

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTA MARÍA

“IN SCIENTIA ET FIDE ERIT FORTITUDO NOSTRA”

Facultad de Medicina Humana

PROGRAMA PROFESIONAL DE SEGUNDA ESPECIALIDAD: HEMATOLOGÍA



**Características clínicas y evolución del Trasplante Autólogo
de Progenitores Hematopoyéticos en pacientes Adultos con
Linfoma no Hodgkin en la Unidad de Trasplante de
Progenitores Hematopoyéticos del Hospital Nacional
Edgardo Rebagliati Martins – EsSalud, Lima. 2004 - 2014**

Tesis presentado por la **MÉDICO CIRUJANO:**
MAGALI MENDOZA QUISPE

Para obtener título de Segunda Especialidad
en **HEMATOLOGÍA.**

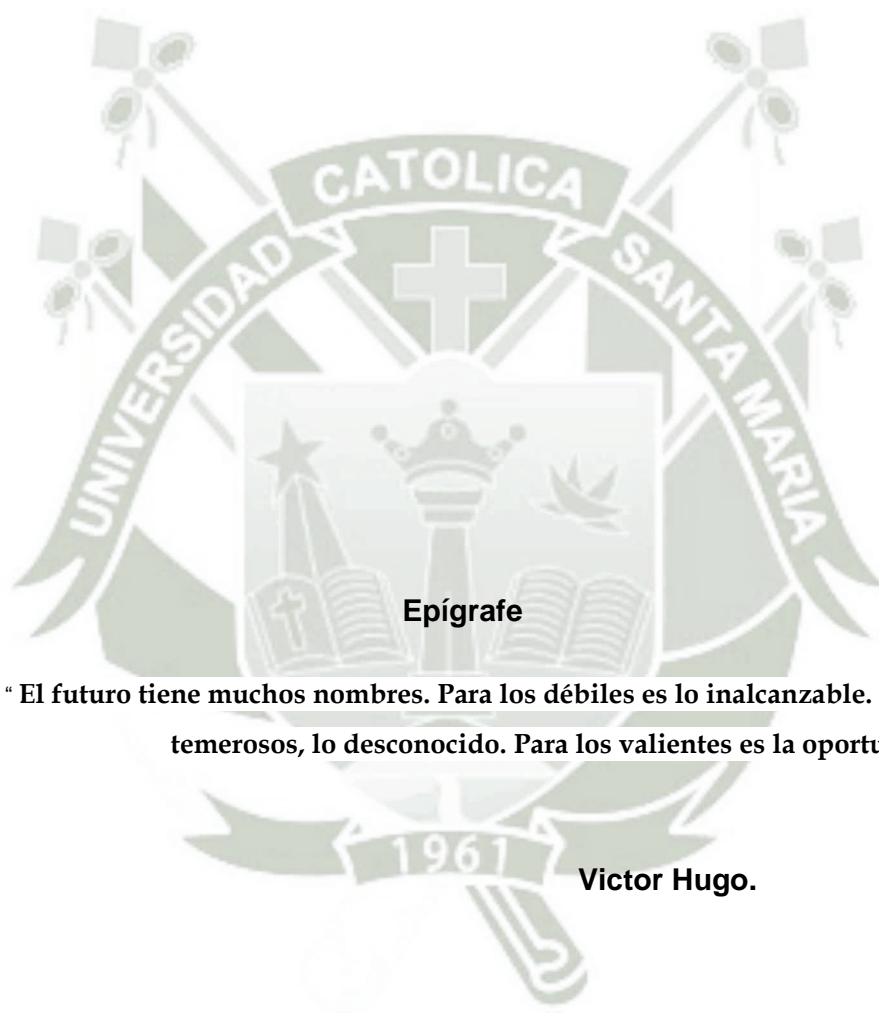
Arequipa - Perú

2014



DEDICATORIA :

A Dios , mi familia ya que ellos son la fuerza y el mayor impulso en mi vida.



Epígrafe

“ El futuro tiene muchos nombres. Para los débiles es lo inalcanzable. Para los temerosos, lo desconocido. Para los valientes es la oportunidad.”

Victor Hugo.

INDICE GENERAL

RESUMEN	v
ABSTRACT	vi
INTRODUCCIÓN	1
CAPÍTULO I: MATERIAL Y MÉTODOS	3
CAPÍTULO II: RESULTADOS.....	9
CAPÍTULO III: DISCUSIÓN Y COMENTARIOS	45
CONCLUSIONES Y SUGERENCIAS	56
BIBLIOGRAFÍA	60
ANEXOS	65
Anexo 1: Ficha de recolección de datos.....	66
Anexo 2: Proyecto de Investigación.....	67

RESUMEN

Antecedente: El Linfoma no Hodgkin es una neoplasia frecuente que puede mejorar con el Trasplante Autólogo de Células Madre.

Objetivo: Conocer las características clínicas y evolución del Trasplante Autólogo de Progenitores Hematopoyéticos en pacientes adultos con Linfoma no Hodgkin en la Unidad de Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins – EsSalud, Lima. 2004 - 2014.

Métodos: Revisión retrospectiva de las historias clínicas. Se comparan grupos con prueba chi cuadrado, t de Student y ANOVA, estableciendo la sobrevida global y libre de enfermedad según método de Kaplan-Meier.

Resultados: En el periodo de estudio de 11 años un total de 37 pacientes cumplieron los criterios de selección, 62.16% varones y 37.84% mujeres, con edad promedio de 45.43 años para varones y de 39.79 años en mujeres ($p > 0.05$). El 64.86% fueron Linfomas de células B, 29.73% de casos fueron de células T, y 5.40% fueron Linfomas de células T/NK. El estadio clínico predominante fue IV en 45.95% de pacientes. Al momento del trasplante el 48.65% alcanzaron su segunda remisión completa. El 75.68% presentó alguna complicación, dentro de las cuales la más frecuente fue la neutropenia febril (48.65%). El tiempo de prendimiento en promedio fue de 11.76 días. La dosis de células madre trasplantadas fue de 4.13×10^6 células. No se encontró relación entre la dosis de células trasplantadas y los días para el prendimiento ($p = 0.92$). El 16.22% de pacientes en el periodo de estudio fallecieron. El tiempo de sobrevida promedio fue de 17.25 meses. El 24.32% de pacientes mostraron recaída, con un tiempo de sobrevida libre de enfermedad de 14 meses en estos pacientes.

Conclusión: El Linfoma no Hodgking es una patología frecuente que puede beneficiarse del trasplante de células progenitoras, con una buena sobrevida global y libre de enfermedad con pocas complicaciones.

PALABRAS CLAVE: Linfoma no Hodgkin – trasplante de células madre – complicaciones – sobrevida.

ABSTRACT

Background: Non-Hodgkin Lymphoma is a common malignancy that can improve with Autologous Stem Cell Transplantation.

Objective: To describe the clinical characteristics and outcome of Autologous Stem Cell Transplantation in adult patients with non-Hodgkin Lymphoma, Unit Hematopoietic Progenitor Transplantation, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins - Essalud, Lima. 2004-2014.

Methods: Retrospective review of medical records. Groups with chi square test, Student t test and ANOVA were compared, establishing global and disease-free survival according to Kaplan-Meier.

Results: During the study period of 11 years a total of 37 patients met the selection criteria, 62.16% male and 37.84% female, mean age 45.43 years for males and 39.79 years for females ($p > 0.05$). The 64.86% were B-cell Lymphomas, 29.73% of cases were of T cells, and 5.40% were T/NK cell Lymphoma. The predominant clinical stage was IV in 45.95% of patients. When transplanting, the 48.65% achieved his second complete remission. The 75.68% experienced complications, among which the most frequent was febrile neutropenia (48.65%). The average arrest time was 11.76 days. The dose of transplanted stem cells was 4.13×10^6 cells. No relationship between the dose of transplanted cells and days to engraftment ($p = 0.92$) was found. The 16.22% of patients in the study period died. The median survival time was 17.25 months. The 24.32% of patients showed relapse, with a time-free survival of 14 months disease in these patients.

Conclusion: The non-Hodgkin Lymphoma is a common condition that can benefit from stem cell transplantation, with good overall and disease-free survival with fewer complications.

KEYWORDS: Non-Hodgkin Lymphoma - stem cell transplant - complications - survival.



INTRODUCCIÓN

Los Linfomas no Hodgkin (LNH), constituyen un grupo muy heterogéneo de neoplasias linfoides. Existen muchos tipos de Linfoma no Hodgkin y a lo largo de los años se han empleado distintos sistemas de clasificación. Las clasificaciones usadas actualmente son la REAL (Revised European-American Lymphoma Classification) que apareció en el año 1994 y la reciente clasificación patrocinada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) 2008. Existen más de 30 tipos de Linfomas no Hodgkin (1)

La incidencia del Linfoma no Hodgkin se sitúa entre 3 y 6 casos por 100.000 habitantes/año. Y suponen el 84% de todas las enfermedades neoplásicas hematológicas.

En general es una enfermedad de los adultos, es algo más frecuente en varones, siendo la mediana de aparición los 65 años (4). La etiología en la mayoría de los casos es desconocida. Algunos casos se asocian a estados de inmunodeficiencia congénita o adquirida, exposición a ciertos productos químicos, exposición a radiación ionizante, y ciertos virus (HIV, HTLV-1, VEB) .

Dentro de los diferentes tipos histológicos de los Linfomas no Hodgkin en pacientes tratados en segunda línea, el linfoma agresivo ha mostrado los mejores resultados con Trasplante de médula ósea. Los estudios iniciales reportaron remisiones completas del 35 al 40%, mientras que la respuesta con tratamientos de rescate convencionales, es inferior al 10%.

El Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos, constituye una estrategia terapéutica, indicada principalmente en insuficiencias medulares como la aplasia medular y en neoplasias linfo-hematopoyéticas como leucemias, linfomas, mieloma (4).

Este procedimiento se inició en el mundo desde el año 1985 y en el Perú desde Octubre de 1994, donde se han realizado más de 500 trasplantes en la Unidad de Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins (14). El 80% fueron trasplantes de tipo Alogénico Relacionado, y el resto fueron trasplantes de tipo Autólogo, siendo las tasas de sobrevida total alcanzadas del 85% en anemia aplásica severa y 50% en las Leucemias agudas dependiendo de varios factores tanto del paciente como de la enfermedad.



1. Técnicas, instrumentos y materiales de verificación

Técnicas: En la presente investigación se aplicó la técnica de la revisión documental.

Instrumentos: El instrumento que se utilizó consistió en una ficha de levantamiento de datos, que permitieron recolectar información de las historias clínicas de los pacientes con Linfoma no Hodgkin (diferentes variedades histológicas por paciente), a quienes se realizó Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos Autólogo, en la Unidad de trasplante de progenitores Hematopoyéticos del HNERM, Lima (2004 – 2014).

Materiales:

- Fichas de investigación
- Material de escritorio
- Computadora personal con software de procesamiento de textos, base de datos y procesamiento estadístico.

2. Campo de verificación

2.1. **Ubicación espacial:** El presente estudio se realizó en la Unidad de Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins - Essalud, Lima.

2.2. **Ubicación temporal:** El estudio se realizó en forma histórica en el periodo comprendido entre el año 2004 al 2014.

2.3. **Unidades de estudio:** Historias clínicas de pacientes con diagnóstico de Linfoma no Hodgkin, sometidos a Trasplante Autólogo de Progenitores Hematopoyéticos.

Población: Total de historias clínicas de pacientes del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, con diagnóstico de Linfoma no Hodgkin sometido a Trasplante Autólogo de Progenitores Hematopoyéticos en el período del 2004 al 2014.

Muestra: No se consideró el cálculo de un tamaño de muestra ya que se estudió a toda la población que cumplieron los criterios de selección.

Criterios de selección

- **Criterios de Inclusión.-**

- Pacientes atendidos en el Hospital Edgardo Rebagliati Martins cuyo diagnóstico Anatómico – Patológico sea Linfoma no Hodgkin (todas variedades histológicas) .
- Sometidos a Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos Autólogo.
- Edades comprendidas entre 18 a 65 años.

- **Criterios de Exclusión.-**

- Pacientes atendidos en el Hospital Edgardo Rebagliati Martins cuyo diagnóstico Anatómico – Patológico sea Linfoma no Hodgkin (todas variedades histológicas) que hayan sido sometidos a Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos Alogénico o Singénico.
- Pacientes que tengan Historia Clínica incompleta.

3. Tipo de investigación: Se trata de un estudio Documental, Retrospectivo

4. Nivel de investigación: Se trata de un estudio Descriptivo, Analítico .

5. Estrategia de Recolección de datos

5.1. Organización

La autora previamente interiorizado acerca del tema de investigación y luego de las coordinaciones necesarias con las autoridades respectivas y con su autorización, procedió a obtener la lista de pacientes Trasplantados con Progenitores Hematopoyéticos Autólogos cuyo diagnóstico fue de Linfoma no Hodgkin, en el periodo comprendido entre los años 2004 – 2014.

Luego se procedió a la revisión de historias clínicas y recolección de datos en el instrumento, de los archivos de historias del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins – Essalud Lima.

5.2. Validación de los instrumentos

No se requiere de validación por tratarse de un instrumento para recoger información.

5.3. Criterios para manejo de resultados

a) Plan de Procesamiento

Los datos registrados en el Anexo 1, fueron codificados y tabulados para su análisis e interpretación.

b) Plan de Clasificación:

Se empleó una matriz de sistematización de datos en la que se transcribieron los datos obtenidos en cada Ficha para facilitar su uso. La matriz fue diseñada en una hoja de cálculo electrónica (Excel 2010).

c) Plan de Codificación:

Se procedió a la codificación de los datos que contenían indicadores en la escala nominal y ordinal para facilitar el ingreso de datos.

d) Plan de Recuento.

El recuento de los datos fue electrónico, en base a la matriz diseñada en la hoja de cálculo.

e) Plan de análisis

Se empleó **estadística descriptiva** con distribución de frecuencias (absolutas y relativas) para las variables categóricas, se empleó medidas de tendencia central (promedio) y de dispersión (rango, desviación estándar) para variables continuas. Se muestran los resultados mediante estadística descriptiva y se comparan grupos con prueba chi cuadrado, t de Student y Análisis de varianza, se relacionan variables mediante correlación de Pearson, estableciendo la sobrevida global y libre de enfermedad según método de Kaplan-

Meier. Para el análisis de datos se empleó la hoja de cálculo de Excel 2010, con su complemento analítico y el paquete SPSS v.19.0.





**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y EVOLUCIÓN DEL TRASPLANTE AUTÓLOGO DE
PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS EN PACIENTES ADULTOS CON LINFOMA NO
HODGKIN EN LA UNIDAD DE TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS.
HOSPITAL NACIONAL EDGARDO REBAGLIATI MARTINS – ES SALUD
LIMA. 2004 - 2014**

Tabla 1

Distribución de pacientes con Linfoma no-Hodgkin según edad y sexo

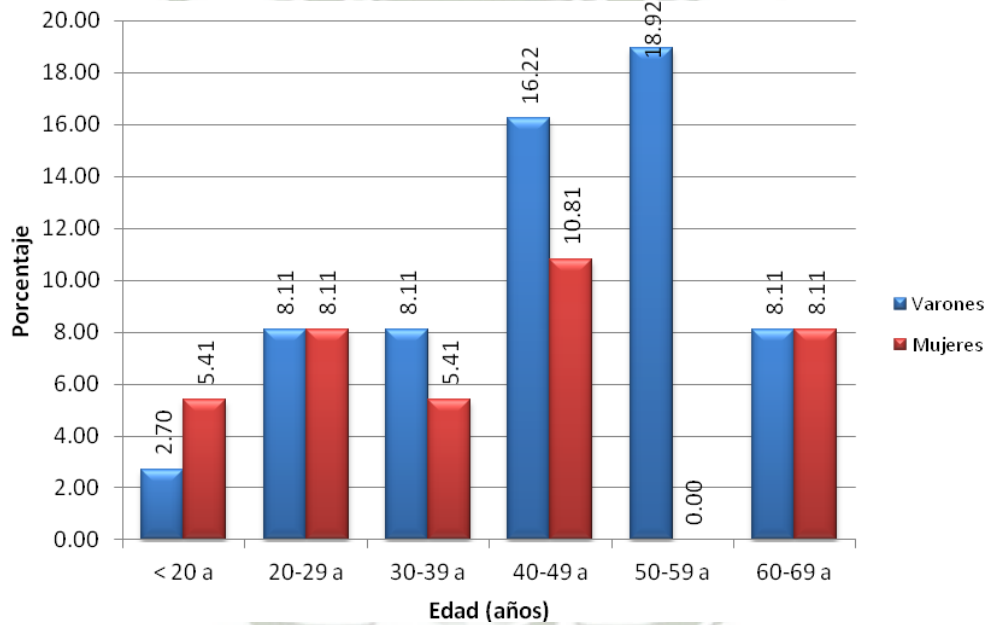
Edad (años)	Varones		Mujeres		Total	
	N°	%	N°	%	N°	%
< 19	1	2.70	2	5.41	3	8.11
20-29	3	8.11	3	8.11	6	16.22
30-39	3	8.11	2	5.41	5	13.51
40-49	6	16.22	4	10.81	10	27.03
50-59	7	18.92	0	0.00	7	18.92
60-69	3	8.11	3	8.11	6	16.22
Total	23	62.16	14	37.84	37	100.00

Interpretación: El 62.16% de los casos fueron varones y 37.84% fueron mujeres. La edad predominante estuvo entre los 40 y 49 años en 27.03% de casos, con edad promedio de 45.43 años para los varones y de 39.79 años en mujeres, sin diferencias significativas entre los dos grupos ($p > 0.05$).

