

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN
FACULTAD DE MEDICINA
HOSPITAL UNIVERSITARIO
“DR. JOSÉ ELEUTERIO GONZÁLEZ”



“EFICACIA DE TRIPLE PROFILAXIS CONTRA LA ENFERMEDAD INJERTO
CONTRA HUÉSPED EN TRASPLANTE ALOGÉNICO IDÉNTICO DE CÉLULAS
HEMATOPOYÉTICAS DE SANGRE PERIFÉRICA EN PACIENTES PEDIÁTRICOS,
ADOLESCENTES Y ADULTOS JÓVENES”.

POR:

DRA. SAMANTHA CAROLINA RODRÍGUEZ MIRANDA

COMO REQUISITO PARA OBTENER EL GRADO DE SUBESPECIALISTA EN HEMATOLOGÍA
PEDIÁTRICA

FEBRERO 2024.

“EFICACIA DE TRIPLE PROFILAXIS CONTRA LA ENFERMEDAD INJERTO CONTRA HUÉSPED EN TRASPLANTE ALOGÉNICO IDÉNTICO DE CÉLULAS HEMATOPOYÉTICAS DE SANGRE PERIFÉRICA EN PACIENTES PEDIÁTRICOS, ADOLESCENTES Y ADULTOS JÓVENES”.

Aprobación de la tesis:



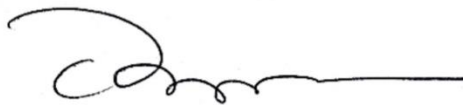
Dra. Yajaira Valentine Jiménez Antolínez

Directora de Tesis y Coordinadora de Enseñanza e Investigación en Hematología Pediátrica



Dr. Manuel De la O Cavazos

Jefe del Departamento de Pediatría



Dr. Felipe Arturo Morales Martínez

Subdirector de Estudios de Posgrado

DEDICATORIA

A mis padres por enseñarme todo lo que sé y darme todo lo que tengo; porque sin su apoyo incondicional este sueño no hubiera sido posible. A mis hermanos y amigos por hacer más ligero el viaje. A mis maestros por su ejemplo y a todos nuestros pacientes que con sus vidas nos inspiran y enseñan más allá de la medicina.

AGRADECIMIENTOS

A Fer y Mariana por las horas de trabajo y esfuerzo invertidas en este proyecto. A la Dra. Vale por darme todo su apoyo para lograr esta tarea.

TABLA DE CONTENIDO

1. RESUMEN	7
2. INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES.....	9
3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	12
4. JUSTIFICACIÓN	13
5. OBJETIVOS.....	14
6. HIPÓTESIS	15
7. MATERIAL Y MÉTODOS	16
8. RESULTADOS	21
9. DISCUSIÓN	25
10. CONCLUSIÓN	27
11. BIBLIOGRAFÍA	28

TABLAS Y FIGURAS

Tabla	Página
Tabla 1: Características del paciente y del trasplante.....	21
Tabla 2: Descripción de la EICH.....	23

Figura	Página
Figura 1: Supervivencia global estimada a 2 años.....	24
Figura 2: Supervivencia libre de recaída e injerto estimada a 2 años.....	24

LISTADO DE ABREVIATURAS

TCH: Trasplante de células hematoprogenitoras

EICH: Enfermedad injerto contra huésped

EICHa: Enfermedad injerto contra huésped aguda

EICHc: Enfermedad injerto contra huésped crónica

ICN: Inhibidor de calcineurina

CyPT: Ciclofosfamida posterior al trasplante

ICL: Injerto contra leucemia

MTX: Metotrexato

CsA: Ciclosporina

MMF: Mofetil micofenolato

GRFS: Supervivencia libre de recaída e injerto

RESUMEN

Introducción: El trasplante de células hematoprogenitoras (TCH) es una terapia potencialmente curativa para pacientes con neoplasias hematológicas malignas. Sin embargo, la enfermedad injerto contra huésped (EICH) continúa comprometiendo el éxito general del trasplante. Anteriormente la profilaxis para EICH empleada de manera habitual en el trasplante alogénico idéntico se basaba en un inhibidor de calcineurina (ICN) y metotrexato (MTX). No obstante, en estudios recientes se ha observado que el uso de ciclofosfamida posterior al trasplante (CyPT) minimiza el riesgo de EICH grave y al mismo tiempo permite la supervivencia de las células T reguladoras que pueden ofrecer protección contra las infecciones y favorecer el efecto injerto contra leucemia (ICL). No obstante, el mejor esquema de profilaxis para la prevención de la EICH en el trasplante alogénico idéntico de sangre periférica en pacientes pediátricos no se ha dilucidado hasta el momento.

Objetivo: Demostrar que el uso de CyPT es seguro y eficaz para mantener una incidencia de EICH agudo grado II - IV y crónico moderado a grave igual o por debajo de los controles históricos alcanzados con la terapia estándar en pacientes pediátricos, adolescente y adultos jóvenes.

Material y métodos: Estudio observacional, retrospectivo, longitudinal y descriptivo. Se incluyeron todos los pacientes menores de 21 años con diagnóstico de neoplasias hematológicas malignas en quienes se realizó un trasplante alogénico idéntico de donador relacionado con sangre periférica estimulada de enero 2011 a diciembre de 2022. Se tomó como control histórico a los pacientes en quienes se empleó profilaxis convencional para EICH con mini MTX + ciclosporina (CsA) y como grupo de estudio a los pacientes en quienes se empleó la triple profilaxis (CyPT + CsA + mofetil micofenolato (MMF)).

