

## El género como factor pronóstico de supervivencia postrasplante de células hematopoyéticas totipotenciales autólogas o alogénicas: experiencia de una sola institución

Gabriela Zamora-Ortiz,<sup>1,2</sup> Roberto Morales-Flóres,<sup>1</sup> Sara Velázquez-Sánchez-de-Cima,<sup>2,3</sup> A García-Villaseñor,<sup>1</sup> Guillermo José Ruiz-Argüelles<sup>2</sup>

### RESUMEN

**Antecedentes:** en el pronóstico de los pacientes a quienes se trasplantan células hematopoyéticas influyen diversas variables, aunque con discrepancias en los resultados de diferentes estudios que incluyen al género como factor pronóstico.

**Objetivo:** determinar la influencia del género como factor pronóstico en la supervivencia postrasplante de células hematopoyéticas.

**Material y métodos:** se analizaron, retrospectivamente, 285 pacientes postrasplantados de células hematopoyéticas entre enero de 1993 y septiembre 2012 en la Clínica Ruiz de Puebla.

**Resultados:** se efectuaron 155 trasplantes de células hematopoyéticas alogénicas; 40% de los pacientes eran mujeres. Los diagnósticos fueron: leucemia aguda mieloblástica (25%), leucemia aguda linfoblástica (23%), leucemia granulocítica crónica (19%). La supervivencia fue de 38% a 131 meses en mujeres y de 35% a 155 meses en hombre. Se realizaron 130 trasplantes de células hematopoyéticas autólogas (48% eran mujeres) a 38% de pacientes con diagnóstico de mieloma múltiple, 17% con leucemia aguda linfoblástica y a 15% con leucemia aguda mieloblástica. La supervivencia fue de 58% a 214 meses en las mujeres y de 65% a 229 meses en los hombres. Se realizó regresión lineal mediante el análisis de la relación de la supervivencia con otras variables: género, edad, índice de masa corporal y padecimiento de base, se obtuvo una  $R^2$  de 0.0335, y prueba de medias para la supervivencia por género, sin significación estadística.

**Conclusiones:** se incluyeron trasplantes autólogos y alogénicos sin considerar la edad ni el padecimiento de base. Respecto al género no hubo diferencia estadísticamente significativa en supervivencia postrasplante de células hematopoyéticas.

**Palabras clave:** trasplante de células hematopoyéticas, supervivencia, pronóstico, género.

### ABSTRACT

**Background:** Several variables influence the prognosis of patients after hematopoietic stem cell transplantation (HSCT), but there are discrepancies in the results of different studies that include gender as a prognosis factor.

**Objective:** To determine the role of gender as a prognostic factor in overall survival (OS) post HSCT.

**Material and methods:** Retrospective study of 285 patients undergoing HSCT between January 1993 and September 2012 in the Clínica Ruiz de Puebla.

**Results:** In the period indicated, 155 allogeneic transplants were done, 40% female and 60% male, diagnosed with acute myelogenous leukemia (AML) in 25%, acute lymphoblastic leukemia (ALL) in 23%, chronic myelogenous leukemia (CML) in 19%. The OS, in women, was 38% at 131 months and 35% at 155 months, in men. In the same period, 130 autologous transplants were performed, 48% female and 52% male, diagnosed with multiple myeloma in 38%, ALL in 17%, AML in 15%. The OS was 58% at 214 months in women, and 65% at 229 months, in men. The OS was calculated according to the Kaplan Meier method and linear regression was performed analyzing OS with gender, age, body mass index and underlying diagnosis basis, obtaining  $R^2$  of 0.0335. T test was performed for gender and OS, without statistical significance.

**Conclusions:** In this study, which included autologous and allogeneic transplants, regardless of age or diagnosis, there was no statistically significant difference in terms of gender in the OS post HSCT.

**Key words:** Hematopoietic stem cell transplantation, survival, prognosis, sex.

<sup>1</sup> Universidad de las Américas Puebla.

<sup>2</sup> Centro de Hematología y Medicina Interna, Clínica-Ruiz Laboratorios.

<sup>3</sup> Universidad Popular Autónoma del Estado de Puebla.

Recibido: julio 2013

Aceptado: agosto 2013

Este artículo debe citarse como: Zamora-Ortiz G, Morales-Flóres R, Velázquez-Sánchez-de-Cima S, García-Villaseñor A, Ruiz-

Argüelles GJ. El género como factor pronóstico de supervivencia postrasplante de células hematopoyéticas totipotenciales autólogas o alogénicas: experiencia de una sola institución. Rev Hematol Mex 2013;14:120-123.

