FONDO NACIONAL DE RECURSOS
Medicina Altamente Especializada

Evaluación de los Trasplantes de Progenitores hematopoyéticos bajo cobertura del Fondo Nacional de Recursos.

Unidad de Evaluación

Fondo Nacional de Recursos

Julio 2021

FONDO NACIONAL DE RECURSOS
Medicina Altamente Especializada

Contenido:

- Introducción……3
- Objetivos……4
- Metodología……4
  - Fuente de datos…… ……5
  - Definiciones operacionales……5
- Resultados ……6

A. Unidad de análisis: Solicitudes de trasplantes……6

B. Unidad de análisis: Pacientes……6

C. Análisis de supervivencia……15

1. Supervivencia Global……15
2. Supervivencia por tipo de TPH……16
3. Análisis Multivariado TPH autólogo ……17
4. Análisis multivariado TPH alogénico relacionado……18
5. Supervivencia según diagnostico……19
   a. Leucemia aguda……19
   b. Leucemias crónicas……21
   c. Linfomas……22
   d. Mieloma Múltiple……23

D. Análisis población menor de 18 años……24

1. Descripción población menor de 18 años……24
2. Supervivencia global y por tipo TPH……25
3. Supervivencia según diagnostico……26

E. Complicaciones……27

1. Infecciones……27
2. Enfermedad injerto versus huésped……30
3. Otras complicaciones……31

- Discusión ……31
- Bibliografía …… 34
- Anexos……36

Trasplante de progenitores hematopoyéticos en leucemia aguda: un análisis económico….37

Evaluación de los Trasplantes de Progenitores hematopoyéticos bajo cobertura del Fondo Nacional de Recursos.

TPH: Trasplante de precursores hematopoyéticos
LA: Leucemia Aguda
LC: Leucemia Crónica
LMC: Leucemia Mieloide Crónica
HLA: Antígeno Leucocitario Humano
Phi +: Philadelphia positivo
MM: Mieloma múltiple
EIVH: enfermedad injerto versus huésped
IMAE: Instituto de Medicina altamente especializada

Introducción

El trasplante de precursores hematopoyéticos (TPH) ha evolucionado durante los últimos 50 años. Implica la infusión de células progenitoras hematopoyéticas en pacientes con trastornos hematológicos malignos o no malignos con el objetivo de restablecer la función hematopoyética e inmunitaria normal. También es una opción de tratamiento potencialmente curativo en pacientes portadores de tumores sólidos (1).

Los primeros trasplantes se realizaron en gemelos idénticos, pero con el advenimiento de nuevas técnicas que permitieron conocer el complejo mayor de histocompatibilidad se amplió el espectro de trasplantes a donantes relacionados y no relacionados, tanto histoidénticos como aquellos con algún grado de incompatibilidad.

Los registros de donantes de progenitores hematopoyéticos han desempeñado un papel muy importante en el desarrollo del TPH durante más de cuatro décadas. En 1974 se fundó el primer registro en Londres. Desde entonces se han establecido una gran cantidad de registros en todo el mundo, que han aumentado a lo largo de los años (2) (Fig.1).

Figura 1. Donantes voluntarios y unidades de sangre de cordón reclutado en todo el mundo.

Existen diferentes modalidades de TPH según el origen de las células hematopoyéticas, el TPH autólogo (los precursores provienen del propio paciente) o TPH alogénico (los precursores provienen de un donante histocompatible).
La compatibilidad del donante en el TPH alogénico se clasifica en: TPH alogénico Singénico (hermano gemelo univitelino), TPH alogénico relacionado (2 modalidades: hermano HLA idéntico o hermano o familiar 50% compatible-Haploidentico) y TPH alogénico no relacionado. La fuente de Progenitores hematopoyéticos puede ser de la médula ósea, sangre periférica y sangre de cordón umbilical.

Las mejoras en los regímenes de condicionamiento, la introducción de esquemas no mieloablativos, nuevas técnicas diagnósticas y nuevos tratamientos antimicrobianos, han bajado la tasa de recaídas, prolongado la edad para acceder al trasplante, disminuido las complicaciones infecciosas y reducido la mortalidad. Así mismo los avances en inmunología del trasplante han mejorado el conocimiento y el tratamiento de la enfermedad de injerto contra huésped (EICH) **(2).**

Las complicaciones se clasifican en tempranas y tardías. Las complicaciones tempranas, generalmente ocurren dentro de los 100 días posteriores al TPH. Las principales son infecciones, mucositis, dolor y EICH aguda, ésta última propia del TPH alogénico. Las complicaciones tardías, se definen como aquellas que ocurren luego de los 100 días posteriores al TPH y que determinan restricciones en la salud de los pacientes. Usualmente se dividen en complicaciones o efectos tardíos malignos y no malignos, siendo capaz de ser afectado cualquier órgano o sistema.

En 1985, el Prof. De Bellis inició los primeros TPH en Uruguay y fue pionero en la región. Durante diez años los trasplantes se realizaron exclusivamente en el Hospital Británico.

En esa época los tratamientos de soporte no tenían la efectividad de los actuales, tampoco se contaba con factores de crecimiento, por lo cual la internación era prolongada y las complicaciones frecuentes. Las indicaciones más comunes del TPH autólogo eran el cáncer de mama y los linfomas y las del TPH alogénico las leucemias y la aplasia medular.

En 1986 el Prof. De Bellis y su equipo de trasplante ganaron el Gran Premio Nacional de Medicina por el trabajo denominado "Introducción, Adaptación y Perspectivas del Trasplante de Médula Ósea en Uruguay".

En 1995, luego de 10 años y con más de 100 trasplantes realizados, el MSP reconoce al trasplante como un procedimiento efectivo y potencialmente curativo en una amplia gama de afecciones hematológicas ingresando a la cobertura del FNR.

La primera evaluación de estos procedimientos por parte del FNR se realizó en el año 2003, con un total de 523 procedimientos realizados en el periodo de abril 1996 a octubre 2001(3).

Por otra parte, a lo largo de estos años, los tratamientos para las principales enfermedades que conllevan un TPH se han ido mejorando por el advenimiento de nuevas terapias innovadoras, así como por el perfeccionamiento de la técnica y manejo de las principales complicaciones. Como consecuencia de lo mencionado los resultados de supervivencia han mejorado significativamente en un lapso relativamente corto.

Esta evaluación engloba más de 20 años de experiencia del FNR en TPH, y pretende abarcar aspectos vinculados a eficacia, seguridad, y costos.

Objetivos:

Objetivo General:

- Evaluar los trasplantes de precursores hematopoyéticos realizados bajo cobertura financiera del Fondo Nacional de Recursos.

Objetivos Específicos:

- Conocer sus principales indicaciones.
- Conocer tiempos de demora en la realización según tipo de trasplante.
- Conocer la sobrevida global según tipo de TPH en mayores de 18 años.
- Identificar factores asociados a sobrevida global.
- Conocer la sobrevida por patologías principales (Leucemias agudas, Mieloma Múltiple, Linfomas).
- Caracterizar la performance de los diferentes IMAEs.
- Evaluar sobrevida para el trasplante autólogo y alogénico "relacionado" según IMAEs
- Evaluar principales indicaciones y sobrevida de TPH en niños y jóvenes menores de 18 años.
- Conocer tipo y frecuencia de complicaciones.

Metodología:

Se trata de un estudio retrospectivo, de la cohorte de pacientes en quienes se realizó un TPH bajo cobertura financiera del FNR en el periodo comprendido entre el 25 de abril 1996 al 31 de diciembre 2018.

Según el tipo de objetivo se consideraron periodos temporales diferentes:

a- para los parámetros descriptivos generales se analizó todo el periodo señalado

b- para el análisis de supervivencia por patología, tipo de TPH, y comparación entre IMAEs se tomó un periodo más corto: desde el 1 de enero 2009 al 31 diciembre 2018; este periodo se discriminó en dos quinquenios (2009-2013 y 2014-2018) ya que se consideró que se tratan de tiempos más homogéneos que toman en cuenta los cambios terapéuticos y disminuyen la probabilidad de posibles sesgos. En el análisis de determinados subgrupos, cuando el número de efectivos fue muy bajo se consideró un único periodo 2009-2018.

Se estratificó a la población en dos grupos: mayor o igual a 18 años, y menores de 18 años.
En lo que refiere al seguimiento se tomó como fecha de corte el 13 de marzo del 2020 (fecha del último fallecido).
Para el periodo temporal descripto en el ítem b. se consideraron aquellos pacientes a los que se les realizó un único trasplante.

Los datos de las personas fallecidas se obtuvieron del registro de fallecimiento del MSP y del registro de fallecimiento del sistema de seguridad social.
En LMC y Linfomas se hizo un análisis adicional y particular al anteriormente descripto: antes y después del 2005 (incorporación de imatinab y rituximab respectivamente).

Con respecto al análisis estadístico, para la descripción de las variables se calcularon proporciones para las variables cualitativas, y medias con sus desvíos standard respectivos, medianas y percentiles para las variables cuantitativas.
Para el cálculo de mediana de seguimiento se utilizó el método de Kaplan Meyer invertido.
Para el análisis de supervivencia se utilizó como método no ajustado el de Kaplan Meyer y como análisis multivariado la Regresión de Cox.
Se consideró un nivel de significación estadística de $p< 0.05$
Se utilizó el software Stata 15.1 (College Station, Texas, 2018).

Fuente de datos

Los datos utilizados para la presente evaluación fueron completados por los médicos solicitantes del TPH en dos formularios (Solicitud y Realización).
Los datos contenidos en los mismos fueron volcados en las bases de datos del FNR.
La base de datos del periodo 1996 a 2001 se obtuvo de la información solicitada por el FNR a los IMAE en el año 2003. En dicho año se elaboró una base de datos, que incluyó los datos filiatorios de cada paciente tratado, la cual se envió al IMAE que realizó el procedimiento, solicitando se informara sobre la situación clínica del paciente al 31 de octubre de 2001.
Posteriormente se conformó una base maestra única.

Definiciones operacionales:

Trasplante de progenitores hematopoyéticos: es un procedimiento que permite la infusión de células hematopoyéticas (stem cells) con el fin de recuperar la hematopoyesis de un paciente.
TPH autólogo: también denominado autotrasplante, es cuando el donante de las stem cells es el propio paciente. La cosecha de las células se realiza previa al tratamiento de quimioterapia.
TPH alogénico: las stem cells provienen de un donante histocompatible. Existen diferentes variantes dependiendo de las características del donante:

a) Relacionado, cuando el donante es un familiar HLA idéntico. Tiene dos modalidades: hermano HLA idéntico o hermano o familiar 50% compatible- Haploidentico.
b) No relacionado, el donante es HLA idéntico, pero se obtiene de una búsqueda en los registros de donantes (nacionales, internacionales)

Stem cell: célula precursora con capacidad pluripotencial de diferenciación. Se pueden recolectar de la médula o de la sangre circulante.

Sistema HLA: Los antígenos leucocitarios humanos son un conjunto de genes implicados en el reconocimiento inmunológico, que codifican proteínas que están en la superficie de los leucocitos.

Enfermedad injerto versus huésped
Es un síndrome que ocurre como complicación del trasplante alogénico de médula ósea, por la introducción de células inmunocompetentes en un huésped inmunodeprimido. Sus manifestaciones principales son a nivel de piel, hígado y tracto gastrointestinal. Según el momento en que se presenta luego del TMO se clasifican en:

a) Agudo cuando aparece en un plazo menor a 100 días después del TMO y su presentación habitual es con dermatitis, elevación de pruebas hepáticas con un patrón colestásico, y enteritis.

b) Crónico ocurre después de 100 días del TMO. Se caracteriza por manifestaciones oculares, gastrointestinales, respiratorias y neuromusculares.

RESULTADOS:

Descripción de la población 1995 al 2018.

A) Unidad de análisis: Solicitudes de trasplantes.

En el periodo desde el inicio cobertura de TPH del 28 de abril de 1995 al 30 de diciembre 2019, se solicitaron 3160 TPH, de los cuales se autorizaron un total de 2902, no autorizados 250 y pendientes al momento del corte 8 trámites. Tabla 1

Tabla 1. Descripción de solicitudes por TPH

	N	%
Autorizados	2902	91.8
No autorizados	250	7.9
Pendientes	8	0.3
Total	3160	100

B) Unidad de análisis: Pacientes.

Características de las cohortes, tiempos y medianas de seguimiento.

En el periodo en que se analizaron efectivamente las realizaciones de TPH, del 25 de abril de 1996 al 27 de diciembre 2018 se autorizaron 2699 solicitudes, y se realizaron efectivamente 2356 TPH (Tabla 2, Grafico 1). En los últimos años, los TPH autorizados que no se realizaron fueron mayormente TPH de modalidad alogénicos.

Tal es así que porcentualmente para el año 2012 el 62.5% de los TPH no realizados fueron alogénicos, en el 2013 el 66.4%, para el 2014 el 73.9%, en 2015 el 37.5%, en 2016 el 76.6%, en 2017 el 61.5%, y en 2018 el 63.6%.

Los trasplantes realizados se corresponden con una cohorte de 2184 pacientes.

En 2015 pacientes se realizó al menos 1 TPH; en 166 pacientes se realizaron al menos dos TPH, y en tres casos se realizaron tres TPH.