Resultados: Se incluyeron un total de veintinueve pacientes. Dieciséis con profilaxis convencional (control histórico) y trece con triple profilaxis. No hubo diferencias significativas en cuanto a las características de ambas poblaciones, el tipo de acondicionamiento usado o la mediana de células infundidas. Aunque se observaron medianas de injerto de neutrófilos y plaquetas similares en ambos grupos, la proporción de pacientes que logró un quimerismo completo al día treinta fue mayor en el grupo con triple profilaxis (100% vs. 46%, $p=0.004$). Con respecto a la incidencia de EICH, no hubo casos de EICH aguda en el grupo con triple profilaxis y se registraron tres casos en el grupo control (18.8%). El EICH crónico moderado a grave tuvo una incidencia de 7.7% ($n=1$) en el grupo con triple profilaxis y 25% ($n=4$) en el control histórico. Se presentó un solo caso de muerte no relacionada a recaída y fue dentro del grupo control. No hubo diferencia estadística en la supervivencia global estimada a dos años entre ambos grupos (54% y 67%, $p=0.88$) y tampoco se observó diferencia en la supervivencia libre de recaída e injerto estimada a dos años (40% y 36%, $p=0.42$).

Conclusiones: El uso de CyPT (en triple profilaxis) para la prevención de la EICH es una estrategia segura y efectiva en TCH de alogénico idéntico relacionado de sangre periférica en niños, adolescentes y adultos jóvenes. Ofrece resultados similares a la terapia tradicional en cuanto a supervivencia global pero con una frecuencia menor de casos de EICH y una menor proporción de mortalidad sin recaída. Hasta el momento la pregunta sobre la mejor combinación para evitar la EICH en este tipo de trasplante permanece sin resolver, por lo que se necesitan más estudios prospectivos y multicéntricos que permitan acercarnos a la respuesta.

INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES

El trasplante de células hematopoyéticas (TCH) es una terapia potencialmente curativa para pacientes con neoplasias hematológicas malignas. Los beneficios de este procedimiento subyacen en combinar los efectos de las dosis altas de quimioterapia y/o radioterapia en el régimen de acondicionamiento con el efecto de injerto contra leucemia (ICL) que ejercen las células donadas (1).

Actualmente la mayoría de los pacientes pediátricos son trasplantados por neoplasias hematológicas malignas. Con los avances en las técnicas y el conocimiento del TCH, ha habido un aumento del interés en la modulación inmunitaria para aprovechar los efectos del ICL. Estos factores, junto con la disminución de la mortalidad relacionada al trasplante en los últimos años, han llevado a que exista una expansión en la población de sobrevivientes a largo plazo, muchos de los cuales sufren los efectos adversos derivados del mismo procedimiento tal como es la enfermedad de injerto contra huésped crónica (2).

La EICH continúa comprometiendo el éxito general del trasplante alogénico de células hematopoyéticas. Es la causa más importante de morbilidad y mortalidad sin recaída posterior a un TCH alogénico por enfermedad maligna. Aunque las tasas y la gravedad de la EICH aguda han disminuido con la mejora en los criterios de selección de donadores, la profilaxis farmacológica, la atención y apego a tratamiento, las tasas de EICH crónica se han mantenido notablemente estables con una incidencia de 20 a 50% en los últimos años (2). Las tasas de EICHc en la población pediátrica dependen de diversas variables y pueden oscilar desde un 6 % en trasplantes de sangre de cordón umbilical de hermanos compatibles hasta un 65 % en células madre de sangre periférica de donadores no relacionados. Lo anterior hace necesario planificar nuevas estrategias que prevengan esta complicación sin comprometer los beneficios del ICL (3).

La ciclofosfamida se ha utilizado en muchas combinaciones en TCH por sus propiedades antitumorales e inmunosupresoras. El uso de dosis altas de ciclofosfamida (50 mg/kg/día +3 y +4) en el entorno posterior al trasplante ha modulado con éxito las tasas de EICH en una gran variedad de ensayos clínicos que utilizan donantes idénticos y haplo idénticos, principalmente en la población adulta (4) .

La CyPT en dosis altas se dirige a las células T alorreactivas del injerto donado que son altamente proliferativas poco después del TCH, esto logra minimizar el riesgo de EICH grave, pero al mismo tiempo permite la supervivencia de las células T reguladoras que pueden ofrecer protección contra infecciones y favorece el efecto ICL (1).

Se han demostrado datos prometedores de ensayos clínicos que utilizan CyPT con o sin agentes inmunosupresores adicionales en contextos de trasplantes relacionados, no

relacionados, idénticos y haplo idénticos (4). Este fármaco se ha incorporado además en regímenes de acondicionamiento mieloablativos, de intensidad reducida y en el entorno de trastornos malignos y no malignos. El uso de CyPT ha demostrado seguridad y viabilidad como profilaxis de EICH como agente único después de TCH mieloablativo con células T compatibles con HLA en adultos, con tasas de EICH similares a las de TCH con HLA compatible con inmunosupresión convencional, incluyendo un ICN (Ciclosporina) y MTX(4).

