



Trasplante de médula ósea Junio 2002



Transplante de médula ósea

Dr. Fernando Correa
Dr. Henry Albornoz
Dra. Rosana Gambogi
A.S. Ana Debenedetti
Lic. Enf. María del Carmen González
Lic. Enf. Cándida Scarpitta

Equipo Estadístico

Dr. Carlos Ketzoian
Lic. Soc. Mariana Cabrera
Msc. Ciencias Biológicas Julio César
Gómez

Fondo Nacional de Recursos
Transplante de médula ósea
Publicación Técnica N° 10 Montevideo 2009

1. Transplante de médula ósea
 2. Seguimiento
 3. Montevideo, Uruguay
- ISBN: 978-9974-8188-2-8

Dir.18 de Julio 985 - Galería Cristal, 4° piso - C.P.11.000
Tel: (005982) 9014091* - Fax. (005982) 9020783
e-mail: fnr@fnr.gub.uy - www.fnr.gub.uy

Diagramación y diseño de tapa: Grupo Perfil
Impresión: Faliner S.A.

Fondo Nacional de Recursos

Comisión Honoraria Administradora

Presidenta

Dra. María Julia Muñoz
Ministra de Salud Pública

Presidente Alterno

Dr. Miguel Fernández Galeano
Subsecretario de Salud Pública

Representantes del Ministerio de Salud Pública

Prof. Em. Dr. Aron Nowinski
Prof. Cr. Dante Giménez
Enf. Carmen Millán (*alterna*)
Cr. César Costantini (*alterno*)

Representantes del Ministerio de Economía y Finanzas

Ec. Martín Vallcorba
Ec. Leticia Zumar (*alterna*)

Representantes del Banco de Previsión Social

Dr. Jorge Papadópolos
Dr. Armando Cuervo (*alterno*)

Representantes de las Instituciones de Asistencia Médica Colectiva

Dr. Julio Martínez (*U.M.U.*)
Cra. Gabriela Casal (*alterna*)
Dr. Daniel Barrios (*FE.M.I.*)
Dr. Arturo Altuna (*alterno*)
Dr. Eduardo Figueredo (*C.A.S.M.U.*)
Dr. Claudio Iglesias (*alterno*)

Representantes de los Institutos de Medicina Altamente Especializada

Dr. Gustavo Varela
Cra. Lucy Martins (*alterna*)

Comisión Técnica Asesora

Prof. Em. Dr. Aron Nowinski
Representante del FNR

Dra. Gloria Rieppi
Dra. Mariana Gómez

Representantes de la Facultad de Medicina

Dra. Norma Rodríguez

Representante del Ministerio de Salud Pública

Dr. Alejandro Ferreiro (*FE.M.I.*)
Dr. Oscar Noboa (*SMU*)

Representantes del Cuerpo Médico Nacional

Comisión de Desarrollo Profesional Continuo

Dr. Homero Bagnolo
Dr. Oscar Gianneo
Dr. José Luis Rodríguez Bossi

Dr. Edgardo Sandoya
Enf. Carmen Millán
Lic. Enf. Cándida Scarpitta

Director General

Cr. Mario Guerrero

Director Técnico Médico

Dr. Álvaro Haretche

Director Área Administrativa

Cr. Mauro Labella



Introducción

El Trasplante de Médula Ósea (TMO), desarrollado durante la década del 60, es un tratamiento curativo para un número cada vez mayor de enfermedades.

Se plantea la realización cuando el paciente tiene una enfermedad que afecta su médula ósea y es curable mediante la sustitución de ésta por otra sana y en las afecciones en que la toxicidad medular es un factor limitante para un tratamiento intensivo.

La morbilidad y mortalidad ha mejorado en los últimos años gracias al empleo de los progenitores hematopoyéticos de sangre periférica, a un mejor conocimiento del sistema de histocompatibilidad, al desarrollo de la terapia antimicrobiana, al uso de ambientes con escasa contaminación microbiana, al soporte hemoterápico y a la administración de

ciclosporina A como tratamiento inmunodepresor.

El primer trasplante de médula ósea autólogo de América Latina se realizó en el Uruguay, en el año 1985. Desde el año 1995 el TMO se realiza bajo la cobertura financiera del Fondo Nacional de Recursos (FNR), y actualmente el procedimiento se realiza en cuatro centros o Institutos de Medicina Altamente Especializada (IMAE).

Independientemente de otras evaluaciones que se han efectuado sobre esta técnica dentro del FNR, se planteó la necesidad de realizar una evaluación de los resultados obtenidos, a partir de la información solicitada a los centros, procesada y analizada en forma sistemática.

Marco teórico

El TMO consiste en la recuperación de la hematopoyesis de un paciente, luego de la administración de un tratamiento ablativo o semiablativo de su médula ósea, por medio de la infusión de progenitores hematopoyéticos o *stem cells* colectados previamente, que pueden provenir del propio paciente o de un donante.

Según el origen de las *stem cells*, se pueden considerar dos tipos de TMO: autólogo o alogénico. ⁽¹⁾

TMO autólogo

La administración de una quimioterapia a altas dosis, con el objetivo de lograr la curación en un paciente portador de una neoplasia hematológica o no hematológica, tiene como factor limitante la toxicidad medular de estos planes de tratamiento.

El TMO autólogo o autotrasplante permite la administración de altas dosis de quimioterapia, realizando previamente la cosecha de *stem cells* del propio

paciente. Las *stem cells* colectadas son re-infundidas al paciente luego de administradas las altas dosis de quimioterapia (tratamiento condicionante), con el objetivo de reconstituir la hematopoyesis.

Luego del período de aplasia determinado por el tratamiento condicionante, estas *stem cells* infundidas, permiten la recuperación medular en un período variable de tiempo que comienza generalmente a la segunda semana que sigue a la infusión.

La fuente a partir de la cual se obtienen *stem cells* puede ser la médula ósea o la sangre periférica.

Las patologías que se benefician con esta modalidad terapéutica son: linfomas, mieloma múltiple, algunos tumores sólidos y leucemias. ⁽¹⁾

TMO alogénico

En esta modalidad la recuperación de la hematopoyesis del paciente se produce a partir de



la infusión de *stem cells* obtenidas de un donante histocompatible, luego de administrar un tratamiento condicionante ablativo o semiablativo.

Los objetivos del TMO alogénico pueden ser:

- Determinar la curación del paciente cuando su médula ósea se encuentra enferma por ejemplo en los casos de aplasia o síndrome mielodisplásico (SMD) entre otros, sustituyéndola por una médula ósea sana obtenida de un donante.
- Reconstituir la hematopoyesis luego de un tratamiento condicionante necesario para eliminar una enfermedad usualmente hematológica
- Reconstituir la inmunidad de un paciente con la médula ósea de un donante obteniendo una reacción inmune de injerto versus tumor o leucemia,

que contribuya a eliminar la enfermedad que se está tratando.

Estos dos últimos efectos se combinan y son el fundamento de la realización del TMO alogénico en portadores generalmente de leucemias y menos frecuentemente de otras enfermedades hematológicas o no hematológicas. ⁽¹⁾

Según datos del Registro Internacional de TMO o IBMTR por su sigla en inglés (International Bone Marrow Transplant Registry) se realizan en el mundo alrededor de 30.000 TMO por año y las principales indicaciones en los últimos años fueron: linfomas (38%), leucemias (34%) y tumores sólidos (24%) sobre todo el neoplasma de mama. ⁽²⁾

Objetivos

Los objetivos de este estudio fueron los siguientes:

- Conocer la mortalidad antes del alta del IMAE, la mortalidad temprana y la sobrevida alejada.
- Conocer la frecuencia y tipo de complicaciones antes del alta del IMAE.

- Comparar resultados obtenidos entre los diferentes IMAE.

- Validar la información recibida sobre mortalidad.

