	0 (0)
<b>Cuarta Línea (n=10, %)</b>					
Rituximab	6	(6)	2 (20)	3 (30)	1 (10)
TKI	2	(2)	0 (0)	2 (20)	0 (0)
Alemtuzumab	2	(2)	1 (10)	1 (10)	0 (0)
<b>Quinta Línea (n=4, %)</b>					
Rituximab	1	(25)	0 (0)	1 (25)	0 (0)
TKI	2	(50)	2 (50)	0 (0)	0 (0)
Alemtuzumab	1	(25)	0 (0)	0 (0)	1 (25)

En cuanto a la mortalidad, falleció durante el seguimiento el 36% (n=27). La principal causa de muerte fue la recaída de la enfermedad de base con 55.5% (n=20) seguida de infección de cualquier tipo con 29.6% (n=8) y en tercer lugar complicaciones asociadas al injerto con 14.8% (n=4).

La mediana de supervivencia general de los pacientes que desarrollaron EICHc fue de 37 meses (IC 95% 28.4-45.5). con una SG a 2 años de 77.8% y a 4 años de 44%.

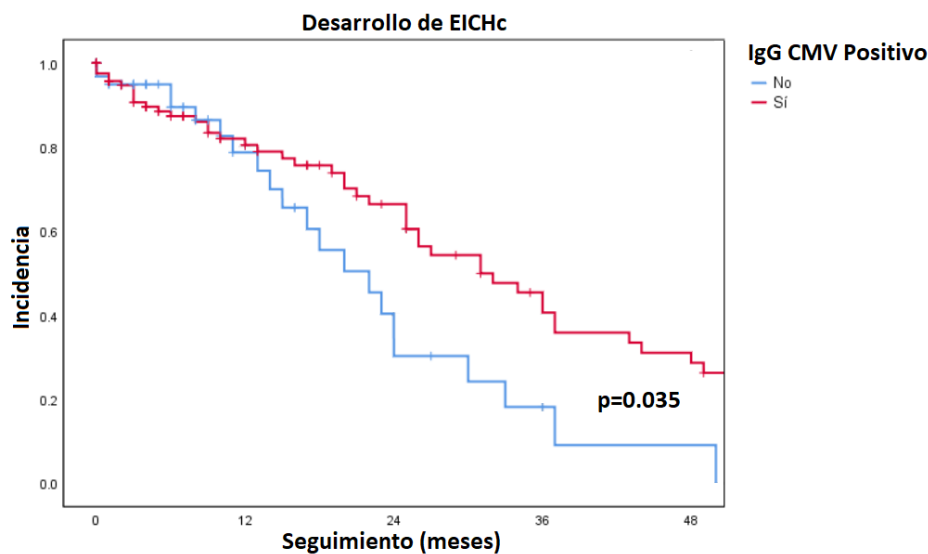


Se encontró una diferencia significativa en la supervivencia ( $p=0.30$ ) a favor de aquellos pacientes que desarrollaron EICHc severo en comparación con los que desarrollaron una forma leve o moderada.

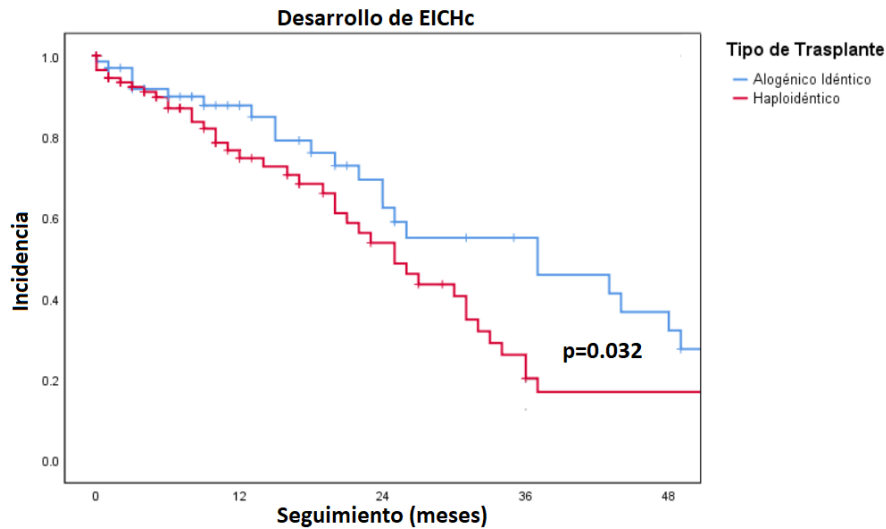


No se encontró diferencia significativa de supervivencia por prueba de rangos logarítmicos en pacientes que desarrollaron EICHc al valorar el género, tipo de neoplasia, antecedente de EICHa, el tipo de trasplante o intensidad de acondicionamiento. Tampoco al evaluar el tipo de EICHc, el día de inicio o la duración de este, así como el tipo o cantidad de órganos afectado y número de líneas empleadas.

