

Universidad de Costa Rica
Sistema de estudios de posgrado
Programa de Posgrado de Especialidades Médicas

Trabajo Final de Graduación sometido a la consideración del comité de la Especialidad en Hematología para optar por el grado y título de especialidad en Hematología

“Resultados del uso de Melfalán-Ciclofosfamida (Mel/Cy) como terapia de acondicionamiento mieloablative en pacientes sometidos a trasplante de células madre hematopoyéticas, alogénico, HLA (antígeno leucocitario humano) idéntico, en el Hospital San Juan de Dios del periodo de enero 2020 a julio 2025”

Estudiante: Charlyn Fabiola Fuentes Alfaro

Tutor: Rafael Rojas Saurez

San José, Costa Rica

Abril, 2026

“Esta Tesis fue aceptada por la Comisión del Programa de Estudios de Posgrado en Hematología de la Universidad de Costa Rica, como requisito parcial para optar al grado y título de Especialista en el Programa de Posgrado en Hematología”

Dr. Rafael Rojas Saurez
Tutor/Profesor Guía

Dr. Fabián Jiménez Morales
Lector 1

Director / Coordinador Programa de Posgrado en la Especialidad en Hematología

Dra. Charlyn Fabiola Fuentes Alfaro
Sustentante

Carta de revisión filológica

San José, 13 de abril de 2026

Universidad de Costa Rica

Sistema de Estudios de Posgrado

Programa de Posgrado en Especialidades Médicas

Presente

Sirva la presente para saludarlos y expresar que en mi calidad de Licenciado en Filología he revisado aspectos relacionados con la estructura gramatical, errores de construcción, tipología de párrafos, acentuación, ortografía, puntuación, sintaxis y estilo del Trabajo Final de Graduación titulado: **“Resultados del uso de Melfalán-Ciclofosfamida (Me/Cy) como terapia de acondicionamiento mieloablativa en pacientes sometidos a trasplante de células madre alogénico, HLA (antígeno leucocitario humano) idéntico, en el Hospital San Juan de Dios del periodo de enero 2020 a julio 2025”**, realizado por la estudiante Charlyn Fabiola Fuentes Alfaro. Trabajo Final de Graduación sometido a la consideración del comité de la Especialidad en Hematología para optar por el grado y título de especialidad en Hematología.

Sin otro apartado por indicar, a continuación, me suscribo,



Lic. Jorge Arturo Romero Zúñiga
Número de cédula: 19350779
Filólogo

Agradecimientos

Agradezco a todas las personas que contribuyeron en mi formación (tutores médicos, personal de enfermería, de laboratorio y pacientes), pero especialmente a mis compañeros y amigos de residencia, quienes fueron un pilar para sobrevivir este proceso.

Dedicatoria

Le dedico este trabajo a mis padres y a mi sobrino Felipe, a quienes amo con todo mi corazón.

Lista de abreviaturas

ARA-C (Citarabina)

ATG (Globulina antitimocítica)

BU/CY (Protocolo de acondicionamiento que combina busulfán con ciclofosfamida)

CEC (Comité Ético Científico)

CIBMTR (Centro para la Investigación Internacional de Trasplante de Sangre y Médula Ósea)

CONIS (Consejo Nacional de Investigación en Salud)

CR1 (Primera remisión)

CR2 (Segunda remisión)

CR3 (Tercera remisión)

CTCAE (Escala de Grados de Efectos Adversos)

CVC (Catéter venoso central)

DAMPs (patrones moleculares asociados a daño)

DFS (*disease-free survival*)

EBMT (Sociedad Europea de Trasplante de Sangre y Médula Ósea)

EDA (Enfermedad diarreica aguda)

EDUS (Expediente Digital Único en Salud)

EMR (Enfermedad medible residual)

CY/ICT (Protocolo de acondicionamiento que combina ciclofosfamida con irradiación corporal total)

EICH (Enfermedad injerto contra hospedero)

FLU/BU (Protocolo de acondicionamiento que combina fludarabina con busulfán)

FLU/MEL (Protocolo de acondicionamiento que combina fludarabina con melfalán)

HLA (Antígeno leucocitario humano)

HR (Razón de riesgo)

IC (Intervalo de confianza)

ICT (Irradiación corporal total)

IL-1 (Interleucina-1)

ILT (Irradiación linfoide total)

LLA (Leucemia linfoblástica aguda)

LMA (Leucemia mieloide aguda)

LOM (lista oficial de medicamentos)

MAC (Acondicionamiento mieloablativo)

MEL/CY (Protocolo de acondicionamiento que combina melfalán y ciclofosfamida)

NCI (Instituto Nacional del Cáncer)

NMA (Acondicionamiento no mieloablativo)

NMD (Neoplasia mielodisplásica)

OR (Razón de momios)

OS (*Overall survival*)

PAMPs (patrones moleculares asociados a patógenos)

RIC (Régimen de acondicionamiento de intensidad reducida)

SG (sobrevida global)

SLE (sobrevida libre de enfermedad)

TCMH (Trasplante de células madre hematopoyéticas)

TNF α (Factor de necrosis tumoral alfa)

VOD (Enfermedad veno-oclusiva hepática)

Índice

- Resumen.....	pág 6
- <i>Abstract</i>	pág 7
- Introducción.....	pág 8-9
- Problema y pregunta de investigación.....	pág 10
- Justificación.....	pág 11-12
- Objetivos.....	pág 13
- Metodología.....	pág 14-15
▪ Criterios de inclusión y exclusión.....	pág 16
▪ Muestra / Población.....	pág 17
- Marco teórico	pág 18-32
- Recolección y análisis de datos.....	pág 33-34
- Resultados.....	pág 35-49
- Discusión	pág 50-56
- Limitación del estudio.....	pág 57
- Conclusiones.....	pág 58-59
- Bibliografía.....	pág 60-62

Resumen

Introducción: el trasplante de células madre hematopoyéticas (TCMH) alogénico constituye una estrategia terapéutica potencialmente curativa para múltiples enfermedades hematológicas malignas y no malignas. El régimen de acondicionamiento es un componente fundamental del procedimiento, ya que permite la erradicación de la enfermedad subyacente y la inmunosupresión necesaria para facilitar el injerto. A nivel mundial, los regímenes mieloablativos más utilizados incluyen combinaciones como busulfán/ciclofosfamida (BU/CY) o ciclofosfamida con irradiación corporal total (CY/ICT). Sin embargo, en Costa Rica, debido a limitaciones en la disponibilidad de busulfán intravenoso, se utiliza el esquema melfalán/ciclofosfamida (MEL/CY), el cual no se encuentra descrito en la literatura.

Métodos: el objetivo de este estudio fue describir los resultados clínicos asociados al uso de MEL/CY como régimen de acondicionamiento mieloablativo en pacientes sometidos a TCMH alogénico HLA (antígeno leucocitario humano) idéntico en el Hospital San Juan de Dios, durante el periodo de enero de 2020 a julio de 2025. Se realizó un estudio observacional, retrospectivo y descriptivo, basado en la revisión de expedientes clínicos. Se incluyeron 20 pacientes adolescentes y adultos sometidos a TCMH alogénico HLA idéntico con este esquema. Se analizaron variables como sobrevida global, sobrevida libre de enfermedad, recaída, mortalidad no relacionada a recaída y complicaciones postrasplante, incluyendo enfermedad injerto contra hospedero (EICH), infecciones y toxicidad orgánica.

Resultados y Discusión: los resultados evidencian que el uso de MEL/CY como régimen de acondicionamiento es factible en este contexto, con resultados clínicos comparables de manera indirecta a los reportados con otros regímenes mieloablativos en la literatura internacional. La SG y SLE a 2 años fue del 65 % y 59 % respectivamente, la proporción de recaída de 20 % (con una incidencia acumulada mayor) y la mortalidad no relacionada con recaída temprana del 10 %. Se observaron complicaciones propias del trasplante como es esperable en cuanto a infecciones y toxicidad asociada con el tratamiento, pero principalmente una alta tasa de EICH (incidencia general de 70 %).

Conclusiones: el régimen MEL/CY representa una alternativa viable de acondicionamiento mieloablativo en contextos con limitaciones de recursos, como el descrito, pero con alta tasa de EICH. Su evaluación aporta evidencia local relevante que contribuye a la optimización de estrategias terapéuticas en trasplante de células madre hematopoyéticas.

Palabras clave: trasplante; células madre hematopoyéticas; acondicionamiento; melfalán; ciclofosfamida; estudio retrospectivo

Abstract

Background: *allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) is a potentially curative therapeutic strategy for a wide range of malignant and non-malignant hematologic diseases. The conditioning regimen is a key component of the procedure, as it enables eradication of the underlying disease and provides immunosuppression required for successful engraftment. Globally, the most used myeloablative regimens include combinations such as busulfan/cyclophosphamide (BU/CY) or cyclophosphamide with total body irradiation (CY/TBI). However, in Costa Rica, due to limited availability of intravenous busulfan, the melphalan/cyclophosphamide (MEL/CY) regimen is used, although it is not described in literature.*

Methods: *the aim of this study was to describe the clinical outcomes associated with the use of MEL/CY as a myeloablative conditioning regimen in patients undergoing HLA-identical allogeneic HSCT at Hospital San Juan de Dios, between January 2020 and July 2025. A retrospective, observational, and descriptive study was conducted based on medical record review. A total of 20 adolescent and adult patients who underwent HLA-identical allogeneic HSCT using this regimen were included. Outcomes analyzed included overall survival, disease-free survival, relapse rate, non-relapse mortality, and post-transplant complications, including graft-versus-host disease (GVHD), infections, and organ toxicity.*

Results and Discussion: *the results demonstrate that MEL/CY is a feasible conditioning regimen in this setting, with clinical outcomes that are indirectly comparable to those reported with other myeloablative regimens in the international literature. The 2-year OS and DFS were of 65% and 59%, respectively; the relapse rate was 20% (with a higher cumulative incidence); and early non-relapse mortality of 10%. Transplant-related complications were observed, as expected, including infections and treatment-related toxicities; however, notably a high incidence of GVHD was identified (general incidence of 70%).*

Conclusions: *MEL/CY represents a viable myeloablative conditioning alternative in resource-limited settings such as the one described, although it is associated with a high incidence of GVHD. This study provides relevant local evidence that may contribute to the optimization of therapeutic strategies in hematopoietic stem cell transplantation.*

Keywords: *transplantation; hematopoietic stem cells; conditioning; melphalan; cyclophosphamide; retrospective study*

Introducción

El trasplante de células madre hematopoyéticas comprende una serie de procedimientos en los cuales el paciente es tratado con quimioterapia, radioterapia o ambas (denominado régimen de acondicionamiento) seguido por infusión de células progenitoras hematopoyéticas. En ese caso, el trasplante alogénico utiliza células progenitoras hematopoyéticas extraídas de un donador sano. Este procedimiento se utiliza para tratar una variedad de neoplasias hematológicas (como leucemias agudas, neoplasias mielodisplásicas, linfomas) y trastornos de la médula ósea no malignos (adquiridos y heredados) como aplasia medular e inmunodeficiencias, esto con un fin potencialmente curativo. [1]

Por lo tanto, el régimen preparativo o de acondicionamiento es un elemento crítico en el procedimiento de trasplante de células madre hematopoyéticas. Su propósito es proporcionar inmunosupresión adecuada para prevenir el rechazo del injerto trasplantado y además erradicar la enfermedad por la cual se realiza el trasplante, aunado a un efecto de *injerto contra tumor* dado por las células progenitoras del donante. [1]

Así pues, los regímenes de acondicionamiento utilizados tienen variedad de intensidad y toxicidad. Estos se dividen en mieloablativos, de intensidad reducida y no mieloablativos. Ahora bien, un régimen de acondicionamiento mieloablativo (MAC) utiliza un solo agente o una combinación de agentes, que se espera destruyan las células hematopoyéticas en la médula ósea, produciendo una pancitopenia profunda. Por su parte, un régimen no mieloablativo (NMA) es aquel que causará citopenias mínimas (pero linfopenia significativa). Los regímenes de acondicionamiento de intensidad reducida (RIC) son una categoría intermedia de regímenes que no se ajustan a la definición de mieloablativos o no mieloablativos. Dichos regímenes causan citopenias, que pueden prolongarse, provocar una morbilidad y mortalidad significativas; y requieren apoyo de células madre hematopoyéticas. [1–3]

Por otra parte, no existe un régimen preparativo óptimo para todos los pacientes sometidos a trasplante de células madre hematopoyéticas. La elección toma en cuenta la edad, las comorbilidades del receptor, la enfermedad subyacente, el estado de la enfermedad, el donante y la fuente del injerto. Así como también, la opción utilizada en la práctica clínica varía según protocolos institucionales o locales. Los regímenes mieloablativos comúnmente empleados incluyen CY/ICT (combina ciclofosfamida con irradiación corporal total) y BU/CY (combina busulfán intravenoso con ciclofosfamida). Estos regímenes fueron desarrollados aumentando la dosis de radiación o de un fármaco hasta la dosis máxima tolerada y las combinaciones emplean fármacos con toxicidades no superpuestas en un esfuerzo por evitar daños sinérgicos a un órgano en particular. [1–3]

En centros de trasplante de todo el mundo se han utilizado múltiples variantes de los regímenes mieloablativos. Estas modificaciones buscan la optimización del equilibrio entre eficacia antitumoral y toxicidad, permitiendo personalizar el acondicionamiento previo al trasplante. El protocolo MEL/CY no está descrito en la literatura como un régimen de acondicionamiento de uso rutinario para estos casos. Es por esta razón que el objetivo del presente estudio es describir los resultados obtenidos con el uso de este protocolo.

Problema de investigación

Se desconocen los resultados del uso de MEL/CY como terapia de acondicionamiento mieloablata en pacientes sometidos a trasplante de células madre hematopoyéticas alogénico, HLA idéntico, en el Hospital San Juan de Dios.

Pregunta de investigación

¿Cuáles son los resultados del uso de MEL/CY como terapia de acondicionamiento mieloablata en pacientes sometidos a trasplante de células madre hematopoyéticas alogénico, HLA idéntico, en el Hospital San Juan de Dios del periodo de enero 2020 a julio 2025?

Justificación

El trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas constituye una estrategia terapéutica potencialmente curativa para una variedad de neoplasias hematológicas y trastornos de la médula ósea no malignos (adquiridos y heredados). Este procedimiento permite la sustitución del sistema hematopoyético por el de un donante sano y la generación de un efecto inmunológico *injerto contra tumor*.

Por su parte, el régimen de acondicionamiento es un elemento crítico en el proceso de trasplante de células madre hematopoyéticas, ya que permite la preparación al paciente previo a la infusión de células madre hematopoyéticas; confiriendo inmunosupresión adecuada para prevenir el rechazo del injerto trasplantado y además erradicando la enfermedad por la cual se realiza el trasplante, sumado a un efecto de injerto contra tumor, en el caso de patología maligna.

Tradicionalmente, los regímenes de acondicionamiento mieloablativos han incluido combinaciones de agentes alquilantes, como busulfán y ciclofosfamida o regímenes basados en irradiación corporal total. Sin embargo, estos esquemas pueden variar entre centros según la disponibilidad de medicamentos, la experiencia institucional y las características de la población tratada. En centros de todo el mundo se han empleado diversas variaciones de regímenes de acondicionamiento mieloablativos.

En Costa Rica el régimen utilizado para el trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas HLA (antígeno leucocitario humano) idéntico es el MEL/CY (combina melfalán con ciclofosfamida), basado en el régimen BU/CY, es decir utilizando melfalán en lugar de busulfán, ambos agentes alquilantes y esto debido a que el busulfán no está disponible como preparación intravenosa dentro de la lista oficial de medicamentos (LOM) en el país. Sin embargo, el protocolo MEL/CY no está descrito en la literatura como un régimen de acondicionamiento de uso rutinario a nivel mundial para estos casos. Así como también, en el país no hay estudios que evalúen los resultados de este protocolo. Por este motivo, es importante conocer si esta modificación repercute en los resultados de los pacientes sometidos a este procedimiento.

Ante la ausencia de evidencia local, es de vital importancia analizar los resultados obtenidos con este régimen de acondicionamiento en la población tratada en el país. Pues la generación de datos propios permite la valoración de manera objetiva la eficacia y seguridad de este esquema, así como identificar posibles áreas de mejora. Además, este tipo de investigación contribuye al fortalecimiento del conocimiento científico nacional y puede servir como base para la optimización de los protocolos de trasplante, la toma de decisiones clínicas y el desarrollo de futuras estrategias terapéuticas adaptadas a la realidad del sistema.

En este contexto, la presente investigación busca la evaluación de los resultados clínicos del régimen de acondicionamiento MEL/CY en pacientes sometidos a trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas con donante HLA idéntico en Costa Rica, con el fin de generar evidencia la cual valore su impacto en la evolución y pronóstico en los pacientes sometidos a trasplante con este protocolo.

Objetivos

Objetivo general:

- Describir los resultados obtenidos con el protocolo de acondicionamiento MEL/CY en pacientes adolescentes y adultos sometidos a trasplante de células madre hematopoyéticas alogénico, HLA idéntico, en el Hospital San Juan de Dios del periodo de enero 2020 a julio 2025.

Objetivos Específicos:

- Determinar la sobrevida global y la sobrevida libre de enfermedad de todos los pacientes adolescentes y adultos que fueron sometidos a trasplante de células madre hematopoyéticas alogénico, HLA idéntico, en el Hospital San Juan de Dios del periodo de enero 2020 a julio 2025, en quienes se utiliza MEL/CY como protocolo de acondicionamiento.
- Calcular el porcentaje de recaídas presentado en todos los pacientes adolescentes y adultos a quienes se les realizó trasplante de células madre hematopoyéticas alogénico, HLA idéntico, en el Hospital San Juan de Dios del periodo de enero 2020 a julio 2025, utilizando MEL/CY como protocolo de preparación.
- Identificar las complicaciones desarrolladas, específicamente EICH, infecciones y daño orgánico, en los pacientes adolescentes y adultos sometidos a trasplante de células madre hematopoyéticas alogénico, HLA idéntico, en el Hospital San Juan de Dios del periodo de enero 2020 a julio 2025, en quienes se utiliza MEL/CY como protocolo de acondicionamiento.
- Comparar indirectamente los resultados obtenidos con el acondicionamiento MEL/CY en los pacientes adolescentes y adultos a quienes se les realiza trasplante de células madre hematopoyéticas alogénico, HLA idéntico, en el Hospital San Juan de Dios del periodo de enero 2020 a julio 2025, vs otros acondicionamientos mieloablativos, como BU/CY, utilizados en el mundo.