Material y Métodos

Diseño del estudio

Se realizó un estudio retrospectivo de sobrevida de pacientes sometidos a trasplante de médula ósea financiados por el FNR realizados entre el 1° de julio de 1996 y el 31 de julio de 2001.

Métodos

La totalidad de la información disponible sobre solicitud y realización de los procedimientos se ingresó por parte del sector Registros Médicos en la base de datos del FNR.

Se elaboró una base de datos, que incluyó los datos filiatorios de cada paciente tratado, la cual se envió al IMAE que realizó el procedimiento, solicitando se informara sobre la situación clínica del paciente al 31 de octubre de 2001. Ambas bases fueron unificadas para su análisis.

Para la validación de la información sobre mortalidad, se realizó una verificación de los datos para lo que se seleccionó una muestra aleatoria estratificada por IMAE con una tasa de muestreo de 1:3. Se identificaron los pacientes reportados como “vivos”, “perdidos” o en situación de “2° Trasplante”. En los casos identificados



como “perdidos”, el Servicio Social del FNR aplicó un protocolo la búsqueda y ubicación de estos individuos. La recolección de la información se realizó a través de entrevistas telefónicas mediante la aplicación de protocolos preestablecidos. Los IMAE se denominaron con letras de la A a la D a los efectos de este estudio.

■ Análisis de datos

Se analizaron los resultados de los procedimientos efectuados en el período comprendido entre el 1° de julio de 1996 y el 31 de julio de 2001. Se discriminaron los casos con un procedimiento de TMO y los casos con más de un procedimiento.

Se realizó una descripción de la población que recibió un solo TMO. Dicha población se dividió en pacientes adultos y pediátricos.

En adultos se realizó

- Descripción de la estadía en el IMAE, las complicaciones del procedimiento, la mortalidad antes del alta y la mortalidad temprana (90 días).
- Análisis de supervivencia global, según procedimiento

efectuado, según diagnóstico y por IMAE (método actuarial).

- Comparación de supervivencia de las poblaciones de pacientes sometidos a TMO autólogo en los diferentes IMAE, (prueba de Gehan’s generalizada Wilcoxon, prueba de Peto y Peto y prueba de Log Rank).
- Análisis de factores (edad, sexo, diagnóstico, tipo de procedimiento efectuado e IMAE) potencialmente asociados a la mortalidad, (regresión logística múltiple).

En niños se realizó:

- Descripción de la estadía en el IMAE, las complicaciones del procedimiento y la mortalidad antes del alta.
- Análisis de supervivencia global, según procedimiento efectuado, (método actuarial).

Se realizó una descripción de la población que recibió más de un TMO.

Se utilizó prueba de t de Student para comparación de medias en las variables cuantitativas. Se utilizó prueba de chi cuadrado para comparar diferencias entre proporciones. En todos los casos se usó un nivel de significación $\alpha = 0.05$

Resultados

En el período se realizaron 523 procedimientos de Trasplante de Médula Ósea en 504 pacientes; 485 pacientes recibieron un procedimiento y 19 pacientes requirieron dos.

■ Descripción de la población con un solo TMO

De los 485 pacientes, 265 (54,6%) eran hombres. Cuatrocientos veintiocho pacientes (88,2%) tenían 15 años o más y 57 pacientes (11,8%) tenían menos de 15 años en el momento del procedimiento. El rango

de edad osciló entre uno y 63 años, la mediana de la edad se situó en 35 años y la media fue 33,7 años.

Trescientos veintiséis pacientes procedieron de instituciones privadas de asistencia (67,2%) y ciento cincuenta y nueve pacientes (32,8%) de instituciones públicas. Doscientos cincuenta y dos pacientes (52%) procedieron de Montevideo y 233 pacientes (48%) del interior. Se observó una asociación entre procedencia asistencial y geográfica, de forma que los pacientes procedentes del sector de asistencia privada fueron en mayor proporción de Montevideo y los pacientes del sector público fueron en su mayoría del interior ($p < 0,001$). (Tabla 1)

Tabla 1. Distribución según procedencia asistencial y geográfica

Procedencia Geográfica	Procedencia Asistencial		TOTAL
	Sector privado	Sector público	
Montevideo	187 (57,4%)	65 (40,9%)	252 (52%)
Interior	139 (42,6%)	94 (59,1%)	233 (48%)
TOTAL	326 (67,2%)	159 (32,8%)	485 (100%)

Cuatrocientos doce procedimientos (84,9%) fueron TMO autólogos y 73 (15,1%) fueron TMO alogénicos.

Ciento veinticuatro TMO (25,6%) se realizaron en el IMAE A, 90 (18,6%) en el IMAE B, 146 (30,1%) en el IMAE C y 125 (25,8%) en el IMAE D.

La distribución según el diagnóstico por el cual se realizó el trasplante se expone en la Tabla 2. Las patologías más frecuentes fueron Linfomas No Hodgkin, Enfermedad de Hodgkin, Leucemia Aguda Mieloblástica (LAM), Leucemia Aguda Linfoblástica (LAL) y Mieloma.

Tabla 2. Distribución según diagnóstico

stico	Nº de pacientes	Porcentaje
Linfoma No Hodgkin	140	28,9
Enfermedad de Hodgkin	108	22,3
Leucemia Aguda Mieloblástica	76	15,7
Mieloma	48	9,9
Leucemia Aguda Linfoblástica	34	7
Leucemia Mieloide Crónica	24	4,9
Tumor de mama	11	2,3
Aplasia	9	1,9
Tumor germinal	9	1,9
Otros tumores	9	1,9
Neuroblastoma	8	1,6
Síndrome Mielodisplásico	7	1,4
Sarcoma de Ewings	2	0,4
Total	485	100

Con referencia a la situación clínica de los pacientes en el momento del TMO se observó que trescientos cuarenta y cuatro pacientes (70,9%) se trasplantaron en primera remisión parcial o completa. Doscientos treinta y nueve pacientes (49,3%) se encontraban en situación

clínica de primera remisión completa al momento del TMO, 105 pacientes (21,6%) en primera remisión parcial, 51 pacientes (10,5%) en segunda remisión completa, 25 pacientes (5,2%) en segunda remisión parcial, y los otros pacientes en otras situaciones clínicas. (Tabla 3)

Tabla 3. Distribución según situación clínica al momento del TMO

Situación Clínica	Nº de pacientes	Porcentaje
1ª Remisión completa	239	49,3
1ª Remisión parcial	105	21,6
2ª Remisión parcial	25	5,2
2ª Remisión completa	51	10,5
Recaída	5	1
Fase de resistencia	10	2,1
Fase crónica	11	2,3
Fase acelerada	3	0,6
Sin dato	36	7,4
Total	485	100

De la información enviada por los IMAE y del seguimiento realizado, se logró conocer la situación de 484 (99,8%) pacientes al 31 de Octubre de 2001. Trescientos cuarenta y dos pacientes (70,5%) se encontraban vivos y 142 (29,3%) se encontraban fallecidos.

Análisis de resultados en adultos

Cuatrocientos veintiocho pacientes adultos (88,2%) fueron sometidos a un procedimiento de trasplante de médula ósea.

Análisis de resultados antes del alta del IMAE

El tiempo promedio de estadía de los pacientes sometidos a TMO fue 33,5 días, con un rango entre 2 y 113 días; y la mediana se situó en 30 días. La estadía en los pacientes que recibieron un TMO autólogo fue 32,31 días con un desvío estándar (DE) de 12,06 días

y en los pacientes que recibieron un TMO alogénico fue 42,5 días con un DE de 17,27 días ($p < 0,001$). La estadía en los pacientes que egresaron vivos fue en promedio 12,5 días (IC 95%, 16,6 – 8,38 días) mayor en los pacientes con TMO alogénico que en los pacientes con TMO autólogo ($p < 0,001$).

