



FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
SECCIÓN DE POSGRADO

**FACTORES ASOCIADOS A FALLA DE INJERTO EN
RECEPTORES DE TRASPLANTE ALOGÉNICO EMPARENTADO
DE MÉDULA ÓSEA
INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS**

2005 - 2019

**PRESENTADA POR
EDER CHRISTIAN VERAMENDI CABANA**

**ASESOR
DRA. GEZEL RAQUEL VÁSQUEZ JIMÉNEZ**

**PROYECTO DE INVESTIGACIÓN
PARA OPTAR EL TÍTULO DE SEGUNDA ESPECIALIDAD EN ONCOLOGÍA
MÉDICA**

**LIMA – PERÚ
2019**



**Reconocimiento - No comercial - Compartir igual
CC BY-NC-SA**

El autor permite entremezclar, ajustar y construir a partir de esta obra con fines no comerciales, siempre y cuando se reconozca la autoría y las nuevas creaciones estén bajo una licencia con los mismos términos.

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>



FACULTAD DE MEDICINA HUMANA

UNIDAD DE POSGRADO

**FACTORES ASOCIADOS A FALLA DE INJERTO EN
RECEPTORES DE TRASPLANTE ALOGÉNICO EMPARENTADO
DE MÉDULA ÓSEA**

INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS

2005 - 2019

PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

PARA OPTAR

EL TÍTULO DE SEGUNDA ESPECIALIDAD EN ONCOLOGÍA MÉDICA

PRESENTADO POR

EDER CHRISTIAN VERAMENDI CABANA

ASESOR

DRA. GEZEL RAQUEL VÁSQUEZ JIMÉNEZ

LIMA, PERÚ

2019

ÍNDICE

	Págs.
Portada	i
Índice	ii
CAPÍTULO I: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	3
1.1 Descripción del problema	3
1.2 Formulación del problema	5
1.3 Objetivos	5
1.4 Justificación	5
1.5 Viabilidad y factibilidad	6
CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO	7
2.1 Antecedentes	7
2.2 Bases teóricas	9
2.3 Definición de términos básicos	14
CAPÍTULO III: HIPÓTESIS Y VARIABLES	16
3.1 Formulación de la hipótesis	16
3.2 Variables y su operacionalización	176
CAPÍTULO IV: METODOLOGÍA	18
4.1 Tipos y diseño	18
4.2 Diseño muestral	18
4.3 Técnicas y procedimiento de recolección de datos	19
4.4 Procesamiento y análisis de datos	19
4.5 Aspectos éticos	20
CRONOGRAMA	21
PRESUPUESTO	22
FUENTES DE INFORMACIÓN	23
ANEXOS	
1. Matriz de consistencia	
2. Instrumento de recolección de datos	

CAPÍTULO I: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

1.1 Descripción del problema

El trasplante alogénico de médula ósea, es uno de los procedimientos curativos más importantes en los pacientes con leucemia mielocítica aguda, a consecuencia de la inclusión del abordaje de acondicionamiento (1), y el impacto del injerto de células madres de un donante sano compatible (2). Esta situación, se basa a que de manera global, es decir, en todo el mundo, se han realizado aproximadamente más de un millón de trasplantes alogénicos, siendo la causa más frecuente las leucemias (82%) (3), y ello, se reverbera en los datos epidemiológicos otorgados por el *Center for International Blood and Marrow Transplant Research*, que reporta aproximadamente 3000 trasplantes alogénicos cada año a nivel mundial (1), y de tipo emparentado y con un sistema mayor de histocompatibilidad con el donante hermano ($\frac{1}{4}$ de los pacientes) (4,5).

En el caso específico de España, el trasplante alogénico de precursores hematopoyéticos, es considerado como uno de las dos opciones válidas para aquellos pacientes que tienen una urgencia médica debido a las inmunodeficiencias primarias, lo cual se evidencia en lo reportado por el “Registro del Grupo Español para Trasplante de Médula Ósea en Niños” (GETMON), en 2015, donde el 19% de los donantes fueron hermanos HLA-idénticos, siendo al fuente mayormente utilizada la médula ósea, cuya mortalidad a los 100 días luego del trasplante fue menor, y la supervivencia libre de enfermedad a los 10 años fue del 90% (6).

Mientras que en Colombia, el Instituto Nacional de Cancerología informó que la tasa de supervivencia para aquellos pacientes con leucemia mieloide aguda era del 22%, sugiriendo de esta manera mejorar las estrategias de tratamiento según el riesgo del paciente. A raíz de ello, en la actualidad la quimioterapia y el trasplante con progenitores hematopoyéticos son las dos únicas opciones de tratamiento, donde el éxito de cualquiera de las dos, se basará en el nivel de riesgo que presente el paciente, por ende el trasplante si bien tiene costos superiores, se considera como la única alternativa terapéutica para dichos pacientes (7).

A nivel nacional existe un grupo de pacientes en quienes es necesario la realización de este tipo de trasplante, ello debido a que es la única terapia curativa de las patologías de la médula ósea, pero cabe señalar que no todos los pacientes pueden acceder a este, debido a múltiples motivos, como la edad, condición clínica, disponibilidad de hermano totalmente histocompatible, antecedentes de patologías infecciosas, entre otros (8).

De manera específica, el Instituto Nacional de enfermedades Neoplásicas (INEN), recibe gran cantidad de pacientes (entre adultos, jóvenes y niños) diagnosticados con diversas patologías oncológicas, los cuales son posibles candidatos para el trasplante de células progenitoras hematopoyéticas. En abril de 2012 en esta institución se implementó el “Programa de Fortalecimiento de Trasplante de Médula Ósea y Progenitores Hematopoyéticos” y posteriormente en julio se implementó el Servicio de Protección al Inmunoneutropénico (SEPIN), donde según los datos epidemiológicos de dicha institución se puede evidenciar que entre el 2012 a setiembre de 2015, se han realizado 1977 pruebas de histocompatibilidad, donde se atendieron a 614 pacientes adultos, adolescentes y niños, además de 1363 donantes emparentados, siendo estos, hermanos de padre y madre del paciente. A inicios de 2016 el INEN ha logrado 73 trasplantes de células progenitoras hematopoyéticas, de los cuales 25 han sido trasplante alogénicos emparentados (9).