En la siguiente tabla 3 se describen las características de la población.

Tabla 2. TPH autorizados y realizados

TPH	N
Autorizaciones	2699
Realizaciones	2356

Gráfico 1. Relación Autorizados/ Realizados por año

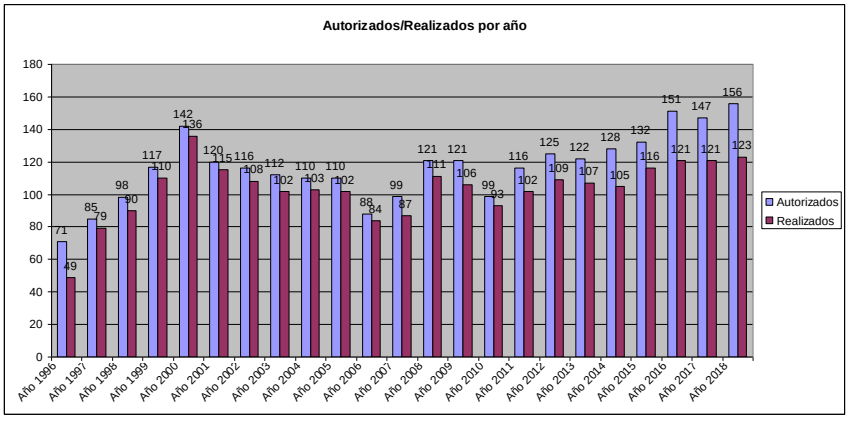


Tabla 3. Descripción de la población con TPH realizados

	N
Edad (años)	Media 39 (DE 18.9) Mediana 42
Sexo n (%)	F: 936 (42.8%) M: 1248 (57.2%)
Media edad según sexo (años)	Media Femenino 40.2 Media masculina 38.1
Origen n (%)	Sector privado 1440 (66 %) Sector público 743 (34%)
Procedencia	Montevideo: 1042 (47.7%) Interior: 1140 (52.3%)
Tipo de TPH n (%)	Autólogo: 1778 (81.4%) Alogénico: 405 (18.6%) - No relacionado: 49 (2.2%) - Relacionado: 274 (12.6%) -Relacionado-Haploidentico:82 (3.8%)
Edad según tipo de TPH (media)	Autólogo 41.7 años No relacionado 31.2 años Relacionado 30.4 años Haploidentico 15 años
Diagnósticos (n 2048)	Leucemias agudas 384 (18.7) Leucemias crónicas 56 (2.7) Tumores 144 (7.0) Linfomas 896 (43.7%) Mielomas 446 (21.8) Otros 122 (6.0%)
Tipo de cosecha	Médula ósea 35 (2.2%) Stem cells periféricas 1394 (86.8%) Sin dato 177 (11.0 %)

El 81.4% de los trasplantes realizados fueron autólogos, y 18.6% TPH alogénicos (tabla 4). Dentro de este grupo predominaron los TPH relacionados (tabla 5)

La distribución porcentual de los tipos de TPH realizados por año se representa en el Gráfico 2 y tabla 6.

Tabla 4. Descripción de tipo de TPH realizados

	N	%
Autólogos	1778	81.4
Alogénicos	406	18.6
Total	2184	100

Tabla 5. Modalidad TPH Alogénicos

	N	%
Relacionado	274	67.6
No relacionado	49	12.1
Relacionado Haploidéntico	82	20.3
Total	405	100

Gráfico 2. Tipo de TPH realizados por año

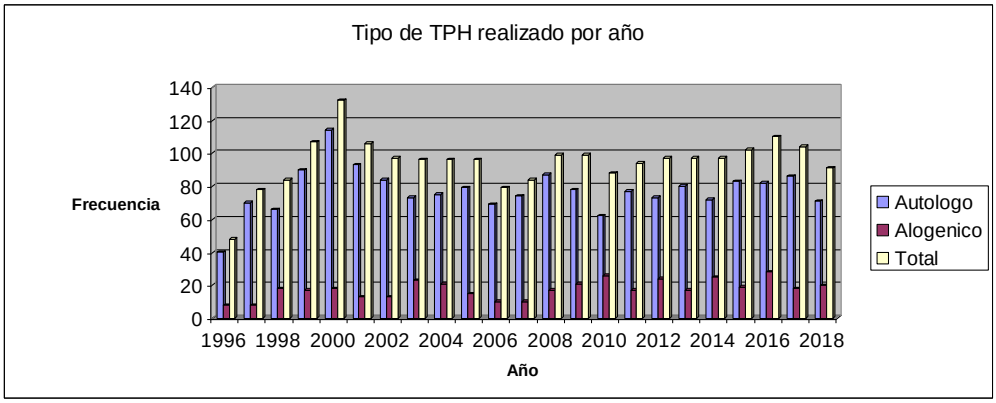


Tabla 6. Proporción de TPH autólogos y alogénicos por año.

Año	Autólogo (N, %)	Alogénico (N, %)	Total (N, %)
1996	40 (83.3)	8 (16.7)	48 (100)
1997	70 (89.7)	8 (10.3)	78 (100)
1998	66 (78.5)	18 (21.5)	84 (100)
1999	90 (84.1)	17 (15.9)	107 (100)
2000	114 (86.4)	18 (13.6)	132 (100)
2001	93(87.7)	13 (12.3)	106 (100)
2002	84 (86.6)	13 (13.4)	97 (100)
2003	73 (76.0)	23 (24.0)	96 (100)
2004	75 (78.1)	21 (21.9)	96 (100)
2005	79 (84.0)	15 (16.0)	94 (100)
2006	69 (87.4)	10 (12.6)	79 (100)
2007	74 (88.1)	10 (11.9)	84 (100)
2008	87 (83.6)	17 (16.4)	104 (100)
2009	78 (78.8)	21 (21.2)	99 (100)
2010	62 (70.4)	26 (29.6)	88 (100)
2011	77 (81.9)	17 (18.1)	94 (100)
2012	73 (75.3)	24 (24.7)	97 (100)
2013	80 (82.5)	17 (17.5)	97 (100)
2014	72 (74.3)	25 (25.8)	97 (100)
2015	83 (81.4)	19 (18.6)	102 (100)
2016	82 (74.5)	28 (25.5)	110 (100)
2017	86 (82.7)	18 (17.3)	104 (100)

2018	71 (78.0)	20 (22.0)	91 (100)
Total	1778 (81.4)	406 (18.6)	2184 (100)

Considerando los años agrupados 1999 al 2008 y 2009 al 2018 se observa un incremento en el número total de TPH realizados de un 12.2% (105.8 TPH/año versus 118.6 TPH/año respectivamente).

En promedio para los TPH autólogos se realizaron por año:

-cohorte 1999-2008: 83.8 TPH autólogo / año

-cohorte 2009-2018: 76.4 TPH autólogo / año

En promedio para los TPH alogénicos se realizaron por año:

-cohorte 1999-2008: 13.9 TPH alogénico / año

-cohorte 2009-2018: 21.58 alogénico / año

Los IMAEs (Institutos de Medicina Altamente Especializada) de trasplante para adultos actualmente en actividad son: Hospital Británico, Servicio Médico Integral, Hospital Maciel y hasta el año 2017 también en la Asociación Española. Por su parte para la edad pediátrica el centro habilitado actualmente es el Centro Hospitalario Pereira Rossell y hasta el año 2017 también el de la Asociación Española.

Se describen por periodos de tiempo la proporción de TPH autólogos y alogénicos realizados por año para los diferentes IMAEs (tabla 7)

Tabla 7. proporción de tipo de TPH por IMAE y por periodos de tiempo.

		96-2000	2001-2004	2005-2008	2009-2013	2014-2018
H. Maciel	Autólogo	66 (81.5%)	68(77.2%)	84(82.3%)	62(67.4%)	80 (68.4%)
	Alogénico	15 (18.5%)	20(22.8%)	18(17.7%)	30(32.6%)	37 (31.6%)
	Total	81 (100%)	88(100%)	102(100%)	92(100%)	117 (100%)
A. Española	Autólogo	87(80.5%)	101(80.1%)	98(86.7%)	125(79.6%)	45(68.1%)
	Alogénico	21(19.5%)	25(19.9%)	15(13.3%)	32(20.4%)	21(31.8%)
	Total	108(100%)	126(100%)	113(100%)	157(100%)	66(100%)
H. Británico	Autólogo	96(84.9%)	64(85.3%)	53(94.6%)	90(90.0%)	153(88.9%)
	Alogénico	17(15.1%)	11(14.7%)	3(5.4%)	10(10.0%)	19(11.1%)
	Total	113(100%)	75(100%)	56(100%)	100(100%)	172(100%)
SMI	Autólogo	131(89.1%)	92(86.7%)	74(94.8%)	93(90.3%)	109(92.3%)
	Alogénico	16(10.9%)	14(13.3%)	5(5.2%)	10(9.7%)	9(7.6%)
	Total	147(100%)	106(100%)	79(100%)	103(100%)	118(100%)
CHPR	Autólogo	**	**	**	**	7(22.6%)
	Alogénico	**	**	11(100%)	23(100%)	24(77.4%)
	Total			11(100%)	23(100%)	31(100%)

** sin actividad

Los principales diagnósticos que llevaron a un TPH se describen en la siguiente tabla (tabla 8), siendo los linfomas y MM las principales indicaciones, seguidos por la leucemia aguda.

Diagnóstico	Mayores 18 años (N)	Menores 18 años (N)	N Total	% total
Leucemias agudas	266	118	384	18.7
Leucemias crónicas	52	4	56	2.7
Tumores	41	103	144	7.0
Linfomas	850	46	896	43.7
Mielomas	446	0	446	21.8
Otros	67	55	122	6,1
Total	1722	326	2048	100

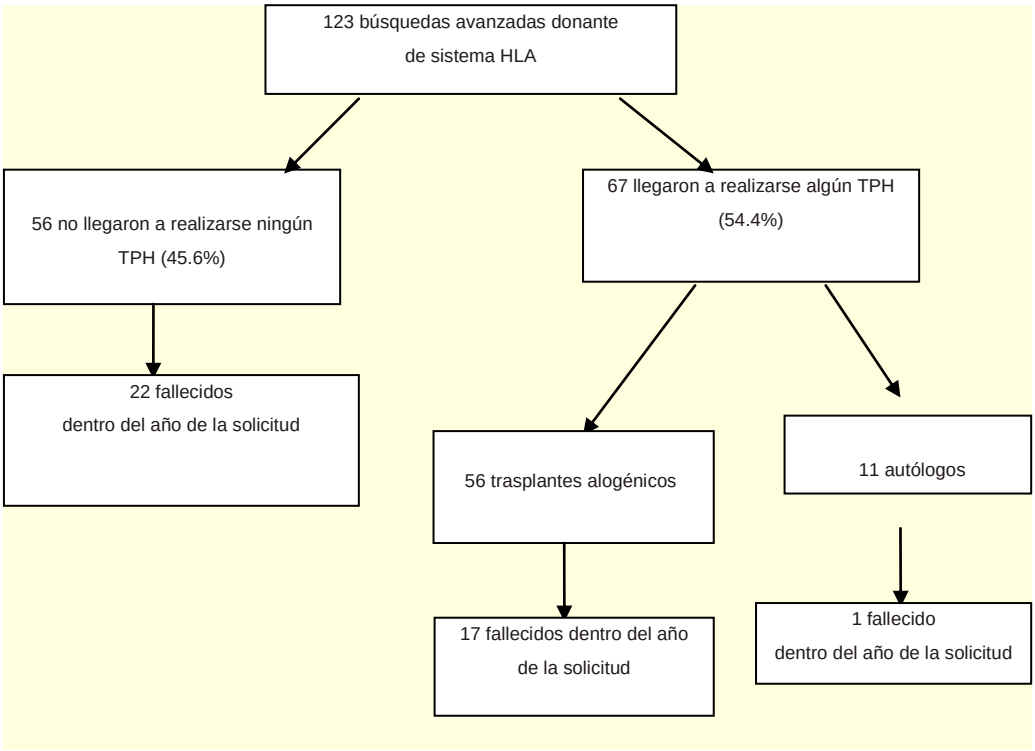
Tabla 8. Principales diagnósticos en población trasplantada, según edad (mayores o menores 18 años)

Para los TPH alogénicos no relacionados se solicitaron y autorizaron un total de 123 búsquedas avanzada de donante de sistema HLA. En 7 pacientes, la búsqueda no llegó a efectivizarse. Por otra parte, las búsquedas se fraccionaron en el tiempo. Tal es caso que en 30 pacientes se realizó al menos una búsqueda, en 30 al menos dos búsquedas, en 15 pacientes al menos tres búsquedas, en 19 pacientes al menos 4 búsquedas, en 13 se realizaron cinco búsquedas, en 3 seis búsquedas, en 5 pacientes siete búsquedas y en 1 paciente se realizaron ocho búsquedas de donante HLA.