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y EVOLUCIÓN DEL TRASPLANTE AUTÓLOGO DE
PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS EN PACIENTES ADULTOS CON LINFOMA No
HODGKIN EN LA UNIDAD DE TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS.
HOSPITAL NACIONAL EDGARDO REBAGLIATI MARTINS – ES SALUD
LIMA. 2004 - 2014**

Gráfico 1

Distribución de pacientes con Linfoma no-Hodgkin según edad y sexo



Edad promedio \pm D. estándar (Mín – Máx)

- Varones: 45.43 \pm 13.19 años (18 – 65 años)
- Mujeres: 39.79 \pm 16.36 años (18 – 66 años)

Prueba t = 1.15

G. libertad = 35

p = 0.26

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y EVOLUCIÓN DEL TRASPLANTE AUTÓLOGO DE
PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS EN PACIENTES ADULTOS CON LINFOMA No
HODGKIN EN LA UNIDAD DE TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS.
HOSPITAL NACIONAL EDGARDO REBAGLIATI MARTINS – EsSALUD
LIMA. 2004 - 2014**

Tabla 2

Distribución de pacientes según tipo de Linfoma no-Hodgkin

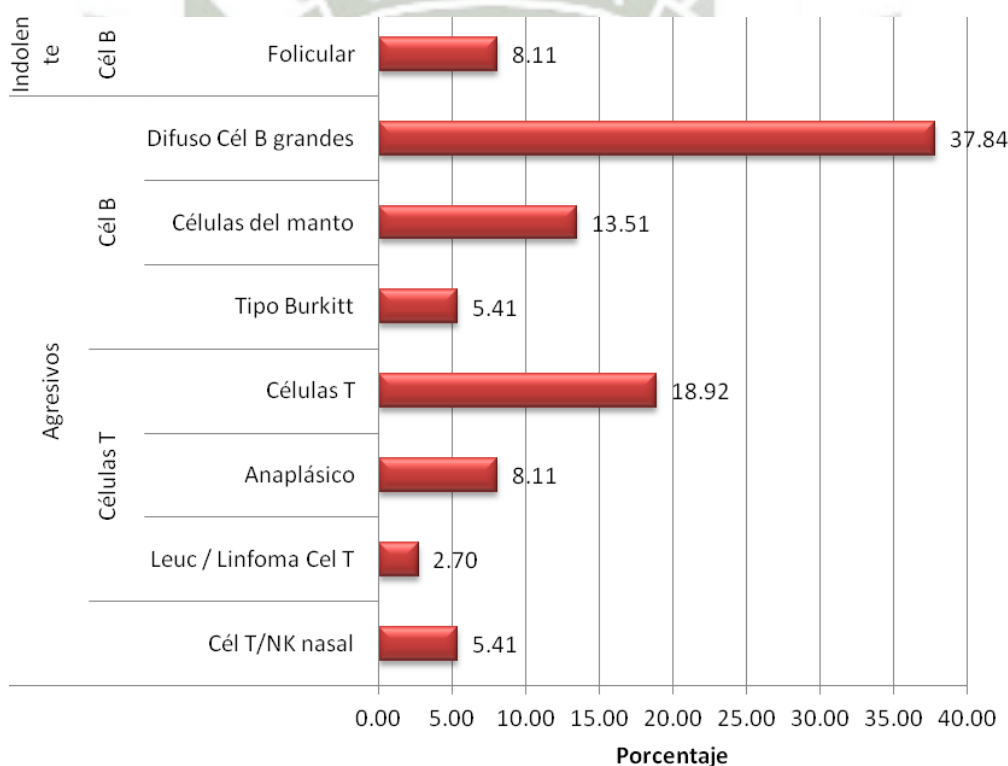
Tipo de	Linfoma	N°	%
Indolente	Células B Folicular	3	8.11
Agresivos	Células B Difuso Cél B grandes	14	37.84
	Células del manto	5	13.51
	Tipo Burkitt	2	5.41
Células T	Células T	7	18.92
	Anaplásico	3	8.11
	Leucemia / Linfoma de Cél T (HTLV+)	1	2.70
Células NK	Cél T/NK nasal	2	5.41
Total		37	100.00

Interpretación: El 64.86% fueron Linfomas de células B, de los cuales el 37.84% fueron de tipo difuso de Células Grandes, el 13.51% fueron de células del Manto, y 8.11% de tipo Folicular, y 5.41% eran Linfoma de tipo Burkitt. El 29.73% de casos fueron linfomas de células T, con 18.92% fueron linfoma de células T periférico, 8.11% fueron de tipo Anaplásico, y 2.70% de casos fueron por una Leucemia/Linfoma asociado a HTLV+. El 8.11% tuvieron comportamiento indolente, y el restante 91.89% fueron agresivos.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y EVOLUCIÓN DEL TRASPLANTE AUTÓLOGO DE
PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS EN PACIENTES ADULTOS CON LINFOMA NO
HODGKIN EN LA UNIDAD DE TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS.
HOSPITAL NACIONAL EDGARDO REBAGLIATI MARTINS – ES SALUD
LIMA. 2004 - 2014**

Gráfico 2

Distribución de pacientes según tipo de Linfoma no-Hodgkin



**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y EVOLUCIÓN DEL TRASPLANTE AUTÓLOGO DE
PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS EN PACIENTES ADULTOS CON LINFOMA No
HODGKIN EN LA UNIDAD DE TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS.
HOSPITAL NACIONAL EDGARDO REBAGLIATI MARTINS – EsSALUD
LIMA. 2004 - 2014**

Tabla 3

Distribución de pacientes según Estadío Clínico del Linfoma no-Hodgkin

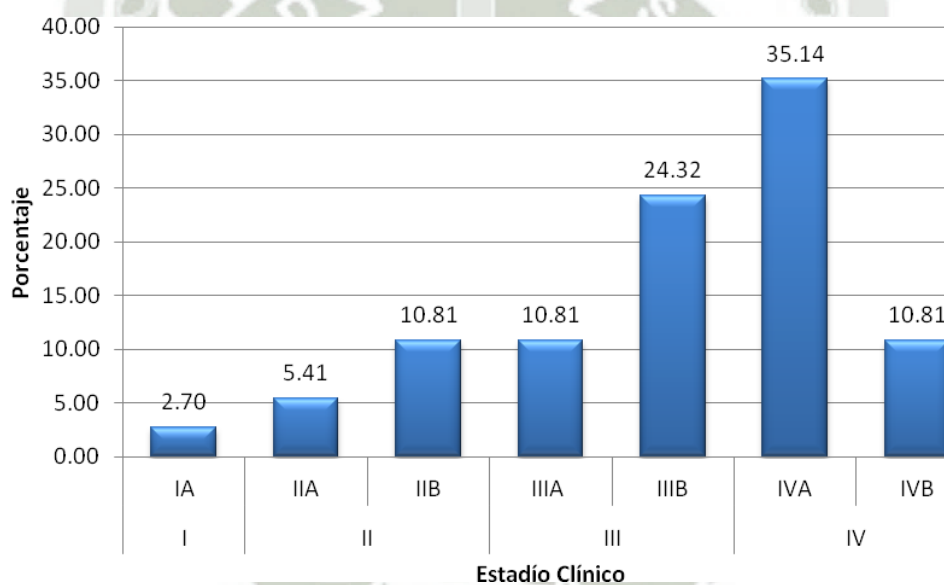
Estadio		N°	%
I	IA	1	2.70
II	IIA	2	5.41
	IIB	4	10.81
III	IIIA	4	10.81
	IIIB	9	24.32
IV	IVA	13	35.14
	IVB	4	10.81
Total		37	100.00

Interpretación: Un 2.70% de pacientes estuvieron en estadío I A, el 16.22% estuvo en estadío II, 35.14% en estadío III y el 45.95% de pacientes tuvo una enfermedad estadío IV.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y EVOLUCIÓN DEL TRASPLANTE AUTÓLOGO DE
PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS EN PACIENTES ADULTOS CON LINFOMA No
HODGKIN EN LA UNIDAD DE TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS.
HOSPITAL NACIONAL EDGARDO REBAGLIATI MARTINS – ES SALUD
LIMA. 2004 - 2014**

Grafico 3

**Distribución de pacientes según Estadío Clínico del Linfoma no-
Hodgkin**



**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y EVOLUCIÓN DEL TRASPLANTE AUTÓLOGO DE
PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS EN PACIENTES ADULTOS CON LINFOMA NO
HODGKIN EN LA UNIDAD DE TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS.
HOSPITAL NACIONAL EDGARDO REBAGLIATI MARTINS – EsSALUD
LIMA. 2004 - 2014**

Tabla 4

Distribución de pacientes según motivo del trasplante

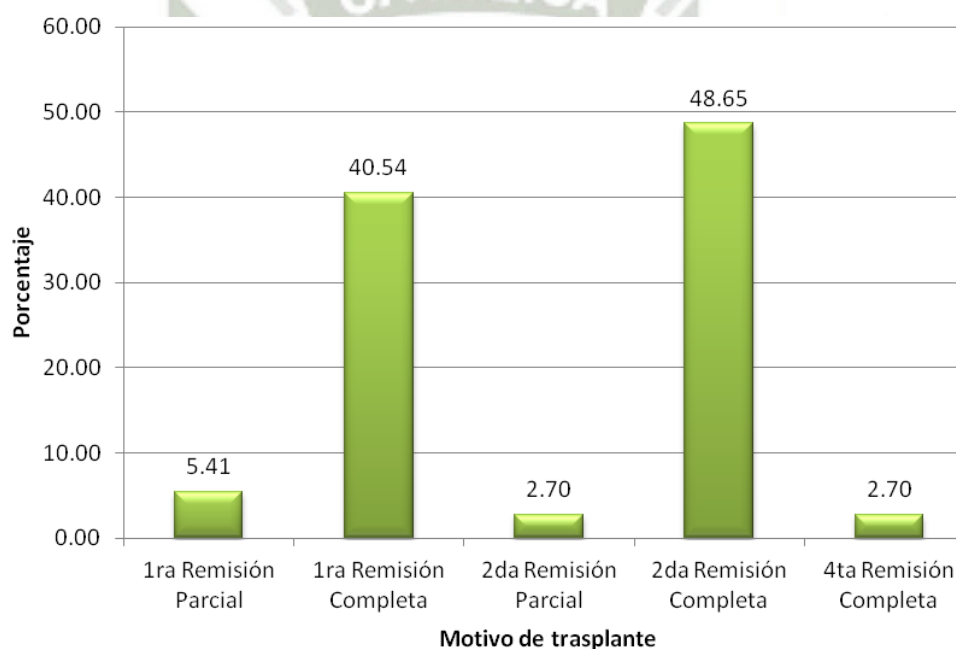
Motivo de TPH	N°	%
1ra Remisión Parcial	2	5.41
1ra Remisión Completa	15	40.54
2da Remisión Parcial	1	2.70
2da Remisión Completa	18	48.65
4ta Remisión Completa	1	2.70
Total	37	100.00

Interpretación: El 48.65% de casos alcanzaron su segunda remisión completa, 40.54% de pacientes estuvieron en su primera remisión completa, y 5.41% la primera remisión parcial, y en 2.70% de casos hubo una segunda remisión parcial o una cuarta remisión completa.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y EVOLUCIÓN DEL TRASPLANTE AUTÓLOGO DE
PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS EN PACIENTES ADULTOS CON LINFOMA NO
HODGKIN EN LA UNIDAD DE TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS.
HOSPITAL NACIONAL EDGARDO REBAGLIATI MARTINS – ESSALUD
LIMA. 2004 - 2014**

Gráfico 4

Distribución de pacientes según motivo del trasplante



**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y EVOLUCIÓN DEL TRASPLANTE AUTÓLOGO DE
PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS EN PACIENTES ADULTOS CON LINFOMA NO
HODGKIN EN LA UNIDAD DE TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS.
HOSPITAL NACIONAL EDGARDO REBAGLIATI MARTINS – EsSALUD
LIMA. 2004 - 2014**

Tabla 5

Distribución de pacientes según complicaciones post TPH

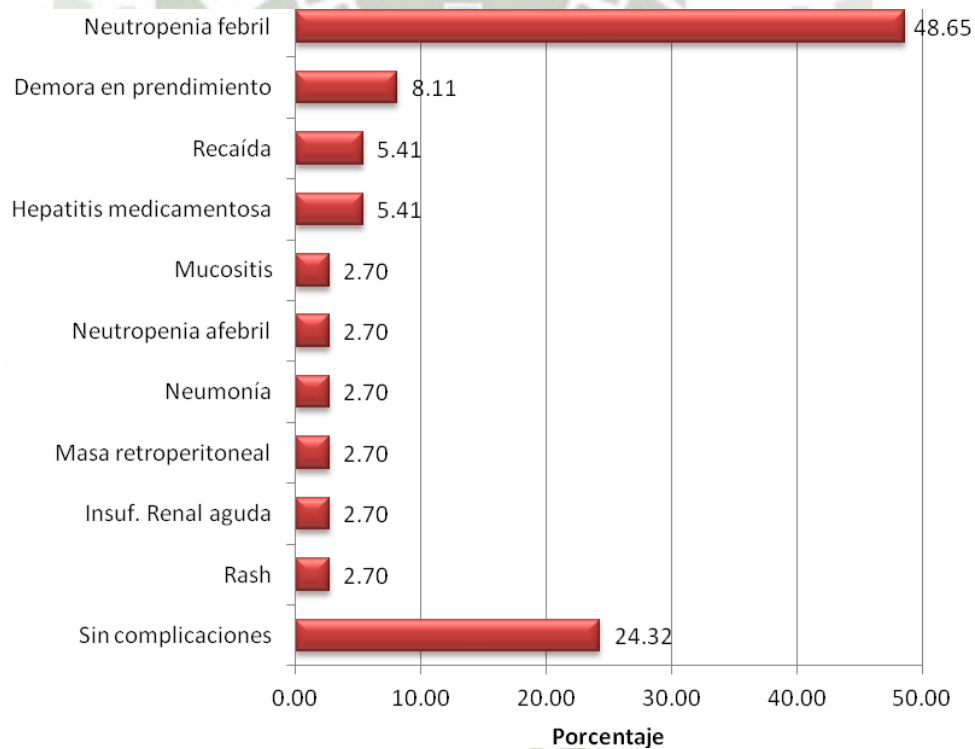
Complicaciones	N°	%
Neutropenia Febril	18	48.65
Demora en prendimiento	3	8.11
Recaída	2	5.41
Hepatitis medicamentosa	2	5.41
Mucositis	1	2.70
Neutropenia afebril	1	2.70
Neumonía	1	2.70
Masa retroperitoneal	1	2.70
Insuf. Renal Aguda	1	2.70
Rash	1	2.70
Sin Complicaciones	9	24.32

Interpretación: El 24.32% de casos no presentaron complicaciones y 75.68% presentó alguna complicación, dentro de las cuales la más frecuente fue la neutropenia febril (48.65%). En 8.11% hubo demora de prendimiento de injerto. En menor proporción hubieron otras complicaciones.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y EVOLUCIÓN DEL TRASPLANTE AUTÓLOGO DE
PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS EN PACIENTES ADULTOS CON LINFOMA NO
HODGKIN EN LA UNIDAD DE TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS.
HOSPITAL NACIONAL EDGARDO REBAGLIATI MARTINS – ES SALUD
LIMA. 2004 - 2014**

Gráfico 5

Distribución de pacientes según complicaciones post TPH



**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y EVOLUCIÓN DEL TRASPLANTE AUTÓLOGO DE
PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS EN PACIENTES ADULTOS CON LINFOMA NO
HODGKIN EN LA UNIDAD DE TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS.
HOSPITAL NACIONAL EDGARDO REBAGLIATI MARTINS – ES SALUD
LIMA. 2004 - 2014**

Tabla 6

Distribución de pacientes según Tipo de Acondicionamiento

Acondicionamiento	N°	%
BEAC	8	21.62
BEAM	26	70.27
R-BEAC	1	2.70
R-BEAM	2	5.41
Total	37	100.00

BEAM : Carmustina, Etopósido, Citarabina, Melfalan

BEAC : Carmustina, Etopósido, Citarabina, Ciclofosfamida

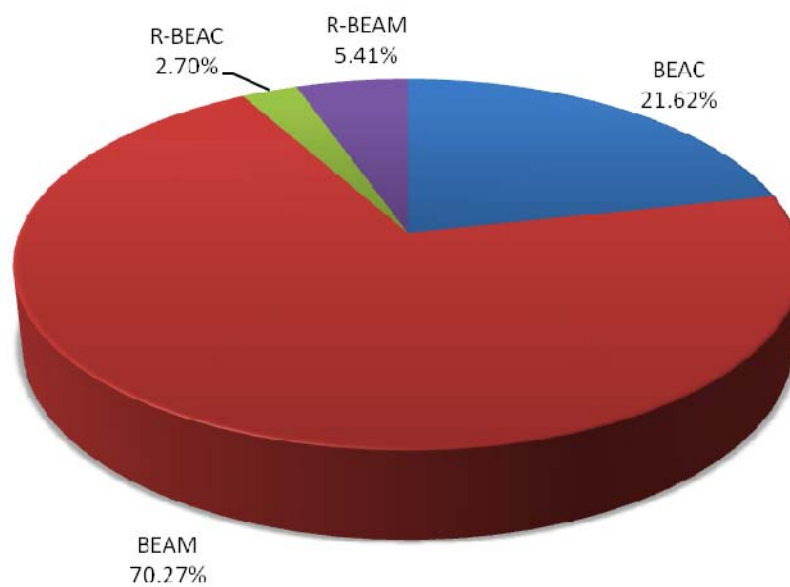
R: Rituximab

Interpretación: El tipo de Acondicionamiento empleado para el Trasplante fue el BEAC en 21.62% de pacientes, BEAM en 70.27%, R-BEAC en 2.70% y R-BEAM en 5.41% de casos.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y EVOLUCIÓN DEL TRASPLANTE AUTÓLOGO DE
PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS EN PACIENTES ADULTOS CON LINFOMA NO
HODGKIN EN LA UNIDAD DE TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS.
HOSPITAL NACIONAL EDGARDO REBAGLIATI MARTINS – ES SALUD
LIMA. 2004 - 2014**

