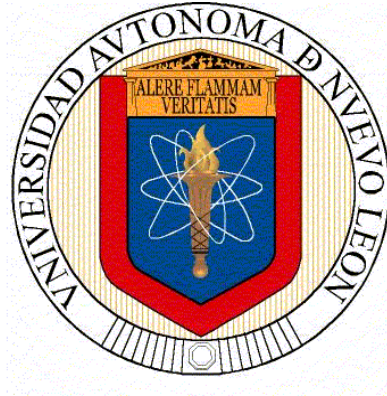


**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN**  
**FACULTAD DE MEDICINA**



**TESIS**

**“CICLOSPORINA TEMPRANA COMO PROFILAXIS  
PARA SÍNDROME DE LIBERACIÓN DE CITOCINAS  
EN EL TRASPLANTE HAPLOIDÉNTICO DE PRECURSORES  
HEMATOPOYÉTICOS CONDUCTIDO DE FORMA AMBULATORIA”**

**PRESENTADA POR  
DRA. PERLA ROCÍO COLUNGA PEDRAZA**

**COMO REQUISITO PARA OBTENER EL GRADO DE  
DOCTOR EN MEDICINA**

**2025**

**“CICLOSPORINA TEMPRANA COMO PROFILAXIS PARA SÍNDROME DE  
LIBERACIÓN DE CITOCINAS EN EL TRASPLANTE HAPLOIDÉNTICO DE  
PRECURSOS HEMATOPOYÉTICOS CONDUCTO DE FORMA  
AMBULATORIA”**

**Aprobación de la tesis:**



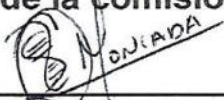
---

**Dr. med. ÓSCAR GONÁLEZ LLANO**  
Director de la tesis



---

**Dr. med. Consuelo Mancías Guerra**  
Miembro de la comisión doctoral



---

**Dr. C. Nidia Karina Moncada Saucedo**  
Miembro



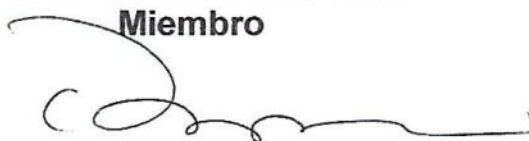
---

**Dr. C. Adrián Geovanni Rosas Taraco**  
Miembro



---

**Dr. Andrés Gómez de León**  
Miembro



---

**Dr. med. FELIPE ARTURO MORALES MARTÍNEZ**  
Subdirector de Estudios de Posgrado

**DEDICATORIA Y/O AGRADECIMIENTOS**

## DEDICATORIA Y/O AGRADECIMIENTOS

Agradezco, en primer lugar, a Dios por guiarme y colmarme de tantas bendiciones en este camino.

A mi familia, comenzando por Erick, quien siempre me ha impulsado y me ha dado el mayor ejemplo de integridad y fortaleza; gracias por creer en mí, seguirme en mis locuras, manejar durante horas y ser un padre presente y amoroso. A mis hijos, que sin duda son mi mayor motor y me acompañaron en los brazos, literalmente, mientras trabajaba en este u otros proyectos de investigación: me enseñaron a no rendirme jamás y me hicieron saber que soy más fuerte de lo que parezco. A mis padres, que confían en mí con los ojos cerrados desde que nací y me inculcaron el valor del estudio y la pasión por lo que hago. A mis hermanas, mis compañeras de juego, mis *roomies* y compañeras de estudio, mujeres inspiradoras.

A mis maestros, los mejores investigadores que conozco y quienes me inspiraron a continuar en este camino: Dr. David, Óscar, Olga, Homero, Consuelo y Luz. A todos los colaboradores y a las personas que me brindaron retroalimentación en el proyecto: Andrés, Nidia, Dr. Adrián Rosas, Sergio, Ale, Zulia, Anahí, Anita y Juan Francisco. A Héctor, por darle el toque estadístico que necesitaba, por su amistad incondicional y su persistencia. A todos mis alumnos, por motivarme a ser ejemplo para ustedes y por elegirme siempre que es posible.

Finalmente, me agradezco a mí misma por atreverme a dar siempre un paso más, salir de mi zona de confort, tenerme paciencia y hacer las cosas con amor.

# TABLA DE CONTENIDO

|                             |        |
|-----------------------------|--------|
| Capítulo I                  | Página |
| 1. RESUMEN .....            | 1      |
| Capítulo II                 |        |
| 2. INTRODUCCIÓN .....       | 3      |
| Capítulo III                |        |
| 3. HIPÓTESIS .....          | 6      |
| Capítulo IV                 |        |
| 4. OBJETIVOS .....          | 7      |
| Capítulo V                  |        |
| 5. MATERIAL Y MÉTODOS ..... | 9      |
| Capítulo VI                 |        |
| 6. RESULTADOS .....         | 13     |
| Capítulo VII                |        |
| 7. DISCUSIÓN .....          | 25     |
| Capítulo VIII               |        |
| 8. CONCLUSIÓN .....         | 29     |
| Capítulo IX                 |        |

|                                 |    |
|---------------------------------|----|
| 9. ANEXOS.....                  | 30 |
| 9.1                             |    |
| Capítulo X                      |    |
| 10. BIBLIOGRAFÍA.....           | 31 |
| Capítulo XI                     |    |
| 11. RESUMEN AUTOBIOGRÁFICO..... | 33 |

## CAPÍTULO I. RESUMEN

El trasplante haploidéntico de progenitores hematopoyéticos (haplo-TPH) es una alternativa terapéutica eficaz para pacientes que carecen de un donador con tipificación de antígeno leucocitario humano (HLA) compatible. A pesar de los beneficios del procedimiento, el síndrome de liberación de citocinas (SLC) representa una complicación frecuente, especialmente los progenitores se obtienen de sangre periférica, dada su alta carga de linfocitos T. Esta respuesta inflamatoria, mediada por citocinas como IL-6 e IL-10, puede ocasionar fiebre e incluso disfunción orgánica que haga necesario el ingreso hospitalario.

La profilaxis estándar contra la enfermedad injerto contra huésped (EICH) en el haplo-TPH incluye ciclofosfamida post-trasplante (PT-Cy) administrada los días +3 y +4, seguida de ciclosporina A (CsA) y micofenolato mofetilo (MMF) administrados desde el día +5. Estudios preclínicos y observacionales sugieren que iniciar la inmunosupresión desde el día 0 podría reducir la incidencia del SLC sin afectar negativamente el prendimiento, ni aumentar la incidencia de la EICH.

Se realizó un ensayo clínico aleatorizado de fase II en un centro mexicano para evaluar si iniciar CsA y MMF en el día 0 disminuye la incidencia y gravedad del SLC en comparación con el régimen estándar. Se incluyeron pacientes entre 16 y 60 años, con un seguimiento ambulatorio estructurado. Los objetivos primarios fueron la incidencia del SLC; los secundarios incluyeron la supervivencia global (SG), la supervivencia libre de recaída (SLR), la mortalidad no relacionada a recaída (MNRR), la supervivencia libre de EICH y recaída (SLER), la incidencia de EICH, tasa de hospitalizaciones, complicaciones y perfiles de citocinas.

Los resultados mostraron una reducción no significativa en la incidencia del SLC en el grupo con inmunosupresión temprana (43.8% vs. 81.3%,  $p=0.066$ ), y todos los casos fueron de grado 1. Las tasas de hospitalización fueron similares entre ambos grupos (56.3% vs. 62.5%), aunque es importante mencionar que el 40%

de los pacientes con SLC fueron manejados en forma ambulatoria. No se observaron diferencias significativas en la SG, SLR ni en la incidencia acumulada de EICH aguda o crónica. La recaída fue más frecuente en el grupo experimental (67% vs. 35%,  $p=0.046$ ), lo que podría sugerir un efecto injerto contra leucemia del SLC.

En conclusión, la inmunosupresión temprana con CsA y MMF parece reducir la incidencia y severidad del SLC sin comprometer el injerto ni aumentar la EICH. Aunque prometedora, esta estrategia requiere validación adicional en estudios más amplios para evaluar su impacto en desenlaces clínicos a largo plazo, como la recaída y la reconstitución inmune.

---

**Dr. med. Oscar González Llano**

## **CAPÍTULO II. INTRODUCCIÓN**

El haplo-TPH es una alternativa atractiva y de acceso rápido para pacientes con trastornos hematológicos que no cuentan con un donador compatible por antígeno leucocitario humano (HLA) (1). La introducción de ciclofosfamida post-trasplante (PT-Cy) ha expandido significativamente el uso del haplo-TPH durante la última década (1, 2). A pesar de sus ventajas, el haplo-TPH sigue siendo un procedimiento complejo con complicaciones asociadas (3).

El síndrome de liberación de citocinas (SLC) posterior al haplo-TPH resulta de la activación de linfocitos del donador, lo cual conduce a la liberación de citocinas inflamatorias, predominantemente IL-6, coincidiendo frecuentemente con el pico de expansión de linfocitos T posterior a la infusión. Los síntomas varían desde fiebre leve hasta disfunción orgánica grave que puede requerir cuidados intensivos, acompañados de niveles elevados de citocinas inflamatorias como IL-6, interferón- $\gamma$ , IL-2 y proteína C reactiva (PCR) (4, 5).

Los injertos provenientes de sangre periférica contienen más de cuatro veces el número de linfocitos T comparado con los injertos de médula ósea. Esta mayor cantidad de células T se ha asociado con un incremento en la incidencia y gravedad del SLC, de aproximadamente 20% con médula ósea hasta 70–90% con sangre periférica (6, 7).

Los síntomas de SLC generalmente inician entre 1 y 2 días después de la infusión y tienden a resolverse tras la administración de PT-Cy en los días +3 y +4. Aunque suele ser autolimitado, algunos casos pueden ser graves. A pesar de su alta incidencia, no existe un régimen estandarizado para la prevención o tratamiento del SLC posterior al haplo-TPH (7). La mayoría de las estrategias son adaptadas de la experiencia con la terapia de células T con receptor quimérico de antígeno (CAR-T) (8).