En la tabla 9 se describen las frecuencias de las búsquedas realizadas y en la figura 2 el proceso con la efectivización o no de un TPH, y los fallecidos dentro del año de la solicitud. De las 116 búsquedas efectivizadas de donante HLA, sólo en 56 de ellas se realizó efectivamente un trasplante alogénico (49 no relacionado, 6 Haploidentico, 1 relacionado)

Figura 2:

Proceso de búsquedas sistema HLA. Fallecidos dentro del año de la solicitud



La comparación de mortalidad al año de la cohorte con búsqueda de donante y realización de TPH versus cohorte con búsqueda de donante que no se realiza TPH fue no significativa (p 0.14)

Tabla 9. Búsquedas de donante HLA compatible

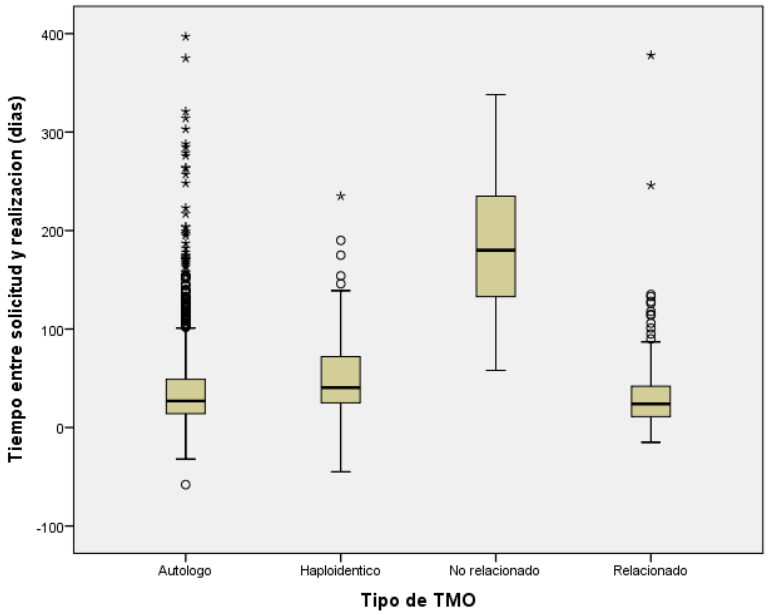
Fraccionamientos de búsquedas donante HLA	Frecuencia	%
0	7	5,7
1	30	24,4
2	30	24,4
3	15	12,2
4	19	15,4
5	13	10,5
6	3	2,4
7	5	4,0
8	1	0,81
Total	123	100

Los diferentes tipos de TPH, tienen tiempos de demora muy heterogéneos. El tiempo medio para un trasplante alogénico no relacionado entre que se solicita y se realiza es de casi 8 meses y entre que se autoriza y efectivamente se realiza es de 5 meses. Sin embargo, dentro de la misma modalidad de trasplante, para el haploidéntico, los tiempos son de casi dos meses y 1 mes respectivamente.
En la tabla 10 se muestran las medias y mediana de tiempo entre que se solicita el trámite y se realiza por tipo de TPH (Grafico 3)

Tabla 10. Tiempos de demora entre solicitud y realización por tipo de TPH

	Media (días)	Mediana (días)
Autólogo	37,2	26
No relacionado	228,2	201
Relacionado	44,3	24
Relacionado Haploidéntico	55,4	40,5

Gráfico 3. Tiempo desde solicitud a la realización



Dentro de este tiempo, se incluye el tiempo entre que se solicita un trámite y se autoriza, que corresponda al tiempo en el que el trámite se resuelve dentro del propio FNR (o tiempo de demora dentro del FNR). La mediana de días correspondiente para este tiempo por tipo de TPH se muestra en la tabla 11.

Tabla 11. Tiempos del trámite dentro del FNR (tiempos solicitud – autorización) por tipo TPH (*)

	Mediana (días)
No relacionado	10.5
Relacionado	3
Haploidentico	7
Autólogo	4

(*) Para este tiempo se consideró periodo 1996-2019

En el grafico 4 y tabla 12 se muestra el tiempo entre la autorización del trámite y la realización del TPH.

Tabla 12. Tiempos de demora entre autorización y realización

	Media (días)	Mediana (días)
Autólogo	25,3	17
No relacionado	158,5	138
Relacionado	34,4	15,5
Relacionado Haploidéntico	38,2	38,2

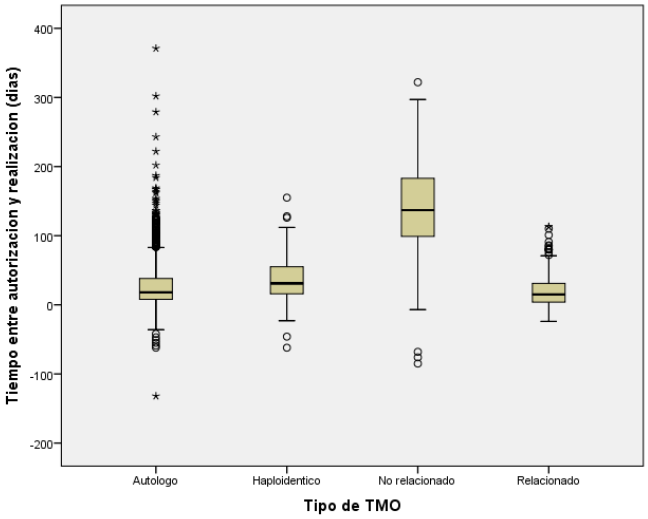


Gráfico 4. Tiempo desde autorización a realización

Para ambos grupos etarios, y considerando las distintas modalidades de trasplante, los tiempos son significativamente más prolongados en el trasplante alogénico no relacionado (tablas 13-15)

Tabla 13. Tiempos a realización según edad (población total)

	Tiempo solicitud a realización (días)		**Tiempo autorización a realización (días)**	
	Mediana	Media + DS	Mediana	Media + DS
> 18 años	27 (*)	41 ± 52	18 (*)	27 ± 38
< 18 años	39 (*)	65.8 ± 195	31.5 (*)	56 ± 194

Test de medianas (*) p <0.0001

Tabla 14. Tiempos a realización según tipo TPH (solo mayores 18 años)

	Tiempo solicitud a realización (días)		Tiempo autorización a realización (días)	
	Mediana	Media + DS	Mediana	Media + DS
Autólogo	26(*)	37.2 ± 41.2	17(*)	25.3 ± 28
Alogénico No relacionado	211(*)	241.8 ± 117	154(*)	158.1 ± 136
Alogénico Relacionado	25(*)	30.3 ± 25	16.5(*)	21.8 ± 22
Haploidentico	32(*)	58.4 ± 64	22(*)	28.1 ± 30

Test de medianas (*) p <0.0001

Tabla 15. Tiempos a realización según tipo TPH (menores de 18 años)

	Tiempo solicitud a realización (días)		Tiempo autorización a realización (días)	
	Mediana	Media + DS	Mediana	Media + DS
Autólogo	42(*)	57.8 ± 61.2	35(*)	51.1± 60
Alogénico No relacionado	128.5(*)	175.4 ± 129	115(*)	160 ± 130
Alogénico Relacionado	20.5(*)	81.9 ± 405	15(*)	68 ± 403
Haploidentico	43(*)	54.4 ± 40	35 (*)	41.6 ± 37

Test de medianas (*) p <0.0001

C) ANÁLISIS de SUPERVIVENCIA. Mayores de 18 años

Se describen en la siguiente tabla las características de la población según los dos periodos a considerar en el análisis de supervivencia.

Tabla 16. Descripción de la población por periodos para el análisis de supervivencia

	Periodo 2009-2013 **N 363**	**Periodo 2014-2018** **N 504**

Edad (media ± DS)		40.7 ± 19.6	44.5 ± 19.7
Sexo	Femenino n (%)	154 (42.2)	226 (44.8)
	Masculino n (%)	209 (57.6)	278 (55.2)
Procedencia	Montevideo n (%)	193 (53.2)	225 (44.6)
	Interior	170 (46.8)	279 (55.4)
Cobertura	Privado n (%)	267 (73.5)	349 (69.2)
	Publica n (%)	96 (26.5)	155 (30.8)
Tipo TPH	Alogénico n (%)	59 (16.3)	110 (21.8)
	Autólogo n (%)	304 (83.7)	394 (78.2)
Situación clínica	Primera remisión n (%)	217 (59.8)	317 (62.9)
	Segunda remisión n (%)	112 (30.8)	146(29.0)
	Otra situación n (%)	34 (9.4)	41 (8.1)
Diagnósticos	Leucemia aguda n (%)	55 (15.2)	91 (18.0)
	Leucemia crónica n (%)	5 (1.4)	6 (1.2)
	Linfomas n (%)	185 (50.1)	202 (40.1)
	Tumores n (%)	3 (0.8)	24 (4.8)
	Mielomas n (%)	103 (28.4)	159 (31.5)
	Otros diagnósticos	12 (3.3)	22 (4.4)
Mediana de seguimiento (meses)		102.6 meses	42.6 meses
Mediana tiempo solicitud a autorización (días)			
	Autólogo	31 días	37 días
	No relacionado	211 días	202 días
	Relacionado	31 días	47.5 días
	Relacionado Haploidentico	13.5 días	34 días

En la tabla 17 se describen características generales de la población según los diferentes IMAE en los dos periodos considerados.

Tabla 17. Características de la población según IMAE en los diferentes periodos

	Periodo 2009-2013 N 363				Periodo 2014-2018 N 504			
	H. Maciel	ASESP	Británico	SMI	H. Maciel	ASESP	Británico	SMI
Edad media ±DS	45.8 ± 14.4	49.0 ± 14.8	47.8 ±13.5	45.7 ±13.1	44.1 ± 13.9	47.2 ±16.1	53.0 ± 13.3	53.1 ±13.8
Sexo								
- **Femenino**	33 (37.5%)	42 (44.2%)	42 (48.3%)	37 (39.8%)	52 (44.4%)	33 (50.0%)	73 (42.4%)	55 (46.6%)
- **Masculino**	55 (62.5%)	53 (55.8%)	45 (51.7%)	56 (60.2%)	65 (56.6%)	33 (50.0%)	99 (57.6%)	63 (53.4%)
Cobertura								
- **Privado**	43 (48.9%)	80 (84.2%)	67 (77.0%)	77 (82.8%)	60 (51.3%)	49 (74.2%)	140 (81.4%)	92 (78.0%)
- **Publico**	45 (51.1%)	15 (15.8%)	20 (23.0%)	16 (17.2%)	57 (48.7%)	17 (25.8%)	32 (18.6%)	26 (22.0%)
Procedencia								
- **Montevideo**	35 (39.8 %)	70 (73.7%)	38(43.7%)	50(53.8%)	44 (37.6%)	33(50.0%)	78(45.3%)	225(46.6%)
- **Interior**	53(60.2%)	25(26.3%)	49(56.3%)	43(46.2%)	73 (62.4%)	33(50.0%)	94(54.7%)	279(54.4%)
Situación Clínica								
- **1ra Remisión**	47 (53.4%)	56 (59.0%)	54 (62.0%)	60 (64.5%)	75 (64.1%)	41 (62.1%)	103 (59.9%)	84 (71.2%)
- **2da remisión**	28 (31.8%)	35 (36.8%)	25 (28.8%)	24 (25.8%)	35 (29.9%)	15 (22.7%)	59 (34.3%)	27 (22.8%)
- **Otra**	13 (14.8%)	4 (4.2%)	8 (9.2%)	9 (9.7%)	7 (6.0%)	10 (15.2%)	10 (5.8%)	7 (6.0%)
Diagnósticos N (%)								
- **Leucemia Aguda**	23 (26.1%)	8 (8.4%)	10 (11.5%)	14 (15.1%)	29 (24.8%)	18 (27.3%)	19 (11.0%)	9 (7.6%)
- **LMC**	4 (4.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.1%)	2 (1.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	3 (2.5%)
- **Tumores**	0 (0%)	3 (3.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (1.7%)	13 (19.7%)	2 (1.2%)	1 (0.9%)
- **Linfomas**	38 (43.0%)	48 (50.5%)	43 (49.4%)	56 (60.2%)	52 (44.4%)	17 (25.8%)	80 (46.5%)	52 (44.0%)
- **mielomas**	17 (19.3%)	35 (36.8%)	32 (36.8%)	19 (20.4%)	28 (24.0%)	13 (19.7%)	66 (38.4%)	52 (44.0%)
- **Otros dg**	6 (6.8%)	1 (1.1%)	2 (2.3%)	3 (3.2%)	4 (3.4%)	5 (7.6%)	5 (2.9%)	1 (0.9%)

En el primer periodo 2009-2013 se realizaron 363 trasplantes, sin re-trasplantados. Para el periodo 2, en 504 casos se realizaron al menos un TPH, en 27 casos dos TPH, y no hubo pacientes con un tercer trasplante.

1. Supervivencia global

La mediana de supervivencia para el periodo 1 fue de 81.6 meses, y para el periodo 2 de 70.0 meses (valor p 0.54) (Grafico 5).

En la tabla 18 se describe la supervivencia al año, 2 años, 3 años y 5 años según los tres principales diagnósticos evaluados, y según periodos.