La incidencia de la EICHa ronda del 20% al 35% en los pacientes pediátricos, mientras que la EICHc tiene una incidencia del 20% al 50% en el mismo grupo de edad (2). La profilaxis tradicional de la EICH consiste en un inhibidor de la calcineurina (ICN) en combinación con MTX (2) Una terapia que ha ganado popularidad en los últimos años es el empleo de ciclosporina como monoterapia post-TCH para prevenir la incidencia de EICH. Los primeros estudios realizados en adultos con trasplante de médula para neoplasias hematológicas encontraron una incidencia menor de EICH al usar esta terapia que con el empleo de la terapia tradicional (5,6) . Luznik, et al publicó un estudio híbrido con trasplante relacionado y no relacionado, teniendo una incidencia de EICHa II-IV y III-IV de 43% y 10%, respectivamente (5). Otro estudio realizado por Kanakry obtuvo resultados similares con una población más grande, empleando solamente pacientes con trasplante relacionado: incidencia EICHa II-IV, EICHa III-IV y EICHc de 45%, 11% y 13%, respectivamente (6)

La gran mayoría de estos estudios tiene lugar en pacientes adultos. Los primeros estudios en pacientes pediátricos tuvieron lugar a mediados de la década pasada. Uno de los más importantes fue realizado por Jacoby, comparando dos cohortes de pacientes con trasplante relacionado de médula ósea, una con la terapia tradicional y otro con monoterapia con CyPT para profilaxis de EICH (1). Los resultados arrojaron una mayor incidencia de EICHa II-IV, EICHa III-IV y EICHc en el grupo con terapia tradicional (27.77%, 6% y 9%, respectivamente) que en el grupo con la monoterapia con ciclofosfamida (0%, 0% y 0%, respectivamente) (1).

A pesar de sus buenos resultados, el trasplante de médula ósea es un procedimiento poco accesible en los países en desarrollo (7) por lo que en estas naciones se suele emplear el TCH de sangre periférica, que, a pesar de ser más sencillo, menos costoso y tener un tiempo de recuperación menor y un injerto más temprano, tiene una incidencia de EICH mayor (8) sumado a esto, no se puede utilizar monoterapia con ciclofosfamida por un índice mayor de recaída (9) por lo cual, se deben de combinar con un ICN y micofenolato mofetil (MMF), terapia conocida como triple profilaxis. González Llano et al, reportó en su estudio las incidencias de EICH en pacientes pediátricos con trasplante de sangre periférica de donador no relacionado con triple profilaxis, obteniendo valores de incidencia de EICHa II-IV, EICHa III-IV y EICHc de 43%, 19% y 15%, respectivamente (10). Más

recientemente, Carnevale-Schianca et al, realizó un estudio similar en pediátricos con TCH de sangre periférica con donador relacionado, reportando incidencias de EICHa y EICHc de 11% y 7%, respectivamente (9).

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Existe una carencia de centros especializados para TCH de médula ósea en Latinoamérica. Tanto en equipo médico, como en profesionales capacitados y unidades de trasplante, dando abasto solo a 1 de cada de 10 pacientes candidatos al TCH (7)

Ante ello, el TCH de sangre periférica es una alternativa viable y que aminora las problemáticas previamente descritas, a la vez que disminuye costos, tiempo de recuperación y de internamiento. Sin embargo, existe un riesgo considerable de desarrollar EICH tanto agudo como crónico, a pesar del tratamiento farmacológico tradicional.

La prevalencia EICH en la población pediátrica dependen de varias variables y pueden oscilar desde un 6% hasta un 65 % por lo que es necesario planificar nuevas estrategias que prevengan esta complicación sin comprometer los beneficios del injerto contra tumor y las complicaciones relacionadas al trasplante.

JUSTIFICACIÓN

La enfermedad de injerto contra huésped continúa comprometiendo el éxito general del trasplante alogénico de células hematopoyéticas. Es la causa más importante de morbilidad y mortalidad sin recaída después de un TCH alogénico por enfermedad maligna.

No existen estudios que comparen profilaxis tradicional versus triple profilaxis en pacientes pediátricos, adolescentes y adultos jóvenes con TCH de sangre periférica con donador alogénico idéntico relacionado.

La mayoría de los estudios se enfocan en TCH de médula ósea en pacientes pediátricos y sangre periférica en pacientes adultos, por lo que hace falta información en pacientes pediátricos, adolescentes y adultos jóvenes con TCH de sangre periférica.

OBJETIVOS

Objetivo Pirmario

Demostrar que el uso de CyPT es seguro y eficaz para mantener una incidencia de EICH agudo grado III y IV y crónico moderado a severo igual o por debajo de los controles históricos alcanzados con la terapia estándar.

Objetivos secundarios:

Evaluar la tasa de EICH aguda grado II-IV y III-IV en pacientes con CyPT y los controles históricos con la profilaxis estándar.

Evaluar la tasa de EICH crónica moderada-grave en pacientes con CyPT y los controles históricos con la profilaxis estándar.

Evaluar el injerto hematopoyético en sangre periférica con el incremento de neutrófilos >500 y quimerismo.

Evaluar la tasa de mortalidad sin recaída en pacientes con CyPT y los controles históricos con la profilaxis estándar.

Evaluar la supervivencia libre de enfermedad de injerto contra huésped y libre de recaída a un 1 año de seguimiento.

Evaluar la tasa de supervivencia global en pacientes con CyPT y los controles históricos con la profilaxis estándar.

