

**PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DEL ECUADOR**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**DISERTACIÓN PREVIA A LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO DE MÉDICO  
CIRUJANO**

**MORTALIDAD Y COMPLICACIONES DE LOS PACIENTES CON  
DIAGNÓSTICO DE MIELOMA MÚLTIPLE Y LINFOMA HODGKIN  
SOMETIDOS A TRASPLANTE AUTÓLOGO DE CELULAS  
HEMATOPOYÉTICAS, EN EL HOSPITAL METROPOLITANO, DE LA  
CIUDAD DE QUITO- ECUADOR, DURANTE EL PERÍODO DE ENERO  
2009 A SEPTIEMBRE 2012.**

**AUTORES:**

Daniela Castro Guarderas

María Alexandra Palomeque Fontana

**DIRECTOR DE DISERTACION:**

Dra. María Bernarda Jara

**DIRECTOR METODOLOGICO:**

Dra. Ma. Fernanda Rivadeneira

Quito 2013

## AGRADECIMIENTOS:

Primero queremos agradecer a nuestras familias por su apoyo y amor incondicionales.

A la Dra. Bernarda Jara por su ayuda y entrega durante toda la investigación; sobre todo, por ser una médica ejemplar tanto a nivel académico y humano, generosa con sus conocimientos.

A la Dra. Ma. Fernanda Rivadeneira por su tiempo y dedicación para que logremos cumplir con los objetivos de nuestro estudio.

A todo el personal del Hospital Metropolitano, Unidad de trasplante, Archivos clínicos y al departamento de Enseñanza Médica; quienes fueron esenciales en todo este proceso.

## INDICE

ABREVIACIONES: .....	7
CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN:.....	9
CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO .....	11
2.1 Trasplante de células hematopoyéticas: .....	11
2.2 Métodos de trasplante .....	13
2.3 Complicaciones asociadas al TCH autólogo: .....	13
2.3.1 Complicaciones durante el acondicionamiento: .....	13
2.3.1.1 Náusea/ Vómito:.....	13
2.3.2 Complicaciones durante el trasplante: .....	14
2.3.2.1 Reacciones alérgicas: .....	14
2.3.2.2 Paro cardíaco: .....	15
2.3.2.3 Disnea: .....	16
2.3.2.4 Edema agudo de pulmón (EAP):.....	16
2.3.3 Complicaciones durante la recuperación:.....	17
2.3.3.1 Mucositis: .....	17
2.3.3.2 Síndrome anémico/ Anemia: .....	18
2.3.3.3 Náusea/ Vómito:.....	19
2.3.3.4 Neutropenia febril .....	19
2.3.3.5 Infecciones: .....	20
2.3.3.6 Síndrome hemorrágico:.....	21
2.3.3.7 Hematuria.....	22
2.3.4 Complicaciones durante el seguimiento: .....	23
2.3.4.1 Neuropatía:.....	23
2.4 Complicaciones asociadas al TCH alogénico:.....	23
2.4.1 Complicaciones agudas: .....	23

2.4.1.1 Enfermedad injerto contra huésped aguda (EIHA):.....	24
2.4.2 Complicaciones crónicas:.....	25
2.5 Diagnósticos para trasplante:.....	25
2.5.1 Trasplante de células hematopoyéticas alogénico:.....	26
2.5.1.1 Anemia aplásica (AA):.....	26
2.5.1.2 Leucemia mieloide aguda (LMA):.....	27
2.5.1.3 Síndrome mielodisplásico (SMD):.....	27
2.5.1.4 Leucemia linfoblástica Aguda (LLA):.....	28
2.5.1 Trasplante de células hematopoyéticas autólogo:.....	30
2.5.2.1 Mieloma múltiple (MM):.....	30
2.5.2.2 Linfoma No Hodgkin (LNH):.....	34
2.5.2.2 Enfermedad de Hodgkin (EH)/ Linfoma Hodgkin (LH):.....	36
CAPÍTULO III: MÉTODOS:.....	40
3. 1 Justificación:.....	40
3.2 Problemas de la investigación:.....	42
3.3 Objetivos:.....	42
3.3.1 Objetivo general:.....	42
3.3.2 Objetivos específicos:.....	43
3.4 Hipótesis:.....	43
3.5 Metodología:.....	44
3.5.1 Diseño del estudio:.....	44
3.5.2 Operacionalización de variables:.....	44
3.5.2.1 Definiciones teóricas:.....	44
3.5.2.2 Clasificación de variables:.....	52
3.5.2.2.1 Variables socio-demográficas:.....	52
3.5.2.2.2 Variables Hematológicas:.....	53

3.5.2.2.2.1 Variables clínicas y de laboratorio al momento del diagnóstico: ....	53
3.5.2.2.2.2 Variables hematológicas asociadas al acondicionamiento:.....	55
3.5.2.2.2.3 Variables al momento del TCH autólogo: .....	57
3.5.2.2.2.4 Variables asociadas a la recuperación del paciente.....	58
3.5.2.2.2.5 Variables asociadas al seguimiento: .....	59
3.5.3 Universo de trabajo y muestra:.....	60
3.5.3.1 Tipo de muestra/ Población:.....	60
3.5.3.1.1 Cálculo de la muestra:.....	60
3.5.3.2 Justificación de su representatividad:.....	61
3.5.4 Criterios de inclusión: .....	61
3.5.5 Criterios de exclusión: .....	62
3.6 Procedimiento de recolección de información e instrumento: .....	62
3.7 Diseño de análisis: .....	62
3.8 Implicaciones Éticas:.....	63
CAPÍTULO IV: RESULTADOS:.....	63
4.1 Características demográficas de los pacientes: .....	63
4.2 Características clínicas de los pacientes:.....	64
4.2.1 Comorbilidades: .....	64
4.2.2 Características clínicas de los pacientes con mieloma múltiple .....	65
4.3 Acondicionamiento: tipos y complicaciones .....	66
4.3.1 Tipos de acondicionamiento.....	66
4.3.2 Complicaciones durante el acondicionamiento .....	66
4.4 Complicaciones durante el TCH autólogo .....	67
4.5 Complicaciones durante la recuperación .....	68
4.6 Complicaciones durante el seguimiento en los pacientes con MM .....	70
4.7 Estado actual de los pacientes:.....	70

4.7.1 Mortalidad.....	71
4.7.2 Remisión: .....	72
4.8 Relación entre los regímenes de acondicionamiento y las complicaciones más comunes.....	73
4.8.1 Relación entre mucositis y esquemas de acondicionamiento .....	73
4.8.2 Relación entre anemia y regímenes de acondicionamiento .....	73
4.8.3 Relación entre neutropenia febril y regímenes de acondicionamiento ....	74
4.8.4 Relación entre hematuria y regímenes de acondicionamiento .....	75
4.9 Supervivencia.....	76
CAPÍTULO V: DISCUSIÓN: .....	77
CAPÍTULO VI: LIMITACIONES Y FORTALEZAS DEL ESTUDIO: .....	81
6.1 Limitaciones: .....	81
6.2 Fortalezas:.....	81
CAPÍTULO VII: CONCLUSIONES .....	82
CAPÍTULO VIII: RECOMENDACIONES: .....	83
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	83
ANEXO 1.....	91
ANEXO 2:.....	94

## **ABREVIACIONES:**

**AA:** Anemia aplásica

**BCNU:** Carmustina

**BEAM:** Corresponde a una terapia de acondicionamiento, compuesta por cuatro fármacos: BCNU, etopósido, citarabina, melfalán.

**BT:** Bilirrubina total.

**CGR:** Concentrado de glóbulos rojos.

**CHSP:** Células hematopoyéticas extraídas pos sangre periférica.

**CIBMTR:** Center for International Blood and Marrow Research.

**CLL:** Cadenas ligeras libres.

**DNA:** Deoxyribonucleic Acid.

**EAP:** Edema agudo de pulmón.

**EH:** Enfermedad de Hodgkin.

**Fx:** Fractura.

**G- CSF:** Granulocyte colony-stimulating factor.

**Gy:** Gray.

**Hb:** Hemoglobina.

**HLA:** Human Leucocyte Antigen.

**HTA:** Hipertensión arterial.

**IAM:** Infarto agudo de miocardio.

**IC:** Intervalo de confianza

**ICE:** Régimen de acondicionamiento compuesto por: ifosfamida + carboplatino + etopósido

**LH:** Linfoma Hodgkin.

**LLA:** Leucemia linfoblástica aguda.

**LMA:** Leucemia mieloide aguda.

**LNH:** Linfoma No Hodgkin.

**MM:** Mieloma múltiple

**MO:** Médula ósea.

**NYHA:** New York Heart Association.

**ONTOT:** Organización Nacional de Trasplantes de Órganos y Tejidos del Ecuador.

**OR:** Odds ratio/ Riesgo relativo.

**PET:** Tomografía por emisión de positrones.

**RAN:** Recuento absoluto de neutrófilos.

**RC:** Remisión completa.

**RCe:** Remisión completa estricta.

**RP:** Remisión parcial.

**RPMB:** Remisión parcial muy buena

**SDM:** Síndrome mielodisplásico.

**SPSS:** Statistical Product and Service Solutions

**TAC:** Tomografía axial computarizada

**TCH:** Trasplante de células hematopoyéticas.

**Tx:** Trasplante.

**VHH:** Virus Herpes Humano.

**VSR:** Virus Sincitial Respiratorio.

## **CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN:**

Este trabajo corresponde a un estudio descriptivo, longitudinal y retrospectivo, que busca mostrar la mortalidad y complicaciones de los pacientes, de 28 a 66 años, con diagnóstico de mieloma múltiple (MM) y linfoma Hodgkin (LH), sometidos a trasplante autólogo de células hematopoyéticas en la ciudad de Quito- Ecuador, durante el periodo comprendido entre enero 2009 a septiembre 2012. El estudio se efectuó en el Hospital Metropolitano, debido a que es el único Centro, de la ciudad, con acreditación del *Organismo Nacional de Trasplantes de Órganos y Tejidos* (ONTOT) para realizar dicho procedimiento; por lo cual son derivados los distintos pacientes con dichos diagnósticos hematológicos, a nivel de todo el país.

Se recolectaron los datos necesarios para esta investigación a través de las historias clínicas de los pacientes con los trastornos hematológicos ya mencionados, candidatos para recibir trasplante autólogo de células hematopoyéticas (TCH), manteniendo absoluta confidencialidad.

Las recomendaciones de las guías americanas y europeas consideran la realización del TCH autólogo hasta los 70 años. En algunos pacientes, en muy buenas condiciones generales, pudiera considerarse el TCH autólogo hasta los 75 años.<sup>1</sup> En los datos del Center for International Blood and Bone Marrow Research (CIBMTR) de trasplantes realizados en todo el mundo entre 1990 y 2006, un 50% de los TCH autólogos se han realizado en pacientes mayores de 50 años, y el 20% sobre los 60 años.<sup>1</sup>

El TCH autólogo está indicado en el caso del MM, como una terapia de consolidación posterior a la respuesta inicial de la quimioterapia; o para el tratamiento en caso de recaída o si la enfermedad es refractaria<sup>2</sup>.

En el caso del LH, el TCH autólogo se utiliza como tratamiento de la enfermedad sensible a la quimioterapia, que presenta una recaída.<sup>2</sup>

Este estudio permitirá obtener datos estadísticos de un procedimiento relativamente nuevo en el país, el cual promete mejoras importantes en la respuesta al tratamiento de varias enfermedades hematológicas.

Se utilizó el programa SPSS, versión 20 para procesar los datos obtenidos en el estudio. SPSS, versión 20 es un programa estadístico informático muy usado en las ciencias sociales y las empresas de investigación de mercado. Como programa estadístico es muy popular su uso debido a la capacidad de trabajar con bases de datos de gran tamaño. Además, de permitir la recodificación de las variables y registros según las necesidades del usuario. El programa consiste en un módulo base y módulos anexos que se han ido actualizando constantemente con nuevos procedimientos estadísticos. Cada uno de estos módulos se compra por separado.

## **CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO**

### **2.1 Trasplante de células hematopoyéticas:**

El trasplante de células hematopoyéticas es la infusión de células madre, en un paciente con medula ósea dañada o defectuosa.

Los objetivos son: 1) aportar un nuevo sistema hematopoyético y linfático para corregir una patología; 2) rescatar a un paciente oncológico de altas dosis de quimioterapia y/o radioterapia.

Existen tres tipos de trasplante: alogénico, autólogo y el singénico. Se describe al alogénico como aquel en el cual existe un donador relacionado o no. En el caso del trasplante autólogo, el donador es el propio paciente; y el singénico corresponde gemelos idénticos.<sup>3</sup>

Existen dos tipos de donantes: relacionados y no relacionados. Los primeros son familiares directos; y los segundos son provenientes de bancos de cordón o donadores altruistas. Los donantes se eligen por medio de un estudio del *Human Leucocyte Antigen* (HLA), localizado en el brazo corto del cromosoma 6.<sup>3</sup>

La probabilidad de encontrar dos individuos no relacionados con antígenos idénticos es muy baja, debido al extraordinario polimorfismo del sistema HLA.<sup>4</sup> Por este motivo, se recurre en primera instancia a los hermanos. Los genes de un haplotipo HLA (HLA-A, B, Cw, DR, DQ y DP que se hereda del padre o de la madre) se transmite en bloque (los entrecruzamientos son muy raros), por lo que el que dos hermanos sean o no HLA idénticos es una cuestión de probabilidades (poseen un 25% de probabilidades de compartir dos haplotipos y por lo tanto de ser HLA idénticos; 50% de compartir un haplotipo y ser haplo idénticos; y 25% de probabilidades de no compartir ningún haplotipo.<sup>5</sup> Solamente el 30-40% de los americanos presentan un hermano con HLA idéntico. Para ser donante la compatibilidad deseada es del 100%, sin embargo se puede tolerar hasta un 80%.

El trasplante alogénico ha sido realizado de forma exitosa en paciente mayores de 60 años. La edad máxima en la que se realizan trasplantes de rutina son desde los 40-55 años, debido a que los resultados son menos eficaces en pacientes con mayor edad, ya que la toxicidad deriva de los regímenes de acondicionamiento. Por el contrario, el trasplante autólogo de células progenitoras, puede realizarse en pacientes mayores, ya que existe menos toxicidad en los regímenes de acondicionamiento.<sup>6</sup>

Una vez que el donante ha sido identificado, se debe llevar a cabo los regímenes de acondicionamiento, utilizando dosis altas de quimioterapia o radioterapia (o ambas), para cumplir los siguientes objetivos:

Inmunosupresión para evitar la destrucción del injerto

Destruir cualquier residuo de células cancerígenas.

Existen tres tipos de regímenes de acondicionamiento:<sup>7</sup>

**1) Mieloablatoivo:** El cual destruye las células hematopoyéticas a nivel de la médula ósea, resultando en una pancitopenia entre una a tres semanas, desde el día que se administró dicho régimen. Esta pancitopenia puede convertirse en irreversible, hasta fatal, si no se restaura la hematopoyesis a través de la infusión de células progenitoras.

Un ejemplo de este régimen incluye una irradiación total del cuerpo de >5 Gy en una sola sesión, o busulfán 8mg/kg vo.

**2) No mieloablatoivo:** Este régimen causa poca citopenia, pero significativa linfopenia; no requiere el soporte de células madre de forma inmediata. Un ejemplo de acondicionamiento sería fludarabina + ciclofosfamida, con o sin globulina anti-timocitos; o también se puede utilizar una irradiación total del cuerpo <2Gy con o sin un análogo de purinas.

**3) Regímenes de baja intensidad:** Corresponde a un régimen intermedio, en el cual las definiciones de mieloablatoivo y no mieloablatoivo no encajan. Se caracterizan por provocar citopenias, las cuales suelen ser prolongadas y son

importantes causas de mortalidad y morbilidad. Estos regímenes pueden incluir  $\leq 9\text{mg/kg}$  de busulfán o melfalán  $140\text{mg/m}^2$ .

## 2.2 Métodos de trasplante

Existen tres superficies de obtención para las células progenitoras hematopoyéticas: la médula ósea, la sangre periférica y el cordón umbilical. Sin embargo, en la actualidad ya no se utiliza a la médula como método de recolección. En efecto, diversos estudios han demostrado que el uso de células hematopoyéticas extraídas por sangre periférica (CHSP), en comparación con las obtenidas de la médula ósea, resulta en una recuperación hematológica más rápida, establecimiento de quimeras más eficiente y menor efecto de enfermedad injerto contra huésped. Además, el método de obtención de las CHSP es mejor aceptado por los donadores, debido a que el procedimiento de aféresis es seguro, bien tolerado y puede realizarse en forma ambulatoria.<sup>6</sup> Para obtener a nivel periférico células madre (CD 34+) se utilizan factores estimulantes de colonias de granulocitos y macrófagos.

## 2.3 Complicaciones asociadas al TCH autólogo:

Las complicaciones asociadas al TCH autólogo no pueden ser clasificadas, según su duración exacta en el tiempo. Sin embargo, para facilitar el estudio se realizará la siguiente clasificación: complicaciones que se presentan durante el acondicionamiento, durante el trasplante, durante la recuperación y en el seguimiento<sup>8</sup>.

### 2.3.1 Complicaciones durante el acondicionamiento:

#### **2.3.1.1 Náusea/ Vómito:**

La náusea y vómito inducidos por la quimioterapia son una de las complicaciones más difíciles de manejar, puesto que resultan intolerables y desesperantes para el paciente oncológico.

Las náuseas y vómitos ocurren hasta en un 80% de los pacientes.<sup>9</sup>

Existen cuatro síndromes eméticos inducidos por quimioterapia, los cuales tienen importantes implicaciones tanto para la prevención, como para el tratamiento<sup>9</sup>:

- 1) Emesis aguda: la cual comúnmente comienza entre una a dos horas del inicio de la quimioterapia; y usualmente el pico máximo corresponde a las primeras cuatro a seis horas.
- 2) Emesis retardada: ocurre pasadas las 24 horas post- quimioterapia.
- 3) Emesis anticipatoria: ocurre antes de que inicie el tratamiento. Corresponde a una respuesta condicionada de los pacientes, los cuales desarrollaron episodios significativos de náusea y vómito, durante ciclos previos de quimioterapia. Se presenta en 10 al 40%.
- 4) Emesis refractaria: ocurre a pesar de la profilaxis y del tratamiento anterior.

### 2.3.2 Complicaciones durante el trasplante:

La infusión de células de células progenitoras está asociada con una variedad de efectos adversos, que incluyen: náusea y vómito, cefalea, escalofríos y fiebre. Estos efectos se deben a la liberación de citoquinas, causada por la lisis celular y por los efectos del dimetilsulfóxido, usado como criopreservante.<sup>10</sup>

#### **2.3.2.1 Reacciones alérgicas:**

Una reacción alérgica es un proceso por el cual un individuo reconoce como extraña una sustancia llamada alérgeno, que siendo inocua a la mayoría de la población, induce en éste una respuesta desproporcionada de su sistema inmunológico, dando lugar a una serie de manifestaciones clínicas

características de las enfermedades alérgicas. Los alérgenos son sustancias antigénicas capaces de producir una reacción alérgica. En realidad cada agente causante de alergia contiene más de un alérgeno, generalmente son proteínas, de modo que cada paciente alérgico suele estar sensibilizado a varios alérgenos de éste<sup>11</sup>

En el caso del TCH autólogo las reacciones alérgicas se deben por una parte al dimetilsulfóxido, usado en el momento de la criopreservación. La reacción alérgica se traduce por una hemólisis inmediata, donde los glóbulos rojos escindidos y los glóbulos rojos circulantes interactúan, de tal forma que asemejan a una reacción transfusional.<sup>12</sup>

### **2.3.2.2 Paro cardíaco:**

El paro cardíaco corresponde a la ausencia de latidos cardíacos efectivos. Es la interrupción repentina y simultánea de la respiración y el funcionamiento del corazón, debido a la relación que existe entre el sistema respiratorio y circulatorio. Está acompañado de pérdida del conocimiento, falta de pulso aún en las arterias gruesas, como las del cuello (carótida) o en la cara anterior de la raíz del muslo (femoral). Esta acompañado habitualmente de paro respiratorio. En dicha circunstancias, bastan pocos minutos para ir del coma a la muerte definitiva o producir lesiones irreparables en el cerebro.