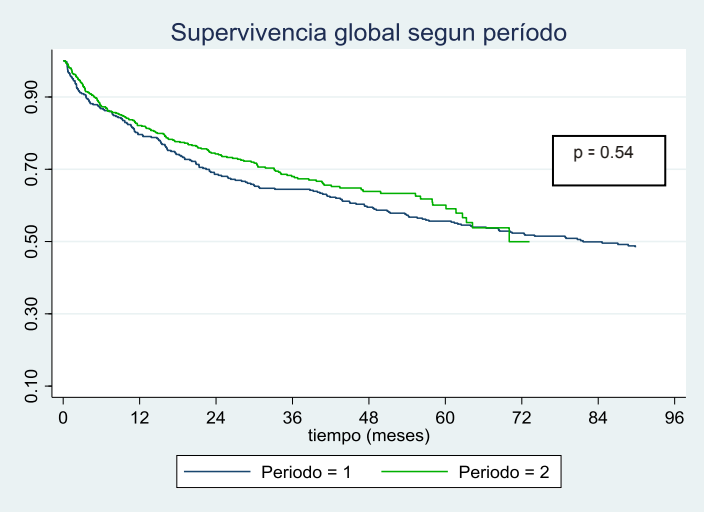


Gráfico 5 Supervivencia mayores de 18 años según los periodos

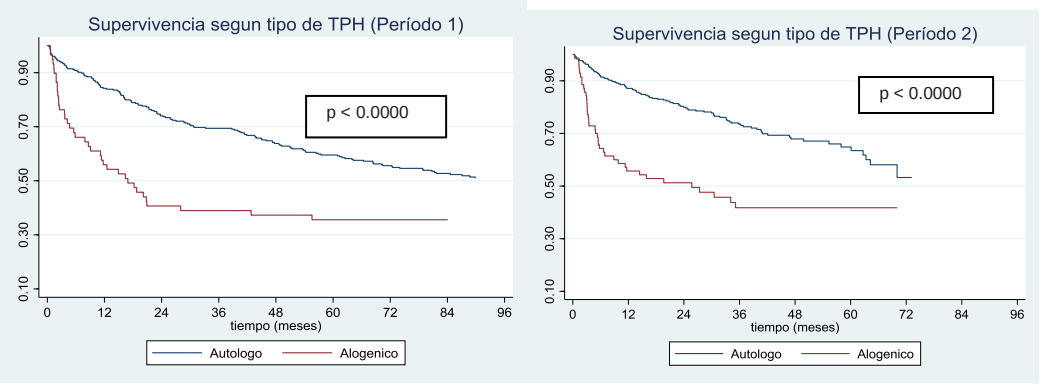
Tabla 18. Supervivencia al año, a los dos y cinco años de los tres principales diagnósticos.

	Periodo 2009-2013					Periodo 2014-2018				
Supervivencia	**N**	**1 año**	**2 años**	**3 años**	**5 años**	**N**	**1 año**	**2 años**	**3 años**	**5 años**
Leucemia Aguda	**55**	65.4%	50.9%	47.2%	43.6%	**61**	62.1%	59.0%	48.4%	48.4%
Linfomas	**185**	84.8%	71.8%	63.7%	55.6%	**192**	86.4%	76.2%	70.2%	70.2%
Mieloma	**103**	82.5%	66.9%	50.4%	40.7%	**148**	88.5%	73.0%	65.5%	57.3%

2. Supervivencia por tipo de TPH

Las siguientes gráficas de supervivencia (gráfico 6 y 7) muestran por tipo de TPH (autólogo, alogénico) en mayores de 18 años una diferencia significativa en supervivencia entre estas dos modalidades de trasplante. La supervivencia para el TPH autólogo es mayor. Además, esta diferencia se mantiene y es similar en ambos periodos.

Gráficos 6 y 7. Supervivencia por tipo TPH en los diferentes periodos



Se realizó un análisis de supervivencia multivariado para mayores de 18 años, según los dos tipos de trasplantes principales: TPH autólogo y TPH alogénico relacionado (y según los dos periodos de tiempo definidos).

3. Análisis Multivariado TPH Autólogo

Tabla 19. Análisis multivariado TPH Autólogo en el periodo 1 (2009-2013)

Variables	**Valor p**	**HR**	**Intervalo de confianza 95 %**
Edad (variable continua)	0.040	1.01	1.000 - 1.029
IMAE			
- ASESP	0.196	0.73	0.464 – 1.169
- H. Británico	0.012	0.53	0.328 – 0.870
- SMI	0.003	0.47	0.288 – 0.777
Situación clínica ≠ 1ra remisión			
- 2da remisión	0.533	1.14	0.754 – 1.723
- Otra situación	0.632	1.23	0.536 – 2.879
Diagnostico ≠ LA			
- Tumores	0.251	2.62	0.505 – 13.63
- Linfomas	0.466	0.75	0.348 – 1.621
- Mielomas	0.879	1.06	0.484 – 2.333
Sector público	0.143	1.32	0.908 – 1.938
Sexo masculino	0.030	1.46	1.037 – 2.075

Tabla 20. Análisis multivariado TPH Autólogo en el periodo 2 (2014-2018)

Variables	**Valor p**	**HR**	**Intervalo de confianza 95 %**
Edad (variable continua)	0.018	1.02	1.003 - 1.038
IMAE			
- ASESP	0.834	0.92	0.430 – 1.975
- H. Británico	0.120	0.64	0.369 – 1.120
- SMI	0.364	0.76	0.437 – 1.353

Situación clínica ≠ 1ra remisión			
- 2da remisión	0.077	1.55	0.953 – 2.543
- Otra situación	0.057	2.35	0.974 – 5.700
Diagnostico ≠ LA			
- Tumores	0.619	1.60	0.248 – 10.39
- Linfomas	0.455	0.63	0.192 – 2.090
- Mielomas	0.690	0.78	0.237 – 2.589
Sector público	0.808	1.05	0.665 – 1.687
Sexo masculino	0.764	1.06	0.711 – 1.590

En el periodo 1 se asociaron para el TPH autólogo como factores de riesgo para el evento muerte, la edad y el sexo masculino, y como factores protectores al IMAE Hospital Británico y SMI. En el periodo 2 sólo la edad se presentó como variable de riesgo y no se observaron diferencias entre los distintos IMAEs.

4. Análisis Multivariado TPH Alogénico Relacionado

Para este segundo análisis multivariado, considerando que el número de "TPH alogénicos relacionados" es menor, se incluyeron ambos periodos juntos (periodo 2009-2018).

Como se observa en la tabla 21, la única variable asociada al evento muerte fue la situación clínica posterior a una segunda remisión al momento del TPH alogénico relacionado.

Tabla 21. Análisis multivariado TPH Alogénico Relacionado (ambos periodos 2009-2018)

Variables	**Valor p**	**HR**	**Intervalo de confianza 95 %**
Edad (variable continua)	0.243	1.01	1.003 - 1.038
IMAE			
- ASESP	0.551	1.45	0.430 – 1.975
- H. Británico	0.350	0.64	0.369 – 1.120
- SMI	0.894	1.06	0.437 – 1.353
Situación clínica ≠ 1ra remisión			
- 2da remisión	0.799	1.11	0.953 – 2.543
- Otra situación	0.006	3.77	0.974 – 5.700
Diagnostico ≠ LA			
- leucemia crónica	0.872	0.90	0.257 – 3.157
- Linfomas	0.989	1.01	0.233 – 4.372
- Mielomas	0.054	11.86	0.956 – 147.1
Sector público	0.547	1.28	0.569 – 2.895
Sexo masculino	0.684	0.85	0.404 – 1.811

5. Análisis de supervivencia por diagnóstico en > de 18 años.

- **a. Leucemias agudas**
- **b. Leucemias crónicas**
- **c. Linfomas**
- **d. Mieloma Múltiple**

a) Leucemia Aguda

A lo largo de estos más de 20 años (cohorte 1996-2018) el tipo de TPH seleccionado para los pacientes con Leucemia Aguda pasó de ser predominantemente autólogo, a ser hoy en día mayormente alogénico (Grafico 8). Se analiza la supervivencia de LA con trasplante alogénico.

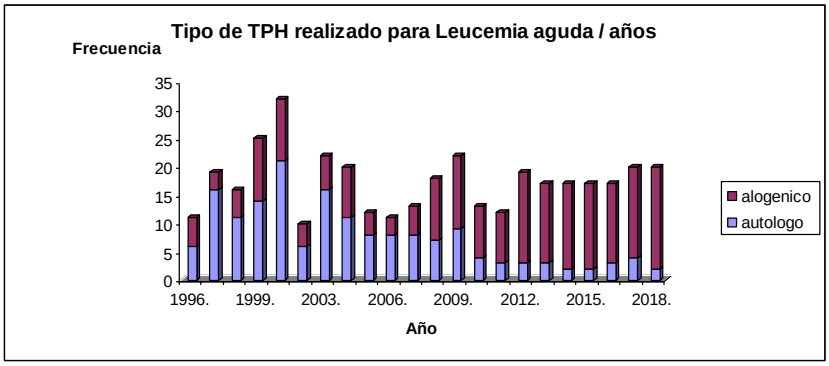


Gráfico 8. Tipo TPH realizados para LA / años

- Supervivencia Leucemia Aguda según periodos:
  - Para el periodo 1 (2009-2013) la mediana supervivencia con trasplante alogénico fue de 16.4 meses.
  - Para el periodo 2 (2014-2018) la mediana de supervivencia con TPH alogénico fue de 30.5 meses

La comparación de ambas medianas de supervivencia (periodo 1 vs periodo 2) fue no significativo (Log-rank test), valor p 0.54(Grafico9)

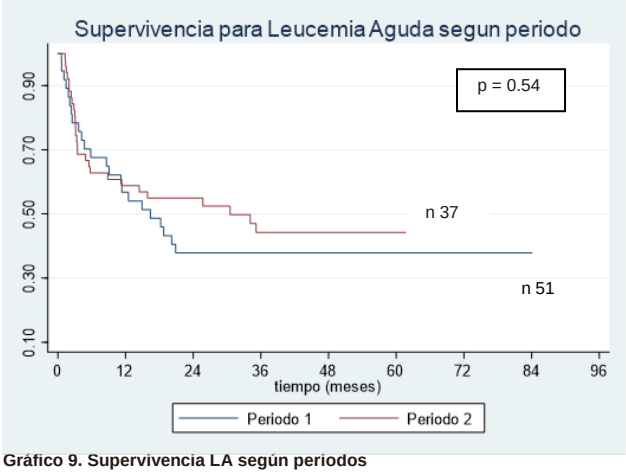


Gráfico 9. Supervivencia LA según periodos

- Supervivencia leucemia aguda por modalidad de TPH alogénico:

A la hora del análisis de supervivencia en LA por tipo de TPH alogénico se consideraron ambos periodos juntos (cohorte 2009-2018).

En la siguiente tabla y grafico se muestra la mediana de supervivencia según tipo de TPH alogénico realizado.

Tabla 22. Mediana supervivencia según tipo de TPH para Leucemia Aguda periodo 2009-2018

	Mediana supervivencia (meses)
Relacionado	18.2
No relacionado	4.9
Haploidéntico	35.1

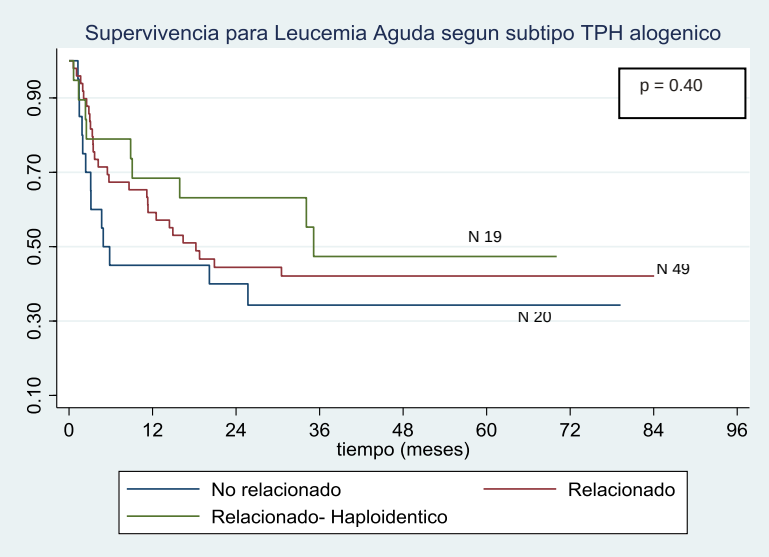


Gráfico 10. Supervivencia LA según TPH

Esta diferencia en supervivencia para LA por tipo de TPH fue estadísticamente no significativa (Log-rank test), valor p 0.40

- Supervivencia según tipo de leucemia aguda:

Se consideraron ambos periodos juntos 2009-2018.

- LA mieloblástica (LAM)

Para la Leucemia aguda mieloblástica (LAM) la mediana de supervivencia fue de 30.5 meses.

- LA linfoblástica (LAL)

Para la Leucemia Aguda Linfoblástica (LAL) la mediana de supervivencia fue de 5.5 meses.