La profilaxis estándar de la enfermedad injerto contra huésped (EICH) en el haplo-TPH incluye PT-Cy administrada en los días +3 y +4, seguida por un inhibidor de calcineurina (ICN) y MMF a partir del día +5. Estudios preclínicos sugieren que las células T alorreactivas del donador proliferan dentro de las primeras 72 horas postrasplante, por lo que la administración temprana de inmunosupresores podría hipotéticamente reducir su aparición (9, 10). Estudios previos no aleatorizados han explorado intervenciones similares de inmunosupresión temprana, observando una disminución en la incidencia de EICH (10, 11) y de SLC (12, 13), tanto con injertos de sangre periférica como de médula ósea.

Con el objetivo de aumentar la accesibilidad del TPH en nuestra región, nuestro centro ha realizado haplo-TPH ambulatorio desde 2011; con el SLC ha representado un desafío mayor, ocurriendo en casi el 80% de los casos y siendo la causa principal de hospitalización (14). Por tanto, reducir las admisiones hospitalarias y acortar su duración debido al SLC es particularmente relevante en este contexto. Intentos iniciales para mitigar el SLC, incluyendo profilaxis con dexametasona y tocilizumab, no fueron exitosos (15, 16). Posteriormente, estudiamos la profilaxis temprana de EICH mediante el empleo de un régimen de inmunosupresión temprana que consistía en modificar el día postrasplante de inicio de ciclosporina y micofenolato de mofetilo al día 0 postrasplante, en un estudio observacional, en el que se observaron resultados prometedores (17).

Con base a lo anterior, diseñamos un ensayo aleatorizado para evaluar sistemáticamente el impacto de la profilaxis temprana de EICH en la incidencia de SLC en el haplo-TPH con sangre periférica. Nuestro objetivo primario fue determinar si esta estrategia reduce eficazmente la aparición del SLC. Los objetivos secundarios incluyeron la evaluación de la supervivencia global (SG), supervivencia libre de recaída (SLR), mortalidad no relacionada con recaída (MNRR), supervivencia libre EICH y recaída (SLER), incidencia acumulada de

EICH, perfiles de citocinas, tasas de hospitalización y complicaciones relacionadas al trasplante.

### **CAPÍTULO III. HIPÓTESIS**

#### **Hipótesis alterna:**

Administrar ciclosporina desde el día cero previo a la infusión de las células hematopoyéticas, disminuye la incidencia y gravedad del SLC en pacientes que reciben un haplo-TPH de manera ambulatoria comparado con pacientes que reciben ciclosporina en el día +5 posterior a la infusión de células hematopoyéticas.

#### **Hipótesis nula:**

Administrar ciclosporina desde el día cero previo a la infusión de las células hematopoyéticas, no disminuye la incidencia y gravedad del SLC en pacientes que reciben un haplo-TPH de manera ambulatoria comparado con pacientes que reciben ciclosporina en el día +5 posterior a la infusión de células hematopoyéticas.

## **CAPÍTULO IV. OBJETIVOS**

### **Objetivo primario:**

Determinar y comparar la incidencia y severidad del SLC en pacientes que reciben un haplo-TPH que se les administra ciclosporina en el día 0 previo a la infusión de células progenitoras hematopoyéticas con pacientes a quienes se les administra ciclosporina en el día 5 de posterior a la infusión de células progenitoras hematopoyéticas.

### **Objetivos secundarios:**

1. Comparar la SG, SLER, SLR, MNRR e incidencia acumulada de EICH crónica y aguda de pacientes sometidos a haplo-TPH que recibieron ciclosporina en el día 0 previo a la infusión de células progenitoras hematopoyéticas con pacientes a quienes se les administra ciclosporina en el día 5 de posterior a la infusión de células progenitoras hematopoyéticas.
2. Determinar las tasas y causas de hospitalización en pacientes que reciben un haplo-TCH a quienes se administra ciclosporina en el día 0 previo a la infusión de células progenitoras hematopoyéticas y compararlas con aquellas de pacientes quienes inician la administración de ciclosporina en el día 5 posterior a la infusión de células progenitoras hematopoyéticas.
3. Determinar las complicaciones relacionadas al trasplante en pacientes que reciben un haplo-TCH a quienes se administra ciclosporina en el día 0 previo a la infusión de células progenitoras hematopoyéticas y compararlas con aquellas de pacientes quienes inician la administración de ciclosporina en el día 5 posterior a la infusión de células progenitoras hematopoyéticas.

## **CAPÍTULO V. MATERIAL Y MÉTODOS**

### **Pacientes**

Llevamos a cabo un ensayo clínico aleatorizado abierto de fase II (NCT04781803). Se incluyeron consecutivamente pacientes de entre 16 y 60 años sometidos a trasplante alogénico de progenitores haplo-TPH no manipulado con sangre periférica, entre marzo de 2021 y enero de 2023, en nuestra clínica ambulatoria de trasplante en el Servicio de Hematología del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González”, tras obtener consentimiento informado. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética e Investigación de nuestro hospital (HE21-0003). Se admitieron pacientes con enfermedades malignas y no malignas. Los criterios de exclusión incluyeron infecciones activas, mujeres en edad fértil que rechazaron el uso de anticoncepción, mujeres embarazadas o en periodo de lactancia, pacientes con enfermedades autoinmunes preexistentes o con incapacidad para tolerar medicamentos por vía oral.

Se recolectaron características sociodemográficas basales incluyendo edad, sexo biológico, diagnóstico, líneas previas de tratamiento, nivel de desempeño físico en la escala del Grupo Cooperativo de Oncología del Este (ECOG) y escala de desempeño de Karnofsky, además se calcularon el Índice de Riesgo de Enfermedad (DRI) y el Índice de Comorbilidad para Trasplante de Células Hematopoyéticas (HCT-CI).

### **Cálculo del tamaño de la muestra, aleatorización y enmascaramiento**

El tamaño de muestra fue estimado para detectar una diferencia del 44% en la incidencia de SLC entre grupos, con un poder del 80% y un nivel de significancia del 0.05. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente a dos regímenes de profilaxis de EICH: uno con PT-Cy 50 mg/kg en los días +3 y +4, ciclosporina A (CsA) 6 mg/kg y micofenolato mofetilo (MMF) 1 g cada 12 h a partir del día +5 (grupo control), y otro con CsA y MMF iniciados desde el día 0 (grupo experimental). Las dosis de ciclosporina se ajustaron para alcanzar una concentración plasmática objetivo de 300–400 ng/ml.

Un miembro del equipo de investigación generó la secuencia de aleatorización mediante Epidat 3.0 y la mantuvo inaccesible para el resto del equipo. Posteriormente se creó una lista codificada de asignación para el personal reclutador, la cual se mantuvo ciega hasta el inicio del tratamiento.

### **Tratamiento**

El régimen de acondicionamiento incluyó fludarabina 25 mg/m<sup>2</sup>/día IV (días -5 a -3), ciclofosfamida 350 mg/m<sup>2</sup>/día IV (días -5 a -3) y melfalán 100 mg/m<sup>2</sup> IV (días -2 a -1), con o sin irradiación corporal total de 2 Gy en ambos brazos del estudio.

El grupo experimental recibió profilaxis para EICH con CsA 6 mg/kg por vía oral en dos dosis desde la mañana del día 0, MMF 1 g vía oral (VO) cada 12 h del día 0 al +35 y PT-Cy 50 mg/kg IV los días +3 y +4. El grupo control siguió la profilaxis estándar con PT-Cy 50 mg/kg IV los días +3 y +4, CsA 6 mg/kg VO en dos dosis y MMF 1 g VO iniciando el día +5.

En ambos grupos se empleó mesna en dosis equivalente al 100% de PT-Cy para prevenir la cistitis hemorrágica, y la profilaxis antimicrobiana incluyó aciclovir 400 mg VO cada 12 h, voriconazol 200 mg VO cada 12 h y levofloxacin 500 mg VO cada 24 h.

### **Seguimiento**

El seguimiento se realizó en nuestra unidad ambulatoria de trasplante, anexa a un hospital académico de tercer nivel. Las evaluaciones clínicas se realizaron según un calendario estructurado y estandarizado: el día 0 antes y durante la infusión celular, días +2, +3 y +4, luego cada 48 h hasta lograr injerto. Posteriormente, el seguimiento fue semanal durante el primer mes, quincenal hasta el mes 3 y mensual hasta completar un año. En cada visita, un médico residente y un hematólogo documentaron hospitalizaciones, infecciones,

recuperación de neutrófilos y plaquetas, EICH aguda o crónica, mortalidad, recaída o progresión.

La hospitalización fue a discreción del médico tratante para pacientes con SLC grado 1 o 2, pero obligatoria para SLC grado  $\geq 3$  y/o fiebre con neutropenia. A todos los pacientes con neutropenia febril se les inició antibiótico de amplio espectro hasta descartar infección. En fiebre sospechosa de SLC, los antibióticos se suspendieron tras 72 h de cultivos negativos y resolución clínica post-PTCy.

### **Criterios de valoración**

El desenlace primario fue la incidencia de SLC, evaluada según los criterios de la ASTCT. Los desenlaces secundarios incluyeron SLR, SLR, SG, incidencia de eventos adversos, complicaciones, hospitalizaciones, e incidencia acumulada de EICH aguda grado II-IV y III-IV. La EICH aguda se clasificó según los criterios MAGIC y la EICH crónica según los criterios NIH 2014.