Sin embargo, a pesar de que esta terapia evidencia menores tasas de mortalidad, así como mejores resultados de sobrevida (93-94%), (5,10) la comunidad científica ha exteriorizado la persistencia en el desarrollo de la enfermedad de injerto contra el huésped y la presencia de fallos en el injerto (10). Este último, considerado una de las complicaciones más severas del trasplante de médula ósea (3.8 – 5.6%), a consecuencia de la mediación de los linfocitos T, las unidades celulares Natural Killers, anticuerpos del beneficiario y la acción de algunos organismos virales (11,12), donde agentes etiológicos, incrementan el riesgo de retrasplante haploidentico o de cordón y de mortalidad (40-50%) cohesionada a infección (11,13).

Por ello, la determinación de los factores asociados, se torna vital, ya que su constitución permitiría unificar a la población en riesgo y reducir las probabilidades de recurrencia y defunción. Entre las principales características y rasgos de exposición destacan: edad, género, diagnóstico, estado de la enfermedad (14,15), presencia de anticuerpos leucocitarios específicos del donante (16), niveles elevados de interferón inmunitario (17) y tratamiento previo al trasplante (18).

Sin embargo, estos factores se modifican en relación al escenario patológico y la distribución geográfica de cada país, por ello se torna imprescindible ejecutar una pesquisa que admita la exteriorización de la realidad empírica del territorio nacional y cada una de las particularidades o elementos de exposición que incrementen las probabilidades de fallo en el injerto.

1.2 Formulación del problema

¿Cuáles son los factores asociados a falla de injerto en receptores de trasplante alogénico emparentado de médula ósea en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas entre el 2005-2019?

1.3 Objetivos

Objetivo general

Determinar los factores asociados a falla de injerto en receptores de trasplante alogénico emparentado de médula ósea. Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas entre el 2005-2019.

Objetivos específicos

Determinar los factores epidemiológicos asociados a falla de injerto en receptores de trasplante alogénico emparentado de médula ósea.

Determinar los factores clínicos asociados a falla de injerto en receptores de trasplante alogénico emparentado de médula ósea.

1.4 Justificación

Este estudio será de gran utilidad para actualizar los conocimientos preexistentes en el personal médico sobre el trasplante alogénico emparentado de médula ósea;

adicionalmente, la determinación de los factores que se asocian a la falla de injerto en receptores de trasplante, les será beneficioso al momento de realizar sus atenciones médicas, puesto que podrán identificar los factores analizados e identificados y de esta poder disminuir la incidencia de la falla de injerto, lo cual será prometedor para los pacientes, ya que de esta manera sus probabilidades de recuperación incrementarían, mientras que disminuiría la incidencia de morbimortalidad.

Por otro lado, la ejecución de este estudio, podrá ser considerada como un gran aporte a la comunidad científica, tanto a nivel nacional como internacional, considerando la escasa cantidad de estudios ligados al presente tema, lo cual podría deberse a la poca casuística generando de esta manera un periodo de estudio considerablemente largo.

Finalmente, los resultados que se obtengan en esta investigación, servirán como base estadística y epidemiológica, para la elaboración de futuras investigaciones, especialmente a nivel local y nacional, lo que permitirá conocer y profundizar sobre la presencia o ausencia de posibles factores que se asocien con alguna complicación relacionada con el trasplante alogénico emparentado de médula ósea.

1.5 Viabilidad y factibilidad

El presente estudio de investigación será viable de realizar puesto que se solicitarán con antelación los permisos necesarios a las entidades correspondientes, para el desarrollo completo del estudio, los cuales serán necesarios para tener acceso a las fuentes de información, en este caso las historias clínicas de los pacientes que cumplan con los criterios de selección y poder analizar los datos a utilizar.

Por otro lado este estudio será factible de ejecutar, debido a que se contará con los recursos materiales (útiles de escritorio, impresiones, internet, etc.), recursos humanos (asesores, digitador, recolector de información, etc.) y recursos económicos (autofinanciado), necesarios para el desarrollo el estudio desde un inicio hasta su fin.

CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO

2.1 Antecedentes

Merli P et al., en 2019, publicaron la presente investigación cuyo objetivo fue determinar el papel del IFNy en la falla del injerto de pacientes sometidos a trasplante alogénico de células madres hematopoyéticas. Para lo cual entregaron metodología observacional y retrospectiva y trabajaron con 30 pacientes (15 casos y 15 controles). Entre los resultados obtuvieron que el fallo del injerto, en aquellos pacientes que reportaron niveles séricos superiores de IFNy (8859 +/- 7502 vs 0 pg/ml; p valor: 0.03) y CXCL9 (quimiocina inducida por IFNy / 1514.0 +/- 773 vs 233.6 +/- 50.1 pg/ml; p valor: 0.0006). Finalmente, concluyeron, que ambos biomarcadores predijeron la falla del injerto (17).

Sartori L et al., en 2018, publicaron una investigación con el objeto de determinar los resultados del trasplante alogénico de medula ósea. Fue un estudio observacional, descriptivo y retrospectivo que trabajó con 25 pacientes. Los resultados mostraron fallas de injerto en 4 pacientes (16%); entre los cuales se reportó la presencia de enfermedades inmunodeficientes (talasemia mayor y mucopolisacaridosis), trasplantes de donantes no relacionados y acondicionamientos meloablativos. Así mismo, se evidencio la presencia de enfermedad injerto contra el huésped (44%) y una tasa de muerte de 36%. Finalmente, se concluyó que el trasplante alogénico de medula ósea fue una opción viable en los pacientes pediátricos con enfermedades no malignas (18).