Al evaluar factores asociados al desarrollo de EICHc se encontró diferencia significativa a favor del desarrollo de EICHc en aquellos pacientes que tuvieron IgG positiva para citomegalovirus (CMV) contra los que no los que no ( $p=0.035$ ), al evaluar la mortalidad en estos pacientes no se encontró diferencia significancia pero sí tendencia estadística a favor de una menor mortalidad en aquellos pacientes que tuvieron IgG positiva ( $p=0.57$ ).

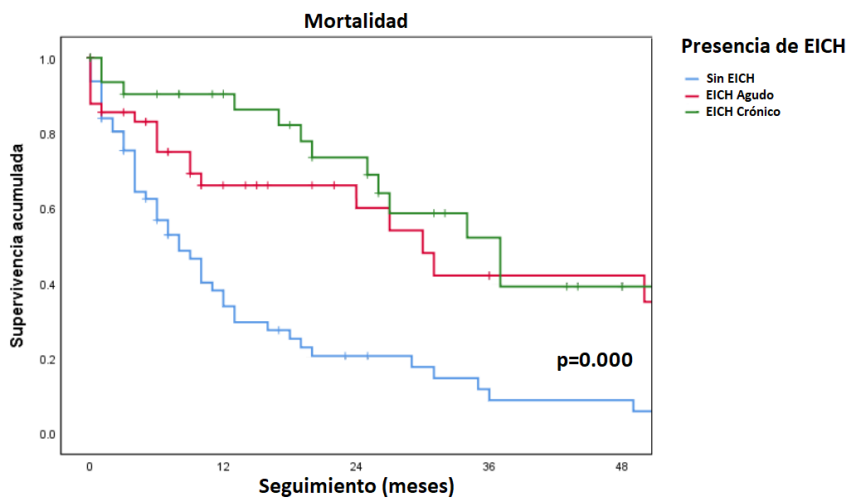


También se encontró diferencia significativa a favor del desarrollo de EICHc en pacientes sometidos a un trasplante alogénico idéntico vs los que procedieron a un trasplante Haploidéntico ( $p=0.032$ ).



Se encontró una tendencia estadística que no alcanzó significancia para el desarrollo de EICHc en pacientes sometidos a un trasplante de acondicionamiento no mieloablativo (0.67) y en aquellos que desarrollaron previamente EICHa (0.64).

Al evaluar la mortalidad en todos los pacientes, se encontró significancia estadística en disminución de la mortalidad asociado al desarrollo tanto de EICHa como de EICHc de forma independiente ( $p=0.15$ ) y ( $p=0.000012$ ) respectivamente. No se encontró asociación en la mortalidad con los grados o tipos de injerto ni con el tipo y número de sitios afectados.



## CAPITULO VII

### Discusión

La presentación de EICHc en este estudio se mantuvo con una incidencia similar a lo encontrado en la literatura, de igual forma al evaluar los factores asociados a su presentación, encontramos significancia estadística al asociar el desarrollo de EICHc con un menor uso de PT-Cy, dato que avala su actual implementación de rutina en trasplantes haploidénticos en la mayoría de los centros y cada vez más su uso también en trasplantes alogénicos idénticos.<sup>25</sup>

Otra asociación que corrobora datos ya conocidos y esperados es el desarrollo previo de EICHa, que es considerado con el de mayor valor para predecir el desarrollo posterior de EICHc, en nuestro estudio no se encontró asociación entre el desarrollo de EICHc con el tipo de EICHa ni la severidad de este.

Se encontró además una evidente asociación en el incremento de días necesarios de uso de INC en comparación con aquellos que no desarrollaron EICHc debido a la necesidad de mantener una inmunosupresión prolongada en estos pacientes. Otra asociación evidente fue el tiempo de supervivencia incrementado con significancia estadística en los pacientes que presentan EICHc a diferencia de aquellos que no.