Para SLR, se consideraron eventos la EICH aguda grado 3-4, la EICH crónica que requirió tratamiento sistémico, la recaída o muerte. La SLR se definió como el tiempo vivo sin recaída (detectada por enfermedad residual medible para leucemia linfoblástica aguda, leucemia mieloide aguda y mieloma múltiple, o por imagen/biopsia para linfoma de Hodgkin) ni muerte. La SG fue definida como el tiempo transcurrido hasta la muerte por cualquier causa. Los eventos adversos se clasificaron según los criterios CTCAE v5.0.

### **Manejo del síndrome de liberación de citocinas**

El SLC grado 1 fue tratado con antitérmicos y vigilancia ambulatoria estrecha, incluyendo evaluación presencial dentro de las primeras 24 h del inicio de síntomas, y seguimiento telefónico diario. El SLC grado 2 se manejó con líquidos IV y soporte de oxígeno si fue necesario. Se permitieron corticoesteroides a juicio del médico en casos con síntomas persistentes. El SLC grado 3 fue tratado con altas dosis de corticoesteroides y vasopresores. El grado 4 requirió medidas de

soporte vital avanzado, ventilación y manejo en unidad de cuidados intensivos (UCI). Las dosis altas incluyeron metilprednisolona 1–2 mg/kg/día o dexametasona 10–20 mg/m<sup>2</sup> cada 6–12 h. En casos persistentes con disfunción orgánica, se indicó tocilizumab (8 mg/kg IV, máx. 800 mg/dosis). El manejo del SLC fue planeado para administrarse como se indica anteriormente en caso de ser necesario indistintamente del grupo de tratamiento.

### **Análisis estadístico**

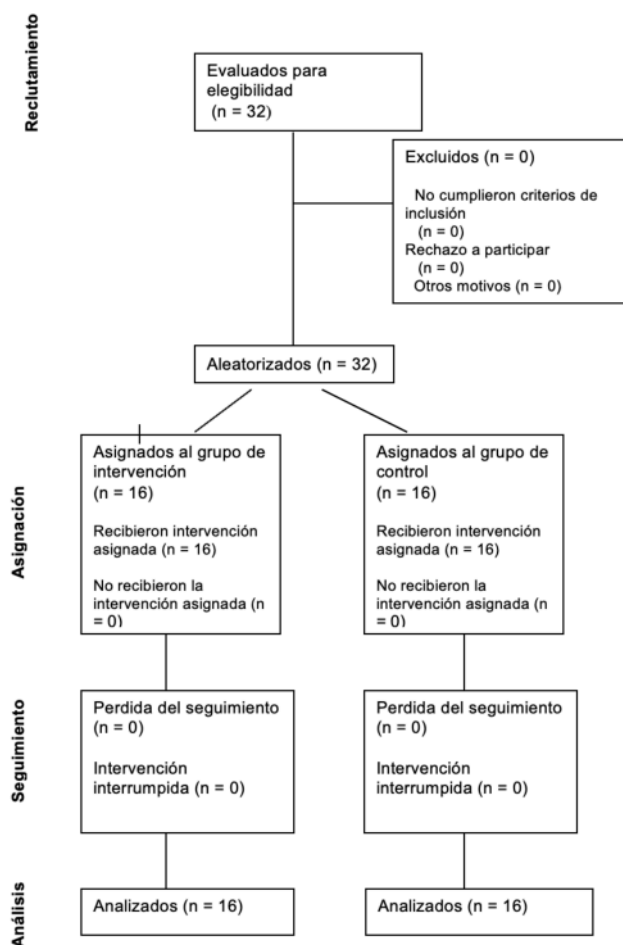
Las variables demográficas se describieron con frecuencias y porcentajes para variables categóricas, y medianas con rangos para variables continuas. Se usaron pruebas exactas de Fisher y U de Mann-Whitney para comparaciones entre grupos. La SLER, SLR y SG se estimaron con Kaplan-Meier, y las diferencias se evaluaron con log-rank. La EICH aguda se analizó con curvas de incidencia acumulada considerando la muerte como evento competitivo, y se aplicó la prueba de Gray. Además, se exploraron factores potencialmente clínicamente influyentes en los desenlaces del trasplante e incidencia de SLC mediante un modelo de regresión logística múltiple. Un valor de  $p < 0.05$  se consideró significativo. El análisis se realizó con SPSS v20.0 y R 4.3.1.



## CAPÍTULO VI. RESULTADOS

Fueron incluidos un total de 32 pacientes, 16 pacientes asignados a cada grupo. La mediana de edad fue similar entre ambos grupos, 21 años (RIC 17.5-25.5) en el grupo de intervención y 23.5 años (RIC 19-31) en el grupo control. En ambos grupos predominaron los pacientes de sexo masculino, con 62.5% (n = 10) en el grupo de intervención y 68.8% (n = 11) en el grupo control. El resto de las características basales se muestran en la tabla 1. En la figura 1 se muestra el diagrama CONSORT detallando el reclutamiento, asignación y seguimiento en el ensayo clínico.

**Figura 1. Diagrama CONSORT del ensayo clínico.** Diagrama de flujo ilustrando el número de pacientes incluidos, su asignación, eliminación e inclusión en el análisis.