Cluzeau T, en 2016, publicó su estudio con la finalidad de determinar los factores de riesgo y resultados del fracaso del injerto. Fue un estudio de cohorte retrospectivo que trabajó con 2716 pacientes. Los resultados mostraron según el análisis univariado entre los principales factores de riesgo asociados: tipo de enfermedad (p: 0.04) y estado de la enfermedad maligna antes del injerto (p<0.0001); este último fue el único que preservó su significancia ante el análisis multivariado. Finalmente, se concluyó que el estado de la enfermedad maligna fue un factor de riesgo asociado al fallo del injerto (15).

Ying C et al., en 2015, publicaron un artículo con el propósito de determinar la asociación entre los anticuerpos antígenos leucocitarios de los donantes (DSA) y la falla primaria del injerto. Fue un estudio observacional y prospectivo que trabajó con 345 pacientes. Los resultados mostraron una incidencia de falla primaria del injerto de 6.4 +/- 1.3%, que incluyó 3,0.9 +/- 0.5% casos de rechazo primario del injerto (GR) y 19,5.5 +/- 1.2% de función primaria pobre del injerto (PGF). Así mismo, se evidenció un nivel de significancia inferior a 0.05 entre el fallo del injerto y los DSA, que incluyó una correlación estadísticamente significativa entre el GR y edad, estado de la enfermedad, relación donante - receptor, anticuerpos anti-HLA y DSA; mientras que la PGF solo se asoció a los anticuerpos antígenos leucocitarios de los donantes. Finalmente, se concluyó que existió asociación estadísticamente significativa entre las variables de estudio (16).

Olsson R et al., en 2015, publicaron un estudio para determinar los resultados clínicos y factores asociados de la falla primaria del injerto. Fue un estudio observacional y retrospectivo que trabajó con 1278 pacientes. Los resultados mostraron entre los principales factores de riesgo: Falta de coincidencia de género femenino a masculino (OR:1.28 p:0.001), puntuación de Karnofsky/Lansky menor a 90% (OR:1.18 p:0.042), presencia de esplenomegalia (OR:3.92 p<0.05), leucemia linfocítica crónica (OR:1.57 p:0.003), leucemia mielogénica crónica (OR:1.88 p<0.001), empleo de busulfán/ciclofosfamida (OR:1.35 p:0.002) y donantes no relacionados bien emparejados (OR:1.38 p<0.001). Finalmente, se concluyó que el fallo del injerto se asoció a factores relacionados con el paciente, la enfermedad y el trasplante (14).

Ciurea S et al., en 2015, publicaron un estudio con el objeto de determinar si la presencia de anticuerpos anti-HLA específicos del donante (DSA) estuvieron asociados al rechazo del injerto. Fue un estudio observacional y transversal que trabajó con 22 pacientes. Los resultados mostraron entre los principales factores asociados: C1q (p: 0.003) y niveles de DSA en el trasplante (> 500 MFI p: 0.039). Finalmente, se concluyó que los niveles altos de DSA y sus subsecuentes anticuerpos anexados al complemento evidenciaron un riesgo superior de falla primaria en el injerto (19).

Marsh J et al., en 2014, publicaron un artículo con la finalidad de comparar los resultados del empleo de regímenes de acondicionamiento cimentados en alemtuzumab (A) y antitimocitos globulina (ATG) en pacientes con anemia aplásica severa sometidos a trasplante de células madre hematopoyéticas. Fue un estudio observacional y retrospectivo que trabajó con 155 pacientes (A:100 y ATG:55). Los resultados mostraron en los pacientes del grupo A y ATG: falla de injerto primario y secundario en el 9% y 11% de los casos (p: 0.778), destacando a la edad adulta como uno de sus factores de riesgo y por ende a la edad inferior a 18 años como un factor que elude el fracaso (HR: 12.63 p: 0.018). Además, a los 5 años se evidenció una tasa de supervivencia de 90% y 79% respectivamente (p: 0.11), que permitió inferir la eficacia del trasplante de células madres hematopoyéticas y el subsecuente acondicionamiento en pacientes con anemia aplásica severa (20).

2.2 Bases teóricas

Trasplante de médula ósea alogénico

Esta conceptualizado como un proceso médico terapéutico que pretende reemplazar el tejido esponjoso deteriorado, exiguo o neoplásico; por medio de un donante saludable compatible y a través de la administración de quimioterapias y atenuación o anulación de la respuesta inmunológica (5,21).

En este tipo de trasplante, las unidades celulares son adquiridas de otras personas, recuperando la hematopoyesis e intercambiando el sistema inmune deficiente en vigilancia antitumoral, por un mecanismo impoluto de otro individuo, que permita atenuar la neoplasia residual (5).

Entre los donantes del trasplante alogénico destacan: (5).

Donante emparentado

Hace referencia a un donador con relaciones de parentesco, que posiciona a los hermanos, como el donante ideal, por sus bajas tasas de deceso y curvas de supervivencia (5).

Donante no emparentado

También denominado donador voluntario o ajeno en parentesco al receptor. Estos, usualmente se encuentran dispuestos en centros de donación que recaudan unidades celulares precursoras hematopoyéticas, que en razón a los exámenes de compatibilidad son expedidos y transfundidos en fresco a los pacientes (5).

Donante de sangre de cordón umbilical: Adquisición de sangre residual del cordón umbilical posterior al parto, para proceder al estudio de histocompatibilidad y su subsecuente congelación.