Metodología

Este proyecto de investigación pretende la descripción de los resultados del uso de Melfalán-Ciclofosfamida (MEL/CY) como terapia de acondicionamiento mieloablativo en pacientes sometidos a trasplante de células madre hematopoyéticas (TCMH), alogénico, HLA (antígeno leucocitario humano) idéntico, en el Hospital San Juan de Dios, del periodo de enero 2020 a julio 2025. Específicamente, se busca la determinación de los resultados en cuanto a supervivencia global (porcentaje de pacientes vivos desde el trasplante hasta la muerte por cualquier causa), supervivencia libre de enfermedad (porcentaje de pacientes vivos desde el trasplante hasta recaída o muerte), porcentaje de recaída, mortalidad no relacionada con recaída (muerte posterior al trasplante sin evidencia de recaída); así como complicaciones, tales como incidencia de enfermedad injerto contra hospedero (EICH), infecciones y toxicidad orgánica.

En ese sentido, el régimen MEL/CY no es un esquema de acondicionamiento mieloablativo utilizado a nivel mundial para trasplante de células madre hematopoyéticas alogénico y por el contrario se suelen utilizar a nivel internacional regímenes como BU/CY (busulfán con ciclofosfamida), CY/ICT (ciclofosfamida con irradiación corporal total) o FLU/BU (fludarabina con busulfán). A raíz de esto, surge la relevancia y razón de realizar este estudio, con el fin de evaluar la respuesta de los pacientes sometidos a trasplante alogénico HLA idéntico en Costa Rica, así como también comparar indirectamente estos resultados con los resultados de otros protocolos reportados en la literatura.

Esto se realizó por medio de un estudio observacional, retrospectivo y descriptivo, basado en la revisión de expedientes clínicos de pacientes sometidos a TCMH alogénicos, HLA idénticos en el Hospital San Juan de Dios en el periodo mencionado. Por lo tanto, se recolectaron los datos por medio de la herramienta EDUS (Expediente Digital Único en Salud) de la Caja Costarricense del Seguro Social. Así pues, la población del estudio está conformada por los pacientes adolescentes y adultos sometidos a TCMH alogénico HLA idéntico dentro del periodo señalado, con el régimen de acondicionamiento MEL/CY y fueron excluidos los pacientes a quienes se les realizó TCMH alogénico HLA haplo idéntico o autólogo, así como los efectuados fuera del periodo considerado.

Los datos se registraron en una hoja de recolección diseñada en la plataforma Excel y se asignó un código alfa-numérico a cada paciente con el fin de garantizar la confidencialidad y el anonimato de la información, a la cual solo tienen acceso los investigadores. Al ser un estudio observacional y retrospectivo, se realizó la exención de consentimiento informado, dado ningún participante recibió una intervención por parte de los investigadores.

Además, el análisis estadístico utilizó herramientas de estadística descriptiva y exploratoria. Las variables cuantitativas se describieron mediante mediana y rango total, según su distribución, mientras tanto las variables cualitativas se resumieron mediante frecuencias absolutas y porcentajes. La supervivencia global y la supervivencia libre de enfermedad se estimaron utilizando el método de Kaplan-Meier. Asimismo, se calcularon proporciones para mortalidad, recaída y complicaciones postrasplante (incluidas las diferentes formas de EICH, infecciones y daño orgánico). En el caso de mortalidad y recaída también se evaluó la incidencia acumulada en el tiempo. Los resultados se presentaron en tablas y gráficos para facilitar su interpretación y el programa estadístico utilizado fue *R/Rstudio*.

Criterios de inclusión y exclusión

Criterios de inclusión

- Pacientes adolescentes y adultos (12 a 64 años)
- Sin distinción de género ni etnia
- A los que se realizó trasplante de células madre hematopoyéticas alogénico HLA idéntico y que recibieron MEL/CY como protocolo acondicionamiento
- Periodo comprendido entre enero 2020 a julio 2025 en el Hospital San Juan de Dios, Costa Rica
- Población vulnerable que cumpla los criterios previos

Criterios de exclusión

- Niños
- Adultos mayores
- Pacientes a los que se realizó trasplante de células madre hematopoyéticas autólogo
- Pacientes a los que se les realizó un trasplante de células madre hematopoyéticas alogénico HLA haploidéntico
- Pacientes a los que se realizó trasplante de células madre hematopoyéticas fuera del periodo establecido
- Pacientes a los que se les realizó un trasplante de células madre hematopoyéticas alogénico HLA idéntico con un protocolo de acondicionamiento diferente de MEL/CY

Muestra / Población

La totalidad de la muestra que cumple con los criterios de inclusión en el periodo establecido para el estudio es de 20 pacientes. Esto debido a que, en el Hospital San Juan de Dios, el cual es el único centro del país que realiza trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas, se realizan aproximadamente 40 trasplantes de células madre hematopoyéticas anualmente (esto incluye un 50-60 % de trasplantes autólogos y un 40-50 % de alogénicos). De los trasplantes alogénicos la minoría son HLA idénticos (correspondiendo a aproximadamente 3-5 trasplantes HLA idénticos emparentados/relacionados al año) y la gran mayoría son haploidénticos.

Marco Teórico

El trasplante de células madre hematopoyéticas (TCMH), se ha establecido como un tratamiento curativo, para enfermedades hematológicas malignas y no malignas, años después de sus primeros usos, aproximadamente en los años 1950s. Por ende, los primeros experimentos se realizaron con ratones en la Segunda Guerra Mundial tras observar que la irradiación podía ser letal, sin embargo, que, al infundir células de la médula ósea, estos podían sobrevivir. De esto surgió el concepto de acondicionamiento, que consistía en aplicar irradiación corporal total o quimioterapia a altas dosis, como tratamiento para la enfermedad subyacente y posteriormente reconstitución hematológica con células madre hematopoyéticas. [4] El régimen de acondicionamiento administrado antes del trasplante de células madre tiene dos objetivos: la supresión de la inmunidad del huésped para permitir el injerto de células del donante y la ablación de la neoplasia maligna subyacente. Ahora bien, el efecto terapéutico se consigue al proporcionar tanto quimio-radioterapia de dosis intensiva, como por la inducción del *efecto injerto contra tumor* por las células inmunocompetentes en el injerto. [5]

Años después, varios estudios esclarecieron el papel del antígeno leucocitario humano (HLA) en el trasplante de células madre hematopoyéticas alogénico, proveniente de otro individuo. Esto colaboró a que, en los próximos años, exitosamente se trasplantaran pacientes con inmunodeficiencias congénitas, anemia aplásica severa y neoplasias hematológicas como leucemias agudas. [4] El trasplante de células madre hematopoyéticas de un donador HLA (antígeno leucocitario humano) idéntico, es la opción de tratamiento con la probabilidad más alta de prolongar sobrevida y con control de la enfermedad para muchos pacientes con leucemias agudas o neoplasias mielodisplásicas. [6]

El trasplante de células madre hematopoyéticas involucra este acondicionamiento ya sea con quimioterapia, radioterapia o ambas, seguido por una infusión de células progenitoras hematopoyéticas. El trasplante alogénico utiliza células progenitoras hematopoyéticas provenientes de un donador sano. [1] Este es un tratamiento curativo establecido de un número cada vez mayor de enfermedades hematológicas y no hematológicas, oncológicas, heredades e inmunológicas potencialmente mortales. En las últimas décadas, ha habido un impresionante progreso en diversas áreas. También, se han desarrollado mejores técnicas de tipificación de HLA, selección de donante, disponibilidad de diferentes tipos de donantes e introducción de regímenes de acondicionamiento adaptados a las comorbilidades y condiciones funcionales del paciente; lo cual ha permitido ofrecer la opción de esta terapia a más personas y con mejores resultados. [4]

Sin embargo, la tasa de sobrevida general ha rondado entre 40-50 % durante las últimas dos décadas. Por lo cual, es necesario continuar con investigaciones multidisciplinarias para mejorar la erradicación de estas enfermedades con mejor supervivencia. [4] Los registros

internacionales de trasplante muestran que la leucemia mieloide aguda (LMA) es actualmente la indicación más común para trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas. [7]

En gran medida, la compatibilidad HLA es sumamente importante para el TCMH alogénico, dado que implica la transfusión de un sistema hematopoyético nuevo, incluido un sistema inmunológico extraño. Los HLA comprenden genes del complejo mayor de histocompatibilidad (MCH), encargados de regular la expresión de moléculas. Los antígenos HLA mayores para la respuesta inmune son HLA-A, -B, -C, -DR, -DP y -DQ, aunque también existen una variedad de antígenos HLA menores que generalmente no son tipificados. Las células T del donante son parte clave del injerto, ya que proporcionan inmunidad celular mientras se da la reconstitución inmune y media el importante efecto *injerto versus tumor* en pacientes trasplantados por malignidad, que consiste en atacar a las células tumorales. La falta de coincidencia de HLA también aumenta el riesgo del efecto *injerto contra hospedero*, en el que las células T del donante confunden al nuevo huésped como no propio. Además, la falta de coincidencia de HLA también provoca rechazo del injerto, que consiste en rechazo inmune de las células donadas mediado por las hospederas. [8]

Ahora bien, la probabilidad de tener un hermano biológico HLA-idéntico es del 25 %, así como, del 50 % que sea haploidéntico (compatibilidad parcial, generalmente de 50 %) y del 25 % que no sea compatible del todo. Por lo tanto, en el mundo, existen otros tipos de donantes, como lo son el donante no emparentado/relacionado idéntico, las células madre de cordón umbilical y el HLA-haploidéntico; cada uno con sus características particulares. La probabilidad de encontrar un donante compatible no relacionado en el mundo ronda desde 30-70 %, dependiendo de la frecuencia del genotipo de HLA en los registros de donadores y la etnia del paciente. En cuanto al donante haploidéntico, la gran mayoría de los pacientes tiene un donador de este tipo disponible, esto permite una ventaja de acceso inmediato a este donante, aspecto importante en leucemias agudas, dado el tiempo y costo que implica la búsqueda de un donante no relacionado. Hasta hace varios años, el uso de estos donantes implicaba un mayor riesgo de enfermedad injerto contra hospedero (EICH) y rechazo del injerto, a menos que injerto estuviese depletado de células T. Sin embargo, la administración de ciclofosfamida (CY) postrasplante en los días +3 y +4, después de la infusión de células madre no manipuladas de un donador haploidéntico, ha resultado en mejores resultados, con disminución en la incidencia de EICH agudo y crónico. [8]

Con el fin que el trasplante de células madre hematopoyéticas sea exitoso, es necesario, que el injerto de células donadas tenga suficiente espacio para proliferar y diferenciarse. Por esta razón, se deben erradicar o suprimir el crecimiento de las células madre del huésped del nicho en la médula ósea, para que las células donadas se injerten adecuadamente. Incluso, es vital también inmunocomprometer a los receptores de TCMH, para evitar el rechazo de injerto por parte del sistema inmune del huésped. El papel del régimen de acondicionamiento previo al trasplante radica en eliminar el sistema inmune del huésped y la enfermedad maligna subyacente al mínimo; permitiendo que las células del donante se instalen en el microambiente de la médula ósea y así disminuir el riesgo de rechazo del injerto, además que se ejerza el efecto *injerto versus tumor*. [4]

Existen diversos tipos de acondicionamiento, pero en general se acuñan los siguientes tipos: mieloablato (MAC), no mieloablato (NMA) y de intensidad reducida (RIC). Los regímenes de acondicionamiento utilizados tienen variedad de intensidad y toxicidad. [2]

El acondicionamiento mieloablato implica un tratamiento intenso a altas dosis de uno o varios agentes combinados que erradican las células hospederas e inducen aplasia trilineal, de larga duración. Esta estrategia incluye irradiación corporal total (ICT) y/o agentes alquilantes a dosis que no permitirán una recuperación hematológica autóloga, resultando en pancitopenia profunda tras días desde la administración. La pancitopenia puede ser fatal y comprometer la vida, a menos que se restaure la hematopoyesis con infusión de células madre hematopoyéticas. El acondicionamiento mieloablato provee un injerto rápido de las células donadas, pero también dada su mielotoxicidad implica importante morbilidad y mortalidad. Los tejidos que contienen células en proliferación, como lo son las gónadas, folículos pilosos, mucosa oral y tracto gastrointestinal, son los más susceptibles. [4][2] En efecto, el refinamiento de los regímenes de acondicionamiento estándar ha conllevado a una reducción de la mortalidad no relacionada a recaída/mortalidad relacionada a trasplante. [1] Los regímenes de acondicionamiento juegan un papel relevante y su elección está influenciada por factores tales como la edad del paciente, el riesgo de enfermedad, el estado funcional y el estado de remisión en el momento del trasplante. [7]

En cuanto a los acondicionamientos no mieloablativos (NMA) se definen como un régimen que causa mínimas citopenias, toxicidad temprana baja y no requieren soporte con células madre hematopoyéticas. Sin embargo, estos regímenes, inmunocomprometen al grado que tras administrar células madre hematopoyéticas, estas pueden injertarse con al menos quimerismo mixto de donador/receptor. La eliminación final de la hematopoyesis del huésped se alcanza con efecto *injerto versus hematopoyesis* y efecto *injerto versus tumor* de las células donadoras, lo que resulta eventualmente en un quimerismo completo del donador. [4]

Por su parte, los regímenes de acondicionamiento de intensidad reducida (RIC) no cumplen los criterios para régimen MAC o no mieloablato. [7] Estos protocolos se basan en la idea prevenir la alta toxicidad y mortalidad asociada con los regímenes mieloablativos en pacientes con edad avanzada o comorbilidades relevantes, pero brindando suficiente mieloablación para prevenir rechazo del injerto. Ahora bien, la meta del régimen RIC no es erradicar la enfermedad maligna ni la hematopoyesis del huésped por completo, sino controlar lo suficiente la enfermedad subyacente por medio de terapia citotóxica, seguida por efectos inmunomediados de las células donadoras. [4]

En el Cuadro 1 se observa un cuadro resumen de los principales regímenes de acondicionamiento utilizados en el TCMH alogénico, existen muchos más, sin embargo, se listan los más comunes. [4] En la Figura 1 se colocan varios regímenes, según intensidad, toxicidad y efecto *injerto versus tumor*. [1]

CUADRO 1. REGÍMENES DE ACONDICIONAMIENTO MÁS FRECUENTEMENTE UTILIZADOS EN VARIOS CENTROS DE TCMH EN TODO EL MUNDO. ELABORACIÓN PROPIA BASADA EN [4]

Intensidad	Regimen
Mieloablativos	CY/ICT
	BU/CY
	FLU/BU4
Intensidad reducida	FLU/MEL
	FLU/BU2
	FLU/CY
No mieloablativos	FLU/ICT
	ILT/ATG
	ICT dosis baja

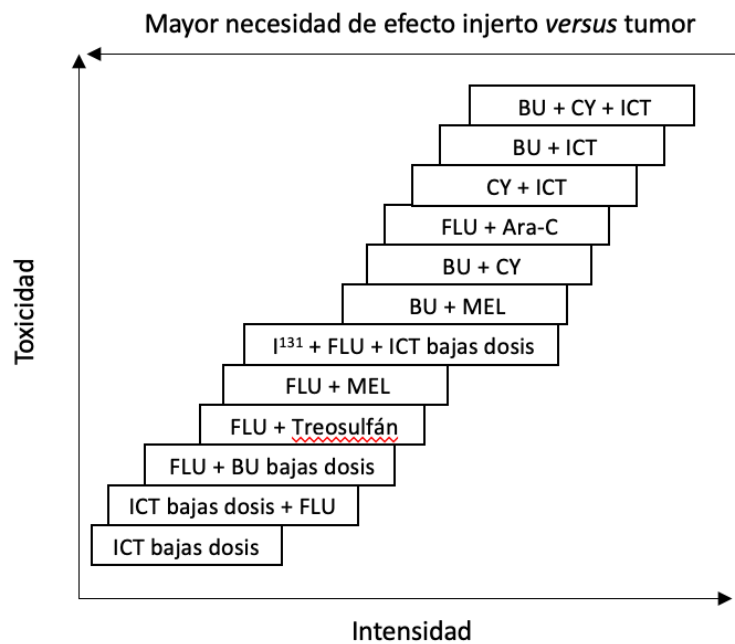


FIGURA 2. REGÍMENES DE ACONDICIONAMIENTO PARA TCMH SEGÚN INTENSIDAD. ELABORACIÓN PROPIA BASADA EN [1]

ICT: irradiación corporal total, FLU: fludarabina, BU: busulfán, MEL: melfalán, CY: ciclofosfamida, Ara-C: citarabina

Actualmente, no hay criterios estándar para elegir cuál protocolo de acondicionamiento utilizar en el TCMH alogénico. Debido a la escasez de estudios clínicos aleatorizados que realicen comparaciones directas, evaluar la eficacia de varios regímenes de acondicionamiento es difícil. Por lo tanto, se recomienda antes de realizar una elección de acondicionamiento para un paciente, considerar comorbilidades relevantes, estado de la enfermedad, edad del paciente, riesgo de rechazo y riesgo de recaída. En muchas enfermedades, los acondicionamientos MAC, alcanzan un mayor control de la malignidad subyacente, pero con el riesgo de mayor toxicidad y mortalidad relacionada al trasplante. [4]

La intensidad de la dosis de acondicionamiento está altamente relacionada con el pronóstico tras el trasplante de células madre. Una mayor intensidad de la dosis se asocia con un menor riesgo de recaída, pero también con una mayor mortalidad no relacionada a recaída. El pronóstico general está determinado por el efecto neto de estos efectos opuestos, por la edad del paciente, las comorbilidades y el estado de la enfermedad en el momento del trasplante. [5]