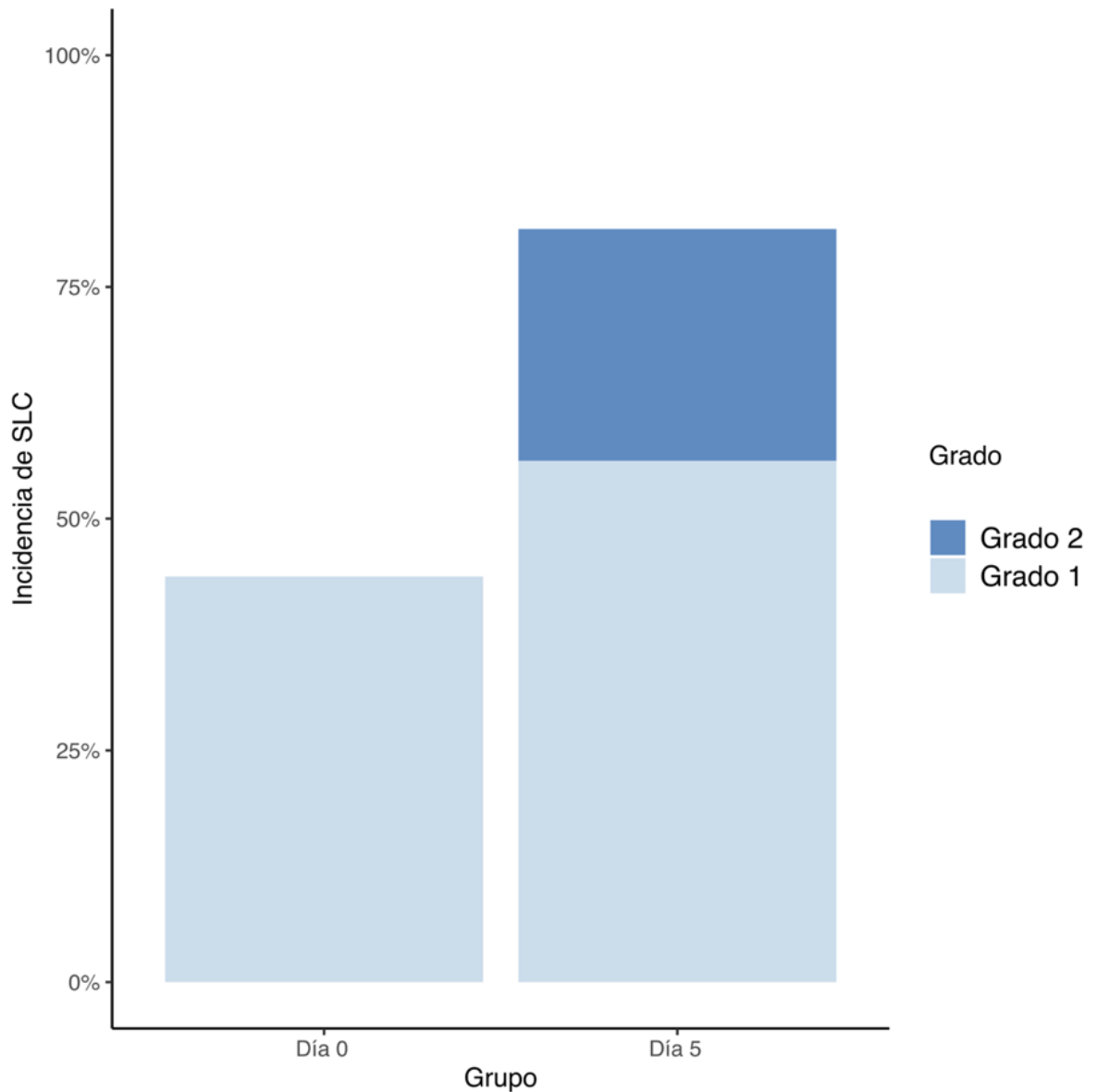


**Tabla 1. Características basales de los pacientes incluidos por grupo.**

| <b>Característica</b>                                | <b>Total<br/>N = 32</b> | <b>Grupo de<br/>intervención<br/>N = 16</b> | <b>Grupo control<br/>N = 16</b> |
|------------------------------------------------------|-------------------------|---------------------------------------------|---------------------------------|
| <b>Edad, mediana (RIC)</b>                           | 22.0 (18.5, 29.0)       | 21.0 (17.5, 25.5)                           | 23.5 (19.0, 31.0)               |
| <b>Género, n (%)</b>                                 |                         |                                             |                                 |
| <b>Femenino</b>                                      | 11.0 (34.4%)            | 6.0 (37.5%)                                 | 5.0 (31.3%)                     |
| <b>Masculino</b>                                     | 21.0 (65.6%)            | 10.0 (62.5%)                                | 11.0 (68.8%)                    |
| <b>Indicación de trasplante, n (%)</b>               |                         |                                             |                                 |
| <b>Anemia aplásica</b>                               | 4.0 (12.5%)             | 2.0 (12.5%)                                 | 2.0 (12.5%)                     |
| <b>Leucemia Mieloide Aguda</b>                       | 9.0 (28.1%)             | 4.0 (25.0%)                                 | 5.0 (31.3%)                     |
| <b>Leucemia Linfoblástica<br/>Aguda de Células B</b> | 12.0 (37.5%)            | 6.0 (37.5%)                                 | 6.0 (37.5%)                     |
| <b>Leucemia Mieloide Crónica</b>                     | 1.0 (3.1%)              | 1.0 (6.3%)                                  | 0.0 (0.0%)                      |
| <b>Leucemia Mielomonocítica<br/>Crónica</b>          | 1.0 (3.1%)              | 1.0 (6.3%)                                  | 0.0 (0.0%)                      |
| <b>Linfoma de Hodgkin</b>                            | 1.0 (3.1%)              | 0.0 (0.0%)                                  | 1.0 (6.3%)                      |
| <b>Síndrome Mielodisplásico</b>                      | 1.0 (3.1%)              | 0.0 (0.0%)                                  | 1.0 (6.3%)                      |
| <b>Mieloma Múltiple</b>                              | 1.0 (3.1%)              | 1.0 (6.3%)                                  | 0.0 (0.0%)                      |
| <b>Leucemia Linfoblástica<br/>Aguda de Células T</b> | 2.0 (6.3%)              | 1.0 (6.3%)                                  | 1.0 (6.3%)                      |
| <b>Líneas de tratamiento, mediana<br/>(rango)</b>    | 3.0, (1.0-4.0)          | 3.0, (2.0-4.0)                              | 2.5, (1.0-3.0)                  |
| <b>Irradiación corporal total, n (%)</b>             | 20.0 (62.5%)            | 12.0 (75.0%)                                | 8.0 (50.0%)                     |
| <b>HCT-CI, mediana (rango)</b>                       | 0.0, (0.0-3.0)          | 0.0, (0.0-3.0)                              | 0.0, (0.0-2.0)                  |
| <b>Escala de Karnofsky, n (%)</b>                    |                         |                                             |                                 |
| <b>70</b>                                            | 4.0 (13.8%)             | 3.0 (20.0%)                                 | 1.0 (7.1%)                      |
| <b>80</b>                                            | 1.0 (3.4%)              | 0.0 (0.0%)                                  | 1.0 (7.1%)                      |
| <b>90</b>                                            | 13.0 (44.8%)            | 7.0 (46.7%)                                 | 6.0 (42.9%)                     |
| <b>100</b>                                           | 11.0 (37.9%)            | 5.0 (33.3%)                                 | 6.0 (42.9%)                     |

|                                                                                                                                                                                               |              |             |             |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|-------------|-------------|
| <b>ECOG, n (%)</b>                                                                                                                                                                            |              |             |             |
| <b>0</b>                                                                                                                                                                                      | 29 (90.6%)   | 15 (93.8%)  | 14 (87.5%)  |
| <b>1</b>                                                                                                                                                                                      | 3 (9.4%)     | 1 (6.3%)    | 2 (12.5%)   |
| <b>DRI, n (%)</b>                                                                                                                                                                             |              |             |             |
| <b>Alto / Muy alto</b>                                                                                                                                                                        | 4.0 (22.2%)  | 3.0 (27.3%) | 1.0 (14.3%) |
| <b>Intermedio</b>                                                                                                                                                                             | 14.0 (77.8%) | 8.0 (72.7%) | 6.0 (85.7%) |
| Abreviaciones: DRI = Disease Risk Index, ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group performance status, HCT-CI = Hematopoietic Cell Transplant Comorbidity Index, RIC = Rango Intercuartílico. |              |             |             |

En general, el 62.5% de los pacientes desarrollaron síndrome de liberación de citocinas (SLC). La incidencia de SLC fue menor en el grupo experimental (43.8% vs. 81.3%,  $p=0.066$ , Figura 1). Los pacientes que recibieron inmunosupresión temprana presentaron únicamente SLC de grado 1, mientras que en el grupo control se observaron casos de SLC de grado 1 (56.3%) y grado 2 (25%). La recuperación hematopoyética y las tasas de EICH fueron comparables entre ambos grupos.



**Figura 2. Incidencia de SLC por grupo de tratamiento.** Mayor incidencia de SLC en el grupo control (43.8% vs. 81.3%,  $p = 0.066$ )

Las tasas de hospitalización también fueron similares (56.3% en el grupo experimental vs. 62.5% en el grupo control,  $p=0.71$ ). El 40% de los casos (independientemente del grupo) de SLC se manejaron exitosamente en forma ambulatoria.

### Hospitalización y complicaciones

La hospitalización fue requerida en 10 pacientes (62.5%) del grupo control y en 9 pacientes (56.25%) del grupo experimental ( $p = 0.71$ ). El SLC fue la causa de hospitalización en 4 casos (12.5% en cada grupo).. Ocho de los 20 pacientes con SLC (40%) fueron manejados de forma ambulatoria. La mediana de días de hospitalización fue de 5 días (rango 0–16) en el grupo control y de 2 días (rango 0–90) en el grupo de intervención, sin diferencia estadísticamente significativa entre los grupos ( $p = 0.89$ ) Otras causas de hospitalización incluyeron infección ( $n = 6$ , 31.5%), cistitis hemorrágica ( $n = 2$ , 10.5%), soporte transfusional ( $n = 2$ , 10.5%), mucositis ( $n = 2$ , 10.5%) y choque cardiogénico ( $n = 1$ , 5.2%). Los motivos de hospitalización se muestran en la tabla 2.

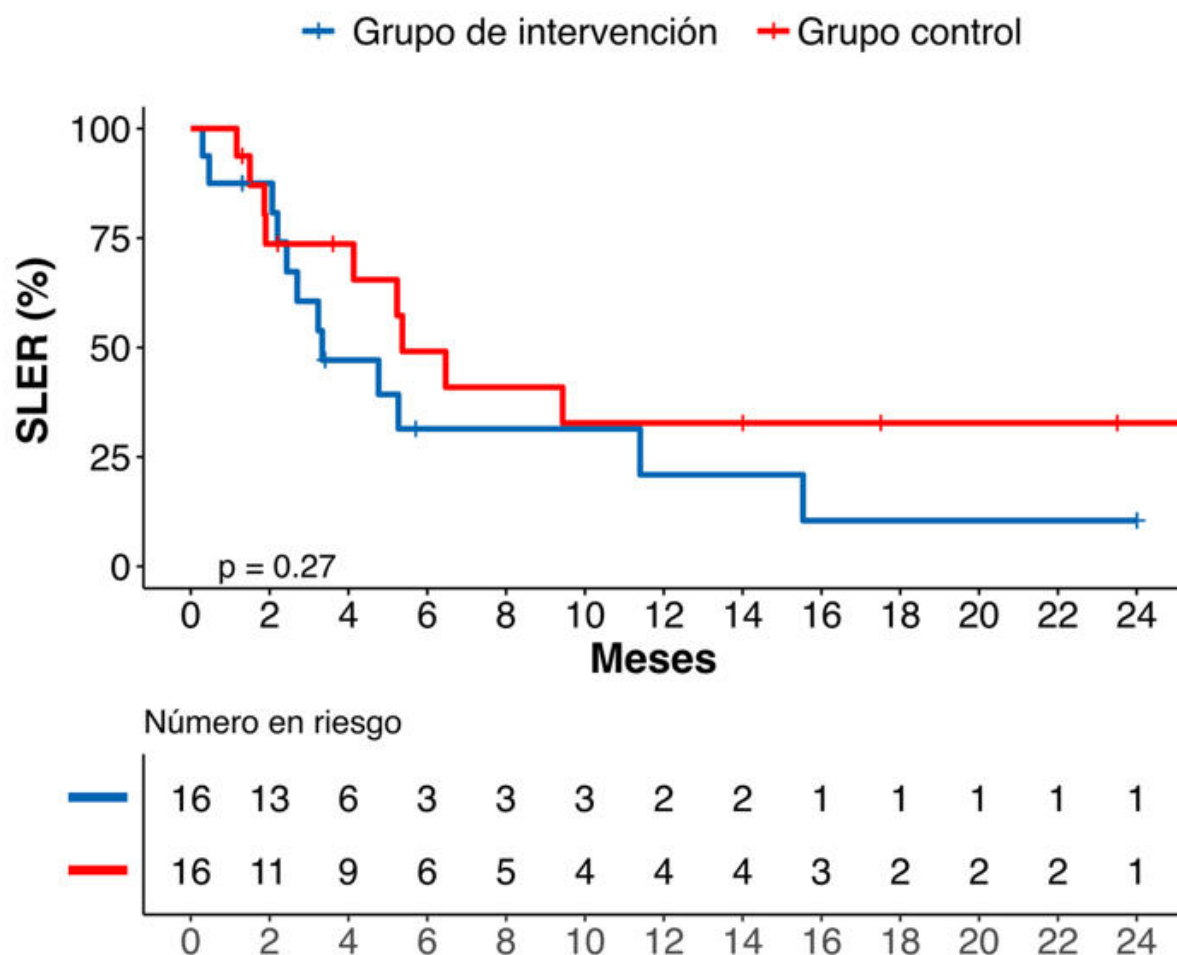
**Tabla 2. Motivos de hospitalización.** Motivos de hospitalización en cada grupo de tratamiento.