Gráfico 6

Distribución de pacientes según tipo de Acondicionamiento



**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y EVOLUCIÓN DEL TRASPLANTE AUTÓLOGO DE
PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS EN PACIENTES ADULTOS CON LINFOMA NO
HODGKIN EN LA UNIDAD DE TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS.
HOSPITAL NACIONAL EDGARDO REBAGLIATI MARTINS – ES SALUD
LIMA. 2004 - 2014**

Tabla 7

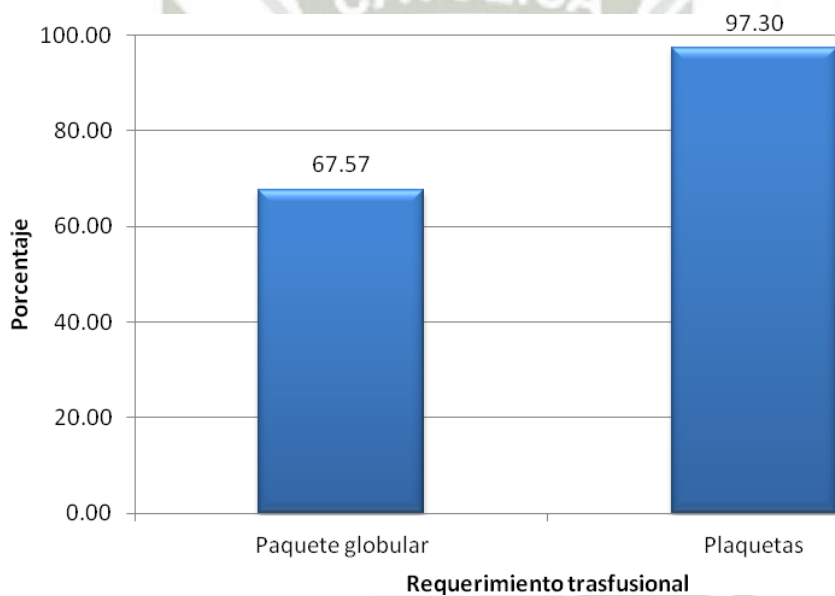
Distribución de Requerimiento Transfusional post TPH

Transfusión	N°	%	Media de PG	Rango
Paquete globular	25	67.57	1	1 a 5
Plaquetas (aféresis)	36	97.30	2	1 a 8

Interpretación: Hubo transfusión de paquete globular en 67.57% de casos, con una media de un paquete globular y un máximo de 5 unidades. Además el 97.30% de pacientes recibieron transfusión de plaquetas (aféresis), con una media de dos aféresis de plaquetas por paciente (llegando hasta 8 aféresis).

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y EVOLUCIÓN DEL TRASPLANTE AUTÓLOGO DE
PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS EN PACIENTES ADULTOS CON LINFOMA NO
HODGKIN EN LA UNIDAD DE TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS.
HOSPITAL NACIONAL EDGARDO REBAGLIATI MARTINS – ES SALUD
LIMA. 2004 - 2014**

Gráfico 7
Distribución de Requerimiento Transfusional post TPH



**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y EVOLUCIÓN DEL TRASPLANTE AUTÓLOGO DE
PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS EN PACIENTES ADULTOS CON LINFOMA NO
HODGKIN EN LA UNIDAD DE TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS.
HOSPITAL NACIONAL EDGARDO REBAGLIATI MARTINS – EsSALUD
LIMA. 2004 - 2014**

Tabla 8

Tiempo transcurrido hasta el prendimiento de las Células Madre

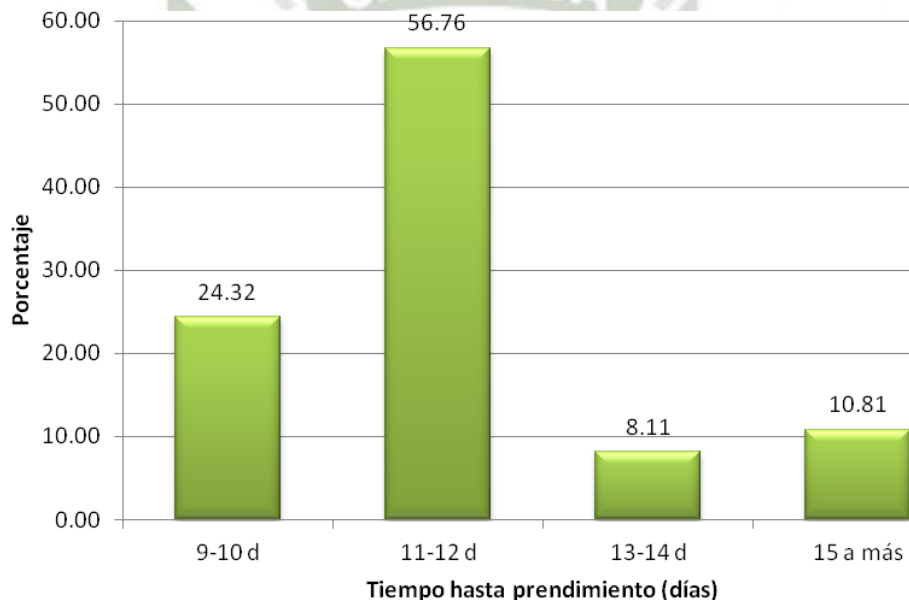
Días de prend.	N°	%
9-10	9	24.32
11-12	21	56.76
13-14	3	8.11
15 a más	4	10.81
Total	37	100.00

Interpretación: En 56.76% de casos demoró ente 11 y 12 días, con un 24.32% de casos que demoraron entre 9 y 10 días; en promedio tomó 11.76 días, llegando hasta un máximo de 20 días.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y EVOLUCIÓN DEL TRASPLANTE AUTÓLOGO DE
PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS EN PACIENTES ADULTOS CON LINFOMA NO
HODGKIN EN LA UNIDAD DE TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS.
HOSPITAL NACIONAL EDGARDO REBAGLIATI MARTINS – ES SALUD
LIMA. 2004 - 2014**

Gráfico 8

Tiempo transcurrido hasta el prendimiento de las Células Madre



Tiempo promedio \pm D. estándar (mín –máx): 11.76 \pm 2.42 días (9 – 20 días)

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y EVOLUCIÓN DEL TRASPLANTE AUTÓLOGO DE
PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS EN PACIENTES ADULTOS CON LINFOMA NO
HODGKIN EN LA UNIDAD DE TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS.
HOSPITAL NACIONAL EDGARDO REBAGLIATI MARTINS – EsSALUD
LIMA. 2004 - 2014**

Tabla 9

**Tiempo transcurrido hasta el prendimiento de las Células Madre según
tipo de Acondicionamiento**

Acond.	n°	Promedio	D. estándar	Mín	Máx
BEAC	8	11.63	1.92	10	16
BEAM	26	11.58	2.12	9	19
R-BEAM	2	10.50	0.71	10	11
R-BEAC	1	20.00	-	20	20
Total	37	11.76	2.42	9	20

ANOVA: F = 5.7164

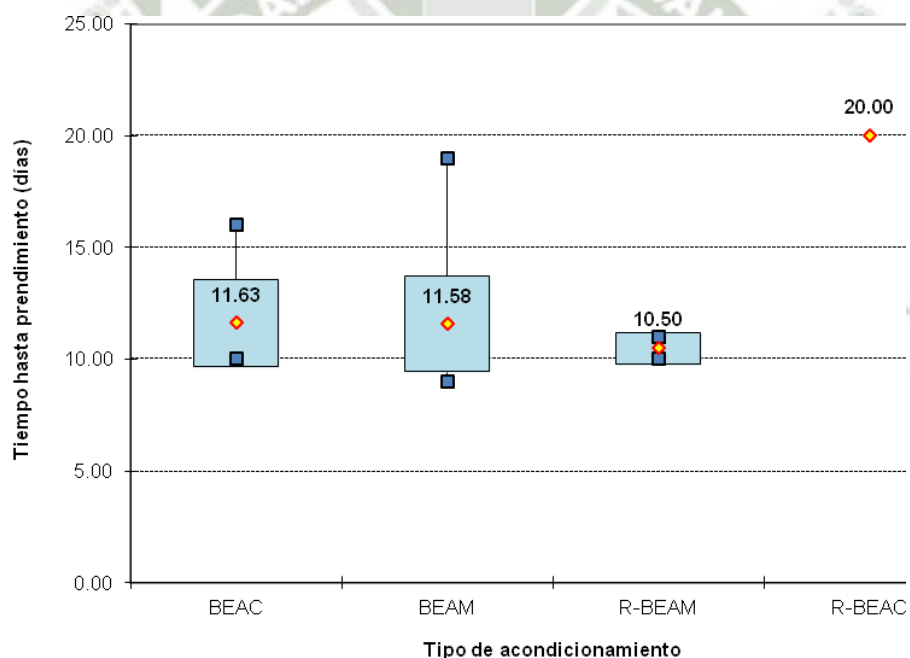
p = 0.0029

Interpretación: El prendimiento en promedio demoró 11.63 días con BEAC, con BEAM demoró 11.58 días, y con R-BEAM demoró 10.50 días; el único caso con R-BEAC demoró 20 días para el prendimiento; al analizar estas diferencias con la prueba de ANOVA, se encontró una diferencia significativa ($p < 0.05$) entre los grupos.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y EVOLUCIÓN DEL TRASPLANTE AUTÓLOGO DE
PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS EN PACIENTES ADULTOS CON LINFOMA NO
HODGKIN EN LA UNIDAD DE TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS.
HOSPITAL NACIONAL EDGARDO REBAGLIATI MARTINS – ES SALUD
LIMA. 2004 - 2014**

Gráfico 9

**Tiempo transcurrido hasta el prendimiento de las Células Madre según
tipo de Acondicionamiento**



**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y EVOLUCIÓN DEL TRASPLANTE AUTÓLOGO DE
PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS EN PACIENTES ADULTOS CON LINFOMA NO
HODGKIN EN LA UNIDAD DE TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS.
HOSPITAL NACIONAL EDGARDO REBAGLIATI MARTINS – EsSALUD
LIMA. 2004 - 2014**

Tabla 10

**Tiempo transcurrido hasta el prendimiento de las Células Madre y
Complicaciones post Trasplante**

Complicación	n°	Promedio	D. est	Mín	Máx
Sin complicaciones	8	11.38	0.74	11	13
Infecciosa	15	11.27	2.71	9	20
No Infecciosa	14	12.50	2.65	10	19
Total	37	11.76	2.42	9	20

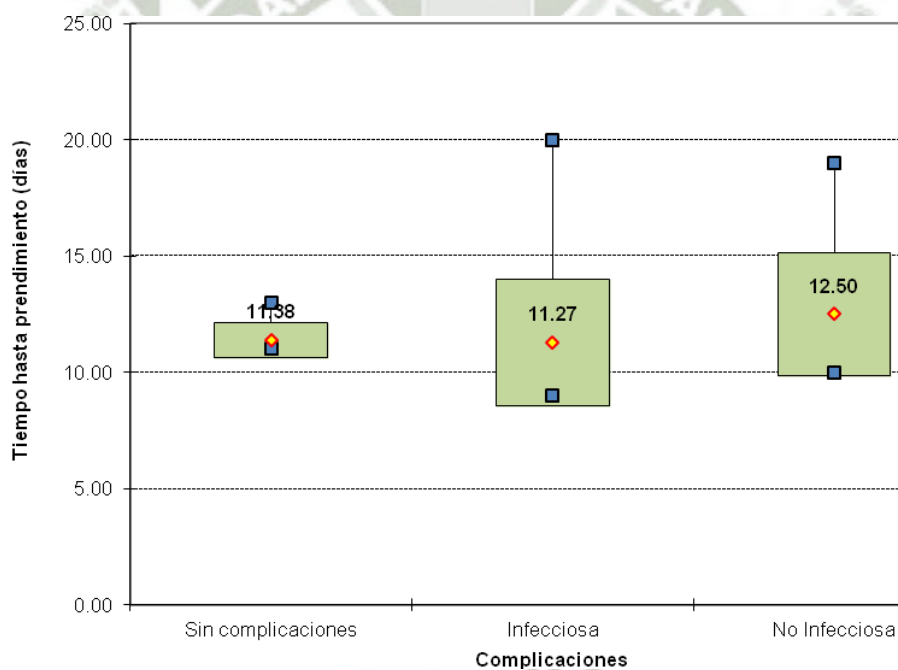
ANOVA: F = 1.0718 p = = 0.35

Interpretación: los pacientes sin complicaciones demoraron 11.38 días para el prendimiento, aquellos con complicaciones infecciosas 11.27 días, mientras que los que presentaron complicaciones no infecciosas demoraron 12.50 días, siendo las diferencias no significativas ($p > 0.05$).

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y EVOLUCIÓN DEL TRASPLANTE AUTÓLOGO DE
PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS EN PACIENTES ADULTOS CON LINFOMA NO
HODGKIN EN LA UNIDAD DE TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS.
HOSPITAL NACIONAL EDGARDO REBAGLIATI MARTINS – ES SALUD
LIMA. 2004 - 2014**

Gráfico 10

**Tiempo transcurrido hasta el prendimiento de las Células Madre y
presencia de complicaciones post Trasplante**



**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y EVOLUCIÓN DEL TRASPLANTE AUTÓLOGO DE
PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS EN PACIENTES ADULTOS CON LINFOMA NO
HODGKIN EN LA UNIDAD DE TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS.
HOSPITAL NACIONAL EDGARDO REBAGLIATI MARTINS – ES SALUD
LIMA. 2004 - 2014**

Tabla 11

Dosis de Células Madre trasplantadas ($\times 10^6$ CD34+)

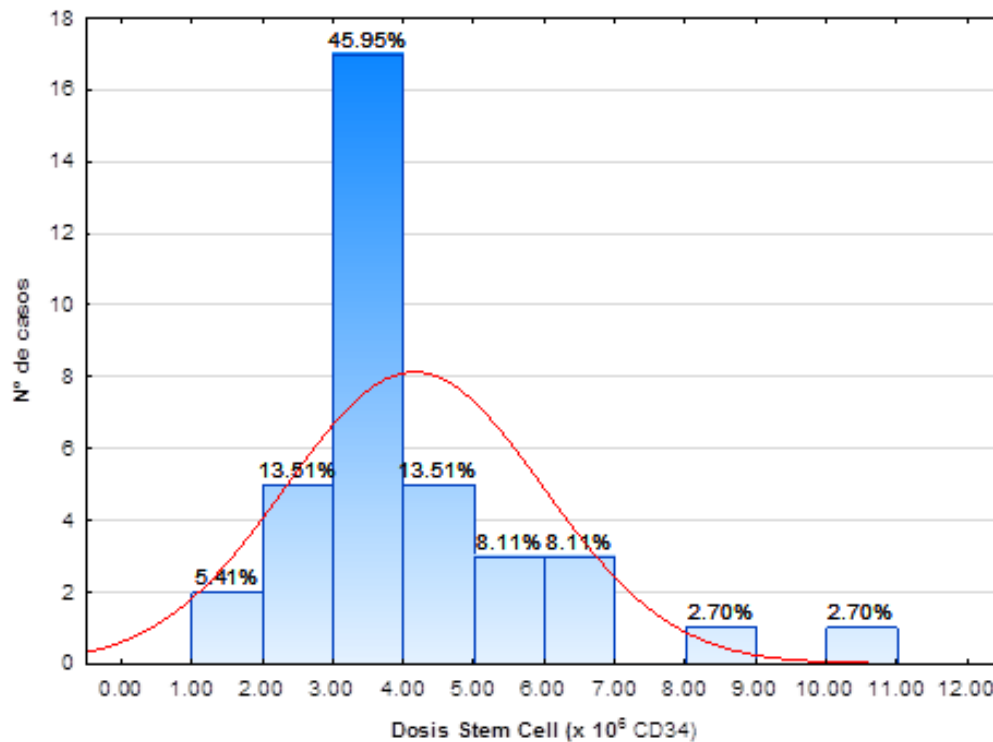
Cel. Madre $\times 10^6$	N°	%
1.00 a 1.99	2	5.41
2.00 a 2.99	5	13.51
3.00 a 3.99	17	45.95
4.00 a 4.99	5	13.51
5.00 a 5.99	3	8.11
6.00 a 6.99	3	8.11
7.00 a más	2	5.41
Total	37	100.00

Interpretación: La dosis de Células Madre trasplantadas fue en 45.95% de casos entre 3 y 4 $\times 10^6$ células CD34+, con un promedio de 4.13 $\times 10^6$ células CD 34+.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y EVOLUCIÓN DEL TRASPLANTE AUTÓLOGO DE
PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS EN PACIENTES ADULTOS CON LINFOMA NO
HODGKIN EN LA UNIDAD DE TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS.
HOSPITAL NACIONAL EDGARDO REBAGLIATI MARTINS – ES SALUD
LIMA. 2004 - 2014**