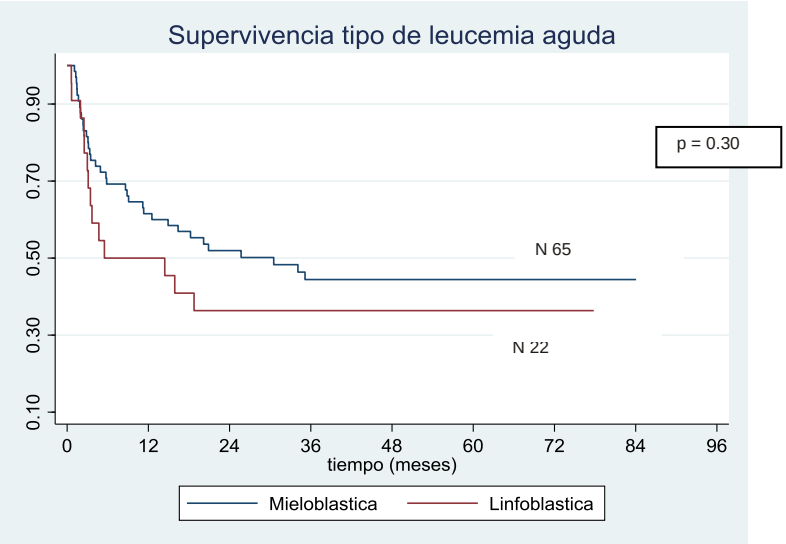


Gráfico 11. Supervivencia según tipo de leucemia aguda, periodo 2009-2018

b) Leucemia Crónica

Considerando desde el inicio de la cobertura TPH (cohorte 1996-2018) se observó un franco descenso en el número de trasplantes realizados por año para las Leucemias crónicas (LC). A partir del 2005, el FNR incorpora para el tratamiento de la LMC, el medicamento inhibidor de tirosina quinasa: imatinib. A partir de ese año, el número de TPH realizados para esta enfermedad decrece.

En promedio en la era pre-imatinib se realizaban 4 TPH por año y posterior al 2005 el promedio desciende a 1.4 TPH por año. Gráfico 12

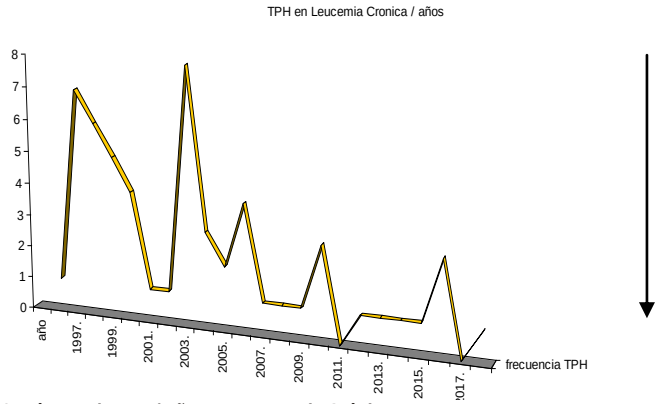


Gráfico 12. Número de TPH / año para Leucemia Crónica

En el gráfico de sobrevida se observa una peor sobrevida de las LMC que se realizan un TPH en el periodo post 2005 (Grafico 13). Esto es coincidente con un cambio en los criterios de selección para TPH, que se restringe a aquellos pacientes con criterios de mal pronóstico (LMC en crisis blástica).

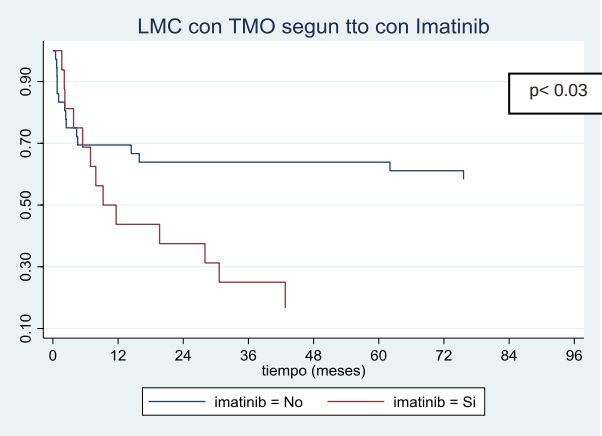


Gráfico 13. Supervivencia Leucemia crónica con TPH (era pre y post 2005)

Supervivencia en leucemias crónicas:

Considerando los periodos 1 y 2 (2009-2013, 2014-2018) para el análisis de supervivencia:

-periodo 1 mediana: 40.7 meses

-periodo 2 mediana: 35.4 meses

Esta diferencia en sobrevida entre periodos no fue significativa (log rank test)

p= 0.95 (grafico 14)

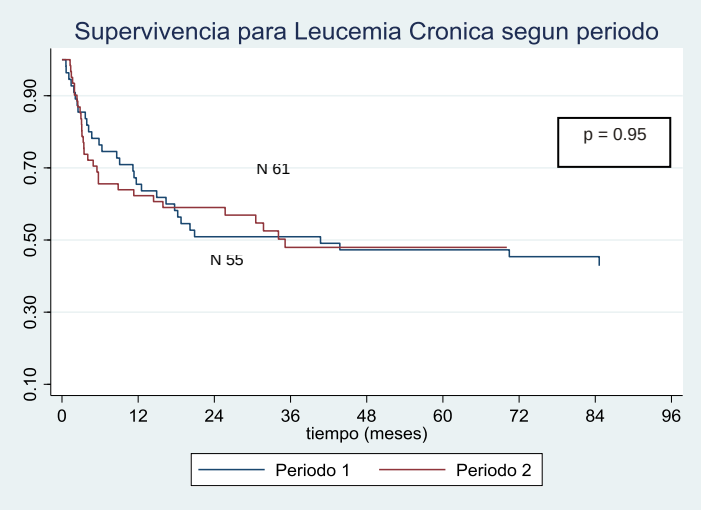


Gráfico 14. Supervivencia Leucemias crónicas según periodos (1: 2009-2013, 2: 2014-2018)

c) Supervivencia para Linfomas

A partir del año 2005, se incorpora por parte del FNR para el tratamiento de los linfomas

el anticuerpo monoclonal anti-CD 20, Rituximab.

En el siguiente gráfico (Grafico 15) se representa la mediana de supervivencia para ambos periodos (pre rituximab y post rituximab).

Mediana supervivencia pre- 2005, 226.09 meses y post 2005 156.1meses respectivamente. Esto es coincidente con cambio en normativa en los criterios de selección, con exclusión de la situación clínica “primera remisión completa” de los criterios de inclusión para TPH a partir de febrero 2003.

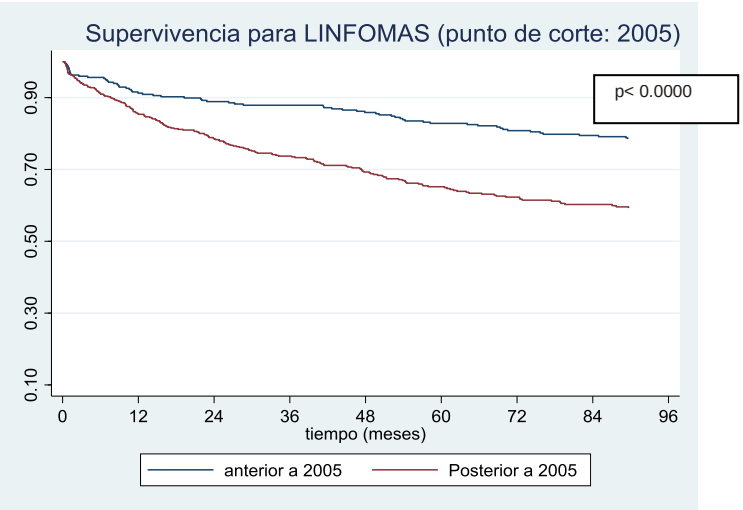


Gráfico 15. Supervivencia Linfomas antes y después del 2005

Supervivencia Linfomas según periodos

Considerando los periodos más contemporáneos (1: 2009-2013, 2: 2014-2018) no se observan diferencias en supervivencia. Gráfico 16

La supervivencia en Linfomas es larga, encontrándose más de la mitad de los pacientes vivos al momento de la evaluación.

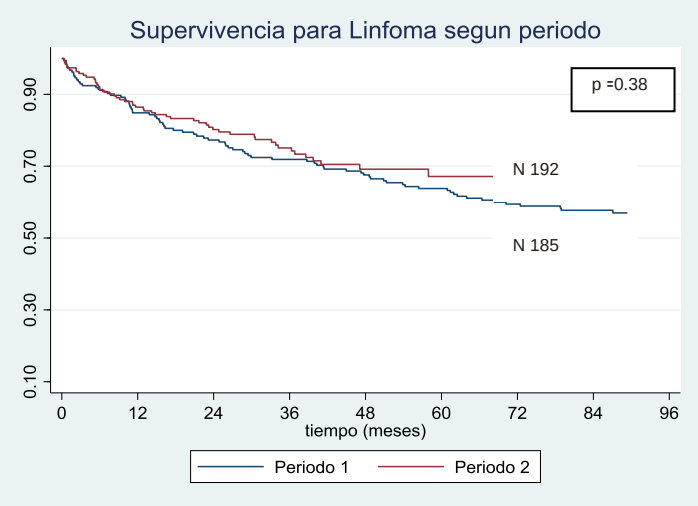


Gráfico 16. Supervivencia para Linfomas según periodos (1: 2009-2013, 2: 2014-2018)

d) Supervivencia para Mieloma

La mediana de supervivencia para Mieloma Múltiple en el periodo 1 fue de 64.2 meses y en el periodo 2 de 64.2 meses.

Diferencia entre periodos no significativa (log rank test) p =0.33. Gráfico 17

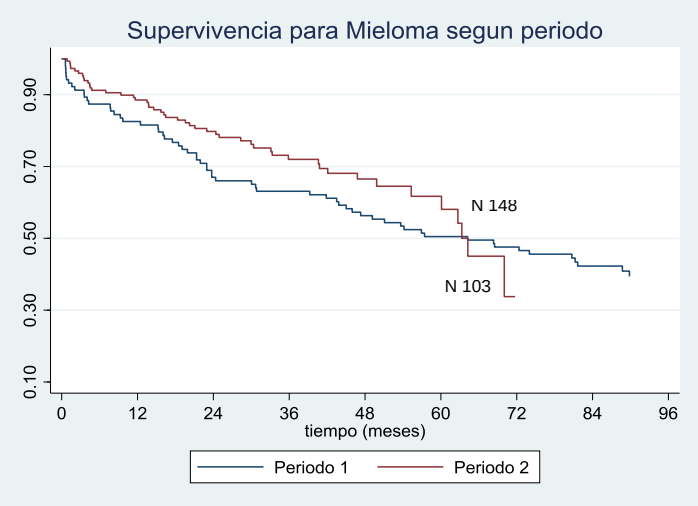


Gráfico 17. Supervivencia MM según periodos (1: 2009-2013, 2: 2014-2018)

D) ANALISIS POBLACION MENOR DE 18 AÑOS.

1. Descripción de la población menor de 18 años

Desde el inicio de la cobertura en el año 1996, se trasplantaron 346 menores de 18 años.

Las características de esta población se describen en las siguientes tablas (tabla 23-24)

Tabla 23. Características de la población trasplantada, menor de 18 años.

	N (%)
sexo	Femenino 126 (36.5%) Masculino 220 (63.5%)
origen	Privado 111 (32%) Público 235 (68%)
procedencia	Montevideo 136 (39%) Interior 210 (61%)
Tipo de TPH	Autólogo 201 (58%) Alogénico 145 (42%) - Relacionado 74 - No relacionado 10 - Haploidentico 61
Diagnósticos (n 326)	Leucemia aguda 118 (36.2 %) Leucemia crónica 4 (1.2%) Tumores 103 (31.6%) Linfomas 46 (14.2%) Otros diagnósticos 55 (16.8%)

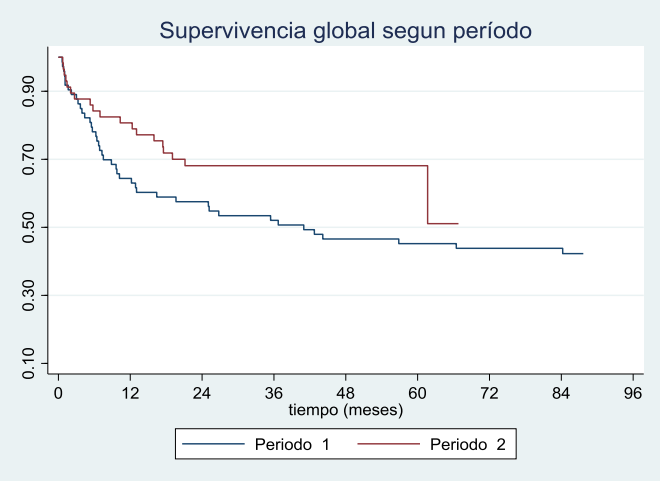
Tabla 24. Características edad, sexo y tipo TPH según diagnósticos

Diagnóstico	Media edad (años)	Sexo	Tipo TPH N (%)
Leucemias agudas (N 118)	9.4	F 37(28.8%) M 81 (71.2%)	Autólogo 39 (33%) **Alogénico 79 (67%)**
Leucemias crónicas (N 4)	3.5	F 1 (25%) M 3 (75%)	Autólogo 0(0) **Alogénico 4 (100%)**
Tumores (N 103)	4.6	F 44 (42.7%) M 59 (57.3%)	**Autólogo 103 (100%)** Alogénico (0)
Linfomas (n 46)	11.8	F 19 (41.3%) M 27 (58.7%)	**Autólogo 39 (84.8%)** Alogénico 7 (15.2%)
Otros (N 55)	6.9	F 17 (36.0%) M 38 (64.0%)	Autólogo 5(9%) **Alogénico 50 (91%)**

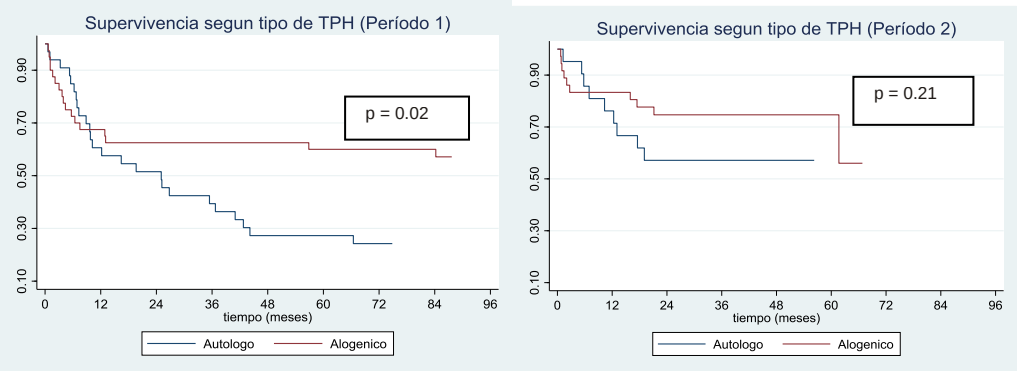
2. Análisis supervivencia en población menor de 18 años

Para los menores de 18 años, en el periodo 1 (2009-2013) la mediana de supervivencia fue de 40.9 meses y para el periodo 2 no se obtuvo mediana de supervivencia global, puesto más de la mitad de los pacientes permanecieron vivos. Gráfico 18.