| Motivo de hospitalización                  | Total<br>n = 32 | Grupo de<br>intervención<br>n = 16 | Grupo control<br>n = 16 |
|--------------------------------------------|-----------------|------------------------------------|-------------------------|
| Síndrome de Liberación de Citocinas, n (%) | 4 (12.5%)       | 1 (6.25%)                          | 3 (18.75%)              |
| Soporte transfusional, n (%)               | 2 (6.25%)       | 0 (0%)                             | 2 (12.12%)              |
| Neumonía, n (%)                            | 1 (3.12%)       | 0 (0%)                             | 1 (6.25%)               |
| Cistitis hemorrágica, n (%)                | 2 (6.25%)       | 0 (0%)                             | 2 (12.12%)              |
| Náuseas, n (%)                             | 1 (3.12%)       | 1 (6.25%)                          | 0 (0%)                  |
| Choque cardiogénico, n (%)                 | 1 (3.12%)       | 1 (6.25%)                          | 0 (0%)                  |
| Infección del tracto urinario, n (%)       | 1 (3.12%)       | 1 (6.25%)                          | 0 (0%)                  |
| Citomegalovirus, n (%)                     | 1 (3.12%)       | 1 (6.25%)                          | 0 (0%)                  |
| Infección de tejidos blandos, n (%)        | 1 (3.12%)       | 1 (6.25%)                          | 0 (0%)                  |
| Neutropenia, n (%)                         | 2 (6.25%)       | 1 (6.25%)                          | 1 (6.25%)               |
| Diarrea, n (%)                             | 1 (3.12%)       | 0 (0%)                             | 1 (6.25%)               |
| Mucositis                                  | 1 (3.12%)       | 1 (6.25%)                          | 0 (0%)                  |

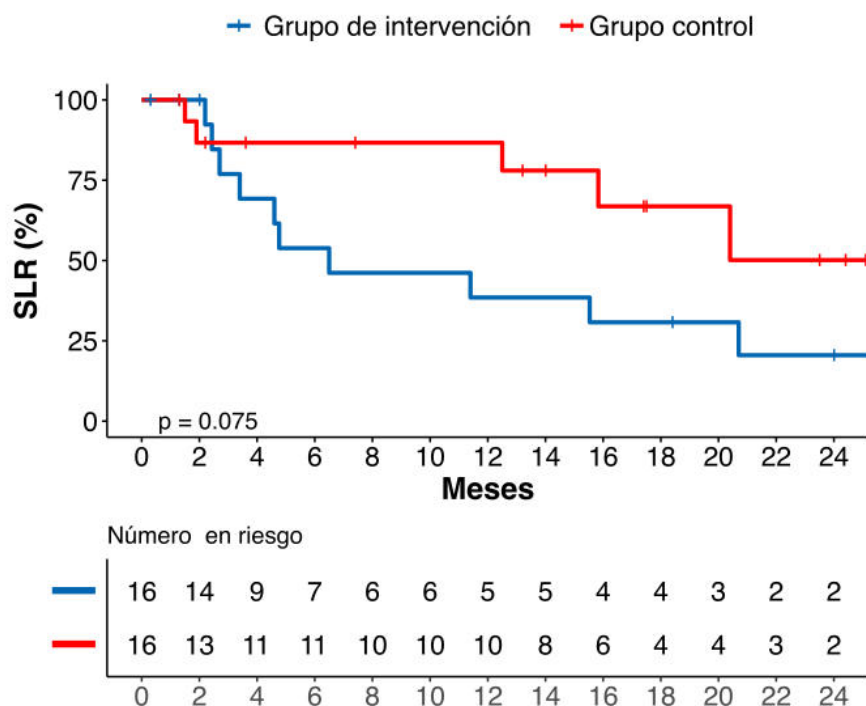
|                                          |           |           |        |
|------------------------------------------|-----------|-----------|--------|
| Colitis por <i>Clostridium difficile</i> | 1 (3.12%) | 1 (6.25%) | 0 (0%) |
|------------------------------------------|-----------|-----------|--------|

### Resultados secundarios

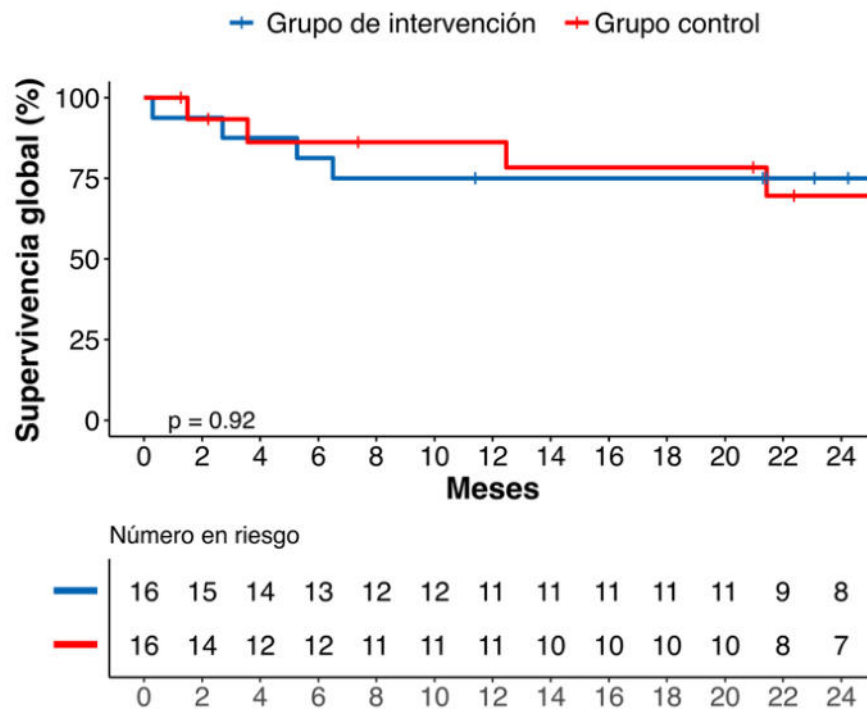
La SLER a un año fue de 20.9% (IC 95%: 6.0%–64%) en el grupo con inmunosupresión temprana, comparada con 32.7% (IC 95%: 14.9%–72.1%) en la cohorte control ( $p = 0.27$ ) (Figura 3). La SLR a un año fue de 38.5% (IC 95%: 19.3%–76.5%) en el grupo experimental y 86.7% (IC 95%: 71.1%–100%) en el grupo control ( $p = 0.075$ ) (Figura 4). La SG a 2 años fue de 75% (IC 95%: 56.5%–99.5%) en el grupo experimental y 69.6% (IC 95%: 48.5%–100%) en el grupo control ( $p = 0.92$ ) (Figura 5).



**Figura 3. Supervivencia libre de EICH y recaída.** Gráfico de supervivencia ilustrando el desenlace compuesto de supervivencia libre de EICH y/o recaída por grupo de tratamiento.



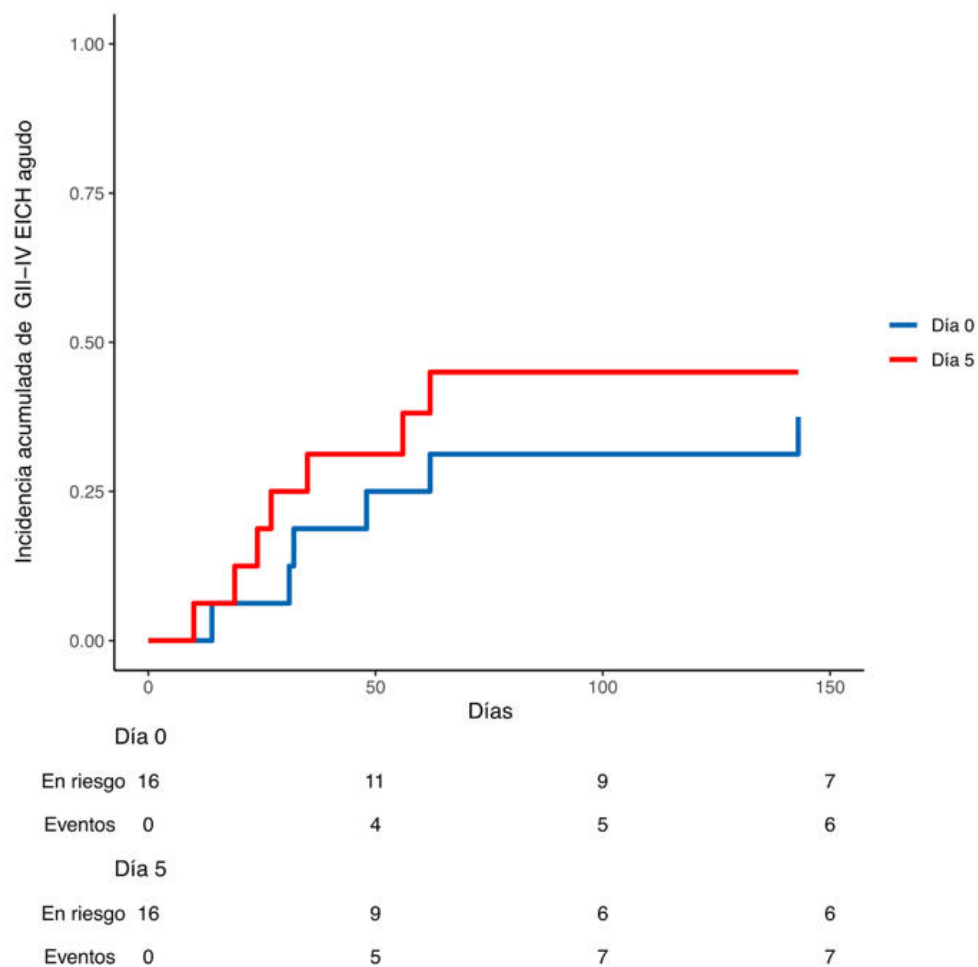
**Figura 4. Supervivencia libre de recaída.** Gráfico de supervivencia ilustrando el desenlace de supervivencia libre de recaída por grupo de tratamiento.