Las complicaciones más frecuentes durante la internación fueron las complicaciones infecciosas; dentro de ellas las infecciones bacterianas ocurrieron en 53,5% (229/428) de los pacientes adultos trasplantados. En la Tabla 4 se muestra la frecuencia de las complicaciones ocurridas durante la internación en los IMAE.

Veinticuatro pacientes (5,6%) fallecieron en el IMAE, durante la internación correspondiente al trasplante. La mortalidad durante la internación fue 3,2% (12/376) en los pacientes en quienes se realizó un TMO autólogo y fue 23% (12/52) en quienes se realizó un trasplante alogénico.

Tabla 4. Complicaciones durante la internación

Tipo de complicación	Nº de pacientes	%
Infecciones bacterianas	229	53,5
Infecciones micóticas	35	8,2
Infecciones virales	24	5,6
Infecciones parasitarias	1	0,2
Infección sin dato	113	26,4
Trastorno del ritmo	4	0,9
Insuficiencia cardíaca	3	0,7
Otras cardiovasculares	19	4,4
Insuficiencia renal	14	3,3
Hematuria	1	0,2
Otras renales	22	5,1
Pulmonares	28	6,5
Insuficiencia hepática	1	0,2
Colestasis	3	0,7
Enfermedad veno-oclusiva hepática	9	2,1
Hepáticas sin dato	29	6,8
Convulsiones	2	0,5
Otras encefálicas	11	2,6
Sangrados	78	18,2
Hiperuricemia	2	0,5
Diselectrolitemia	62	14,5
Metabólicas sin dato	47	11,0
Tromboembolismo	5	1,2
Crisis hemolíticas	1	0,2
Reacción anafiláctica	10	2,3
Enfermedad Injerto Vs Huésped	17	4,0
Evidencia serológica de infección viral	4	0,9
Otra complicación	193	45,1
Sin dato	22	5,1

■ Análisis de resultados antes y después del alta del IMAE

El análisis de la sobrevida mostró que al momento del corte (31 de octubre de 2001), se encontraban

fallecidos 118 pacientes (27,6%).

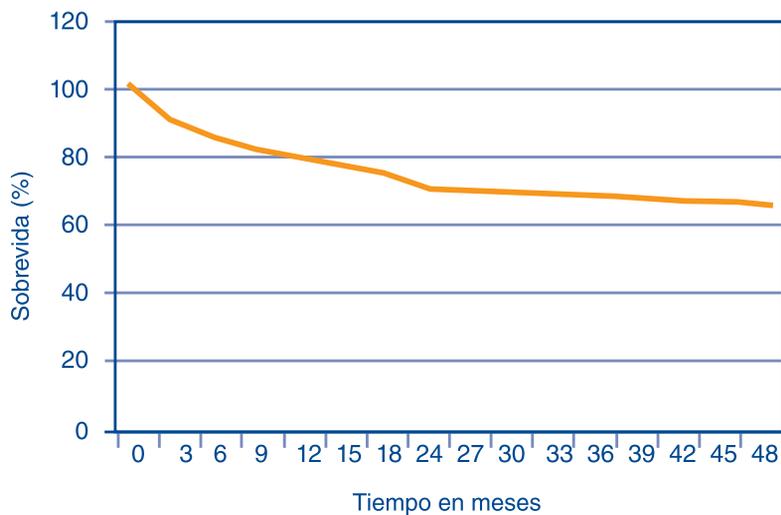
La Tabla 5 contiene la sobrevida a los 90 días y en intervalos de un año, y en el Gráfico 1 se muestra la curva de sobrevida.

Tabla 5. Sobrevida en adultos

Tiempo *	90 días	1 año	2 años	3 años	4 años	5 años
Sobrevida (%)	89,7	79,1	70,4	67,7	65,1	65,1

* Tiempo desde el TMO.

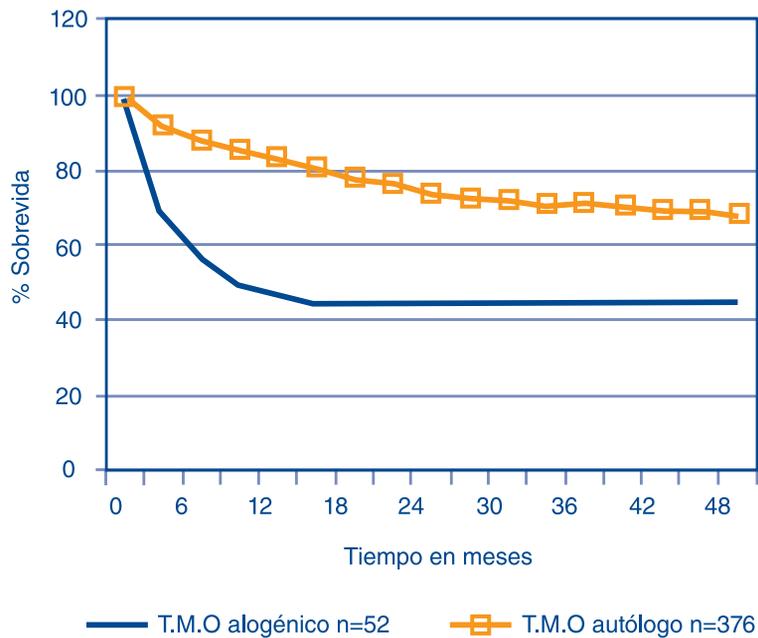
Gráfico 1. Sobrevida en adultos



El Gráfico 2 muestra la curva de sobrevida según el tipo de TMO realizado. En el TMO alogénico, se observa una mayor pendiente inicial, determinada por una mayor mortalidad en los primeros meses postrasplante,

seguida por la estabilización de la sobrevida a partir del segundo año. En el TMO autólogo la pendiente inicial es menor, y se observa una estabilización más tardía de la sobrevida, alrededor del cuarto año.

Gráfico 2. Sobrevida según el tipo de TMO



En la Tabla 6 se observa la sobrevida a los 90 días y a intervalos de un año según el diagnóstico establecido.

Tabla 6. Sobrevida según el diagnóstico

Diagnóstico		90 días (%)	1 año (%)	2 años (%)	3 años (%)
LAL **	n=27	88,9	57,9	45,3	45,3
LAM, ****	n=59	88,1	62,4	51,8	49,8
Enfermedad de Hodgkin*	n=106	90,5	88,4	83,9	83,9
Linfoma no Hodgkin*	n=136	94,1	87,7	77,5	74,5
Tumores	n=20	95	85	68,5	61,8
Mieloma ***	n=48	93,7	86	71,4	60,4
LMC *****	n=24	54,2	45,8	45,8	45,8
Otros	n=8	87,5	75	75	75

* Todos TMO autólogos

** TMO alogénicos 8 casos, autólogos 19 casos

*** Salvo un caso, todos TMO autólogos

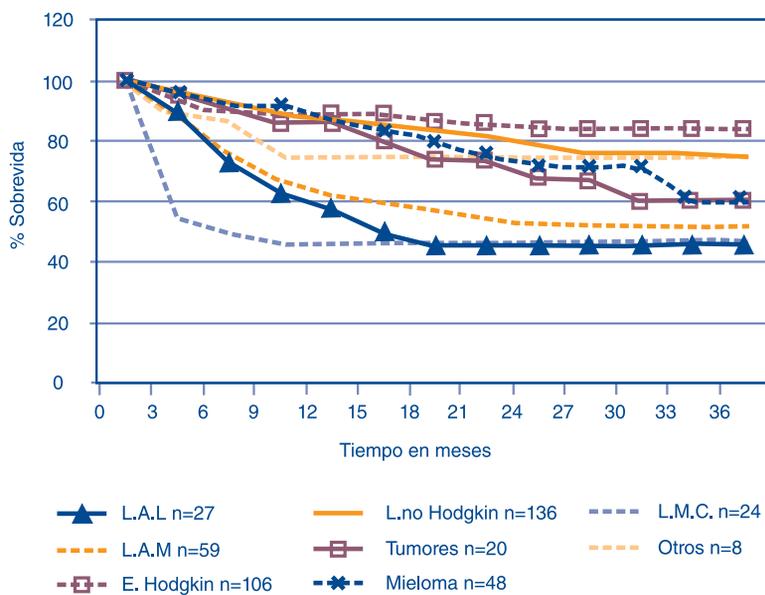
**** TMO alogénicos 16 casos, autólogos 43 casos