Gráfico 18. Supervivencia global menores



La supervivencia para menores de 18 años, por tipo de TPH (autólogo, alogénico) fue más prolongada en el periodo 1 para los que recibieron un TPH alogénico que autólogo. En el periodo 2, la supervivencia entre ambos tipos de TPH fue similar. Gráfico 19 y 20



Gráficos 19 y 20: Supervivencia global por tipo de TPH según periodos (1: 2009-2013, 2:2014-2018)

3. Supervivencia según principales diagnósticos en menores de 18 años

Para el análisis de supervivencia por patologías se combinaron los periodos 1 y 2 (años 2009-2018).

-Leucemia aguda

La mediana de supervivencia en menores de 18 años con trasplante alogénico para Leucemia aguda fue de 84.2 meses (Grafico 21)

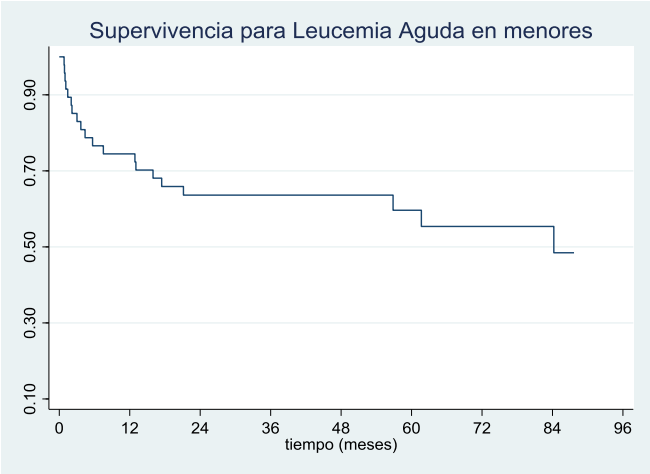


Gráfico 21. Supervivencia LA periodo 2009-2018

En el grafico 22 se muestran la supervivencia por modalidad de trasplante alogénico.
El TPH alogénico relacionado presentó una mediana de 84.2 meses, y para el TPH Haploidentico más de la mitad de los pacientes permanecían vivos. Para este periodo solo se encontró un caso de TPH no relacionado.

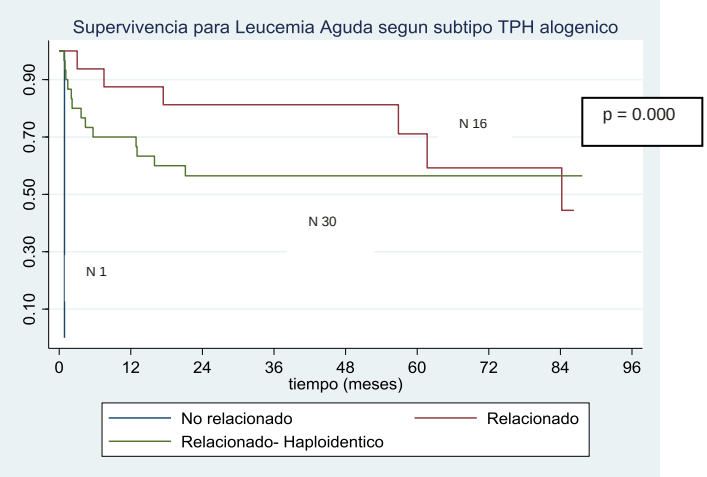


Gráfico 22: Supervivencia Leucemia aguda según modalidad de TPH alogénico (menores de 18 años)

Supervivencia según tipo de Leucemia Aguda:

- Leucemia aguda mieloblástica: este tipo de LA presenta una mediana de supervivencia global de 129.1 meses
- Leucemia aguda linfoblástica: este tipo de LA presenta una mediana de supervivencia global de 56.8 meses (Grafico 23)

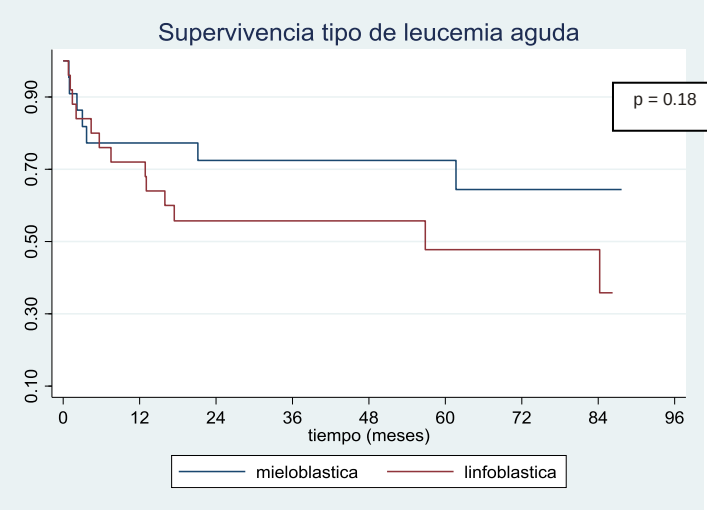


Gráfico 23. Supervivencia según tipo de leucemia aguda en menores de 18 años

-Tumores

En los menores de 18 años, la mediana de supervivencia para los trasplantados por tumores fue de 24 meses. Gráfico 24

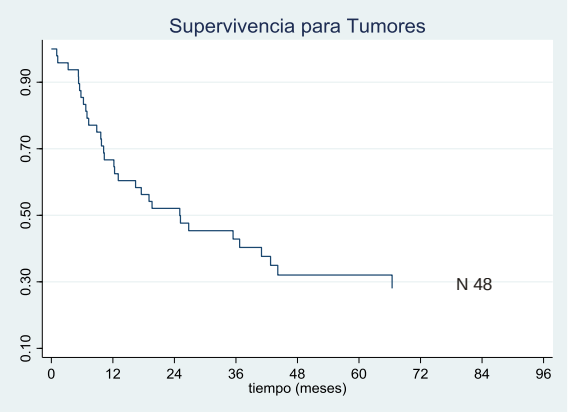


Gráfico 24. Supervivencia Tumores en menores de 18 años

E) COMPLICACIONES:

Para el análisis de complicaciones se consideró el periodo completo (cohorte 1996-2018)

1) Complicaciones infecciosas
2) Enfermedad injerto versus huésped
2) Otras complicaciones

1) La complicación infecciosa se describe según grupos de edades.

-Mayores de 18 años

Complicación infecciosa 1440 pacientes de los 1837 (78.4%)

El tipo de infecciones se describen en la tabla y gráfico

Tabla 25. Tipo de infecciones

	N	%
infección viral	74	4
infección bacteriana	588	32
infección focal	209	11,4
FOD	836	45,5
Infección micótica	80	4,35
Otras infecciones	150	8,2

Gráfico 25. Tipo infecciones mayores 18 años

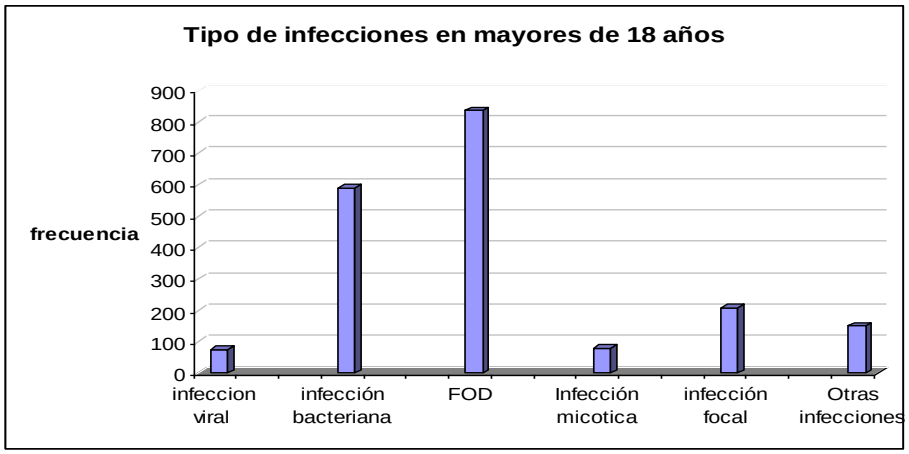


Gráfico 26. Porcentaje de los tipos de infecciones

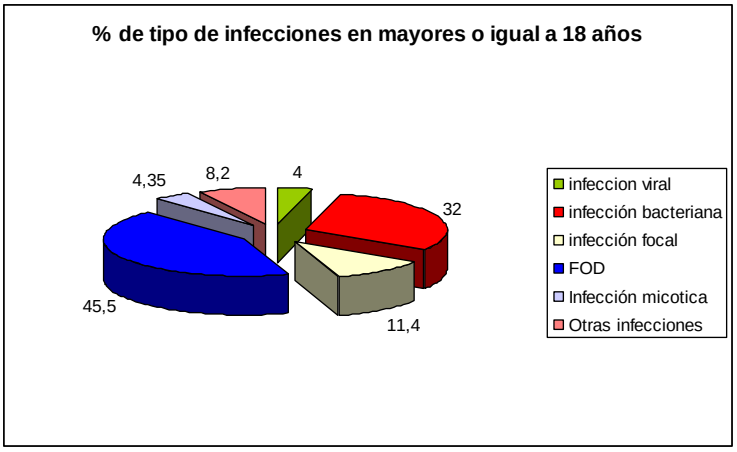


Tabla 26. Número de infecciones en ≥ 18 años

Número de eventos infecciones	N (%)
1	1056
2	286
3	80
4	18

-Menores de 18 años

La frecuencia de infecciones en menores de 18 años fue 284 en 346 pacientes (82.0%)

Tabla 27. Tipo infecciones menores de 18 años

Tipo infección	N	%
infección viral	21	6
infección bacteriana	94	27,17
FOD	159	45,9
Infección micótica	14	4,05
infección focal	42	12,14
Otras infecciones	25	7,23

Gráfico 27: Tipo de infecciones menores de 18 años

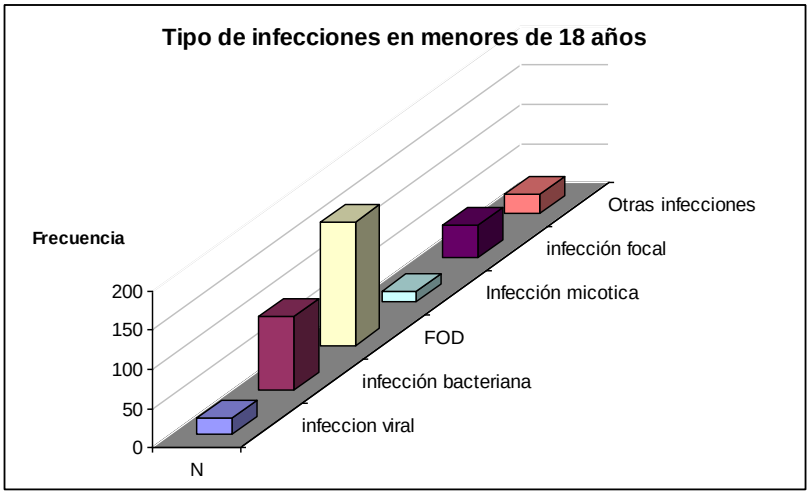


Gráfico 28: Distribución porcentual tipo de infecciones menores 18 años

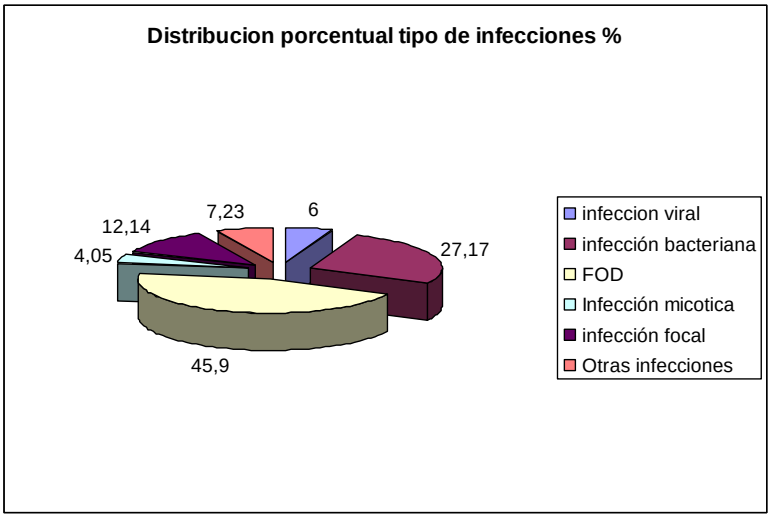


Tabla 28. Número de infecciones en menores 18 años

Número de eventos infecciones	N (%)
1	225
2	49
3	8
4	4

2) Complicación: Enfermedad injerto versus huésped

Tabla 29. Enfermedad injerto vs. Huésped (global)