HIPÓTESIS

Hipótesis Alterna: El uso de triple profilaxis mantiene una incidencia de EICH agudo grados II/IV y III/IV y crónico moderado-grave por debajo de los controles históricos en pacientes post-TCH alogénico idéntico relacionado.

Hipótesis nula: El uso de triple profilaxis no mantiene una incidencia de EICH agudo grados II/IV y III/IV y crónico moderado-grave por debajo de los controles históricos en pacientes post-TCH alogénico idéntico relacionado.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño del estudio

Estudio tipo cohorte observacional, descriptivo, retrospectivo.

Población de estudio

Se incluyeron todos los expedientes de pacientes pediátricos atendidos en el Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González de Monterrey y Servicio de Hematología con diagnóstico de neoplasias malignas hematológicas desde enero del 2011 hasta diciembre del 2022 que fueron aprobados por el comité de Trasplantes del Centro para realizar un TCH alogénico idéntico.

Se tomó como control histórico a un grupo de pacientes sometidos a TCH alogénico idéntico en el servicio de 2011-2018 con profilaxis convencional para enfermedad de injerto contra huésped con mini MTX + CsA.

Criterios de inclusión

- Edad entre 1 a 21 años de edad.
- Pacientes de ambos sexos.
- Expediente médico completo.
- Patologías:
 - Diagnóstico de neoplasias malignas hematológicas confirmada histológicamente: leucemias agudas, linfoma no Hodgkin, Enfermedad de Hodgkin, leucemia mieloide crónica, síndrome mielodisplásico.
- Pacientes con profilaxis para EICH con ciclofosfamida + inhibidor de calcineurina y micofenolato de mofetilo.
- Pacientes con profilaxis estándar para EICH con mini metotrexato + inhibidor de calcineurina.
- Pacientes que contaran con donador- hermano idéntico al antígeno leucocitario humano (HLA) (HLA -A, -B y -DRB1)

Criterios de exclusión

- Pacientes con diagnóstico de enfermedad de base no neoplásica.

Criterios de eliminación

- Seguimiento incompleto o perdido.
- Expediente incompleto.

Tamaño de la muestra

No se realizó cálculo de la muestra. Se incluyeron a todos los pacientes de forma consecutiva que cumplieran con los criterios de inclusión en el periodo enero del 2011 a diciembre de 2022.

Cuadro de variables

Variable	Unidad	Tipo	Definición
Número de paciente	1,2,3,4,5,6,7,8,9	Continua	Número de paciente incluido
Expediente	#####	Nominal	Número de expediente
Edad	Años	Continua	Edad del paciente
Peso	Kg	Continua	Peso del paciente
Talla	Cm	Continua	Talla del paciente
IMC	Kg/m ²	Continua	IMC del paciente
Superficie Corporal (SC)	M ²	Continua	SC del paciente
Género	Hombre/ Mujer	Nominal	Género del paciente
Diagnóstico	1,2,3,4	Nominal	1: Leucemia Linfoblástica 2: Leucemia mieloblástica 3: Aplasia Medular 4: Otras
Leucocitos	/μL	Continua	Leucocitos de la BH de prendimiento
Hemoglobina	/μL	Continua	Hemoglobina de la BH de prendimiento
Neutrófilos absolutos	/μL	Continua	Neutrófilos absolutos de la BH de prendimiento
Linfocitos absolutos	/μL	Continua	Linfocitos absolutos de la BH de prendimiento
Monocitos absolutos	/μL	Continua	Monocitos absolutos de la BH de prendimiento
Plaquetas	K/μL	Continua	Plaquetas de la BH de prendimiento
Ciclofosfamida Acondicionamiento	mg/m ²	Continua	Ciclofosfamida utilizada para el acondicionamiento

Fludarabina	mg/m ²	Continua	Dosis usada de fludarabina
Melfalán	mg/m ²	Continua	Dosis usada de melfalán
Busulfán	mg/m ²	Continua	Dosis usada de busulfán
Ciclofosfamida Post (Cy-PT)	mg/kg	Continua	Ciclofosfamida utilizada posterior a la infusión de células madre
Células CD34	x10 ⁶ /kg	Continua	Cantidad de células CD34 infundidas
Injerto de plaquetas	dd/mm/aaaa	Fecha	primer día de recuento de plaquetas >20 000/μL, sin transfusión los 7 días anteriores
Injerto de neutrófilos	dd/mm/aaaa	Fecha	primera de 3 mediciones consecutivas con un recuento absoluto de neutrófilos de 500 células/μL o más
EICH agudo	1 y 2	Nominal	1:Si 2:No
EICH aguda inicio	dd/mm/aaaa	Fecha	Fecha de inicio del ECIH agudo
EICH aguda grado	I, II, III, IV	Nominal	Se clasificará en Grados I, II, III y IV de acuerdo a la clasificación de Glucksberg.
EICH crónica	1 y 2	Nominal	1:Si 2:No
EICH crónico inicio	dd/mm/aaaa	Fecha	Fecha de inicio del ECIH crónico
EICH crónico severidad	L, M, G		Se clasificará en leve, moderado y grave de acuerdo a la clasificación de NIH
Fecha de último seguimiento	dd/mm/aaaa	Fecha	Fecha del último seguimiento
Recaída	1 y 2	Nominal	El paciente presentó recaída de la enfermedad
Fecha de Recaída	dd/mm/aaaa	Fecha	Fecha en que el paciente presentó recaída de la enfermedad
Muerte	0,1	Nominal	El paciente falleció

Fecha de muerte	dd/mm/aaaa	Nominal	Fecha en la que el paciente falleció
-----------------	------------	---------	--------------------------------------

Definición de Variables

EICH aguda: se clasificará en Grados I, II, III y IV de acuerdo a la clasificación de Glucksberg (11)

EICH crónica: se graduará en limitado o extenso de acuerdo a la clasificación de Seattle (Lee et al., 2003).