Gráfico 11

Dosis de Células Madre trasplantadas ($\times 10^6$ CD34)

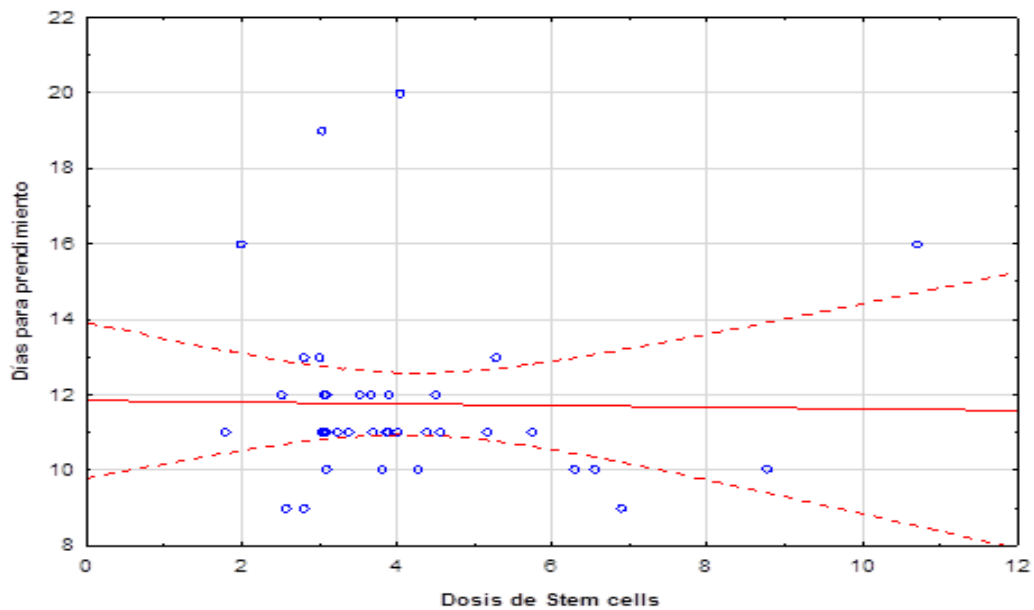


Dosis promedio \pm D. estándar (mín – máx): 4.13 ± 1.82 cél ($1.80 - 10.69$)

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y EVOLUCIÓN DEL TRASPLANTE AUTÓLOGO DE
PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS EN PACIENTES ADULTOS CON LINFOMA No
HODGKIN EN LA UNIDAD DE TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS.
HOSPITAL NACIONAL EDGARDO REBAGLIATI MARTINS – ES SALUD
LIMA. 2004 - 2014**

Gráfico 12

**Relación entre la Dosis de Células Madre Trasplantadas ($\times 10^6$ CD34+) y
el tiempo de demora en el prendimiento**



Ecuación de regresión: $y = -0.0221(x) + 11.8482$

Coefficiente de correlación: $r = -0.0166$ $p = 0.9224$

Coefficiente de determinación: $r^2 = 0.03\%$

Interpretación: No se encontró relación entre la dosis de células trasplantadas y los días de demora para el prendimiento, mostrando una muy discreta relación inversa (a más dosis menos días), pero sin significado estadístico ($r = -0.0166$, $p = 0.92$).

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y EVOLUCIÓN DEL TRASPLANTE AUTÓLOGO DE
PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS EN PACIENTES ADULTOS CON LINFOMA NO
HODGKIN EN LA UNIDAD DE TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS.
HOSPITAL NACIONAL EDGARDO REBAGLIATI MARTINS – ES SALUD
LIMA. 2004 - 2014**

Tabla 12

Tasa de letalidad del Linfoma no Hodgkin post TPH

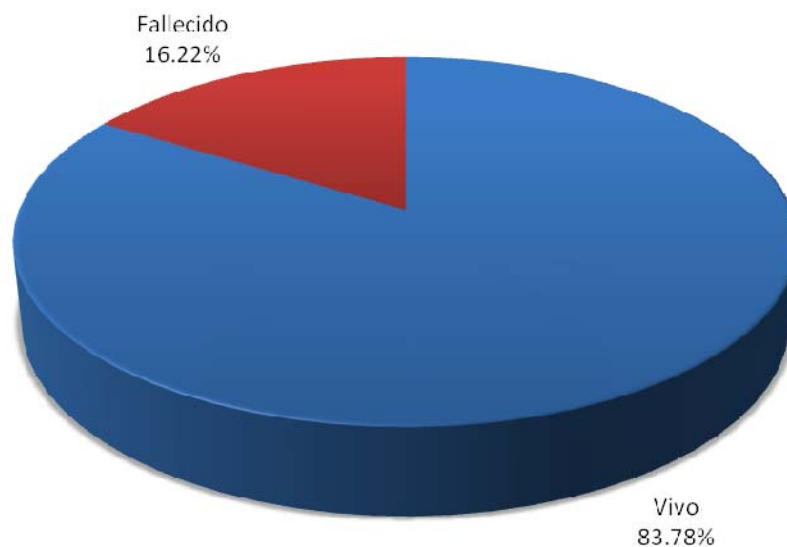
Letalidad	N°	%
Vivo	31	83.78
Fallecido	6	16.22
Total	37	100.00

Interpretación: El 16.22% de pacientes en el período de estudio fallecieron.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y EVOLUCIÓN DEL TRASPLANTE AUTÓLOGO DE
PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS EN PACIENTES ADULTOS CON LINFOMA NO
HODGKIN EN LA UNIDAD DE TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS.
HOSPITAL NACIONAL EDGARDO REBAGLIATI MARTINS – ESSALUD
LIMA. 2004 - 2014**

Gráfico 13

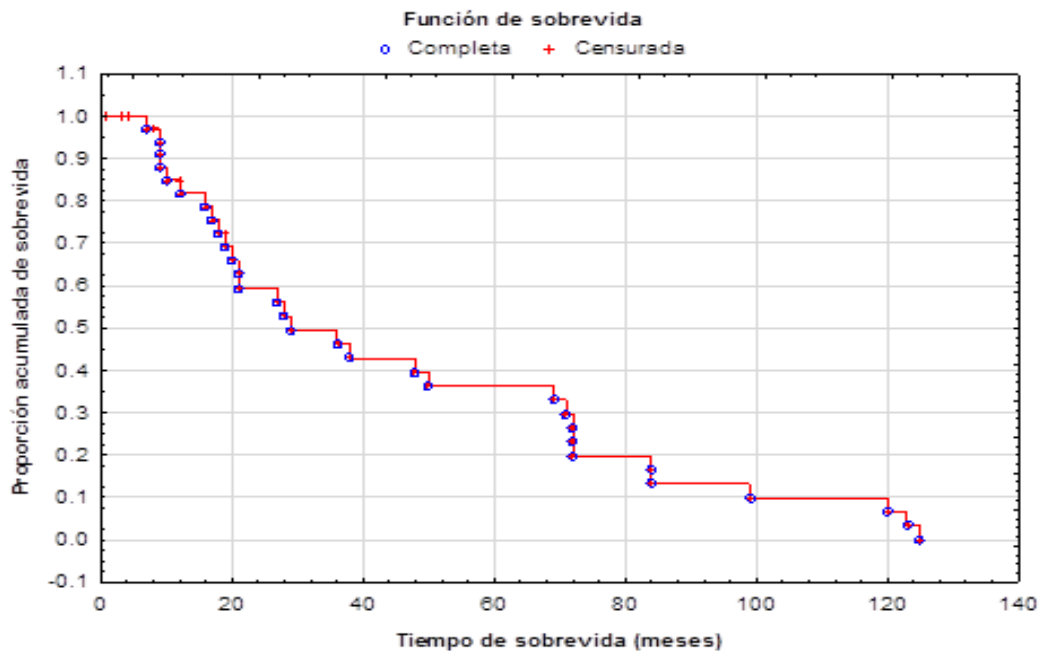
Tasa de letalidad del Linfoma no Hodgkin post TPH



**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y EVOLUCIÓN DEL TRASPLANTE AUTÓLOGO DE
PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS EN PACIENTES ADULTOS CON LINFOMA NO
HODGKIN EN LA UNIDAD DE TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS.
HOSPITAL NACIONAL EDGARDO REBAGLIATI MARTINS – ES SALUD
LIMA. 2004 - 2014**

Gráfico 14

Sobrevida global de los pacientes con Linfoma no-Hodgkin (meses)



Mínima	4.00
Cuartil inferior	17.19
Mediana	28.84
Cuartil superior	72.00
Máxima	125.00

Interpretación: El tiempo de sobrevida promedio fue de 28.84 meses

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y EVOLUCIÓN DEL TRASPLANTE AUTÓLOGO DE
PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS EN PACIENTES ADULTOS CON LINFOMA NO
HODGKIN EN LA UNIDAD DE TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS.
HOSPITAL NACIONAL EDGARDO REBAGLIATI MARTINS – ES SALUD
LIMA. 2004 - 2014**

Tabla 13

**Sobrevida de los pacientes con Linfoma no-Hodgkin (meses) según
tipo de Acondicionamiento**

Acondic.	Total		No fallecido		Fallecido		Mediana	Promedio	D. est
	N°	N°	%	N°	%				
BEAC	8	7	87.50	1	12.50	14.0	36.50	51.53	
BEAM	26	21	80.77	5	19.23	16.5	24.61	19.30	
R-BEAM	2	2	100.00	0	0.00	15.5	15.50	3.54	
R-BEAC	1	1	100.00	0	0.00	0.0	13.00	-	
Total	37	31	83.78%	6	16.22%	16.0	26.37	28.50	

Chi² = 0.6518

G. libertad = 3

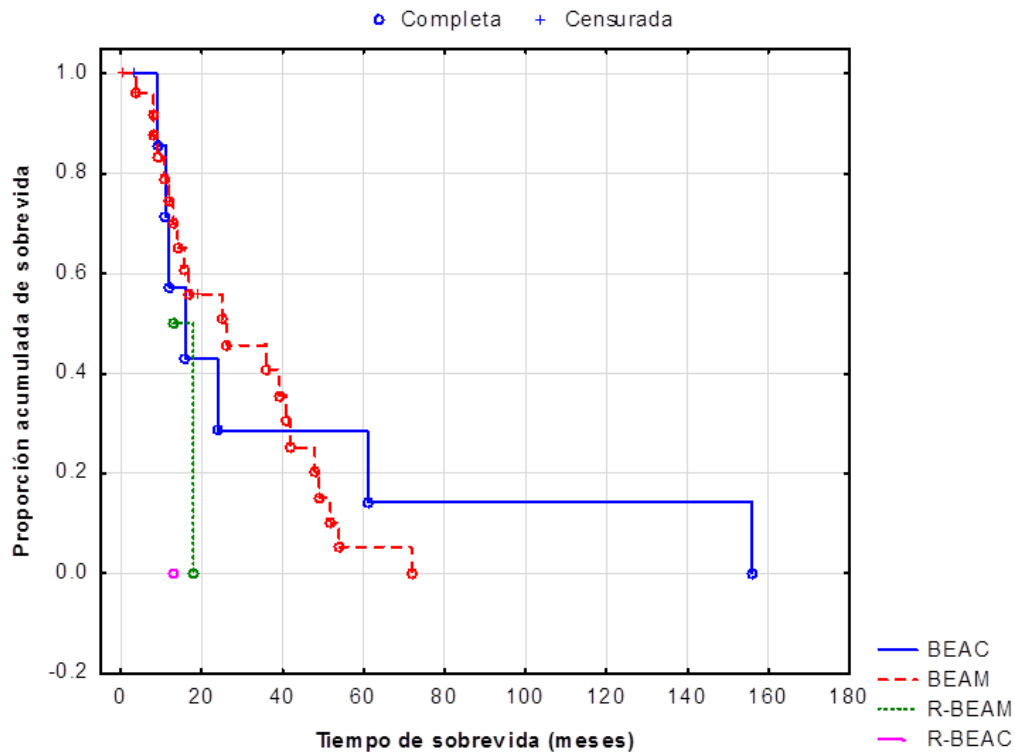
p = 0.8845

Interpretación: se observa que aunque la letalidad con BEAC fue del 12.50%, con BEAM 19.23%, y con la adición de Rituximab no hubo hasta la fecha de término del estudio casos fallecidos, la sobrevida promedio de los grupos (excepto R-BEAC) fue similar, entre 14 y 16.5 meses (p > 0.05).

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y EVOLUCIÓN DEL TRASPLANTE AUTÓLOGO DE
PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS EN PACIENTES ADULTOS CON LINFOMA NO
HODGKIN EN LA UNIDAD DE TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS.
HOSPITAL NACIONAL EDGARDO REBAGLIATI MARTINS – ES SALUD
LIMA. 2004 - 2014**

Gráfico 15

**Sobrevida de los pacientes con Linfoma no-Hodgkin (meses) según
tipo de Acondicionamiento**



**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y EVOLUCIÓN DEL TRASPLANTE AUTÓLOGO DE
PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS EN PACIENTES ADULTOS CON LINFOMA NO
HODGKIN EN LA UNIDAD DE TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS.
HOSPITAL NACIONAL EDGARDO REBAGLIATI MARTINS – ES SALUD
LIMA. 2004 - 2014**

Tabla 14

Tasa de Recaída del Linfoma no Hodgkin post Trasplante Autólogo

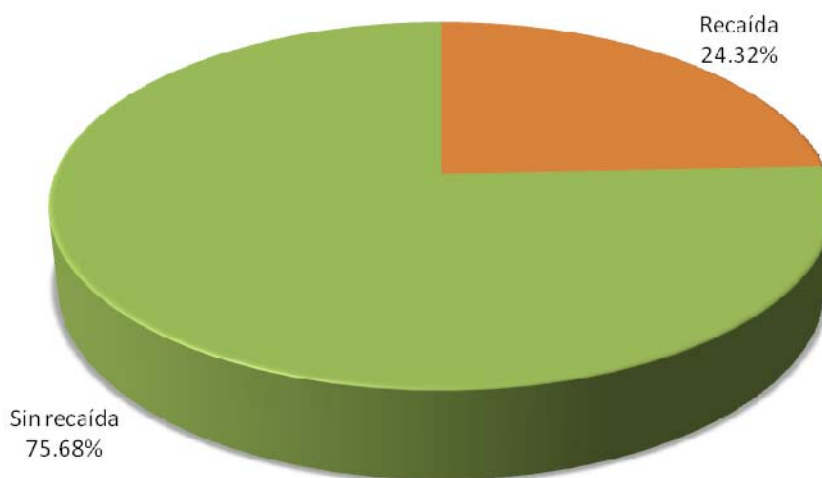
Evol. Enfermedad	N°	%
Recaída	9	24.32
Sin recaída	28	75.68
Total	37	100.00

Interpretación: El 24.32% de pacientes mostraron recaída

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y EVOLUCIÓN DEL TRASPLANTE AUTÓLOGO DE
PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS EN PACIENTES ADULTOS CON LINFOMA NO
HODGKIN EN LA UNIDAD DE TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS.
HOSPITAL NACIONAL EDGARDO REBAGLIATI MARTINS – ES SALUD
LIMA. 2004 - 2014**

Gráfico 16

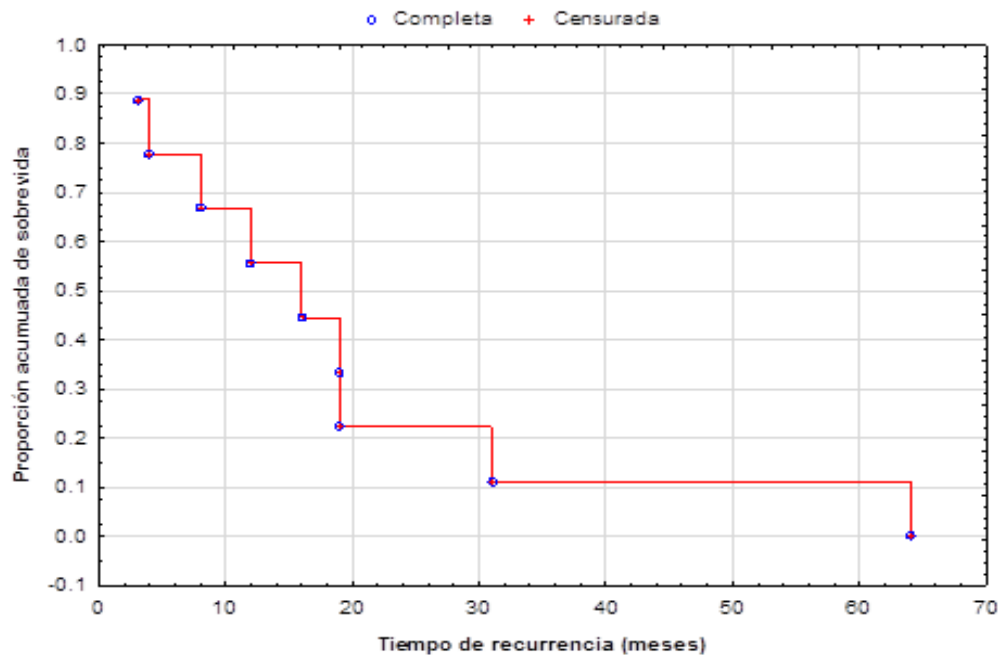
Tasa de Recaída del Linfoma no Hodgkin post Trasplante Autologo