En suma, la mortalidad a 1 año es aproximadamente, de 18 % con RIC y 30 % con MAC. En contraste, los protocolos RIC, se han asociado con mayor riesgo de recaída, especialmente, en pacientes con enfermedad en estadios avanzados. Una herramienta útil que se puede evaluar previo a trasplante es el cálculo del índice de comorbilidad específico para trasplante de células madre hematopoyéticas. A propósito, este es un puntaje validado y confiable que predice la mortalidad no relacionada a recaída de realizar el TCMH y permite seleccionar la intensidad de acondicionamiento. No obstante, la recaída continúa siendo la mayor causa de mortalidad después de trasplante. [4] La mortalidad no relacionada a recaída, término más amplio y preferido que mortalidad relacionada a trasplante está dada por las muertes ocurridas posterior al trasplante, sin evidencia de recaída ni progresión, dada ya sea por toxicidad, infecciones, enfermedad injerto contra hospedero (EICH). Generalmente, se reporta como temprana a los 100 días posterior al trasplante y tardía a 1 año posterior al mismo. [3]

El régimen de acondicionamiento también puede incidir en el riesgo de enfermedad injerto contra hospedero (EICH). La EICH aguda forma parte de las principales causas de mortalidad temprana y la EICH crónica es la causa más relevante de morbilidad tardía no relacionada con recaída posterior a TCMH alogénico. La fisiopatología de la EICH aguda se ha atribuido a un proceso que comprende el daño tisular inicial causado por el régimen de acondicionamiento, al mismo tiempo, conduce a la activación de las células presentadoras de antígenos del huésped mediante patrones moleculares asociados a patógenos (PAMPs) y patrones moleculares asociados a daño (DAMPs), así como a la activación y proliferación de linfocitos T del donante. Finalmente, el daño citotóxico y la liberación de citocinas inflamatorias como la interleucina-1 (IL-1) y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF α), producen necrosis tisular. Por su parte, la fisiopatología de la EICH crónica se caracteriza, principalmente, por un deterioro de los mecanismos de inmunotolerancia que afecta a la inmunidad innata y adaptativa. [3] De esta manera, la terapia de acondicionamiento, secundaria al daño tisular, provoca la expansión los linfocitos T del donante y su ataque a órganos diana (preferentemente el intestino), esto

conduce a una EICH aguda o crónica. Por ende, se ha evaluado la influencia de los regímenes MAC y NMA, y se ha observado una incidencia significativamente mayor de EICH aguda de grados 2 a 4 en pacientes que reciben terapias de acondicionamiento MAC. Además, la incidencia acumulada de EICH crónica es 40 % mayor en pacientes que reciben acondicionamiento MAC en comparación con NMA. [4]

Regímenes mieloablativos

La irradiación corporal total ha sido la modalidad terapéutica principal para trasplante alogénico en pacientes con malignidades hematológicas. Se ha mantenido su uso durante las últimas décadas, debido a sus excelentes propiedades inmunosupresoras, actividad contra variedad de enfermedades malignas, incluidas algunas refractarias a quimioterapia, con penetración a sitios santuario como el sistema nervioso central y con poca toxicidad no hematológica. Generalmente, se administra la ICT fraccionada de 12 a 14 Gy durante 3 a 4 días, combinado con ciclofosfamida (CY) a dosis de 120 mg/kg durante 2 días (CY/ICT). [4] Aunque también existen variaciones de las dosis de ICT y aunque la mayoría de las veces se suele combinar con ciclofosfamida también se combinaría con otros quimioterapéuticos, como busulfán y etopósido. Cabe destacar que ha sido difícil evaluar si una combinación es superior a otra. El régimen mieloablativo estándar, con más pacientes y un seguimiento más prolongado, sigue siendo CY/ICT. La secuencia u orden entre quimioterapia e ICT no impacta los resultados. [7]

Debido a que se han documentado casos de neumonitis intersticial fatales después de irradiación corporal total en pacientes quienes ya habían recibido previamente radioterapia local, se han explorado regímenes de acondicionamiento sin ICT. Los principales factores que limitan el uso de ICT son la edad, el uso previo de radioterapia, las comorbilidades y los problemas logísticos para su aplicación. Por su parte, la incidencia de enfermedad injerto contra hospedero (EICH) también es mayor con altas dosis de ICT dado a toxicidad orgánica directa y posiblemente por una regulación positiva indirecta como respuesta de las células T del donante. Los regímenes de quimioterapia también evitan las secuelas a largo plazo de la ICT; incluyendo cataratas, problemas de crecimiento/desarrollo en niños y malignidades secundarias como por ejemplo mielodisplasia. [7]

El busulfán (BU) es un agente alquilante con propiedades mieloablativas profundas y con actividad marcada en contra de una variedad de malignidades. Un régimen con busulfán a dosis de 3.2 mg/kg por 4 días combinado con ciclofosfamida (CY) a dosis de 120 mg/kg (BU/CY), ha sido ampliamente utilizado para el tratamiento de enfermedades malignas y no malignas, seguido por TCMH alogénico. Las dosis altas de busulfán a su vez, también se han asociado con neumonitis intersticial, síndrome de obstrucción hepática sinusoidal y aumento del riesgo crónico de EICH. [1] Existen dos preparaciones de busulfán, oral e intravenoso, este último con mejor biodisponibilidad y aclaramiento. La monitorización de niveles terapéuticos es factible en la mayoría de los pacientes adultos. [7]

Asimismo, hay pocos estudios que comparen regímenes de acondicionamiento con solo quimioterapia *versus* los que se basan en ICT. Algunos estudios han mostrado equivalencia de BU/CY frente a CY/ICT y otros, superioridad de CY/ICT en cuanto a menor riesgo de recaída. [4] A saber, un estudio fase 3, aleatorizado, multicéntrico, realizado en China, desde 2016 a 2020, comparó el régimen de acondicionamiento BU/CY *versus* CY/ICT para pacientes adultos con leucemia aguda linfoblástica B (LLA-B) en primera remisión completa sometidos a un TCMH alogénico. El *endpoint* primario del estudio fue supervivencia global a 2 años y fue de 76.6 % en el grupo de BU/CY y 79.4 % en el grupo de CY/ICT, indicando no inferioridad del régimen BU/CY, sin diferencia en toxicidad, ni EICH; aunque, los resultados no fueron estadísticamente significativos. [9]

Por su parte, un estudio retrospectivo de la Sociedad Europea para el Trasplante de Médula Ósea (EBMT) comparó los resultados de pacientes con leucemia mieloide aguda (LMA) en primera o segunda remisión tras un alo-TCMH de donantes hermanos sometidos a acondicionamiento BU/CY o CY/ICT. La tasa de injerto fue del 98 % y del 99 % tras BU/CY y CY/ICT, respectivamente. La EICH aguda grado 2 a 4 fue significativamente menor en el grupo BU/CY que en el grupo CY/ICT ($P = 0,001$). De igual forma, la EICH crónica fue significativamente menor en el grupo BU/CY que en el grupo CY/ICT ($p = 0,003$). La incidencia acumulada de mortalidad no relacionada con recaída a los 2 años fue del 12 ± 1 % en el grupo BU/CY y del 15 ± 2 % en el grupo CY/ICT ($p = 0,14$) y la incidencia de recaída a los 2 años fue del 26 ± 3 % en el grupo BU/CY y del 21 ± 1 % en el grupo CY/ICT ($p = 0,012$). [7] Diversos estudios han mostrado mayor riesgo de enfermedad veno-oclusiva (VOD) con el régimen BU/CY vs CY/ICT. [5]

Asimismo, se han analizado los efectos tardíos de estos regímenes en un seguimiento a largo plazo de cuatro ensayos aleatorizados, los cuales comparaban BU/CY con CY/ICT en LMA. La incidencia acumulada de cataratas a 7 años fue del 12,3 % y del 12,4 % ($p = 0,82$) y la necrosis avascular fue del 6 % y del 7 % para BU/CY frente a CY/ICT, respectivamente. Se observó un mayor riesgo de cataratas tras CY/ICT y de alopecia con el acondicionamiento BU/CY. Las neoplasias malignas secundarias representan hasta un 5-10 % de las muertes tardías. [7] Aun más, un número considerable de estudios ha demostrado la equivalencia de BU/CY y CY/ICT para el alo-TCMH en la LMA y, recientemente, también en la LLA, aunque la mayoría de los centros aún utilizan regímenes MAC basado en el ICT como el acondicionamiento preferido para la LLA en pacientes jóvenes sin comorbilidades. [3]

Además, los regímenes mieloablativos también se han modificado con toxicidad reducida (RTC), lo cual es distintivo de esquemas RIC, pero aun siendo regímenes considerados mieloablativos. Estos esquemas son basados en fludarabina y dosis de agentes alquilantes mieloablativos. Dichos protocolos se diseñaron para permitir una administración más segura de terapias a dosis intensivas. En ese sentido, la seguridad de los regímenes de RTC ha permitido a varios grupos explorar terapias que mantienen el efecto antileucémico y previenen las recaídas. El NMA/RIC es inferior cuando se administra en enfermedad avanzada, debido al alto riesgo de

recaída. Los regímenes RTC pueden ser más eficaces en este contexto, pero mejor tolerados por pacientes que no son candidatos para el acondicionamiento mieloablativo usual. [5] [10]

A su vez, el busulfán se ha combinado con otros agentes quimioterapéuticos. Un estudio, de un solo centro, retrospectivo, realizado en la Clínica de Cleveland, desde 2008 hasta 2017, comparó el régimen BU/CY y BU/FLU (fludarabina) para pacientes con LMA y neoplasia mielodisplásica (NMD) a los cuales se les realizó un trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas. Los pacientes quienes recibieron BU/CY tuvieron una sobrevida global mayor, con una tasa de recaída similar y los pacientes con BU4/FLU tuvieron injerto de neutrófilos y plaquetas más rápido, con una estancia hospitalaria más corta. Por otro lado, no hubo diferencias significativas en cuanto calidad de vida, ni mucositis. En aquellos pacientes no candidatos a BU/CY, BU4/FLU es una alternativa viable. [11] Un estudio aleatorizado reciente en pacientes con LMA de 45 a 65 años, en el cual se comparó BU/CY con FLU/BU4, demostró que la combinación de FLU/BU redujo significativamente la mortalidad no relacionada a recaída. En este ensayo aleatorizado, fase 3, los pacientes fueron asignados aleatoriamente 1:1 para recibir BU/CY (n=125) o BU/FLU (n=127). La mortalidad no relacionada con recaída al año fue del 17,2 % en el grupo de BU/CY y del 7,9 % en el grupo de FLU/BU (p = 0,026). Los efectos secundarios grado 3 o superiores notificados con mayor frecuencia fueron eventos gastrointestinales en el 23 % de pacientes del grupo con BU/CY y en el 1 % de pacientes del grupo con FLU/BU. Las tasas de infección fueron del 17 % en el grupo BU/CY y del 10 % en el grupo FLU/BU. A su vez, el comentario editorial de este estudio sugirió que siempre que sea posible, FLU/BU debería ser el régimen de acondicionamiento de elección para pacientes con LMA sometidos a trasplante de células madre hematopoyéticas de un hermano compatible o de un donante no emparentado, en pacientes de 45 a 65 años. [7]

Sin embargo, el BU/CY sigue siendo el régimen más estudiado y con más alto grado de remisión en pacientes *fit* y jóvenes. Un estudio fase III, aleatorizado, comparó dosis mieloablativas de BU/CY con BU4/FLU en pacientes más jóvenes; esto con BU (3,2 mg/kg al día × 4 días) más CY (60 mg/kg al día × 2 días) vs BU (misma dosis y pauta) más FLU (30 mg/m² al día × 5 días). La mortalidad no relacionada a recaída fue similar en ambos grupos, pero el grupo BU/CY presentó mejor sobrevida global y sobrevida libre de eventos a los 2 años (67,4 % frente a 41,4 %; p = 0,014) y supervivencia libre de recaída (60,7 % frente a 36,0 %; p=0,014), respectivamente. Estos resultados indicaron que el BU/CY podría ser mejor en adultos más jóvenes que son elegibles para la terapia de acondicionamiento mieloablativa. [7]

Regímenes no mieloablativos

Aproximadamente, un 60 % de los pacientes con nuevo diagnóstico de LMA tienen edad avanzada, en ese caso, es difícil ofrecer un acondicionamiento mieloablativo previo a trasplante. En pacientes mayores, el uso de regímenes de quimioterapia de acondicionamiento mieloablativa

provocaría una alta mortalidad relacionada con el trasplante de aproximadamente el 20 % a los 100 días y el 40 % a los 3 años. [12]

El desarrollo de acondicionamientos no mieloablativos ha permitido y facilitado la realización de trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas en población con mayor edad. Los regímenes NMA y RIC son bien tolerados y logran una remisión a largo plazo en pacientes mayores con LMA y comorbilidades médicas. [7] Estos regímenes preservan el efecto *injerto vs tumor*, pero reduce la mortalidad relacionada a trasplante. De hecho, los regímenes NMA y RIC, en comparación con los regímenes mieloablativos, se basan más en ese efecto y menos en la destrucción de las células leucémicas mediada por la quimioterapia. [12] [13]

Paralelamente, dosis bajas de ICT de 2 Gy en el día de la infusión de las células madre, se ha convertido en un régimen no mieloablativo bien establecido. El régimen estándar no mieloablativo basado en ICT, es ICT 2 Gy en combinación con FLU y puede adoptarse para pacientes mayores (mayores de 45 años o pacientes quienes no son aptos para recibir ICT de dosis completa). Estas dosis bajas de ICT se han combinado con fludarabina (FLU) a una dosis de 90 mg/m² por 3 días, como parte de estos regímenes (FLU/ICT). Otra opción implementada por el grupo *Stanford* combina la irradiación linfóide total (ILT) de 9-12 Gy en 11 días junto con globulina antitímocítica (ATG) por 5 días (ILT/ATG), con el fin de facilitar la presencia de células *natural killer*/T que suprimen la EICH, pero retienen el efecto *injerto versus tumor*, aunque el efecto anti-tumor es menor en los regímenes no mieloablativos. [4]

Así mismo, un grupo de *St. Louis* ha explorado el acondicionamiento basado en ICT de baja dosis. Un estudio de veintisiete pacientes con buen riesgo desde el punto de vista de idoneidad para trasplante (LMA en primera remisión y leucemia mieloide crónica en fase crónica) y cincuenta y tres pacientes con riesgo pobre para trasplante, se sometieron a alo-TCMH con ICT de baja dosis (550 cGy) y CY para valorar sus resultados. La mortalidad relacionada con trasplante a los 2 años en los grupos de buen riesgo y pobre riesgo fue del 7 % y del 19 %, respectivamente. La supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia global a los 3 años en el grupo de buen riesgo fueron del 77 % y del 85 %, respectivamente y en el grupo de pobre riesgo fueron del 34 % y del 36 %, respectivamente. Actualmente se considera que la ICT de 2 Gy es un régimen subóptimo para la LMA y expone al paciente a un alto riesgo de recaída; sin embargo, es adecuado para pacientes de edad avanzada y con comorbilidades. [7]

En fin, la fludarabina ha sido uno de los componentes clave de los regímenes RIC/NMA, generalmente asociada a un agente alquilante, como busulfán, melfalán o tiotepa. El primer acondicionamiento NMA publicado, incluye fludarabina, ATG y busulfán IV a dosis bajas (8 mg/kg). Este régimen fue muy bien tolerado y tras una mediana de seguimiento de 8 meses, 85 % estaban vivos y 81 % estaban libres de enfermedad. La probabilidad calculada de supervivencia libre de enfermedad a los 14 meses fue del 77,5 %. [7]

Regímenes de intensidad reducida (RIC)

Los acondicionamientos con RIC confieren una disminución de la mortalidad general, pero a expensas de un mayor riesgo de recaída. [12] [14] [15] La fludarabina tiene un efecto sinérgico con otros agentes alquilantes, es bien tolerada y es la base de varios regímenes RIC. El grupo francés ha utilizado ampliamente fludarabina (dosis total de 150-180 mg/m²) con BU IV a 8 mg/kg (el llamado régimen FLU/BU2) y ATG para la profilaxis de la EICH con resultados bastante prometedores. [7]

Otro régimen de intensidad reducida comúnmente utilizado consiste en combinar fludarabina (FLU) a una dosis de 125-150 mg/m² administrada por 5 días, en combinación con melfalán (MEL) a una dosis de 100-140 mg/m² por 2 días (FLU/MEL), mostrando eficacia en pacientes con leucemia mieloide aguda (LMA) y neoplasias mielodisplásicas (NMD). Se han reportado regímenes que combinan fludarabina con busulfán (FLU/BU2) y ATG en pacientes tanto con malignidades hematológicas, como también con desórdenes genéticos. Por otro lado, el régimen FLAMSA consiste en una citoreducción secuencial con FLU, citarabina y amsacrina, seguido por 3 días de descanso y luego ICT 4 Gy, ATG y CY; el cual ha alcanzado resultados promisorios en paciente con LMA y NMD de alto riesgo. [4] [7] Durante los últimos años, una gran variedad de nuevos agentes alquilantes se ha introducido dentro de los RIC, como treosulfán a altas dosis, clofarabina o tiotepa, con el fin de mejorar los resultados de los pacientes, reduciendo las tasas de recaída en individuos con enfermedad en estadio avanzado antes del trasplante de células madre hematopoyéticas. Estos últimos forman parte de esquemas de baja toxicidad, con propiedad anti-leucémica comparable a regímenes mieloablativos convencionales. [16] [17] [18]

Hay pocos estudios que comparan directamente acondicionamiento RIC vs MAC. Por ejemplo, el ensayo aleatorizado de fase 3 BMT-CTN 0901 comparó los resultados según la intensidad del acondicionamiento, RIC frente a MAC en pacientes con neoplasia mielodisplásica (NMD) o LMA. La recaída a los 18 meses fue, significativamente, mayor en los pacientes que recibieron RIC en los subgrupos de LMA (50 % frente a 16,5 %; P<0,01) y NMD (37 % frente a 3,7 %) en comparación con el grupo MAC. Esto se tradujo en una sobrevida libre de recaída significativamente mayor para los pacientes del grupo MAC (68,8 % frente a 47,3 %; P<0,01). [7]