Donante haploidéntico: Hace referencia al donador que forma parte de la familia y con el que se comparte un haplotipo (5).

Indicaciones

La indicación del trasplante alogénico de médula ósea se discrimina en razón de la edad:

Menores de 18 años

En este tipo de pacientes se encuentra indicado el trasplante de células hematopoyéticas en los casos de leucemia mieloide aguda (primera remisión completa (CR1) de riesgo intermedio, alto y CR2+), leucemia linfoblástica aguda (CR1 de moderado y alto riesgo, CR2, CR3+ y no en remisión), leucemia mieloide crónica, síndromes mielodisplásicos, linfoma no Hodgkin de células T (CR1 de alto riesgo, CR2, CR3+ y no en remisión), linfoma linfoblástico de células B no Hodgkin, linfoma de Burkitt, linfoma de Hodgkin, linfoma anaplásico de células grandes, tumores sólidos y patologías no malignas (22).

Mayores de 18 años

Indicado en presencia de leucemia mieloide aguda (CR1 de moderado y alto riesgo, CR2, CR3+ y no en remisión), leucemia aguda de promielocitos (CR2 en remisión y no remisión molecular, CR3+, no en remisión y recaída después de un autotrasplante), leucemia linfoblástica aguda (CR1 de moderado y alto riesgo, CR2, CR3+ y no en remisión), leucemia mieloide crónica, síndromes mielodisplásicos, AML/MDS cohesionados a la terapia, mielofibrosis y patologías mieloproliferativas, trastorno de células plasmáticas, linfoma de Hodgkin, linfoma difuso B de células grandes, linfoma folicular, linfoma de células del manto, linfoma de células T, linfoma linfoplasmacítico, linfoma de burkitt, linfoma cutáneo de células T, leucemia linfocítica crónica, tumores sólidos y patologías no malignas (22).

Fases del trasplante

Fase de acondicionamiento

Etapa en la cual se prepara al paciente para el trasplante, con el objeto de eliminar la enfermedad, instituir un lugar para que las unidades celulares madres del donador se injerten e inmunosuprimir para reducir el peligro de fallo de injerto (23).

Este tipo de abordaje inmiscuye combinaciones de quimioterapia, inmunoterapia y radioterapia, empleando diversos regímenes, con el objeto de eludir la recidiva, el rechazo y el deceso del paciente (23).

Extracción de los progenitores hematopoyéticos: Hace referencia a la recolección de unidades celulares, usualmente por citoferesis, para ser criopreservadas en nitrógeno líquido o infundirlas en fresco post acondicionamiento (24,25).

Infusión del injerto: Ejecutado por vía intravenosa y por medio de una línea central estable; su infusión debe realizarse “en fresco” o inmediatamente después de la descongelación, para evitar la muerte de los progenitores celulares (23).

Recuperación hematológica e inmunitaria: Hace referencia a la restitución de la inmunidad innata (primeros meses), celular y humoral (1-2 años) (26,27).

Complicaciones

Fallo del injerto

Injerto: Posterior al trasplante, el injerto esta conceptualizado como: la cantidad absoluta de neutrófilos superior a 500 unidades celulares por litro ($>0.5 \times 10^9/L$) durante el primer de 3 días sucesivos, con un restablecimiento plaquetario de más de 20 000 unidades celulares por litro ($>20 \times 10^9/L$) en el primer de 7 días sucesivos sin el empleo de soporte de transfusión (12).

Fallo propiamente dicho

Complicación severa, (28) particularizada por la presencia de neutropenia ($<0.5 \times 10^9/L$) y preservada sin prendimiento preliminar del donador al día + 28 del trasplante de células madres hematopoyéticas. (13,29)

Habitualmente, se clasifica en dos

Falla primaria: Hace referencia a la falta o desaparición del injerto inicial de unidades celulares del donador y al rango absoluto de neutrófilos normales en sangre periférica inferior a $0.5 \times 10^9/L$ al día + 28 y posterior al trasplante alogénico de células madres hematopoyéticas en ausencia de recidivas (12,30).

Falla secundaria

Particularizado por la pérdida de unidades celulares del donador, posterior al injerto inicial y con un rango absoluto de neutrófilos normales recurrente e inferior a $0.5 \times 10^9/L$ (12,30).

Patogenia

La falla del injerto, emerge como resultado de la respuesta inmune del beneficiario a las unidades celulares inmunohematopoyéticas del donante, intercedidas por la inmunidad residual del huésped que se mantiene después del acondicionamiento (12).

Este escenario de rechazo, es mediado por las células T del donador, especialmente en contextos, en donde los antígenos leucocitarios humanos no

sean compatibles; no obstante, las unidades citotóxicas de las células T reportan un efecto positivo sobre las células madre hematopoyéticas y su ausencia se cohesiona a la presencia de fallo (12).

En caso de los donantes compatibles, el rechazo puede emerger a consecuencia de la identificación de antígenos de histocompatibilidad menor en unidades celulares de un donador y en linfocitos T inmunocompetentes del receptor (12).

Por otro lado, las células Natural Killer, también desempeñan un rol fundamental en la patogénesis del fallo del injerto, especialmente en contextos de incompatibilidad de antígenos leucocitarios humanos (12).

Finalmente, es necesario precisar que la presencia de anticuerpos anti HLA de un donante específico, incrementa entre 2-10 veces más las probabilidades de desarrollar fallo o rechazo durante el trasplante alogénico de medula ósea, usualmente por incompatibilidad de antígenos leucocitarios humanos y a consecuencia de transfusiones preliminares. Esta probabilidad de riesgo es independiente a las unidades celulares madres o al proceso de acondicionamiento, e incluyen a los complementos dependientes de anticuerpos (C1q) como factores de riesgo de fallo en el injerto. (12)

Factores asociados

Edad

Según, Marsh et al., la edad adulta es un factor asociado a fallo del injerto, ya que la edad inferior a 18 años exterioriza un HR de 12.63 y un nivel de significancia de 0.018 (20).