Puede producirse el paro respiratorio y el corazón seguir funcionando, pero en pocos minutos sobreviene el paro cardíaco, cuando no se presta el auxilio inmediatamente.<sup>13</sup>

La mayoría de las complicaciones cardíacas se deben a la cardiotoxicidad de los regímenes de acondicionamiento. Se presentan en un 5%, de las cuales un 0,9% corresponden a las complicaciones que ponen en riesgo la vida del paciente. En el caso del TCH autólogo estas complicaciones se deben al uso del criopreservante, principalmente el dimetilsulfóxido; entre las cuales se encuentran bradicardia sinusal, bloqueo cardíaco de segundo grado, hipertensión arterial. Además, según Rapoport et al se reportaron 2 casos de paro cardíaco durante el TCH autólogo.<sup>14</sup>

### **2.3.2.3 Disnea:**

Se define a la disnea como la sensación consciente y subjetiva de dificultad respiratoria o como la percepción desagradable de la respiración. El paciente la describe como ahogo, fatiga o falta de aire. Se considera patológica cuando aparece en reposo o tras un grado de actividad que no debiera producirla.

Los diferentes grados de severidad de la disnea, según el New York Heart Association (NYHA), son los siguientes<sup>15</sup>:

- Clase I No limitación de la actividad física. La actividad ordinaria no ocasiona excesiva fatiga.
- Clase II Ligera limitación de la actividad física. Confortables en reposo. La actividad ordinaria ocasiona fatiga.
- Clase III Marcada limitación de la actividad física. Confortables en reposo. Actividad física menor que la ordinaria ocasiona fatiga.
- Clase IV Incapacidad para llevar a cabo cualquier actividad física sin disnea. Si se realiza cualquier actividad física, el discomfort aumenta.

### **2.3.2.4 Edema agudo de pulmón (EAP):**

El edema agudo del pulmón (EAP) es la falla brusca y catastrófica de la función ventricular izquierda. Puede presentarse en pacientes con enfermedad cardiaca sintomática o ser manifestación de una cardiopatía no conocida, que debuta de esta forma. Es la forma de presentación frecuente de: infarto agudo del miocardio (IAM), estenosis mitral grave, estenosis o insuficiencia aórtica grave e hipertensión arterial grave.

También se define como una alteración que produce aumento de la presión de la aurícula izquierda media mayor de 12 mmHg y de la presión capilar pulmonar media; ello condiciona edema pulmonar de origen cardiaco que interfiere con el intercambio de oxígeno a nivel de los pulmones y por tanto, con disminución de la presión parcial de oxígeno<sup>16</sup>.

El EAP que se presenta durante el TCH, se debe a diversas causas. Entre las cuales está el posible daño a nivel de la función cardiaca o renal, debido al tratamiento quimioterápico, al cual son sometidos estos pacientes. También

puede deberse al exceso de volumen al que están sometidos, puesto que durante el período pre- trasplante se suele administrar entre 4 a 6 L/día de líquidos, destinados a la administración de medicamentos, nutrición parenteral y para minimizar la toxicidad de los regímenes de acondicionamiento. Esta complicación suele presentarse hasta las 3 semanas posteriores al trasplante. Tiene una prevalencia del 43%.<sup>17</sup>

### 2.3.3 Complicaciones durante la recuperación:

#### **2.3.3.1 Mucositis:**

En oncología, el término mucositis engloba todas las alteraciones que se producen sobre las mucosas corporales (desde lo orolabial hasta la anogenital) como consecuencia del tratamiento quimio y radioterápico.<sup>15</sup> Aparece en aproximadamente el 40% de los que reciben quimioterapia convencional y en más del 70% de los pacientes tratados con quimioterapia intensiva y trasplante hematopoyético.<sup>18</sup>

Las mucosas pueden lesionarse mediante dos mecanismos diferentes:

- 1) Toxicidad directa: disminuye la renovación de la línea basal epitelial debido a la quimioterapia (entre la segunda y la tercera semana post-tratamiento) y/o la radioterapia (entre la segunda y cuarta semana después de la misma).
- 2) Toxicidad indirecta: debido al efecto tóxico de los agentes quimioterápicos sobre la médula ósea (la primera o la segunda semana post- tratamiento).

La recuperación de la médula suele ser paralela a la recuperación de los neutrófilos.

La mucositis se clasifica según diferentes grados<sup>19</sup>: 0: no mucositis; 1: irritación o eritema indoloro; 2: eritema y/o úlceras dolorosas que permiten la ingesta oral; 3: eritema, edema y/o úlceras dolorosas que no permiten la ingesta de

sólidos; 4: necesidad de soporte enteral o parenteral (no tolerancia a líquidos);  
5: exitus

### **2.3.3.2 Síndrome anémico/ Anemia:**

El síndrome anémico se caracteriza por un conjunto de signos y síntomas que ponen de manifiesto la disminución de la capacidad e oxigenación de la sangre y la puesta en marcha de los llamados mecanismos de compensación.

Las principales manifestaciones clínicas del síndrome anémico<sup>20</sup>:

- *Palidez cutáneo- mucosa:* Es debido al descenso de concentración de hemoglobina en la sangre que irriga piel y mucosas, También contribuye la vasoconstricción secundaria a causa de la redistribución del volumen sanguíneo.

- *Manifestaciones generales:* La astenia, y fatiga muscular precoz son síntomas importantes y en general precoces.

- *Manifestaciones cardiovasculares:* Son relativamente frecuentes en las anemias moderadas y graves; entre ellas están la taquicardia, disnea de esfuerzo y soplo sistólico funcional.

*Trastornos nerviosos:* Aparecen con cierta frecuencia en sujetos con edades relativamente avanzadas, especialmente cuando existe aterosclerosis cerebral. Consiste principalmente en cambios de conducta, cefaleas y trastornos visuales. Cambios del humor y depresión.

*Trastornos gastrointestinales:* Entre ellos están la anorexia, náuseas y a veces constipación

*Trastornos genitourinarios:* Las mujeres en edad fértil pueden presentar amenorrea.

Para clasificar la severidad de la anemia existe la siguiente escala <sup>21</sup>:

- Anemia leve: Hb: 9,5- 12g/dl.
- Anemia moderada: Hb: 8- 9,4g/dl.
- Anemia grave: Hb: 6,5- 7,9g/dl
- Anemia severa: Hb:< 6,5g/dl.

El trasplante alogénico y autólogo de células hematopoyéticas está asociado con neutropenia, anemia y trombocitopenia, durante el período de peritrasplante. El grado de mielosupresión y el tiempo que tarda en recuperarse el sistema hematopoyético, depende de múltiples factores tales como los regímenes de acondicionamiento, así como la superficie de obtención de las células madre. Las transfusiones sanguíneas y los factores de crecimiento hematopoyéticos son esenciales para el cuidado del paciente trasplantado.

En el estudio realizado por Gupta S, Zhou P, et al en el año 2005, donde se analizó una muestra de 32 pacientes con MM, sometidos a TCH autólogo; presentaron el 50% de los pacientes anemia moderada y grave. Además, el 100% de los pacientes presentaron neutropenia.<sup>22</sup>

#### **2.3.3.3 Náusea/ Vómito:**

Explicado anteriormente.

#### **2.3.3.4 Neutropenia febril**

La neutropenia febril ocurre en un 40% de los pacientes sometidos a TCH autólogo.<sup>10</sup>

La fiebre con neutropenia es uno de los diagnósticos de hospitalización más comunes en los pacientes oncológicos, sólo superado por la de pacientes utilizando quimioterapia.

Se define según los siguientes criterios: 1) fiebre mayor a 38 °C durante una hora o más o fiebre mayor de 38,3 °C en una ocasión; 2) recuento absoluto de neutrófilos menor de 500/mm<sup>3</sup> o recuento de leucocitos menor de 1000/mm<sup>3</sup>, cuando se espera que el recuento de neutrófilos tiende a disminuir por debajo de 500/mm<sup>3</sup>. Se clasifica a la neutropenia, en tres categorías: leve si el recuento absoluto de neutrófilos llega hasta 500/mm<sup>3</sup>, moderada hasta 100/mm<sup>3</sup> y severa por debajo de esta cifra<sup>23</sup>.

La neutropenia severa como complicación posterior al TCH autólogo, tiene una duración media de 7 días.<sup>10</sup>

Cerca de la mitad de los pacientes con neutropenia febril tienen una infección establecida u oculta y alrededor de 10% a 30% tienen bacteremia. Distintos factores predisponen al desarrollo de una infección; la neutropenia es, por sí misma, el principal factor de riesgo.

Además, del número de neutrófilos circulantes, la tasa de disminución del conteo absoluto de neutrófilos y la duración de la neutropenia son factores determinantes.<sup>24</sup>

### **2.3.3.5 Infecciones:**

Los pacientes trasplantados son vulnerables a una serie de infecciones, las cuales pueden ser divididas según su período de presentación:

- 1) Pre- injerto: menos de tres semanas desde el día del trasplante
- 2) Inmediatamente pos-injerto: desde tres semanas a tres meses, desde el día del trasplante.

Durante el período pre-injerto, los principales factores de riesgos para infección corresponden a la mucositis y a los daños a nivel cutáneo; así como a la neutropenia que resulta en la pérdida de la fagocitosis. Las infecciones bacterianas durante este período de granulocitopenia se caracterizan por la presencia de bacterias aerobias gram positivas y gram negativas.<sup>25</sup> En el caso de las infecciones fúngicas, se evidencia un riesgo significativamente más alto de contraerlas en los receptores de trasplantes alogénicos, que en los que reciben el trasplante autólogo de células hematopoyéticas. Los virus más frecuentes son los respiratorios, tales como el Virus Sincitial Respiratorio (VSR), Influenza, Parainfluenza.

Los principales factores de riesgo para infección durante el período inmediatamente post-injerto, son similares a los del período anterior. Sin embargo, se debe añadir la disfunción de la inmunidad celular, el hipoesplenismo, la disminución de la opsonización y la reducción de la función reticuloendotelial. Las infecciones bacterianas se caracterizan principalmente por la presencia de *Listeria monocytogenes* y *Listeria pneumophila*. En el caso

de las infecciones fúngicas, la aspergilosis ocurre tanto en los trasplantes alogénicos y autólogos de células hematopoyéticas. La reactivación del virus Herpes Humano (VHH) 6, 7 y 8 ha sido documentada en 40 a 60% de los pacientes receptores de células progenitoras hematopoyéticas, usualmente tres semanas después del trasplante. La reactivación del VHH-6, clínicamente se asocia con rash, fiebre, neumonitis intersticial, encefalitis y supresión de la médula ósea.<sup>26</sup>

#### **2.3.3.6 Síndrome hemorrágico:**

Este se caracteriza por presentar síndromes vasculares a nivel localizado o generalizado; de acuerdo al síndrome tendrá una clínica específica. Los lugares más comunes donde se presenta el sangrado son a nivel cerebral, tracto gastro-intestinal y oronasofarínge.

El sangrado intestinal es la pérdida de sangre desde la orofaringe al ano, se clasifica en superior e inferior, la superior sobre el ligamento de Treitz, y el inferior por debajo del ligamento del Treitz.<sup>15</sup>

Según el estudio de Holler E., Kolb HJ., et al el 20% de pacientes sometidos a TCH presentó eventos hemorrágicos; de los cuales 15% fue de origen intracraneal, el 18,7% fue a nivel de la vejiga, el 37,5% de origen gastrointestinal y el 6,2% correspondiendo a lesiones a nivel cutáneo. Por último, el sangrado a nivel de boca, nariz y faringe fue de un 43%.<sup>27</sup>

En este acápite se deben definir conceptos claves, tales como:<sup>15,58</sup>

- Hematemesis: vómito que contiene sangre.
- Hematoquecia: heces fecales sanguinolentas.
- Melena: heces fecales negras de mal olor que proviene generalmente del aparato digestivo alto.
- Petequias: Manchas rojas, pequeñas como la punta de un alfiler, planas y redondas debajo de la piel, causadas por la extravasación de un número pequeño de eritrocitos cuando se daña un capilar.

- Equimosis: proviene de un derrame sanguíneo subcutáneo donde se han roto capilares y vasos sanguíneos. La sangre derramada se infiltra y difunde por el tejido celular subcutáneo, dando a la piel un color que cambia conforme pasa el tiempo debido a la degradación de la hemoglobina (de rojo se convierte a amarillo, pasando por el azul y el verde).

### **2.3.3.7 Hematuria**

La hematuria se define como la presencia de sangre en la orina, y específicamente la presencia de 3 o más hematíes en un sedimento urinario. El lugar de procedencia de la sangre puede ser de cualquier estructura del aparato urinario; riñones, uréteres, vejiga, próstata, y hay que distinguirla del sangrado que aparece a través del meato uretral, que sin estar relacionado con la micción, se le conoce como uretrorragia y cuyo origen está localizado en algún punto por debajo del esfínter externo de la uretra.<sup>28</sup>

Existen dos tipos de hematuria<sup>29</sup>:

- Hematuria microscópica: se refiere a la presencia de sangre en la orina en una cantidad que sólo puede ser detectada mediante el microscopio. Una persona sana excreta 85000 hematíes por día, lo cual en un sedimento de orina en una persona sana podemos encontrar de 1-2 hematíes.
- Hematuria macroscópica: es la presencia de 100 hematíes/campo, puede ir acompañada de coágulos o no. La orina suele adquirir un color rosado o rojizo dependiendo de la intensidad.

Una complicación común del TCH, cuando se utiliza regímenes mieloablativos, es el daño a nivel de la mucosa vesical. El cual se manifiesta desde una hematuria microscópica, hasta una cistitis hemorrágica. Esta última se define como la presencia de 2 o más episodios de hematuria macroscópica en muestras de orina estéril; además, el paciente debe presentar rangos de coagulación normales y, no se debe evidenciar la presencia de cálculos renales ni neoplasias genitourinarias.<sup>30</sup>

La incidencia global de cistitis hemorrágica posterior al TCH se ha reportado en un rango del 7 al 68%. Varios factores han sido asociados al incremento de la incidencia de la cistitis hemorrágica, tales como: el sexo masculino, los regímenes de acondicionamiento que incluyen ciclofosfamida y/o busulfán, previa la radiación de la vejiga, el TCH alogénico y la enfermedad injerto contra huésped.<sup>31</sup>

#### 2.3.4 Complicaciones durante el seguimiento:

##### **2.3.4.1 Neuropatía:**

En la actualidad, han surgido varias opciones terapéuticas de origen biológico novedosas para los pacientes con mieloma múltiple: la talidomida, su derivado lenalidomida y el inhibidor del proteasoma bortezomib. Los médicos se enfrentan ahora con el dilema de cuál es la mejor forma de secuenciar estos fármacos para optimizar su eficacia y toxicidad. Los principales efectos tóxicos de la talidomida consisten en estreñimiento, somnolencia y neurotoxicidad. La neuropatía, en particular, puede limitar la capacidad de mantener un tratamiento eficaz y se ha comprobado que afecta a la calidad de vida. A su vez, el bortezomib es sumamente activo, pero también provoca una neuropatía problemática en el 35% de los pacientes, que es de grado 3 o superior en el 8% a 17%, aunque reversible en la mayoría de los casos. La incidencia de neuropatía por talidomida varía entre el 25% y 75% en la mayor parte de las series en que se emplean estudios de electrofisiología nerviosa.<sup>32</sup>

#### 2.4 Complicaciones asociadas al TCH alogénico:

Estas complicaciones pueden ser divididas en agudas y crónicas. Las agudas se presentan en promedio, dentro de los 100 días después del trasplante; y las crónicas posteriores a este período.

##### 2.4.1 Complicaciones agudas:

Se caracterizan por vómito, mucositis, infecciones, anemia, neutropenias febril y afebril, descritas anteriormente. Sin embargo, la complicación propia de este tipo de trasplante es la enfermedad injerto contra huésped aguda.

#### 2.4.1.1 Enfermedad injerto contra huésped aguda (EIHA):

La EIHA se caracteriza por dermatitis, elevación de pruebas hepáticas con un patrón colestásico, y enteritis en un plazo menor a 100 días después del TCH como promedio, se inicia aproximadamente a los 20 días. Para que se produzca la enfermedad injerto contra huésped, el injerto debe contener células inmunocompetentes; el huésped debe poseer aloantígenos que no posee el injerto; y finalmente el huésped debe estar inmunocomprometido.<sup>33</sup>

A la EIHA se la puede clasificar, según el órgano afectado, en cuatro grados:<sup>34</sup>

**Cuadro I:**

PIEL	<p>G1: Erupción maculopapular que afecta &lt;25% de la superficie corporal.</p> <p>G2: Erupción maculopapular que afecta del 25- 50% de la superficie corporal.</p> <p>G3: Eritrodermia</p> <p>G4: Ampollas o necrólisis epidérmica generalizada</p>
HÍGADO	<p>G1: bilirrubina total (BT): 2- 3mg/dl; TGO: 150- 750 UI.</p> <p>G2: BT: 3,1- 6mg/dl</p> <p>G3: BT: 6,1- 15mg/dl</p> <p>G4: BT: &gt;15mg/dl</p>
	Diarrea >30ml/kg o 500ml/ día

INTESTINO	Diarrea > 60ml/kg o 1000ml/día Diarrea > 90ml/kg o 1500ml/ día Diarrea >90ml/kg ; o 2000ml/día; o presencia de dolor abdominal severo con o sin íleo
-----------	--

Fuente: D. Castro, A. Palomeque. Mortalidad y complicaciones de los pacientes con diagnóstico de Mieloma Múltiple y Linfoma Hodgkin sometidos a trasplante autólogo de células hematopoyéticas en el Hospital Metropolitano de la ciudad de Quito- Ecuador durante el periodo de enero 2009 a septiembre 2012.

#### 2.4.2 Complicaciones crónicas:

Las principales complicaciones a largo plazo son las siguientes<sup>35</sup>:

- Recurrencia de la enfermedad primaria
- Aumento de la mortalidad
- Enfermedad injerto contra huésped crónica
- Deficiencia a largo tiempo del sistema inmune
- Desórdenes del gusto
- Síndrome metabólico
- Enfermedad crónica renal
- Disfunción renal
- Aumento de los factores de riesgo para las enfermedades cardiovasculares (diabetes, hipertensión, dislipidemia, obesidad)
- Osteoporosis/ osteopenia.

#### 2.5 Diagnósticos para trasplante:

Se puede clasificar los diferentes diagnósticos, según el tipo de trasplante que está indicado, ya sea TCH autólogo o TCH alogénico.

## 2.5.1 Trasplante de células hematopoyéticas alogénico:

### **2.5.1.1 Anemia aplásica (AA):**

La aplasia es una enfermedad de la médula ósea que se caracteriza por la presencia de una disminución (aplasia moderada) o desaparición (aplasia grave) del tejido hematopoyético, el cual es sustituido por tejido adiposo, sin evidencia de infiltración neoplásica ni de síndrome mieloproliferativo. Puede afectar a toda la hematopoyesis (insuficiencia medular global) o a una sola línea celular (insuficiencia medular selectiva). La anemia aplásica se refiere a un síndrome de fracaso hematopoyético primario crónico y la pancitopenia consecuente<sup>36</sup>.

En el caso de la anemia aplásica, todos los pacientes reciben trasplante de células progenitoras hematopoyéticas, previo por lo menos a dos líneas de corticoides y ciclofosfamida, si no hay respuesta son sometidos inmediatamente al trasplante alogénico. De la misma manera, se recomienda que aquellos pacientes que no respondan adecuadamente a uno o dos ciclos de la terapia inmunosupresora, o quienes recaen posterior a ésta, se realice un trasplante de células hematopoyéticas en lugar de realizar más ciclos de terapia inmunosupresora.<sup>37</sup>

Esto difiere en el caso de los pacientes con anemia aplásica severa, puesto que más del 70% morirán dentro de un año debido a complicaciones derivadas de la pancitopenia marcada, sobre todo por la infección y sangrado.<sup>38</sup> Es por esto, que los trasplantes de células hematopoyéticas son necesarios de forma inmediata en estos pacientes, debido a que tienen un mayor riesgo de infección y sangrado, y son menos propensos a responder a la terapia inmunosupresora.<sup>39</sup>

Los criterios diagnósticos de la anemia aplásica severa son:<sup>38</sup>

- Una biopsia de médula ósea que muestra menos del 25% de la celularidad normal, o

- Una muestra de médula ósea menos del 50% de la celularidad normal en el que menos del 30% son células hematopoyéticas y se encuentra la presencia de dos de los siguientes hallazgos:
  - Recuento absoluto de reticulocitos <40000/ ul
  - Recuento absoluto de neutrófilos <500/ul
  - Recuento de plaquetas <20000.