Otro ensayo prospectivo, abierto y aleatorizado de fase 3, comparó un régimen de acondicionamiento RIC basado en FLU con un régimen estándar MAC con CY/ICT en pacientes con LMA en su primera remisión. La incidencia de mortalidad no relacionada a recaída no difirió entre los grupos RIC y MAC, con una incidencia acumulada a los 3 años del 13 % y el 18 %, respectivamente. A los 3 años, la incidencia acumulada de recaída fue del 28 % y el 26 %, respectivamente; la sobrevida libre de enfermedad fue del 58 % y el 56 %, respectivamente, mientras tanto, la SG fue del 61 % y el 58 %, respectivamente. La mucositis oral grado 3-4 fue menos frecuente en el grupo acondicionado con RIC que en el grupo MAC estándar. La frecuencia de otros efectos secundarios, como la enfermedad de EICH y el aumento de las concentraciones de bilirrubina y creatinina, no difirió significativamente entre los grupos. A saber, en una revisión sistemática y un metaanálisis de ensayos MAC y RIC, con 5563 pacientes con LMA, el grupo RIC

presentó, significativamente, menos EICH aguda de grado 2-4, pero una sobrevida global y una supervivencia libre de eventos comparables. Las recaídas fueron mayores en el grupo RIC (OR: 1,41; IC del 95 %: 1,24-1,59; P <0,00001) y la mortalidad no relacionada con recaída no mostró diferencias significativas entre ambos grupos (OR: 0,99; IC del 95 %: 0,87-1,13; P = 0,85). [7]

Es difícil extraer conclusiones definitivas sobre el papel de los regímenes RIC frente a MAC en la LMA, debido a que numerosas variables intervienen e influyen en el pronóstico. Es evidente que los regímenes MAC ofrecen mejor control de la enfermedad y mejor supervivencia libre de enfermedad en pacientes más jóvenes. Es razonable afirmar que la elección del régimen RIC o MAC dependerá de la edad del paciente, las comorbilidades, la fase de la enfermedad, el tipo de donante y la profilaxis de la EICH. [7] Diversos estudios han demostrado que el pronóstico tras esquemas RIC depende en gran medida del estado de la enfermedad en el momento del trasplante, teniendo un pronóstico, significativamente, mejor en pacientes con primera remisión completa (CR1) que en pacientes con enfermedad activa. [5]

A su vez, el acondicionamiento RIC también se asocia con complicaciones a largo plazo. En un análisis retrospectivo de 4269 pacientes con LMA, NMD y linfoma, sometidos a alo-TCMH con RIC, se observó un mayor riesgo de cáncer oral (labio, amígdala, orofaringe), hueso, tejidos blandos, vulva y melanoma, siendo la edad (4-50 años) el único factor de riesgo independiente para cánceres sólidos (HR: 3,02, P <0,001) en pacientes con LMA y NMD. El riesgo de neoplasias malignas secundarias no se reduce con el acondicionamiento RIC y es de por vida. Así como el hipogonadismo y la infertilidad siguen siendo un problema clínico importante después del trasplante RIC o MAC y se debe asesorar a todos los pacientes en edad reproductiva. [7]

Sumado con lo anterior, un estudio israelí, comparó resultados de regímenes MAC, RIC y RTC, en 360 pacientes con LMA y NMD quienes recibieron un trasplante alogénico HLA idéntico, relacionado y no emparentado durante un período de 10 años. En suma, los pacientes se definieron como pacientes con enfermedad en fase temprana (n=137), intermedia (n= 80) o avanzada (n = 143) según los criterios del CIBMTR (Centro de Investigación Internacional sobre Trasplantes de Sangre y Médula Ósea). La mediana de seguimiento fue de 4 años. El resultado dependió del estado de la enfermedad en el momento del trasplante de células madre. En los pacientes con enfermedad temprana, las tasas de sobrevida fueron del 47 %, 48 % y 55 %, respectivamente; observándose en este grupo, una tendencia no significativa hacia un mejor pronóstico con RTC. En pacientes con enfermedad avanzada, la sobrevida tras uso de RIC fue baja (solo el 10 %) y, significativamente, mayor para el MAC y el RTC (33 % y 32 %, respectivamente). En el subgrupo de pacientes con NMD y LMA secundaria (n= 177), el pronóstico fue mejor con el RTC (48 % de supervivencia, en comparación con el 36 % y el 31 % tras un protocolo MAC y RIC, respectivamente). Esto se debió, principalmente, a una mayor mortalidad no relacionada a recaída o relacionada a trasplante con el acondicionamiento MAC y a una mayor tasa de recaída en el grupo RIC. Al analizar solo a pacientes con LMA en estado avanzado, previamente tratados, (93 pacientes con enfermedad primaria refractaria o recidivante refractaria), la sobrevida global fue del 33 %, 19 % y 6 % tras el MAC, el RTC y la RIC, respectivamente. Por lo tanto, RTC y MAC se

asocian con resultados generales similares, pero MAC aun puede ser más eficaz en el control de la leucemia activa o quimiorrefractaria. [5]

Sin embargo, el régimen óptimo de acondicionamiento para trasplante aún está por determinar. En un estudio publicado en la revista *Blood* se analizó, comparativamente, resultados con varios regímenes comunes sin ICT en pacientes con LMA en remisión o NMD. Se utilizaron datos reportados en el Centro para la Investigación Internacional de Trasplante de Sangre y Médula Ósea (CIBMTR), que incluyen a 2000 receptores de trasplante en Estados Unidos, comparando los resultados del con regímenes individuales comunes tanto MAC, como RIC, en lugar de la comparación global entre regímenes de alta y baja intensidad. Los hallazgos de este análisis retrospectivo identificaron a BU/CY, FLU/BU4 y FLU/MEL, como los regímenes óptimos con sobrevida libre de progresión comparable. Así pues, los datos del presente análisis retrospectivo sugieren que los regímenes de alta intensidad, como BU/CY y FLU/BU4, son aceptables para pacientes con bajo índice de comorbilidad (HCT-IC) y buen estado funcional, independientemente de su edad. [6]

En comparación con BU/CY, el riesgo de recaída fue mayor con los regímenes FLU/BU4 + ATG y FLU/BU2 con o sin ATG, pero no con los regímenes FLU/MEL con o sin ATG. No se observaron diferencias significativas en el riesgo de mortalidad general entre los regímenes MAC o RIC en comparación con BU/CY. Sin embargo, sí se observaron diferencias entre los regímenes RIC, con un mayor riesgo de mortalidad con FLU/BU2 + ATG en comparación con FLU/MEL. Por lo tanto, la diferencia significativa en la sobrevida general entre los regímenes FLU/MEL y FLU/BU2/ATG, se explicó por una recaída sustancialmente mayor observada con este último el régimen, que no se vio compensada por una menor EICH. La ausencia de una diferencia significativa en la sobrevida general entre los otros regímenes se atribuye a un menor riesgo de recaída, compensado por un mayor riesgo de EICH. Es deseable confirmar, respectivamente, la eficacia del régimen FLU/MEL en comparación con BU/CY y FLU/BU4 antes de adoptar ampliamente FLU/MEL en pacientes más jóvenes y en buena forma física. [6]

Si bien el régimen de acondicionamiento es un factor importante para mejorar los resultados tras un trasplante de células madre hematopoyéticas, hay otros factores que afectan la sobrevida libre de enfermedad, como por ejemplo, el estado funcional deficiente, la mayor edad del donante, disparidad de HLA y mala citogenética; por lo cual, es solo un factor importante, dentro de varios por considerar, en el proceso de preparación previo a trasplante. [5] En esta misma línea, la probabilidad de recaída no solo se ve afectada por el régimen de acondicionamiento, sino también por el diagnóstico, índice de riesgo de enfermedad, HCT-IC y tipo de donante. [6]

Realidad nacional

En Costa Rica el régimen utilizado para el trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas HLA idéntico es el MEL/CY (combina melfalán con ciclofosfamida), basado en el régimen BU/CY; utilizando melfalán en lugar de busulfán, pues no está disponible la preparación intravenosa de este último en el país a nivel de lista oficial de medicamentos. El protocolo se aplica con una dosis única de 140 mg/m² de melfalán y 60 mg/kg de ciclofosfamida por 2 días. Sin embargo, el protocolo MEL/CY no está descrito en la literatura como un régimen de acondicionamiento de uso rutinario para estos casos. A su vez, la dosis de 140 mg/m² se considera como una dosis mieloablativa limítrofe. [6] Por esta razón, surge la importancia de evaluar los resultados obtenidos con el mismo.

El busulfán es un agente alquilante que forma parte de los alquil-alcano sulfonatos y se metaboliza por conjugación con glutatión. En el pasado fue utilizado para el tratamiento de la leucemia mieloide crónica. [5] [19] Este no puede ser administrado como un solo agente en el acondicionamiento para TCMH, dada su toxicidad limitada a linfocitos maduros. [20] Otra limitación de su uso en este contexto, era que antiguamente, solo había disponibilidad de su formulación oral, resultando en variabilidad sustancial en los niveles plasmáticos entre pacientes, esto contribuyó desde el punto de vista de farmacocinética, a presentar toxicidad y respuesta variable en pacientes con la misma dosis basada en superficie corporal total. Los niveles bajos de busulfán se asociaron con rechazo del injerto y niveles altos a toxicidad con enfermedad veno-oclusiva. Basado en esto, alcanzar los niveles estables se ha logrado exitosamente en el contexto de altas dosis. Cuando la formulación intravenosa empezó a estar disponible, se demostró menos variabilidad individual según datos de farmacocinética obtenidos y además menor toxicidad hepática con dicha formulación. Desde entonces el régimen mieloablativo sin ICT más utilizado es el BU/CY, que consiste en altas dosis de busulfán (12.8 mg/kg intravenoso en 4 dosis) y ciclofosfamida (120 mg/kg en dos dosis), el cual se ha utilizado ampliamente en TCMH alogénico para leucemias agudas, NMD y enfermedades mieloproliferativas, en el resto del mundo. [1] [3]

Por otro lado, el melfalán es otro agente alquilante, este forma parte de las mostazas nitrogenadas. Su uso se ha dado principalmente en el mieloma múltiple. [19] Este fármaco se ha combinado exitosamente, en el contexto tanto de TCMH autólogo y alogénico. El melfalán se ha utilizado como un solo agente o en combinación con ICT para pacientes con mieloma múltiple y en regímenes como BEAM (carmustina, etopósido, citarabina y melfalán) en linfomas en el contexto de trasplante autólogo. Así como también, el grupo del MD Anderson, en varios reportes, ha utilizado análogos de purinas como la fludarabina o cladribine, junto con diferentes dosis de melfalán en pacientes con LMA y NMD de alto riesgo requiriendo un trasplante alogénico de células madre con un régimen RIC. [1] En población pediátrica también se han descrito combinaciones de melfalán con tiotepa con resultados comparables a regímenes MAC. [21]

El busulfán es una droga muy potente desde el punto de vista de intensidad o potencia mieloablativa e inmunosupresora, es decir, produce una ablación profunda de la medula ósea. El melfalán, a su vez, también es mieloablativo, pero menos intensivo con respecto al busulfán en

el contexto alogénico. Desde el punto de vista farmacocinético el busulfán tiene una variabilidad farmacocinética que requiere monitorización para optimizar exposición y toxicidad. Por su lado, el melfalán tiene una farmacocinética más predecible y generalmente no requiere monitorización farmacocinética rutinaria. Ambos fármacos difieren su perfil de toxicidad. El busulfán tiene como principales riesgos la enfermedad veno-oclusiva (VOD), la toxicidad pulmonar y la neurotoxicidad (atravesando la barrera hematoencefálica), esta última, razón por la que requiere profilaxis anticonvulsivante. El melfalán por su lado suele producir mucositis severa, toxicidad gastrointestinal y mielosupresión profunda, con una penetrancia limitada a sistema nervioso central. [3]

Además, existen algunos estudios que comparan regímenes de combinaciones de fludarabina con melfalán y con busulfán en trasplante alogénico en regímenes RIC. Un estudio retrospectivo de CIBMTR de 1413 paciente publicado en la revista *Blood* comparó los regímenes RIC más comúnmente usados, basados en melfalán vs busulfán y mostró resultados comparables. En conclusión, en comparación con FLU/BU2 (dosis 6.4 mg/kg en 2 dosis), el régimen FLU/MEL mostró una sobrevida global y una sobrevida libre de enfermedad a largo plazo ligeramente superiores, así como una menor tasa de recaída. Se evidenció una sobrevida global más baja en los primeros 3 meses después del trasplante en gran medida a una mayor mortalidad relacionada con trasplante temprana. La elección de FLU/MEL sobre FLU/BU2 sigue siendo una decisión individualizada basada en el riesgo y el beneficio de un paciente con LMA sometido a un trasplante. [22] Existen otros estudios que compararon el uso de estos dos regímenes y que muestran resultados similares. [23] Los grupos que compararon estos regímenes, no realizan una aclaración en específica que las diferencias se deban a diferencias farmacológicas de estos alquilantes.

También, se han descrito también combinaciones con ambos alquilantes. Esto se plantea dado que se ha descrito un posible efecto sinérgico entre los agentes doblemente alquilantes y los análogos de purina para la LMA en estudios clínicos, además de la base de su mecanismo de acción. A su vez, es posible que las células de LMA no desarrollen resistencia a estos fármacos, ya que podrían no haberse utilizado en la inducción y consolidación. Un estudio prospectivo, japonés, de 188 pacientes, publicado por la Sociedad Europea de Trasplante de Sangre y Médula Ósea (EBMT), comparó el impacto de FLU/BU4/MEL (combinación de 180 mg/kg de fludarabina, 12.8 mg/kg de busulfán intravenoso y 80 mg/m² de melfalán), en comparación con regímenes MAC clásicos y mostró que la sobrevida global a cinco años tras el TCMH alogénico fue significativamente mayor en el grupo FLU/BU4/MEL que en el grupo MAC clásico (un 44,6 % vs 23,6 % respectivamente; p=0,002). La razón de riesgo (HR) de FLU/BU4/MEL en comparación con MAC clásico fueron de 0.64 (IC del 95 %: 0.42-0.96; p = 0,031) para la recaída a los 5 años, 0.68 (IC del 95 %: 0.35-1.31; p = 0,250) para la mortalidad no relacionada a recaída a los 5 años, 2.36 (IC del 95 %: 1.50-3.72; p < 0,001) para la EICH aguda de grado 2-4, 2.73 (2.32-5.66, P = 0,007) para la EICH aguda de grado 3-4 y 0.76 (0,35-1,66, P = 0,490) para la EICH crónica extensa. [24]

Asimismo, un estudio retrospectivo, pequeño de 25 paciente realizado en Brasil analizó los resultados de la asociación de busulfán y melfalán (BU/MEL), siendo el régimen más utilizado en un centro de dicho país, con el fin de disminuir la incidencia de hematuria asociada a ciclofosfamida. La tasa de sobrevida global fue de alrededor del 47 %. En cuanto a efectos adversos, la mayoría de los pacientes presentaron mucositis grave e infección por citomegalovirus. [25]

Las combinaciones descritas en la literatura son las anteriormente mencionadas, sin embargo, no están descritos resultados de combinación de melfalán con ciclofosfamida como un régimen mieloablatoivo utilizado en TCMH alogénico en estudios clínicos. El presente estudio pretende describir los resultados de esta combinación, dado es la utilizada en nuestro medio.

Recolección y análisis de datos

La recolección de los datos pertinentes para la realización de este estudio se realizó por medio de consulta de los expedientes clínicos de pacientes sometidos a TCMH alogénicos, HLA idénticos en el Hospital San Juan de Dios en el periodo mencionado. Los mismos fueron consultados por medio de la herramienta EDUS de la Caja Costarricense del Seguro Social.

Se realizó una hoja de recolección de datos con las siguientes variables dependientes e independientes.

Variables dependientes:

A y B) Sobrevida global y sobrevida libre de progresión:

- Fecha de trasplante de células madre hematopoyéticas
- Fecha de muerte por cualquier causa
- Última fecha de conocido vivo/seguimiento
- Registro de recaída o progresión documentada
- Primera fecha de recaída o progresión documentada
- Última fecha de evaluación de la enfermedad

C) Complicaciones:

- EICH (se especifica si es agudo/crónico y su grado, ya sea 1, 2, 3 o 4)
- Infecciones (especificado en texto libre)
- Daño orgánico (especificado en texto libre, por ejemplo hepático, renal, pulmonar, cardíaco)

Variables independientes:

- Edad al momento del trasplante de células madre hematopoyéticas (número entero)
- Sexo (femenino o masculino)
- Comorbilidades (especificadas en texto libre)
- Diagnóstico primario (especificado en texto libre)
- Estado de la enfermedad al momento del trasplante de células madre hematopoyéticas (primera remisión, segunda remisión, enfermedad medible residual positiva)
- Profilaxis EICH (especificado en texto libre)

La hoja de recolección de datos fue llenada con los pacientes incluidos por medio de una codificación alfa-numérica con las siguientes siglas: TCMH-AAAA-NN (correspondiendo AAAA al año del trasplante y NN al consecutivo numérico del paciente), esto con el fin de preservar la confidencialidad de estos.

Por otra parte, el análisis estadístico utilizó herramientas de estadística descriptiva y exploratoria, así como también se realizaron estimaciones de Kaplan-Meier para las medidas estimadas de supervivencia global y libre de enfermedad. El porcentaje de muertes, de recaída y las complicaciones postrasplantes, se expresan como proporciones. En el caso de mortalidad y recaída también se evaluó la incidencia acumulada en el tiempo. Los resultados obtenidos se muestran en tablas, gráficos y el programa estadístico utilizado fue *R/Rstudio*.

Resultados

Para cumplir con los objetivos del estudio, se recopiló información de una muestra de 20 pacientes quienes cumplieron con los criterios de inclusión establecidos en el diseño del estudio. Si bien los resultados principales se asocian con la sobrevida, recaída y complicaciones de los pacientes con el acondicionamiento MEL/CY, en esta sección también se analiza el perfil epidemiológico-clínico de los pacientes, el diagnóstico primario por el cual se trasplantaron y algunas interrelaciones entre variables de interés.