Disparidad en antígenos leucocitarios humanos

Considerado un factor asociado, a consecuencia de los desequilibrios en los antígenos leucocitarios humanos de clase I; especialmente cuando el donador es el hermano y en injertos no relacionados (29).

Niveles de interferón e inmunitario

Según Merli et al., los niveles elevados de interferón Y inmunitario y la presencia de la quimicocina CXCL9 inducida por el interferón son factores asociados a falla del injerto ($p < 0.05$) (17).

Diagnóstico

La enfermedad preliminar y su respectivo estado de severidad, se posicionan como predictores de riesgo, a consecuencia del nivel de intensidad quimioterapéutica que necesitan antes del trasplante (29).

Tratamiento

Según Olsson et al., el empleo de busulfan/ciclofosfamida incrementa en 1.35 veces más las probabilidades de fallo del injerto ($p: 0.002$) (14).

Fuente del injerto

Hace referencia al tipo de implante colocado y posiciona al injerto de medula ósea y su subsecuente empleo de nichos libres como un factor de riesgo con tres veces más probabilidades de presentar fallo o rechazo (29).

Manipulación del injerto

Considerada un factor asociado, a consecuencia del agotamiento de las células T en el injerto, que a corta data suscitarán el fallo del implante (29).

Tratamiento

Entre sus opciones terapéuticas destacan: modificaciones en la supresión inmunológica (suprimir fármacos inmunosupresores), infusión de linfocitos donantes, estimulación de células madres del donador sin quimioterapia preliminar e infusión de copias de seguridad autólogas (29).

2.3 Definición de términos básicos

Trasplante alogénico: Procedimiento que emplea los progenitores de un donante saludable compatible (5).

Médula ósea: Porción ósea suave que alberga una pequeña cuantía de células madres sanguíneas, maduras, adiposas y tejidos que contribuyen con el desarrollo de las unidades celulares (31).

Donador emparentado: Donante con relaciones de parentesco (32).

Falla de injerto: Complicación particularizada por una neutropenia profunda, que se preserva sin prendimiento preliminar del donante al día 28 del trasplante o tras la supresión del mismo (13).

CAPÍTULO III: HIPÓTESIS Y VARIABLES

3.1 Formulación de la hipótesis

Hipótesis general

Existen factores asociados a falla de injerto en receptores de trasplante alogénico emparentado de medula ósea en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas entre el 2005 al 2019.

Hipótesis específicas

Existen factores epidemiológicas asociados a falla de injerto en receptores de trasplante alogénico emparentado de medula ósea en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas entre el 2005 al 2019.

Existen factores clínicos asociados a falla de injerto en receptores de trasplante alogénico emparentado de medula ósea en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas entre el 2005 al 2019

3.2 Variables y su operacionalización

Variable		Definición	Tipo por su naturaleza	Escala de medición	Categorías y valores	Medio de verificación	
Independiente	Factores epidemiológicos	Edad	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta el momento del trasplante alogénico emparentado de medula ósea.	Cualitativa	Nominal	<20 años 20-40 años > 40 años	Ficha de recolección
		Sexo	Condición biológica que diferencia a los pacientes varones de las mujeres.	Cualitativa	Ordinal	Masculino Femenino	
		Comorbilidades	Diagnóstico previo al trasplante alogénico emparentado de medula ósea	Cualitativa	Nominal	Sí No	
		Relación con el donador	Relación de parentesco u otros entre el receptor de trasplante alogénico emparentado de medula ósea con el donador.	Cualitativa	Nominal	Padre/Madre – hijo Hermano – hermano Hijo – Padre/ Madre Otro	
	Factores clínicos	Diagnóstico	Diagnóstico pre trasplante alogénico emparentado de medula ósea.	Cualitativa	Nominal	Enfermedad neoplásica Enfermedad hematológica adquirida	Ficha de recolección
		Tratamiento previo al trasplante	Tipo de tratamiento previo al trasplante alogénico emparentado de medula ósea	Cualitativa	Nominal	Quimioterapia Inmunoterapia	
		Estado de la enfermedad	Severidad de la enfermedad diagnóstica	Cualitativa	Ordinal	Temprano Intermedio Avanzado	
		Incompatibilidades ABO	Incompatibilidad según tipo sanguíneo entre el donador y el receptor.	Cualitativa	Ordinal	Emparejado Mayor desajuste Menor desajuste Desconocido	
		Empleo de busulfan/ciclofosfamida	Combinación farmacológica previo al trasplante alogénico emparentado de medula ósea.	Cualitativa	Nominal	Sí No	Ficha de recolección
		Estado de HLA	Estado de antígenos leucocitarios humanos.	Cualitativa	Nominal	Relacionados No relacionados	
Dosis total de células nucleadas		Recuento de células nucleadas en la médula ósea.	Cualitativa	Nominal	> 2.4 (10 ⁸ /kg) ≤2.4 (10 ⁸ /kg)		
Manipulación de injerto		Agotamiento de las células T (TCD) del injerto.	Cualitativa	Nominal	Sí No		
Dependiente Falla injerto		Complicación desfavorable post trasplante alogénico emparentado de medula ósea.	Cualitativa	Nominal	Presente Ausente		

CAPÍTULO IV: METODOLOGÍA

4.1 Tipos y diseño

Según intervención del investigador: Observacional

Según el alcance: Descriptivo.

Según el número de mediciones de las variables de estudio: Transversal.

Según el momento de la recolección de datos: Retrospectiva.

4.2 Diseño muestral

Población universo

Pacientes atendidos en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas, durante el periodo de enero del 2005 a diciembre del 2019.