Injerto de neutrófilos: El tiempo de recuperación de neutrófilos se definirá como el número de días desde el trasplante hasta el primero de 3 días consecutivos con un recuento absoluto de neutrófilos por encima de 500 .

Injerto de plaquetas: El tiempo de recuperación de plaquetas se definirá como un recuento de plaquetas superior a 20,000, sin transfusión de plaquetas en los 7 días anteriores.

Recaída de la enfermedad: Presencia por aspirado de médula ósea de 5% o más de células malignas, presencia de la enfermedad identificada por estudio de citometría de flujo mediante Enfermedad Residual Medible positiva o presencia de enfermedad mediante estudio de imagen (PET-CT).

Sobrevida Global: tiempo desde el trasplante hasta la muerte independientemente de la causa de esta.

Supervivencia libre de recaída e injerto (GRFS): Supervivencia sin EICH Grados III-IV, EICH crónico que requiera inmunosupresión sistémica o recaída/progresión de la enfermedad (cualquiera de todas ellas que ocurra primero).

Análisis estadístico

En la estadística descriptiva, se reportan frecuencias y porcentajes para variables categóricas. Para variables numéricas se reportan medidas de tendencia central y dispersión (media/mediana; desviación estándar/rango intercuartil)

En cuanto a la estadística inferencial, los datos fueron sometidos primeramente a la prueba de Shapiro-Wilk para determinar su distribución.

Para la comparación de variables categóricas independientes se empleó la prueba de chi cuadrada de Pearson y/o prueba exacta de Fisher, mientras que para comparar variables numéricas entre dos grupos independientes se utilizó la prueba de t de Student y/o prueba de U de Mann-Whitney.

Se tomaron los valores de $p \leq 0.05$ y un intervalo de confianza al 95% como estadísticamente significativos. Se utilizó el paquete estadístico IBM SPSS versión 25 para el análisis.

Metodología

Análisis retrospectivo de los expedientes clínicos de pacientes menores de 21 años de edad tratados en el departamento de Hematología del Hospital Universitario por neoplasias hematológicas malignas con trasplante de células hematopoyéticas, acondicionamientos mieloablativos y de intensidad reducida y donadores relacionados idénticos, usando CyPT + CsA +MMF junto con controles contemporáneos que recibieron profilaxis de EICH estándar CsA + mini MTX. Se documentó el seguimiento ambulatorio y los internamientos durante el primer mes posterior al trasplante. Se reportó la biometría hemática del preindimiento, así como el día y fecha. Asimismo, se obtuvo la incidencia de la EICH y de recaídas. Con los datos recolectados, se realizó un análisis bioestadístico para asociar las variables.

RESULTADOS

Características generales de los pacientes

Fueron incluidos un total de 29 pacientes menores de 21 años que recibieron TCH alogénico idéntico de sangre periférica. 16 pacientes recibieron la profilaxis tradicional con ICN (ciclosporina) + metotrexato y 14 pacientes recibieron triple profilaxis con CyPT + CsA + MMF. No hubo diferencias significativas en la distribución de los grupos en cuanto a edad, género o mediana de seguimiento (tabla 1). El diagnóstico más frecuente en el primer grupo fue leucemia linfoblástica aguda en más del 60% de los casos (n=10), mientras que en el grupo de triple profilaxis la leucemia mieloide aguda fue más frecuente (53.8%, n=8). La mayoría de los pacientes en ambos grupos fueron trasplantados en primera o segunda remisión completa y el esquema de acondicionamiento fue en su mayoría mieloablativo en ambos grupos (75% y 57% respectivamente, p=0.662). No obstante, se observó una diferencia significativa entre ambos grupos en cuanto al agente alquilante utilizado, siendo el busulfán más empleado en la terapia tradicional y el melfalán en la terapia con triple profilaxis (p<0.001). Por otro lado, no existieron diferencias significativas en la cantidad de CD34 infundidas por kilogramo de peso (Mediana 7.3x10⁶ IQR 4.3-10.0 vs 9.7x10⁶ IQR 8.0-13.4, p=0.085).

Tabla 1: Características del paciente y del trasplante

Variable	Terapia tradicional (n=16)	Triple profilaxis (n=13)	p
Edad (DE)	12.2±6.5	12.4±4.6	0.728
Mediana de seguimiento (min.-máx.)	5/11	8/5	0.14
Diagnóstico			0.71
LLA (%)	10 (62.5)	5 (38.7)	
LMA (%)	6 (37.5)	8 (53.8)	

LMC (%)	0 (0)	1 (7.1)	
Estado al TCH			0.14
CR1	9 (56)	5 (38)	
CR2	3 (19)	6 (46)	
CR3	1 (6)	1 (8)	
Avanzado	1 (8)	1 (8)	
Esquema de acondicionamiento			0.662
Mieloablatoivo (%)	12 (75)	8 (61.5)	
Intensidad reducida (%)	4 (25)	5 (38.5)	
Busulfán (%)	12 (75)	1 (8)	0.001
Melfalán (%)	4 (25)	12 (92)	<0.001