[www.nietoeditores.com.mx](http://www.nietoeditores.com.mx)

El trasplante de células hematopoyéticas totipotenciales es una opción terapéutica en la práctica médica moderna. Los trasplantes pueden ser autólogos y alogénicos. Los primeros se realizan para administrar quimioterapia o radioterapia o ambas a dosis altas, sin dañar de manera irreversible la función hematopoyética de la médula ósea. Son susceptibles de este procedimiento los pacientes con tumores sensibles a quimioterapia o radioterapia o ambas, mientras que los trasplantes alogénicos se realizan con el propósito de reemplazar el tejido hematopoyético defectuoso, insuficiente o neoplásico, para poder administrar al paciente quimioterapia o radioterapia, o ambas, e inducir el efecto de injerto contra tumor en los pacientes con tumores malignos hematopoyéticos o de otra estirpe, al introducir en el receptor un nuevo sistema inmunocompetente.<sup>1-3</sup>

En los trasplantes alogénicos, los esquemas de intensidad reducida en reportes mundiales muestran resultados similares a los esquemas mieloablativos; sin embargo, en México no existe suficiente información respecto a la comparación de esquemas mieloablativos y de intensidad reducida.<sup>4,5,6</sup>

Por lo que se refiere al género, hay controversia en los reportes internacionales acerca del género como factor pronóstico de supervivencia en pacientes con trasplante de médula ósea. Arcese y colaboradores estudiaron un grupo de 130 pacientes con leucemia mieloide crónica, de los que 68% eran hombres (89 sujetos) y 31% mujeres (41 participantes); de estos grupos, 53% de las mujeres supervivieron en comparación con 30% de los hombres, lo que fue estadísticamente significativo. Se demostró que el interferón disminuyó significativamente la progresión en enfermedades hematológicas.<sup>7,8</sup>

Gahrton, en un estudio que investigó la repercusión en los diferentes grupos al correlacionar el género del donador y del receptor en el asesoramiento del riesgo en trasplante alogénico de células hematopoyéticas, encontró que los linfocitos T del donador específicos para el antígeno menor de histocompatibilidad en el género masculino, se relacionaba con mayor incidencia de enfermedad injerto contra huésped, rechazo del trasplante y supervivencia en trasplantes con donador y receptor de género diferente.<sup>9</sup>

Claviez y sus colaboradores, interesados en los resultados arrojados al estudiar el trasplante de células hematopoyéticas alogénicas en niños y adolescentes con linfoma de Hodgkin recurrente o resistente, estudiaron a

91 pacientes en quienes en el análisis uni y multivariado se encontró que el género femenino se relacionó más con mortalidad en los pacientes mayores de 14 años.<sup>10</sup>

En una publicación relacionada con trasplante de células hematopoyéticas en niños con leucemia mielomonocítica juvenil se encontró que los sujetos mayores de cuatro años tenían mayor riesgo de recurrencia de la enfermedad, con peor pronóstico en las mujeres; en la mayoría de los casos la recurrencia de la enfermedad permaneció como la causa más frecuente de fracaso en el tratamiento.<sup>11</sup> El objetivo de este estudio fue determinar el papel del género como factor pronóstico en la supervivencia postrasplante de células hematopoyéticas.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio observacional, retrospectivo, longitudinal, descriptivo, con datos censados progresivamente. La revisión de casos fue de tipo pesquisa para pronóstico en relación con el género en pacientes con trasplante de células hematopoyéticas totipotenciales efectuado en la Clínica Ruiz de Puebla entre los meses de enero de 1993 y septiembre de 2012. En el grupo de sujetos con trasplante alogénico y autólogo efectuado en la Clínica Ruiz de Puebla se realizaron pruebas estadísticas, medidas de tendencia central, prueba de medias y regresión lineal.

Puesto que el diseño de este estudio fue retrospectivo basado en la información de los expedientes, no fue necesario solicitar consentimiento informado. Sin embargo, se preservó la confidencialidad de la información para salvaguardar los datos dentro del ámbito del estudio.

La supervivencia postrasplante se consideró variable cuantitativa, ordinal y se midió en meses a partir de la fecha del trasplante, siguiendo el método de Kaplan-Meier, que considera a los fallecidos y perdidos o vivos poco seguidos para el cálculo de supervivencia, divididos en hombres y mujeres. Se determinaron perdidos los pacientes con inasistencia a consulta en el Centro de Hematología durante un año o más de la fecha de corte del estudio; se determinó al género como una variable cualitativa y nominal. Con la información de los pacientes se conformó una base de datos interna del Centro de Hematología y Medicina Interna de la Clínica Ruiz en donde se buscaron los casos trasplantados y se dividieron según el tipo de trasplante en alogénicos y autólogos. Se utilizó estadística básica e inferencial.