	N (%)	Grado * n (%)	
Enfermedad injerto vs. huésped	126 (5.8%)	1	61 (56.5)
		2	23 (21.3)
		3	15 (13.8)
		4	9 (8.4)

** Dato en 108 / 126*

Tabla 30. Enfermedad injerto vs. Huésped (mayor o igual 18 años)

	N (%)	Grado * n (%)	
Enfermedad injerto vs. huésped (n 1838)	78 (4.2%)	1	47 (66.3)
		2	8 (11.3)
		3	10 (14.0)
		4	6 (8.4)

** Dato en 71 / 78*

Tabla 31. Enfermedad injerto vs. huésped menores de 18 años

	N (%)	Grado * n (%)	
Enfermedad injerto vs. huésped (n 346)	46 (13.3%)	1	14 (37.8)
		2	15 (40.5)
		3	5 (13.6)
		4	3 (8.1)

** Dato 37/46*

3) Otras complicaciones

En la siguiente tabla se describen el resto de otras complicaciones reportadas.

Tabla 32. Otras complicaciones

	N	%
Cardiovasculares	110	5.0
Renales	219	10.0
Respiratorias	136	6.2
Hepáticas	146	6.7
Neurológicas	65	2.9
Sangrados	260	11.9
Metabólicas	583	26.7
Otras complicaciones	862	39.4

DISCUSIÓN

El Trasplante de progenitores hematopoyéticos es un procedimiento terapéutico que se encuentra en expansión tal cual lo muestran los dos registros internacionales más importantes, el europeo (European Society for Blood and Marrow Transplantation, EBMT) y el americano (Center for International Blood and Marrow Transplant Research, CIBMTR) **(4-5)**

Por otra parte, con el advenimiento de nuevas terapias innovadoras, para algunas patologías ocurrió un descenso significativo del número de trasplantes realizados por año. La Leucemia Mieloide crónica y su respuesta a inhibidores de tirosina quinasa es el ejemplo más representativo **(6).**

De todas formas, esta técnica continuó incrementándose. Los factores principalmente asociados a este incremento son la flexibilización de la edad de los candidatos a un trasplante, el mayor número de donantes, y la ausencia de avances significativos en algunas de sus principales indicaciones como lo son la Leucemia Aguda y los Síndromes Mielodisplásicos.

Esta evaluación representa más de 20 años de experiencia adquirida en procedimientos financiados por el FNR en esta técnica.

El número de autorizaciones de trasplantes por año evidencia un incremento en la última década, así como el número de trasplantes efectivamente realizados de un 12.2 % (considerando los últimos 20 años)

Este incremento es a expensas de los TPH alogénicos (incremento de un 57.2 % considerando las cohortes 1999-2008 y 2009-2018), concordante con lo que también ocurre a nivel internacional.

En nuestra evaluación los trasplantes autólogos muestran un ligero descenso en la última década en torno a un 8.3 %. En concordancia con esto el reporte de CIBMTR del 2018 evidenció un descenso de los TPH autólogos de un 5%, aunque se habían mantenido estables los cuatro años previos **(5)**.

Se trata de una población joven, con media de edad de 39 años, mayormente proveniente del sector privado de la salud.

La proporción de TPH autólogo fue de un 81.4 % y el alogénico 18.6 % en forma global.

En otros registros tanto de la región como del propio registro europeo muestran mayor proporción de TPH alogénicos realizados, próximos a un 40% **(7-8).**

En nuestra evaluación se ha mantenido en estas mismas proporciones a lo largo de los años, tanto globalmente como en los diferentes institutos de medicina altamente especializada. Destacamos en el caso del IMAE en Hospital Maciel y Asociación Española para el periodo 2014- 2018 presentaron una proporción mayor de TPH alogénicos realizados.

En nuestra evaluación dentro de los TPH alogénicos, la modalidad TPH alogénico “relacionado” fue el más frecuente (67.6%). Dentro de las otras dos modalidades, el TPH Haploidentico es el segundo en proporción (20.3%), a pesar de haberse incorporado ultimo dentro de la normativa del FNR.

Por su parte el TPH “no emparentado” fue el menos frecuente (12.1%), probablemente vinculado a la no disponibilidad de donante, así como a los tiempos de demora producto de la búsqueda de donante HLA. Esto es concordante con lo internacionalmente reportado, donde el TPH no emparentado está siendo remplazado por la modalidad Haploidentico. Esta opción se presenta en crecimiento en los últimos años, por sus dos grandes ventajas: la disponibilidad de donante (padre, madre, hijos o hermanos) y el acortar los tiempos de espera, así como resultados en sobrevida similar a donante emparentado.

Cuando analizamos los tiempos de nuestra evaluación, se observa que el tiempo de demora entre que se solicita y se realiza el trasplante no emparentado fue de 7.2 meses similar a lo reportado en Argentina y la región **(9-10)**. Lo recomendado para un trasplante “No emparentado” es de una demora en la búsqueda de donante de no más allá de tres meses, y para el TPH Haploidentico los tiempos ideales se estiman en torno a 15-30 días; nuestra evaluación mostró una demora de 38 días.

Las principales indicaciones de TPH fueron los linfomas, mielomas y leucemias agudas. Estas tres enfermedades significaron más del 80% de las indicaciones, siendo concordante con lo publicado. En nuestra cohorte el Linfoma continúa siendo la principal indicación de TPH autólogo, cuando a nivel internacional existen registros donde el Mieloma múltiple pasó a primer lugar **(11-13)**

La supervivencia global fue similar en los dos periodos más contemporáneos (1: 2009-2013 y 2: 2014-2018). Considerando el tipo de TPH la sobrevida fue significativamente mayor para el trasplante autólogo. Esta diferencia es más pronunciada los primeros años post trasplante y tiende a aproximarse evolutivamente.

Con respecto al análisis multivariado para el TPH autólogo se destaca que la diferencia observada entre IMAEs para el periodo 1, desaparece en el periodo 2. La edad fue un factor pronóstico significativo en los dos periodos, y el sexo masculino se asoció significativamente a una mayor mortalidad solo en el periodo 1.

El análisis multivariado para el TPH alogénico, que consideró ambos periodos juntos (años 2009-2018), solo objetivó a la situación clínica “posterior a una segunda remisión” como factor de riesgo.

Del análisis por patologías, las Leucemias agudas fueron la principal indicación de TPH alogénico. La sobrevida global para leucemia aguda como valor puntual, fue mayor en el segundo periodo (30.5 meses versus 16.4 meses). Esta diferencia no fue estadísticamente significativa. Por otra parte, la comparación de sobrevida entre las distintas modalidades de TPH alogénico en Leucemia aguda no evidenció diferencias. En cuanto a los resultados en sí mismos y comparativamente con resultados internacionales, la sobrevida para el subtipo Leucemia aguda mieloblástica mostró una mediana de supervivencia de 30 meses, símil a la cohorte CIBMTR del 2011-2017**(13).**

En cuanto a la leucemia linfoblástica el número de TPH realizados de tan solo 22, relativiza los resultados observados. Un análisis futuro que implique un número mayor de individuos posibilitara compararnos con resultados internacionales.

Para las leucemias crónicas, y dentro de ellas principalmente la LMC, se observó claramente el impacto de las terapias innovadoras **(14).** A partir del 2005, coincidente con la llegada de imatinib la proporción de TPH realizados por año decrece significativamente (4 versus 1.4).

A partir de esta fecha se realizó un cambio en la normativa de cobertura de TPH para LMC en los criterios de selección con restricción a pacientes en crisis blástica. Este es un claro ejemplo de cómo el desarrollo farmacológico impactó en el área hematoncológico, con sobrevida actuales de los pacientes con LMC en fase crónica próximas a la de la población general. En la evaluación realizada en el FNR en el año 2019 de pacientes con LMC y la respuesta a inhibidores de tirosina quinasa (pacientes en debut y en fase crónica), no se pudo obtener una mediana de sobrevida, puesto más de la mitad de la población permanecía viva, con supervivencias a 5 años del 82% **(15).**

En la presente evaluación la sobrevida global de las LMC sometidas a TPH fue de 40.7 meses en el periodo 1, y de 35.4 meses en el periodo 2 (diferencia no significativa).

Los pacientes trasplantados por linfomas presentaron largas supervivencias en ambos periodos y similares. Globalmente nuestra evaluación mostró una supervivencia a 3 años de 73% para el periodo 2014-2018.

Algo similar ocurre con mieloma con sobrevida a 3 años próximos a 63 % y 73% para los periodos 1 y 2 respectivamente.

Estos resultados en linfoma y mieloma son comparables a lo reportado en el 2018 por el CIBMTR considerando la cohorte del 2011-2018 **(13).**

La población trasplantada de niños y jóvenes menores de 18 años, presentó características diferentes a los adultos. Tienen una mayor representatividad del sector público, siendo hoy día el CHPR el IMAE referente en pediatría (luego del cese de funciones del IMAE pediátrico en Asociación Española). Los dos principales diagnósticos son las Leucemias agudas y los Tumores.

Para el periodo 2014-2018 a 5 años la supervivencia global es próxima a un 70 %, superior a la evaluación nacional previa de los años 1997-2006 que evidencio sobrevida a 5 años próxima a un 50% **(17).**

Las leucemias agudas presentan un buen pronóstico con mediana de supervivencia para la leucemia aguda mayor a 10 años, y para la Leucemia linfoblástica próxima a 5 años. Estos resultados en sobrevida son comparables a lo reportado por CIMBTR (13)

Los tumores sólidos como grupo presentaron asimismo una sobrevida a 5 años próxima a 35 %, muy similar a lo publicado en nuestro medio considerando solo el Neuroblastomas **(19).** Nuestra evaluación engloba además de este tumor, los Meduloblastomas, Sarcoma de Ewin, Tumor de Wilms y tumores germinales.

Actualmente el porcentaje de curación se ha incrementado debido al desarrollo de quimioterapia, a la buena respuesta que inicialmente tienen los tumores malignos pediátricos, y la consolidación con trasplante autólogo **(20-21)**

En cuanto a las complicaciones, las principales fueron las infecciones (próxima a un 80%), tanto en adultos como menores. La Fiebre de origen desconocido fue la principal forma clínica de presentación, seguido de las infecciones bacterianas.

Las complicaciones infecciosas constituyen, hoy en día una causa importante de muerte en el post trasplante inmediato. El riesgo general de complicaciones infecciosas no se limita al período de granulocitopenia, sino que persiste de 6 a 12 meses después de un TPH autólogo y de 12 a 24 meses después de un TPH alogénico, hasta que se produce la recuperación inmunitaria **(21-23)**

La segunda complicación en importancia fue la EICH, con una frecuencia global de 5.8% (mayores de 18 años 4.2%, menores de 18 años 13.3%). A nivel internacional las tasas notificadas de EIVH varían entre un 9 y 50%, por lo cual es probable que exista un subregistro con respecto a la notificación de esta complicación, con reporte solo de algunas EIVH tempranas.

Como conclusiones más importantes de la presente evaluación, surge que la técnica de TPH se encuentra en expansión en los últimos años, a expensas fundamentalmente del TPH alogénico. A pesar de esto, realizamos menos TPH alogénicos comparativamente con lo internacionalmente reportado.

Los tiempos de demora para el "TPH alogénico no relacionado" son significativamente mayores con respecto a las otras modalidades de trasplante.

Para leucemia aguda no se identificaron diferencias de resultados entre las modalidades de TPH alogénico (relacionado HLA idéntico, Haploidentico, y no emparentado) en términos de sobrevida. Para el periodo 2014-2018 no se encontraron diferencias significativas en sobrevida entre los diferentes IMAEs para las modalidades TPH autólogo y alogénico relacionado.