Perfil clínico de los pacientes

Como primer punto y con el objetivo de brindar una perspectiva de los pacientes analizados en este estudio, se inicia con la descripción del perfil de los pacientes. Entre las variables registradas para los pacientes se tiene la distribución de las personas por su sexo. Al respecto, la Figura 2 muestra que el 55 % de los pacientes corresponde a personas de sexo masculino, mientras tanto, el restante 45 % corresponde a personas del sexo femenino.

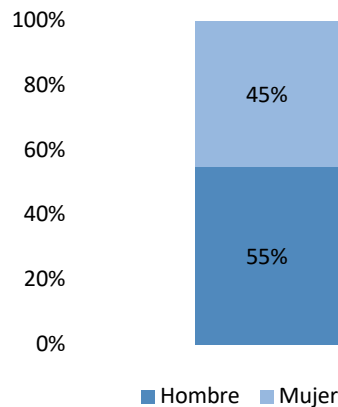


FIGURA 2. DISTRIBUCIÓN DE LA MUESTRA SEGÚN SEXO.

Así mismo, el Cuadro 2 contiene la información relacionada con la edad de los pacientes. Se destaca que la muestra registra casos con edades entre los 16 y 60 años, con una mediana de edad de 34 años aproximadamente. Si se hace énfasis en la distribución por grupos decenales, se observa que el 70 % de los pacientes tiene edades menores a los 45 años, mostrándose un agrupamiento en el rango de edad entre los 25 y 34 años como se muestra en la Figura 3.

CUADRO 2. DISTRIBUCIÓN DE LA MUESTRA SEGÚN GRUPO DE EDAD.

Grupo de edad	Frecuencia	Frec. %
De 15 a 24	2	10 %
De 25 a 34	9	45 %
De 35 a 44	3	15 %
De 45 a 54	4	20 %
De 55 a 64	2	10 %
Total	20	100 %

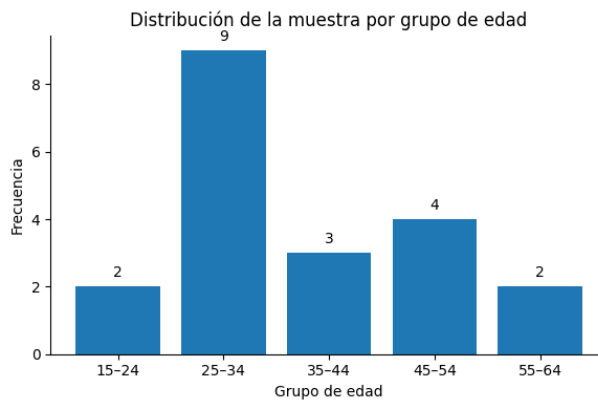


FIGURA 3. DISTRIBUCIÓN DE LA MUESTRA SEGÚN GRUPO DE EDAD.

Por otra parte, la Figura 4 muestra la frecuencia de pacientes quienes asocian comorbilidades al momento del trasplante. Es importante destacar que el 45 % de los pacientes del estudio presentó al menos una comorbilidad registrada en su expediente.

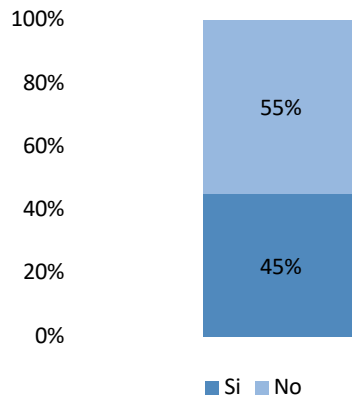


FIGURA 4. PRESENCIA DE COMORBILIDADES PRESENTES EN LOS PACIENTES DEL ESTUDIO.

Entre las comorbilidades más frecuentes se encuentran la diabetes mellitus, seguida de la dislipidemia y la hipertensión arterial (ver Figura 5).

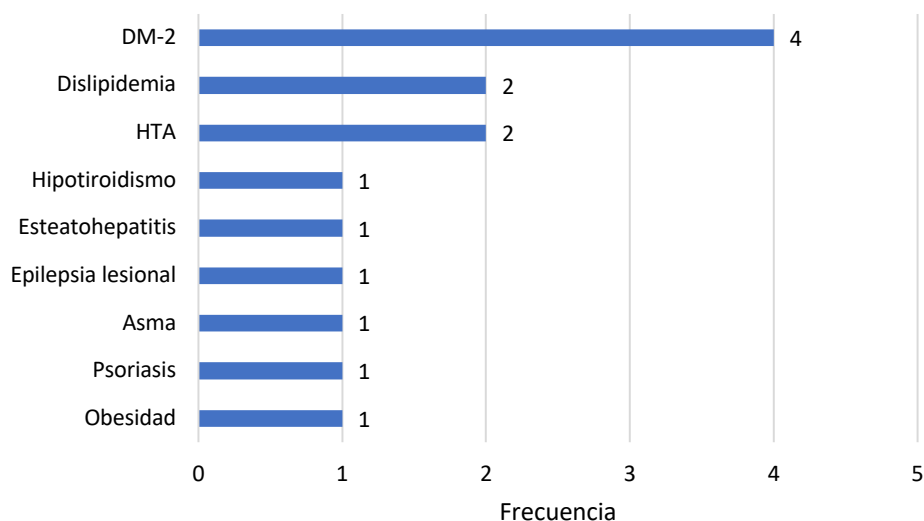


FIGURA 5. PRINCIPALES COMORBILIDADES PRESENTES EN LOS PACIENTES DEL ESTUDIO.

Diagnóstico primario de los pacientes

Al analizar el diagnóstico primario por el cual se realizó el trasplante de células madre hematopoyéticas en este estudio, se encuentra que del total de 20 pacientes un 35 % es diagnosticado con leucemia mieloide aguda (LMA), un 25 % de los pacientes presenta un diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda (LLA) y un 15 % fue diagnosticado con neoplasia mielodisplásica (NMD) de alto riesgo. El porcentaje restante es diagnosticado con otras enfermedades como mostrado en Cuadro 3 y Figura 6.

CUADRO 3. DIAGNÓSTICO PRIMARIO DE LOS PACIENTES DEL ESTUDIO.

Diagnóstico Primario	Frecuencia	Frec. %
AA severa	1	5 %
LLA	5	25 %
Linfoma linfoblástico T asociado a FIP1L1-PDGFRA	1	5 %
Linfoma no Hodgkin T/NK nasal	1	5 %
LMA	7	35 %
LPA alto riesgo	1	5 %
NMD alto riesgo	3	15 %
Mielofibrosis primaria - riesgo intermedio alto	1	5 %
Total	20	100 %

Diagnóstico primario de los pacientes

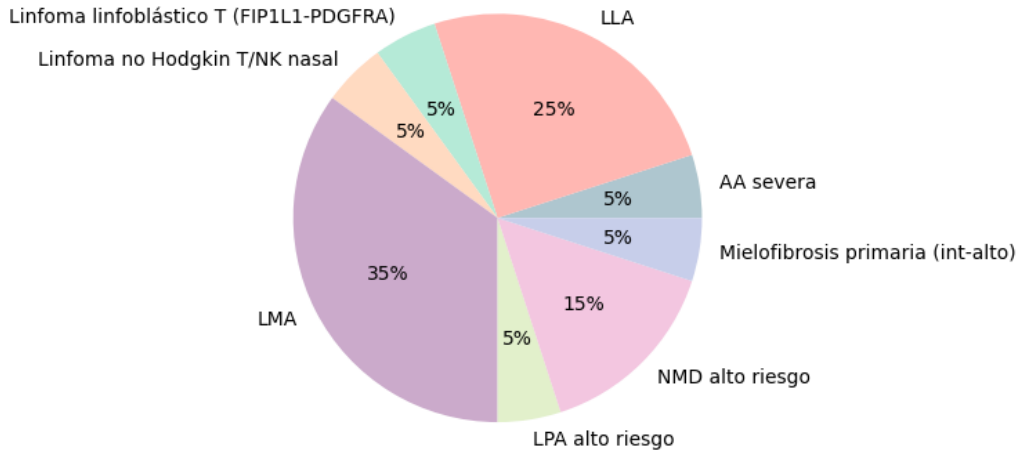


FIGURA 6. DIAGNÓSTICO PRIMARIO DE LOS PACIENTES DEL ESTUDIO.

Por su parte, el Cuadro 4 muestra el estado de la enfermedad al momento de realizar el TCMH. Es importante destacar que el 80 % de los pacientes se encontraba con enfermedad en primera remisión (CR1) incluida la enfermedad medible residual (EMR) y en segunda remisión (CR2). Mientras que solo un 10 % se encontraba en tercera remisión (CR3). También, el porcentaje designado como no aplica corresponde a los pacientes con anemia aplásica y mielofibrosis primaria.

CUADRO 4. ESTADO DE LA ENFERMEDAD DE LOS PACIENTES DEL ESTUDIO AL MOMENTO DEL TCMH.

Estado de la Enfermedad	Frecuencia	Frec. %
No aplica	2	10 %
CR1	8	40 %
CR1 con EMR+	1	5 %
CR2	7	35 %
CR3	2	10 %
Total	20	100 %

Análisis de la sobrevida y recaída

Para profundizar en el análisis de la sobrevida y el estudio de la recaída de los pacientes luego del TCMH, se evaluó en primera instancia la proporción de pacientes quienes fallecieron durante el estudio (Figura 7) y la proporción de pacientes que sufrieron una recaída de su enfermedad. En el primer caso, se observó que un 40 % de los pacientes fue identificado como fallecidos en los registros utilizados para el estudio. Respecto a los pacientes fallecidos, se destaca que solo 2 casos correspondieron a fallecimientos durante los primeros 100 días del tratamiento (ver Figura 8) y el restante de los fallecidos posterior a estos 100 días. Los 2 pacientes con muertes tempranas presentaron infecciones severas y EICH agudo grado 3-4 como causa de muerte. El restante 30 % de muertes (correspondiente a 6 pacientes) ocurrió después de 100 días. De estos, cuatro fallecieron secundario a recaída de su enfermedad y los otros dos pacientes mueren secundario a EICH crónica severa confirmada histológicamente.

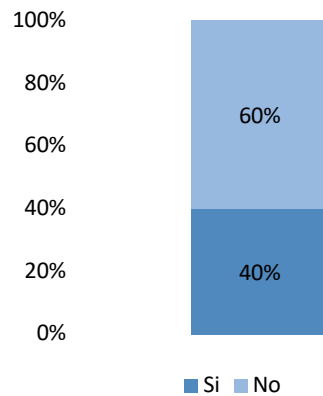


FIGURA 7. PROPORCIÓN DE PACIENTES FALLECIDOS.

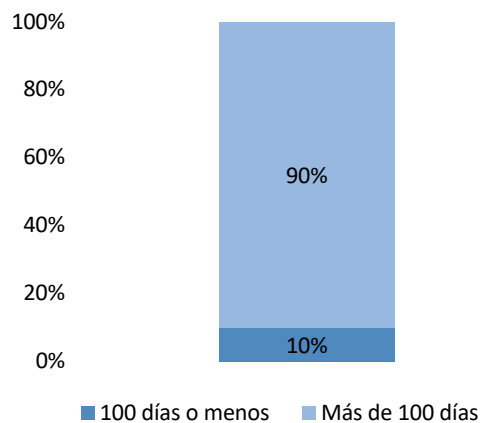


FIGURA 8. PROPORCIÓN DE PACIENTES FALLECIDOS EN 100 DÍAS O MENOS.

A continuación, en la Figura 9, se muestra una curva que muestra la proporción de mortalidad en el tiempo, conocida como incidencia acumulada de mortalidad y se detalla el porcentaje de esta a los 100 días, 12 meses y 24 meses en el cuadro 5.

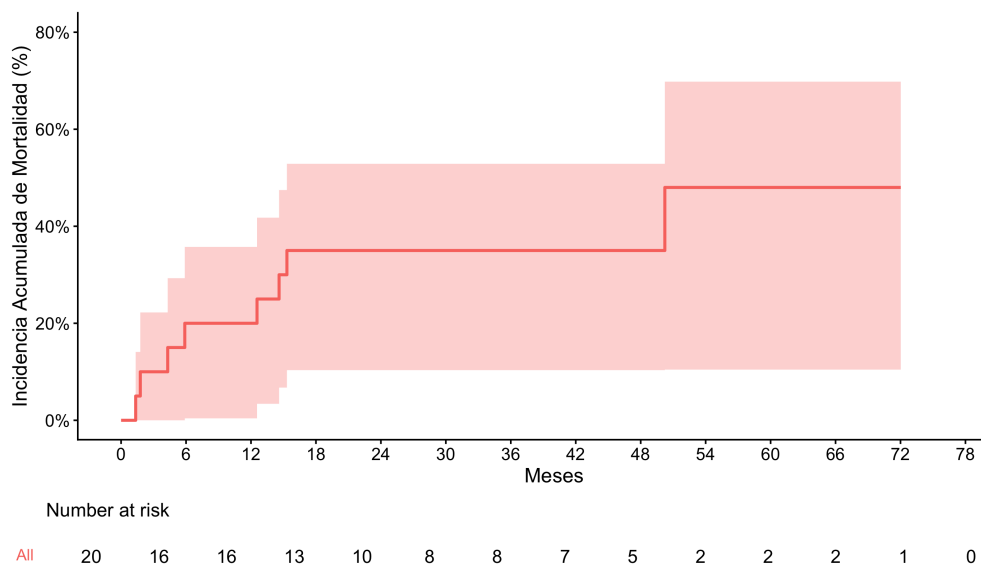


FIGURA 9. INCIDENCIA ACUMULADA DE MORTALIDAD EN EL ESTUDIO.

CUADRO 5. INCIDENCIA ACUMULADA DE MORTALIDAD EN EL TIEMPO.

Tiempo	Incidencia acumulada de mortalidad
100 días	10,00 %
12 meses	20,00 %
24 meses	35,00 %

En cuanto al análisis de mortalidad por edad, se observa que los grupos con mayor mortalidad fueron los encontrados en los intervalos de 55-64 años y de 15-24 años. Estas tasas se calcularon con respecto al total de su respectivo grupo, como se detalla en el Cuadro 6 y se representa en la Figura 10. De los pacientes mayores, uno falleció debido a EICH aguda y shock séptico y el otro a recaída.

CUADRO 6. MORTALIDAD POR GRUPOS DE EDAD

Grupo edad	Total	Muertes	Mortalidad (%)
15-24	2	1	50 %
25-34	9	3	33 %
35-44	3	1	33 %
45-54	4	1	25 %
55-64	2	2	100 %

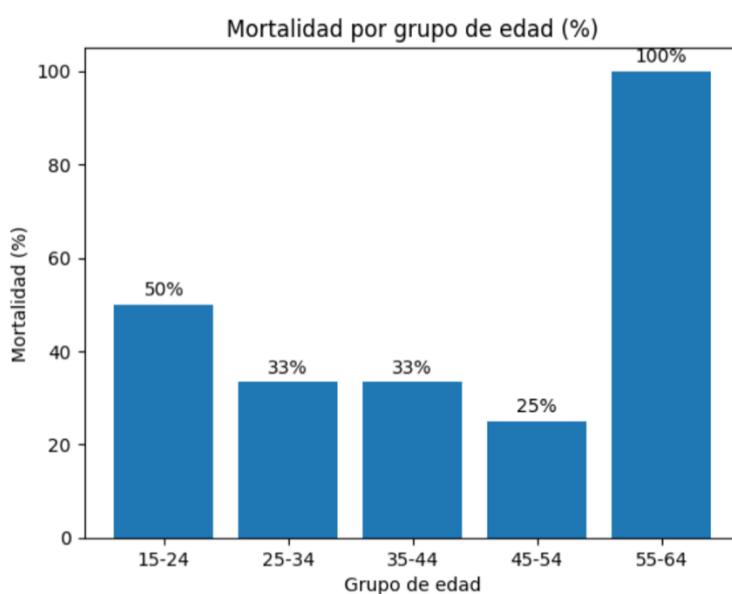


FIGURA 10. MORTALIDAD POR GRUPOS DE EDAD.

Por su parte, tal como se muestra en la Figura 11, la proporción de la recaída posterior al trasplante correspondió a un 20 % de los pacientes. De los 4 pacientes que recayeron todos tenían un buen estado funcional. Dos pacientes tenían como diagnóstico hematológico LLA de alto riesgo (al momento del TCMH uno de ellos estaba en CR1 con EMR positiva y otro en CR2), uno LMA de riesgo adverso en CR3 al momento del trasplante y el otro paciente portaba LMA de riesgo intermedio en CR1 al momento del trasplante.

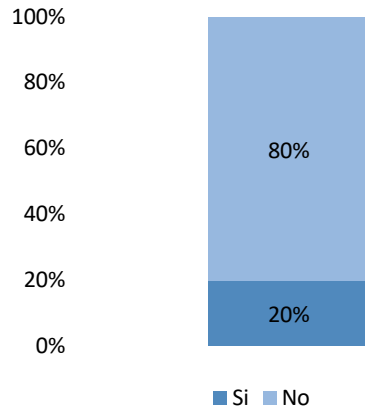


FIGURA 11. PROPORCIÓN DE RECAÍDA EN LOS PACIENTES DEL ESTUDIO.

A continuación, en la Figura 12, se muestra una curva que muestra la proporción de recaída en el tiempo, conocida como incidencia acumulada de recaída y se detalla el porcentaje de esta a los 12 meses y 24 meses en el cuadro 7.