El paciente se considera que tiene anemia aplásica muy severa si el recuento absoluto de neutrófilos es <200/ uL

#### **2.5.1.2 Leucemia mieloide aguda (LMA):**

La LMA es el resultado de la malignización de un precursor hematopoyético precoz, el cual da lugar a una progenie que no es capaz de diferenciarse, pero que continua proliferándose de forma incontrolada, lo que trae como consecuencia la rápida acumulación de células mieloides inmaduras en la médula ósea. Estas células son los blastos, los cuales progresivamente reemplazan al tejido hematopoyético normal, provocando una reducción en la producción de leucocitos, hematíes y plaquetas<sup>40</sup>.

En el caso de la LMA, se utiliza el trasplante alogénico de células hematopoyéticas para la etapa de consolidación de la respuesta inicial a la quimioterapia.

Cerca del 60-80% de paciente que han sido recientemente diagnosticados de esta patología pueden alcanzar la remisión completa con inducción de quimioterapia, sin embargo si no se junta a esta una terapia citotóxica adicional los pacientes pueden presentar una recaída entre los 4-8 meses<sup>41</sup>.

#### **2.5.1.3 Síndrome mielodisplásico (SMD):**

Los SMD constituyen un grupo heterogéneo de desórdenes hematológicos clonales adquiridos, que afectan la célula madre hematopoyética y se caracterizan morfológica y clínicamente por: hematopoyesis ineficaz; progresiva citopenia periférica; displasia en uno o más linajes celulares; médula ósea (MO) hiper celular y displásica con porcentaje variable de blastos, en la mayoría de los casos; y tendencia evolutiva a leucemia aguda.<sup>42</sup>

Para el tratamiento primero, es importante categorizar al paciente de acuerdo a su pronóstico, en el cual se encuentran ciertos criterios de severidad, los cuales abarcan:

- Porcentaje de blastos en la médula ósea
- Hemoglobina
- Plaquetas
- Contaje absoluto de neutrófilos

Así se les categoriza en 5 clases; las cuales son pronóstico muy bueno; bueno; intermedio; pobre; y muy pobre. Donde la supervivencia incrementaba, conforme mejor pronóstico presentaba el paciente desde su diagnóstico<sup>43</sup>.

En los pacientes que presenten riesgo bajo o muy bajo, los tratamientos se basan en tratamientos de soporte, o dosis de baja intensidad, agentes inmunosupresores se utiliza también en este grupo.

Se realiza trasplante alogénico de células hematopoyéticas en pacientes con SMD, en pacientes menores de 45 años siempre y cuando tengan HLA compatible y mal pronóstico. A estos pacientes se los caracterizan ya sea por el síndrome -5q o por el aumento del número de blastos. El síndrome -5q corresponde a una deleción en el brazo largo del cromosoma 5. Este síndrome se presenta en mujeres de 65 a 70 años, en una proporción de 7:3; se caracteriza por una anemia macrocítica marcada, trombocitosis y neutropenia.

#### **2.5.1.4 Leucemia linfoblástica Aguda (LLA):**

Es una enfermedad maligna clonal de la médula ósea en la cual los precursores linfoides inmaduros proliferan y reemplazan las células hematopoyéticas normales. La LLA puede diferenciarse de otras neoplasias linfoides por el inmunofenotipo de las células leucémicas, que es similar al de los precursores de los linfocitos B y T. Las células malignas de la LLA son células precursoras linfoides (linfoblastos) que están detenidos en una etapa precoz del desarrollo. Esta detención es causada por la expresión anormal de genes, generalmente como resultado de translocaciones cromosómicas.<sup>44</sup>

En el caso de la LLA, la recomendación para usar el TCH alogénico en niños, es durante la primera remisión si es cromosoma Filadelfia positivo. Por el contrario, durante la segunda remisión la genética no tiene importancia y el trasplante es mandatorio.

En el caso de los adultos, los potenciales beneficios del trasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas depende del régimen de acondicionamiento que se empleó y de la reacción inmune de los linfocitos del donante, frente a las células residuales con LLA, del receptor. Se debe poner en una balanza los riesgos y beneficios de este tratamiento, si se quiere valorar su verdadera efectividad, puesto que se debe tener en cuenta su alta toxicidad, alta mortalidad y las complicaciones a largo plazo (enfermedad tejido contra huésped,esterilidad).

Para la realización del trasplante, el donador de predilección es un hermano con HLA compatible, en caso de que no se presente el caso, otra opción que se aprecia es el donante parcialmente compatible que sea un miembro de la familia o sangre tomada del cordón umbilical previo exámenes de compatibilidad<sup>45</sup>.

Se requiere regímenes de quimioterapia y/o radioterapia previamente al trasplante de células hematopoyéticas alogénicas a fin de proporcionar inmunosupresión adecuada para prevenir el rechazo del injerto y para destruir restos de células tumorales.

No existe un acuerdo general sobre el mejor régimen de preparación previo al trasplante, a pesar de la irradiación corporal total acompañado de ciclofosfamida es el más utilizado.<sup>45</sup>

La presencia de la enfermedad de injerto contra huésped es un factor importante post-trasplante para evaluar el pronóstico del trasplante<sup>45</sup>.

### 2.5.1 Trasplante de células hematopoyéticas autólogo:

#### **2.5.2.1 Mieloma múltiple (MM):**

El mieloma múltiple (MM) está caracterizado por la proliferación neoplásica de células plasmáticas, derivadas de un solo clon, que en la mayoría de los casos produce una proteína monoclonal. Esta proliferación en la médula ósea frecuentemente invade el hueso adyacente, produce destrucción del esqueleto, y provoca dolores óseos y fracturas. Además, otros rasgos importantes son la anemia, la hipercalcemia y la insuficiencia renal.<sup>46</sup>

La Sociedad Americana de Cáncer estima que se diagnosticarían 20520 nuevos casos de MM en el año 2011. La edad media al momento del diagnóstico es de 68 años; afectando más a hombre que mujeres, y dos veces más a personas de raza negra que de raza blanca.

El mieloma múltiple representa el 1% de las neoplasias en raza blanca, el 2% en raza negra; y el 13% de todos los cánceres hematológicos en personas blancas; y 33% de los cánceres hematológicos en personas de raza negra.<sup>40</sup>

El cuadro clínico del MM, se caracteriza más frecuentemente por dolores óseos, que se encuentran en el 70% de los pacientes. Además presentan: fatiga fácil, síntomas neurológicos por compresión medular, náusea, vómito, hemorragias (trastorno de coagulación).<sup>40</sup>

Los criterios diagnósticos del MM varían de acuerdo si son sintomáticos o asintomáticos.

- Mieloma Asintomático: Donde se incluye proteína en suero >3 g/dL ó más de 10% de células plasmáticas en la biopsia de la médula ósea.
- Sin disfunción de algún órgano o tejido relacionado con mieloma (incluyendo lesiones óseas o síntomas).
- Mieloma Sintomático: Donde se encuentra la Proteína M en suero o en orina; Células plasmáticas en la médula ósea ó plasmocitoma probado por biopsia

Además, se encuentran alteraciones por daño orgánico tales como: hipercalcemia (ajustada al nivel de albúmina), insuficiencia renal, anemia, lesiones óseas.<sup>47</sup>

El pronóstico del Mieloma Múltiple depende del estadiaje, el cual se asocia con la medición de  $\beta 2$  microglobulina en suero y de albúmina.<sup>47</sup>

- Estadío I:  $\beta 2$  Microglobulina menor a 3.5 mg/l; albúmina sérica mayor o igual 3.5g/dl. (Supervivencia 62 meses).
- Estadío II:  $\beta 2$  Microglobulina menor de 3-5 mg/l; albúmina sérica menor a 3.5g/dl; ó  $\beta 2$  Microglobulina de 3.5 a 5.5 mg/l; sin importar albúmina sérica. (Supervivencia 44 meses).
- Estadío III:  $\beta 2$  Microglobulina  $\geq$  5.5 mg/l. (Supervivencia 29 meses).

Una serie de investigadores (*Stewart AK, Richardson PG, SanMiguel JF*), apoya el tratamiento inicial con talidomida, ó lenalidomida asociadas a bortezomib con dexametasona, junto con el trasplante de células hematopoyéticas para pacientes menores de 65 años, quienes no tengan disfunción renal, pulmonar, hepática o cardíaca.<sup>48</sup>

El TCH autólogo no se considera en pacientes mayores de 65 años, o que tengan afectaciones de órganos adyacentes.<sup>48</sup>

El trasplante de células hematopoyéticas se debe realizar a inicios de la enfermedad, ya que este se ha demostrado que aumenta la supervivencia. Sin embargo, los pacientes con gran carga tumoral son sometidos a más altas

dosis de quimioterapia, previo al TCH autólogo, siendo los primeros en ser trasplantados por su mal pronóstico.

Todo paciente con diagnóstico de MM sintomático debería ser candidato a trasplante autólogo.<sup>49</sup>

En aquellos pacientes que son aptos para el trasplante, se debe dar una dosis de inducción de 3 ciclos previos al trasplante para reducir el número de células tumorales en medula ósea y sangre periférica, lo cual ayuda a su vez a disminuir los síntomas del paciente<sup>49</sup>.

Los tratamientos antineoplásicos para los candidatos al trasplante consisten en diversos esquemas, que pueden ser escogidos según costo, beneficio y disponibilidad de los fármacos.

El esquema más utilizado en la actualidad, por costo- beneficio es talidomida/ dexametasona; el cual ha demostrado superioridad sobre la dexametasona a altas dosis, como agente único, con 63% de respuestas completas y parciales contra el 40%, además de un tiempo de progresión de 22 meses contra 6,5 meses.<sup>62</sup>

El esquema lenalidomida/ dexametasona ha mostrado respuestas de 79% y 67% con altas y bajas dosis de dexametasona respectivamente. El esquema de bajas dosis ha mostrado una supervivencia del 96% contra 86% en los pacientes sometidos a dosis altas. La toxicidad grado 3 y 4 (trombosis e infecciones) es en promedio el 10% menor en el grupo de dosis bajas. Por esto se recomienda el esquema de inducción con lenalidomida/ dexametasona a dosis bajas para el tratamiento inicial en pacientes con mieloma múltiple, por su alta efectividad y baja toxicidad.<sup>62</sup>

El bortezomid se ha utilizado en la inducción mostrando hasta un 90% de respuesta inicial en un estudio de cohorte, con 67% de supervivencia a 4 años.<sup>62</sup>

Las principales contraindicaciones para someter a un paciente a TCH autólogo son: la edad: > 70 años, y la severidad de las comorbilidades (Diabetes Mellitus mal controlada, Hipertensión arterial mal controlada, entre otros).<sup>48</sup>

El International Myeloma Working Group clasificó a los diferentes criterios de respuesta post-tratamiento de la siguiente manera, teniendo en cuenta que todas las categorías de respuesta requieren dos evaluaciones consecutivas realizadas en cualquier momento, antes de instaurar una nueva terapia; además, en caso de que se hayan realizado estudios radiográficos, no se debe evidenciar la progresión de lesiones óseas ya conocidas, ni la aparición de nuevas lesiones<sup>50</sup>:

**Cuadro II:**

<b>Categoría de respuesta</b>	<b>Criterio de respuesta</b>
Remisión completa estricta (RCe)	Índice de cadenas ligeras libres normales en suero (CLL) kappa y lambda; y la ausencia de células clonales en la médula ósea por inmunohistoquímica o inmunofluorescencia.
Remisión completa (RC)	Inmunofijación negativa en suero y orina, menos de 5% de células plasmáticas clonales en la médula ósea y la desaparición de plasmocitomas de tejidos blandos
Remisión parcial muy buena (RPMB)	Suero y proteína M en orina detectable por inmunofijación, pero no por electroforesis o reducción $\geq 90\%$ de la proteína M en suero y disminución del nivel de proteína M en orina $< 100$ mg/24 h.
Remisión parcial (RP)	Reducción de $\geq 50\%$ de la proteína M en suero y reducción de la proteína M urinaria por $\geq 90\%$ ó $a < 200$ mg/24h. Si las proteínas M en suero y orina no son medibles, se requiere disminuir $\geq 50\%$ en la diferencia de los niveles CLL involucrados, en lugar de los criterios de la proteína M. Si las proteínas M en suero y orina no son medibles y la enfermedad tampoco es medible por cuantificación de cadenas ligeras libres tampoco se puede medir, se requiere reducción de $\geq 50\%$ de las células plasmáticas en médula ósea, partiendo de que el porcentaje de células plasmáticas en la médula ósea en el diagnóstico inicial o al momento de la recaída fue $\geq 30\%$ . También se requiere una reducción de $\geq 50\%$ en el tamaño de los plasmocitomas de tejidos blandos

Tomado de Anderson K., Alsina M., Bensinger W., et al. NCCN Practice Guidelines in Oncology: Multiple Myeloma. Versión 1. 2013. 2012. Traducido por los autores.

En el caso de recaída post-remisión completa, en el caso del MM, se requiere al menos uno de los siguientes criterios:<sup>51</sup>

1. Reparación de la paraproteína sérica o urinaria por inmunofijación o en electroforesis rutinaria, en dos determinaciones seguidas una vez descartada la reconstitución oligoclonal inmune.
2. Plasmocitosis medular >5% en aspirado de MO o en biopsia ósea.
3. Aparición de nuevas lesiones líticas o plasmocitomas en tejidos blandos o claro aumento del tamaño de lesiones óseas residuales (las fracturas por compresión o aplastamiento no excluyen la respuesta mantenida y pueden no indicar progresión)
4. Desarrollo de hipercalcemia (calcio sérico corregido >11,5 mg/dl o 2,8 mmol/l) no atribuible a ninguna otra causa.

Gracias al TCH autólogo, a partir de progenitores de sangre periférica, se logran tasas de respuesta de hasta 80%, con un 25- 40% de remisión completa por inmunofijación y con una mortalidad asociada al procedimiento inferior al 5%.<sup>52</sup> Sin embargo, aunque las tasas de RC es superior a la obtenida con la quimioterapia convencional, no se ha podido demostrar que el TCH autólogo sea superior en términos de supervivencia.<sup>53</sup>

En cambio, en el caso de los pacientes quimiosensibles, que recaen o progresan tras suspender el tratamiento inicial, la tasa de respuestas cuando se vuelve a administrar el mismo tratamiento se sitúa entre el 50 y el 70%.<sup>54</sup>

Sin embargo, la duración de estas respuestas disminuye con los tratamientos sucesivos, siendo las medias de duración de las primeras, segundas y terceras respuestas respectivamente, de 22, 11 y 6 meses.<sup>54</sup> La media de la supervivencia desde la recaída es de alrededor de 1 año.

Los resultados del tratamiento en pacientes en recaída con enfermedad quimioresistente son decepcionantes.

### **2.5.2.2 Linfoma No Hodgkin (LNH):**

Es un cáncer del tejido linfoide, que abarca los ganglios linfáticos, el bazo y otros órganos del sistema inmunitario. En la mayoría de los pacientes, la causa

de este cáncer se desconoce. Sin embargo, los linfomas se pueden desarrollar en personas con sistemas inmunitarios debilitados. Por ejemplo, el riesgo de linfoma se incrementa después de un trasplante de órganos o en personas con infección por VIH.<sup>40</sup>

Existen muchos tipos diferentes de linfomas no Hodgkin y se clasifican de acuerdo con la rapidez con que se propaga el cáncer.<sup>55</sup>

- El cáncer puede ser de grado bajo (crecimiento lento), grado intermedio o grado alto (crecimiento rápido). El tumor de Burkitt es un ejemplo de linfoma de grado alto. El linfoma folicular es un linfoma de grado bajo.
- El cáncer se subclasifica además por microscopia por ejemplo, si hay ciertas proteínas o marcadores genéticos presentes.

De acuerdo con la Sociedad Estadounidense de Oncología (*American Cancer Society*), una persona tiene una probabilidad de 1 en 50 de desarrollar un linfoma no Hodgkin. Este linfoma afecta con mayor frecuencia a los adultos; sin embargo, los niños pueden padecer algunas formas de éste.

Los síntomas dependen del área del cuerpo que esté afectada por el cáncer y qué tan rápido esté creciendo éste.

El tratamiento depende de:

- El tipo de linfoma
- El estadio del cáncer apenas se lo diagnostican
- Su edad y estado general
- Síntomas como pérdida de peso, sudores fríos y fiebre

Los tres tipos de TCH (trasplante alogénico, singénico y autólogo) se han divulgado para dar lugar a largo plazo, la supervivencia sin enfermedad y una curación aparente en los pacientes con linfoma no Hodgkin intermedio o de alto grado. La supervivencia libre de enfermedad parece ser similar con el trasplante autólogo y alogénico. Los pacientes con linfoma que han recaído

tienen más probabilidades de ser curado cuando se trata a tiempo en el curso de la enfermedad, mientras que el tumor sigue siendo sensible a la quimioterapia.

Debido a que los resultados son mejores cuando el trasplante se lleva a cabo durante el curso de la enfermedad, una serie de investigadores, *Fisher R, Gaynor E, et al* han utilizado dosis altas de quimioterapia y el TCH autólogo, como tratamiento primario para los pacientes con linfoma no Hodgkin de intermedio o de alto grado. Los resultados de este enfoque han sido lo suficientemente alentadores (supervivencia libre de enfermedad de 60 a 90% en dos o tres años).<sup>56</sup>

El uso de TCH para tratar a pacientes con linfoma de bajo grado es un desarrollo más reciente. Los estudios que utilizan ya sea trasplante de médula ósea o trasplante de células hematopoyéticas extraídas de sangre periférica, en pacientes con recaídas de linfoma folicular han reportado tasas de supervivencia libre de enfermedad de 40 a 60% en una mediana de seguimiento de aproximadamente tres años.<sup>57</sup>

### **2.5.2.2 Enfermedad de Hodgkin (EH)/ Linfoma Hodgkin (LH):**

El linfoma Hodgkin (LH) es una neoplasia que se origina a nivel del tejido linfático. La EH es una proliferación linfomatosa caracterizada por la presencia de células reticulares atípicas (células de Reed-Sternberg). La enfermedad de Hodgkin puede originarse en cualquier parte, pero por lo general se origina en los ganglios linfáticos de la parte superior del cuerpo, siendo el tórax, el cuello y las axilas las áreas más comunes. Este tipo de neoplasia produce un agrandamiento del tejido linfático, lo que puede ocasionar presión sobre algunas estructuras importantes. La forma principal de propagación de la enfermedad de Hodgkin es a través de los vasos linfáticos a otros ganglios linfáticos.<sup>40</sup>

La incidencia de la enfermedad de Hodgkin supone el 1% de todos los cánceres aproximadamente; y el 10 % de todos los linfomas. Presenta los siguientes factores que son característicos:<sup>58</sup>

- Edad: La enfermedad de Hodgkin presenta una *distribución bimodal*, puesto que un pico de máxima incidencia aparece en la juventud, entre los 20 y 35 años, para después disminuir su incidencia. El segundo pico aparece a edades más maduras, a partir de los 50 años como el resto de linfomas.
- Sexo: La enfermedad de Hodgkin es más frecuente en los varones que en las mujeres, con una relación 1,5-2:1.
- Etnia: Es más frecuente en blancos que en personas negras u orientales.

La Organización Mundial de la Salud clasifica la enfermedad de Hodgkin de la siguiente manera:

- Enfermedad de Hodgkin clásica, que a su vez se subdivide en cuatro tipos que son:
  1. Linfoma de Hodgkin con esclerosis nodular.
  2. Linfoma de Hodgkin con predominio linfocítico.
  3. Linfoma de Hodgkin con celularidad mixta.
  4. Linfoma de Hodgkin con depleción linfocítica.

El cuadro clínico varía; de acuerdo a la estratificación de Ann Arbor:<sup>40</sup>

- A (Sin síntomas)
- B (Pérdida inexplicable mayor 10% del peso corporal en los últimos 6 meses antes de efectuar la estratificación).
  - Fiebre inexplicable, persistente o recidivante con temperaturas de 38 grados en meses previos.
  - Diaforesis profusa nocturna y recidivante el mes anterior.
- E (Afección única, confinada a tejidos extralinfáticos, excepto el hígado y médula ósea).