Población de estudio

Pacientes adultos receptores de trasplante alogénico emparentado de medula ósea atendidos en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas durante el periodo de enero de 2005 a diciembre del 2019.

Tamaño de muestra

Debido a que la población es de fácil acceso se consideran a la totalidad de los pacientes adultos receptores de trasplante alogénico emparentado de medula ósea.

Muestreo o selección de la muestra

El tipo de muestreo será no probabilístico, debido a que se considerará a toda la población de estudio.

Criterios de selección

Criterios de inclusión

Pacientes mayores de 15 años de edad de ambos sexos.

Pacientes receptores de trasplante alogénico emparentado de médula ósea.

Pacientes con diagnóstico de leucemia mieloide crónica confirmada.

Pacientes con enfermedades hematológicas de estirpe no neoplásica (anemia aplásica y hemoglobinuria paroxística nocturna).

Pacientes que si presentaron falla de injerto.

Pacientes con información completa en sus historias clínicas.

Criterios de exclusión

Pacientes que se negaron al tratamiento de trasplante.

Pacientes que dejaron de asistir a sus controles.

4.3 Técnicas y procedimiento de recolección de datos

Se solicitarán los permisos de elaboración y ejecución a la Universidad San Martín de Porres y al Director del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas.

Dichos permisos serán socializados con el jefe del área de archivo para tener acceso a las historias clínicas de los pacientes que cumplan con los criterios de inclusión y de exclusión, anteriormente mencionados.

A esta técnica de recolección se le conoce como técnica documental, puesto que la información será obtenida de las fuentes secundarias (historias clínicas).

Los datos a analizar serán colocados en el instrumento elaborado por el investigador, el cual será la ficha de recolección, y tendrá las siguientes secciones: Factores epidemiológicos: se considerarán edad, sexo, comorbilidades, relación con el donador (14,16).

Factores clínicos: (Diagnóstico, tratamiento previo al trasplante, estado de enfermedad, incompatibilidad ABO, empleo de busulfan/ciclofosfamida, estado de HLA, Dosis total de células nucleadas en médula ósea y manipulación del injerto (14,29).

Falla injerto: Presente/ Ausente.

Esta ficha pasará por una validación de contenido por juicio de expertos. (Ver anexos).

4.4 Procesamiento y análisis de datos

Se elaborará una base de datos en el programa SPSS versión 25, la cual pasará por un proceso de control de calidad para el posterior análisis estadístico correspondiente.

Análisis descriptivo

Para la descripción de las variables cualitativas se realizarán cálculos de frecuencias absolutas y para las cuantitativas se calcularán medidas de tendencia centra y dispersión.

Análisis inferencial

Para determinar los factores asociados a falla de injerto en pacientes receptores de trasplante alogénico emparentado de medula ósea se usará la prueba estadística Chi Cuadrado para aquellas variables cualitativas, se considerará con un nivel de significancia del 5%, es decir un $p < 0.05$ será considerado significativo.

Presentación de resultados

Los resultados serán presentados en tablas simples y dobles, además de gráficos estadísticos elaborados en Microsoft Excel 2013.

4.5 Aspectos éticos

El presente proyecto ha sido revisado por el Comité de Ética de la Universidad de San Martín de Porres. El consentimiento informado no aplica para este estudio debido a que no se tendrá contacto directo con las gestantes, sino que la información se obtendrá de las historias clínicas. Además, se mantendrá en confidencialidad la anonimidad de los pacientes, para ello las fichas serán codificadas.

CRONOGRAMA

ACTIVIDAD	2020 - 2021					
	Ago	Sep	Oct	Nov	Dic	Ene
1. Búsqueda bibliográfica	X					
2. Elaboración de proyecto	X					
3. Presentación para su aprobación	X	X				
4. Correcciones de proyecto		X	X			
5. Recolección de datos		X	X	X		
6. Análisis y discusión					X	
7. Elaboración de conclusiones					X	
8. Elaboración de informe					X	
9. Publicación-sustentación						X

PRESUPUESTO

Concepto	Monto estimado (soles)
Material de escritorio	450.00
Adquisición de software	900.00
Internet	250.00
Impresiones	450.00
Logística	350.00
Traslados	1000.00
TOTAL	3400.00

FUENTES DE INFORMACIÓN

1. Flores J, Zambrano M, Vega D, Tovar K, Gutierrez C, Gomez D. Papel del trasplante de células progenitoras hematopoyéticas en la leucemia mieloide aguda. Rev Hematol Mex; 18(4): 177-186 [Internet] 2017. Extraído el 7 de agosto de 2020. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/hematologia/re-2017/re174e.pdf>.
2. Lambis L. Revisión literaria sobre trasplante de células madre hematopoyéticas, opciones para mejorar la asimilación y su impacto en la supervivencia de los pacientes. Arch Med.; 19(2): 407-419 [Internet] 2019. Extraído el 7 de agosto de 2020. Disponible en: <https://www.redalyc.org/jatsRepo/2738/273860963021/html/index.html>.
3. Hernández C, Carnot J, Muñío J, Cepero K, Pardo I. El trasplante alogénico haploidéntico: un traje hecho a la medida de nuestras condiciones y necesidades. Revista Cubana de Medicina; 56(1): 69-74 [Internet] 2017. Extraído el 24 de agosto de 2020. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/revcubmed/cm-2017/cm171g.pdf>.
4. Blood & Marrow Transplant Information Network. BMT. [Online]; 2020. Citado el 7 de agosto de 2020. Disponible en "<https://www.bmtinfonet.org/es/transplant-article/donantes-emparentados>
5. Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas. Guía de práctica clínica de trasplante de precursores hematopoyéticos. Perú: Ministerio de Salud, Dirección de Medicina- Departamento de oncología pediátrica [Internet] 2016. Extraído el 24 de agosto de 2020. Disponible en: http://www.inen.sld.pe/portal/documentos/pdf/normas_legales/NUEVA_Resoluciones_Jefaturales/2016/RJ%20022-20160121.pdf.
6. Hladun R, Badell I, González M, Martínez A, Sánchez J, Olivé M, et al. Análisis de la supervivencia de los niños con inmunodeficiencias primarias que han recibido un trasplante de progenitores hematopoyéticos en España. Un Pediatra (Barc). 82(2): 62-67 [Internet] 2015. Extraído el 24 de agosto de 2020. Disponible en:

<https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S1695403314002203?token=52E7141318391D1019A3CA52151C50FE2886286D40BBA76F964537849C9BFFA8A46583C74F7732A89D39546FBAC317FC>.