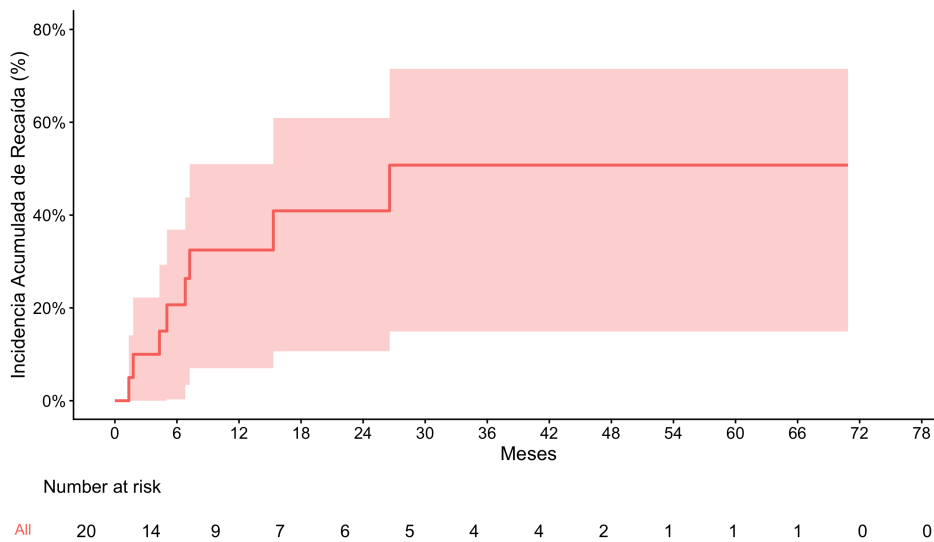


FIGURA 12. INCIDENCIA ACUMULADA DE RECAÍDA EN EL ESTUDIO.

CUADRO 7. INCIDENCIA ACUMULADA DE RECAÍDA EN EL TIEMPO.

Tiempo	Incidencia acumulada de recaída
12 meses	32,47 %
24 meses	40,91 %

En cuanto al tiempo de sobrevida global medido en meses, es importante resaltar que para el caso de los pacientes quienes no fallecieron, se utiliza la fecha del último seguimiento para estimar la sobrevida máxima. Al respecto, el Cuadro 8 muestra que en general el mínimo de sobrevida global fue de 1.35 meses y el máximo de 72.02 meses. Asimismo, la mediana de seguimiento de estudio para la sobrevida global corresponde a 24.57 meses.

CUADRO 8. PRINCIPALES ESTADÍSTICAS DESCRIPTIVAS DE LA SOBREVIDA GLOBAL EN MESES SEGÚN FALLECIMIENTO DE LOS PACIENTES DEL ESTUDIO.

Estadística	Fallecido		Total
	No	Si	
Frecuencia	12,00	8,00	20,00
Mínimo	19,72	1,35	1,35
Promedio	41,32	13,25	30,09
Mediana	43,28	9,22	24,57
Máximo	72,02	50,23	72,02
Desviación Estándar	18,22	15,95	22,02

En la Figura 13 se presenta la estimación de la curva de sobrevida global de los pacientes luego de haber recibido el TCMH en el grupo estudiado, utilizando un estimador tipo Kaplan-Meier. La representación gráfica de la curva indica en el eje y, la probabilidad de supervivencia acumulada en un tiempo específico de seguimiento (eje x). Para este ejercicio, se supone que la totalidad de pacientes en el estudio sobreviven como máximo hasta la última fecha de seguimiento registrada para el tratamiento, trabajando con una observación máxima de 72 meses aproximadamente. En ese sentido, la estimación Kaplan-Meier muestra que la probabilidad de sobrevida global disminuye con el tiempo. El Cuadro 9 muestra que la probabilidad estimada de la sobrevida global a los 24 meses (mediana de seguimiento del estudio) con un intervalo de confianza del 95, es del **65 %**.

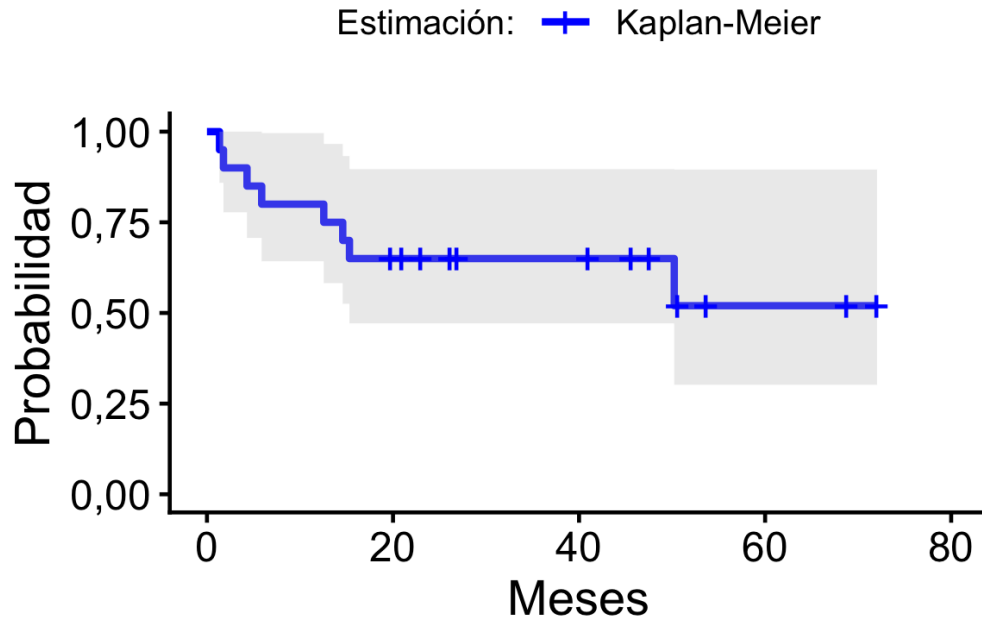


FIGURA 13. ESTIMACIÓN DE LA CURVA DE SOBREVIDA GLOBAL DE LOS PACIENTES DEL ESTUDIO.

CUADRO 9. ESTIMACIONES DE LA SOBREVIDA GLOBAL EN MESES DE LOS PACIENTES DEL ESTUDIO.

Sobrevida en meses	Probabilidad de Sobrevida	Intervalo de Confianza del 95 %	
		Lím. Inferior	Lím. Superior
1,35	95,00 %	85,91 %	100,00 %
1,78	90,00 %	77,77 %	100,00 %
4,31	85,00 %	70,71 %	100,00 %
5,88	80,00 %	64,26 %	99,60 %
12,56	75,00 %	58,23 %	96,59 %
14,60	70,00 %	52,54 %	93,26 %
De 15,32 a 47,53	65,00 %	47,12 %	89,66 %
De 50,23 a 72,02	52,00 %	30,19 %	89,55 %

En cuanto al tiempo de sobrevida libre de progresión, el Cuadro 10 muestra que en general el tiempo mínimo de sobrevida libre de progresión fue de 1.35 meses y el máximo de 70.87 meses, con una mediana de sobrevida libre de progresión correspondiente a 11.60 meses.

CUADRO 10. PRINCIPALES ESTADÍSTICAS DESCRIPTIVAS DE LA SOBREVIDA LIBRE DE PROGRESIÓN EN MESES SEGÚN FALLECIMIENTO DE LOS PACIENTES DEL ESTUDIO.

Estadística	Fallecido		Total
	No	Si	
Frecuencia	12,00	8,00	20,00
Mínimo	4,37	1,35	1,35
Promedio	26,80	8,55	19,50
Mediana	18,39	5,92	11,60
Máximo	70,87	26,56	70,87
Desviación Estándar	21,87	8,48	19,68

En la Figura 14 se presenta la estimación de una curva de supervivencia para el tiempo libre de progresión de la enfermedad en meses luego de haber recibido el TCMH en el grupo estudiado, utilizando también un estimador tipo Kaplan-Meier. La representación gráfica de la curva indica en el eje y, la probabilidad de que un paciente curse sin progresión de su enfermedad en un tiempo específico de seguimiento (eje x). El Cuadro 11 muestra las probabilidades estimadas de la supervivencia libre de progresión con un intervalo de confianza del 95 %, en donde la supervivencia libre de progresión estimada a la mediana de seguimiento es de aproximadamente **59 %**.

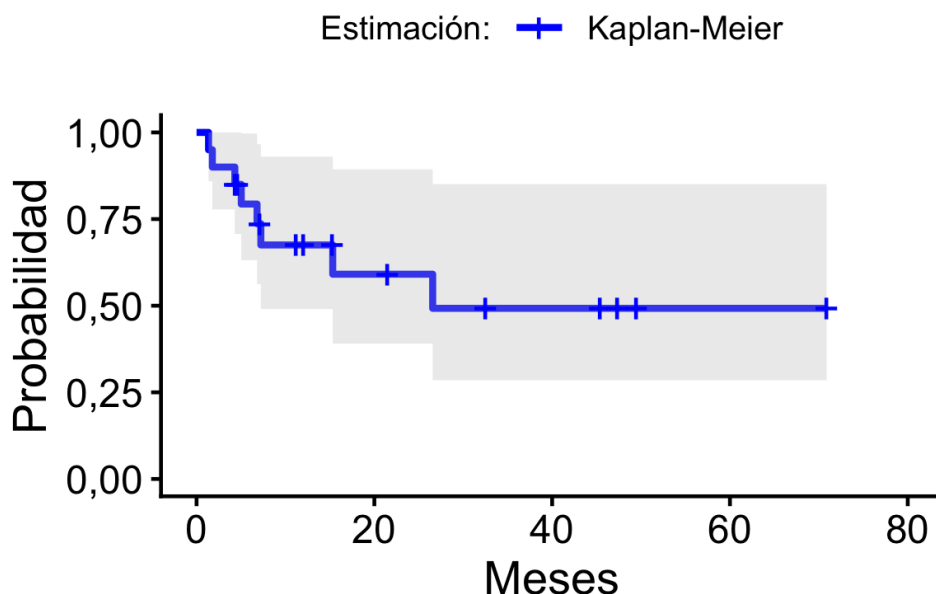


FIGURA 14. ESTIMACIÓN DE LA CURVA DE SOBREVIDA LIBRE DE PROGRESIÓN DE LOS PACIENTES DEL ESTUDIO.

CUADRO 11. ESTIMACIONES DE LA SOBREVIDA LIBRE DE PROGRESIÓN EN MESES DE LOS PACIENTES DEL ESTUDIO.

Sobrevida en meses	Probabilidad de Sobrevida	Intervalo de Confianza del 95 %	
		Lím. Inferior	Lím. Superior
1,78	90,00 %	77,77 %	100,00 %
De 4,31 a 4,64	85,00 %	70,71 %	100,00 %
5,03	79,33 %	63,13 %	99,69 %
6,80	73,67 %	56,19 %	96,57 %
7,10	73,67 %	56,19 %	96,57 %
De 7,23 a 15,29	67,53 %	49,04 %	92,99 %
De 14,32 a 21,50	59,09 %	39,08 %	89,35 %
De 26,56 a 70,87	49,24 %	28,50 %	85,08 %

Complicaciones asociadas

Adicionalmente, también un objetivo de interés fue la evaluación de la presencia de complicaciones clínicas en los pacientes del estudio. En primera instancia, se evaluó la presencia de enfermedad injerto contra hospedero (EICH). En la Figura 15 se muestra que un 70 % de los pacientes sufren de dicha complicación. De la muestra total (20 pacientes), un 60 % de los pacientes presentó EICH agudo y un 30 % presentó EICH crónico como se muestra en la Figura 16. Es importante destacar que estas dos modalidades se pueden observar en un mismo paciente. De manera complementaria, el Cuadro 12 contiene las características de los casos que presentaron EICH, relacionadas con la afección aguda o crónica según su severidad.

Además, es importante mencionar que el 100 % de los pacientes recibió profilaxis contra EICH con metotrexato intravenoso y ciclosporina vía oral. Solamente tres pacientes recibieron tratamiento con ruxolitinib por medio de donación, debido al limitado acceso a este fármaco de forma rápida para esta indicación clínica.

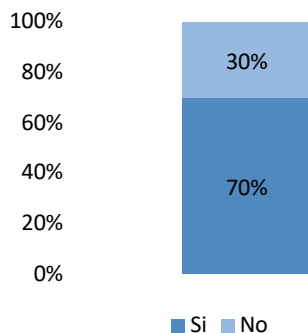


FIGURA 15. PRESENCIA DE ENFERMEDAD INJERTO CONTRA HOSPEDERO (EICH) EN EL ESTUDIO.

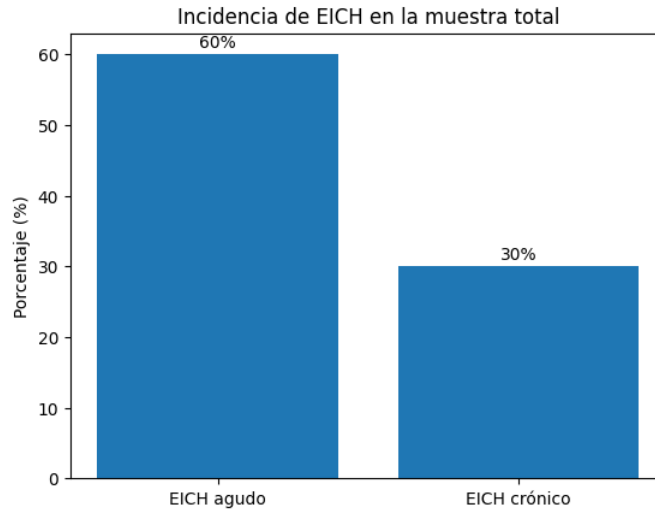


FIGURA 16. INCIDENCIA DE ENFERMEDAD INJERTO CONTRA HOSPEDERO (EICH) AGUDO Y CRÓNICO EN EL ESTUDIO.

CUADRO 12. CARACTERÍSTICAS DE LA ENFERMEDAD INJERTO CONTRA HOSPEDERO (EICH) EN LOS PACIENTES DEL ESTUDIO.

Afección Aguda	Frecuencia	Frec.%
Agudo G1 o G2	8	40 %
Agudo G3 o G4	4	20 %
Total	20	60 %

Afección Crónica	Frecuencia	Frec.%
Crónico Leve	1	5 %
Crónico Moderado	3	15 %
Crónico Severo	2	10 %
Total	20	30 %

Además, la Figura 17 muestra cuales son los sitios de mayor afectación en la EICH en general en el estudio. Se observa que especialmente se presenta en la piel, sistema gastrointestinal, hígado y pulmón.

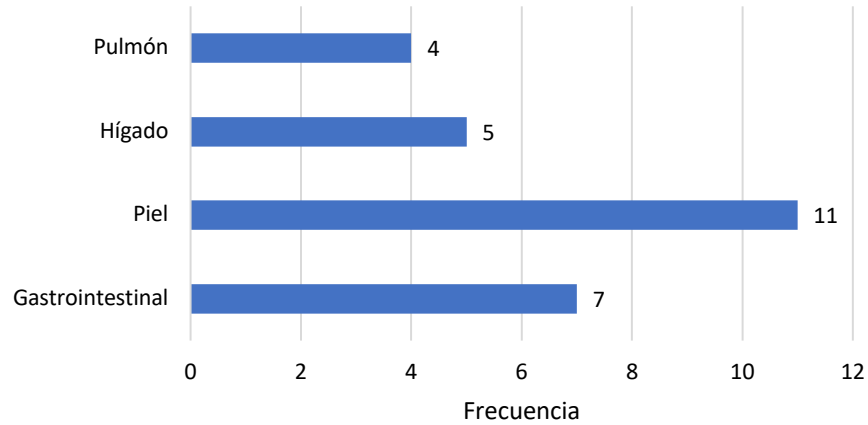


FIGURA 17. SITIOS DONDE SE PRESENTA LA ENFERMEDAD INJERTO CONTRA HOSPEDERO (EICH) EN GENERAL EN LOS PACIENTES DEL ESTUDIO.

Por otra parte, se evaluó la presencia de infecciones tempranas (antes de los 100 días) en los pacientes del presente estudio. El Cuadro 13 muestra cuales fueron las infecciones más frecuentes. Al respecto, del total de pacientes del estudio un 21 % presentó fiebre y neutropenia sin foco o aislamiento microbiológico; seguido de los casos de bacteriemia por bacilos gram negativos, enfermedad diarreica aguda (EDA) por *C. difficile* y de casos de infección asociada con catéter venoso central (CVC) por *S. epidermidis*, entre otros casos.

CUADRO 13. FRECUENCIA DE TIPOS DE INFECCIÓN TEMPRANA EN LOS PACIENTES DEL ESTUDIO.

Infección	Frecuencia	Frec. %
Fiebre en contexto de neutropenia (sin foco)	5	21 %
Bacteriemia por bacilos gram negativos	5	21 %
EDA por <i>C. difficile</i>	4	17 %
Infección asociada con CVC por <i>S. epidermidis</i>	3	13 %
Reactivación de CMV (Infección clínicamente significativa)	2	8 %
Probable infección fúngica invasiva	2	8 %
Otitis media crónica reagudizada	1	4 %
Celulitis vulvar no complicada	1	4 %
Blefaritis	1	4 %
Total	24	100 %

Finalmente, se evaluó la incidencia de daño orgánico distinto de tracto gastrointestinal en los pacientes del estudio (Figura 18). Esto debido a que el 100 % reportó afección de tracto digestivo (incluyendo mucositis, náuseas, vómitos o diarrea de etiología no infecciosa). De esos un 60 % cursó con toxicidad gastrointestinal grado 1-2 y un 40 % con toxicidad grado 3-4. Para establecer la presencia toxicidad en otros sitios, se recopiló información sobre los demás órganos afectados.

Un 20 % de los pacientes de la muestra total sufrió daño en otros órganos y se encontró afección en pulmón (1 caso con toxicidad grado 3), riñón (2 casos, uno con toxicidad grado 2 y otro grado 4) e hígado (3 casos, con toxicidad grado 2, 3 y 4 cada uno). Cabe mencionar que la severidad de las respectivas toxicidades se reporta o clasifica según la CTCAE (Escala de Grados de Efectos Adversos) versión 5 del NCI (Instituto Nacional del Cáncer). Porcentualmente, el daño renal representó el 10 % de los casos, hepático el 15 % y pulmonar el 5 % de la muestra. El daño renal se debió en un caso a causa farmacológica secundario a la ciclosporina y en el otro caso a sepsis. El daño hepático se asoció a EICH en la mayoría de los casos, pero también a falla multiorgánica por sepsis en uno de los pacientes. Por su parte el daño pulmonar observado fue secundario a EICH crónica severa.