Evaluación del injerto

No hubo casos de falla primaria en ninguno de los dos grupos. La mediana de prendimiento de neutrófilos fue de 14 días (IQR 14-18) para el grupo de triple profilaxis y de 16 días (IQR 13-19) para la terapia tradicional; mientras que la mediana de prendimiento de plaquetas fue de 16 días (IQR 13-17) y 15 días (13-16), respectivamente. El quimerismo fue evaluado a los 30 días postrasplante resultando completo (QMS >95%) en todos los pacientes del grupo de triple profilaxis, mientras que solo el 46% de los pacientes con terapia tradicional lo alcanzó, siendo esta diferencia entre los grupos estadísticamente significativa (p=0.004). El resto de los pacientes en el grupo de profilaxis tradicional que no alcanzó quimerismo completo al día 30 presentó un quimerismo mixto.

Enfermedad Injerto Contra Huésped

Ningún paciente tratado con triple profilaxis presentó EICH aguda. En el grupo de la terapia tradicional tres pacientes (18.8%) tuvieron EICH aguda, siendo grado II-IV en un paciente y grado III-IV en dos (tabla 2). Solo un paciente (7.7%) presentó EICH crónica moderada-

grave dentro del grupo de la profilaxis triple, mientras que cuatro pacientes (25%) la presentaron con la terapia tradicional (tabla 2).

Tabla 2: Descripción de la EICH

Órgano afectado	Terapia tradicional (n=16)	Triple profilaxis (n=13)	p
EICH aguda	3 (18.8)	0	0.45
EICH aguda grado II-IV (%)	1 (6.3)	0	
EICH aguda grado III-IV (%)	2 (12.5)	0	
Órgano afectado			
Piel	2 (12.5)	-	
Sistema digestivo	1 (6.3)	-	
Hígado	2 (12.5)	-	
EICH crónica moderada-grave (%)	4 (25)	1 (7.7)	0.64
Órgano afectado			
Piel	3 (18.8)	1 (7.7)	
Boca	3 (18.8)	1 (7.7)	
Hígado	1 (6.3)		
Ojo	1 (6.3)		

Supervivencia Global y Supervivencia Libre de Evento

No hubo muertes relacionadas con el tratamiento en el grupo de triple profilaxis, mientras que en el grupo control se registró una muerte relacionada al tratamiento (6.3%). La supervivencia global estimada a 2 años fue del 54% en el grupo de triple profilaxis versus

67% en el grupo con la terapia tradicional ($p=0.88$, figura 1). La supervivencia libre de recaída y de enfermedad injerto contra huésped estimada a 2 años fue del 40% en el grupo de CyPT contra 36% en el grupo de CsA + MTX ($p=0.42$, figura 2).

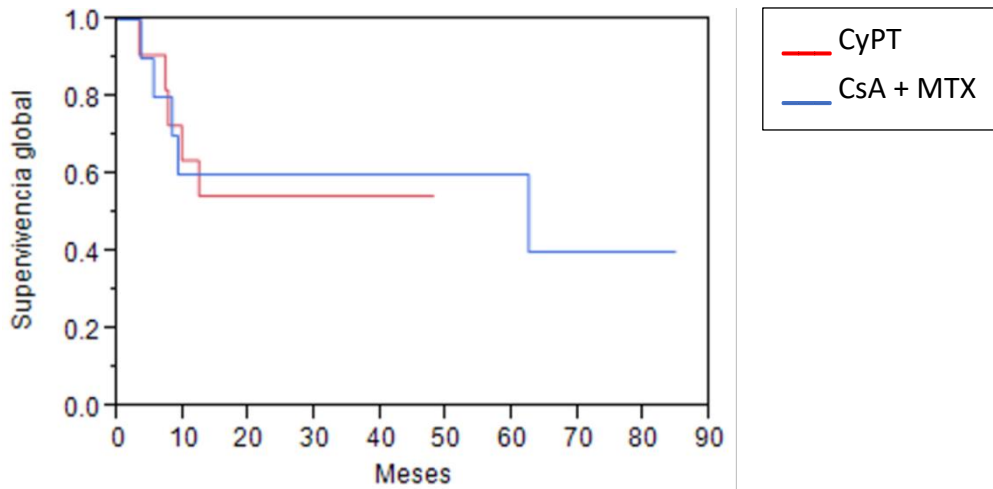


Figura 1. Supervivencia global estimada a 2 años. CyPT + CsA + MMF: 54%. CsA + MTX: 67% ($p=0.88$)