El tratamiento del Linfoma de Hodgkin se basa de acuerdo al estadio del mismo:<sup>59</sup>

1. Estadío I: Afección de una sola región ganglionar o estructura linfoidea (p ej. Bazo, timo, anillo de Waldeyer).
2. Estadío II: Afección de dos o más regiones ganglionares a un mismo lado del diafragma.
3. Estadío III: Afección de regiones ganglionares o de estructuras linfoideas a ambos lados del diafragma
  - a. III1 Afección subdiafragmática circunscrita al bazo, ganglios del hilio esplénico, ganglios celíacos o ganglios porta.
  - b. III2 Afección subdiafragmática extendida a los ganglios paraaórticos iliacos o mesentéricos.
4. Estadío IV: Afección de zonas extaganglionares, en cualquier sitio, puede ser en hígado y médula ósea.

Para los estadios localizados sin factores desfavorables se recomienda combinar 3 o 4 ciclos de quimioterapia con radioterapia sobre el campo afectado a la dosis de 30-36 Gy.

En los estadios localizados con algún factor desfavorable se recomienda también tratamiento combinado con quimioterapia, por 4 o 6 ciclos, y radioterapia sobre campo afecto a la dosis de 30-36 Gy.

La enfermedad mediastínica voluminosa es la presentación más frecuente en esta situación y, una vez concluida la quimioterapia, se recomienda irradiar sobre un campo Mantle modificado que incluye el mediastino, los hilios y áreas supraclaviculares/cervicales bajas.<sup>50</sup>

Actualmente, se prefiere la PET- CT para evaluar la respuesta al tratamiento, debido a que brinda información anatómica y metabólica de manera simultánea. Sin embargo, si no se cuenta con este método radiográfico, se puede recurrir a la TAC. La recomendación es realizar un estudio basal previo al tratamiento; hay quienes están a favor de realizar un estudio 2 a 4 ciclos después de iniciada la quimioterapia y de esta manera identificar de forma temprana aquellos pacientes, que responderán al tratamiento y si no es así modificar el esquema de tratamiento. Así, se evitaría la toxicidad potencial asociada a un tratamiento ineficaz. Otro estudio debe realizarse a las 4

semanas después de finalizar el tratamiento y determinar si la respuesta ha sido completa o parcial.<sup>60</sup>

Los criterios de respuesta del International Working Group para el LH, son los siguientes:<sup>60</sup>

**Cuadro III:**

<b>Respuesta</b>	<b>Definición</b>	<b>Adenomegalías</b>	<b>Hígado/ Bazo</b>	<b>Médula ósea</b>
Remisión completa	Desaparición de toda evidencia de enfermedad	PET negativa. Regresión a tamaño normal.	No palpables. Desaparición de nódulos	Biopsia negativa. Irrelevante si es positiva previa al tratamiento.
Remisión parcial	Regresión de la enfermedad medible, sin aparición de sitios nuevos.	>50% de disminución en la suma del producto de los diámetros de las 6 masas dominantes, sin incremento del tamaño de otros ganglios.	>50% de disminución en la suma del producto de los diámetros de los nódulos, sin incremento del tamaño del hígado o del bazo.	

Tomado de García S., Murrieta H., Villalobos A. Linfoma: Aspectos clínicos y de imagen. Rev. Radiología México. 2009.

En el caso de recaída en LH, los criterios son los siguientes<sup>61</sup>:

**Cuadro IV:**

<b>Respuesta</b>	<b>Definición</b>	<b>Adenomegalias</b>	<b>Hígado/ Bazo</b>	<b>Médula ósea</b>
Recaída	Cualquier nueva lesión o incremento de	Aparición de nuevas lesiones, >1,5cm en	>50% de incremento en la suma del	Nueva infiltración o recurrencia.

	más del 50% de los sitios involucrados previamente	cualquier eje, >50% en la suma del producto de los diámetros de más de un ganglio o >50% en el diámetro mayor de un ganglio identificado previamente >1cm en su eje con tratamiento. Lesiones PET positivas.	producto de los diámetros de cualquier lesión previa	
--	--	--	--	--

Tomado de Anderson K., Alsina M., Bensinger W., et al. NCCN Practice Guidelines in Oncology: Multiple Myeloma. Versión 1. 2013. 2012. Traducido por los autores.

El LH es una de las neoplasias malignas más curables, con una tasa del 80% aproximadamente. El 25% de los pacientes no van a presentar remisión completa después de finalizada la terapia. En cambio, un 1/3 de los pacientes en remisión completa presentará recaídas.<sup>62</sup>

La supervivencia libre de eventos a 4 años fue del 52% en los pacientes sometidos a TCH, versus el 19% que recibieron terapia de salvataje. La supervivencia global fue del 44% en los trasplantados, en comparación con el 38% de los pacientes que recibieron terapia de salvataje.<sup>62</sup>

### **CAPÍTULO III: MÉTODOS:**

#### **3. 1 Justificación:**

La frecuencia del MM, según la OMS es de 1% de todas las neoplasias malignas y corresponde del 10 al 15% de todas las neoplasias hematológicas. En México su frecuencia es 4,2-7,7% de las enfermedades onco-

hematológicas. Esta enfermedad rara vez se presenta en pacientes menores de 30 años, con una frecuencia del 0,3 al 2%, el 90% de los casos se presenta en pacientes mayores de 50 años.<sup>63</sup>

En el caso del LH, la incidencia en Chile es de 0,8 por cada 100 mil habitantes. Se presenta con mayor frecuencia en los pacientes de 20 a 40 años, con una media de 37 años.<sup>64</sup>

El tratamiento de MM ha mejorado la supervivencia y la calidad de vida de los pacientes en los últimos años. Según los datos de México la supervivencia aumentó del 25% en 1975 a 34% en 2003.<sup>63</sup>

El LH se caracteriza por una supervivencia del 80 % a 5 años, con una alta tasa de curación.<sup>64</sup>

En el MM existen múltiples complicaciones asociadas a la enfermedad, y ésta es considerada como incapacitante, ya que repercute de forma importante en la calidad de vida del paciente y, por muchos años los recursos terapéuticos disponibles han sido muy limitados, considerando hasta el momento una enfermedad incurable, a pesar de los tratamientos farmacológicos novedosos. De estos pacientes el 70% presenta lesiones osteolíticas, del 60- 70% tienen anemia moderada al diagnóstico. Al inicio del padecimiento, del 20- 40% presentan insuficiencia renal y de estos tienen una creatinina >2mg/dl.<sup>65</sup>

El trasplante de células hematopoyéticas es una terapia relativamente nueva, útil en el tratamiento de diferentes enfermedades hematológicas y no hematológicas propias de la infancia. Los avances que han ocurrido en los últimos años han permitido lograr una tasa de respuesta de la enfermedad en 50-90% de los casos según la patología; sin embargo, hoy en día aún se observan complicaciones que pueden poner en peligro la vida del paciente o deteriorar su calidad de vida.<sup>66</sup>

Además, se debe tomar en cuenta las tendencias nacionales del incremento de la población adulta mayor, por lo cual podemos esperar que la incidencia de MM incremente en los próximos años.

Es por esto que se decide a través de este estudio analizar la mortalidad y las complicaciones de los pacientes con diagnóstico de MM y LH, sometidos a TCH autólogo en el Hospital Metropolitano, de la ciudad de Quito- Ecuador, durante el período comprendido de enero 2009 a septiembre 2012. De esta

forma, se brindará datos estadísticos de un tema sumamente innovador en nuestro país; y el cual promete notables mejoras en el tratamiento de varios trastornos hematológicos. Además, como se explicó anteriormente, dicho hospital es el único centro de la ciudad con acreditación de la ONTOT, para realizar dichos procedimientos, motivo por el cual esta tesis servirá de base para futuros estudios sobre el tema.

A su vez, resulta fundamental conocer las principales complicaciones agudas que se presentan post- TCH autólogo, puesto que están aumentando notablemente los riesgos de morbi- mortalidad en estos pacientes.

### 3.2 Problemas de la investigación:

- ¿Cuál es la tasa de mortalidad de los pacientes con diagnóstico de mieloma múltiple, sometidos a trasplante autólogo de células hematopoyéticas en el Hospital Metropolitano, de la ciudad de Quito- Ecuador, durante enero 2009 a septiembre 2012?
- ¿Cuál es la tasa de mortalidad de los pacientes con diagnóstico de linfoma Hodgkin, sometidos a trasplante autólogo de células hematopoyéticas en el Hospital Metropolitano, de la ciudad de Quito- Ecuador, durante enero 2009 a septiembre 2012?
- ¿Cuáles fueron las principales complicaciones que se encontraron en los pacientes con diagnóstico de MM y LH, sometidos a TCH autólogo en el Hospital Metropolitano, de la ciudad de Quito- Ecuador, durante el acondicionamiento, el trasplante mismo, la recuperación y el seguimiento; durante enero 2009 a septiembre 2012?
- ¿Cuáles son los factores de riesgo clínicos, que aumentan la mortalidad y la prevalencia de las complicaciones en los pacientes con MM y LH, que han sido sometidos a TCH autólogo?

### 3.3 Objetivos:

#### **3.3.1 Objetivo general:**

Determinar la mortalidad e identificar las principales complicaciones en los pacientes con diagnóstico de MM y LH, sometidos a TCH autólogo, en el Hospital Metropolitano, de la ciudad de Quito- Ecuador, durante el período comprendido entre enero 2009 a septiembre 2012.

### **3.3.2 Objetivos específicos:**

- Identificar los porcentajes de remisión completa en los pacientes con diagnóstico de MM y LH, post-TCH autólogo, realizado en el Hospital Metropolitano, de la ciudad de Quito- Ecuador, durante el período comprendido entre enero 2009 a septiembre 2012.
- Identificar los porcentajes de recaídas en los pacientes con diagnóstico de MM y LH, post-TCH autólogo, realizado en el Hospital Metropolitano, de la ciudad de Quito- Ecuador, durante el período comprendido entre enero 2009 a septiembre 2012.
- Determinar la relación entre las complicaciones asociadas al TCH autólogo y los porcentajes de recaídas y mortalidad.
- Analizar la relación entre los regímenes de acondicionamiento usados y la frecuencia de las complicaciones, en los pacientes con MM y LH, sometidos a TCH autólogo, en el Hospital Metropolitano, de la ciudad de Quito- Ecuador, durante enero 2009 a septiembre 2012.

### **3.4 Hipótesis:**

- Los porcentajes de remisión completa en los pacientes con diagnóstico de MM y LH, sometidos a TCH autólogo en el Hospital Metropolitano, de la ciudad de Quito- Ecuador, durante el período comprendido entre enero 2009 a septiembre 2012; están dentro de los rangos esperados según la bibliografía estudiada.

- Los porcentajes de recaídas en los pacientes con diagnóstico de MM y LH, sometidos a TCH autólogo en el Hospital Metropolitano, de la ciudad de Quito- Ecuador, durante el período comprendido entre enero 2009 a septiembre 2012; están dentro de los rangos esperados según la bibliografía estudiada.
- Las complicaciones que derivan del TCH autólogo y su frecuencia aumenta el riesgo de recaída y mortalidad, en los pacientes con diagnóstico de MM y LH.
- Los regímenes de acondicionamiento aumentan la frecuencia de las complicaciones que se presentan en los pacientes con MM y LH, sometidos a TCH autólogo.

### 3.5 Metodología:

#### **3.5.1 Diseño del estudio:**

Es un estudio descriptivo, longitudinal y retrospectivo en el cual la población de estudio fueron los pacientes con diagnóstico de MM y LH, a los cuales se les realizó TCH autólogo, en el Hospital Metropolitano, de la ciudad de Quito-Ecuador, durante enero 2009 a septiembre 2012. Se clasificaron las variables en dos categorías: las socio-demográficas y las de orden hematológico. Con el objetivo de facilitar la determinación y tabulación de dichas variables, en el momento de la recolección de la información a través de las Historias clínicas de los pacientes, se elaboró una ficha **(ANEXO 1)**.

#### **3.5.2 Operacionalización de variables:**

##### 3.5.2.1 Definiciones teóricas:

##### Mieloma múltiple:

El MM es una neoplasia hematológica maligna que afecta a las células plasmáticas productoras de inmunoglobulinas y constituye el segundo cáncer hematológico más frecuente.

Según el comité científico de la Fundación Internacional del Mieloma Múltiple, del 2003, se requieren los siguientes 3 criterios, para el diagnóstico de MM: <sup>67</sup>

1. Plasmocitosis monoclonal en la médula ósea >10% y/o presencia de plasmocitoma biopsiado.
2. Presencia de paraproteína monoclonal en el suero o en la orina.
3. Disfunción orgánica en relación con el mieloma (1 o más criterios).
  - Elevación del calcio por encima de 10,5 o por encima de lo normal
  - Insuficiencia renal (creatinina mayor de 2 mg/dl).
  - Anemia (Hemoglobina menor de 10 gr/dl) o 2 gr/dl por debajo de la normalidad.
  - Lesiones líticas u osteoporosis.

#### Linfoma Hodgkin:

Es una neoplasia que se origina a nivel del tejido linfático. La EH es una proliferación linfomatosa caracterizada por la presencia de células reticulares atípicas (células de Reed-Sternberg). La enfermedad de Hodgkin puede originarse en cualquier parte, pero por lo general se origina en los ganglios linfáticos de la parte superior del cuerpo, siendo el tórax, el cuello y las axilas las áreas más comunes. <sup>40</sup>

El diagnóstico de la EH es histopatológico; se basa en el reconocimiento de las células de Reed- Sternberg y/o las células de Hodgkin en un fondo (background) celular apropiado y siempre requiere una biopsia quirúrgica adecuada, generalmente de los ganglios de mayor tamaño, y si es posible un ganglio completo. Los ganglios inguinales, debido a la frecuente inflamación de esa zona, no deben ser biopsiados si hay otras adenopatías sospechosas en otras áreas ganglionares periféricas comunes. <sup>68</sup>

#### Náusea/ vómito:

El vómito consiste en la expulsión del contenido gástrico por la boca, precedido por estado nauseoso y arcadas, debido a estimulación del centro emético, provocando la contracción del diafragma, músculos abdominales y vísceras.<sup>69</sup>

#### Mucositis:

En oncología, el término mucositis engloba todas las alteraciones que se producen sobre las mucosas corporales (desde lo orolabial hasta la anogenital) como consecuencia del tratamiento quimio y radioterápico.<sup>18</sup>

La mucositis se clasifica según diferentes grados<sup>20</sup>:

0: no mucositis;

1: irritación o eritema indoloro;

2: eritema y/o úlceras dolorosas que permiten la ingesta oral;

3: eritema, edema y/o úlceras dolorosas que no permiten la ingesta de sólidos;

4: necesidad de soporte enteral o parenteral (no tolerancia a líquidos);

5: exitus.

#### Anemia:

Se considera a un valor de hemoglobina (Hb) menor a 12g/dl. Existe la siguiente clasificación, según la severidad en la anemia<sup>21</sup>:

- Anemia leve: Hb: 9,5- 12g/dl.
- Anemia moderada: Hb: 8- 9,4g/dl.
- Anemia grave: Hb: 6,5- 7,9g/dl
- Anemia severa: Hb:< 6,5g/dl.

#### Neutropenia febril:

Se define según los siguientes criterios: 1) fiebre mayor a 38 °C durante una hora o más o fiebre mayor de 38,3 °C en una ocasión; 2) recuento absoluto de neutrófilos menor de 500/mm<sup>3</sup> o recuento de leucocitos menor de 1000/mm<sup>3</sup>, cuando se espera que el recuento de neutrófilos tiende a bajar por debajo de 500/mm<sup>3</sup>.<sup>23</sup>

La neutropenia se clasifica de la siguiente forma:

- Neutropenia leve: recuento absoluto de neutrófilos (RAN): 1000-500/mm<sup>3</sup>.
- Neutropenia moderada: RAN: 499- 100/mm<sup>3</sup>
- Neutropenia severa: RAN: < 100/mm<sup>3</sup>.

#### Hematemesis:

Vómito que contiene sangre. <sup>15,69</sup>

#### Hematoquecia:

Su definición corresponde a la presencia de heces fecales sanguinolentas . <sup>15, 69</sup>

#### Melena:

Corresponde a la presencia de heces fecales negras de mal olor que provienen generalmente de un sangrado a nivel del aparato digestivo alto, debido a la degradación de la hemoglobina. <sup>15,69</sup>

#### Petequias:

Se caracterizan por ser manchas rojas, pequeñas como la punta de un alfiler, planas y redondas debajo de la piel, causadas por la extravasación de un número pequeño de eritrocitos cuando se daña un capilar. <sup>15,69</sup>

#### Equimosis:

Proviene de un derrame sanguíneo subcutáneo donde se han roto capilares y vasos sanguíneos. La sangre derramada se infiltra y difunde por el tejido celular subcutáneo, dando a la piel un color que cambia conforme pasa el tiempo debido a la degradación de la hemoglobina (de rojo se convierte a amarillo, pasando por el azul y el verde). <sup>15,69</sup>

#### Reacción alérgica:

Una reacción alérgica es un proceso por el cual un individuo reconoce como extraña una sustancia llamada alérgeno, que siendo inocua a la mayoría de la población, induce en éste una respuesta desproporcionada de su sistema inmunológico. <sup>11</sup>

### Paro cardíaco:

El paro cardíaco corresponde a la ausencia de latidos cardíacos efectivos. Es la interrupción repentina y simultánea de la respiración y el funcionamiento del corazón, debido a la relación que existe entre el sistema respiratorio y circulatorio.<sup>13</sup>

### Disnea:

Se define a la disnea como la sensación consciente y subjetiva de dificultad respiratoria o como la percepción desagradable de la respiración. El paciente la describe como ahogo, fatiga o falta de aire.<sup>15,69</sup>

### Edema agudo de pulmón:

El Edema Agudo del Pulmón es una emergencia clínica caracterizada por un cuadro de disnea súbito de origen cardiovascular que amenaza la vida del paciente por lo que requiere de un diagnóstico y tratamiento inmediato. Se produce por claudicación aguda del ventrículo izquierdo, lo que trae consigo un aumento brusco de la presión capilar pulmonar y acúmulo de líquido (trasudado) en el intersticio pulmonar y los alveolos.<sup>70</sup>

### Parestesias:

Corresponde a la percepción de una sensación anormal que puede ser espontánea como inducida, usualmente se la asocia a hormigueos o calambres. A diferencia de la disestesia, la parestesia refiere a una sensación anormal que no sea desagradable.<sup>69</sup>

### Remisión completa (RC) en el caso de MM:<sup>59</sup>

<b>Categoría de respuesta</b>	<b>Criterio de respuesta</b>
Remisión completa estricta (RCe)	Índice de cadenas ligeras libres normales en suero (CLL) kappa y lambda; y la ausencia de células clonales en la médula ósea por inmunohistoquímica o inmunofluorescencia.

Remisión completa (RC)	Inmunofijación negativa en suero y orina, menos de 5% de células plasmáticas clonales en la médula ósea y la desaparición de plasmocitomas de tejidos blandos
------------------------	---

Tomado de Anderson K., Alsina M., Bensinger W., et al. NCCN Practice Guidelines in Oncology: Multiple Myeloma. Versión 1. 2013. 2012. Traducido por los autores.

### Remisión completa en el caso de LH: <sup>60</sup>

Respuesta	Definición	Adenomegalias	Hígado/ Bazo	Médula ósea
Remisión completa	Desaparición de toda evidencia de enfermedad	PET negativa. Regresión a tamaño normal.	No palpables. Desaparición de nódulos	Biopsia negativa. Irrelevante si es positiva previa al tratamiento.

Tomado de García S., Murrieta H., Villalobos A. Linfoma: Aspectos clínicos y de imagen. Rev. Radiología México. 2009.

### Recaída en el caso de MM:

Para hablar de recaída post- remisión completa, en el caso del MM, se requiere al menos uno de los siguientes criterios: <sup>51</sup>

1. Reparición de la paraproteína sérica o urinaria por inmunofijación o en electroforesis rutinaria, en dos determinaciones seguidas una vez descartada la reconstitución oligoclonal inmune.
2. Plasmocitosis medular >5% en aspirado de MO o en biopsia ósea.
3. Aparición de nuevas lesiones líticas o plasmocitomas en tejidos blandos o claro aumento del tamaño de lesiones óseas residuales (las fracturas por compresión o aplastamiento no excluyen la respuesta mantenida y pueden no indicar progresión)
4. Desarrollo de hipercalcemia (calcio sérico corregido >11,5 mg/dl o 2,8 mmol/l) no atribuible a ninguna otra causa.