***** TMO alogénicos 19 casos, autólogos 5 casos.

El Gráfico 3 muestra la curva de supervivencia según el diagnóstico realizado. En los pacientes trasplantados por Leucemias hay una mortalidad mayor durante el primer año postrasplante, estabilizándose posteriormente, con supervivencia global a los tres años entre 45 y 50%. En los pacientes trasplantados por Linfomas, se observa que

la pendiente es menor, con baja mortalidad durante el seguimiento y la supervivencia global a los tres años se sitúa entre 74 y 84%. Los pacientes trasplantados por Tumores y Mielomas presentaron supervivencia próxima al 60% a los tres años, intermedia entre los grupos anteriores.

Gráfico 3. Supervivencia según el diagnóstico



En la Tabla 7 se observa la supervivencia en los primeros tres años en Leucemias Agudas, según tipo de trasplante realizado.

Tabla 7. Supervivencia en Leucemias agudas, según tipo de TMO

Tipo de TMO		90 días (%)	1 año (%)	2 años (%)	3 años (%)
LAL	Autólogo (n=19)	100	68,02	56,7	
	Alogénico (n=8)	62,5	33,3		
LAM	Autólogo (n=43)	90,7	72,6	57,7	57,7
	Alogénico (n=16)	81,2	36,5	36,5	36,5

■ Análisis de la Sobrevida por IMAE (antes y después del alta)

De los 428 pacientes adultos trasplantados, el IMAE A trasplantó 74 pacientes (17,3%), el IMAE B 90 pacientes (21%), el IMAE C 143 pacientes (33,4%) y el IMAE D 121 pacientes (28,3%).

Como se observa en la Tabla 8, la frecuencia de patologías tratadas mostró una distribución diferente en las poblaciones trasplantadas en los distintos IMAE.

El IMAE B trasplantó una proporción mayor de pacientes con diagnóstico de Leucemias agudas (LAM 24,4% y LAL 11,1%) que los IMAE A (LAM 10,8% y LAL 2,7%), IMAE C (LAM 13,3% y LAL 4,2%)

y el IMAE D (LAM 8,3% y LAL 7,4%) ($p < 0,001$); y coincidentemente, el IMAE B trasplantó una proporción menor de pacientes con Enfermedad de Hodgkin (12,2%) que los IMAE A (32,4%), C (26,6%) y D (27,3%) ($p = 0,018$).

La proporción de pacientes con Enfermedad de Hodgkin también mostró una distribución diferente en cuanto a la situación clínica al momento del TMO - primera remisión completa (RC1) versus otra situación clínica- entre los IMAE. El IMAE D trasplantó una mayor proporción de pacientes con Enfermedad de Hodgkin en RC1 (60,6%) que los IMAE A (16,7%) y C (23,7%) ($p = 0,002$). (Tabla 8)

Tabla 8. Distribución de las patologías tratadas y de la situación de la Enfermedad al trasplante y según IMAE

Diagnóstico	IMAE A		IMAE B		IMAE C		IMAE D	
	n	%	n	%	n	%	n	%
LAM Total	8	10,8*	22	24,4*	19	13,3*	10	8,3*
RC1	5	62,5	17	77,3	14	73,7	10	100
Otra situación clínica	3	37,5	5	22,7	5	22,7	0	0
LAL Total	2	2,7*	10	11,1*	6	4,2*	9	7,4*
RC1	0	0	8	80,0	6	100	7	77,8
Otra situación clínica	2	100	2	20,0	0	0	2	22,2
E. de Hodgkin Total	24	32,4*	11	12,2*	38	26,6*	33	27,3*
RC1	4	16,7	5	45,5	9	23,7	20	60,6
Otra situación clínica	20	83,3	6	54,5	29	76,3	13	39,4
L. No Hodgkin Total	22	29,7*	31	34,4*	40	28,0*	43	35,5*
RC1	10	45,5	17	54,8	23	57,5	30	69,8
Otra situación clínica	12	54,5	14	45,2	17	42,5	13	30,2
LMC	3	4,1*	4	4,4*	7	4,9*	10	8,3*
Mieloma Múltiple	12	16,2*	9	10,0*	18	12,6*	9	7,4*
Tumores	3	4,1*	1	1,1*	11	7,7*	5	4,1*
Otros	0	0	2	2,2*	4	2,8*	2	1,7*
Total de pacientes	74	100*	90	100*	143	100*	121	100*

* Porcentaje expresado sobre el total de pacientes tratados en el IMAE

De los 428 pacientes adultos trasplantados, 24 pacientes (5,6%) fallecieron durante la internación postrasplante en el IMAE. La mortalidad a los 90 días

no mostró diferencias estadísticamente significativas entre los IMAE. (Tabla 9)

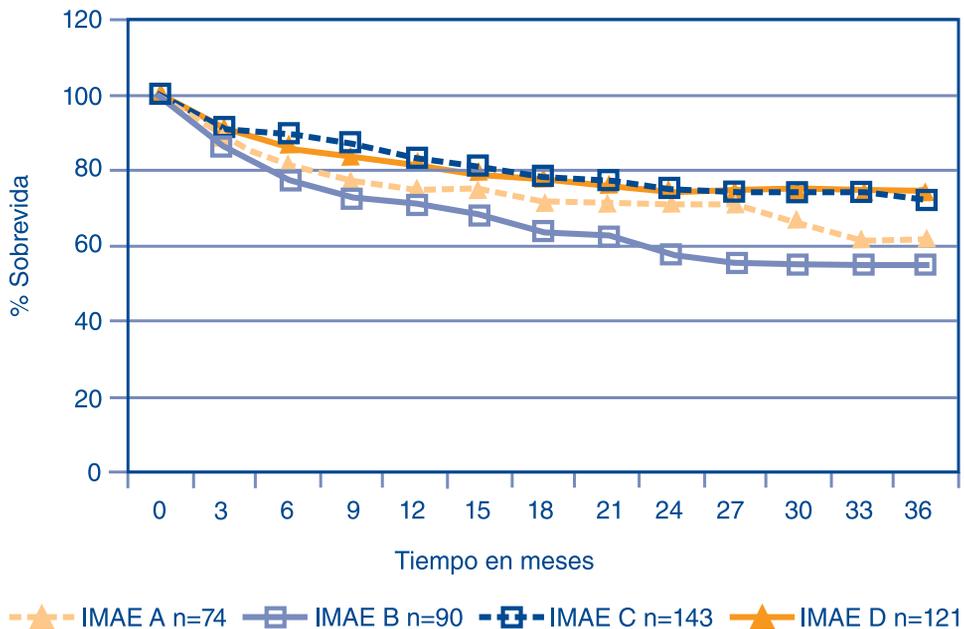
Tabla 9. Mortalidad antes del alta según IMAE

IMAE	Nº de Pacientes	Mortalidad antes del alta (%)	Mortalidad a los 90 días (%)
A	74	1,3	12,3
B	90	6,7	12,2
C	143	7	9,1
D	121	5,8	8,3

La sobrevida a largo plazo, en los cuatro primeros años desde el trasplante según el IMAE que realizó el procedimiento se muestra el Gráfico 4. La sobrevida

a los cuatro años fue para el IMAE A 61,4%, para el IMAE B 55,1%, para el IMAE C 68,2% y para el IMAE D 72,7%.