Respecto a las características de los pacientes con EICHc, la presentación más frecuente, al igual que en otros estudios fue la cutánea, seguida de la presentación en cavidad oral y en tercer lugar la ocular. De igual forma y como era de esperar, la gran mayoría de pacientes comenzaron más allá del día 100 posterior al trasplante y se catalogaron como EICHc extenso.

Una vez habiéndose presentado el injerto crónico, se utilizó esteroide oral en la gran mayoría de pacientes como terapia de primera línea, su RG fue del 73% aunque solo se alcanzó RC en el 32%, requiriéndose una segunda línea de tratamiento en el 56% de pacientes, hecho que coincide con algunos datos reportados con incidencias de refractariedad elevadas.

Respecto a las terapias de segunda línea, la más empleada fue rituximab que alcanzó RG en el 57.1% de los pacientes sometidos a segunda línea con RC del 23.8%. Otras terapias como los TKI que actualmente se encuentra en auge fueron de poco acceso en nuestra población y solamente fueron recibidos por 4 pacientes en la segunda línea y 9 en líneas posteriores, de estos 13 pacientes totales, se alcanzó RG en el 100% pero solo RC en 3 de ellos (33.3%); el resto de los agentes utilizados tuvieron respuestas limitadas. Todo esto corrobora el interés del estudio por identificar las terapias empleadas en el centro y determinar las mejores opciones accesibles y que den respuestas aceptables tomando siempre en consideración la evidencia de efectividad de estas posibles opciones terapéuticas.

Al evaluar la mortalidad en los pacientes que desarrollan EICHc, esta alcanzó el 36% siendo superior a lo esperado y reportado previamente; la principal causa de muerte fue, como se esperaba, la recaída de la enfermedad de base. La mediana de supervivencia fue de 37 meses y se encontró una diferencia claramente significativa al comparar la mortalidad con aquellos pacientes que no desarrollaron EICH en ninguna de sus formas, hecho ya establecido en la literatura que implica una ventaja de supervivencia en aquellos pacientes que desarrollan EICH debido a un incremento en la actividad de injerto contra leucemia/linfoma. En nuestro grupo

de pacientes se encontró una significancia estadística a favor de una menor mortalidad en aquellos pacientes que desarrollaron EICHc severo a diferencia de lo que se esperaba por los números en otros estudios, de igual forma el desarrollar EICHc leve o moderado no tuvo significancia individual, cabe señalar que se trató de un grupo pequeño de pacientes aquellos que desarrollaron EICHc severo.

Encontramos una diferencia significativa para el desarrollo de EICHc en aquellos pacientes que tuvieron IgG para CMV positiva que a su vez tuvo una tendencia estadística al evaluarlo en la mortalidad siendo esta menor cuando los pacientes tenían IgG positiva. Estos hechos ya han sido reportados previamente, pero hasta el momento no se ha identificado una justificación biológica para ello.<sup>26</sup>

Respecto al tipo de trasplante, contrario a lo esperado, se encontró una diferencia significativa para desarrollar EICHc en aquellos pacientes sometidos a trasplante idéntico al comparar con los pacientes con trasplante haploidéntico.



## **CAPITULO VIII**

### **Conclusión**

La incidencia de EICHc en nuestro centro se mantuvo en 37%, similar a lo reportado de forma general a nivel mundial, la distribución del tipo de injerto crónico fue considerablemente más alta en EICHc extenso respecto al limitado y no tuvo impacto en la supervivencia final. Como era de esperarse, la gran mayoría comenzó más allá del día 100 posterior al TCPH.

El uso de PT-Cy se mantuvo con un factor asociado a una menor incidencia de EICHc en nuestro estudio, esto se vio reflejado también en una menor tendencia de EICHc en pacientes que recibieron trasplante haplodiéptico que son aquellos que reciben de forma rutinaria PT-Cy en nuestro centro a diferencia de los pacientes que se someten a trasplantes idénticos en los que se mantiene la terapia de profilaxis sin PT-Cy, esto abre la necesidad de implementar la PT-Cy aún en este tipo de trasplantes para disminuir esta morbimortalidad asociada.