7. García M, Chicaíza L, Quitián H, Linares A, Ramírez O. Costo-efectividad de los tratamiento de consolidación para la leucemia mieloide aguda en niños en riesgo alto en el sistema de salud colombiano. *Biomédica*; 35(4): 549-556 [Internet] 2015. Extraído el 24 de agosto de 2020. Disponible en: <https://www.redalyc.org/pdf/843/84342791013.pdf>.
8. Carrasco A, Castillo J. Inmunología en el trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos. *Acta Med Per*; 31(1): 37-43 [Internet] 2014. Extraído el 8 de agosto de 2020. Disponible en: http://200.48.13.40/bitstream/CMP/9/1/acta_medica_peruana_31_1_enero_marzo_2014.pdf#page=39.
9. Regalado R, Villena M, Quintana S, Mas L, Gómez H, Vidaurre T. Implementación del Programa de Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas. *Boletín Científico Del INEN*; 30(1): 98-101 [Internet] 2016. Extraído el 24 de agosto de 2020. Disponible en: <http://repositorio.inen.pe/bitstream/INEN/230/1/BOL%20%20INEN%2030%20%2801%29%20P%2098%202016.pdf>.
10. García M, Cela E, Garrido C, Bardon E, Aguado A, Pascual C, et al. Trasplante de médula ósea en pacientes con anemia falciforme. Experiencia en un centro. *Anales de Pediatría*; 86(3): 142-150 [Internet] 2017. Extraído el 24 de agosto de 2020. Disponible en: <https://www.analesdepediatria.org/es-pdf-S1695403316301527>.
11. Hospital Italiano de Buenos Aires. Manual de trasplante de medula ósea pediátrico. Argentina:, Unidad de trasplante- Equipo de trasplante de médula ósea. [Internet] 2015. Extraído el 24 de agosto de 2020. Disponible en: https://www1.hospitalitaliano.org.ar/multimedia/archivos/noticias_archivos/111/PO_MT/111_MedulaPed.pdf.

12. Ozdemir Z, Bozdog S. Graft failure after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Transfusion and Apheresis Science*; 57(2): 1-5 [Internet] 2018. Extraído el 7 de agosto de 2020. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2344125/>.
13. Solano C, Vásquez L, Sanz J, García I, Sánchez I, Salamero O, et al. Diagnóstico y tratamiento de las insuficiencias medulares. España: Grupo Español de Trasplante Hematopoyético y Terapia Celular, Secretaría Científica del GETH; [Internet] 2019. Extraído el 7 de agosto de 2020. Disponible en: <https://www.redaccionmedica.com/secciones/hematologia-y-hemoterapia/publican-una-guia-que-aborda-el-tratamiento-de-las-insuficiencias-medulares-4701>.
14. Olsson R, Logan B, Chaudhury S, Zhu X, Akpek G, Bredeson C, et al. Primary graft failure after myeloablative allogeneic hematopoietic cell transplantation for hematologic malignancies. *Leukemia*; 29: 1754-1762 [Internet] 2015. Extraído el 7 de agosto de 2020. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25772027/>.
15. Cluzeau T, Lambert J, Raus N, Dessaux K, Absi L, Delbos F, et al. Risk factors and outcome of graft failure after HLA matched and mismatched unrelated donor hematopoietic stem cell transplantation: a study on behalf of SFGM-TC and SFHI. *Bone Marrow Transplantation*; 51: 687-691 [Internet] 2016. Extraído el 7 de agosto de 2020. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26855158/>.
16. Ying-Jun C, Xiang-Yu Z, Lan-Ping X, Xiao-Hui Z, Yu W, Wei H, et al. Donor-specific anti-human leukocyte antigen antibodies were associated with primary graft failure after unmanipulated haploidentical blood and marrow transplantation: a prospective study with randomly assigned training and validation sets. *Journal of Hematology & Oncology Journal of Hematology*; 84: 1-10 [Internet] 2015. Extraído el 7 de agosto de 2020. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s13045-015-0182-9>.
17. Merli P, Caruana I, De Vito R, Strocchio L, Weber G, Del Bufalo F, et al. Role of IFN γ in immune-mediated graft failure occurring after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Haematologica: Journal of the*