Gráfico 4. Sobrevida según IMAE de pacientes adultos



La sobrevida a los tres años desde la realización de un trasplante alogénico fue 33.3% en el IMAE A, 43.7% en el IMAE B, 46.1% en el IMAE C y 51.2% en el IMAE D.

El análisis de sobrevida no mostró diferencias estadísticamente significativas entre los IMAE ($p= 0.92$).

La sobrevida en los cuatro primeros años desde la realización del trasplante autólogo, según el IMAE que realizó el procedimiento, se observa en la Tabla 10. La sobrevida a los cuatro años para el IMAE A fue 65,1%, para el IMAE B 58,2%, para el IMAE C 70,4% y para el IMAE D 76,2%. La diferencias observadas no alcanzaron la significación estadística ($p= 0,052$).

Tabla 10. Sobrevida en TMO autólogo, según IMAE

IMAE	90 días	1 año	2 años	3 años	4 años
A n=68	88,4	79,9	75,1	65,1	65,1
B n=74	89,2	77,4	60,6	58,2	58,2
C n=130	94,6	86,8	78,1	75	70,4
D n=104	95,2	86,8	79,1	79,1	76,2

Se realizó un análisis de sobrevida por patología, por tipo de TMO y por IMAE.

Linfomas

En la Tabla 11 se exponen los datos de sobrevida en los tres primeros años de los pacientes con Enfermedad

de Hodgkin y Linfoma No Hodgkin a quienes se realizó un TMO autólogo, según el IMAE que realizó el procedimiento. La comparación de mortalidad a 90 días no mostró diferencias significativas en ninguna de las dos patologías.

Tabla 11. Sobrevida de Enfermedad de Hodgkin y Linfoma No Hodgkin sometido a TMO autólogo, según IMAE

	IMAE	90 días	1 año	2 años	3 años
Enfermedad de Hodgkin	A n=24	87,5	87,5	80,8	80,8
	B n=11	81,8	72,7	72,7	72,7
	C n=38	94,7	91,7	83,5	83,5
	D n=33	90,9	90,9	90,9	90,9
Linfoma No Hodgkin	A n=22	90,9	69,6	69,6	69,9
	B n=31	93,5	90,1	72,7	66,6
	C n=40	92,5	86,6	75,2	70,5
	D n=43	97,7	92,5	89	89

La sobrevida a largo plazo de los pacientes con Linfoma Hodgkin y No Hodgkin no mostró diferencias significativas entre los centros estudiados ($p=0,19$).

Mieloma Múltiple

La sobrevida en los tres primeros años de los pacientes con Mieloma Múltiple, según el IMAE que realizó el procedimiento, se muestra en la Tabla 12. No se observaron diferencias significativas entre los IMAE.

Tabla 12. Sobrevida de Mieloma Múltiple sometido a TMO autólogo, según IMAE

IMAE	90 días	1 año	2 años	3 años
A n=12	91,3	91,3	91,3	45,6
B n=9	88,9	88,9	59,3	59,3
C n=18	94,4	74,7	74,7	74,7
D n=9	100	100	65,6	65,6

Leucemias

La sobrevida de los pacientes con Leucemias (LAM, LAL y LMC) que recibieron un TMO autólogo, no mostró diferencias significativas entre los centros estudiados

($p=0,18$). En los gráficos 5 y 6 se muestra la sobrevida de LAM según IMAE y la de LAM sometida a TMO de tipo autólogo respectivamente.

Gráfico 5. Leucemia Aguda Mieloblástica. Sobrevida según IMAE

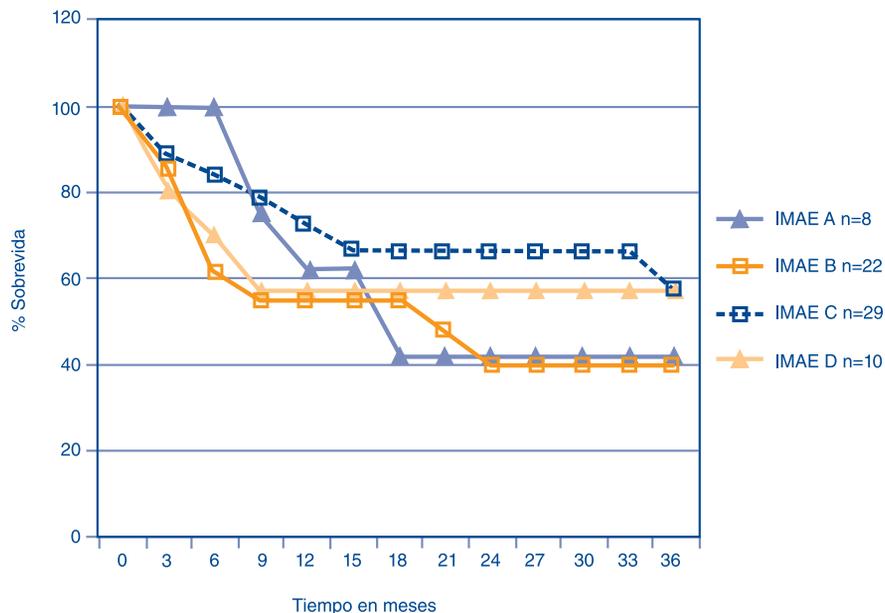
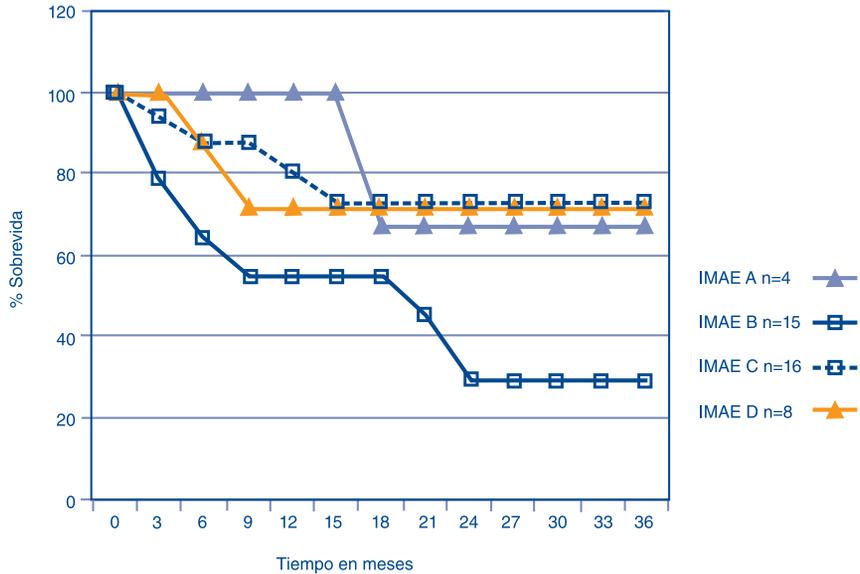


Gráfico 6. Leucemia Aguda Mieloblástica. TMO autólogo. Sobrevida según IMAE



Las curvas de sobrevida de LAL, LMC y de las otras patologías no se realizaron dado el bajo número de casos en cada grupo.

Treinta y seis pacientes (63,2%) procedieron de subsector público y 21 (36,8%) del sector privado de asistencia.

Se realizó un análisis de regresión logística, en el cual se consideró como variable dependiente la mortalidad, y como variables independientes la edad, sexo, tipo de procedimiento (autólogo o alogénico), diagnóstico (leucemias, linfomas y otros) y el IMAE. El diagnóstico fue la única variable que se asoció con la mortalidad ($p = <0,005$). El diagnóstico de leucemia se comportó como un factor de “riesgo” ($OR=2,43$) y el diagnóstico de linfoma como un factor “protector” ($OR=0,58$) en este modelo en relación a la mortalidad,

El número reducido de trasplantes efectuados en pacientes pediátricos, distribuidos en TMO autólogos y alogénicos; así como la variedad de patologías, no permitieron efectuar análisis comparativos de sobrevida por patología o por IMAE.