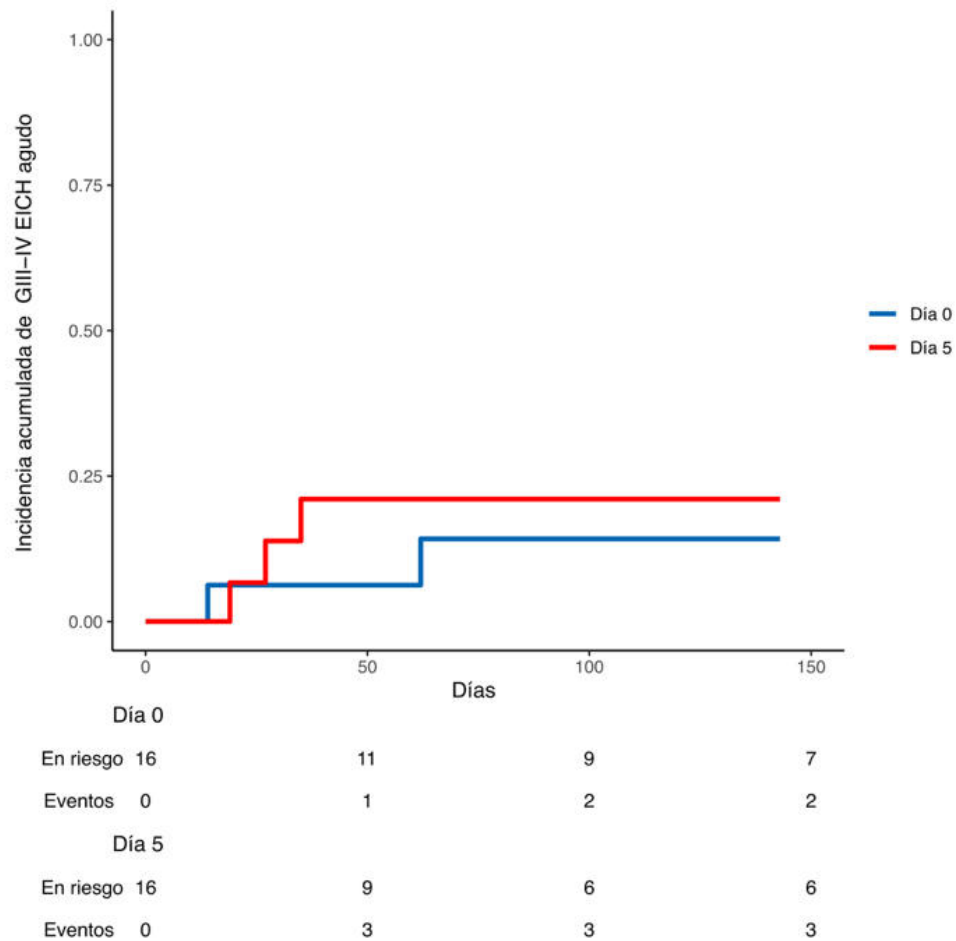
**Figura 5. Supervivencia global.** Gráfico de supervivencia ilustrando el desenlace de supervivencia global en cada grupo de tratamiento.

La incidencia acumulada de EICH aguda grado II–IV a 100 días fue de 31% (IC 95%: 11%–55%) en el grupo experimental y 45% (IC 95%: 19%–68%) en el grupo control ( $p = 0.6$ ). La EICH aguda grado III–IV fue de 14% (IC 95%: 2%–38%) en el grupo experimental y 21% (IC 95%: 4.7%–45%) en el grupo control ( $p = 0.6$ ) (Figuras 6-7).



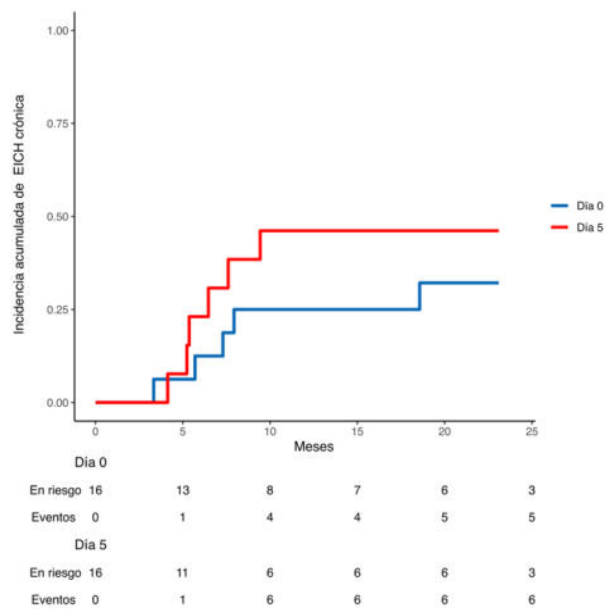


**Figura 6. Incidencia acumulada de EICH aguda grado II-IV.** Gráfico de incidencia acumulada de EICH aguda grado II-IV considerando muerte sin haber desarrollado EICH como riesgo competitivo.

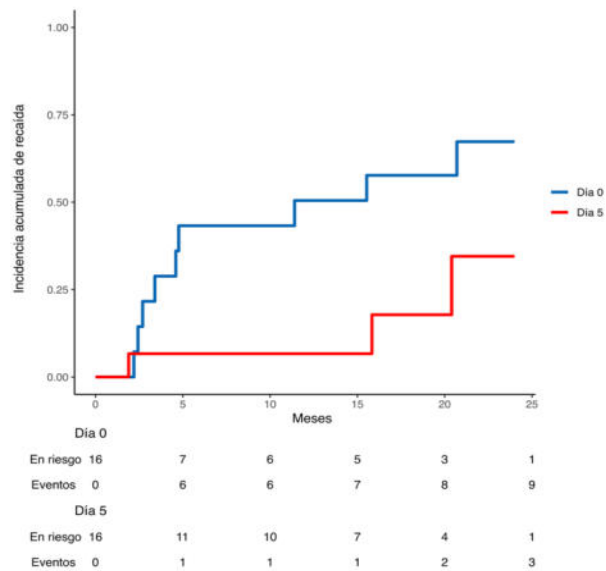


**Figura 7. Incidencia acumulada de EICH aguda grado III-IV.** Gráfico de incidencia acumulada de EICH aguda grado III-IV considerando muerte sin haber desarrollado EICH como riesgo competitivo.

La incidencia acumulada de EICH crónica a un año fue de 25% (IC 95%: 7.2%–48%) en el grupo con inmunosupresión temprana y 46% (IC 95%: 18%–71%) en el grupo control ( $p = 0.4$ ) (Figura 8). La incidencia acumulada de recaída a 2 años fue de 67% (IC 95%: 31%–87%) en el grupo experimental frente a 35% (IC 95%: 4.8%–68%) en el grupo control ( $p = 0.046$ ) (Figura 9).



**Figura 8. Incidencia acumulada de EICH crónica.** Gráfico de incidencia acumulada de EICH crónica considerando muerte sin haber desarrollado EICH como riesgo competitivo.



**Figura 9. Incidencia acumulada de recaída.** Gráfico de incidencia acumulada de recaída considerando muerte sin haber desarrollado recaída como riesgo competitivo.

No se encontró asociación entre la edad, dosis de células CD34+ infundidas, puntaje HTCI, y el uso de irradiación corporal total (ver Tabla 3).

**Tabla 3. Análisis de regresión logística multivariada.** Análisis de regresión multivariada de variables potencialmente clínicamente relevantes para los desenlaces de haplo-TPH.

| Característica  | OR   | 95% IC     | P     |
|-----------------|------|------------|-------|
| Grupo           |      |            |       |
| Día 0           | —    | —          |       |
| Día 5           | 11.5 | 1.78, 147  | 0.023 |
| Edad            | 1.05 | 0.95, 1.19 | 0.3   |
| Dosis de CD 34+ | 0.85 | 0.51, 1.27 | 0.5   |
| Puntaje HCT-CI  | 0.48 | 0.08, 2.17 | 0.4   |
| TBI             |      |            |       |
| Si              | —    | —          |       |
| No              | 0.39 | 0.03, 3.02 | 0.4   |

Abreviaciones: HCT-CI = Hematopoietic Cell Transplantation Comorbidity Index, IC = Intervalo de confianza, OR = Odds Ratio (Razón de momios), TBI = Irradiación corporal total.

## CAPÍTULO VII. DISCUSIÓN

Nuestro estudio encontró que el inicio temprano de la inmunosupresión con CsA y MMF redujo la incidencia del SLC de 81.3% a 43.8%, aunque esta diferencia no alcanzó significancia estadística ( $p = 0.066$ ). Además, la inmunosupresión temprana se asoció con una forma más leve de SLC, ya que los pacientes del grupo experimental solo presentaron SLC de grado 1. En contraste, el grupo control tuvo una mayor proporción de SLC de grado 2, aunque la diferencia tampoco fue estadísticamente significativa ( $p = 0.3$ ).

A pesar de la reducción del SLC, la inmunosupresión temprana no afectó negativamente la recuperación hematopoyética, ya que los tiempos de injerto de neutrófilos y plaquetas fueron comparables entre los grupos. Asimismo, la incidencia de SLC no se asoció con otros factores relacionados al trasplante como la edad, la dosis de CD34+/kg, el DRI ni el HCT-CI.

Nuestros hallazgos son consistentes con reportes previos que han evaluado esta estrategia de inmunosupresión temprana. Un estudio de fase II, unicéntrico y de un solo brazo realizado en Japón, reportó una incidencia de SLC del 20% cuando la CsA se inició el día -1, una tasa inferior a la nuestra (43.8%); sin embargo, el 31.4% ( $n = 11$ ) de sus pacientes recibieron injertos de médula ósea, un tipo de injerto que biológicamente se asocia a menor incidencia de SLC (13). De manera similar, en una cohorte retrospectiva de 91 pacientes, Tang et al. demostraron una reducción significativa tanto en la incidencia (de 82% a 32%) como en la gravedad del SLC ( $p < 0.0001$ ) al iniciar de forma más temprana la CsA y el MMF (18).