- Ferrata Storti Foundation.; 104: 1-53 [Internet] 2019. Extraído el 7 de agosto de 2020. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30792213/>.
18. Sartori L, García J, Berretta A, Hollman C, García P, García M. Trasplante alogénico de médula ósea en pacientes pediátricos con enfermedades no malignas. *Experiencia Médica*; 36(2): 38-41 [Internet] 2018. Extraído el 7 de agosto de 2020. Disponible en: <https://www.experienciamedicahp.com.ar/2018/2/36/trasplante-alogenico-de-medula-osea-en-pacientes-pediatricos-con-enfermedades-no-malignas-.html>.
 19. Ciurea S, Thall P, Milton D, Barnes T, Kongtim P, Carmazzi Y, et al. Complement-binding donor-specific anti-HLA antibodies and risk of primary graft failure in hematopoietic stem cell transplantation. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*; 21(8): 1392-1398 [Internet] 2015. Extraído el 7 de agosto de 2020. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25985919/>.
 20. Marsh J, Pearce R, Koh M, Lim Z, Pagliuca U, Mufti G, et al. Retrospective study of alemtuzumab vs ATG-based conditioning without irradiation for unrelated and matched sibling donor transplants in acquired severe aplastic anemia: a study from the British Society for Blood and Marrow Transplantation. *Bone Marrow Transplantation*; 49: 42-48 [Internet] 2014. Extraído el 7 de agosto de 2020. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23912664/>.
 21. Stanford Health Care. Allogeneic blood and marrow transplant. Patient Handbook. Estados Unidos.; Stanford Medicine. [Internet] 2018. Extraído el 7 de agosto de 2020. Disponible en: <https://stanfordhealthcare.org/medical-treatments/a/allogeneic-transplant/about-this-treatment/overview.html>.
 22. Majhail N, Farnia S, Carpenter P, Champlin R, Crawford S, Marks D, et al. Indications for autologous and allogeneic hematopoietic cell transplantation: Guidelines from the American Society for Blood and Marrow Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*; 21(11): 1863-1869

- [Internet] 2016. Extraído el 7 de agosto de 2020. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26256941/>.
23. Zulu S, Kenyon M. Principles of Conditioning Therapy and Cell Infusion. In Kenyon M, Babic A, editors. The European Blood and Marrow Transplantation Textbook for Nurses: Under the Auspices of EBMT. España: Springer. 89-96 [Internet] 2018. Extraído el 7 de agosto de 2020.
 24. Sastre A. Trasplante de progenitores hematopoyéticos. *An Pediatr Contin*; 4(2): 103-110 [Internet] 2006. Extraído el 7 de agosto de 2020. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1137-66272006000400013.
 25. Vaidya A, Kale V. Hematopoietic stem cells, their niche, and the concept of co-culture systems: A critical review. *Journal of Stem Cells*; 10(1): 13-31 [Internet] 2015. Extraído el 7 de agosto de 2020. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26665935/>.
 26. Brink M, Velardi E, Perales M. Immune reconstitution following stem cell transplantation. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*; (1): 215-219 [Internet] 2015. Extraído el 7 de agosto de 2020. Disponible en: <https://ashpublications.org/hematology/article/2015/1/215/20535/Immune-reconstitution-following-stem-cell>.
 27. Ogonek J, Kralj M, Ghimire S, Reddy P, Holler E, Greinix H, et al. Immune Reconstitution after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Front Immunol*; (7): 507 [Internet] 2016. Extraído el 7 de agosto de 2020. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27909435/>.
 28. Tsai S, Liu H, Shore T, Fan Y, Bishop M, Cushing M, et al. Frequency and risk factors associated with cord graft failure after transplant with single-unit umbilical cord cells supplemented by haploidentical cells with reduced-intensity conditioning. *Clinical Research: Alternative Donors*; 22(6): 1065-1072 [Internet] 2016. Extraído el 7 de agosto de 2020. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1083879116001154>.
 29. Hutt D. Engraftment, Graft Failure, and Rejection. In Kenyon M, Babic A, editors. The European Blood and Marrow Transplantation Textbook for

Nurses. Reino Unido: Springer; 259-270 [Internet] 2018. Extraído el 7 de agosto de 2020.

30. Atilla P, Atilla E, Toprak S, Demirer T. Non-infectious early complications of allogeneic stem cell transplantations. *International Journal of Hematology and Oncology*; 26(4): 239-250 [Internet] 2016. Extraído el 7 de agosto de 2020. Disponible en: http://www.uhod.org/pdf/PDF_721.pdf.
31. American Cancer Society. American Cancer Society. [Online]; 2020. Citado el 7 de agosto de 2020. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/cancer/leucemia-mieloide-cronica/acerca/huesos-y-sangre-normales.html>
32. Real Academia de la Lengua Española. DLE. [Online]; 2020. Citado el 7 de agosto de 2020. Disponible en: <https://dle.rae.es/emparentar>
33. Organización Mundial de la Salud. WHO. [Online]; 2020. Citado el 7 de agosto de 2020. Disponible en: https://www.who.int/topics/risk_factors/es/#:~:text=Un%20factor%20de%20riesgo%20es,sufrir%20una%20enfermedad%20o%20lesi%C3%B3n.

ANEXOS

1. Matriz de consistencia

Título	Pregunta de investigación	Objetivos	Hipótesis	Tipo y diseño de estudio	Población de estudio y procesamiento	Instrumento de recolección
Factores asociados a falla de injerto en receptores de trasplante alogénico emparentado de medula ósea. Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas, 2005-2019	¿Cuáles son los factores asociados a falla de injerto en receptores de trasplante alogénico emparentado de medula ósea en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas, 2005-2019?	<p>Objetivo general Determinar los factores asociados a falla de injerto en receptores de trasplante alogénico emparentado de medula ósea. Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas, 2005-2019.</p> <p>Objetivos específicos Determinar los factores epidemiológicos asociados a falla de injerto en receptores de trasplante alogénico emparentado de medula ósea. Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas, 2005-2019.</p> <p>Determinar los factores clínicos asociados a falla de injerto en pacientes receptores de trasplante alogénico emparentado de medula ósea. Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas, 2005-2019.</p>	<p>Hi: Existen factores asociados a falla de injerto en receptores de trasplante alogénico emparentado de medula ósea en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas, 2005-2019.</p> <p>Ho: No existen factores asociados a falla de injerto en receptores de trasplante alogénico emparentado de medula ósea en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas, 2005-2019.</p>	Observacional, descriptivo, retrospectivo y transversal.	Pacientes adultos receptores de trasplante alogénico emparentado de medula ósea durante el periodo de enero del 2005 a diciembre del 2019.	Historia clínica