■ Análisis de resultados en pacientes pediátricos

Cincuenta y siete pacientes pediátricos (11,8%) recibieron un TMO. Cincuenta pacientes (87,7%) fueron trasplantados en el IMAE A, 3 (5,3%) en el IMAE C y 4 (7%) en el IMAE D.

Veintiún pacientes (36,8%) fueron sometidos a TMO alogénico y 36 pacientes (63,2%) a TMO autólogo.

■ Análisis de resultados antes del alta del IMAE

El tiempo promedio de estadía de los pacientes sometidos a TMO fue 41,4 días, el rango de tiempo de estadía osciló entre 16 y 93 días y la mediana se situó en 37 días. Aunque el promedio de estadía de los pacientes tratados con TMO autólogo fue mayor (44,5 días) que la estadía de los pacientes tratados con TMO alogénico (36,2 días) esta diferencia no alcanzó la significación estadística ($p = 0,066$).

Cincuenta y seis pacientes (98,2%) presentaron complicaciones durante este período. Las

complicaciones más frecuentes durante este período fueron las infecciones bacterianas, que ocurrieron en 57,1% (32/56) de los pacientes pediátricos que presentaron complicaciones. La enfermedad injerto vs. huésped ocurrió en 14,3% (8/56), los sangrados y las complicaciones identificadas como “otras

complicaciones” ocurrieron en 10,7% (6/56) y 64,3 % (36/56) de los pacientes respectivamente.

En la Tabla 13, se muestra la frecuencia de las complicaciones ocurridas durante la internación en los IMAE.

Tabla 13. Complicaciones durante la internación, en niños

Tipo de Complicaciones	Nº de pacientes	%
Infecciones bacterianas	32	57,1
Infecciones micóticas	8	14,3
Infecciones virales	6	10,7
Infecciones parasitarias	3	5,4
Infección sin dato	13	23,2
Otras cardiovasculares	2	3,6
Otras renales	3	5,4
Pulmonares	5	8,9
Enfermedad veno-oclusiva hepática	2	3,6
Hepáticas sin dato	3	5,4
Convulsiones	4	7,1
Otras encefálicas	1	1,8
Sangrados	6	10,7
Metabólicas sin dato	3	5,4
Crisis hemolíticas	2	3,6
Enfermedad Injerto vs Huésped	8	14,3
Evidencia serológica de infección viral	1	1,8
Otra complicación	36	64,3
Sin dato	1	1,8

De los 57 pacientes sometidos a TMO, 7 fallecieron en el IMAE, durante la internación correspondiente al trasplante (12,3%). La mortalidad a los 90 días fue 17,7% (allogénicos 24%, autólogos 14%).

Análisis de resultados antes y después del alta del IMAE

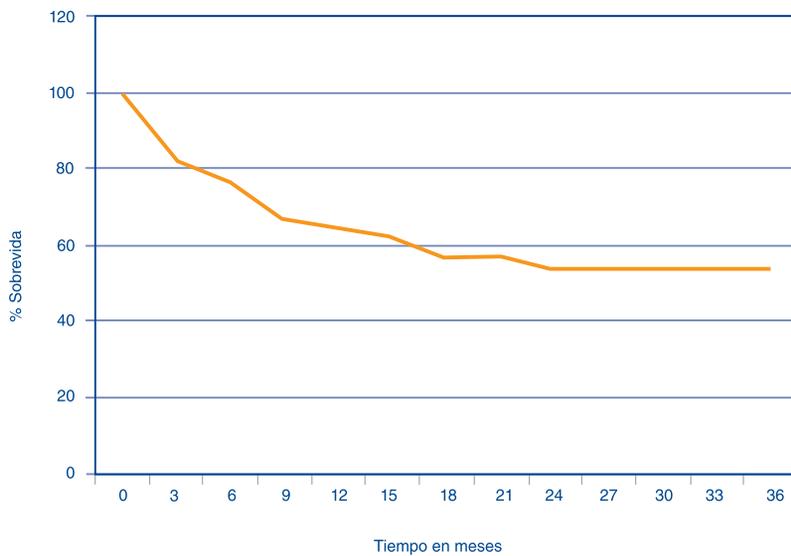
Al momento del corte (31 de octubre de 2001), se encontraban fallecidos 24 pacientes (42,1%). La Tabla 14 muestra la sobrevivida a los 90 días y en intervalos de un año, y en el Gráfico 7 se muestra la curva de sobrevivida.

Tabla 14. Sobrevida en niños

Tiempo *	90 días	1 año	2 años	3 años	4 años	5 años
Sobrevida (%)	82,3	64,6	53,7	53,7	46,5	46,5

* Tiempo desde el TMO

Gráfico 7. Sobrevida en niños



Se realizó un análisis de la sobrevida según el tipo de TMO efectuado, cuyos datos se observan en la Tabla 15 y el Gráfico 8. Se puede observar en el TMO alogénico una mayor pendiente inicial, determinada por una mortalidad elevada en los primeros meses

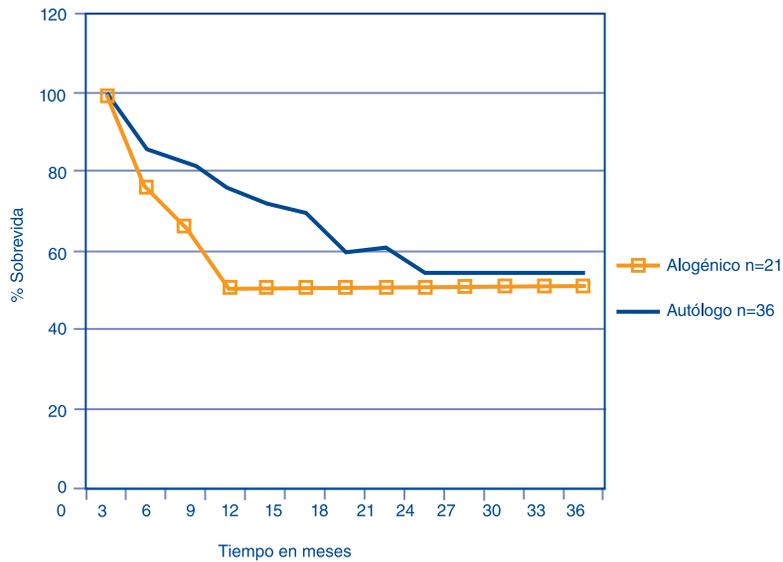
postrasplante, seguida por la estabilización de la sobrevida a partir del primer año aproximadamente. En el TMO autólogo la pendiente inicial es menor, y se observa una estabilización más tardía de la sobrevida, alrededor del segundo año.

Tabla 15. Sobrevida en niños según el tipo de TMO

Tiempo*	90 días	1 año	2 años	3 años
TMO alogénico (n=21)	76	50,7	50,7	50,7
TMO autólogo (n=36)	86	73,1	54,8	54,8

* Tiempo desde el TMO

Gráfico 8. Sobrevida en niños según el tipo de TMO



Análisis de pacientes retrasplantados

Diecinueve pacientes recibieron 2 procedimientos de trasplante de médula ósea durante el período considerado; 1 en el IMAE B, 14 en el IMAE C y 4 en el IMAE D. La distribución de pacientes según diagnóstico se observa en la Tabla 16.

Tabla 16. Distribución de pacientes re-trasplantados según diagnóstico

DIAGNOSTICO	Nº de Pacientes
Mieloma Múltiple	6
Linfoma no Hodgkin	4
Enfermedad de Hodgkin	4
LAL	2
LAM	1
LMC	1
Otros	1

El diagnóstico más frecuente entre los pacientes re-trasplantados fue Mieloma Múltiple. En 5 pacientes los trasplantes realizados correspondieron a la modalidad TMO en tándem. Esta modalidad terapéutica fue realizada en todos los casos por el IMAE C.