El esteroide oral fue el principal agente utilizado como primera línea y quedó en evidencia la necesidad de una segunda línea en el 56% de pacientes debido a sus respuestas limitadas; de las terapias de segunda línea empleadas en nuestro centro en base a disponibilidad y accesibilidad económica, la que resultó más utilizada y con mejor resultado fue rituximab en dosis bajas (100 mg semanales por 4 semanas) que alcanzó RG en el 57.1% de los pacientes refractarios a una primera línea con esteroides. Otras terapias como los TKI que actualmente se encuentra en auge fueron de poco acceso en nuestra población y solamente fueron recibidos por

13 pacientes logrando alcanzar solo RC en 3 de ellos (33.3%), el resto de agentes utilizados tuvieron respuestas limitadas, debido a esto es necesario seguir explorando opciones terapéuticas factibles y accesibles a nuestro tipo de población que reduzcan la mortalidad secundaria al injerto y a las infecciones asociadas a su inmunosupresión.

Al evaluar la mortalidad, esta fue mayor a lo esperado de acuerdo con reportes previos del centro alcanzando el 36%, número que coincide con lo reportado en estudios de otros países, este cambio probablemente fue debido a un seguimiento a más largo plazo en nuestro actual estudio. La mediana de supervivencia se mantuvo similar a lo esperado con 37 meses.

Respecto a la mortalidad la principal causa fue la recaída de la enfermedad de base y resulta evidente que la presentación de EICH conlleva una mejor supervivencia hecho que también se demostró en este estudio, por lo que su presentación no es un hecho indeseable pero sí resulta prioritario lograr un mejor y más apropiado control del mismo, así como seguir explorando opciones de tratamiento factibles y accesibles para mejorar los resultados de supervivencia.

## CAPITULO IX

### Bibliografía

1. D'Souza A, Lee S, Zhu X, et al. Current Use and Trends in Hematopoietic Cell Transplantation in the United States. Vol. 23, *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. Elsevier Inc.; 2017. p. 1417–21.
2. Dignan FL, Clark A, Amrolia P et al. Diagnosis and management of acute graft-versus-host disease. *Br J Haematol*. 2012 Jul;158(1):30–45.
3. Dignan FL, Amrolia P, Clark A et al. Diagnosis and management of chronic graft-versus-host disease. *Br J Haematol*. 2012 Jul;158(1):46–61.
4. Jagasia M, Zeiser R, Arbushites M et al. Ruxolitinib for the treatment of patients with steroid-refractory GVHD: an introduction to the REACH trials.
5. Lee SJ, Vogelsang G, Flowers MED et al. Chronic graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2003 Apr 1;9(4):215–33.
6. Jagasia M, Giglia J, Chinratanalab W et al. Incidence and Outcome of Chronic Graft-versus-Host Disease Using National Institutes of Health Consensus Criteria. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2007 Oct 1;13(10):1207–15.
7. Socié G, Ritz J. Current issues in chronic graft-versus-host disease. Vol. 124, *Blood*. American Society of Hematology; 2014. p. 374–84.
8. Flowers MED, Inamoto Y, Carpenter PA, et al. Comparative analysis of risk factors for acute graft-versus-host disease and for chronic graft-versus-host disease according to National Institutes of Health consensus criteria. *Blood*. 2011 Mar 17;117(11):3214–9.
9. Bacigalupo A, Lamparelli T, Bruzzi P et al. Antithymocyte globulin for graft-versus-host disease prophylaxis in transplants from unrelated donors: 2 Randomized studies from Gruppo Italiano Trapianti Midollo Osseo (GITMO). *Blood*. 2001 Nov 15;98(10):2942–7.
10. Luznik L, Bolaños-Meade J, Zahurak M et al. High-dose cyclophosphamide as single-agent, short-course prophylaxis of graft-versus-host disease. *Blood*. 2010 Apr 22;115(16):3224–30.
11. Filipovich AH, Weisdorf D, Pavletic S, Socie G, Wingard JR, Lee SJ, et al. National Institutes of Health Consensus Development Project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: I. diagnosis and staging working group