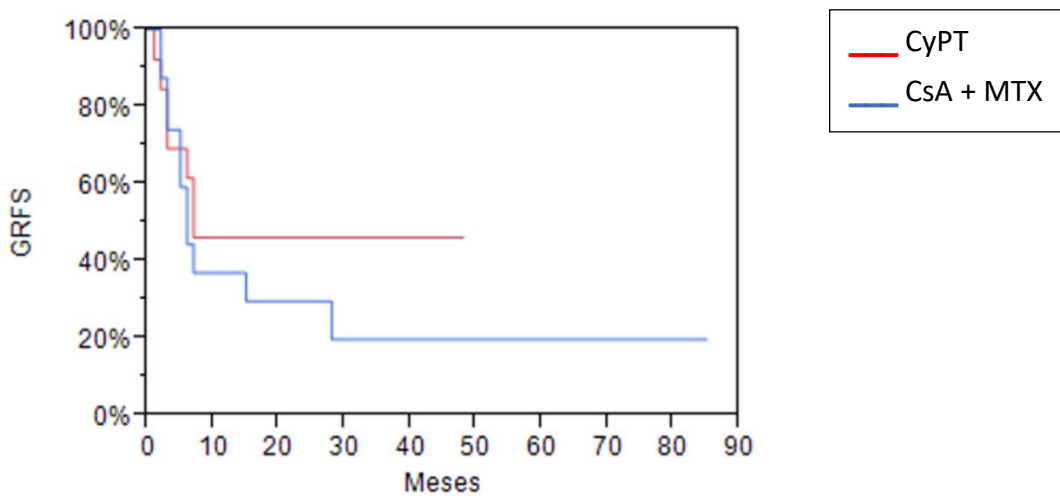


Figura 2. Supervivencia libre de recaída e injerto (GRFS) estimada a 2 años. CyPT + CsA + MMF: 40%. CsA + MTX: 36% ($p=0.42$).

DISCUSIÓN

Hasta el momento no existe un estudio que compare la incidencia de EICH aguda y crónica de los controles históricos en quienes se empleaba ICN + MTX contra la triple profilaxis en pacientes pediátricos, adolescentes y adultos jóvenes en los que se ha realizado un trasplante alogénico idéntico relacionado de sangre periférica. El estudio publicado por Jacoby et al en 2016 compara la incidencia de EICH aguda y crónica en controles históricos versus niños en los que se llevó a cabo un trasplante alogénico idéntico usando como fuente médula ósea y como prevención de EICH la CyPT en dosis altas pero no en triple combinación (1). Este estudio incluyó a 29 pacientes pediátricos: en once pacientes se empleó CyPT como profilaxis para EICH y dieciocho pacientes fueron incluidos para el grupo control con ICN como método de profilaxis. A pesar de que la fuente empleada en este estudio fue médula ósea y la CyPT se utilizó como agente único y no en triple combinación, las cifras de EICH fueron similares en el grupo en el que se utilizó CyPT comparadas con nuestro grupo en el que se empleó triple profilaxis ya que no hubo casos de injerto agudo ni crónico, mientras tanto en nuestros pacientes no hubo reportes de EICH agudo y se reportó un solo caso de EICH crónica moderada a grave, lo cual representó un 7.7% de la muestra. En cuanto al grupo de control histórico en este estudio la incidencia de EICH aguda grado II-IV fue del 27.7% y grado III-IV del 5%, a su vez, la incidencia de EICH crónica moderada a grave fue del 5%(1), lo cual difiere de nuestros resultados debido a que en nuestro control encontramos mayor incidencia de EICH crónica moderado a grave (25%) y una menor incidencia de EICH agudo (6% grado II-IV y 12% grado III-IV). Un estudio más reciente en que se empleó sangre periférica como fuente de los progenitores hematopoyéticos fue publicado por Carnevale-Schianca en 2021. Aquí se reportó una incidencia de 6% de EICH agudo grado II-IV y 9% de EICH crónico moderado a severo(9). No hubo casos de EICH agudo grado III-IV. Sin embargo, dicho estudio fue realizado en adultos en quienes se emplearon donadores idénticos no relacionados, por lo tanto es difícil comparar los resultados obtenidos con los nuestros debido a las diferencias en cuanto las características de los pacientes y donadores.

Otro estudio reciente también demostró que el uso de CyPT aunado a ICN y MMF tiene el mejor perfil para controlar la EICH y disminuir la duración de la inmunosupresión (13).

Actualmente este régimen está siendo comparado con el uso de MTX + tacrolimus en un estudio fase 3. En cuanto a la supervivencia global y la supervivencia libre de injerto y recaída las cifras de nuestro fueron similares a las reportadas en otros estudios (1,4,5,9). A pesar de los excelentes resultados en cuanto a control de EICH aguda y crónica la recaída fue la principal causa de muerte en nuestra cohorte, lo cual resulta similar a los reportes de los estudios previamente mencionados (1,5,6,9). Consideramos que se necesita una mayor cantidad de pacientes para realizar un análisis multivariado que determine con mayor precisión los factores relacionados con estos desenlaces.

Como es notorio, aunque se trata de estudios similares, ninguno de los mencionados previamente corresponde de forma exacta con las características de nuestro reporte; por lo que consideramos que la información suministrada en el mismo es de gran valor para contribuir a la evidencia a favor del uso de CyPT en conjunto con ICN + MMF para la prevención de EICH agudo y crónico en el trasplante alogénico idéntico de células hematoprogenitoras en la pacientes pediátricos y adultos jóvenes. Una limitante en nuestro estudio es la cantidad de pacientes incluidos, ya que al tratarse de un centro en el que el principal tipo de trasplante realizado es el de donador haploidéntico se requiere una mayor cantidad de tiempo para reunir una muestra más significativa. No obstante, los reportes de estudios pediátricos encontrados incluyen cantidades similares de pacientes (1).

CONCLUSIONES

Nuestro estudio parece confirmar el beneficio mostrado en otras publicaciones similares acerca del uso de combinación de CyPT + CsA + MMF posterior al TCH alogénico idéntico para controlar las complicaciones graves relacionadas al trasplante. Por lo tanto consideramos que es una opción viable en países como el nuestro donde no siempre es posible que la fuente de progenitores hematopoyéticos sea la médula ósea. No obstante, se requieren más estudios multicéntricos y prospectivos que respalden dicha información.