La misma consiste en realizar un TMO autólogo, efectuar un mantenimiento durante 6 meses y luego un segundo TMO autólogo.

Verificación de los datos reportados de mortalidad - Resultado de encuesta telefónica

De los 504 pacientes trasplantados en el período considerado, 361 estaban “vivos”, “perdidos” o en situación de “2° Trasplante” al 31 de octubre de 2001. La muestra seleccionada estuvo constituida por 126 pacientes (34,9%).

De los 126 pacientes, 44 (34,9%) quedaron inicialmente sin contactar. Luego de aplicar un protocolo de búsqueda para pacientes perdidos, la cifra disminuyó a 5,6% (7/126).

Situación según los IMAE al 31/10/01

De los 126 pacientes incluidos en la muestra, 3 pacientes fueron informados como “perdidos”, 6 en situación de “2° Trasplante” y 117 como “vivos”.

Situación verificada al 31/10/01

De los 126 pacientes incluidos en la muestra, quedaron como “perdidos” 7 pacientes y 119 pacientes estaban “vivos”.

Situación de los pacientes informados como “perdidos”

De los tres pacientes perdidos por los IMAE, un caso se encuentra fallecido (fecha fallecimiento 10/08/00), un caso se encontraba vivo el 13/03/02 y un caso no se pudo contactar.

Situación de los pacientes informados como “2° Trasplante”

De los 6 pacientes informados como trasplantados por segunda vez y vivos al 31/10/01, todos estaban vivos a dicha fecha y un paciente falleció posteriormente (fallecido el 13/01/02).

Situación de los pacientes informados como “vivos”:

Seis pacientes informados como “vivos” por los IMAE al 31/10/01, no pudieron ser contactados (perdidos en el seguimiento); los restantes 111 estaban “vivos” al 31/10/01.

En la Tabla 17 se resumen los datos de verificación de la información reportada por los IMAE

Tabla 17. Verificación de la información reportada por los IMAE

Situación Informada (31/10/01)	Situación Verificada (31/10/01)
Perdidos: 3	Vivo: 1
	Fallecido: 1
	Perdido: 1
2° TMO: 6	Vivos: 6
Vivos: 117	Vivos: 111 (107 TMO único y 4 en 2° TMO)
	Perdidos: 6

Finalmente, de los 123 pacientes informados como vivos al 31/10/01, se corroboró dicha situación en

117 pacientes (95,1%), no lográndose contactar a 6 pacientes (4,9%) informados como vivos.

Discusión

El presente informe permitió realizar una descripción de la población que fue sometida a TMO bajo la cobertura del FNR, conocer la frecuencia y la situación clínica de las patologías trasplantadas, y la sobrevida de los pacientes trasplantados.

En cuanto a la frecuencia de las patologías trasplantadas, la distribución observada en esta población fue diferente a la observada en los registros internacionales. En la población analizada, los Linfomas fueron las patologías más frecuentes, alcanzando en su conjunto la mitad de los diagnósticos. De ellos, los Linfomas no Hodgkin representaron 56,4% y la Enfermedad de Hodgkin representó 43,6%. El segundo grupo de patologías más frecuentes fueron las leucemias, que en su conjunto representaron 27%.

El reporte del año 2000 del IBMTR⁽²⁾ (International Bone Marrow Transplant Registry), que recoge los datos de más de 400 centros de todo el mundo, la mayoría de ellos de Europa y Estados Unidos, reportó las indicaciones para TMO en USA correspondientes al año 1998. Sobre un total de 23500 TMO, la indicación más frecuente fue el cáncer de mama, que representó casi la tercera parte de las indicaciones de TMO, le siguieron en frecuencia los Linfomas (aproximadamente 25%) y las Leucemias (aproximadamente 25%).

El registro europeo de TMO o EBMTR⁽³⁾ por sus siglas en inglés (European Bone Marrow Transplantation Registry) en el informe de marzo de 2002, que incluyó 145077 trasplantes desde 1975 a 2001, reportó 38251 Leucemias agudas (26,4%), 24563 Linfomas No Hodgkin (16,9%), 9121 Enfermedad de Hodgkin (6,3%), 16064 Leucemias crónicas (11,07%) y 24835 Tumores sólidos (17,1%). El mismo registro, en el informe correspondiente a las indicaciones para TMO en el año 1999, reportó 6289 Leucemias (33,6%), 5035 Linfomas (26,9%) y 3302 Tumores sólidos (17,6%). Dentro de los Linfomas, la mayoría (aproximadamente

75%) fueron Linfomas No Hodgkin. En el grupo de Leucemias, la mayoría fueron Leucemias agudas mieloblásticas (38,9%).

Las diferencias observadas, se explican en parte, por la normativa de TMO vigente en el FNR, que brinda cobertura financiera para algunas patologías y excluye otras. A pesar de ello, considerando la relación Linfomas/Leucemias, en la población analizada en el FNR esta relación es 2/1, mientras que en los registros internacionales esta relación se aproxima a 1/1. Así mismo, en la población del FNR trasplantada por Linfomas, la relación entre Linfoma no Hodgkin y Enfermedad de Hodgkin es diferente a la observada en los registros internacionales, con mayor proporción relativa de este último.

También se observó que la frecuencia de TMO alogénicos (15,1%) en la población analizada fue menor que la reportada en los registros internacionales, la cual fue estimada en 31,4% en el EBMTR⁽³⁾ y en 36,2% en el IBMTR⁽²⁾, para los años 1999 y 1998 respectivamente.

Estadía

La estadía en la población adulta trasplantada estuvo dentro de los rangos esperados, y fue mayor en los TMO alogénicos que en los autólogos.

Llamativamente la población pediátrica tuvo una estadía más prolongada, y la estadía en los TMO autólogos mostró una tendencia a ser mayor que en los alogénicos.

Mortalidad Temprana

La mortalidad temprana (a los 90 días) en los TMO alogénicos fue 30% para la totalidad de las patologías trasplantadas en pacientes adultos, y se situó en 20% para las Leucemias agudas y en 45% para la Leucemia Mielode crónica. Dicha mortalidad osciló entre 17 y 47% según el IMAE que realizó el procedimiento no

existiendo diferencias estadísticamente significativas. El IBMTR refiere una mortalidad temprana (a los 100 días) entre 10 y 40% en este tipo de trasplantes; la cual varió desde 10% para las Leucemias agudas en RC1 hasta 40 % en fases avanzadas de la enfermedad.

La mortalidad temprana para los TMO autólogos, se situó en 7,5% para la totalidad de las patologías trasplantadas en pacientes adultos. Dicha mortalidad osciló, a) según la patología trasplantada desde 0% en las Leucemias agudas linfoblásticas, 5,9% en los Linfomas no Hodgkin, 9,5% en la Enfermedad de Hodgkin y 10% en las Leucemias agudas mieloblásticas y b) según el IMAE que realizó el procedimiento entre 5 y 12%. El IBMTR reportó una mortalidad temprana (a los 100 días) en los TMO autólogos que varió entre menos de 5% para la Enfermedad de Hodgkin, el Mieloma en remisión completa, y el Cáncer de mama; aproximadamente 10% para Linfoma No Hodgkin y la Leucemias agudas en remisión completa; y más de 15% para los Linfomas No Hodgkin y Leucemias agudas en otra situación clínica diferente de remisión completa.

En la población pediátrica, la mortalidad durante la internación fue 12,3%. La mortalidad temprana (90 días), fue 24% en los trasplantes alogénicos y 14% en los autólogos. Los resultados tempranos en el TMO autólogo en la población pediátrica son inferiores a los obtenidos en la población adulta; una de las posibles causas de ésta diferencia es que se trasplantan poblaciones diferentes, pero no se puede descartar la participación de otros factores.