### Recaída en el caso de LH: <sup>61</sup>

Respuesta	Definición	Adenomegalias	Hígado/ Bazo	Médula ósea
Recaída	Cualquier nueva lesión o incremento de más del 50% de los sitios involucrados previamente	Aparición de nuevas lesiones, >1,5cm en cualquier eje, >50% en la suma del producto de los diámetros de más de un ganglio o >50% en el diámetro mayor de un ganglio identificado previamente >1cm en su eje con tratamiento. Lesiones PET positivas.	>50% de incremento en la suma del producto de los diámetros de cualquier lesión previa	Nueva infiltración o recurrencia.

Tomado de Anderson K., Alsina M., Bensinger W., et al. NCCN Practice Guidelines in Oncology: Multiple Myeloma. Versión 1. 2013. 2012. Traducido por los autores.

### Melfalán:

El melfalán derivado de la fenilalanina de la mostaza nitrogenada es un antineoplásico del grupo de los fármacos alquilantes; no vesicante.

El melfalán ejerce sus efectos reaccionando con las bases que constituyen el ADN produciendo escisiones, depurinaciones y entrecruzamientos que impiden la correcta transducción del DNA y su transcripción al m-RNA. Al quedar interrumpida la función de los ácidos nucleicos, se para la síntesis de proteínas y la célula tumoral muere. Sin embargo, el melfalán no diferencia las células normales de las cancerosas, por lo que también tiene propiedades citotóxicas, mutagénicas y carcinogénicas.<sup>71</sup>

Se utiliza en el tratamiento del MM, combinado con otros fármacos. Además, se lo puede utilizar en regímenes mieloablativos, seguido del trasplante de MO o del TCH extraídas de sangre periférica.<sup>71</sup>

La toxicidad del melfalán se caracteriza por mielosupresión aguda, con un porcentaje mínimo de granulocitos en sangre periférica a los 6 a 10 días; y la recuperación se da dentro de los 14 a 21 días. Además, suprime la inmunidad celular y humoral, proceso que es reversible. A su vez, a nivel de las mucosas se observan efectos tales como ulceración de la mucosa bucal y denudación intestinal. Estos últimos pueden predisponer a sepsis bacteriana proveniente del tubo digestivo. No se han observado alteraciones de la función hepática o renal.<sup>71</sup>

### BEAM:

El BEAM es un esquema quimioterápico compuesto por 4 fármacos: carmustina, etopósido, arabinósido de citosina y melfalán; se lo utiliza en pacientes con Linfoma Hodgkin en recaída para erradicar la enfermedad antes de realizar el trasplante con células progenitoras hematopoyéticas.

#### **- Carmustina (BCNU):**

Es una nitrosourea que actúa como un fármaco alquilante bifuncional, pero difiere en sus propiedades farmacológicas y toxicológicas de las mostazas nitrogenadas. La carmustina es lipofílica, por lo que cruza muy fácilmente la barrera hematoencefálica. Además, causa mielosupresión profunda y tardía con recuperación de 4 a 6 semanas después. En dosis altas, con TCH produce enfermedad venooclusiva hepática, fibrosis pulmonar, insuficiencia renal y leucemia secundaria.<sup>71</sup>

#### **- Etopósido:**

Deriva de la epipodofilotoxina, la cual proviene de la podofilotoxina extraída de la planta de mandrágora. Su mecanismo de acción se caracteriza por bloquear la función de la topoisomerasa, que provoca la acumulación de rupturas de DNA y muerte celular.

La toxicidad adversa que limita la dosis, es la leucopenia con una reducción mínima a los 10 a 14 días y una recuperación alrededor de las 3 semanas; además, presentan trombocitopenia. Surgen náuseas, vómitos, estomatitis y

diarrea en cerca del 15% de los pacientes que se tratan por vía intravenosa y en un 55% de los pacientes que reciben el medicamento por vía oral. Puede producir también fiebre, flebitis, dermatitis y anafilaxia. Después del tratamiento con altas dosis se ha observado toxicidad hepática.<sup>71</sup>

**- Arabinósido de citosina (citarabina):**

Es un análogo de la citidina, perteneciente a la clase de los antimetabolitos. Inhibe la síntesis del DNA. La citarabina es fármaco mielosupresor capaz de producir leucopenia, trombocitopenia y anemia graves, agudas, con alteraciones megalobásticas notables. Además, puede presentar toxicidad a nivel gastrointestinal, estomatitis, conjuntivitis, aumento reversible de las enzimas hepáticas, edema pulmonar no cardiogénico y dermatitis. A nivel del sistema nervioso puede observarse toxicidad cerebelosa, manifestada por ataxia. A nivel cerebral se pueden evidenciar convulsiones, demencia y coma, después de administración intratecal o sistémica de dosis altas a pacientes mayores de 50 años de edad y/o con insuficiencia renal.<sup>71</sup>

3.5.2.2 Clasificación de variables:

3.5.2.2.1 Variables socio-demográficas:

VARIABLE	DEFINICIÓN OPERACIONAL	CATEGORÍA	TIPO DE VARIABLE	INDICADOR
<b>EDAD</b>	Tiempo de vida del paciente en años al momento de que se realizó el TCH autólogo.	28-40 años 41- 53 años 54- 66 años	<b>CUANTITATIVA</b>  ( Transformada a discreta)	Medidas de tendencia central y dispersión

<b>SEXO</b>	Se refiere al conjunto de características biológicas que definen al espectro de humanos como hombres y mujeres.	FEMENINO  MASCULINO	<b>CUALITATIVA</b>	Frecuencia absoluta, %
-------------	---	---------------------------	--------------------	------------------------

### 3.5.2.2.2 Variables Hematológicas:

#### 3.5.2.2.2.1 Variables clínicas y de laboratorio al momento del diagnóstico:

<b>VARIABLE</b>	<b>DEFINICIÓN OPERACIONAL</b>	<b>CATEGORÍA</b>	<b>TIPO DE VARIABLE</b>	<b>INDICADOR</b>
<b>DIAGNÓSTICOS</b>	Corresponden a las enfermedades onco-hematológicas, en las cuales, el TCH autólogo, consta dentro de su esquema de tratamiento	1) MIELOMA MÚLTIPLE  2) LINFOMA HODGKIN	<b>CUALITATIVA</b>	Frecuencia absoluta y %

<b>COMORBILIDADES</b>	<p>La presencia de uno o más trastornos (o enfermedades) además de la enfermedad primaria, ya sea MM o LH.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- DIABETES MELLITUS</li> <li>- HIPERTENSION ARTERIAL</li> <li>- CARDIOPATIA ISQUEMICA</li> <li>- INSUFICIENCIA RENAL</li> <li>- FIBROSIS PULMONAR</li> <li>- HIPO/ HIPERTIROIDISMO</li> <li>- HIPERCALCEMIA</li> <li>- HIPOALBUMIEMIA</li> </ul>	<b>CUALITATIVA</b>	<p>Frecuencia absoluta y %</p>
<b>VALORES DE LABORATORIO AL MOMENTO DEL DIAGNÓSTICO</b>	<p>Valor de hemoglobina y del recuento absoluto de neutrófilos al momento del diagnóstico.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- HEMOGLOBINA: g/dl</li> <li>- RAN: /mm<sup>3</sup></li> </ul>	<b>CUANTITATIVA</b>	<p>Medidas de tendencia central y dispersión</p>
<b>PRESENCIA DE LESIONES</b>	<p>En el caso de los pacientes diagnosticados</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- LESIONES OSTEOLÍTICAS</li> </ul>	<b>CUALITATIVA</b>	<p>Frecuencia absoluta y %</p>

<b>OSTEOLÍTICAS</b>	con MM, se evaluará si existen lesiones osteolíticas y/o fracturas; y su ubicación; para determinar si presenta algún grado de incapacidad y a su vez su calidad de vida futura.	<ul style="list-style-type: none"> <li>- FRACTURA PATOLÓGICA</li> <li>- UBICACIÓN: <ul style="list-style-type: none"> <li>A) CUERPOS VERTEBRALES</li> <li>B) PELVIS</li> <li>C) COSTILLAS</li> <li>D) TERCIO PROXIMAL DEL FÉMUR</li> <li>E) CRÁNEO</li> </ul> </li> </ul>		Frecuencia absoluta y %
<b>EDAD AL DIAGNÓSTICO</b>	Tiempo de vida del paciente en años al momento del diagnóstico.	<ul style="list-style-type: none"> <li>28-40 años</li> <li>41- 53 años</li> <li>54- 66 años</li> </ul>	<b>CUANTITATIVA</b>	Medidas de tendencia central y dispersión

### 3.5.2.2.2 Variables hematológicas asociadas al acondicionamiento:

<b>REGIMENES DE ACONDICIONAMIENTO</b>	Quimioterapia y/o radioterapia previa al trasplante de células hematopoyéticas.	1. MELFALÁN: 150MG/M3  2. BEAM  (BCNU+ ETOPOSIDO + CITARABIN A + MELFALÁN)	<b>CUALITATIVA</b>	Frecuencia absoluta y %
<b>VALORES DE LABORATORIO DURANTE EL ACONDICIONAMIENTO</b>	Valor de hemoglobina y del recuento absoluto de neutrófilos al momento del acondicionamiento	- HEMOGLOBINA: g/dl- - RAN: /mm <sup>3</sup>	<b>CUANTITATIVA</b>	Medidas de tendencia central y dispersión
<b>COMPLICACIONES</b>	Se definen a las	- NÁUSEA/		Frecuencia

<b>ASOCIADAS AL TCH DURANTE EL ACONDICIONAMIENTO.</b>	complicaciones asociadas al TCH autólogo, a todas las patologías y síntomas que surgen durante el acondicionamiento o	<b>VÓMITO</b>	<b>CUALITATIVA</b>	absoluta y %
---	---	---------------	--------------------	--------------

3.5.2.2.3 Variables al momento del TCH autólogo:

<b>COMPLICACIONES ASOCIADAS AL TCH AUTÓLOGO</b>	Se definen a las complicaciones asociadas al TCH autólogo, a todas las patologías y síntomas que surgen durante el trasplante.	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) REACCION ALÉRGICA</li> <li>2) PARO CARDÍACO</li> <li>3) DISNEA</li> <li>4) EDEMA AGUDO DE PULMÓN</li> <li>5) NÀUSEA/ VÓMITO</li> </ol>	<b>CUALITATIVA</b>	Frecuencia absoluta y %
---	--	--	--------------------	-------------------------

### 3.5.2.2.4 Variables asociadas a la recuperación del paciente

<p><b>COMPLICACIONES ASOCIADAS AL TCH AUTÓLOGO DURANTE LA RECUPERACIÓN</b></p>	<p>Se definen a las complicaciones asociadas al TCH autólogo, a todas las patologías y síntomas que surgen durante la recuperación del paciente. Este período corresponde desde el día posterior al trasplante hasta su alta del hospital.</p>	<p>1) MUCOSITIS                  2) ANEMIA (HB ≤ 12 G/D)                  3) TRANSFUSIÓN DE CGR.                  4) HEMATEMESIS                  5) HEMATOQUECIA                  6) MELENA                  7) PETEQUIAS                  8) EQUIMOSIS                  9) TRANSFUSION DE CONCENTRADOS PLAQUETARIOS                  10) NEUTROPENIA                  11) NEUTROPENIA FEBRIL                  12) NÁUSEA/ VÓMITO                  13) HEMATURIA                  14) DIAS DE HOSPITALIZACIÓN &lt; 15 DÍAS/ &gt; 15 DÍAS</p>	<p><b>CUALITATIVA</b></p>	<p>Frecuencia absoluta y %</p>
			<p><b>CUALITATIVA</b></p>	<p>Frecuencia Absoluta y %</p>



<b>ESTADO ACTUAL DEL PACIENTE</b>	Corresponde a la condición del paciente, en lo que respecta a la evolución de su patología hematológica, después de haber sido trasplantados, hasta su última visita en CE de hematología.	1) REMISIÓN 2) RECAÍDA 3) RE-TRASPLANTE 4) MUERTE POR RECAÍDA	<b>CUALITATIVA</b>	Frecuencia absoluta y %
-----------------------------------	--	--	--------------------	-------------------------

### 3.5.3 Universo de trabajo y muestra:

#### 3.5.3.1 Tipo de muestra/ Población:

Los pacientes que ingresaron a la base de datos de la investigación fueron todos aquellos con diagnóstico de MM Y LH, de 28 a 66 años, a los cuales se les realizó TCH autólogo, en el Hospital Metropolitano de ciudad de Quito-Ecuador, durante enero 2009 a septiembre 2012.

##### 3.5.3.1.1 Cálculo de la muestra:

La muestra fue calculada en base a la fórmula:

$$n = z\alpha^2 \frac{p \cdot q}{e^2}$$

Donde:

n: Es el tamaño de la muestra

$Z_{\alpha}^2$ : Indicador de intervalo de confianza, igual a 95%  $(1.96)^2$

P: Siendo la media estimada de las prevalencias de MM<sup>53</sup> y LH<sup>72</sup> en México, de 4,2% y 0,8% respectivamente. No se encuentran datos a nivel nacional, motivo por el cual se recolectan estos datos estadísticos en un país culturalmente y socialmente similar.

P:  $(4,2 + 0,8) / 2 = 2,5$

q: Equivale a 1-p

e: Error del 8% (0,08).

$$n = \frac{(1.96 \times 1.96) \times 0.025 (1 - 0.025)}{(0.08 \times 0.08)} = \frac{3.84 \times 0.0243}{0.0064}$$

$$n = \frac{0.093}{0.0064} = 14,58 = \mathbf{15 \text{ pacientes}}$$

### 3.5.3.2 Justificación de su representatividad:

La justificación de la representatividad de la muestra está respaldada por el nivel de confianza usado para el cálculo de la misma, que es el 95%; el cual implica que los resultados serán generalizables para el 95% de la población, el intervalo de confianza, precisión de error estándar del 8%.

### 3.5.4 Criterios de inclusión:

Los criterios de inclusión para estudios son los siguientes:

- Pacientes con mieloma múltiple y linfoma Hodgkin, a los cuales se les realizó TCH autólogo, en el Hospital Metropolitano, de la ciudad de Quito- Ecuador, durante el período de enero 2009 a septiembre 2012.
- Pacientes de 28 a 66 años.

### **3.5.5 Criterios de exclusión:**

Los criterios de exclusión para este estudio son:

- Pacientes con otros diagnósticos onco- hematológicos, candidatos para recibir TCH autólogo.
- Pacientes menores de 28 años.
- Pacientes mayores de 66 años.

### **3.6 Procedimiento de recolección de información e instrumento:**

La recolección de datos se realizó a través de las Historias Clínicas de los pacientes diagnosticados de MM y LH, sometidos a TCH autólogo, en el Hospital Metropolitano, de la ciudad de Quito- Ecuador, durante el período comprendido de enero 2009 a septiembre 2012.

Se revisó las Historias Clínicas de los pacientes desde el diagnóstico de dichas enfermedades, durante el período de acondicionamiento; al momento del TCH autólogo, en la recuperación; durante el seguimiento. De esta forma, se obtuvieron datos clínicos, de laboratorio y socio- demográficos para establecer relaciones con las complicaciones y la mortalidad.

Para la recolección y el procesamiento de la información, se aplicó el formulario de recolección de datos **(ANEXO 1)**.

### **3.7 Diseño de análisis:**

Al ser un estudio descriptivo, longitudinal y retrospectivo, se analizó la frecuencia de las complicaciones y la mortalidad de los pacientes con diagnósticos de MM y LH, sometidos a TCH autólogo; durante el acondicionamiento, el trasplante, la recuperación y el seguimiento.

Se calculó la frecuencia absoluta y porcentajes de cada una de las complicaciones; y se los asoció con factores clínicos del paciente. Para relacionar estas variables, se aplicaron medidas de asociación, como OR, en el caso de las variables cualitativas.

Además, se realizó el análisis de supervivencia de los pacientes con MM y LH, posterior al TCH autólogo, con el método de Kaplan-Meier.

Se utilizó el programa SPSS, versión 20 para procesar los datos obtenidos en el estudio.

### **3.8 Implicaciones Éticas:**

Al ser un estudio descriptivo, longitudinal y retrospectivo se analizarán las Historias clínicas de los pacientes diagnosticados de MM y LH, y a los cuales se les practicó TCH autólogo, en el Hospital Metropolitano de la ciudad de Quito, durante enero 2009 a septiembre 2012. Se mantendrá absoluta confidencialidad y privacidad de los datos de dichos pacientes. Toda la información obtenida, será manejada exclusivamente por los investigadores y sus respectivos directores de tesis. Se añade carta de compromiso, en la cual se presentan los términos de protección de los datos de los pacientes y de su confidencialidad. **ANEXO 2.**

## **CAPÍTULO IV: RESULTADOS:**

### **4.1 Características demográficas de los pacientes:**

Con un total de 16 pacientes, de los cuales el 50% fueron hombres y el otro 50% fueron mujeres, se diagnosticaron 87,5% casos de mieloma múltiple y 12,5% de linfoma Hodgkin.

Al momento del diagnóstico, el grupo etario con mayor prevalencia fue el de 54 a 66 años, presentando un porcentaje del 43,8%. De igual manera, la categoría de 54 a 66 años fue prevalente en el caso de la edad al trasplante, con un porcentaje del 56,3%. Como se observa en la tabla 1.

**TABLA#1: CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS DE LOS PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE LINFOMA HODGKIN Y MIELOMA MÚLTIPLE SOMETIDOS A TCH AUTÓLOGO EN EL HOSPITAL METROPOLITANO DE LA CIUDAD DE QUITO, ECUADOR DURANTE ENERO 2009 A SEPTIEMBRE 2012.**

		Frecuencia Absoluta	Porcentaje
Sexo	Femenino	8	50%
	Masculino	8	50%
Diagnóstico	LH	2	12,50%
	MM	14	87,50%
Edad Dg	28-40 años	3	18,50%
	41-53 años	6	37,50%
	54-66 años	7	43,80%
Edad TCH	28-40 años	3	18,50%
	41-53 años	4	25%
	54-66 años	9	56,30%

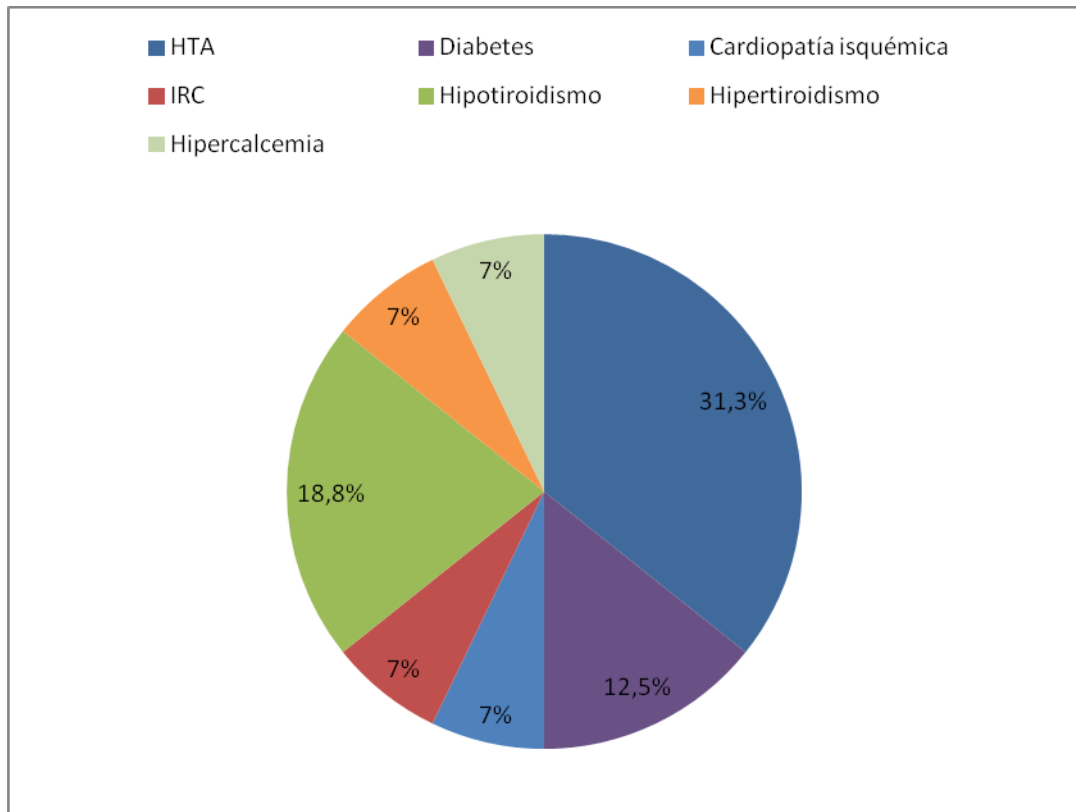
Fuente: D. Castro, A. Palomeque. Mortalidad y complicaciones de los pacientes con diagnóstico de mieloma múltiple y linfoma Hodgkin, sometidos a trasplante autólogo de células hematopoyéticas en el Hospital Metropolitano de la ciudad de Quito-Ecuador, durante el período de enero 2009 a septiembre 2012.