## RESULTADOS

Se obtuvieron los datos de 285 pacientes trasplantados entre 1993 y 2012; 155 alogénicos y 130 autólogos. 62 mujeres (40%) recibieron trasplante alogénico y 93 (60%) hombres. En ambos grupos las principales causas de trasplante fueron: leucemia aguda mieloide (LAM) en 38 sujetos (25%) y linfoblástica (LAL) en 36 pacientes (23%); leucemia granulocítica crónica (LGC) en 29 sujetos (19%); hipoplasia medular (HM) 10 individuos (6%); mieloma múltiple (MM) 6 sujetos (4%); linfoma no Hodgkin (LNH) 8 pacientes (5%); linfoma de Hodgkin (LH) 5 sujetos (3%); y otros, 23 individuos (15%). La mediana de edad fue de 29 años para las mujeres y 33 años para los hombres, con mediana de supervivencia (SV) de 11 meses en el grupo de mujeres y 10.5 en el de los hombres, con seguimiento a 131 meses 38% de las mujeres y a 155 meses 35% de los hombres. En los 285 pacientes se buscó la comprobación de la hipótesis con la prueba de medias, sin diferenciar se obtuvo el tipo de trasplante y por separado la supervivencia a 1, 5, 10 y 15 años. Se obtuvo un valor estadístico de 3.48 con intervalo de confianza de 95% y valor de tablas: -1.96, se aceptó la hipótesis del estudio de que el género es independiente como factor pronóstico de supervivencia postrasplante de células hematopoyéticas totipotenciales.

Por lo que se refiere a los trasplantes autólogos, durante este periodo se realizaron 130 procedimientos: a 62 mujeres (48%) y a 68 hombres (52%). La primera indicación de trasplante autólogo fue mieloma múltiple con 49 casos (38%), seguida de leucemia aguda linfoblástica con 22 casos (17%), y leucemia aguda mieloide en 19 casos (15%); linfoma de Hodgkin con 16 casos (12%); cáncer de mama con 4 casos (3%); linfoma no Hodgkin con 7 casos (5%); leucemia granulocítica crónica con 4 casos (3%) y "otros" 9 casos (7%). La mediana de edad para mujeres fue de 47 años y 48 años para hombres. La mediana de supervivencia aún no se alcanza, fue de 58% a 214 meses para el grupo de mujeres y de 65% a 229 meses para el grupo de hombres. La máxima de supervivencia para hombres fue de 229 meses y para mujeres de 214 meses, con media de 29 y 33 meses, respectivamente. Se agrupó en "otros", sin diferenciar por trasplante a los siguientes: 3 casos de amiloidosis, 3 casos de síndrome mielodisplásico, 4 casos de mielofibrosis, 2 casos de hemoglobinuria paroxística nocturna, 1 caso de talasemia, 1 caso de rhabdomiocarcinoma, 1 caso de sarcoma sinovial metastásico, 1 síndrome

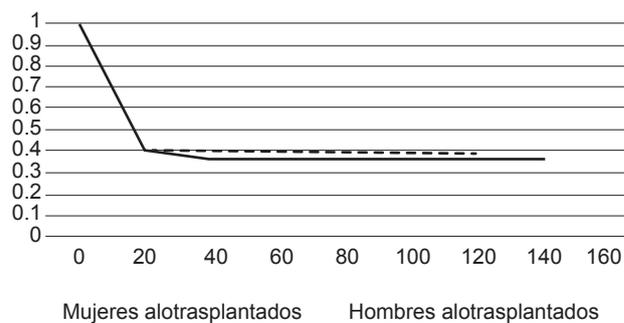


Figura 1. Supervivencia en meses por el método de Kaplan-Meier para hombres y mujeres con trasplante alogénico

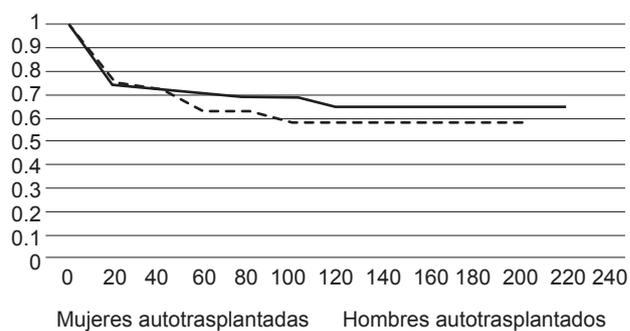


Figura 2. Supervivencia en meses por el método de Kaplan-Meier para hombres y mujeres con trasplante autólogo.

de Blackfan, 1 síndrome de Hunter, 1 caso de esclerosis múltiple, 1 cáncer testicular, 1 coriocarcinoma, 1 tumor germinal extragonadal.

Destaca la similitud en muertes registradas durante los primeros 20 meses en ambos grupos, con la similitud de líneas estabilizándose al 38% en mujeres y 36% en hombres.