- report. Vol. 11, *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. Biol Blood Marrow Transplant; 2005. p. 945–56.
12. L Lunkz, PV O'Donnell, HJ Symons et al. HLA-haploidentical bone marrow transplantation for hematologic malignancies using nonmyeloablative conditioning and high-dose, posttransplantation cyclophosphamide. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2008 Jun;14(6):641–50.
  13. Kröger N, Solano C, Wolschke C et al. Antilymphocyte Globulin for Prevention of Chronic Graft-versus-Host Disease. 2016 Jan 6;374(1):43–53.
  14. S Arai, M Arora, T Wang et al. Increasing incidence of chronic graft-versus-host disease in allogeneic transplantation: a report from the Center for International Blood and Marrow Transplant Research. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2015 Feb 1;21(2):266–74.
  15. Jaime-Pérez JC, Salazar-Cavazos L, Aguilar-Calderón P et al. Assessing the efficacy of an ambulatory peripheral blood hematopoietic stem cell transplant program using reduced intensity conditioning in a low-middle-income country. *Bone Marrow Transplant* 2018 546. 2018 Sep 21;54(6):828–38.
  16. Saleem MS, Aljurf M, Srivastava A et al. Challenges in managing graft-versus-host disease in developing countries: a perspective. *Bone Marrow Transplant* 2018 545. 2018 Sep 20;54(5):641–7.
  17. Martin PJ, Rizzo JD, Wingard JR et al. First- and Second-Line Systemic Treatment of Acute Graft-versus-Host Disease: Recommendations of the American Society of Blood and Marrow Transplantation. Vol. 18, *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. Biol Blood Marrow Transplant; 2012. p. 1150–63.
  18. Koc S, Leisenring W, Flowers MED et al. Therapy for chronic graft-versus-host disease: A randomized trial comparing cyclosporine plus prednisone versus prednisone alone. *Blood*. 2002 Jul 1;100(1):48–51.
  19. Sullivan KM, Witherspoon RP, Storb R et al. Prednisone and azathioprine compared with prednisone and placebo for treatment of chronic graft-v-host disease: Prognostic influence of prolonged thrombocytopenia after allogeneic marrow transplantation. *Blood*. 1988 Aug 1;72(2):546–54.
  20. Martin PJ, Storer BE, Rowley SD et al. Evaluation of mycophenolate mofetil for initial treatment of chronic graft-versus-host disease. *Blood*. 2009; 113(21):5074–82.
  21. Inamoto Y, Flowers MED, Sandmaier BM al. Failure-free survival after initial systemic treatment of chronic graft-versus-host disease. *Blood*. 2014 Aug 21;124(8):1363–71.
  22. Flowers MED, Martin PJ. How we treat chronic graft-versus-host disease. *Blood*. 2015 Jan 22;125(4):606–15.

23. Vigorito AC, Campregher P V., Storer BE et al. Evaluation of NIH consensus criteria for classification of late acute and chronic GVHD. *Blood*. 2009 ;114(3):702–8.
24. Frankiewicz A, Peczynski C, Giebel S et al. Association of Country-Specific Socioeconomic Factors With Survival of Patients Who Experience Severe Classic Acute Graft-vs.-Host Disease After Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation. An Analysis From the Transplant Complications Working Party of the EBMT. *Front Immunol*. 2020 Jul 23;11:1537.
25. Broers AEC, de Jong CN, Bakunina K et al. Posttransplant Cyclophosphamide for Prevention of Graft-versus-Host Disease: The Prospective Randomized HOVON-96 Trial. *Blood Adv*. 2022 Feb 10
26. Jacobsen N, Badsberg JH, Lonnqvist B, et al. Graft-versus-leukaemia activity associated with CMV-seropositive donor, post-transplant CMV infection, young donor age and chronic graft-versus-host disease in bone marrow allograft recipients. The Nordic Bone Marrow Transplantation Group. *Bone Marrow Transplant*. 1990 Jun 1;5(6):413–8.

## CAPITULO X

### RESUMEN AUTOBIOGRÁFICO

**Nombre:** Edgar Ulises Coronado Alejandro

Candidato para el Grado de Especialidad en Hematología

**Tesis:** Morbimortalidad de la Enfermedad Injerto contra Huésped Crónica posterior al trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos de sangre periférica.

**Biografía:**

Datos Personales: Nacido en Saltillo Coahuila, el 06 de noviembre de 1987.

Hija de Vidal Coronado de la Rosa y Antonia Alejandro Sena.

Educación: Egresado de la Universidad Autónoma de Coahuila, grado obtenido de Licenciado en Medicina en el año 2015.

Especialización en Medicina Interna, realizada en el Hospital Christus Muguerza Alta Especialidad en Monterrey, NL. Avalado por la Universidad de Monterrey en el año 2020.

Actualmente residente de Hematología Clínica en el Hospital Universitario “ Dr. José Eleuterio González” de la Universidad Autónoma de Nuevo León, desde el año 2020.