## 4.2 Características clínicas de los pacientes:

### **4.2.1 Comorbilidades:**

El 56,3% de los pacientes del estudio presentaron distintas comorbilidades, de las cuales las más frecuentes fueron hipertensión arterial con un porcentaje del 31,3%, hipotiroidismo 18,8 % y diabetes 12,5%. El resto de comorbilidades se presentan en la figura 1.

**FIGURA 1: COMORBILIDADES MÁS FRECUENTES DE LOS PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE LINFOMA HODGKIN Y MIELOMA MÚLTIPLE SOMETIDOS A TCH AUTÓLOGO EN EL HOSPITAL METROPOLITANO DE LA CIUDAD DE QUITO, ECUADOR DURANTE ENERO 2009 A SEPTIEMBRE 2012**



Fuente: D. Castro, A. Palomeque. Mortalidad y complicaciones de los pacientes con diagnóstico de mieloma múltiple y linfoma Hodgkin, sometidos a trasplante autólogo de células hematopoyéticas en el Hospital Metropolitano de la ciudad de Quito-Ecuador, durante el período de enero 2009 a septiembre 2012.

#### 4.2.2 Características clínicas de los pacientes con mieloma múltiple

El 75% de los pacientes con mieloma múltiple del estudio, presentaron lesiones osteolíticas y/ o fracturas patológicas. El 50% fueron lesiones osteolíticas y el 50% restante fueron fracturas patológicas. En cuanto a la ubicación, la frecuente correspondió a los cuerpos vertebrales con 43,8%; como se observa en la tabla 2.

**TABLA#2: CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LOS PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE MIELOMA MÚLTIPLE SOMETIDOS A TCH AUTÓLOGO EN EL HOSPITAL METROPOLITANO DE LA CIUDAD DE QUITO, ECUADOR DURANTE ENERO 2009 A SEPTIEMBRE 2012**

				Frec Absoluta	Porcentaje
Presencia lesiones osteolíticas y/o fracturas	Si			12	75%
Lesiones osteolíticas	Si			8	50%
Fracturas patológicas	Si			8	50%
Ubicación	Ninguna			5	31%
	Cuerpos vertebrales			7	43,80%
	Cuerpos vertebrales- pelvis-costillas			1	6,30%
	Pelvis- tercio proximal de fémur			1	6,30%
	Pelvis- costillas- cráneo			1	6,30%
	Cuerpos vertebrales costillas			1	6,30%

Fuente: D. Castro, A. Palomeque. Mortalidad y complicaciones de los pacientes con diagnóstico de mieloma múltiple y linfoma Hodgkin, sometidos a trasplante autólogo de células hematopoyéticas en el Hospital Metropolitano de la ciudad de Quito-Ecuador, durante el período de enero 2009 a septiembre 2012.

### 4.3 Acondicionamiento: tipos y complicaciones

#### **4.3.1 Tipos de acondicionamiento**

El régimen de acondicionamiento más usado en este estudio fue del melfalán, en un 87,5%, lo que se correlaciona con el resultado encontrado anteriormente, puesto que el melfalán se utiliza en el esquema de acondicionamiento de los pacientes con mieloma múltiple. Mientras que el régimen BEAM, que se emplea en los pacientes con linfoma Hodgkin, se encontró en un 12,5% (Tabla 3).

#### **4.3.2 Complicaciones durante el acondicionamiento**

Un 31,3% de los pacientes que fueron sometidos a estos 2 regímenes de acondicionamiento, presentaron complicaciones en esta etapa. Siendo la más común la náusea y vómito (Tabla 3).

**Tabla # 3 TIPO DE ACONDICIONAMIENTO Y COMPLICACIONES DE LOS PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE LINFOMA HODGKIN Y MIELOMA MÚLTIPLE SOMETIDOS A TCH AUTÓLOGO EN EL HOSPITAL METROPOLITANO DE LA CIUDAD DE QUITO, ECUADOR DURANTE ENERO 2009 A SEPTIEMBRE 2012**

		Frec Absoluta	Porcentaje	
Tipo de Acondicionamiento	Melfalan	14	87,50%	
	BEAM	2	12,50%	
Complicaciones	Si	5	31,30%	
	No	11	68,80%	
Tipos de complicaciones	Náusea/vómito	Si	5	31,30%
		No	11	68,80%

Fuente: D. Castro, A. Palomeque. Mortalidad y complicaciones de los pacientes con diagnóstico de mieloma múltiple y linfoma Hodgkin, sometidos a trasplante autólogo de células hematopoyéticas en el Hospital Metropolitano de la ciudad de Quito-Ecuador, durante el período de enero 2009 a septiembre 2012.

#### 4.4 Complicaciones durante el TCH autólogo

Al momento de TCH autólogo, el 18,8% de los pacientes con diagnóstico de mieloma múltiple y linfoma Hodgkin presentaron complicaciones, de las cuales la más prevalente fue la disnea, seguida de la náusea y vómito. Como se puede apreciar en la tabla 4.

**Tabla #4: COMPLICACIONES DURANTE EL TCH AUTÓLOGO DE LOS PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE LINFOMA HODGKIN Y MIELOMA MÚLTIPLE SOMETIDOS A TCH AUTÓLOGO EN EL HOSPITAL METROPOLITANO DE LA CIUDAD DE QUITO, ECUADOR DURANTE ENERO 2009 A SEPTIEMBRE 2012.**

	Frec Absoluta	Porcentaje
Complicaciones	3	18,80%
Tipos de complicaciones		
Reacción alérgica	0	0

Paro cardíaco	0	0
Disnea	3	18,80%
Edema agudo de pulmón	0	0%
Náusea/vómito	1	6,30%

Fuente: D. Castro, A. Palomeque. Mortalidad y complicaciones de los pacientes con diagnóstico de mieloma múltiple y linfoma Hodgkin, sometidos a trasplante autólogo de células hematopoyéticas en el Hospital Metropolitano de la ciudad de Quito-Ecuador, durante el período de enero 2009 a septiembre 2012.

#### 4.5 Complicaciones durante la recuperación

El 100% de los pacientes sometidos a TCH autólogo presentaron complicaciones durante el período de recuperación, que comprende desde el día después del trasplante hasta el alta. La complicación más frecuente fue la neutropenia, siendo la neutropenia grave la más común. Así mismo, la mucositis se encontró en un 81,3%, siendo la de grado II, la más frecuente con un porcentaje del 56,3%. La presencia del síndrome hemorrágico se caracterizó por el hallazgo de petequias en 68,8% y de equimosis en un 56,3%. Según este estudio, el 25% de los pacientes permaneció más de 16 días hospitalizados, debido a la prolongación de las complicaciones. El resto de complicaciones pueden observarse en la tabla 5.

**TABLA #5: COMPLICACIONES DURANTE LA RECUPERACIÓN DE PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE LINFOMA HODGKIN Y MIELOMA MÚLTIPLE SOMETIDOS A TCH AUTÓLOGO EN EL HOSPITAL METROPOLITANO DE LA CIUDAD DE QUITO, ECUADOR DURANTE ENERO 2009 A SEPTIEMBRE 2012**

		Frec Absoluta	Porcentaje
Complicaciones	Si	16	100%
Tipos de complicaciones			
Mucositis	Si	13	81,30%

Grados de mucositis	Ninguna	3	18,80%
	Grado 1	3	18,80%
	Grado 2	9	56,30%
	Grado 3	1	6,30%
	Grado 4	0	0%
	Grado 5	0	0%
Anemia	Si	13	81,30%
Grados de anemia	Ninguno	3	18,80%
	Leve (Hb 9,5-12g/dl)	8	50%
	Moderado (Hb 8-9,4)	4	25%
	Grave (Hb 6,5-7,9)	1	6,30%
	Severa (Hb <6,5)	0	0%
Transfusión de CGR	Si	13	81,30%
Hematemesis	Si	0	0%
Hematoquecia	Si	2	12,50%
Hematuria	Si	6	37,50%
Melena	Si	0	0%
Petequias	Si	11	68,80%
Equimosis	Si	9	56,30%
Transfusión plaquetas	Si	15	93,80%
Neutropenia	Si	16	100%
Grados de Neutropenia	Leve (RAN 1000-500/mm <sup>3</sup> )	2	12,50%
	Moderado (499-100/mm <sup>3</sup> )	4	25%
	Grave (< 100/mm <sup>3</sup> )	10	62,50%
Neutropenia febril	Si	7	43,80%
Náusea/vómito	Si	7	43,80%
Días de hospitalización	< 16 días	12	75%
	> 16 días	4	25%

Fuente: D. Castro, A. Palomeque. Mortalidad y complicaciones de los pacientes con diagnóstico de mieloma múltiple y linfoma Hodgkin, sometidos a trasplante autólogo de células hematopoyéticas en el Hospital Metropolitano de la ciudad de Quito-Ecuador, durante el período de enero 2009 a septiembre 2012.

#### 4.6 Complicaciones durante el seguimiento en los pacientes con MM

El 71,42% de los pacientes con diagnóstico de MM, sometidos a TCH autólogo presentaron parestesias durante su seguimiento, lo cual se relaciona con la terapia de mantenimiento con talidomida que se emplea posterior al trasplante (Tabla 6).

**TABLA#6: COMPLICACIONES DURANTE EL SEGUIMIENTO DE LOS PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE MIELOMA MÚLTIPLE, SOMETIDOS A TCH AUTÓLOGO EN EL HOSPITAL METROPOLITANO DE LA CIUDAD DE QUITO, ECUADOR DURANTE ENERO 2009 A SEPTIEMBRE 2012.**

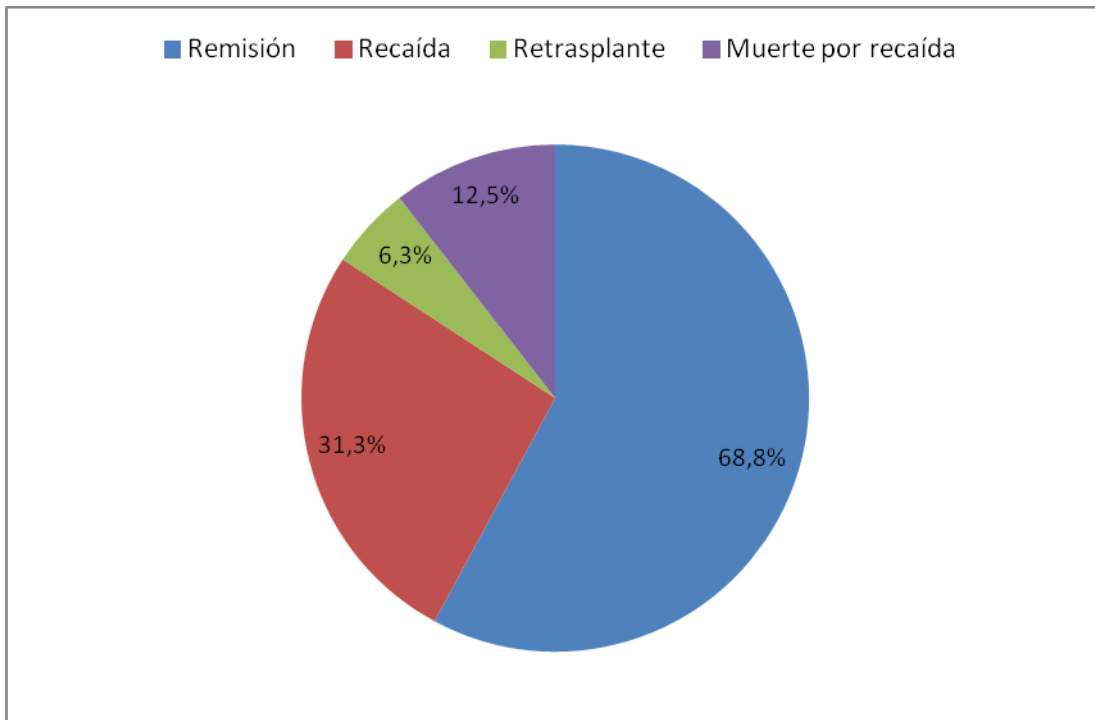
		Frecuencia Absoluta	Porcentaje
Complicaciones	Si	10	71,42%
	Ninguna	4	28,50%
Parestesias	Si	10	71,42%
	No	4	28,50%

Fuente: D. Castro, A. Paolomeque. Mortalidad y complicaciones de los pacientes con diagnóstico de mieloma múltiple y linfoma Hodgkin, sometidos a trasplante autólogo de células hematopoyéticas en el Hospital Metropolitano de la ciudad de Quito-Ecuador, durante el período de enero 2009 a septiembre 2012.

#### 4.7 Estado actual de los pacientes:

En este estudio, el 68,8% de los pacientes con diagnóstico de MM y LH, sometidos a TCH autólogo remitieron. En cambio, el 31,3% recayeron. Se evidenció únicamente un caso de retrasplante, correspondiendo al 6,3%. La muerte por recaída fue de un 12,5%. Como se observa en la figura 2.

**FIGURA #2: ESTADO ACTUAL DE LOS PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE LINFOMA HODGKIN Y MIELOMA MÚLTIPLE SOMETIDOS A TCH AUTÓLOGO EN EL HOSPITAL METROPOLITANO DE LA CIUDAD DE QUITO, ECUADOR DURANTE ENERO 2009 A SEPTIEMBRE 2012.**



Fuente: D. Castro, A. Palomeque. Mortalidad y complicaciones de los pacientes con diagnóstico de mieloma múltiple y linfoma Hodgkin, sometidos a trasplante autólogo de células hematopoyéticas en el Hospital Metropolitano de la ciudad de Quito-Ecuador, durante el período de enero 2009 a septiembre 2012.

#### 4.7.1 Mortalidad

El 14,3% de los pacientes que presentaron muerte por recaída correspondieron a pacientes con mieloma múltiple. No se evidenció ningún fallecimiento en los pacientes con diagnóstico con linfoma Hodgkin. Sin embargo, no se encontró una asociación estadísticamente significativa, puesto que se encontró un valor de  $p= 1$ , según el test exacto de Fisher. Esto podría deberse al tamaño de la muestra.

Para este estudio se obtiene una tasa de mortalidad del 14,3%.

**TABLA #7: MORTALIDAD EN LOS PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE LINFOMA HODGKIN Y MIELOMA MÚLTIPLE SOMETIDOS A TCH AUTÓLOGO EN EL HOSPITAL METROPOLITANO DE LA CIUDAD DE QUITO, ECUADOR DURANTE ENERO 2009 A SEPTIEMBRE 2012.**

		Frec. Absoluta	Porcentaje	Tasa de mortalidad	Valor p*	Chi2
Mieloma múltiple	Si	2	14,30%	14,30%	1	0,327
	No	12	85,70%			
Linfoma Hodgkin	Si	0	0%	0%	1	0,327
	No	2	100%			

\* Test exacto de Fisher

Fuente: D. Castro, A. Palomeque. Mortalidad y complicaciones de los pacientes con diagnóstico de mieloma múltiple y linfoma Hodgkin, sometidos a trasplante autólogo de células hematopoyéticas en el Hospital Metropolitano de la ciudad de Quito-Ecuador, durante el período de enero 2009 a septiembre 2012.

#### 4.7.2 Remisión:

En este estudio, los pacientes con diagnóstico de mieloma múltiple remitieron en un 64,3%, mientras que los pacientes con linfoma Hodgkin remitieron en un 100%. De la misma forma que en el caso anterior no se encontró asociación estadística entre estas variables, ya que el valor de p fue de 1 (Tabla 8).

**TABLA # 8: REMISIÓN EN LOS PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE LINFOMA HODGKIN Y MIELOMA MÚLTIPLE SOMETIDOS A TCH AUTÓLOGO EN EL HOSPITAL METROPOLITANO DE LA CIUDAD DE QUITO, ECUADOR DURANTE ENERO 2009 A SEPTIEMBRE 2012.**

		Chi2	OR	Valor p
Mieloma Múltiple	Si	0,3	-	1
	9 (64,3%)			
Linfoma Hodgkin	Si		-	1
	2 (100%)			

Fuente: D. Castro, A. Palomeque. Mortalidad y complicaciones de los pacientes con diagnóstico de mieloma múltiple y linfoma Hodgkin, sometidos a trasplante autólogo de células hematopoyéticas en el Hospital Metropolitano de la ciudad de Quito-Ecuador, durante el período de enero 2009 a septiembre 2012.

## 4.8 Relación entre los regímenes de acondicionamiento y las complicaciones más comunes

### **4.8.1 Relación entre mucositis y esquemas de acondicionamiento**

El 84,6% de los pacientes que presentaron mucositis recibieron el régimen de acondicionamiento únicamente con melfalán. En cambio, el 15,4% recibieron el esquema BEAM. Se observa que la prevalencia de mucositis es mayor con el uso del régimen melfalán, que con el empleo del esquema BEAM. Sin embargo, no se encontró una asociación estadísticamente significativa, puesto que el valor de p fue de 1. Esto podría deberse al hecho que el régimen melfalán es administrado en los pacientes con diagnóstico de mieloma múltiple; los cuales en este estudio constituyen la población más numerosa de la muestra mientras que los pacientes con linfoma Hodgkin son la minoría (Tabla 9).

**TABLA #9 RELACIÓN ENTRE MUCOSITIS Y REGÍMENES DE ACONDICIONAMIENTO RECIBIDA POR LOS PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE MIELOMA MÚLTIPLE Y LINFOMA HODGKIN SOMETIDOS A TCH AUTÓLOGO EN EL HOSPITAL METROPOLITANO EN LA CIUDAD DE QUITO- ECUADOR EN EL PERIODO COMPRENDIDO ENERO 2009- SEPTIEMBRE 2012.**

	Mucositis	OR	IC	Chi2	Valor p *
	Si				
Melfalán	11 (84,6%)			0,5	1
BEAM	2 (15,4%)	-	-		

\*Test exacto de Fisher

Fuente: D. Castro, A. Palomeque. Mortalidad y complicaciones de los pacientes con diagnóstico de mieloma múltiple y linfoma Hodgkin, sometidos a trasplante autólogo de células hematopoyéticas en el Hospital Metropolitano de la ciudad de Quito-Ecuador, durante el período de enero 2009 a septiembre 2012.

### **4.8.2 Relación entre anemia y regímenes de acondicionamiento**

El 84,6% de los pacientes que presentaron anemia, recibieron el esquema de acondicionamiento con melfalán; mientras que el 15,4% se les administró el régimen BEAM. En este caso, una vez más la prevalencia de anemia estaría asociada con el uso del esquema melfalán. Sin embargo, esta última no fue una asociación estadísticamente significativa, ya que el valor de p es igual a 1, por los motivos explicados anteriormente (Tabla 10).

**TABLA#10: RELACIÓN ENTRE ANEMIA Y REGÍMENES DE ACONDICIONAMIENTO RECIBIDA POR LOS PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE MIELOMA MÚLTIPLE Y LINFOMA HODGKIN SOMETIDOS A TCH AUTÓLOGO EN EL HOSPITAL METROPOLITANO EN LA CIUDAD DE QUITO- ECUADOR EN EL PERIODO COMPRENDIDO ENERO 2009- SEPTIEMBRE 2012.**

	Anemia	OR	IC	Chi2	Valor p*
	Si				
Melfalán	11 (84,6%)			0,5	1
	Si				
BEAM	2 (15,4%)				

\* Test exacto de Fisher

Fuente: D. Castro, A. Palomeque. Mortalidad y complicaciones de los pacientes con diagnóstico de mieloma múltiple y linfoma Hodgkin, sometidos a trasplante autólogo de células hematopoyéticas en el Hospital Metropolitano de la ciudad de Quito-Ecuador, durante el período de enero 2009 a septiembre 2012.