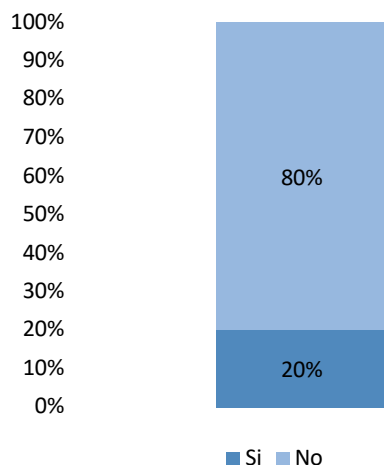


FIGURA 18. PROPORCIÓN DE DAÑO ORGÁNICO (DISTINTO DE TRACTO GASTROINTESTINAL) EN EL ESTUDIO.

En síntesis, el régimen MEL/CY, mostró en este estudio una sobrevida global y libre de progresión estimada a los 24 meses de seguimiento del 65 % y 59 %, respectivamente, con una mortalidad temprana no relacionada a recaída del 10 %, una tasa de recaída del 20 % y una frecuencia de EICH en general del 70 %. Por su parte, la literatura describe la SG en algunos estudios para BU/CY y CY/ICT ronda 76 % y 79 % respectivamente, con mortalidad relacionada a trasplante de un 12-15 % y una proporción de recaída cercana al 20 %, como fue mencionado previamente. [11] [9]

Discusión

La muestra de este estudio está dada por 20 pacientes, lo cual se considera un número de muestra pequeño. Esto se debe a que los trasplantes alogénicos de células madre hematopoyéticas HLA idénticos en Costa Rica son en un 100 % de donadores emparentados/relacionados y la probabilidad de encontrar un hermano HLA compatible es generalmente del 25 %. [8] Es decir, existe una baja probabilidad de encontrar un pariente HLA idéntico. En Costa Rica, más del 70 % de los trasplantes de células madre hematopoyéticas alogénicos son haploidéticos y solo la minoría son HLA idénticos relacionados, pues no se tiene acceso libre a bancos de donadores HLA idénticos no relacionados como en otros lugares del mundo. La tendencia en aumento del uso de donantes haploidéticos ocurre en muchas partes del mundo tras distintas estrategias de prevención de enfermedad injerto contra hospedero; todo esto con el fin de mejorar las probabilidades de tener un donante disponible y viable más fácil y rápidamente. [4]

Es de suma importancia implementar esfuerzos y proyectos con el fin de establecer bases de datos de donantes no relacionados, o bien, gestionar procesos que conlleven a mayor acceso en la búsqueda de donantes idénticos no relacionados mediante gestiones con directivos administrativos y con ayuda de organizaciones no gubernamentales.

Ahora bien, el perfil de los pacientes del presente estudio es similar al de diversos estudios que evalúan regímenes mieloablativos. Esto dado que la mayoría de estos pacientes en los cuales se elige un régimen MAC, son jóvenes y con buen estado funcional. Un 70 % de la muestra, son pacientes menores de 45 años (la mediana de edad fue de 34 años como mencionado anteriormente) y la minoría llega a los 60 años, por lo tanto, coincide con lo descrito en la literatura y distintos estudios. En general, no suele haber diferencia significativa entre sexos en los estudios clínicos, aunque puede haber una sutil predominancia del sexo masculino, pues diversas neoplasias hematológicas son ligeramente más prevalentes en hombres, como también se observa en este análisis. [9]

En general la mayoría de los pacientes del estudio no tenían comorbilidades, representando un índice de comorbilidad (HCT-CI) bajo y el 45 % que sí portaba alguna, tenían un HCT-CI intermedio. De estas, la principal era la diabetes mellitus, la cual es uno de los factores considerados en la escala. Sin embargo, los pacientes con comorbilidades se encontraban controlados de sus patologías crónicas. Es conocido que pacientes con un HCT-CI aceptable deberían acondicionarse con esquemas más intensivos, por el beneficio de presentar menor riesgo de recaída y menor mortalidad no relacionada con la recaída en comparación con un paciente con HCT-CI alto. [6] En general, los pacientes del estudio presentaban una condición funcional aceptable para utilizar un régimen de acondicionamiento intensivo.

Si bien el trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas es una opción terapéutica para neoplasias hematológicas, y enfermedades no malignas como anemia aplásica e inmunodeficiencias, las leucemias agudas encabezan la lista como la indicación más prevalente. La indicación diagnóstica que encabeza el por qué se realizó un TCMH en este proyecto de investigación es la leucemia mieloide aguda, que, a su vez, es el diagnóstico dominante de TCMH alogénico en el mundo. [7]

La gran mayoría de los pacientes de este estudio se encontraban en su primera o segunda remisión (CR1 o CR2 respectivamente), tal y como ocurre en lo descrito en el mundo también. La gran mayoría de ensayos clínicos son realizados en CR1, probablemente por dos razones, un acceso más rápido al proceso de trasplante y la mayor disponibilidad de donantes en otras latitudes; así como también los beneficios implicados en la realización de un trasplante en CR1, a saber, el menor riesgo de recaída, mejor sobrevida global y la menor probabilidad de resistencia a drogas. Los pacientes que por su lado son trasplantados más allá de una primera remisión tienen alto riesgo de toxicidades severas, con aumento acumulado de muerte. [3] Llamativamente en este estudio, de los pacientes quienes recayeron posterior al trasplante, dos pacientes se encontraban en su primera remisión (uno con EMR positiva), uno en su segunda remisión y otro en su tercera remisión; en otras palabras, si bien los pacientes en CR1 tienen probabilidad de tener mejores resultados, esto también dependerá del comportamiento de la biología de cada enfermedad.

Con respecto a los objetivos del estudio, la sobrevida global estimada a 24 meses por Kaplan-Meier fue de un 65 % y la sobrevida libre de enfermedad estimada de un 59 %. Estos resultados, a pesar de que son inferiores de forma indirecta a hallazgos descritos con otros regímenes MAC clásicos, podrían considerarse como resultados aceptables con lo descrito en la literatura en comparación con otros regímenes de acondicionamiento. [11] [9] Aunque la sobrevida observada en este estudio sea ligeramente inferior a lo reportado en estudios internacionales con regímenes mieloablativos clásicos; los resultados obtenidos deberían interpretarse en el contexto del sistema local de salud, las limitaciones en acceso a donantes no relacionados y el tamaño de la cohorte. La sobrevida global observada sugiere que el régimen MEL/CY muestra resultados clínicos aceptables o alternativos en un entorno con recursos limitados, con un control razonable de la enfermedad. La diferencia entre la SG y la SLE, no se traduce inmediatamente en mortalidad; esto podría atribuirse a que estos pacientes continuaron con tratamiento de soporte y paliativo. En este estudio la sobrevida está afectada principalmente por mortalidad relacionada con recaída como se mencionará más adelante.

Con respecto a la mortalidad total, esta fue del 40 % (8 pacientes), pero la mortalidad temprana relacionada a trasplante/no relacionada con la recaída evaluada antes de los 100 días fue del 10 % (corresponde a 2 pacientes). El hallazgo de mortalidad temprana es semejante a lo descrito en la literatura y generalmente se debe a toxicidad del régimen, infecciones y EICH aguda. [3] Los 2 pacientes con muertes tempranas, presentaron infecciones severas y EICH agudo grado 3-4, tal como suele ocurrir en el mundo.

El restante 30 % de muertes posterior a los 100 días falleció, principalmente, secundario a recaída de su enfermedad (cuatro pacientes), siendo esta la principal causa de mortalidad descrita en literatura y en este estudio. Los otros dos pacientes mueren secundario a EICH crónica severa confirmada histológicamente, la cual es otra causa importante de muerte tardía. [4] [3] El acceso a tratamiento con ruxolitinib para el tratamiento de EICH refractario a esteroides es limitado en el medio, esto también podría haber afectado su control y por tanto la mortalidad tardía. Al evaluar la mortalidad por medio de incidencia acumulada los valores en cuanto a mortalidad temprana fueron similares a lo descrito internacionalmente; sin embargo, mayores en cuanto a mortalidad a uno y dos años, probablemente secundario a los casos de recaída y EICH crónica.

En cuanto a los resultados de mortalidad por edad, hubo muertes en todos los grupos, sin embargo, con una mayor tasa de mortalidad en los intervalos de 55-64 años, llamativamente con una mortalidad del total de este grupo. No es posible afirmar que esto se deba a toxicidad del régimen en una población con edad más avanzada, pues de los pacientes mayores uno falleció debido a EICH aguda más shock séptico, pero el otro a recaída. Aunque se identificaron variaciones en la mortalidad entre los distintos grupos de edad, estos resultados deben interpretarse con cautela debido al tamaño muestral reducido en cada subgrupo, lo cual limita la capacidad de establecer conclusiones estadísticamente significativas o generalizables.

La proporción de recaída posterior al trasplante en este estudio fue del 20 %. Esto es semejante a los porcentajes reportados en la literatura de estudios con BU/CY. [11] [9] De los 4 pacientes que recayeron todos tenían un buen estado funcional, dos pacientes correspondían a LLA de alto riesgo (uno en CR1 con EMR detectable y otro en CR2), uno a LMA de riesgo adverso en CR3 y uno a LMA de riesgo intermedio en CR1 al momento del trasplante. Dado que este porcentaje representa la minoría de los pacientes del estudio y todos fueron trasplantados con el mismo régimen de acondicionamiento, esta tasa se podría atribuir más probablemente a factores como biología y riesgo propio de la enfermedad, no necesariamente al régimen de acondicionamiento. A su vez, el último caso pudo haber sido clasificado con un riesgo inferior al real, dada la ausencia de herramientas pronósticas más avanzadas, como la secuenciación de nueva generación, no disponible al momento de su diagnóstico.

Sin embargo, al analizar este parámetro por medio de incidencia acumulada se documentó ser mayor a lo reportado en la literatura a los 12 y 24 meses, lo cual puede deberse a distintos componentes. Es importante recalcar que la recaída si bien es afectada por el régimen de acondicionamiento, no solo se ve afectada por este, también contribuyen factores como el diagnóstico, índice de riesgo de enfermedad, estado de la enfermedad, HCT-IC y tipo de donante. [6] De igual manera, no se debe olvidar que los pacientes con índices de riesgo mayores de sus respectivos diagnósticos, en caso de ser funcionales, se benefician de recibir acondicionamientos más intensivos, con el fin de mejorar el control de la enfermedad. [7]

En cuanto a los efectos adversos analizados, estos fueron enfermedad injerto contra hospedero (EICH), infecciones y daño orgánico. Un 70 % de los casos presentaron EICH. De la muestra total un 60 % de los pacientes presentó EICH aguda y un 30 % también EICH crónica, porcentajes que se superponen, ya que un mismo paciente puede presentar tanto la complicación aguda, como crónica, siendo esto lo más frecuente. Los principales sitios afectados fueron piel y tracto gastrointestinal, lo cual también suele ser relativamente común.

Por su lado, el porcentaje de EICH aguda del 60%, observado en este estudio, es significativamente mayor a lo reportado en la literatura (ronda aproximadamente el 30 %), lo cual es llamativo porque fueron pacientes trasplantados con donantes HLA idénticos. [3] [11] Lo que sí coincide con lo descrito en los estudios, es que la gran mayoría suelen ser grado 1-2. [9] El 100 % de la muestra recibió profilaxis para EICH con la combinación de un inhibidor de calcineurina (ciclosporina vía oral en este caso, con monitorización de niveles) con metotrexato intravenoso; siendo esta la profilaxis más comúnmente utilizada en el régimen BU/CY. Sin embargo, a nivel internacional, la ciclosporina usada en profilaxis de EICH se inicia generalmente por vía intravenosa, debido a la frecuente intolerancia oral y la variabilidad en la absorción durante el periodo inicial del trasplante. En muchas partes del mundo, posteriormente se realiza la transición a la vía oral, una vez que el paciente presenta adecuada tolerancia gastrointestinal. Una posibilidad es que en la presente investigación con el uso de la ciclosporina vía oral puedan interferir variables como intolerancia y absorción para alcanzar niveles terapéuticos. De los casos con EICH severa G3-G4 documentados en el presente estudio, tres pacientes recibieron ciclosporina intravenosa, pero hasta el momento de la sospecha de esta complicación.

Otra razón que podría explicar la alta incidencia de EICH agudo, puede deberse a la alta tasa de mucositis con melfalán y el daño orgánico significativo que este fármaco produce en la mucosa gastrointestinal, lo cual es un importante factor de riesgo para esta complicación. En este estudio se documentó que el 100 % de los pacientes reportaron afección de tracto digestivo (incluyendo mucositis, náuseas, vómitos o diarrea de etiología no infecciosa), 60 % con toxicidad gastrointestinal grado 1-2 y un 40 % con toxicidad grado 3-4; siendo estos porcentajes para nada despreciables. El daño a nivel del tracto gastrointestinal favorece la liberación de citoquinas proinflamatorias y translocación bacteriana, dos fenómenos que contribuyen a la activación del sistema inmunológico del donante y al desarrollo de EICH. [3] La mucositis constituye una de las principales toxicidades asociadas al melfalán. Diversas estrategias han demostrado disminuir su incidencia y severidad. Entre ellas, la crioterapia oral durante la infusión del fármaco, dado que reduce la exposición de la mucosa oral al fármaco por medio de vasoconstricción local. Otras intervenciones incluyen protocolos estandarizados de higiene oral, analgesia adecuada, soporte nutricional y en centros especializados, está descrito el uso de láser de baja intensidad o factores de crecimiento epitelial como la palifermina. Por ende, la implementación protocolizada o sistemática de estas estrategias podría contribuir a disminuir la toxicidad gastrointestinal y potencialmente reducir el riesgo de complicaciones asociadas. [26] A nivel de este centro, se utilizaron medidas como crioterapia, higiene y analgesia.

Un 30 % de los pacientes de este estudio presentó EICH crónica, lo cual es similar a lo reportado en ensayos con otros regímenes MAC. A su vez, en la mayoría de los casos la afección suele ser leve-moderada, similar a este estudio. [11] Aunque este porcentaje se ha reportado que puede llegar a ser mayor en población más añosa. De estos pacientes la mitad tenía como factor de riesgo haber presentado EICH agudo de cualquier grado. [3]

Es posible que los datos de EICH en general también puedan estar sobreestimados, pues no todos los casos fueron catalogados como tal con confirmación histológica (solamente un 60 % contaba con biopsia confirmatoria) y el restante 40 % se clasificó por sospecha clínica y respuesta a prueba terapéutica con esteroides. El limitado acceso a tratamiento con ruxolitinib también afectaría su control y cronicidad. A su vez, existen otros factores de riesgo para EICH, como lo son la edad >40 años, la fuente de células madre, la intensidad del acondicionamiento, el estado de la microbiota, el estado serológico de citomegalovirus o bien, factores no evaluados como disparidades en HLA no clásicos y KIR (receptores de células *natural-killer*) que pueden incidir en los resultados. [3] [4] Cabe destacar que a nivel nacional el método de tipificación de HLA ha ido incorporando la tipificación de cada vez más alelos, pero, aunque la técnica utiliza reacción de cadena en polimerasa, continúan estableciéndose alelos por medio de probabilidades familiares y es fundamental mejorar estas técnicas con herramientas más precisas como la secuenciación de nueva generación.

Una asociación interesante es que el 50 % de los pacientes que no presentaron enfermedad injerto contra hospedero, recayeron y por otro lado de los que sí presentaron EICH, solamente uno recayó (representa un 5 %). Esta es una asociación descrita en la literatura, pues se ha observado que el riesgo de recaída disminuye significativamente en los receptores que presentan EICH como complicación. [4] El hecho de que la recaída fuera menos frecuente en pacientes que desarrollaron EICH, refuerza la presencia del efecto *injerto contra tumor*, fenómeno ampliamente descrito en el trasplante alogénico. Este efecto inmunológico constituye uno de los principales mecanismos de control de la enfermedad residual posterior al trasplante y explica en parte la asociación entre EICH y menor riesgo de recaída descrita en múltiples estudios. [3]

El 100 % de los pacientes presentaron complicaciones infecciosas tempranas. En cuanto a los procesos infecciosos documentados más frecuentes fueron fiebre en contexto de neutropenia sin foco ni aislamiento microbiológico, enfermedad diarreica aguda por *Clostridioides difficile*, bacteriemia por bacilos gram negativos y también bacteriemia asociada a catéter venoso central (CVC) por *Staphylococcus epidermidis*. Así pues, la Sociedad Europea de Trasplante de Sangre y Médula Ósea (EBMT), describe que la fiebre en contexto de neutropenia en trasplante es casi universal y ya es conocido que en la mayoría de los casos no se logra un aislamiento del germen causal. Por su parte, las bacteriemias son las infecciones más frecuentes en los primeros días del trasplante antes que se produzca el injerto y uno de los factores de riesgo más frecuentes es el uso de CVC. A su vez, existen distintos factores de riesgo para la incidencia de infección por *C. difficile* en trasplante, como exposición a antibioticoterapia profiláctica y terapéutica,

neutropenia prolongada, daño de la mucosa intestinal por el acondicionamiento, hospitalización prolongada y EICH intestinal. [15]

Otro efecto adverso documentado fue el daño orgánico, se documentó daño a órganos distintos del tracto gastrointestinal, en un 20 % de los casos. Esto se registró de tal manera, ya que con los regímenes mieloablativos, se espera hasta un gran porcentaje de afección de la mucosa gastrointestinal y en este caso en particular el total de la muestra presenta toxicidad gastrointestinal, probablemente asociado con el melfalán. [3] Se presentó daño renal en el 10 % de los pacientes, hepático en el 15 % de la muestra y pulmonar en 5 %. La etiología del daño orgánico en cada uno de los casos es esperable. El daño renal se debió en un caso a causa farmacológica secundario a la ciclosporina y en el otro caso secundario a sepsis. El daño hepático se asoció con EICH en la mayoría de los casos, pero también a falla multiorgánica por sepsis en uno de los pacientes. Por su parte el daño pulmonar observado fue secundario a EICH crónica severa. Estos porcentajes de daño orgánico también son similares a los reportados con otros regímenes MAC en la literatura. [9]

De forma indirecta, el régimen MEL/CY en comparación con otros regímenes MAC clásicos, presenta resultados reproducibles. Por lo tanto, se deduce que es una opción viable en sistemas de salud con recursos limitados. La sobrevida global si bien es inferior a otros regímenes MAC clásicos comparando los resultados de forma indirecta, se considera aceptable y con una tasa de mortalidad temprana no relacionada a recaída y porcentaje de recaída similares a lo descrito en la literatura. Sin embargo, llama considerablemente la atención que la tasa de EICH aguda es mucho mayor. [11]

Se infiere que el régimen MEL/CY tiene un efecto anti leucémico y se comporta como un régimen de intensidad MAC por lo anteriormente descrito, con una mortalidad no relacionada a recaída admisible, pero con un alto riesgo de EICH. Una razón que podría explicar la alta incidencia de EICH agudo, puede deberse a la alta tasa de mucositis con melfalán y la toxicidad gastrointestinal que este fármaco produce, lo cual es un importante factor de riesgo para esta complicación. Otros factores son que la profilaxis contra EICH con ciclosporina vía oral podría no ser la óptima, así como que las medidas de tipificación de HLA tampoco son las ideales. A pesar de que es un estudio pequeño, permite la evaluación de la seguridad del protocolo en el medio y levanta la duda sobre las medidas de soporte a considerar para prevenir la toxicidad gastrointestinal y el riesgo de EICH asociado, que incide de forma importante en calidad de vida de los pacientes y a su vez en la mortalidad tardía no relacionada a recaída.