Estos resultados concuerdan con estudios previos no aleatorizados que sugieren que una inmunosupresión temprana podría modular la liberación de citocinas sin aumentar los riesgos asociados al trasplante. Si bien Chiusolo et al. (2018) y Bacigalupo et al. (2019) evaluaron previamente la administración temprana de ciclosporina en haplo-TPH, sus estudios se enfocaron principalmente en

resultados relacionados a EICH y no evaluaron directamente la incidencia de SLC (10, 11). El régimen modificado de Bacigalupo mostró bajas tasas de EICH, lo cual sugiere que la inmunosupresión temprana no incrementa el riesgo de EICH (11). Nuestros hallazgos refuerzan esta observación, dado que la incidencia de EICH fue similar entre ambos grupos del estudio.

La realización completamente ambulatoria del trasplante se vio limitada por otras complicaciones como infecciones y mucositis. La inmunosupresión temprana no modificó significativamente las tasas de hospitalización (56.3% vs. 62.5%,  $p = 0.71$ ); el SLC siguió siendo una causa frecuente de ingreso. Sin embargo, 8 de 20 casos de SLC (40%) se manejaron exitosamente de forma ambulatoria, lo cual resalta que la modificación del inicio de la profilaxis para EICH podría mejorar la viabilidad del haplo-TPH ambulatorio, beneficiando a centros con disponibilidad limitada de camas. Aunque el grupo de intervención tuvo menor incidencia y severidad del SLC, la tasa global de hospitalización fue similar entre grupos. Esto podría atribuirse a la mayor experiencia clínica y a los protocolos estructurados de monitoreo ambulatorio desarrollados en nuestro centro. En estudios previos de nuestra experiencia, el SLC representó hasta el 68% de las hospitalizaciones, y el 88% de los pacientes que desarrollaron SLC requirieron ingreso (15, 17). En cambio, en el presente estudio, el 40% de los casos fueron manejados sin ingreso, lo que sugiere que el desarrollo de equipos ambulatorios más capacitados y mejores estrategias de soporte han permitido manejar a más pacientes de forma segura fuera del hospital, incluso aquellos con SLC.

Aunque la inmunosupresión temprana parece reducir la incidencia y mitigar el SLC, han surgido consideraciones sobre sus posibles implicaciones a largo plazo. Shapiro et al. reportaron que el SLC posterior al haplo-TPH se asoció con una recuperación temprana de linfocitos T y menor riesgo de recaída ( $p = 0.024$ ) (19), lo que sugiere potencial ventaja mediante un efecto injerto contra leucemia presente más temprano y con mayor potencia, lo cual podría eliminar más eficazmente las células cancerígenas que prevalezcan tras el trasplante, y de

esta forma prolongar el tiempo sin recaída. Nuestro estudio mostró una tendencia no significativa hacia mejores SLR y SG en el grupo control, lo que podría apoyar esta hipótesis, particularmente considerando que la SLER parece haber sido impulsada principalmente por una mayor incidencia de recaída en el grupo de inmunosupresión temprana. No obstante, esta observación no es concluyente dada la muestra reducida del estudio, y además, los pacientes que desarrollaron SLC no tuvieron diferencias en SLR respecto a quienes no lo desarrollaron (Figura 4).

Adicionalmente, Senjo et al. encontraron que la administración temprana de inhibidores de calcineurina llevó a la expansión de células T CD8+ con fenotipo exhausto transitorio y subpoblaciones CD4+ citotóxicas, las cuales se vincularon al desarrollo de EICH crónica en modelos murinos (20). Sin embargo, en nuestro estudio observamos tasas aceptables de EICH crónica moderada a severa. A los seis meses, la incidencia acumulada de EICH crónica fue baja y comparable entre grupos, sin diferencias estadísticamente significativas. Estos hallazgos coinciden con estudios previos que no demostraron un aumento en EICH crónica a pesar del inicio temprano de los ICN. Por ejemplo, Bacigalupo et al. y Kurita et al. reportaron bajas tasas de EICH crónica cuando la CsA se inició en el día -1 o 0, lo que refuerza la noción de que la inmunosupresión temprana no compromete los desenlaces relacionados a EICH (11, 13). La falta de aumento en EICH crónica sugiere que, aunque el uso temprano de estos fármacos pueda influir en la diferenciación de células T como propone Senjo et al., esto no parece traducirse en efectos clínicos significativos en el corto plazo (20). Se requiere seguimiento prolongado y estudios inmunológicos para valorar el riesgo a largo plazo.

Cabe destacar que no se presentaron casos de lesión renal aguda, y la cistitis hemorrágica ocurrió solo en una minoría de pacientes del grupo control (n = 2). Si bien estos hallazgos podrían implicar alteraciones inmunológicas, su impacto clínico aún es incierto. Se necesitan más estudios para definir el equilibrio óptimo

entre el control del SLC, la reconstitución inmune y el riesgo de EICH, asegurando que la inmunosupresión temprana sea efectiva y segura.

Nuestro estudio presenta varias limitaciones. Primero, el tamaño reducido de la muestra pudo haber limitado el poder estadístico; además, el estudio no estratificó a los pacientes por riesgo de enfermedad, lo cual podría haber influido en las tasas de hospitalización. A pesar de ello, nuestro trabajo cuenta con fortalezas importantes. Es uno de los primeros ensayos aleatorizados que evalúan la inmunosupresión temprana en haplo-TPH con células madre de sangre periférica en un entorno ambulatorio.

Nuestros hallazgos aportan evidencia del mundo real que coincide con estudios retrospectivos y observacionales previos, demostrando además que el inicio anticipado de la profilaxis para EICH no afecta negativamente el injerto ni la incidencia de EICH. Las investigaciones futuras también deben evaluar la reconstitución inmune y los perfiles de citocinas para comprender mejor los mecanismos implicados.



## **CAPÍTULO VIII. CONCLUSIÓN**

En conclusión, el inicio temprano de ciclosporina y MMF muestra actividad prometedora en la prevención del SLC sin afectar negativamente el injerto ni la incidencia de EICH. Es necesaria la futura realización de estudios aleatorizados y multicéntricos para generar evidencia de mayor calidad y robustez metodológica que pueda guiar la práctica clínica con mayor certeza.

Además, el presente trabajo suma al actual cuerpo de evidencia conclusiones respecto al probable efecto anti-cáncer del síndrome de liberación de citocinas al exponer mayor incidencia de recaída en el grupo control.

A pesar de las diferencias encontradas, la SG, SLER, y SLR no fueron diferentes de manera estadísticamente significativa, por lo que la hipótesis nula no se rechazó en el presente estudio.

Con base en lo anterior, nuestro trabajo sugiere que las estrategias de inmunosupresión temprana podrían ser deletéreas para población con TPH indicado por malignidades hematológicas con un alto riesgo de recaída pre-trasplante, mientras que el beneficio podría concentrarse en pacientes con enfermedades benignas en quienes la probabilidad del beneficio de evitar el SLC y la hospitalización sea más grande que el riesgo de recaída y muerte relacionada a la enfermedad. Las estrategias de inmunosupresión temprana podrían representar una valiosa herramienta en la mejora del acceso al TPH ambulatorio en Latinoamérica en poblaciones selectas de pacientes, principalmente reduciendo los costos asociados a hospitalizaciones.

## CAPÍTULO IX. ANEXOS

### Anexo 1. Clasificación de síndrome de liberación de citocinas de la ASTCT

| Parámetro          | Grado 1                               | Grado 2                                       | Grado 3                                                                                             | Grado 4                                                  |
|--------------------|---------------------------------------|-----------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|
| <b>Fiebre</b>      | Temperatura $\geq 38^{\circ}\text{C}$ | Temperatura $\geq 38^{\circ}\text{C}$         | Temperatura $\geq 38^{\circ}\text{C}$                                                               | Temperatura $\geq 38^{\circ}\text{C}$                    |
| <b>Con</b>         |                                       |                                               |                                                                                                     |                                                          |
| <b>Hipotensión</b> | Sin hipotensión                       | Hipotensión sin requerimiento de vasopresores | Hipotensión con requerimiento de vasopresores sin vasopresina                                       | Hipotensión con requerimiento de múltiples vasopresores  |
| <b>y/o</b>         |                                       |                                               |                                                                                                     |                                                          |
| <b>Hipoxia</b>     | Sin hipoxia                           | Requerimiento de cánula nasal de bajo flujo   | Requerimiento de cánula nasal de alto flujo, mascarilla de Venturi, mascarilla con bolsa reservorio | Requerimiento de presión positiva o ventilación mecánica |

### Anexo 2. Clasificación de síndrome de liberación de citocinas de Lee

| Grado    | Descripción                                                                                                 |
|----------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>1</b> | Temperatura $\geq 38^{\circ}\text{C}$ + síntomas constitucionales                                           |
| <b>2</b> | Hipotensión que responde a fluidos o 1 vasopresor. Hipoxemia que responde a $\text{FiO}_2 < 40\%$           |
| <b>3</b> | Hipotensión que responde a múltiples vasopresores o requiere $> 40\%$ de $\text{FiO}_2$ .<br>Transaminitis. |
| <b>4</b> | Ventilación mecánica.<br>Toxicidad orgánica Grado 4.                                                        |