#### **4.8.3 Relación entre neutropenia febril y regímenes de acondicionamiento**

Al 85,7% de los pacientes que presentaron neutropenia febril, se les administró el esquema de acondicionamiento melfalán; mientras que al 14,3% el régimen BEAM. Esto demostraría que la prevalencia de neutropenia febril, en este estudio, aumenta con el uso del esquema melfalán, pero la asociación no fue estadísticamente significativa, encontrando un valor de p de 1.

Además, el riesgo relativo (OR) fue de 1,3, indicando que el acondicionamiento con melfalán únicamente es un factor de riesgo para desarrollar neutropenia febril, sin embargo, el intervalo de confianza (IC) presenta un rango amplio, motivo por el cual esta aseveración no es estadísticamente significativa. Esto podría deberse al tamaño de la muestra.

**TABLA#11: RELACIÓN ENTRE NEUTROPENIA FEBRIL Y REGÍMENES DE ACONDICIONAMIENTO DE LOS PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE MIELOMA MULTIPLE Y LINFOMA HODGKIN SOMETIDOS A TCH AUTÓLOGO EN EL HOSPITAL METROPOLITANO EN LA CIUDAD DE QUITO- ECUADOR EN EL PERIODO COMPRENDIDO ENERO 2009-SEPTIEMBRE 2012.**

	Neutropenia Febril	OR	IC	Chi2	Valor p*
Melfalán	Si 6 (85,7%)	1,3	(0,06-25,9)	0,3	1
BEAM	Si 1(14,3%)				

\*Test exacto de Fisher

Fuente: D. Castro, A. Palomeque. Mortalidad y complicaciones de los pacientes con diagnóstico de mieloma múltiple y linfoma Hodgkin, sometidos a trasplante autólogo de células hematopoyéticas en el Hospital Metropolitano de la ciudad de Quito-Ecuador, durante el período de enero 2009 a septiembre 2012.

#### 4.8.4 Relación entre hematuria y regímenes de acondicionamiento

El 100% de los pacientes que presentaron hematuria recibió el esquema de acondicionamiento sólo con melfalán. En este estudio, los pacientes a los cuales se les administró el régimen BEAM, no presentaron hematuria. La prevalencia de hematuria es máxima en los casos de los pacientes que recibieron melfalán. Sin embargo, la relación entre hematuria y el melfalán, como esquema de acondicionamiento, no fue estadísticamente significativa, mostrando un valor de p de 0,5 (Tabla 12).

**TABLA#12: RELACIÓN ENTRE HEMATURIA Y REGÍMENES DE ACONDICIONAMIENTO RECIBIDO POR LOS PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE MIELOMA MULTIPLE Y LINFOMA HODGKIN SOMETIDOS A TCH AUTÓLOGO EN EL HOSPITAL METROPOLITANO EN LA CIUDAD DE QUITO- ECUADOR EN EL PERIODO COMPRENDIDO ENERO 2009-SEPTIEMBRE 2012.**

	Hematuria	OR	IC	Chi2	Valor p*
Melfalán	Si 6 (100%)	-	-	1,3	0,5
BEAM	Si 0(0%)	-	-		

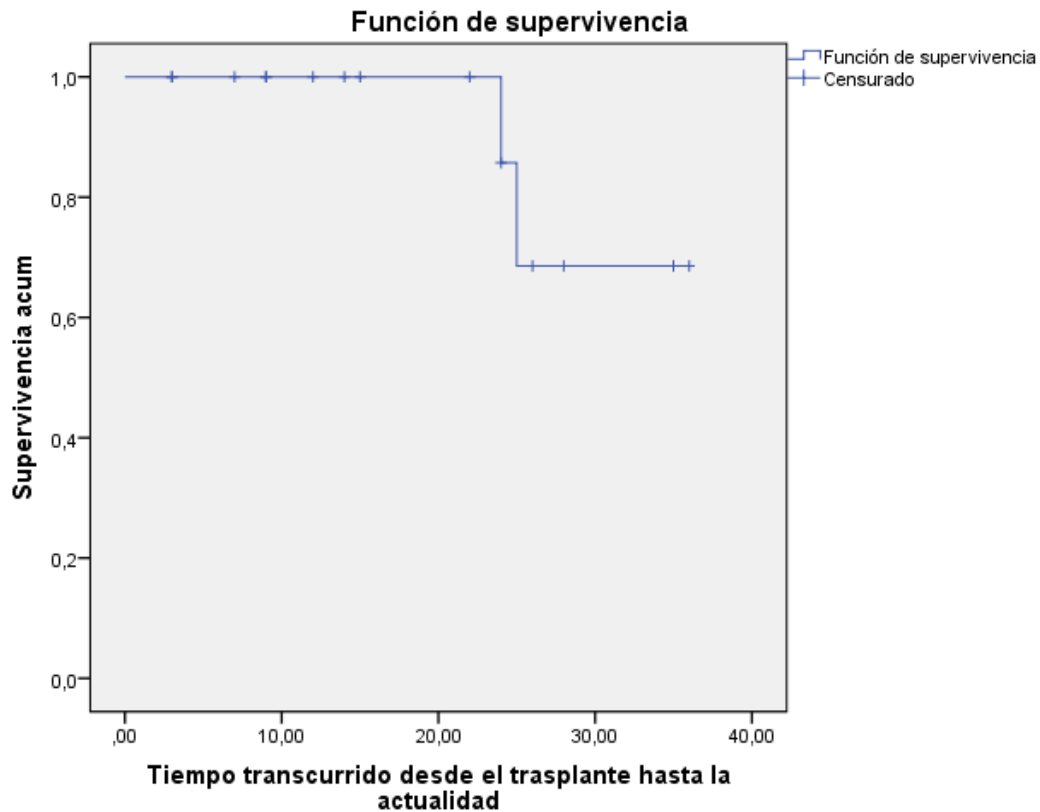
\*Test exacto de Fisher

Fuente: D. Castro, A. Palomeque. Mortalidad y complicaciones de los pacientes con diagnóstico de mieloma múltiple y linfoma Hodgkin, sometidos a trasplante autólogo de células hematopoyéticas en el Hospital Metropolitano de la ciudad de Quito-Ecuador, durante el período de enero 2009 a septiembre 2012.

#### 4.9 Supervivencia

Para el análisis de supervivencia, se utilizó la curva de Kaplan-Meier, la cual muestra que a los 12 meses la supervivencia es del 100%, a los 24 meses es del 84%, mientras que a los 36 meses la supervivencia disminuyó hasta un 68%.

**FIGURA #3: SUPERVIVENCIA DE LOS PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE LINFOMA HODGKIN Y MIELOMA MÚLTIPLE SOMETIDOS A TCH AUTÓLOGO EN EL HOSPITAL METROPOLITANO DE LA CIUDAD DE QUITO, ECUADOR DURANTE ENERO 2009 A SEPTIEMBRE 2012.**



Fuente: D. Castro, A. Palomeque. Mortalidad y complicaciones de los pacientes con diagnóstico de mieloma múltiple y linfoma Hodgkin, sometidos a trasplante autólogo de células hematopoyéticas en el Hospital Metropolitano de la ciudad de Quito-Ecuador, durante el período de enero 2009 a septiembre 2012.

Se analizó la relación entre la presencia de lesiones osteolíticas y/o fracturas en los pacientes con mieloma múltiple, como factor predictor y la supervivencia.

Encontrando un -2 log de la verosimilitud de 7,11, lo que corresponde a un predictor de riesgo para disminuir la supervivencia, sin embargo, los resultados no fueron estadísticamente significativos, puesto el valor de  $p= 0.395$  y el  $OR= 0,68$  con un IC (0,0- 307872). Por lo tanto los datos no son concluyentes en este estudio, debido una vez más al tamaño de la muestra.

**TABLA # 13: REGRESIÓN DE COX DE LOS PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE MIELOMA MÚLTIPLE SOMETIDOS A TCH AUTÓLOGO EN EL HOSPITAL METROPOLITANO DE LA CIUDAD DE QUITO, ECUADOR DURANTE ENERO 2009 A SEPTIEMBRE 2012.**

-2 log de la verosimilitud: 7,11

	Chi2	Valor p
-2 log de la verosimilitud	0,72	0.395

	OR	IC
Lesiones osteolíticas y/o Fx	0,68	(0,0- 307872)

Fuente: D. Castro, A.Palomeque. Mortalidad y complicaciones de los pacientes con diagnóstico de mieloma múltiple y linfoma Hodgkin, sometidos a trasplante autólogo de células hematopoyéticas en el Hospital Metropolitano de la ciudad de Quito-Ecuador, durante el período de enero 2009 a septiembre 2012.

## **CAPÍTULO V: DISCUSIÓN:**

El presente estudio determinó e identificó la mortalidad y las principales complicaciones de los pacientes con diagnóstico de mieloma múltiple y linfoma Hodgkin, sometidos a trasplante autólogo de células hematopoyéticas, en el Hospital Metropolitano de la ciudad de Quito- Ecuador, durante enero 2009 a

septiembre 2012. El cual servirá como base de datos estadísticos para estudios futuros que se realizarán en el país sobre dicho procedimiento.

La tasa de mortalidad encontrada en el estudio, corresponde únicamente a los casos de MM, puesto que no hubo fallecidos en los pacientes de LH, siendo de un 14,3%. Este resultado se correlaciona con la mortalidad del MM, en EEUU durante el 2008, del 16,7%, según la American Cancer Society.<sup>73</sup>

Sin embargo, la supervivencia en este estudio, al año y a los 3 años, se encuentra sobreestimada. Este sesgo podría deberse por un lado, a que la supervivencia fue calculada dentro de una población con 2 enfermedades distintas, tanto en número (MM: 14 pacientes, LH: 2 pacientes), como en su evolución natural, debido a que en el caso del LH se trata de una enfermedad curable, y por lo tanto, con una supervivencia mayor. Por otro lado, también debe considerarse que la población representa un grupo etario relativamente joven, en especial si se considera el rango de edad de los pacientes con mieloma múltiple. En efecto, según el UK Cancer Research, la supervivencia media para el MM es de 3 años; la supervivencia a 1 año es del 70% y a los 5 años disminuye hasta 37%.<sup>74</sup> Además, si se divide por grupo etario y género, se encontró una supervivencia a los 5 años, desde el 2005 al 2009, en los hombres de 15 a 49 años del 65,2%; y desde los 50 a 99 años del 17%. En el caso de las mujeres de 15 a 49 años, se encontró una supervivencia a los 5 años del 70,4% y las mujeres de 50 a 99 años, presentaron una supervivencia del 15,6%.<sup>74</sup> En cuanto al LH, la supervivencia al año es del 90% tanto en hombres como en mujeres; a los 5 años disminuye apenas al 82,5%.<sup>74</sup>

En el estudio, debido al tamaño de la muestra, la remisión completa en los pacientes con MM fue sobreestimada y en el caso del LH, el porcentaje de remisión se encuentra dentro de los rangos esperados. En efecto, en los pacientes con diagnóstico de MM, (Vesolé et al)<sup>52</sup> se logran tasas de respuesta posteriores al TCH autólogo del 80%, con una remisión completa del 25 al 40%. Por otro lado, (Sureda et al)<sup>75</sup> la remisión completa de los pacientes con LH es del 63,2% posterior al trasplante.

Los pacientes con mieloma múltiple presentan complicaciones que derivan de la fisiopatología misma de la enfermedad, las cuales tienen un impacto en la supervivencia y la calidad de vida. Estas representan a las lesiones

osteolíticas, las fracturas patológicas y la insuficiencia renal. En el presente estudio no se logró encontrar una relación estadísticamente significativa entre la presencia de lesiones osteolíticas y/o fracturas patológicas y la supervivencia, debido al reducido tamaño de la muestra; teniendo en cuenta que la prevalencia de dicha enfermedad en el Ecuador es mínima y no se encuentra documentada.

En un estudio de casos y controles, (Sonmez et al) <sup>76</sup> donde se analizó el efecto de las fracturas patológicas en la supervivencia de los pacientes con mieloma múltiple. El estudio contó con 49 pacientes, de los cuales el 83,7% presentaron lesiones osteolíticas y el 49% presentaron fracturas patológicas. La supervivencia en los pacientes con fracturas patológicas disminuyó considerablemente, siendo de 17,6 meses en comparación con la supervivencia de los pacientes sin fracturas patológicas que fue del 57,3 meses.

Las fracturas patológicas en los pacientes con MM no representan únicamente un factor de riesgo a nivel de la supervivencia; afectan también en la calidad de vida, puesto que les puede llevar hasta la incapacidad funcional y al sometimiento de varios procedimientos quirúrgicos. Lo cual implica la dependencia a un cuidador en todas sus actividades de la vida cotidiana.

Las prevalencias de las principales complicaciones presentadas en los pacientes con MM y LH, sometidos a TCH autólogo, se encuentran dentro de los rangos esperados de la bibliografía estudiada. De hecho, al 100% de los pacientes a los que se les realiza TCH autólogo (Gupta S. et al) <sup>22</sup>, desarrollan neutropenia y el 50% anemia. Así mismo, (Harousseau JL. et al) <sup>10</sup> los pacientes post- TCH autólogo presentan neutropenia febril en un 40%. Los pacientes oncológicos que reciben quimioterapia convencional tienen un riesgo del 40% de ser diagnosticados de mucositis (Elting LS, et al) <sup>18</sup> frente a un 70% en el caso de los pacientes que se someten a trasplante hematopoyético.

Se conoce que las principales complicaciones no derivan del trasplante de células hematopoyéticas, como procedimiento en sí, salvo algunas excepciones como las reacciones anafilácticas y el edema agudo de pulmón, sino de los regímenes de acondicionamiento. En el estudio se buscó establecer esta relación, sin embargo, los resultados no fueron estadísticamente

significativos, ya que los esquemas de acondicionamiento son específicos para cada patología; por lo tanto, el régimen melfalán fue administrado en los pacientes con diagnóstico de mieloma múltiple, los cuales en el estudio constituían la población más numerosa de la muestra, mientras que los pacientes con LH siendo la minoría, recibieron el régimen BEAM. Esto representa un sesgo, ya que es notable la desproporción que existe entre el tamaño de los 2 grupos poblacionales (MM: 14 pacientes, LH: 2 pacientes).

En un estudio (Ozturk M. et al) <sup>77</sup> cuyo objetivo fue buscar la relación entre la frecuencia y grados de mucositis y los diferentes esquemas de acondicionamiento administrados, tales como BEAM, melfalán e ICE (ifosfamida + carboplatino + etopósido), se analizó a 68 pacientes, de los cuales 58 fueron sometidos a trasplante autólogo y 10 a trasplante alogénico, durante 10 días. Al décimo día se observó el porcentaje máximo de aparición de mucositis de grado 3 y 4, que fue del 37,5% en los pacientes que recibieron melfalán y del 11,1% en los que recibieron BEAM. Siendo estos resultados estadísticamente significativos. De la misma forma, en un estudio multicéntrico randomizado, con 132 pacientes, a los cuales se les administró BEAM o melfalán, se encontró una incidencia de mucositis grados 3-4 significativamente mayor en los que recibieron melfalán, que en los pacientes a los que se les administró BEAM (56 vs 16% respectivamente), con una  $p=0,008$ , IC: 0,09-0,83 y un OR= 0,28. Lo que significa que el uso del esquema BEAM constituye un factor de menor riesgo para el desarrollo de mucositis.<sup>78</sup>

De la misma forma, en un estudio multicéntrico (Straka C. et al) <sup>79</sup>, donde participaron 169 pacientes con diagnósticos de MM, LH, linfoma indolente y linfoma agresivo, de 15 hospitales de Alemania, se analizó la respuesta de los mismos al administrar G-CSF desde el día +5 posterior al trasplante. Además, se encontró que los pacientes que recibieron el régimen melfalán presentaron neutropenia febril en un 58%, en comparación con los pacientes que recibieron BEAM, quienes desarrollaron neutropenia febril en un 81%. Estos resultados fueron estadísticamente significativos, con un valor de  $p=0,022$ . Esto significa que el esquema BEAM aumenta la prevalencia de desarrollar neutropenia febril en pacientes con linfoma.

En este estudio, se encontró un tiempo de hospitalización acorde a lo esperado con la bibliografía, puesto que el 75% de los pacientes permaneció hospitalizado 16 días o menos. En efecto, se conoce que la utilización de G-CSF reduce significativamente el tiempo de recuperación de los pacientes tratados por distintas enfermedades, reduciendo la duración de la fiebre, el uso de antibióticos, y el tiempo de hospitalización, ya que el G-CSF es indispensable para mantener la producción de neutrófilos en un estado basal, además juega un papel importante en la granulopoyesis de emergencia en respuesta a una infección.<sup>80</sup>

## **CAPÍTULO VI: LIMITACIONES Y FORTALEZAS DEL ESTUDIO:**

### **6.1 Limitaciones:**

Las limitaciones del presente estudio se relacionaron con el tamaño reducido de la muestra, que impidió que los resultados fueran estadísticamente significativos. Sin embargo, se debe tener en cuenta que tanto el MM y LH son dos patologías con prevalencias bajas en el mundo y de la misma forma en el país; aunque hasta la fecha en el Ecuador se desconocen con exactitud estos datos, puesto que no se ha realizado ninguna publicación al respecto. Además, en el estudio existe una desproporción numérica entre los pacientes con MM, que fueron 14, y los pacientes con LH que fueron solamente 2; lo cual representó un sesgo, al momento que se intentó establecer asociaciones entre los regímenes de acondicionamiento, los cuales dependen de estos diagnósticos, y las principales complicaciones.

### **6.2 Fortalezas:**

A pesar de estas limitaciones, se logró cumplir con el objetivo general de este estudio descriptivo, longitudinal y transversal, al establecer la mortalidad y las prevalencias de las principales complicaciones de los pacientes con MM y LH, sometidos a TCH autólogo en el Hospital Metropolitano, de la ciudad de Quito-Ecuador, durante enero 2009 a septiembre 2012.

Además, este estudio servirá como base de datos para futuras investigaciones, donde sería interesante que la estimación de la supervivencia se la realice a los 5 y 10 años.

A esto se debe añadir el hecho, que se pudo acceder con facilidad y disponibilidad a los archivos médicos de los pacientes del Hospital Metropolitano, gracias a la colaboración de todo el personal de Archivos Clínicos; lo cual permitió que la recolección de datos se realice de forma completa y organizada.

## **CAPÍTULO VII: CONCLUSIONES**

- La tasa de mortalidad del 14,3%, encontrada en este estudio, corresponde a los pacientes con MM, sometidos a TCH autólogo en el Hospital Metropolitano de la ciudad de Quito- Ecuador, durante el período de enero 2009 a septiembre 2012. La cual se correlaciona con las tasas mundialmente reportadas.
- La supervivencia a los 3 años de los pacientes con MM y LH posterior al TCH autólogo realizado en el Hospital Metropolitano de la ciudad de Quito- Ecuador, durante enero 2009 a septiembre 2012, fue del 68%; siendo este resultado discordante con los datos de supervivencia al año y a los 5 años, para cada enfermedad, descritos en la bibliografía. Para futuros estudios, contando con un tamaño muestral mayor y proporcionalmente más equitativo; sería recomendable que los análisis de supervivencia se los realice individualmente para cada enfermedad.
- En el presente estudio, se encontró una remisión del 81,8% en los pacientes con mieloma múltiple, mientras que para que los pacientes con linfoma Hodgkin el porcentaje de remisión fue del 18,2%.
- Las principales complicaciones debidas a los regímenes de acondicionamiento usados, fueron neutropenia en un 100%, siendo la neutropenia grave la de mayor prevalencia con un 62,5%; mucositis en un 81,3%, con una prevalencia mayor de la mucositis grado II, del

56,3%; anemia en un 81,3%; petequias 68,8%; equimosis 56,3% y neutropenia febril en un 43,8%.

- No se lograron establecer las relaciones entre los regímenes de acondicionamiento, melfalán y BEAM, y las distintas complicaciones; debido a que existió una diferencia numérica importante entre los pacientes con MM y los de LH (14 vs 2 respectivamente), en el estudio. Por lo cual, en futuras investigaciones es aconsejable que el tamaño muestral incremente para que estas relaciones puedan realizarse y obtener datos estadísticamente significativos.