Otro aspecto importante para considerar es que dado la EICH es un factor que afecta la mortalidad tardía, es fundamental destacar que en los casos con EICH agudo o crónico refractarios a esteroides el acceso a ruxolitinib no es inmediato, dado no está incluido en la lista oficial de medicamentos (LOM) y requiere un trámite especial que puede tardar algunos meses en ser aprobado. Es decir, es primordial contar no solo con acceso a profilaxis adecuada, sino también a tratamiento, pues incide o afecta de forma importante la mortalidad y calidad de vida de los pacientes.

A pesar del tamaño de la cohorte, este estudio aporta información relevante sobre la experiencia nacional con el régimen MEL/CY como acondicionamiento mieloablativo en trasplante alogénico HLA idéntico. Los resultados sugieren que este esquema puede ser una alternativa viable en contextos con recursos limitados, mostrando tasas de supervivencia y recaída aceptables, pero aún inferiores a lo reportado en la literatura. No obstante, estos resultados aportan información valiosa sobre la realidad actual local y generan una base para futuras investigaciones. Es fundamental mencionar que para emitir conclusiones con buen nivel de evidencia se requieren estudios multicéntricos, cohortes más grandes y estudios comparativos con otros regímenes mieloablativos.

Limitación del estudio

Este estudio tiene diversas limitaciones. El proyecto de investigación es un estudio observacional, retrospectivo y descriptivo, de un solo centro, esto se considera un nivel bajo de evidencia, con bajo poder estadístico y no es posible generalizar estos resultados.

Como también, la principal limitación de este estudio es que el número total de la muestra que cumple los criterios de inclusión está dado por 20 pacientes comprendidos en todo el periodo del estudio, que se considera un total pequeño. Esto es debido a que en el país se realizan aproximadamente 3-5 trasplantes HLA idénticos (emparentados) al año. Se requiere más tiempo de seguimiento y un mayor número de pacientes para determinar datos con mayor relevancia estadística.

A su vez, los puntos finales del tiempo hasta el evento como sobrevida global y sobrevida libre de progresión no se pueden interpretar con precisión en ensayos no aleatorizados, ya que la comparación con un control externo introduce sesgo. Además, no es válido comparar resultados de distintos estudios en los cuales no se comparan directamente diferentes brazos aplicados bajo las mismas condiciones.

A pesar de lo anteriormente descrito, este tipo de diseño aporta un importante valor epidemiológico y clínico, particularmente en contextos como el de Costa Rica, en donde la evidencia local es limitada. La generación de datos provenientes de la práctica clínica real permite describir las características de la población tratada, los resultados obtenidos y las complicaciones asociadas con el procedimiento, lo cual resulta fundamental para comprender el comportamiento de las intervenciones en este entorno específico.

En este sentido, los hallazgos derivados de este estudio contribuyen al fortalecimiento del conocimiento científico a nivel nacional y servir como base para la toma de decisiones clínicas, la optimización de protocolos institucionales y el desarrollo de futuras investigaciones en el campo del trasplante de células madre hematopoyéticas.

Conclusiones

El trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas continúa siendo una estrategia terapéutica potencialmente curativa para múltiples enfermedades hematológicas malignas y no malignas. En este contexto, el régimen de acondicionamiento constituye un componente fundamental del procedimiento, ya que permite tanto la erradicación de la enfermedad subyacente como la inmunosupresión necesaria para facilitar el injerto de las células del donante. No existe un régimen preparativo idóneo para todos los pacientes sometidos a este procedimiento. La elección toma en cuenta la edad, las comorbilidades del receptor, la enfermedad subyacente, el estado de la enfermedad y el tipo el donante.

El presente estudio amplía el conocimiento sobre el uso del régimen MEL/CY en el trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas, proporcionando evidencia con epidemiología local que orienta la toma de decisiones clínicas y fortalece el desarrollo de estrategias terapéuticas adaptadas a la realidad del sistema de salud costarricense.

El régimen de acondicionamiento MEL/CY muestra una alternativa como protocolo MAC en sitios con recursos limitados, pues presenta resultados aceptables, aunque inferiores en comparación con otros regímenes MAC clásicos, en cuanto a supervivencia global y supervivencia libre de progresión.

La mortalidad temprana no relacionada a recaída es semejante a lo descrito en la literatura y se asocia, principalmente, con infecciones severas y enfermedad injerto contra hospedero aguda, como descrito en series internacionales de trasplante.

La recaída de la enfermedad fue la principal causa de mortalidad posterior a los 100 días, con una proporción similar, pero una incidencia acumulada mayor a la presentado en los ensayos clínicos.

Al evaluar las distintas complicaciones, se observó una incidencia elevada de enfermedad injerto contra hospedero aguda, superior a la descrita en la literatura para trasplantes HLA idénticos con regímenes MAC, lo cual estaría relacionado con la toxicidad gastrointestinal asociada al melfalán, así como a profilaxis de EICH no óptima y técnicas de tipificación de HLA no ideales. En cuanto a infecciones y daño orgánico estas fueron en general, similares a lo reportado con otros regímenes MAC.

Secundario a estas conclusiones se plantean las siguientes recomendaciones:

- Se recomienda continuar fortaleciendo el registro nacional de trasplante de células madre hematopoyéticas con el fin de generar más información epidemiológica local.
- Plantear estudios con un mayor tamaño muestral, lo cual requiere mejorar recursos estructurales-físicos y humanos, así como facilitar el proceso para acceso a donantes no relacionados en conjunto con directores administrativos y organizaciones no gubernamentales.
- Gestionar el uso de busulfán o irradiación corporal total junto con ciclofosfamida, dado son los esquemas con evidencia válida y más robusta como regímenes MAC clásicos.
- Mejorar las medidas de soporte al intensificar los regímenes acondicionamiento, principalmente en cuanto a manejo de mucositis e infecciones.
- Mejorar el acceso rápido a fármacos para profilaxis y tratamiento de enfermedad injerto contra hospedero.
- Mejorar las técnicas de tipificación de HLA con herramientas como la secuenciación de nueva generación.

Referencias bibliográficas

- [1] Gyurkocza B, Sandmaier BM. Conditioning regimens for hematopoietic cell transplantation: One size does not fit all. *Blood* 2014;124:344–53. <https://doi.org/10.1182/blood-2014-02-514778>.
- [2] Bacigalupo A, Ballen K, Rizzo D, Giralt S, Lazarus H, Ho V, et al. Defining the Intensity of Conditioning Regimens: Working Definitions. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 2009;15:1628–33. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2009.07.004>.
- [3] Carreras E, Dufour C, Mohty M, Kröger N. Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies The EBMT Handbook. n.d.
- [4] Juric MK, Ghimire S, Ogonek J, Weissinger EM, Holler E, van Rood JJ, et al. Milestones of hematopoietic stem cell transplantation - From first human studies to current developments. *Front Immunol* 2016;7. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2016.00470>.
- [5] Shimoni A, Nagler A. Optimizing the conditioning regimen for allogeneic stem-cell transplantation in acute myeloid leukemia; Dose intensity is still in need. *Best Pract Res Clin Haematol* 2011;24:369–79. <https://doi.org/10.1016/j.beha.2011.05.002>.
- [6] Eapen M, Brazauskas R, Hemmer M, Perez WS, Steinert P, Horowitz MM, et al. Hematopoietic cell transplant for acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome: Conditioning regimen intensity. *Blood Adv* 2018;2:2095–103. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2018021980>.
- [7] Jethava YS, Sica S, Savani B, Socola F, Jagasia M, Mohty M, et al. Conditioning regimens for allogeneic hematopoietic stem cell transplants in acute myeloid leukemia. *Bone Marrow Transplant* 2017;52:1504–11. <https://doi.org/10.1038/bmt.2017.83>.
- [8] Mangum DS, Caywood E. A clinician’s guide to HLA matching in allogeneic hematopoietic stem cell transplant. *Hum Immunol* 2022;83:687–94. <https://doi.org/10.1016/j.humimm.2022.03.002>.
- [9] Zhang H, Fan Z, Huang F, Han L, Xu Y, Xu N, et al. Busulfan Plus Cyclophosphamide Versus Total Body Irradiation Plus Cyclophosphamide for Adults Acute B Lymphoblastic Leukemia: An Open-Label, Multicenter, Phase III Trial. *J Clin Oncol* 2022;41:343–53. <https://doi.org/10.1200/JCO.22>.
- [10] De La Serna J, Sanz J, Bermúdez A, Cabrero M, Serrano D, Vallejo C, et al. Toxicity and efficacy of busulfan and fludarabine myeloablative conditioning for HLA-identical sibling allogeneic hematopoietic cell transplantation in AML and MDS. *Bone Marrow Transplant* 2016;51:961–6. <https://doi.org/10.1038/bmt.2016.42>.
- [11] Patel SS, Rybicki L, Pohlman B, Bolwell B, Gerds AT, Hamilton BK, et al. Comparative effectiveness of busulfan/cyclophosphamide versus busulfan/fludarabine myeloablative conditioning for allogeneic hematopoietic cell transplantation in acute myeloid leukemia and myelodysplastic

- syndrome. *Hematology/ Oncology and Stem Cell Therapy* 2020;13:160–5. <https://doi.org/10.1016/j.hemonc.2019.09.002>.
- [12] Goyal G, Gundabolu K, Vallabhajosyula S, Silberstein PT, Bhatt VR. Reduced-intensity conditioning allogeneic hematopoietic-cell transplantation for older patients with acute myeloid leukemia. *Ther Adv Hematol* 2016;7:131–41. <https://doi.org/10.1177/2040620716643493>.
- [13] Alyea EP, Kim HT, Ho V, Cutler C, DeAngelo DJ, Stone R, et al. Impact of Conditioning Regimen Intensity on Outcome of Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation for Advanced Acute Myelogenous Leukemia and Myelodysplastic Syndrome. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 2006;12:1047–55. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2006.06.003>.
- [14] Wahid SFA, Ismail NA, Mohd-Idris MR, Jamaluddin FW, Tumian NR, Sze-Wei EY, et al. Comparison of reduced-intensity and myeloablative conditioning regimens for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients with acute myeloid leukemia and acute lymphoblastic leukemia: A meta-analysis. *Stem Cells Dev* 2014;23:2535–52. <https://doi.org/10.1089/scd.2014.0123>.
- [15] Bacher U, Klyuchnikov E, Le-Rademacher J, Carreras J, Armand P, Bishop MR, et al. Conditioning regimens for allotransplants for diffuse large B-cell lymphoma: myeloablative or reduced intensity? n.d. <https://doi.org/10.1182/blood-2012>.
- [16] Kröger N, Bornhäuser M, Stelljes M, Pichlmeier U, Trenscher R, Schmid C, et al. Allogeneic stem cell transplantation after conditioning with treosulfan, etoposide and cyclophosphamide for patients with ALL: A phase II-study on behalf of the German Cooperative Transplant Study Group and ALL Study Group (GMALL). *Bone Marrow Transplant* 2015;50:1503–7. <https://doi.org/10.1038/bmt.2015.202>.
- [17] Eder S, Beohou E, Labopin M, Sanz J, Finke J, Arcese W, et al. Thiotepa-based conditioning for allogeneic stem cell transplantation in acute lymphoblastic leukemia—A survey from the Acute Leukemia Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *Am J Hematol* 2017;92:18–22. <https://doi.org/10.1002/ajh.24567>.
- [18] El-Cheikh J, Labopin M, Al-Chami F, Bazarbachi A, Angelucci E, Santarone S, et al. Effect of the Thiotepa Dose in the TBF Conditioning Regimen in Patients Undergoing Allogeneic Stem Cell Transplantation for Acute Myeloid Leukemia in Complete Remission: A Report From the EBMT Acute Leukemia Working Party. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2020;20:296–304. <https://doi.org/10.1016/j.clml.2020.01.007>.
- [19] Puyo S, Montaudon D, Pourquier P. From old alkylating agents to new minor groove binders. *Crit Rev Oncol Hematol* 2014;89:43–61. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2013.07.006>.
- [20] Morris SA, Nguyen DG, Patel JN. Pharmacogenomics in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: Implications on supportive therapies and conditioning regimens. *Best Pract Res Clin Haematol* 2023;36. <https://doi.org/10.1016/j.beha.2023.101470>.

- [21] Oshrine B, Adams L, Nguyen ATH, Amankwah E, Shyr D, Hale G, et al. Comparison of melphalan- And busulfan-based myeloablative conditioning in children undergoing allogeneic transplantation for acute myeloid leukemia or myelodysplasia. *Pediatr Transplant* 2020;24. <https://doi.org/10.1111/petr.13672>.
- [22] Zhou Z, Nath R, Cerny J, Wang HL, Zhang MJ, Abdel-Azim H, et al. Reduced intensity conditioning for acute myeloid leukemia using melphalan-vs busulfan-based regimens: A CIBMTR report. *Blood Adv* 2020;4:3180–90. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2019001266>.
- [23] Oran B, Ahn KW, Fretham C, Beitinjaneh A, Bashey A, Pawarode A, et al. Fludarabine and Melphalan Compared with Reduced Doses of Busulfan and Fludarabine Improve Transplantation Outcomes in Older Patients with Myelodysplastic Syndromes. *Transplant Cell Ther* 2021;27:921.e1-921.e10. <https://doi.org/10.1016/j.jtct.2021.08.007>.
- [24] Shimomura Y, Hara M, Hirabayashi S, Kondo T, Mizuno S, Uchida N, et al. Comparison of fludarabine, a myeloablative dose of busulfan, and melphalan vs conventional myeloablative conditioning regimen in patients with relapse and refractory acute myeloid leukemia in non-remission status. *Bone Marrow Transplant* 2021;56:2302–4. <https://doi.org/10.1038/s41409-021-01380-0>.
- [25] Bueno ND, Dulley FL, Saboya R, Filho JUA, Coracin FL, Chamone D de AF. Busulfan and melphalan as conditioning regimen for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in acute myeloid leukemia in first complete remission. *Rev Bras Hematol Hemoter* 2011;33:179–84. <https://doi.org/10.5581/1516-8484.20110050>.
- [26] Spielberger R, Stiff P, Bensinger W, Gentile T, Weisdorf D, Kewalramani T, et al. Palifermin for Oral Mucositis after Intensive Therapy for Hematologic Cancers. vol. 25. 2004.



UNIVERSIDAD DE
COSTA RICA

SEP Sistema de
Estudios de Posgrado

Autorización para digitalización y comunicación pública de Trabajos Finales de Graduación del Sistema de Estudios de Posgrado en el Repositorio Institucional de la Universidad de Costa Rica.

Yo, Charlyn Fabiola Fuentes Alfaro, con cédula de identidad 702390705, en mi condición de autor del TFG titulado “Resultados del uso de Melfalán-Ciclofosfamida (Mel/Cy) como terapia de acondicionamiento mieloablativa en pacientes sometidos a trasplante de células madre hematopoyéticas, alogénico, HLA (antígeno leucocitario humano) idéntico, en el Hospital San Juan de Dios del periodo de enero 2020 a julio 2025”

Autorizo a la Universidad de Costa Rica para digitalizar y hacer divulgación pública de forma gratuita de dicho TFG a través del Repositorio Institucional u otro medio electrónico, para ser puesto a disposición del público según lo que establezca el Sistema de Estudios de Posgrado. **SI** **NO** *

*En caso de la negativa favor indicar el tiempo de restricción: _____ año (s).

Este Trabajo Final de Graduación será publicado en formato PDF, o en el formato que en el momento se establezca, de tal forma que el acceso al mismo sea libre, con el fin de permitir la consulta e impresión, pero no su modificación.

Manifiesto que mi Trabajo Final de Graduación fue debidamente subido al sistema digital Kerwá y su contenido corresponde al documento original que sirvió para la obtención de mi título, y que su información no infringe ni violenta ningún derecho a terceros. El TFG además cuenta con el visto bueno de mi Director (a) de Tesis o Tutor (a) y cumplió con lo establecido en la revisión del Formato por parte del Sistema de Estudios de Posgrado.

FIRMA ESTUDIANTE

Nota: El presente documento constituye una declaración jurada, cuyos alcances aseguran a la Universidad, que su contenido sea tomado como cierto. Su importancia radica en que permite abreviar procedimientos administrativos, y al mismo tiempo genera una responsabilidad legal para que quien declare contrario a la verdad de lo que manifiesta, puede como consecuencia, enfrentar un proceso penal por delito de perjurio, tipificado en el artículo 318 de nuestro Código Penal. Lo anterior implica que el estudiante se vea forzado a realizar su mayor esfuerzo para que no sólo incluya información veraz en la Licencia de Publicación, sino que también realice diligentemente la gestión de subir el documento correcto en la plataforma digital Kerwá.