**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y EVOLUCIÓN DEL TRASPLANTE AUTÓLOGO DE
PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS EN PACIENTES ADULTOS CON LINFOMA No
HODGKIN EN LA UNIDAD DE TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS.
HOSPITAL NACIONAL EDGARDO REBAGLIATI MARTINS – ES SALUD
LIMA. 2004 - 2014**

Gráfico 17

**Sobrevida libre de enfermedad de los pacientes con Linfoma no-
Hodgkin (meses)**



Mínima	3.0
Cuartil inferior	5.0
Mediana	14.0
Cuartil superior	19.0
Máxima	64.0

Interpretación: Un tiempo de supervivencia libre de enfermedad fue de 14 meses en estos pacientes

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y EVOLUCIÓN DEL TRASPLANTE AUTÓLOGO DE
PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS EN PACIENTES ADULTOS CON LINFOMA No
HODGKIN EN LA UNIDAD DE TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS.
HOSPITAL NACIONAL EDGARDO REBAGLIATI MARTINS – EsSALUD
LIMA. 2004 - 2014**

Tabla 15

Complicaciones según tipo de Acondicionamiento y grupo de edad

Complicac.	BEAC		BEAM		R-BEAC		R-BEAM	
	< 50 a	50 + a	< 50 a	50 + a	< 50 a	50 + a	< 50 a	50 + a
Con complicación	5	2	12	8	0	1	1	0
Sin complicaciones	1	0	4	2	0	0	1	0
Total	6	2	16	10	0	1	2	0

Chi² = 1.99

G. libertad = 5

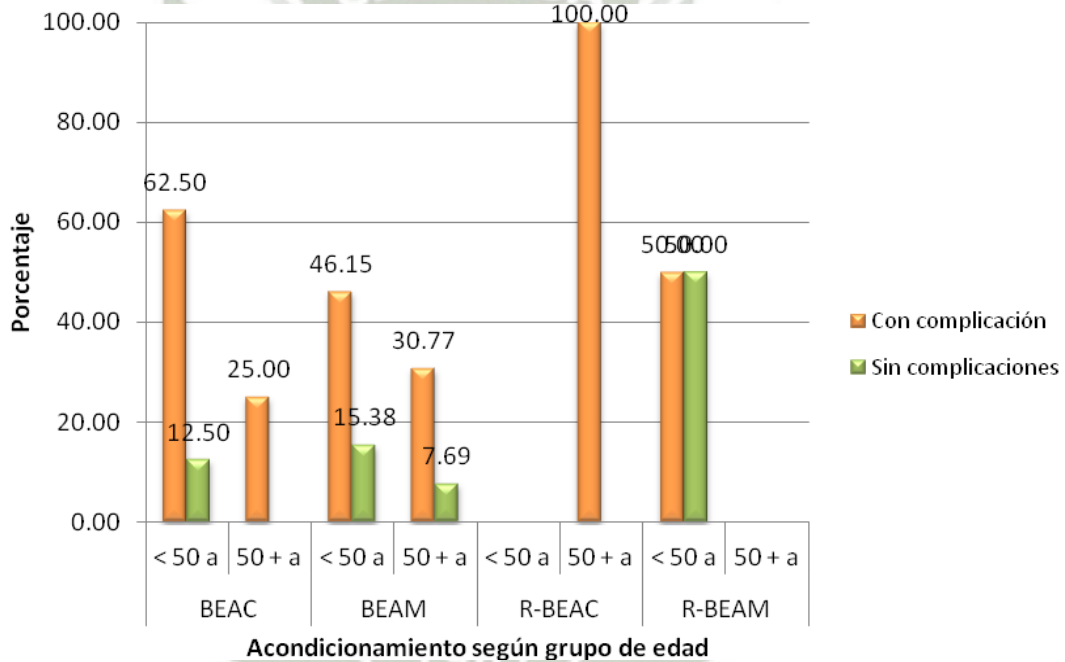
p = 0.85

Interpretación: El 62.50% de pacientes con BEAC presentaron complicaciones y estuvieron en el grupo de edad de menores de 50 años, similar al 46.15% de pacientes con BEAM y complicaciones, que tuvieron también menos de 50 años. Sin embargo, el caso tratado con R-BEAC tuvo complicaciones y fue mayor de 50 años; de los dos casos tratados con R-BEAM, uno tuvo complicaciones y el otro no, siendo los dos menores de 50 años. No hubo diferencias en la frecuencia de complicaciones entre los grupos (p < 0.05).

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y EVOLUCIÓN DEL TRASPLANTE AUTÓLOGO DE
PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS EN PACIENTES ADULTOS CON LINFOMA NO
HODGKIN EN LA UNIDAD DE TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS.
HOSPITAL NACIONAL EDGARDO REBAGLIATI MARTINS – ES SALUD
LIMA. 2004 - 2014**

Gráfico 18

Complicaciones según tipo de Acondicionamiento y Grupo de Edad



**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y EVOLUCIÓN DEL TRASPLANTE AUTÓLOGO DE
PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS EN PACIENTES ADULTOS CON LINFOMA No
HODGKIN EN LA UNIDAD DE TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS.
HOSPITAL NACIONAL EDGARDO REBAGLIATI MARTINS – ESsalUD
LIMA. 2004 - 2014**

Tabla 16

Mortalidad según tipo de Acondicionamiento y Grupo de Edad

Mortalidad	BEAC		BEAM		R-BEAC		R-BEAM	
	< 50 a	50 + a	< 50 a	50 + a	< 50 a	50 + a	< 50 a	50 + a
Fallecido	1	0	2	3	0	0	0	0
No fallecido	5	2	14	7	0	1	2	0
Total	6	2	16	10	0	1	2	0

Chi² = 2.53

G.libertad = 5

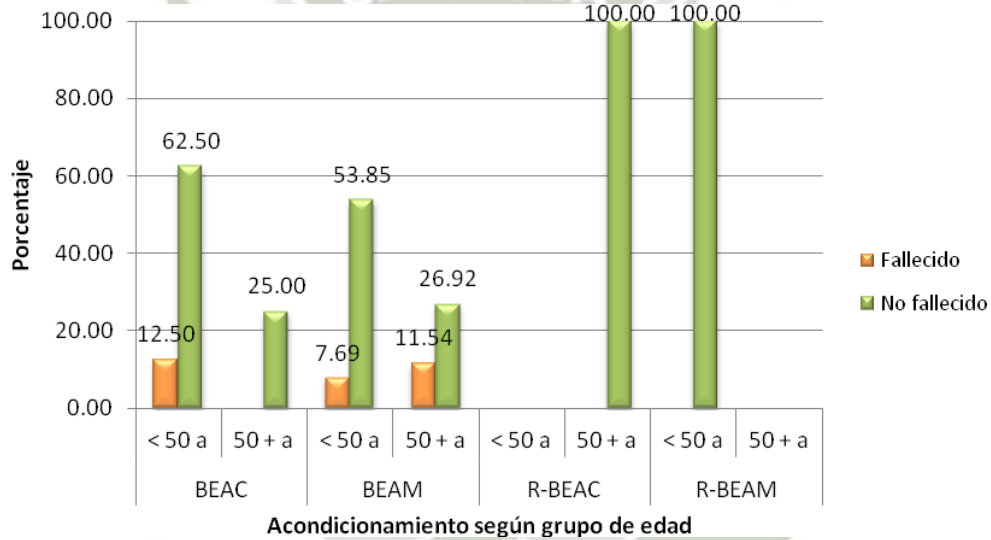
p = 0.77

Interpretación: Falleció el 12.50% de casos con BEAC, y fueron menores de 50 años; para los tratados con BEAM, el 11.54% eran fallecidos de más de 50 años y 7.69% menores de 50 años, y en los casos tratados con adición de Rituximab no hubo fallecidos; las diferencias no fueron significativas (p > 0.05).

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y EVOLUCIÓN DEL TRASPLANTE AUTÓLOGO DE
PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS EN PACIENTES ADULTOS CON LINFOMA No
HODGKIN EN LA UNIDAD DE TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS.
HOSPITAL NACIONAL EDGARDO REBAGLIATI MARTINS – ES SALUD
LIMA. 2004 - 2014**

Gráfico 19

Mortalidad según tipo de Acondicionamiento y Grupo de Edad





DISCUSIÓN Y COMENTARIOS

El presente estudio buscó conocer las características clínicas y evolución del Trasplante Autólogo de Progenitores Hematopoyéticos en pacientes adultos con Linfoma No Hodgkin en la Unidad de Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins (HNERM) – EsSalud, Lima. 2004 - 2014.

La muestra inicial estuvo constituida por 44 pacientes, de los cuales fueron excluidos: 07 pacientes, debido a que 03 fueron trasplantes Alogénicos y 04 fueron niños; quedando finalmente 37 pacientes.

En el periodo de estudio de 11 años un total de 37 pacientes cumplieron los criterios de selección. En la **Tabla y Gráfico 1**; se observa la distribución de los casos con Linfoma no-Hodgkin tratados con trasplante de células madre según edad y sexo; el 62.16% de los casos fueron varones y 37.84% fueron mujeres. La edad predominante estuvo entre los 40 y 49 años en 27.03% de casos, con edad promedio de 45.43 años para los varones y de 39.79 años en mujeres, sin diferencias significativas entre los dos grupos ($p > 0.05$).

Comparando con los datos estadísticos de la Organización Nacional de Trasplantes de España (16), el TPH realizado en adultos >15 años hasta los 65 años, representan el 90% del total de TPH realizados en España durante el periodo 2001 – 2011, fueron 14,668 trasplantes de los cuales 8800 (60%) fueron Autólogos y el resto fueron Alogénicos, además el promedio de edad

en los pacientes trasplantados fue de 51 años, siendo predominante en el sexo masculino en un 60 % así como se presenta en nuestro estudio .

En la **Tabla y Gráfico 2** se muestra la variedad histológica de los Linfomas no Hodgkin de los pacientes estudiados. El 64.86% fueron Linfomas de células B, de los cuales el 37.84% fueron de tipo difuso de células Grandes, el 13.51% fueron de células del Manto, y 8.11% de tipo Folicular, y 5.41% eran Linfoma de tipo Burkitt. El 29.73% de casos fueron Linfomas de células T, con 18.92% fueron Linfomas de células T periférico, el 8.11% fueron de tipo Anaplásico, y el 2.70% de casos fueron por Leucemia/Linfoma asociado a HTLV+. En dos casos hubo Linfoma de células T/NK extranodal, tipo nasal. El 8.11% tuvieron comportamiento indolente, y el restante 91.89% fueron agresivos.

Como se sabe el Linfoma difuso de células grandes B (LDCG-B), es el más frecuente de los linfomas 48% (22). Además, está considerado como un Linfoma agresivo y de crecimiento rápido, con mayor tendencia de recaer después de un tratamiento de primera línea y tienen un pronóstico desfavorable, en estas situaciones la quimioterapia de rescate o segunda línea en estudios fase I/II han demostrado que el tratamiento con quimioterapia en altas dosis, seguido de trasplante de progenitores Hematopoyéticos Autólogo, constituye una buena posibilidad terapéutica de control (6).

Tabla y Gráfico 3; el Estadío clínico de los linfomas se muestra en la. Un 2.70% de pacientes estuvieron en Estadío I A, el 16.22% estuvo en

Estadío II, 35.14% en Estadío III y el 45.95% de pacientes tuvo una enfermedad Estadío IV.

Estos datos son similares a los encontrados en un estudio de 397 pacientes con Linfoma no Hodgkin agresivo, el 68% estadio clínico IV (20) ; tratados inicialmente con CHOP o R-CHOP los cuales recibieron Trasplante de Células Madre como Consolidación, es probable que se diagnostiquen estos pacientes en estadios avanzados, dado el comportamiento rápido y la agresividad de la enfermedad. (20)

EL motivo del trasplante se muestra en la **Tabla y Gráfico 4**; el 48.65% alcanzaron su segunda remisión completa, 40.54% de pacientes estuvieron en su primera remisión completa, y 5.41% la primera remisión parcial, y en 2.70% de casos hubo una segunda remisión parcial o una cuarta remisión completa.

El Linfoma difuso de células grandes B (LDCGB), al ser un linfoma agresivo tiene como indicación el trasplante, después de la segunda remisión completa y después de primera remisión completa en pacientes con IPI alto. En Linfomas T periféricos se hace trasplante en primera o en segunda remisión completa. En Linfoma Folicular, al ser un linfoma indolente es decir tiene un comportamiento menos agresivo, va a trasplante en primera recaída, pobre respuesta al tratamiento inicial o si la remisión dura >12 meses y si se transforma a LDCGB (11).

La **Tabla y Gráfico 5**; muestran la presencia de complicaciones en los pacientes con Linfoma no Hodgkin sometidos a Trasplante de Células

Madre; el 24.32% de casos no presentaron complicaciones y 75.68% presentó alguna complicación, dentro de las cuales la más frecuente fue la Neutropenia Febril (48.65%), seguida de neutropenia febril de foco digestivo (13.51%), o de foco pulmonar (10.81%). En 8.11% hubo demora de prendimiento de injerto. En menor proporción hubo complicaciones como neutropenia febril de foco oral o recaída (5.41%), mucositis o neutropenia afebril, masa retroperitoneal u otras varias en casos individuales (2.70%).

Nuestros resultados son semejantes a los encontrados en un estudio realizado en el Hospital Militar de Bogotá, quienes luego de recibir altas dosis de quimioterapia antes del trasplante Autólogo, debido a los efectos de la quimioterapia, presentaron como complicación más frecuente Neutropenia febril en el 77% de los casos (21).

Tabla y Gráfico 6; el tipo de acondicionamiento empleado para el trasplante fue el BEAC en 21.62% de pacientes, BEAM en 70.27%, R-BEAC en 2.70% y R-BEAM en 5.41% de casos. La alta dosis de quimioterapia empleada previa al Trasplante Autólogo de Progenitores Hematopoyéticos es un componente estándar en la terapia de muchos pacientes con Linfoma no Hodgkin con recurrencia o resistencia a la terapia primaria. El BEAM parece ser un régimen de quimioterapia en altas dosis superior en el aspecto de sobrevida global y sobrevida libre de enfermedad en comparación con el BEAC mientras que la toxicidad régimen relacionado es similar, excepto diarrea más frecuente en BEAM (19).

Tabla y Gráfico 7 ; El manejo hematológico empleado, además del trasplante de células madre, consistió en transfusión de paquete globular en 67.57% de casos, con una media de un paquete globular y un máximo de 5 unidades. Además el 97.30% de pacientes recibieron transfusión de plaquetas (aféresis), con una media de dos aféresis por paciente (llegando hasta 8 aféresis) .

En comparación al estudio realizado en el Hospital Militar Central (Bogotá – Colombia) , donde el requerimiento transfusional de Glóbulos rojos estuvo entre 0 y 6 unidades , con una media de 1,27 unidades , con 10 pacientes que no requirieron transfusión y uno que requirió 6 unidades. El requerimiento transfusional de plaquetas estuvo entre 0 y 30 unidades , con una media de 11,44 unidades , un paciente que no requirió y uno que requirió 30 unidades (21).

En la **Tabla y Gráfico 8**; se muestra el tiempo necesario para el prendimiento del injerto; en el 56.76% de casos demoró entre 11 y 12 días, con un 24.32% de casos que demoraron entre 9 y 10 días; en promedio tomó 11.76 días, llegando hasta un máximo de 20 días.

Por lo general, después de 10 a 14 días post infusión de las Células Madre, los conteos sanguíneos comienzan a normalizarse y con ello mejoran los efectos secundarios de la terapia de Acondicionamiento (11). Lo cual guarda relación con la teoría y nuestro estudio realizado .

La **Tabla y Gráfico 9**; muestran el tiempo transcurrido hasta prendimiento de las células Madre, según tipo de acondicionamiento; en

promedio con BEAC demoró 11.63 días, con BEAM 11.58 días, y con R-BEAM 10.50 días; el único caso con R-BEAC demoró 20 días para el prendimiento; al analizar estas diferencias con la prueba de ANOVA, se encontró una diferencia significativa ($p < 0.05$) entre los grupos.

La demostración de una relación Dosis/Efecto en el tratamiento de diferentes neoplasias, en tumores sólidos como el Linfoma, teniendo en cuenta que muchas de estas neoplasias, son quimioresistentes con dosis mieloablativas, ha aumentado el interés de las dosis altas de quimioterapia en los últimos años (23). El advenimiento de los factores estimulantes de granulocitos, así como las técnicas modernas de colecta de progenitores hematopoyéticos periféricos, cuya reinfusión es posterior al tratamiento mieloablativo, permite una aceleración en la recuperación hematopoyética y con ello disminuir el tiempo de demora en el prendimiento de las células madre infundidas y con ello las complicaciones post trasplante.

La **Tabla y Gráfico 10**; muestran la relación entre las complicaciones (infecciosas o no infecciosas) con los días de prendimiento; los pacientes sin complicaciones demoraron 11.38 días para el prendimiento, aquellos con complicaciones infecciosas 11.27 días, mientras que los que presentaron complicaciones no infecciosas demoraron 12.50 días, siendo las diferencias no significativas ($p > 0.05$).

Como se observa no se presentaron diferencias en el tiempo de prendimiento, ya sea con o sin complicaciones infecciosas, como sucede en un estudio realizado en el Hospital Militar Central (Bogotá- Colombia), en el

cual el prendimiento de células madre, considerado como un recuento total de neutrófilos $>500/uL$ durante 72 horas , ocurrió entre el día 11 y 23 post trasplante , con una media de 14,44 días (21).