## CAPÍTULO X. BIBLIOGRAFÍA

1. McCurdy SR, Kasamon YL, Kanakry CG, Bolanos-Meade J, Tsai HL, Showel MM, et al. Comparable composite endpoints after HLA-matched and HLA-haploidentical transplantation with post-transplantation cyclophosphamide. *Haematologica*. 2017;102(2):391-400.
2. Luznik L, O'Donnell PV, Symons HJ, Chen AR, Leffell MS, Zahurak M, et al. HLA-haploidentical bone marrow transplantation for hematologic malignancies using nonmyeloablative conditioning and high-dose, posttransplantation cyclophosphamide. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2008;14(6):641-50.
3. Reisner Y, Hagin D, Martelli MF. Haploidentical hematopoietic transplantation: current status and future perspectives. *Blood*. 2011;118(23):6006-17.
4. Abboud R, Keller J, Slade M, DiPersio JF, Westervelt P, Rettig MP, et al. Severe Cytokine-Release Syndrome after T Cell-Replete Peripheral Blood Haploidentical Donor Transplantation Is Associated with Poor Survival and Anti-IL-6 Therapy Is Safe and Well Tolerated. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2016;22(10):1851-60.
5. Imus PH, Blackford AL, Bettinotti M, Luznik L, Fuchs EJ, Huff CA, et al. Severe Cytokine Release Syndrome after Haploidentical Peripheral Blood Stem Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2019;25(12):2431-7.
6. Favre G, Beksac M, Bacigalupo A, Ruutu T, Nagler A, Gluckman E, et al. Differences between graft product and donor side effects following bone marrow or stem cell donation. *Bone Marrow Transplant*. 2003;32(9):873-80.
7. Raj RV, Hamadani M, Szabo A, Pasquini MC, Shah NN, Drobyski WR, et al. Peripheral Blood Grafts for T Cell-Replete Haploidentical Transplantation Increase the Incidence and Severity of Cytokine Release Syndrome. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2018;24(8):1664-70.
8. Lee DW, Gardner R, Porter DL, Louis CU, Ahmed N, Jensen M, et al. Current concepts in the diagnosis and management of cytokine release syndrome. *Blood*. 2014;124(2):188-95.
9. Kanakry CG, Luznik L. Teaching a Young Dog New Tricks: Modifications to the Post-Transplantation Cyclophosphamide Haploidentical Transplantation Platform. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2018;24(6):1108-10.
10. Chiusolo P, Bug G, Olivieri A, Brune M, Mordini N, Alessandrino PE, et al. A Modified Post-Transplant Cyclophosphamide Regimen, for Unmanipulated Haploidentical Marrow Transplantation, in Acute Myeloid Leukemia: A Multicenter Study. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2018;24(6):1243-9.
11. Bacigalupo A, Maria Raiola A, Dominiotto A, Di Grazia C, Gualandi F, Lint MTV, et al. Graft versus host disease in unmanipulated haploidentical marrow transplantation with a modified post-transplant cyclophosphamide (PT-CY) regimen: an update on 425 patients. *Bone Marrow Transplant*. 2019;54(Suppl 2):708-12.
12. Karduss A, Ruiz G, Perez R, Jimenez A, Reyes P, Gomez R, et al. Starting Cyclosporine on Day Zero and Mycophenolate on Day + 1 in Unmanipulated Peripheral Blood Haplo Transplant with Cyclophosphamide Post-Transplantation Is Feasible, Abrogate the Severity of Cytokine Release Syndrome and Achieves a Very Low Rate of aGVHD. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2019/03/01;25(3).

13. Kurita N, Sakamoto T, Kato T, Kusakabe M, Yokoyama Y, Nishikii H, et al. Early administration of cyclosporine may reduce the incidence of cytokine release syndrome after HLA-haploidentical hematopoietic stem-cell transplantation with post-transplant cyclophosphamide. *Annals of Hematology*. 2021;100(5):1295-301.
14. Colunga-Pedraza PR, León AG-D, Rodríguez-Roque CS, Morcos-Sandino M, Colunga-Pedraza JE, Cantú-Rodríguez OG, et al. Outpatient Haploidentical Stem Cell Transplantation Using Post-Transplant Cyclophosphamide Is Safe and Feasible. *Transplantation and Cellular Therapy*. 2021/03/01;27(3).
15. Colunga-Pedraza PR, León AG-D, Colunga-Pedraza JE, Santana-Hernández P, Bugarín-Estrada E, Gutierrez-Aguirre CH, et al. Cytokine Release Syndrome after Peripheral Blood T-Cell Replete Haploidentical Transplantation Is Not Prevented By Dexamethasone and Limits Its Full-Outpatient Conduction. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2019/03/01;25(3).
16. Marquez O, Gómez-De León A, Colunga Pedraza PR, Pezina Cantú CO, Garcia-Camarillo DE, Santana-Hernandez P, et al. Tocilizumab for Prophylaxis of Cytokine Release Syndrome after Outpatient-Based Haploidentical T-Cell Replete Peripheral Blood Stem Cell Transplantation. *Blood*. 2019;134(Supplement\_1):5624-.
17. Colunga-Pedraza PR, Varela-Constantino A, León AG-D, De la Rosa-Flores GA, Cantu-Rodríguez OG, Gutierrez-Aguirre CH, et al. Early Cyclosporine As Cytokine Release Syndrome Prophylaxis after Peripheral Blood Haploidentical Transplantation in the Outpatient Setting. *Transplantation and Cellular Therapy*. 2022;28(3).
18. Tang J, Jensen RR, Bryan B, Hoda D, Hunter BD. Reduced Cytokine Release Syndrome and Improved Outcomes with Earlier Immunosuppressive Therapy in Haploidentical Stem Cell Transplantation. *Transplantation and Cellular Therapy*. 2024/04/01;30(4).
19. Shapiro RM, Kim HT, Ansuinelli M, Guleria I, Cutler CS, Koreth J, et al. Cytokine release syndrome in haploidentical stem cell transplant may impact T-cell recovery and relapse. *Blood Advances*. 2023/08/08;7(15).
20. Senjo H, Hashimoto D, Tsukamoto S, Kojima K, Kubota SI, Ito A, et al. Early Initiation of Calcineurin Inhibitor Induces CD8<sup>+</sup> Transitory Exhausted-like and CD4<sup>+</sup> Cytotoxic T Cells, Maintaining Responsiveness to PD-1 Blockade and Contributing to the Development of Chronic Gvhd after Post-Transplant Cyclophosphamide. *Blood*. 2024/11/05;144(Supplement 1).

## **CAPÍTULO XI. RESUMEN AUTOBIOGRÁFICO**

Mi nombre es Perla Rocío Colunga Pedraza, nací en Cd. Miguel Alemán Tamaulipas, México.

Realicé la Licenciatura en Médico Cirujano Partero (2003–2009) en la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Nuevo León, obteniendo mención honorífica y el tercer lugar de mi generación.

Durante el internado y el servicio social tuve un primer acercamiento con la investigación en el área de hematología, lo que definió de manera temprana mi interés en esta disciplina. Posteriormente concluí las especialidades de Medicina Interna (2011–2015) y Hematología Clínica (2015–2018) en el Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González”. Miembro del Sistema Nacional de Investigadores desde 2015.

Soy profesor asociado al Servicio de Hematología y del Servicio de Medicina Interna en el Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González” desde marzo de 2018 a la fecha.

Durante mi carrera he producido más de 70 publicaciones en revistas indexadas con más de 800 citas en total. Además, participo activamente en la comunidad internacional de hematólogos en búsqueda de mejoras en la atención, diagnóstico y manejo de los linfomas en latinoamérica como miembro activo del Grupo de Estudio Latinoamericano de Linfoproliferativos (GELL).

El Doctorado en Medicina que realicé en la Universidad Autónoma de Nuevo León constituye la culminación de un camino de crecimiento personal y profesional.

## INDICE DE TABLAS

| Tabla | Página |
|-------|--------|
|-------|--------|

|                                                               |    |
|---------------------------------------------------------------|----|
| 1. Tabla 1. Características basales.....                      | 13 |
| 2. Tabla 2. Motivos de hospitalización.....                   | 16 |
| 3. Tabla 3. Análisis de regresión logística multivariada..... | 22 |

## INDICE DE FIGURAS

### Figura Página

|                                                                          |    |
|--------------------------------------------------------------------------|----|
| 1. Figura 1. Diagrama CONSORT del ensayo clínico .....                   | 12 |
| 2. Figura 2. Incidencia de Síndrome de Liberación de Citocinas por grupo | 15 |
| 3. Figura 3. Supervivencia libre de EICH y recaída.....                  | 17 |
| 4. Figura 4. Supervivencia libre de recaída .....                        | 18 |
| 5. Figura 5. Supervivencia global.....                                   | 18 |
| 6. Figura 6. Incidencia acumulada de EICH aguda grado II-IV.....         | 19 |
| 7. Figura 7. Incidencia acumulada de EICH aguda grado III-IV.....        | 20 |
| 8. Figura 8. Incidencia acumulada de EICH crónico.....                   | 21 |
| 9. Figura 9. Incidencia acumulada de recaída .....                       | 21 |

## LISTA DE ABREVIATURAS

**CsA:** Ciclosporina A.

**CTCAE v5.0:** Common Terminology Criteria for Adverse Events, versión 5.0 (criterios para clasificar eventos adversos).

**DRI:** Índice de Riesgo de Enfermedad (Disease Risk Index).

**ECOG:** Eastern Cooperative Oncology Group (escala de desempeño físico).

**EICH:** Enfermedad Injerto contra Huésped.

**HCT-CI:** Índice de Comorbilidad para Trasplante de Células Hematopoyéticas.

**HLA:** Antígeno Leucocitario Humano.

**ICN:** Inhibidor de Calcineurina.

**IL-6:** Interleucina 6

**IL-10:** Interleucina 10.

**MMF:** Micofenolato Mofetilo.

**MNRR:** Mortalidad No Relacionada a Recaída

**PCR:** Proteína C Reactiva.

**PT-Cy:** Ciclofosfamida Post-Trasplante.

**RIC:** rango intercuartílico.

**SG:** Supervivencia Global.

**SLR:** Supervivencia Libre de Recaída.

**SLER:** Supervivencia Libre de Enfermedad de Injerto Contra Huésped y Recaída.

**SLC:** Síndrome de Liberación de Citocinas.

**UCI:** Unidad de Cuidados Intensivos.

**VO:** Vía Oral.