## **CAPÍTULO VIII: RECOMENDACIONES:**

- Son necesarias futuras investigaciones sobre el tema, con universos más amplios, para obtener resultados estadísticamente significativos.
- Informar y educar al personal encargado del cuidado del paciente sometido a TCH, de las complicaciones agudas que surgen entorno a este procedimiento.
- Enfatizar en la importancia de las medidas de asepsia y antisepsia que se deben tomar durante el cuidado del paciente trasplantado, sobre todo en lo que respecta al lavado de manos.

## **REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.**

1. Bregni M., Brune M., Corneliss en J. Ljungman P, et al. Allogeneic and autologous transplantation for haematological diseases, solid tumour and immune disorders: current practice in Europe 2009. Bone Marrow Transplantation advanced online publication, 6 July 2009; doi: 10.1038/bmt.2009.141.
2. Deeg J., Holmberg L. et al. Determining eligibility for autologous hematopoietic cell transplantation. Uptodate. Jul. 2012.

3. Appelbaum FR, Deisseroth AB., Graw RG., Herzig GP., Levine AS., Ziegler JL. Successful engraftment of cryopreserved autologous bone marrow in patients with malignant lymphoma. *Blood*. 1998. Jul; 52(1): 85-95.
4. Little M, Parham P. Polymorphism and evolution of HLA class I and II genes molecules. *Rev. Immunogenetics* 1999; 1: 105-123.
5. Arrazola A., Martínez J.C. El papel del sistema HLA en el trasplante de células progenitoras hematopoyéticas. *Rev. Mexicana Medicina Transfusional*. Vol. 2, Supl. 1. May- Ago 2009. Pp S38- S42.
6. Gutierrez C, Martinez O, et al. Recolección de células hematopoyéticas periféricas para trasplante alogénico con una dosis intermedia de filgrasfim. *Rev. Médicas Mexicanas*. 2007; 9 (35): 68-75.
7. Bacigalupo A., Ballen K., Rizzo D., et al. Defining the intensity of conditioning regimens: working definitions. *Biol Blood Marrow Transplant* 2009; 15:1628.
8. Chao N., Negrin R. Malignancy after hematopoietic cell transplantation. *Uptodate*. Jul. 2012.
9. Hesketh PJ. Chemotherapy- induced nausea and vomiting. *N England J.Med*. 2008; 358:2482.
10. Harousseau JL., Moreau P. Autologous Hematopoietic Stem- Cell Transplantation for Multiple Myeloma. *N. Engl. Med*. 2009.
11. López Larrea, Regueiro. *Inmunología: Biología y patología del sistema inmunitario*, 4ta edición. 2011.
12. Appelbaum F, Blume K, Forman S. *Thomas' Hematopoietic cell transplantation*. 3ra edición. 2004.
13. López Messa J. Incidencia y supervivencia del paro cardíaco. *Rev. Electrónica de Med. Intensiva*. Art. A102. Vol. Núm. 5. 2009.
14. Atkinson K, Champlin J, et al. *Clinical Bone Marrow and Blood Stem Cell Transplantation*. 3ra edición. 2004: pp.1481-1484.
15. Surós Battló A., Surós Battló J. *Semiología médica y técnica exploratoria*. 8va edición. 2001.

16. González C., Navarro J., Rodríguez P., et al. Guía de práctica clínica para el edema agudo de pulmón. Rev. Electrónica de las Ciencias Médicas en Cienfuegos. 2009.
17. Bakitas M, Wujcik D. Blood and Marrow stem cell Transplantation: Principles, Practice, and nursing insights. 2nd edition. 1997.
18. Elting LS, Keefe D, Sonis ST, et al.: Perspectives on cancer therapy-induced mucosal injury: pathogenesis, measurement, epidemiology, and consequences for patients. Cancer 100. 2004. Supl. 9: 1995-2025.
19. Cabrerizo Merino M., López Castano F.; Onate Sánchez R., Roldán Chicano R. Valoración de la mucositis secundaria a tratamiento oncohematológico mediante distintas escalas: Revisión. *Med. oral patol. Oral cir. bucal (Ed.impr.)* [online]. 2005, vol.10, n.5, pp. 412-421.
20. Montejano Ortega L., Gilsanz Rodríguez T. El síndrome anémico: concepto, manifestaciones clínicas, clasificación y criterios diagnósticos. Rev. Medicine. 2001; 08: 2621-4. Vol.8. núm.50.
21. Handbook for guidelines development. Geneva, World Health Organization, March 2010.
22. Gupta S, Zhou P, et al. Hematopoietic Stem- Cell mobilization with intravenous melphalan and G-CSF in patients with chemoresponsive multiple myeloma: report of a phase II trial. Rev. Bone Marrow Transplantation. 2005.
23. Rabagliati R., Santolaya M. et al. Consenso. Manejo racional del paciente con cáncer; neutropenia y fiebre. Rev. Chil. Infect. 2005; 22 (supl. 2): 579.
24. López Eduardo, López Pio. Neutropenia febril en pediatría. Infect. (ONLINE).2008, Vol.12, n.1, pp. 64-71. ISSN 0123-9392.
25. Wingard, JR. Prevention and treatment of bacterial and fungal infections. In: Hospital Infections, Forman, SJ, Blume, KG, Thomas, ED (Eds). Blackwell Scientific, Boston 1994. p.363
26. Cordonnier. C, Engelhard. D, Einsele. H, et al. HHV-6 disease following BMT and PBSCT preliminary report of an EBMT survey. In: 25th annual

meeting European group for blood and marrow transplantation and 15th meeting of the nurses group; 1999 March 21-25; Hamburg, Germany

27. Holler E, Kolb HJ, et al. Bleeding events and mortality in SCT patients: a retrospective study of hematopoietic SCT patients with organ dysfunctions due to severe sepsis or GVHD. *Rev. Bone Marrow Transplantation* 2009.
28. Cambroner J, Ortiz F, et al. Urgencias en urología: Hematuria. Manual Práctico de Urgencias Quirúrgicas. Hospital Universitario 12 de Octubre. 1998.
29. Gomara M, Orfila J, et al. Microhematuria sintomática en el adulto. *Anales de Medicina Interna*. 1993.
30. Kusumi E, Yamamoto R, et al. Late hemorrhagic cystitis after reduced-intensity hematopoietic stem cell transplantation. (RIST). *Rev. Bone Marrow Transplantation*. 2003.
31. Abdul-Hai A., Miodosky M., et al. Treatment of post-hematopoietic stem cell transplantation hemorrhagic cystitis with intravesicular sodium hyaluronate. *Rev. Bone Marrow Transplantation*. 2006.
32. Mileshkin L., Stark R., et al. Aparición de neuropatía en los pacientes con mieloma tratados con talidomida: patrones de aparición y utilidad de la monitorización electrofisiológica. *Journal of Clinical Oncology*. Vol.9, núm. 1. 2007.
33. O'Brien A., Ortega C. et al. Enfermedad injerto versus huésped: manifestación enterocólica y diagnóstico diferencial. *Rev. Chilena Radiología*. Vol.1. núm. 3. 2005. P: 134- 137.
34. Chao N., Negrin R. et al. Clinical manifestations, diagnosis, and grading of acute graft-versus-host disease. *Uptodate*. Jul. 2012.
35. Chao N., Connor R., Negrin R. Supportive care after hematopoietic cell transplantation. *Uptodate*. Jul. 2012.
36. BARRIGA C, Francisco et al. Tratamiento de anemia aplásica severa adquirida en pacientes pediátricos con inmunosupresión y trasplante alogénico de precursores hematopoiéticos. *Rev. méd. Chile* [online]. 2007, vol.135, n.11, pp. 1421-1428. ISSN 0034-9887.

37. Harb AJ, Tan W, Wilding GE, et al. Treating octogenarian and nonagenarian acute myeloid leukemia patients--predictive prognostic models. *Cancer* 2009; 115:2472.
38. Doney K, Pepe M, Storb R, et al. Immunosuppressive therapy of aplastic anemia: results of a prospective, randomized trial of antithymocyte globulin (ATG), methylprednisolone, and oxymetholone to ATG, very high-dose methylprednisolone, and oxymetholone. *Blood* 1992; 79:2566.
39. Risitano AM. Immunosuppressive therapies in the management of immune-mediated marrow failures in adults: where we stand and where we are going. *Br J Haematol* 2011; 152:127.
40. Braunwald E, Harrison T., Resnick W, et al. *Medicina Interna de Harrison*. 17ª edición. 2008. Vol. 2.
41. Borthakur G, Giles FJ, Ravandi F, et al. The haematopoietic cell transplantation comorbidity index score is predictive of early death and survival in patients over 60 years of age receiving induction therapy for acute myeloid leukaemia. *Br J Haematol* 2007; 136:624.
42. Luján I., Rodríguez J. Actualización en síndromes mielodisplásicos. *Rev. Méd. Rosario* 77: 24-41. 2011.
43. Deeg HJ, Slattery JT, Storer B, et al. Conditioning with targeted busulfan and cyclophosphamide for hemopoietic stem cell transplantation from related and unrelated donors in patients with myelodysplastic syndrome. *Blood* 2002; 100:1201.
44. Avalos BR, Biggs JC, Copelan EA, et al. Radiation-free preparation for allogeneic bone marrow transplantation in adults with acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 1992; 10:237.
45. Marks DI, Wang T, Pérez WS, et al. The outcome of full-intensity and reduced-intensity conditioning matched sibling or unrelated donor transplantation in adults with Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia in first and second complete remission. *Blood* 2010; 116:366.
46. Anderson K., Palumbo A. MD, *Medical Progress in Multiple Myeloma*. Review Article. 2011.

47. Cano-Castellanos Raúl., Gómez- Almaguer David Guías Mexicanas de diagnósticos y recomendaciones terapéuticas para Mieloma múltiple. Rev. Hematología. 2010.
48. San Miguel JF., Stewart AK, Richardson PG. How I treat Multiple Myeloma in younger patients. Blood 2009.
49. Kyle RA, Rajkumar SV. Multiple Myeloma. N Engl J Med. 2004.
50. Anderson K., Alsina M., Bensinger W., et al. NCCN Practice Guidelines in Oncology: Multiple Myeloma. Version 1. 2013. 2012.
51. R Powles, B Sirohi, "Multiple Myeloma". The Lancet 2004; 363: 875-87.
52. Desikan KR., Vesolé DH., et al. Autotransplant in multiple myeloma: what we learned? Blood 1996; 88: 838-847.
53. Bladé J., Rosiñol L., et al. High- dose therapy intensification versus continued standard chemotherapy in multiple myeloma: long- term results from a prospective randomized trial from the Spanish Cooperative Group PETHEMA. Blood. 2005.
54. Baggio G., Paccagnella A., et al. Second and third responses to the same induction regime in relapsing patients with multiple myeloma. Cancer. 1991.
55. Carrasco C., Pilleux L. Histología y supervivencia de linfoma no Hodgkin en el Hospital de Valdivia, Chile. Rev. Hematología. 2010; 11 (11):173-18.
56. Fisher R, Gaynor E, et al Comparison of a standard regimen (CHOP) with three intensive chemotherapy regimens for advanced non-hodgkin's lymphoma. N Engl J Med 1993; 328.
57. McSweeney PA, Niederwieser D, Shizuru JA, et al. Hematopoietic cell transplantation in older patients with hematologic malignancies: replacing high-dose cytotoxic therapy with graft-versus-tumor effects. Blood. 2001. Vol 97 no 11: 3390-3400.
58. Bellas C. Linfoma Hodgkin. Rev. Esp. Patol. 2004; Vol 37, núm. 2: 129-138.
59. Rivas- Vera Silvia. Linfoma de Hodgkin. Actualidades del tratamiento. Rev. Hematología. 2010. Vol. 11, Supl. 1, pp: 71-74.
60. García S., Murrieta H., Villalobos A. Linfoma: Aspectos clínicos y de imagen. Rev. Radiología México. 2009.

61. Ambinder R., Hira R., Hoppe R., et al. NCCN Clinical Guidelines in Oncology: Hodgkin Lymphoma. Version 2.2012. 2012.
62. Armitage J., Mink S. High dose therapy in Lymphomas: A Review of the Current Status of Allogenic and Autologous Stem Cell Transplantation in Hodgkin's Disease and Non- Hodgkin's Lymphoma. *The Oncologist*. 2001.
63. Guía de práctica clínica: Diagnóstico y Tratamiento de Mieloma Múltiple. México. Secretaria de Salud. 2010.
64. Guía Clínica Linfoma en personas de 15 años y más. Ministerio de Salud. Santiago: Minsal. 2010.
65. Cabrera M., Conte G., et al. Mieloma Múltiple en Chile. Características clínicas y sobrevida. *Rev. Méd. Chile*. 2007.
66. Dr. Carlo Egysto Cicero Oneto, Dr. Félix Gaytán Morales, Dra. Aurora Medina Sansón, et al. PROGRAMA DE TRASPLANTE DE CELULAS PROGENITORAS HEMATOPOYETICAS DEL HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO "FEDERICO GOMEZ". Marzo 2011.
67. B Durie, RA Kyle. "Myeloma management guidelines: a consensus report from de Scientific Advisors of the International Myeloma Foundation". *The Hematology Journal* 2003; 4: 379- 398.
68. Federico M et al. High-Dose Therapy and Autologous Stem-Cell Transplantation Versus Conventional Therapy for Patients With Advanced Hodgkin's Lymphoma Responding to Front-Line Therapy. *Journal of Clinical Oncology*. 2003,21:2320-2325.
69. Chamorro G., Goic A., Reyes H. *Semiología Médica*. 2da edición. 1999.
70. Hernández A., Rodríguez C., et al. Edema Agudo de pulmón. *Rev. de las Ciencias de la Salud de Cienfuegos*. Vol. 11. Núm. Especial 1. 2006.
71. Brunton L., Lazo J., et al. Goodman & Gilman Las bases farmacológicas de la terapéutica. Fármacos antineoplásicos. Cap.51. Ed.11. 2006.
72. Cervera E., Labardini J., *OncoGuía: Linfoma Hodgkin*. Instituto Nacional de Cancerología. México. 2011.
73. American Cancer Society: Multiple Myeloma. [sitio de internet] Available from:<http://www.cancer.org/cancer/multiplemyeloma/detailedguide/multiple-myeloma-key-statistics>. 2012.

74. UK. Cancer Research: Myeloma/ Hodgkin Lymphoma Survival Statistics. [sitio de internet] Available from <http://www.cancerresearchuk.org/cancer-info/cancerstats/types/myeloma/survival/multiple-myeloma-survival-statistics>. 2012.
75. Arranz R., Sureda A., et al. Autologous Stem- Cell Transplantation for Hodgkin`s disease: Results and prognostics factors in 494 patients from the Grupo Español de Linfomas/ Trasplante Autólogo de Médula ósea. Spanish Cooperative Group. American Society of Clinical Oncology. 2001.
76. Akagun T., Sonmez M. et al. Effect of pathologic fractures on survival in multiple myeloma patients: a case control study. Journal of Experimental & Clinical Cancer Research. 2008.
77. Arpacı F., Ozturk M., et al. Self- reported experience of mucositis in cancer patients who underwent conditioning regimen and stem cell transplantation. Support Care Cancer. 2009.
78. Bystricka E., Vokurka S., et al. Higher incidence of chemotherapy induced oral mucositis in females: a supplement of multivariate analysis to a randomized multicentre study. Support Care Cancer. 2006.
79. Emmerich B., Straka C., et al. Testing G- CSF responsiveness predicts the individual susceptibility to infection and consecutive treatment in recipients of high- dose chemotherapy. Blood Journal. 2010.
80. Basu S., Lieschke GJ., et al. Mice lacking granulocyte colony- stimulating factor have chronic neutropenia, granulocyte and macrophage progenitor cell deficiency, and impaired neutrophil mobilization. Blood 1994;(6): 1737-46.

## ANEXO 1

### MORTALIDAD Y COMPLICACIONES DE LOS PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE MIELOMA MÚLTIPLE Y LINFOMA HODGKIN, SOMETIDOS A TCH AUTÓLOGO EN EL HOSPITAL METROPOLITANO, DE LA CIUDAD DE QUITO- ECUADOR, DURANTE EL PERIODO DE ENERO 2009 A SEPTIEMBRE 2012

NÚMERO PACIENTE:

SEXO:

EDAD AL TCH:

DIAGNOSTICO:

1. Mieloma múltiple: SI NO
2. Linfoma Hodgkin: SI NO

VARIABLES ASOCIADAS AL MOMENTO DEL DIADNÓSTICO

**a) Edad al diagnóstico:**

**b) Comorbilidades:**

- Diabetes mellitus: SI NO
- HTA: SI NO
- Cardiopatía isquémica: SI NO
- Fibrosis pulmonar: SI NO
- Insuficiencia renal: SI NO
- Hipo/ Hipertiroidismo: SI NO
- Hipercalcemia: SI NO
- Hipoalbuminemia: SI NO

**c) Presencia de lesiones osteolíticas y/o Fx:**

- Lesiones osteolíticas: SI NO

- Fractura patológica: SI NO
- UBICACIÓN:
- Cuerpos vertebrales: SI NO
- Pelvis SI NO
- Costillas SI NO
- Tercio proximal del fémur: SI NO
- Cráneo: SI NO

VARIABLES ASOCIADAS AL REGIMEN DE ACONDICIONAMIENTO:

**a) Tipo de régimen de acondicionamiento:**

- Melfalán: SI NO
- BEAM: SI NO

**b) Complicaciones asociadas al acondicionamiento:**

- Náusea/ Vómito: SI NO

**c) Valor de hemoglobina (Hb):**

**d) Recuento absoluto de neutrófilos (RAN):**

COMPLICACIONES ASOCIADAS AL TCH AUTÓLOGO:

**a) Complicaciones durante el trasplante:**

- Reacción alérgica: SI NO
- Paro cardíaco: SI NO
- Disnea SI NO
- Edema agudo de pulmón: SI NO
- Náusea/ vómito SI NO

COMPLICACIONES DURANTE LA RECUPERACIÓN:

**a) Complicaciones durante la recuperación:**

- Mucositis: SI NO
- a) Grado 1: SI NO

- b) Grado 2: SI NO
- c) Grado 3: SI NO
- d) Grado 4: SI NO
- e) Grado 5: SI NO
- Valor de hemoglobina (Hb):
- Anemia : SI NO
- Transfusión de CGR: SI NO
- Hematemesis: SI NO
- Hematoquecia: SI NO
- Hematuria: SI NO
- Melena: SI NO
- Petequias: SI NO
- Equimosis: SI NO
- Transfusión de concentrados plaquetarios: SI NO
- Recuento absoluto de neutrófilos (RAN):
- Neutropenia febril: SI NO
- Náusea/ vómito: SI NO

**b) Días de hospitalización:** < 15 días > 15 días

**COMPLICACIONES DURANTE EL SEGUIMIENTO:**

- Parestesias: SI NO

**ESTADO ACTUAL:**

- Remisión: SI NO
- Recaída: SI NO
- Re- trasplante: SI NO
- Muerte por recaída: SI NO

## **ANEXO 2:**

Quito, 24 de Agosto 2012

Dr. Raúl Jervis

**Jefe del Departamento de Docencia del Hospital Metropolitano**

Dra. Cornelia Dingler

**Presidenta del Comité de Investigación del Hospital Metropolitano**

Nosotros, Daniela Castro Guarderas con CI: 1716386816 y María Alexandra Palomeque Fontana con CI: 1717822348, nos comprometemos a guardar absoluta confidencialidad y privacidad en los datos recolectados a través de las Historias clínicas de los pacientes con diagnósticos de Mieloma Múltiple y Linfoma Hodgkin, sometidos a trasplante de células hematopoyéticas, en el Hospital Metropolitano de la ciudad de Quito- Ecuador, durante enero 2009 a septiembre 2012. Este es el tema de nuestra tesis de grado de Medicina de la Pontificia Universidad Católica del Ecuador. Los datos obtenidos nos servirán para realizar nuestra tesis de grado en Medicina, en la Pontificia Universidad Católica del Ecuador.

Atentamente,

Daniela Castro Guarderas

CI: 1716386816

Ma. Alexandra Palomeque

CI: 1717822348