BIBLIOGRAFÍA

1. Jacoby E, Chen A, Loeb DM, Gamper CJ, Zambidis E, Llosa NJ, et al. Single-Agent Post-Transplantation Cyclophosphamide as Graft-versus-Host Disease Prophylaxis after Human Leukocyte Antigen–Matched Related Bone Marrow Transplantation for Pediatric and Young Adult Patients with Hematologic Malignancies. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* [Internet]. 2016;22(1):112–8. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1083879115005959>
2. Baird K, Cooke K, Schultz KR. Chronic Graft-Versus-Host Disease (GVHD) in Children. *Pediatr Clin North Am* [Internet]. 2010;57(1):297–322. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0031395509001667>
3. Meisel R, Laws HJ, Balzer S, Bernbeck B, Kramm C, Schönberger S, et al. Comparable Long-Term Survival after Bone Marrow versus Peripheral Blood Progenitor Cell Transplantation from Matched Unrelated Donors in Children with Hematologic Malignancies. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* [Internet]. 2007 Nov 1;13(11):1338–45. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2007.07.009>
4. Mussetti A, Paviglianiti A, Parody R, Sureda A. Is Post-Transplant Cyclophosphamide the New Methotrexate? *J Clin Med* [Internet]. 2021;10(16). Available from: <https://www.mdpi.com/2077-0383/10/16/3548>
5. Luznik L, Bolaños-Meade J, Zahurak M, Chen AR, Smith BD, Brodsky R, et al. High-dose cyclophosphamide as single-agent, short-course prophylaxis of graft-versus-host disease. *Blood* [Internet]. 2010 Apr 22;115(16):3224–30. Available from: <https://doi.org/10.1182/blood-2009-11-251595>
6. Kanakry CG, Tsai HL, Bolaños-Meade J, Smith BD, Gojo I, Kanakry JA, et al. Single-agent GVHD prophylaxis with posttransplantation cyclophosphamide after myeloablative, HLA-matched BMT for AML, ALL, and MDS. *Blood* [Internet]. 2014 Dec 11;124(25):3817–27. Available from: <https://doi.org/10.1182/blood-2014-07-587477>
7. Jaimovich G, Martinez Rolon J, Baldomero H, Rivas M, Hanesman I, Bouzas L, et al. Latin America: the next region for haematopoietic transplant progress. *Bone Marrow Transplant* [Internet]. 2017;52(5):671–7. Available from: <https://doi.org/10.1038/bmt.2016.361>
8. Shimosato Y, Tanoshima R, Tsujimoto S ichi, Takeuchi M, Shiba N, Kobayashi T, et al. Allogeneic Bone Marrow Transplantation versus Peripheral Blood Stem Cell Transplantation for Hematologic Malignancies in Children: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* [Internet]. 2020 Jan 1;26(1):88–93. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2019.07.025>
9. Carnevale-Schianca F, Caravelli D, Gallo S, Becco P, Paruzzo L, Poletto S, et al. Post-Transplant Cyclophosphamide and Tacrolimus—Mycophenolate Mofetil Combination Governs GVHD and Immunosuppression Need, Reducing Late Toxicities in Allogeneic Peripheral Blood Hematopoietic Cell Transplantation from

HLA-Matched Donors. *J Clin Med* [Internet]. 2021;10(6). Available from: <https://www.mdpi.com/2077-0383/10/6/1173>

10. González-Llano O, González-López EE, Ramírez-Cázares AC, Marcos-Ramírez ER, Ruiz-Argüelles GJ, Gómez-Almaguer D. Haploidentical peripheral blood stem cell transplantation with posttransplant cyclophosphamide in children and adolescents with hematological malignancies. *Pediatr Blood Cancer* [Internet]. 2016 Nov 1;63(11):2033–7. Available from: <https://doi.org/10.1002/pbc.26131>
11. GLUCKSBERG H, STORB R, FEFER A, BUCKNER CD, NEIMAN PE, CLIFT RA, et al. CLINICAL MANIFESTATIONS OF GRAFT-VERSUS-HOST DISEASE IN HUMAN RECIPIENTS OF MARROW FROM HL-A-MATCHED SIBLING DONOR,S. *Transplantation* [Internet]. 1974;18(4). Available from: https://journals.lww.com/transplantjournal/fulltext/1974/10000/clinical_manifestations_of_graft_versus_host.1.aspx
12. Lee SJ, Vogelsang G, Flowers MED. Chronic graft-versus-host disease. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* [Internet]. 2003 Apr 1;9(4):215–33. Available from: <https://doi.org/10.1053/bbmt.2003.50026>
13. Bolaños-Meade J, Reshef R, Fraser R, Fei M, Abhyankar S, Al-Kadhimi Z, et al. Three prophylaxis regimens (tacrolimus, mycophenolate mofetil, and cyclophosphamide; tacrolimus, methotrexate, and bortezomib; or tacrolimus, methotrexate, and maraviroc) versus tacrolimus and methotrexate for prevention of graft-versus-host disease with haemopoietic cell transplantation with reduced-intensity conditioning: a randomised phase 2 trial with a non-randomised contemporaneous control group (BMT CTN 1203). *Lancet Haematol* [Internet]. 2019 Mar 1;6(3):e132–43. Available from: [https://doi.org/10.1016/S2352-3026\(18\)30221-7](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(18)30221-7)