La dosis de células madre trasplantadas (**Tabla y Gráfico 11**) fue en 45.95% de casos entre 3 y 4×10^6 células CD34, con un promedio de 4.13×10^6 células. No se encontró relación entre la dosis de células trasplantadas y los días que transcurrieron hasta el prendimiento (**Gráfico 12**), mostrando una muy discreta relación inversa (a más dosis menos días), pero sin significado estadístico ($r = -0.0166$, $p = 0.92$).

El número de células infundidas estuvo en el promedio internacionalmente recomendado (CD34+ 1 a $4 \times 10^6/ Kg$). Nuestros resultados son similares a lo recomendado en los diferentes estudios (21).

La **Tabla 12, Gráfico 13**; muestra que el 16.22% de pacientes en el periodo de estudio fallecieron. El tiempo de sobrevida promedio fue de 28.84 meses (**Gráfico 14**).

La tasa de mortalidad de 100 días, se cita a menudo para reflejar la toxicidad del proceso de trasplante. Los Trasplantes Autólogos, tienen una tasa mucho más baja de mortalidad de 100 días, que los Trasplantes Alogénicos. La enfermedad primaria y el estado de la enfermedad, en el momento del trasplante afectan significativamente la mortalidad post-trasplante temprano.

En nuestro caso, tuvimos un fallecimiento por recaída temprana por el Linfoma a los 96 días post trasplante, que llevó a shock séptico y falla

multiorgánica . Otro caso fue en un paciente quien recibió Auto-TPH, luego desarrollo aplasia medular, indicándosele Trasplante Alogénico donde falleció a las 2 semanas post trasplante Alogénico y a los 14 meses post trasplante Autólogo, el resto de los pacientes 04 fallecieron como complicación de la recaída del Linfoma de forma tardía.

En la **Tabla 13 y Gráfico 15**; se observa la sobrevida global de los pacientes según tipo de Acondicionamiento; se observa que aunque la letalidad con BEAC fue del 12.50%, con BEAM 19.23%, y con la adición de Rituximab no hubo hasta la fecha de término del estudio casos fallecidos, la sobrevida promedio de los grupos (excepto R-BEAC) fue similar, entre 14 y 16.5 meses ($p > 0.05$).

La elección del régimen de dosis altas depende de la experiencia de cada centro, BEAM es el más frecuentemente utilizado (24). El Auto TPH es considerado el estándar de terapia en enfermos con recaída quimiosensible, sin embargo es necesario tener presente el real impacto del trasplante asociado a quimioterapia convencional, en época pre y post Rituximab del cual aun no se cuenta con resultados (25).

La **Tabla 14 y Gráfico 16**; muestran que el 24.32% de pacientes mostraron recaída, con un tiempo de sobrevida libre de enfermedad de 14 meses en estos pacientes (**Gráfico 17**).

Sin embargo, se tienen estudios los cuales evidencian la superioridad del TPH autólogo respecto a la quimioterapia convencional , en pacientes con LNH de grado intermedio y alto con recaída quimiosensible, deriva del

estudio PARMA. La Sobrevida libre de enfermedad a los 5 años fue de 46% en el grupo de trasplante frente a un 12% en el grupo de tratamiento convencional (25).

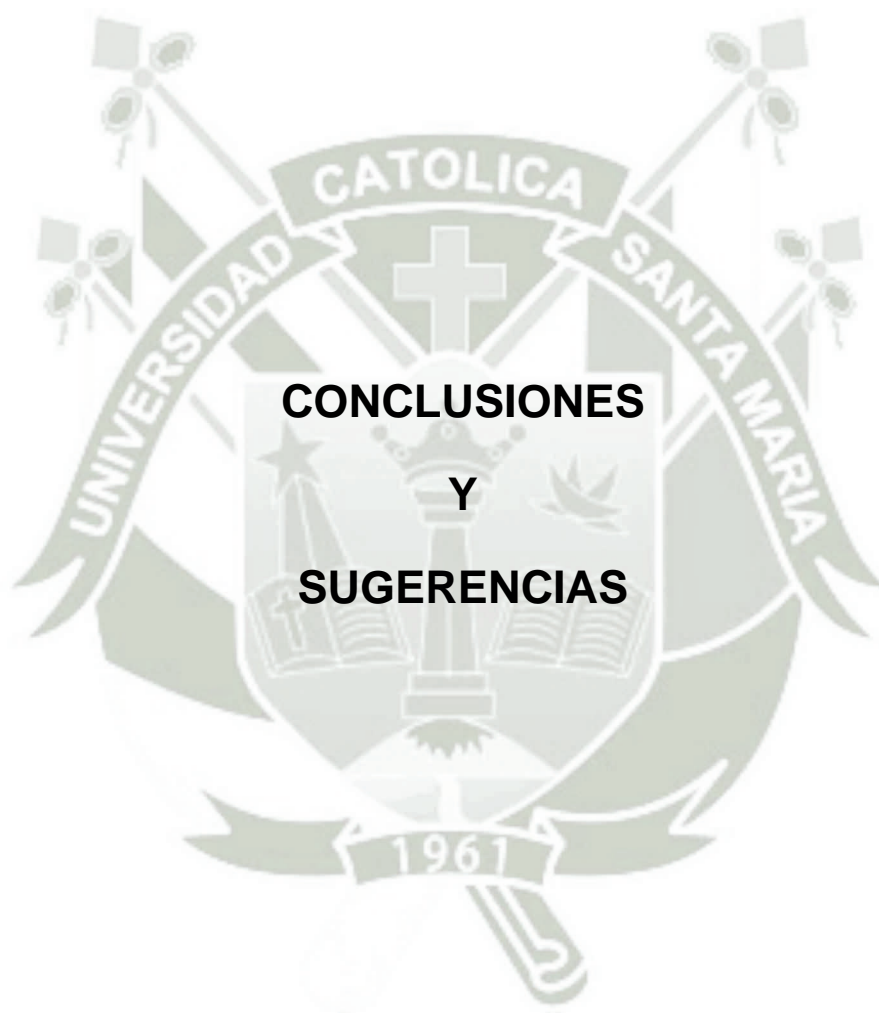
Tabla 15 y Gráfico 18 ; la presencia de complicaciones según el tipo de acondicionamiento y el grupo de edad , muestran que el 62.50% de pacientes con BEAC presentaron complicaciones y estuvieron en el grupo de edad de menores de 50 años, similar al 46.15% de pacientes con BEAM y complicaciones, que tuvieron también menos de 50 años. Sin embargo, el caso tratado con R-BEAC tuvo complicaciones y fue mayor de 50 años; de los dos casos tratados con R-BEAM, uno tuvo complicaciones y el otro no, siendo los dos menores de 50 años. La prueba de independencia Chi cuadrado, muestra que no hubo diferencias en la frecuencia de complicaciones entre los grupos ($p < 0.05$).

Finalmente, la **Tabla 16 y Gráfico 19**; muestran la influencia del tipo de Acondicionamiento y el grupo de edad con la mortalidad; falleció el 12.50% de casos con BEAC, y fueron menores de 50 años; para los tratados con BEAM, el 11.54% eran fallecidos de más de 50 años y 7.69% menores de 50 años, y en los casos tratados con adición de Rituximab no hubo fallecidos; las diferencias no fueron significativas ($p > 0.05$).

Como se sabe los esquemas de Acondicionamiento previos al Trasplante de Células Madre son esquemas mieloablativos, que conllevan a una inmunosupresión severa; teniendo en cuenta que Linfoma no Hodgkin tiene una presentación predominante en adultos, sobre todo a partir de los

50 años (22). Por ello son pacientes que presentan otras comorbilidades, que facilitarían la presencia de complicaciones sobre todo por la quimioterapia recibida.

Contamos con un estudio realizado por el Department of Hematology, Institute Paoli-Calmettes, Marseille, France. En el cual se emplea altas dosis de quimioterapia con esquema BEAM, apoyado por trasplante Autólogo de células madre periférica en pacientes ancianos (≥ 60 años) con linfoma difuso de células B grandes (DLBCL) en Comparación con una cohorte de pacientes jóvenes (26). La base de datos del Instituto Paoli-Calmettes se revisó a todos los pacientes con DLBCL recibieron BEAM seguido por Trasplante Autólogo de Células Madre periféricas, en dos grupos de edad: 50-59 años y > 60 años de edad, entre enero de 1998 y diciembre de 2006 (9 años). Los factores evaluados incluyeron la mortalidad relacionada con el tratamiento (TRM), la supervivencia global (OS) y la supervivencia libre de eventos (EFS), fueron identificados Cincuenta y cinco pacientes. La toxicidad y la mortalidad relacionada con el tratamiento en el grupo de mayor edad, no fue estadísticamente diferente de los pacientes más jóvenes y fue comparable con los datos publicados anteriormente.



CONCLUSIONES

- Primera.** Los pacientes con Linfoma no Hodgkin que requirieron de Trasplante Autólogo de Progenitores Hematopoyéticos fueron predominantemente varones entre los 40 y 49 años, con Linfomas no Hodgkin variedad difusa de células B (37.84%) en Estadío Clínico IV A (35.14%) en segunda remisión completa (48.65%) antes del Trasplante.
- Segunda.** No existe relación entre el prendimiento del trasplante y el número de Stem Cell infundido en el Trasplante Autólogo de Progenitores Hematopoyéticos.
- Tercera.** Se presentaron complicaciones post trasplante en 75.68%, siendo la más frecuente fue la Neutropenia Febril (48.65%).
- Cuarta.-** No existe relación entre el prendimiento y las complicaciones infecciosas que se presentan luego del Trasplante Autólogo de Progenitores Hematopoyéticos.
- Quinta.-** Si existe relación entre la presencia de complicaciones según el tipo de Acondicionamiento y el grupo de edad, luego del Trasplante Autólogo de Progenitores Hematopoyéticos.

Sexta.- La sobrevida en pacientes con Linfoma no Hodgkin sometidos a Trasplante Autólogo de Progenitores Hematopoyéticos fue de 81.8% con una media de 17.25 meses, y la tasa de recaída fue de 24.32%, con una sobrevida libre de enfermedad de 14 meses.

Séptima. La sobrevida promedio de los grupos según el tipo de Acondicionamiento, (excepto R-BEAC) fue similar, entre 14 y 16.5 meses ($p > 0.05$).

Octava.- No existe relación entre el tipo de Acondicionamiento , el grupo de edad con la mortalidad que se presentó luego del Trasplante Autólogo de Progenitores Hematopoyéticos.

SUGERENCIAS

- 1) El servicio de Hematología del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martíns, debería contar con un programa que permita hacer seguimiento a los pacientes post trasplantados; puesto que, muchos de ellos son de provincias, terminan abandonando los controles .
- 2) Al Hospital Nacional Carlos Alberto Seguí Escobedo – Arequipa (siendo mi sede docente), debería implentar al servicio de Hematología del HNCASE, de una Unidad que permita la realización Trasplantes de Progenitores Hematopoyéticos, con el fin dar tratamiento a muchas patologías que así lo requieren, y de ese modo acortar el tiempo de espera prolongado por los trámites administrativos que este toma .
- 3) Además se sugiere a la Facultad de Medicina de la Universidad Católica Santa María, incorpore a su Silabus en el Área de Hematología , el tema sobre Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos, puesto que es un tema actual, que está dando buenos resultados.
- 4) A la especialidad Hematología, continuar investigando con otros esquemas de Acondicionamiento, que permitan mejorar la sobrevida obtenida con los Trasplante de Progenitores hematopoyéticos de tipo Autólogo en los pacientes con Linfoma no Hodgkin

BIBLIOGRAFÍA

- 1) Thomson KJ, Morris EC, Milligan D et al. T-cell-depleted reduced-intensity transplantation followed by donor leukocyte infusions to promote graft-versus-lymphoma activity results in excellent long-term survival in patients with multiply relapsed follicular lymphoma. *J Clin Oncol* 2010; 28: 3695–3700.
- 2) Rezvani AR, Storer B, Maris M et al. Nonmyeloablative allogeneic hematopoietic cell transplantation in relapsed, refractory, and transformed indolent non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol*. 2008; 26: 211–217.
- 3) Majhail NS, Weisdorf DJ, Defor TE, Miller JS, McGlave PB, Slungaard A, et al. Long-term results of autologous stem cell transplantation for primary refractory or relapsed Hodgkin's lymphoma. *Biology of blood and marrow transplantation: journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation* 2006; 12: 1065-72.
- 4) European Group for blood and marrow transplantation (EBMT), Guidelines for Haematopoietic Stem Cell Transplantation 2012, 10-19.
- 5) Gustavo Dufor, Mariela castiglioni, Carolina Pages, Trasplante de progenitores hematopoyéticos en pediatría 10 años de experiencia, *Anales de pediatría Uruguay*, 201;79(3): 201-209 ,
- 6) Enric Carreras, Moserrat Rovira, Carmen Martinez, Manual de trasplante hemopoyético 2010;4ta edición: 111-116

- 7) Gisselbrecht C, Glass B, et al. Salvage regimens with autologous transplantation for relapsed large B cell lymphoma in the rituximab era. *J Clin Oncol* 2010; 28:4184-4190.
- 8) Greb A, Bohlius J, Trelle S, Schiefer D, et al. High – dose chemotherapy with autologous stem cell transplantation in first line treatment of aggressive non – Hodgkin lymphoma (NHL) in adults. *Cochrane Database System Rev* 2008; 23, 1: CD004024
- 9) Hernandez – Ilizaliturri F, Czucman M. Therapeutic options in relapsed or refractory diffuse large B – cell lymphoma. *Oncology* 2009; 23 (6): 546 - 553
- 10) Kenkre V, Smith S. Management of relapsed diffuse large B – cell lymphoma. *Current Oncol Reports* 2008; 10: 393 - 403
- 11) Jane Liesvelt et al, Trasplante de células madre sanguíneas y de médula ósea, *Society leukemia & lymphoma*, 2013; 2 : 1- 56
- 12) Appelbaum FR, Forman SJ, Negrin RS, Blume KG, eds. *Thomas' Hematopoietic Cell Transplantation*. 4th ed. Oxford, England: Blackwell Publishing Ltd; 2007.
- 13) Jagasia MH, Arora M, Flowers ME, et al. Risk factors for acute GvHD and survival after hematopoietic cell transplantation. *Blood*. 2011;119(1):296-307.
- 14) Lowsky R, Negrin RS. Principles of hematopoietic cell transplantation. En: Lichtman MA, Kipps TJ, Seligsohn U, Kaushansky K, Prichal JT, eds. *Williams Hematology*. 8th ed. 2012; 8 va ed: 234-236

- 15) Majhail NS, Rizzo JD, Lee SJ, et al. Recommended screening and preventive practices for long-term survivors after hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplantation.*, 2012;47(3):337-341.
- 16) Organización Nacional de Trasplantes en España 2011, pag 39
- 17) Center for Internacional Blood and Marrow Trasplant Research, 2014
- 18) Julie M. Vose, Douglas J. Rizzo, Jing Tao-Wu, James O. Armitage, Asad Bashey, Linda J. Burns, Neal Paul Christiansen, Cesar O. Freytes, Robert Peter Gale, John Gibson, Sergio A. Giralt . Impact of Conditioning regimen on Outcomes for Patients with lymphoma Undergoing High-Terapy with Autologous Hematopoietic Cell Transplantation (AutoHCT) *Biology of Blood and Marrow transplantation* 2014, vol 20 , number 2, supplement S45-S56.
- 19) Douglas A. Stewart, Nizar Bahlis, Karen Valentine, Alex Balogh, Lynn Savoie, Donald G. Morris.) BEAC or BEAM chemotherapy Followed by Autologous Stem Cell Transplantation in Non- Hodgkin Lymphoma Patients: Comparative Analysis on Efficacy and Toxicity. *Journal Blood* (Annual meeting Abstract 2006 ;107:4623-4627.
- 20) Patrick J. Stiff, Joseph M. Unger, James R. Cook, Louis S. Constine, Stephen Couban., Autologous Transplantation as Consolidation for aggressive Non-Hodgkin Lymphoma .*The New England Journal of Medicine* 2013 ; 169:1681-1690.