Se calculó mediante STATA 11 el modelo de regresión lineal para supervivencia postrasplante de médula ósea al comparar género, edad y padecimiento de base, con R: 0.0163, significación estadística para edad (p: 0.049, 95% IC).

## DISCUSIÓN

Respecto al género como factor pronóstico de supervivencia tras el trasplante de células totipotenciales de la médula ósea existen controversias, como fue expuesto en los antecedentes científicos. En diversos centros de estudio con experiencia en este terreno y los estudios que han

mostrado alguna relación estadísticamente significativa, lo han hecho con un solo padecimiento.

Dadas las características de diseño metodológico en un trabajo para estudiar retrospectivamente un fenómeno complejo o una variable relevante en controversia, resulta conveniente plantear el seguimiento de estudios de supervivencia que considera diversas variables, y estudios prospectivos particularmente centrados en un padecimiento de base con criterios de selección que minimicen los errores producidos en el estudio de múltiples variables.

## CONCLUSIONES

En hematología oncológica el trasplante de médula ósea se ha posicionado como una opción terapéutica curativa, con supervivencia libre de enfermedad y remisión completa sostenida de diferentes padecimientos, con calidad de vida cercana a la esperada para la edad. Existe relativamente poca información respecto al género, porque el pronóstico es multifactorial, lo que dificulta “purificar” las variables. El objetivo de este estudio fue estudiar el género en la controversia existente entre los factores pronósticos de supervivencia posteriores al trasplante de células hematopoyéticas totipotenciales. Hacen falta estudios que busquen significación por tipo de trasplante y padecimiento de base en diferentes grupos de edad.

Respecto a la supervivencia postrasplante se notaron mejores resultados en los pacientes con autotrasplante al compararlos con los alotrasplantados y, sin ser estadísticamente significativo, mejor a las mujeres alotrasplantadas y a los hombres autotrasplantados. En este estudio, que incluyó a los trasplantes autólogos y alogénicos, sin diferencia de edad ni padecimiento de base, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la supervivencia postrasplante de células hematopoyéticas respecto al género.

## REFERENCIAS

1. Ruiz-Argüelles GJ. Whither the bone marrow transplant. *Hematology* 2010;15:1-3.
2. Miel CM, Martin PJ, Leisenring W, et al. Graft-versus-host-disease after nonmyeloablative versus conventional hematopoietic stem cell transplantation. *Blood* 2003;102: 756-762.
3. Bacigalupo A. Third EBMT/AMGEN workshop on reduced-intensity conditioning allogeneic hematopoietic stem cell transplants (RIC-HSCT), and panel consensus. *Bone Marrow Transplant* 2004;33:691-696.
4. Ruiz-Argüelles GJ, Gómez-Almaguer D, Gómez-Rangel JD, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation with non-myeloablative conditioning in patients with acute leukemia eligible for conventional allografting: a prospective study. *Leuk. Lymphoma* 2004;45:1191-1195.
5. Ruiz-Argüelles GJ, Gómez-Almaguer D, Gómez-Morales E. Trasplante de células progenitoras hematopoyéticas. En: Góngora-Biachi R. (editor) *Hematología: Actualización 2004*. México: Agrupación Mexicana para el Estudio de la Hematología, Mérida, 2004;139-148.
6. Ruiz-Argüelles GJ. Historia del trasplante de médula ósea en México. *Rev Hematol Méx* 2004;5:80-85.
7. Arcese W, Goldman JM, D'Arcangelo E, Schattenberg A, Nardi A, Apperley JF, et al. Outcome for patients who relapse after allogeneic bone marrow transplantation for chronic myeloid leukemia. *Blood* 2004;82:3211-3219.
8. Gahrton G, Iacobelli S, Apperley J, Bandini G, Bladé J, Boiron JM, et al. The impact of donor gender on outcome of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for multiple myeloma: reduced relapse risk in female to male transplants. *Bone Marrow Transplant* 2005;35:609-617.
9. Harvey J, Green A, Cornish J, Steward C, Cummins M, Keen L, et al. Improved survival in matched unrelated donor transplant for childhood ALL since the introduction of high-resolution matching at HLA class I and II. *Bone Marrow Transplantation* 2012;47:1294-1300.
10. Claviez A, Canals C, Dierickx D, Stein J, Badell I, Pession A, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in children and adolescents with recurrent and refractory Hodgkin lymphoma: an analysis of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Blood* 2009;114:2060-2067.
11. Locatelli F, Nölke P, Zecca M, Korthof E, Lanino E, Peters C, et al. Hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) in children with juvenile myelomonocytic leukemia (JMML): results of the EWOG-MDS/EBMT trial. *Blood*. 2005;410-419.