Sobrevida por patología

Leucemias

La sobrevida a 3 años de los pacientes con diagnóstico de LAL y LAM sometidos a TMO autólogo, fue similar o mejor a la observada en los pacientes reportados por el IBMTR. En cambio, la sobrevida a 3 años de los pacientes sometidos a TMO alogénico en estas patologías fue inferior en la población estudiada que la

referida internacionalmente en estas patologías. En la LMC, la sobrevida observada fue inferior a la reportada internacionalmente. Setenta y ocho por ciento de los casos fueron trasplantados en RC1 en nuestro medio, situación comparable con los datos internacionales.

Linfomas

Los resultados obtenidos son comparables o superiores a los internacionales. No obstante para efectuar una comparación válida se deben tener en cuenta dos elementos:

- La diferencia de oportunidad en la cual se efectúa el TMO., ya que en nuestro medio 35,8% de los pacientes adultos con Enfermedad de Hodgkin y 55,6% de los pacientes adultos con Linfoma no Hodgkin se trasplantaron en RC1. El IBMTR ⁽²⁾ reportó, para los TMO autólogos realizados entre 1991 y 1997, que 3,75% de los pacientes con Enfermedad de Hodgkin y 10,9% de los pacientes con Linfoma no Hodgkin fueron trasplantados en RC1. El EBMT Registry⁽³⁾, en su reporte de marzo 2001, refirió que 8,2% de los pacientes con Enfermedad de Hodgkin y 26% de los pacientes con Linfoma no Hodgkin se trasplantaron en RC1, y dicha proporción parece mantenerse estable en los últimos años.

- En ninguna de las series se dan datos estratificados según el estadio clínico de la enfermedad.

Estos resultados muestran en nuestro medio una conducta de tratamiento de las linfopatías tumorales, que es diferente de la práctica generalizada en el mundo, pero que muestra buenos resultados cuando se compara con la sobrevida a tres años en el IBMTR. Esta diferencia encontrada probablemente obedezca a múltiples factores, los cuales deberían ser objeto de análisis y discusión posterior.

Mieloma Múltiple

En el Mieloma Múltiple, los resultados son mejores que los referidos en el IBMTR y similares a los del EBMT. ^(2,3)



La comparación de datos de sobrevida procedentes del FNR, IBMTR y EBMTR en pacientes trasplantados por Leucemia, Linfomas o Mieloma se muestra en el Anexo.

Sobrevida por IMAE

Considerando que la frecuencia de patologías trasplantadas tuvo una distribución diferente entre los IMAE, la comparación de la mortalidad antes del alta del IMAE, la mortalidad temprana y la sobrevida global son parámetros de valor relativo. No obstante, estos

parámetros no mostraron diferencias estadísticamente significativas entre los IMAE.

Así mismo, la multiplicidad de situaciones planteadas en cuanto a la patología y el procedimiento efectuado y el número reducido de pacientes, dificultaron la comparación de los resultados. Con el objetivo de realizar un análisis comparativo en los pacientes adultos, se efectuó un análisis de regresión logística que, con las variables analizadas, no mostró asociación entre la mortalidad y el IMAE en el que se realizó el procedimiento.

Conclusiones

El TMO autólogo constituye en nuestro medio el procedimiento más frecuente (85%), y en todas las patologías, la sobrevida observada fue similar o superior a la observada en los registros que se tomaron como referencia

En cambio, el TMO alogénico mostró una baja frecuencia de realización, y la sobrevida fue en todas las patologías inferior a la observada en la serie del IBMTR.

No se evidenciaron diferencias estadísticamente significativas en la mortalidad entre los IMAE, cuando se consideró la edad de los pacientes, el tipo de TMO realizado y las patologías trasplantadas.

En el conjunto de la población adulta analizada, se observó que la frecuencia de patologías trasplantadas difiere de la reportada internacionalmente, y también difiere entre los IMAE.

Como elementos que deberían ser objeto de discusión posterior, se destacan: a) la conducta y el resultado obtenido con las linfopatías tumorales, que difiere de lo observado en los datos internacionales y b) los resultados en los TMO autólogos en la población pediátrica en lo referente a estadía prolongada y mortalidad temprana.



Bibliografía

García Conde J, Solano C. Trasplante de Médula Ósea. En: San Sabrafen J. Hematología Clínica. 3ª ed. Barcelona: Elsevier, 1994: 579-95.

International Bone Marrow Transplant Registry. Autologous Blood and Marrow Transplant Registry. Special Millenium Edition. Report on state of the art in blood and marrow transplantation. IBMTR Newsletter Volume7. Issue1. Spring2000. [en línea] 2000 [fecha de acceso marzo 2002] Disponible en http://www.cibmtr.org/PUBLICATIONS/Newsletter/DOCS/Y2K_nltr.pdf

European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) Registry. [en línea] [fecha de acceso marzo 2002]. Disponible en : <http://www.ebmt.org/4Registry/registry5.html#summary> <http://www.ebmt.org/4Registry/1999surveyresults.pdf>

Abreviaturas

DE	Desvío Estándar
EBMTR	European Bone Marrow Transplant Registry
FNR	Fondo Nacional de Recursos
IBMTR	International Bone Marrow Transplant Registry
IMAE	Instituto de Medicina Altamente Especializada
LMC	Leucemia Mieloide Crónica
LAL	Leucemia Aguda Linfoblástica
LAM	Leucemia Aguda Mieloblástica
RC1	Primera Remisión Completa
SMD	Síndrome Mielodisplásico
TMO	Trasplante de Médula Ósea

Anexo

La comparación de datos de sobrevida del FNR, IBMTR y EBMTR en pacientes trasplantados por Leucemia, Linfomas o Mieloma se muestra en las Tablas A1, A2 y A3.

Tabla A1. Sobrevida a 3 años en FNR e IBMTR. Leucemias

Sobrevida a 3 años			
Patología		FNR (%)	IBMTR (%)
LAL	Autólogo	53,8	RC1 43,0 *RC (otra) 37,0
	Alogénico	33,3 **	RC1 52,0 *RC (otra) 42,0
LAM	Autólogo	57,3	RC1 55,0 RC2 35,0
	Alogénico	36,4	RC1 60,0 *RC (otra) 40,0
LMC		45,8	Fase crónica (< 1 año evolución) 67,0 (> 1 año evolución) 57,0

* Pacientes trasplantados en otra Remisión Completa diferente de RC1

** Sobrevida al año del TMO

Tabla A2. Sobrevida a 3 años en FNR e IBMTR. Linfomas

Sobrevida a 3 años			
Patología		FNR (%)	IBMTR (%)
E. de Hodgkin		83,9	RC(otra)* 76,0
	RC1	97,4	RC1 82,0
L. no Hodgkin		74,5	RC2 55,0
	RC1	87,1	RC1 67,0

* Pacientes trasplantados en otra Remisión Completa diferente de RC1



Tabla A3. Sobrevida a 3 años en FNR, IBMTR y EBMTR. Mieloma Múltiple

Sobrevida a 3 años			
Patología	FNR (%)	IBMTR (%)	EBMTR (%)
Mieloma Múltiple	60,4	55,0 *	60
		43,0**	

* Trasplante realizado antes de 18 meses del diagnóstico

** Trasplante realizado luego de 18 meses del diagnóstico



Publicación Técnica Nº10
Trasplante de Médula Ósea



Fondo Nacional de Recursos
Trasplante de Médula Ósea

 **FONDO NACIONAL
DE RECURSOS**
Medicina Altamente Especializada

18 de julio 985 - Galería Cristal, 4º piso - C.P. 11.100
Tel. (005982) 9014091* - Fax. (005982) 902 0783
Montevideo - Uruguay