- 21) Benjamin Ospino, Luz Mabel Avila, Natalia Sanchez et al. Seguimiento del Período Inmediato Post-autotrasplante de Células Progenitoras Hematopoyéticas . Acta Médica Colombiana 2012; vol. 37 :172-176
- 22) Juan R. Labardini Mendez, Eduardo Cervera Zeballos, Carmen Morales Alfaro, Micaela Balbuena Martinez, et al. Instituto Nacional de Cancerología , 2011; 06: 139-152
- 23) Rodriguez R. Biron , Droz JP. Et al . Experiencia con altas dosis de quimioterapia y trasplante autologo de stem cell periféricas. A propósito de 40 pacientes. Rev Med Uruguay 1998;14(2): 96-101
- 24) Mounier N. Gisselbrecht, C. Briere, J et al. All aggressive lymphoma subtypes do not share similar outcome after front-line autotransplantation; A matched-control analysis bt the Groupe d Etude des Lymphomes de Adults (GELA). Ann Oncol 2004;15: 1790-1797.
- 25) Philip T, Guglielmi C, Hagenbeek A, et al. Autologous bone marrow transplantation as compared with salvage chemotherapy in relapses of chemotherapy-sensitive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 1995; 333:1540-1545.
- 26) V.Ivanov, MD, D. Coso, MD, J. Rey, MD, T. Aurrán, MD, A.-M. Stoppa, MD, J.-M. Schiano de Collela, MD, J.-A. Gastaut, MD, Didier Blaise, MD and R. Bouabdallah, MD. BEAM como Frontline alta dosis de quimioterapia Apoyado por autólogo PBSCT en pacientes ancianos (≥60 años) con linfoma difuso de células B grandes (DLBCL): Comparación

con Younger cohorte de pacientes. *Blood* (ASH Annual Meeting Abstracts) 2007 110: Abstract 1910





Anexo 1

Ficha de recolección de datos

Nro de H.C. :

Edad:

Sexo : F () , M ()

Estadio clínico según Ann Arbor :

I ()

II ()

III ()

IV ()

Tipo histológico :

LNH cel B

LNH cel T

LNH cel T /NK

Estado de la enfermedad al momento del TPH:

1ra RC () , 2da RC () , 3ra RC () , RP ()

Fecha de TPH:

Fecha de prendimiento : días

Nro de CD34+ infundidos : $\times 10^6$ cel /Kg de peso

Complicaciones infecciosas post TPH : si () no ()

Neutropenia febril foco gastro intestinal : ()

Neutropenia Febril foco pulmonar : ()

Neutropenia febril foco dérmico : ()

Mucositis severa ()

Estado Actual : Vivo () , Fallecido ()

Fecha de fallecimiento:

Recaída de enfermedad : si () , no ()

Tiempo de sobrevida en meses:

Tiempo de recaída en meses :



UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTA MARÍA
FACULTAD DE MEDICINA HUMANA



PROYECTO DE TESIS
SEGUNDA ESPECIALIDAD: HEMATOLOGIA

“CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y EVOLUCIÓN DEL TRASPLANTE AUTÓLOGO DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS EN PACIENTES ADULTOS CON LINFOMA NO HODGKIN EN LA UNIDAD DE TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS DEL HOSPITAL NACIONAL EDGARDO REBAGLIATI MARTINS – ESSALUD, LIMA. 2004 - 2014”

PRESENTADO POR: MAGALI MENDOZA QUISPE
MEDICO RESIDENTE DE HEMATOLOGIA - HNCASE

AREQUIPA 2014

PREAMBULO

Los Linfomas no Hodgkin (LNH) constituyen un grupo muy heterogéneo de neoplasias linfoides. Existen muchos tipos de Linfoma no Hodgkin y a lo largo de los años se han empleado distintos sistemas de clasificación. Las clasificaciones usadas actualmente son la REAL (Revised European-American Lymphoma Classification) que apareció en el año 1994 y la reciente clasificación patrocinada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) 2008 . Existen más de 30 tipos de Linfomas No Hodgkin (1)

La incidencia del LNH se sitúa entre 3 y 6 casos por 100.000 habitantes/año.

Y suponen el 84% de todas las enfermedades neoplásicas hematológicas.

En general es una enfermedad de los adultos, es algo más frecuente en varones , siendo la mediana de aparición los 65 años a. La etiología en la mayoría de los casos es desconocida. Algunos casos se asocian a estados de inmunodeficiencia congénita o adquirida, exposición a ciertos productos químicos, exposición a radiación ionizante, y ciertos virus (HIV, HTLV-1, VEB) (4)

Dentro de los diferentes tipos histológicos de los linfomas no Hodgkin en pacientes tratados en segunda línea, el linfoma difuso agresivo ha mostrado los mejores resultados con trasplante de médula ósea. Los estudios iniciales reportaron remisiones completas del 35 al 40%, mientras que la respuesta con tratamientos de rescate convencionales, es inferior al 10%.

El trasplante de progenitores hematopoyéticos, constituye una estrategia terapéutica, indicada principalmente en insuficiencias medulares como la aplasia medular y en neoplasias linfo-hematopoyéticas como leucemias, linfomas, mieloma,etc. (4)

Este procedimiento se inició en el mundo desde el año 1985 y en el Perú desde 1994. En nuestro país, se han realizado más de 500 trasplantes , en la Unidad de Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, desde Octubre de 1994. El 80% fueron de tipo Alogénico relacionado, las tasas de sobrevida total alcanzadas superan el 85% en anemia aplásica severa y 50% en las leucemias agudas ,dependiendo de varios factores tanto del paciente como de la enfermedad.(14)

I. PLANTEAMIENTO TEÓRICO

1. PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN

1.1 ENUNCIADO DEL PROBLEMA

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y EVOLUCIÓN DEL TRASPLANTE AUTÓLOGO DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS EN PACIENTES ADULTOS CON LINFOMA NO HODGKIN EN LA UNIDAD DE TRASPLANTE DE PROGENITORES

HEMATOPOYÉTICOS DEL HOSPITAL NACIONAL EDGARDO REBAGLIATI MARTINS –
ESSALUD, LIMA 2004 - 2014

1.2 DESCRIPCION DEL PROBLEMA

1.2.1 AREA DE CONOCIMIENTO

General: Ciencias de la Salud

Específica: Medicina Humana

Especialidad: Hematología Clínica

Línea: Trasplante Autólogo de Progenitores
Hematopoyéticos

1.2.2 ANÁLISIS U OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

VARIABLE	INDICADOR	CATEGORIA	ESCALA
VARIABLES INDEPENDIENTES			
EDAD	AÑOS	A DETERMINAR	NUMERAL CONTINUA
SEXO	CARACTERES SEXUALES SECUNDARIOS	FEMENINO MASCULINO	NOMINAL
VARIABLES DEPENDIENTES			
ESTADIO CLÍNICO	ANN ARBOR	I,II,III,IV	CATEGORICA ORDINAL
TIPO HISTOLOGICO	BIOPSIA DE TUMORACIÓN	LNHDCGB L. FOLICULAR L. ANAPLASICO L. DE BURKITT L. DEL MANTO L. DE CEL T L. T/NK NASAL	CATEGORICA NOMINAL
ESTADO DE LA ENFERMEDAD AL TRASPLANTE	POST QUIMIOTERAPIA	1RA RC, 2DA RC 3RA RC	CATEGORIA NOMINAL
PRENDIMIENTO DE TRASPLANTE	TRASPLANTE Y PRENDIMIENTO	DIAS	NUMERICA DISCRETA
COMPLICACIONES POST TRASPLANTE	NEUTROPENIA FEBRIL FOCO:GASTROINTESTINAL PULMONARA MUCOSITIS	SI NO	CATEGORICA NOMINAL
SOBREVIDA	SOBREVIDA GLOBAL SOBREVIDA LIBRE DE	MESES	NUMERICA DISCRETA

	ENFERMEDAD		
NUM CD34+	CITOMETRIA DE FLUJO	X10 ⁶ CD34+ /Kg	NUMERICA DISCRETA

1.2.3 INTERROGANTES BÁSICAS

- ¿ CUALES SON LOS TIPOS HISTOLOGICOS QUE PREDOMINAN EN LOS PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE LINFOMA NO HODGKIN QUE SE SOMETIERON A TRASPLANTE AUTÓLOGO DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS ?
- ¿ EXISTE RELACIÓN ENTRE EL PRENDIMIENTO DEL TRASPLANTE Y EL NÚMERO DE STEM CELL INFUNDIDO EN EL TRASPLANTE AUTÓLOGO DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS ?
- ¿ CUALES SON LAS COMPLICACIONES MAS FRECUENTES?
- ¿ EXISTE RELACIÓN ENTRE EL PRENDIMIENTO PROLONGADO DE STEM CELL Y LAS COMPLICACIONES INFECCIOSAS ?
- ¿ CÓMO ES LA SOBREVIDA EN LOS PACIENTES CON LINFOMA NO HODGKIN SOMETIDOS A TRASPLANTE AUTÓLOGO DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS?

1.2.4 TIPO DE INVESTIGACIÓN

Documental , Retrospectiva (2004-2014)

1.2.5 NIVEL DE INVESTIGACIÓN

Descriptiva. Comparativa y Analítica

JUSTIFICACIÓN

Justificación personal: el motivo por el cual me propuse realizar el presente estudio se basa en que durante la realización de mi residentado en la especialidad de Hematología de mi hospital sede HNCASE, el cual me brindo ampliar mis conocimientos y a la vez darme cuenta que aún nos falta más recursos para poder brindar una atención completa a nuestros asegurados, como lo es el contar con una Unidad de Trasplante de Progenitores hematopoyéticos .

Además me permite evaluar que no contamos en el servicio de Hematología con información sobre las características y la evolución de los pacientes con

Linfoma no Hodgkin que son referidos a la Unidad de Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, para someterse a Trasplante Autólogo de células madre.

MARCO CONCEPTUAL

Los linfomas no Hodgkinianos (LNH) constituyen un grupo muy heterogéneo de neoplasias linfoides. La incidencia del LNH se sitúa entre 3 y 6 casos por 100.000 habitantes/año. En general es una enfermedad de los adultos, aunque algunos subtipos son más comunes en niños y adultos jóvenes. La etiología en la mayoría de los casos es desconocida. Algunos casos se asocian a estados de inmunodeficiencia congénita o adquirida, exposición a ciertos productos químicos, exposición a radiación ionizante, y ciertos virus

- **LINFOMA NO HODGKIN:**

CLASIFICACIÓN

Las clasificaciones usadas actualmente son la REAL (Revised European-American Lymphoma Classification) que apareció en el año 1994 y la reciente clasificación patrocinada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) 2008.(10) Ambas se basan en definir entidades clínico-patológicas por estudios multiparamétricos (morfología, inmunofenotipo, cariotipo y estudios moleculares). La mayoría de los linfomas son de línea celular B.

CLÍNICA

Desde el punto de vista práctico tiene más interés enfocar la clínica en relación al pronóstico y es tradicional hablar de linfomas indolentes y linfomas agresivos.

- **Linfomas indolentes** :-La naturaleza indolente de un linfoma se traduce en un largo periodo de tiempo desde la aparición del tumor hasta su

diagnóstico, a veces con regresiones espontáneas, a menudo con linfocitosis, y una relativa larga supervivencia. Sin embargo, son casi siempre incurables y el paciente finalmente fallecerá por el linfoma. Se consideran linfomas indolentes el linfoma folicular (22% de todos los linfomas), el linfoma de la zona marginal (10%), el linfoma de linfocitos pequeños (5-7%), el linfoma linfoplasmacítico (1%) y la tricoleucemia (<1%). La leucemia linfocítica crónica (LLC) y el linfoma linfocítico de célula pequeña (LLP) son a nivel biológico la misma enfermedad.

Todos los linfomas indolentes pueden en algún momento transformarse a un linfoma agresivo lo cual empeora su pronóstico.

En las actuales clasificaciones (REAL, OMS) la Enfermedad de Waldenström no aparece categorizada, y puede corresponder a linfomas con pico M dentro de la categoría de linfoma de la zona marginal, linfoplasmacítico o de linfocito pequeño.

– **Linfomas agresivos.** Son un grupo diverso de linfomas que tienen en común su comportamiento clínico agresivo y al mismo tiempo su sensibilidad a los citostáticos, lo cual hace que una buena proporción se puedan curar.

(4)

Los principales tipos son el linfoma linfoblástico, el linfoma de Burkitt y el linfoma difuso de células grandes B (LDCG-B), siendo este último el más frecuente de todos los linfomas (33-40%).(3)

A diferencia de los linfomas indolentes que suelen estar extendidos, casi la mitad de los LDCG-B de novo está localizados (estadio I-II). Sin tratamiento

son mortales, pero con tratamiento se consiguen remisiones en un 60-80% y de estos pueden curarse un 45- 50%.

El linfoma de células del manto (8%) es una entidad difícil de asignar a un grupo de linfomas. Por su corta supervivencia debería ser incluido entre los linfomas agresivos pero con la salvedad de ser normalmente incurables.

Los linfomas T son poco frecuentes, también son un grupo muy heterogéneo y pueden tener un curso indolente o agresivo.

ESTUDIO DE EXTENSIÓN Y PRONÓSTICO

Junto a un diagnóstico correcto, el estudio de extensión es un requisito previo fundamental antes de iniciar el tratamiento de los pacientes con LNH.

El estadiaje permite conocer la extensión de la enfermedad pero también los factores pronósticos. Sigue utilizándose el sistema de Ann Arbor , a pesar de las muchas limitaciones pronósticas que tiene para los LNH . La mayoría de los pacientes están en estadio III o IV en el momento del diagnóstico, especialmente en los linfomas considerados indolentes.

Además del estadio hay otras variables pre tratamiento que se asocian con el pronóstico.

(IPI) diseñado para los pacientes con LNH agresivo pero también puede aplicarse a otros linfomas. Según el número de factores pronósticos adversos se identifican cuatro grupos de riesgo. Este índice se usa para desarrollar estrategias terapéuticas diferentes según el riesgo.

TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYETICOS

DEFINICION

Procedimiento terapéutico con intención curativa, y por el cual se procede al reemplazo de la médula ósea alterada (sea por enfermedad primaria de esta o dañada secundariamente a un tratamiento de altas dosis de quimioterapia y /o radioterapia), por una sana.

El procedimiento de reemplazo medular implica que la médula ósea del receptor es destruida previamente (procedimiento mieloablativo) o suprimida inmunológicamente y reemplazada lentamente (No mieloablativo) por células progenitoras provenientes de la sangre periférica, de la médula ósea o de sangre del cordón umbilical.(11)

3. CONCEPTOS DE REFERENCIA:

Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos Autólogo.- Un tratamiento que utiliza las propias células madre de un paciente para retrasar la progresión de ciertos tipos de cáncer de la sangre. El proceso de autotrasplante ocurre una vez que el paciente logra una respuesta completa (remisión) o una buena respuesta parcial a la farmacoterapia de inducción.

En este tratamiento:

- 1) se recolectan las células madre del paciente, por lo general de la sangre.
- 2) se congelan las células madre para uso posterior y el paciente recibe farmacoterapia de acondicionamiento.
- 3) se descongelan las células madre y se vuelven a infundir al paciente a través de un catéter permanente (catéter central). Los pacientes reciben tratamiento sintomático para ayudar a prevenir o manejar los efectos secundarios.

Por lo general, después de 10 a 14 días, los conteos sanguíneos comienzan a normalizarse y los efectos secundarios de la terapia de acondicionamiento (11)

Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos Alogénico.- Procedimiento mediante el cual una persona recibe células progenitoras hematopoyéticas provenientes de un donante genéticamente similar, pero no idéntico. Generalmente es un hermano o hermana, pero puede ser un donante no emparentado

Trasplante mieloablativo: uso de altas dosis de quimioterapia y radioterapia para destruir toda la médula ósea del paciente. Objetivo eliminar células tumorales, evitar el rechazo del injerto, y dejar espacio para el injerto

Trasplante No Mieloablativo: también llamados minitrasplante o minialo, involucran un régimen de acondicionamiento de intensidad reducida (**RIC**) que no elimina todos los precursores hematopoyéticos del receptor. Ventajas: toxicidad más baja, recuperación inmune sea más rápida y con menos complicaciones **Aféresis.** El proceso de extraer ciertos componentes de la sangre de un donante y devolverle los que no se necesitan. El proceso, que también se llama “hemaféresis” hace circular la sangre de un donante a través de un aparato similar a un filtro, desde donde regresa al donante. La aféresis hace posible la extracción de los elementos deseados a partir de grandes volúmenes de sangre. Se pueden extraer, por separado, las plaquetas, los glóbulos rojos, los glóbulos blancos y el plasma. Este procedimiento también se usa para extraer las células madre que circulan en la sangre, las

cuales pueden congelarse, almacenarse y utilizarse posteriormente para un trasplante, en lugar de las células madre de la médula. (13)

Células madre Células primitivas en la médula que son fundamentales para la formación de glóbulos rojos, glóbulos blancos y plaquetas. Las células madre se encuentran mayormente en la médula, pero algunas salen de ella y circulan en la sangre. Mediante técnicas especiales, las células madre de la sangre pueden ser extraídas, conservadas mediante congelación, y posteriormente descongeladas y utilizadas en una terapia de células madre. (14)

Acondicionamiento: es el tratamiento (Qt)que recibe el paciente como preparación para el trasplante

UTPH: Unidad de Trasplante de Progenitores Hematopoyeticos o Unidad de aislamiento.

- **FUENTE DE OBTENCION y CANTIDAD DE PROGENITORES HEMATOPOYETICOS:**
- TPH ALOGENICO: Médula ósea, sangre periférica y/o cordón umbilical.
- TPH AUTOLOGO: Sangre periférica o médula ósea.
- Número de células: Se infundirá un mínimo de $2 \text{ a } 3 \times 10^6$ de CD34/ Kg en alogénico.o en autologo

INDICACIONES DE TPH AUTOLOGO

1. Enfermedades hematológicas malignas:

- Leucemia promielocítica en segunda remisión molecular.
- Linfoma de Hodgkin en 1ª RC en pacientes de alto riesgo ó tras 1ª recaída
- Linfoma no Hodgkin tras 1ª recaída.

2. Tumores sólidos:

- Neuroblastoma: estadio IV y > 1 año en 1ª RC ó MBRP
- Sarcoma de Ewing: enfermedad metastásica inicial, localización centroaxial, tumor >100 ml
- Osteosarcoma de alto riesgo, refractario a quimioterapia.
- Rbdomiosarcoma: Enfermedad metastásica inicial, localización neuromeníngea, mala respuesta a Quimioterapia.
- Tumores del SNC: meduloblastomas en < 3 años, meduloblastomas recidivados, gliomas malignos.
- Tumor de Wilms: enfermedad metastásica inicial y mala respuesta a quimioterapia, recidivas en pacientes de alto riesgo (en RC ó RP).
- Tumores germinales de alto riesgo

a) TRATAMIENTO de RESCATE LNH DE CELULA GRANDE:

Entre las terapias de rescate se incluyen: IFE, ESHAP, Mini –BEAM y Gemcitabina+ Oxaliplatino (+/- CD20 dependiendo de la respuesta previa).

b) Candidatos a TAPH en LNH CELULA GRANDE:

- La edad límite será 65 años y hasta 70 si muy buen estado general. Los pacientes deberán ser quimiosensibles y deberan ir al trasplante con la mínima enfermedad. Los candidatos serán:
 - o Si IPI intermedio alto y alto, podrían ir a ATPH2 en primera RC.
 - o Los pacientes de mal pronostico (definido antes) recibirán R-MEGACHOP x 3 y si PET negativa, recibirán otros 3 RMEGACHOP y si PET positiva recibirán R-IFE seguido de TAPH si RC/RP
- Si LNH T igual pero sin Rituximab.

- Pacientes con IPI intermedio alto y alto (2,3 o IPI 1 + beta 2 alta), propios y procedentes de otros centros podrían recibir TAPH de consolidación .
- Pacientes en 2ª RC: TAPH con BEAM

C) PACIENTES CON ENFERMEDAD MEDIBLE POR TECNICA METABÓLICA (TAC CON GALIO O PET),

Aunque sean quimiosensibles se discutirán individualmente puesto que los datos con TAPH en pacientes con LBDCG que son Galio positivo indican el mal pronóstico de estos pacientes.

Así en el estudio presentado por el grupo de Salamanca, solo la persistencia de masas residuales Galio positivas pretrasplante se mantiene como variable independiente tanto para la SG como para la SLE.

- LNH FOLICULAR:

La introducción de rituximab en la terapia de primera y segunda línea del linfoma folicular ha mejorado significativamente la tasa de RC, tiempo hasta la progresión y la duración de la respuesta.

En cuanto al papel del TAPH, sólo hay un estudio randomizado (Schouten 2002) que muestra la superioridad del trasplante autólogo sobre la QT en pacientes en 2ª RC o RP; asimismo la comunicación en la Conferencia de Lugano 2005 por Rohateiner sugiere que el trasplante en 2ª RC puede mejorar la Sobrevida Global en la era prerituximab.

Con estos datos es difícil saber cual es el papel del TAPH en la actualidad en el LNH folicular.

Por otra parte, siempre hay que considerar que no haya en ese momento ensayos clínicos abiertos con nuevos fármacos de los que el paciente pueda beneficiarse

Así pues las recomendaciones serían:

1. Pacientes en primera RC: no hay indicación en este momento. Se está discutiendo a nivel europeo un protocolo randomizado entre R-CHOP + mantenimiento vs TAPH en pacientes en 1ª RC o RP con FLIPI elevado.
2. Considerar aquellos pacientes en 2ª RC o RP con MO no infiltrada (Histología y Fenotipo, pero considerar por biopsia de médula ósea menos del 10%), mayor indicación tendrá el que presenta progresión de enfermedad o pérdida de respuesta en el primer año post RC. Se discutirá cada paciente, considerándose el trasplante sobre todo en pacientes con FLIPI elevado al Dx o a la recaída.
3. El mínialo se reservará para recaída sensible tras autólogo o persistencia de infiltración de MO tras tratamiento de rescate, siempre considerando el FLIPI.
4. Linfoma folicular transformado a difuso de Células grandes en primera RC o Parcial, va a ATPH (considerar Mini alo en grupo etario y status performance adecuado).
5. Linfoma folicular con expresión Leucémica, considerar ATPH en primera RC y mínialo en grupo etario y status performance adecuado.
6. Primera respuesta en Primario Refractario

Se da importancia al FLIPI (estadio III-IV, Hb<12, >4 sitios nodales, edad y LDH elevada) como índice pronóstico, se incluye tabla del mismo

Linfoma linfoblástico: TAPH en 1ª RC en todos los casos. Considerar alogénico en casos seleccionados.

Linfomas del Manto:

Indicación es ATPH en 1ª RC.

Considerar la indicación de trasplante alogénico en caso de disponer de donante emparentado HLA idéntico y post recaída de ATPH. Como acondicionamiento se utilizará preferentemente minialo con fludarabina y melfalán.

**REGIMEN DE ACONDICIONAMIENTO EMPLEADO SEGÚN
PATOLOGÍAS.**

LINFOMAS NO HODGKIN (LNH)

LNH Difuso célula grande B (LDCGB) CD 20+:

La condición para considerar el TPH autólogo es que la enfermedad se comporte como quimiosensible, para esto se evaluará la respuesta entre el 2do y 3er ciclo del rescate. Si el paciente es quimiosensible puede proceder a colecta de stem cell directamente según el estudio CORAL (12)

. TPH SEGÚN PET SCAN

Remisión completa:

Si el PET SCAN es negativo se considerará el TPH autólogo en 1ra RC.

Régimen de Acondicionamiento:

Régimen CVB (**Carmustine + Etopósido mas ciclofosfamida**)

BEAC (R-BEAC) **Carmustine + Etopósido + Arabinósido de Citosina + ciclofosfamida con o sin Rituximab.**

BEAM (R-BEAM) (**Carmustine + Etopósido + Arabinósido de Citosina + Melphalan con o sin Rituximab**)

Los pacientes entre 60 a 65 años se debe evaluar riesgo beneficio y se discutirá individualizando el caso debido a la alta tasa de mortalidad relacionada al trasplante.

INFECCIONES EN EL PACIENTE SOMETIDO A TPH

1. Síndromes infecciosos y su etiología según la cronología del TPH:

	PRE INJERTO (<3 SEM)	POST INJERTO INMEDIATO (3 SEMANAS A 3 MESES)	POST INJERTO TARDÍO (>3 MESES)
Mucositis	VHS, Streptococcus spp., Candida spp.,	VHS, Streptococcus spp., Candida spp.,	VHS Candida spp.,
Neumonía localizada	Bacterias Hongos	Bacterias., Aspergillus spp., Pneumocystis jiroveci (PCP), Legionella, Nocardia, Mycobacterium tuberculosis(TB), Mycobacterium avium complex (MAC)	Bacterias, Aspergillus spp., PCP, Legionella, Nocardia, VVZ, linfoma asociado a VEB
Neumonía difusa	Virus respiratorios, VHS	CMV, PCP, Virus respiratorios, Legionella, Mycoplasma, TB, MAC.	Linfoma asociado a VEB
sinusitis	Bacterias, hongos, virus respiratorios	Bacterias, hongos, virus respiratorios	Bacterias, hongos, virus respiratorios
Diarrea	Bacterias (C. difficile), Candida spp.	Bacterias (C. difficile), CMV, Enterovirus	VEB
Hepatitis	Bacterias, VHS, Candidiasis	VHS, CMV, VHH-6, PCP, Candidiasis	VHB, VHC, VEB, VVZ
Esofagitis	Candida spp.,VHS,	CMV	
Cistitis hemorrágica	Adenovirus	CMV, adenovirus	BK virus

Nefritis	Bacterias	CMV, adenovirus	BK/JC virus
Afectación SNC	Localizada: bacterias, hongos Difusa: bacterias, VHS, Candida spp.,	Localizada: bacterias, hongos, toxoplasma Difusa: VHH-6, CMV, Cryptococcus spp,	Localizada: bacterias, hongos Difusa: VVZ
Afectación ocular	Candida spp., hongos filamentosos	CMV, PCP, toxoplasma	VVZ
Aplasia medular	CMV, VHH-6	CMV, VHH-6	Parvovirus, CMV, VHH-6

ANÁLISIS DE ANTECEDENTES INVESTIGATIVOS

- Guglielmi C, Gómez F, Conde E. *Prognostic evaluation in adults with diffuse large B-cell lymphoma treated with autologous stem cell transplantation at first sensitive relapse. Bone Marrow Transplant 2001; 27: S259-S260.*
- Rodriguez J, Caballero D, Solano C, Lahuerta JJ, Arranz R, Sureda A, Marín J, García-Laraña J, López-Guillermo A, San Miguel J, Conde E. *High-dose chemotherapy (HDC) and autologous stem cell transplantation (ASCT) in patients with primary refractory aggressive non-Hodgkin's lymphoma. Bone Marrow Transplant 2011; 27: S260-S261.*

1. OBJETIVOS

- Describir las características del paciente con Linfoma no Hodgkin que requirieron de Trasplante Autólogo de Progenitores Hematopoyéticos en cuanto a Estadío Clínico, Tipo Histológico y Estado de la enfermedad antes del Trasplante , en la Unidad de Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos del HNERM (2004 al 2014) .
- Determinar si existe relación entre el prendimiento del trasplante y el número de stem cell infundido en el Trasplante Autólogo de Progenitores Hematopoyéticos .

- Identificar las complicaciones post trasplante más frecuentes .
- Determinar si existe relación entre el prendimiento y las complicaciones infecciosas que se presentan luego del Trasplante Autólogo de Progenitores Hematopoyéticos.
- Describir la sobrevida en pacientes con Linfoma no Hodgkin sometidos a Trasplante Autólogo de Progenitores Hematopoyéticos

III. PLANTEAMIENTO OPERACIONAL

1. TÉCNICAS E INSTRUMENTOS

1.1 INSTRUMENTO PARA LA RECOLECCIÓN DE DATOS

1.1.1 FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Fichas de levantamiento de datos , que permitirán recolectar información de las historia clínicas de los pacientes con Linfoma no Hodgkin (diferentes variedades histológicas por paciente) a quienes se realizó Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos Autólogo, en la Unidad de trasplante de progenitores Hematopoyéticos del HNERM , Lima (2004 – 2014)

2. CAMPO DE VERIFICACIÓN

2.1 UBICACIÓN ESPACIAL

El presente estudio tendrá como ubicación espacial el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins - Essalud Lima.

2.2 UBICACIÓN TEMPORAL

La recolección de datos se realizará durante los meses de Marzo – Abril del 2014

2.3 UNIDADES DE ESTUDIO

Las Unidades de estudio que formarán parte de este trabajo esta constituida por cada uno de los pacientes con diagnóstico de Linfoma no Hodgkin , sometidos a Trasplante Autólogo de Progenitores Hematopoyéticos en el período de 2004 al 2014

a) UNIVERSO

Pacientes del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins , con diagnóstico de Linfoma no Hodgkin sometido a Trasplante Autólogo de Progenitores Hematopoyéticos en el período del 2004 al 2014.

b) POBLACIÓN DE INTERES

Todos los pacientes del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins , con diagnóstico de Linfoma no Hodgkin sometido a Trasplante Autólogo de Progenitores Hematopoyéticos en el período del 2004 al 2014.

c) MUESTRA Y MUESTREO

No se realizara muestreo , se tomaran todos los pacientes del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins , con diagnóstico de Linfoma no Hodgkin sometido a Trasplante Autólogo de Progenitores Hematopoyéticos en el período del 2004 al 2014.

d) CRITERIOS DE SELECCIÓN

d.1) CRITERIOS DE INCLUSION

- Pacientes atendidos en el Hospital Edgardo Rebagliati Martins cuyo diagnóstico Anatómico – Patológico sea Linfoma no Hodgkin (todas variedades histológicas) que hayan sido sometidos a Trasplante de -Progenitores Hematopoyéticos Autólogo
- Edades comprendidas entre 18 a 65 años

d.2) CRITERIOS DE EXCLUSION

- Pacientes atendidos en el Hospital Edgardo Rebagliati Martins cuyo diagnóstico Anatómico – Patológico sea Linfoma no Hodgkin (todas variedades histológicas) que hayan sido sometidos a Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos Alogénico o Singénico
- Pacientes que tengan Historia Clínica incompleta

3. ESTRATEGIA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

3.1 RECURSOS

a) HUMANOS:

El investigador

b) MATERIALES

Laptop HP

Impresora HP

Útiles de Escritorio

Papel Bond

Paquete Estadístico

c) ECONÓMICOS

El proyecto será financiado por recursos propios del investigador

3.2 VALIDACIÓN DE INSTRUMENTOS

a) INSTRUMENTO UTILIZADO

Ficha de recolección de datos de Historias Clínicas de pacientes del Servicio de Hematología – Unidad de trasplante de progenitores Hematopoyéticos

b) ANÁLISIS ESTADÍSTICOS

En el presente estudio se utilizará la estadística descriptiva por medio de la distribución de frecuencias porcentuales absolutas y relativas, además de utilizar pruebas de significación estadística para ver la relación entre variables.

c) PROCEDIMIENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS

La autora previamente interiorizado acerca del tema de investigación y luego de las coordinaciones necesarias con las autoridades respectivas y con su autorización se procederá a obtener la lista de pacientes trasplantados de progenitores hematopoyéticos Autólogos con diagnóstico de Linfoma no Hodgkin, en el periodo comprendido entre los años 2004 – 2014 .

Luego procederá a la revisión de historias clínicas y recolección de datos en el instrumento, de los archivos de historias del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins – Essalud Lima.

3.3 VALIDACIÓN A NIVEL DEL ESTUDIO DE DATOS

a) METODOLOGÍA E INTERPRETACIÓN

Luego de recogida la información de las historias clínicas serán vaciados en una tabla de datos para posteriormente realizar el estudio estadístico de estas , con el método anteriormente mencionado

b) NIVELES DE INTERPRETACIÓN

Se realizara el análisis y la discusión de los resultados, teniendo en cuenta los estudios de referencia a nivel internacional.

3.4 VALIDACIÓN A NIVEL DE CONCLUSIONES

Luego de terminado el estudio estadístico de los resultados , se procederá a elaborar conclusiones , las cuales deben estar en relación con los objetivos , es decir en este caso tenemos 5 objetivos , por lo tanto debemos tener en cuenta los estudios considerados en los antecedentes.

3.5 VALIDACIÓN A NIVEL DE RECOMENDACIONES

Luego de elaborar las conclusiones queda algo sin terminar o algo que recomendar que se desprende del estudio , teniendo en cuenta esto se redacta las recomendaciones , y para su validaciones se debe tener en cuenta las investigaciones consideradas en los antecedentes



V. CRONOGRAMA DE TRABAJO

ACTIVIDADES	MARZO				ABRIL				MAYO				JUNIO			
	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4
1. Elección del tema, recopilación y revisión bibliográfica.	X	X	X	X												
2. Elaboración del proyecto																X
3. Presentación del proyecto.					X	X	X	X	X	X						
4. Aprobación del proyecto.													X	X	X	
5. Recolección de los datos.														X	X	
6. Organización y procesamiento de la información.																
7. Análisis e interpretación de los datos.																
8. Redacción formal del trabajo de tesis.																
9. Dictamen de la tesis																
10. Sustentación																

BIBLIOGRAFIA

1. Thomson KJ, Morris EC, Milligan D et al. T-cell-depleted reduced-intensity transplantation followed by donor leukocyte infusions to promote graft-versus-lymphoma activity results in excellent long-term survival in patients with multiply relapsed follicular lymphoma. *J Clin Oncol* 2010; 28: 3695–3700.
2. Rezvani AR, Storer B, Maris M et al. Nonmyeloablative allogeneic hematopoietic cell transplantation in relapsed, refractory, and transformed indolent non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol*. 2008; 26: 211–217.
3. Majhail NS, Weisdorf DJ, Defor TE, Miller JS, McGlave PB, Slungaard A, et al. Long-term results of autologous stem cell transplantation for primary refractory or relapsed Hodgkin's lymphoma. *Biology of blood and marrow transplantation: journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation* 2006; 12: 1065-72.
4. European Group for blood and marrow transplantation (EBMT), Guidelines for haematopoietic stem cell transplantation , 2012, 10-19.
5. Gustavo Dufor, Mariela castiglioni, Carolina Pages, Trasplante de progenitores hematopoyéticos en pediatría 10 años de experiencia, *Anales de pediatría Uruguay*, 201,, 79(3), 201-209 0 ,
6. Enric Carreras, Moserrat Rovira, Carmen Martinez, Manual de trasplante hemopoyetico , 2010, 111-116
7. Gisselbrecht C, Glass B, et al. Salvage regimens with autologous transplantation for relapsed large B cell lymphoma in the rituximab era. *J Clin Oncol* 2010; 28:4184-4190.
8. Greb A, Bohlius J, Trelle S, Schiefer D, et al. High – dose chemotherapy with autologous stem cell transplantation in first line treatment of aggressive non – Hodgkin lymphoma (NHL) in adults. *Cochrane Database System Rev* 2008; 23, 1: CD004024

9. Hernandez – Ilizaliturri F, Czucman M. Therapeutic options in relapsed or refractory diffuse large B – cell lymphoma. *Oncology* 2009; 23 (6): 546 - 553
10. Kenkre V, Smith S. Management of relapsed diffuse large B – cell lymphoma. *Current Oncol Reports* 2008; 10: 393 - 403
11. trasplante de células madre sanguíneas y de medula ósea, Society leukemia & lymphoma, 2012
12. Appelbaum FR, Forman SJ, Negrin RS, Blume KG, eds. *Thomas' Hematopoietic Cell Transplantation*. 4th ed. Oxford, England: Blackwell Publishing Ltd; 2007.
13. Jagasia MH, Arora M, Flowers ME, et al. Risk factors for acute GvHD and survival after hematopoietic cell transplantation. *Blood*. 2011;119(1):296-307.
14. Lowsky R, Negrin RS. Principles of hematopoietic cell transplantation. En: Lichtman MA, Kipps TJ, Seligsohn U, Kaushansky K, Prchal JT, eds. *Williams Hematology*. 8th ed. Disponible en AccessMedicine. Consultado el 15 de diciembre de 2012.
15. Majhail NS, Rizzo JD, Lee SJ, et al. Recommended screening and preventive practices for long-term survivors after hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplantation*., 2012;47(3):337-341.