Consideramos importante para próximas evaluaciones estratificar a los pacientes según score de riesgo pretrasplante, incorporando esta información para un futuro próximo **(24)**

Bibliografía

1. Copelan E et al. Hematopoietic stem-cell transplantation. N Engl J Med 2006;354:1813-1826
2. Carreras E,et al. The EBMT handbook. Hematopoietic stem cell transplantation and cellular therapies. Edición 2019.
3. Publicación Técnica N 10. Trasplante de Médula ósea. http://www.fnr.gub.uy/publicacionesFNR
4. European Society for Blood and Marrow Transplantation. www.ebmt.org
5. Center for International Blood and Marrow Transplant Research. www.cibmtr.org
6. Radujkovic A et al. "Allogenic Stem Cell Transplantation for Blastic Crisis Chronic Myeloid Leukemia in the Era of Tyrosine Kinase Inhibitors: A Retrospective Study by the EBMT Chronic Malignancies Working Party" Biol Blood Marrow Transplant 25 (2019) 2008-2016

7. Passweg J et al. “Is the use of unrelated donor transplantation leveling off in Europe? The 2016 European Society for Blood and Marrow Transplant activity survey report” Bone Marrow Transplantation (2018) 53:1139-1148
8. Rashidi A et al. Outcomes of haploidentical vs matched sibling transplantation for acute myeloid leukemia in first complete remission. Blood advances 25 June 2019 , Vol 3, N 12
9. Eckrich M et al. “Hematopoietic cell transplantation in Latin America” Hematology, 17:sup1,s189-s191, doi: 10.1179/102453312X13336169157059
10. Golglid S et al. “¿Cómo trasplantan los centros que no trasplantan? Experiencia en trasplante de medula ósea en el hospital público. Hematología Volumen 23 N 1: 31-37 Enero 2019
11. Jaimovich G et al. “Latin America: the next region for haematopoietic transplant progress” bone marrow Transplantation (2017) 1-7; doi: 10.1038/bmt.2016.361
12. Gertz A et al. How we manage autologous stem cell transplantation for patients with multiple myeloma. Blood.2014 Aug 7;124(6):882-890
13. D'Souza, A, Fretham C, Lee SJ, et al. Current Use of and Trends in Hematopoietic Cell Transplantation in the United States. Biol Blood Marrow Transplant. 2020 May 11:S1083-8791(20)30225-1, doi: 10.1016/j.bbmt.2020.04.013, PMID 32438042.
14. Oyekunle, A., Zander, A.R., Binder, M. *et al.* Outcome of allogeneic SCT in patients with chronic myeloid leukemia in the era of tyrosine kinase inhibitor therapy. Ann Hematol 92**,** 487–496 (2013). https://doi.org/10.1007/s00277-012-1650-8
15. http://www.fnr.gub.uy/sites/default/files/publicaciones/informe_final_imatinib_2019pdf “Evaluación del tratamiento para Leucemia Mieloide Crónica con inhibidores de tirosin kinasa. Once años de experiencia de cobertura financiera por el Fondo Nacional de Recursos”
16. McClune BL et al “Effect of age on outcome of reduced-intensity hematopoietic cell transplantation for older patients with acute myeloid leukemia in first complete remission or with myelodysplastic syndrome” J Clin Oncol. 2010;28(11):1878
17. Kataoka K et al. “Differential prognostic impact of pretransplant comorbidity on transplant outcomes by disease status and time from transplant: a single Japanese transplant centre study” Bone Marrow Transplantation (2010) 45, 513–520
18. Dufort y Alvarez G et al. Trasplante de progenitores hematopoyéticos en pediatría: 10 años de experiencia. Arch Pediatr Urug 2008; 79(3): 201-209
19. Gustavo Dufort y Alvarez , Mariela Castiglioni , Carolina Pagés , Agustín Dabezies , Jorge Decaro , Luis Castillo Trasplante de progenitores hematopoyéticos en pediatría: 10 años de experiencia. Arch Pediatr Urug 2008; 79(3): 201-209
20. Rutkowski S, von Hoff K, Emser A, et al.: Survival and prognostic factors of early childhood medulloblastoma: an international meta-analysis. J Clin Oncol 28 (33): 4961-8, 2010

21. Lanino E, Boni L, Corcusio R, DeBernardi B. ¿El trasplante de médula ósea cambió el curso clínico del neuroblastoma? Trasplante de médula ósea 7 (Supl. 3): 114–7, 1991

22. Junghanss C, Marr K.. Infectious risk and outcomes after stem cell transplantation:are nonmyeloablative changing the picture? Curr Opin Infect Dis, 15 (2002), pp. 347-53

23. Wingard JR et al. Trasplante de células madre hematopoyéticas: una descripción general de los riesgos de infección y la epidemiología. Infect Dis Clin North Am. 2010; 24 (2): 257

24. Jagasia M et al. Factores de riesgo de EICH aguda y supervivencia tras el trasplante de células hematopoyeticas Blood. 2012; 119 (1): 296. Epub 2011 octubre

ANEXOS

Trasplante de progenitores hematopoyéticos en leucemia aguda: un análisis económico

A continuación, se presentará una evaluación económica del tratamiento de la leucemia aguda mediante TPH alogénico no relacionado versus alogénico haploidéntico, ambos bajo cobertura financiera del Fondo Nacional de Recursos.

Costos de la búsqueda de donantes no relacionados

Para los trasplantes de progenitores hematopoyéticos alogénicos no relacionados se debe realizar una búsqueda de donantes en registros nacionales e internacionales (ejemplo Bone Marrow Donors Worldwide - BMDW). El costo de las mismas es variable, asociado a las búsquedas en diferentes sistemas que incorporan el perfil HLA de los donantes para la comparación con el perfil del paciente.

Desde el 13 de mayo de 2003 hasta el 31 de octubre de 2019 surge de los registros administrativos del FNR la existencia de 126 pacientes con solicitud de búsqueda de donantes no relacionados. De ellos, se completó al menos una búsqueda para 116 pacientes, con un mínimo de 1 búsqueda en 30 casos y un máximo de 8 búsquedas para un caso. En promedio se hicieron 3 búsquedas para cada paciente, totalizando 337 búsquedas.

El costo promedio por paciente con búsquedas completadas es de USD 14.250,7 (Min USD 131; Max USD 44.830).

	Pacientes que completan búsqueda		Costo promedio por búsqueda	Costo total acumulado
	Frec. Abs.	Frec. Rel.		
Búsqueda 1	116	92%	USD 1.986,49	USD 230.433,00
Búsqueda 2	86	68%	USD 5.206,44	USD 678.187,00
Búsqueda 3	56	44%	USD 7.097,91	USD 1.075.670,00

Búsqueda 4	41	33%	USD 7.324,29	USD 1.375.966,00
Búsqueda 5	22	17%	USD 7.902,50	USD 1.549.821,00
Búsqueda 6	9	7%	USD 6.152,22	USD 1.605.191,00
Búsqueda 7	6	5%	USD 5.308,17	USD 1.637.040,00
Búsqueda 8	1	1%	USD 16.041,00	USD 1.653.081,00

Se incorporó evolutivamente un tope para el pago de búsquedas, estableciendo el máximo pago de búsquedas en USD 35.000.

Evaluación económica del TPH alogénico no relacionado y el haploidéntico en la leucemia aguda.

Como se mencionó previamente los mejores resultados de los TPH se dan con hermanos compatibles con HLA idéntico. Sin embargo, por la baja frecuencia de ello es necesario recurrir a la búsqueda nacional e internacional de donantes HLA idéntico no relacionado.

Esta evaluación demostró el importante tiempo requerido para completar la búsqueda de donantes HLA idénticos no relacionado, que en promedio lleva 228,2 días entre que se solicita y se realiza el trasplante, y 158,5 días entre que se autoriza y se realiza.

Recientemente surge el trasplante alogénico haploidéntico como una alternativa al trasplante alogénico no relacionado. El mismo facilita el hallazgo de donante familiar al ser suficiente un HLA parcialmente compatible.

La presente sección tiene como objetivo la evaluación económica de la técnica comparando el beneficio y los costos del TPH alogénico no relacionado respecto al TPH alogénico haploidéntico.

Se utilizó para ello las bases de datos del FNR de acuerdo a los criterios previamente presentados. Los datos de pagos fueron provistos por la Unidad Económico Financiera del FNR e incorporados a las bases de datos asociadas a la prestación TPH alogénico.

El costo fue definido como el pago por trasplante desde la perspectiva del financiador FNR exclusivamente, no incorporándose las perspectivas de otros financiadores si existieran. De acuerdo a lo especificado tampoco se consideró los costos fijos y variables en los que incurre el FNR para la ejecución de los actos administrativos asociados a la ejecución de los actos.

Efectividad comparada del TPH alogénico no relacionado y el haploidéntico en la leucemia aguda

En el presente trabajo se compararon las curvas de sobrevida considerando como tiempo 0 el de la realización del trasplante. Las medianas de sobrevida para la leucemia aguda según el trasplante realizado son de 18,9 meses para relacionado; 4,9 para no relacionado; y 35,1 meses para el Haploidentico.

De acuerdo a las curvas de sobrevida analizadas en la sección D, no se encuentra diferencia significativa en la sobrevida de los pacientes con trasplante alogénico relacionado, no relacionado y el haploidéntico para la leucemia aguda (incluida por subtipo mieloblástica y linfoblástica), con un valor p de 0,40. Por esto se deben asumir con los datos obtenidos que ambos tratamientos son equieficaces.

Evaluación de costos asociados al TPH alogénico no relacionado y el haploidéntico en la leucemia aguda.

A partir de la equiefectividad presentada, a partir de resultados de sobrevida global sin diferencia significativa entre ambos tratamientos, nos proponemos utilizar la metodología de evaluación económica de minimización de costos. La misma se basa en que ambos tratamientos presentan beneficios similares, por lo tanto, la evaluación económica se centra en los costos diferenciales de una y otra técnica. 1 Algunos autores consideran a la evaluación de minimización de costos como un tipo de costo-efectividad, donde las unidades

[1] Zárate, V. (2010). Evaluaciones económicas en salud: Conceptos básicos y clasificación. Revista médica de Chile, 138, 93-97.
Drummond, M. F., Sculpher, M. J., Claxton, K., Stoddart, G. L., & Torrance, G. W. (2015). Methods for the economic evaluation of health care programmes. Oxford university press.

naturales comparadas como resultado del estudio al ser “idénticas” entre ellas no son consideradas para la razón de diferencial de costo/ diferencial de efectividad (ICER).2

Con la consideración de la perspectiva del financiador, el FNR incorpora como costos para todos los trasplantes alogénicos (relacionado, no relacionado y haploidéntico) el del arancel único. Tomaremos como costo directo para el análisis por tanto al arancel, que al 1ero de julio de 2020 se encontraba en UYU $ 3.426.3813.

El arancel financia las etapas del procedimiento de TPH (movilización, criopreservación, acondicionamiento e infusión) y sus complicaciones. El resto de las etapas del proceso asistencial asociado al TPH, por ejemplo, consultas médicas, estudios diagnósticos, se encuentran financiados por el Fondo Nacional de Salud (FONASA). Como se mencionaba previamente al costo del arancel se le agrega en el caso de los TPH alogénicos no relacionados el de la búsqueda en los registros.

Desde el 4 de diciembre del 2003 hasta el 22 de junio de 2018 se registraron 119 búsquedas en 36 pacientes que solicitaron trasplante y 33 pacientes que realizaron al menos una búsqueda. El promedio de búsquedas fue de 3,6 por paciente, con mínimo de 1 búsqueda (3 casos) y máximo de 8 búsquedas (1 caso).

El costo promedio de las búsquedas fue de USD 21.268,06, con un costo máximo de USD 42.105,00 y un mínimo de USD 77. El costo total de la búsqueda de donantes no relacionados para los 33 pacientes fue de USD 723.037,00.

	Frec. Abs.	Costo promedio	Costo acumulado
Búsqueda 1	33	USD 3.109,64	USD 102.618,00
Búsqueda 2	30	USD 3.877,77	USD 218.951,00
Búsqueda 3	24	USD 10.805,42	USD 478.281,00
Búsqueda 4	18	USD 7.418,72	USD 611.818,00
Búsqueda 5	8	USD 10.578,63	USD 696.447,00
Búsqueda 6	3	USD 1.555,33	USD 701.113,00
Búsqueda 7	2	USD 2.941,50	USD 706.996,00
Búsqueda 8	1	USD 16.041,00	USD 723.037,00

De los datos analizados surge que el costo promedio de la búsqueda de donantes no relacionados para la leucemia mieloide aguda es de $U 890.068,314. Este costo equivale a un incremento del 25,98% del costo respecto al costo directo de los trasplantes alogénicos relacionados y haploidénticos

Discusión

Ante la ausencia de la posibilidad de implementar un TPH alogénico relacionado, el TPH alogénico haploidéntico es un tratamiento alternativo al TPH alogénico no relacionado.5 El mismo tiene beneficios relacionados al menor tiempo requerido para completar la

[2] Fox-Rushby, J., & Cairns, J. (2005). Economic evaluation. McGraw-Hill Education (UK).
[3] Fondo Nacional de Recursos. (2020). Tabla de Aranceles. Retrieved October, 2020, from http://www.fnr.gub.uy/tabla_de_aranceles
[4] INE. “Cotización De Monedas.” Cotización De Monedas - Instituto Nacional De Estadística, 2020, www.ine.gub.uy/cotizacion-de-monedas2.
Cotización del dólar valor compra 03/11/20 – USD 1 == UYU 41,8500
[5] Shem-Tov, N., Peczynski, C., Labopin, M., Itälä-Remes, M., Blaise, D., Labussière-Wallet, H., ... & Chevallier, P. (2020). Haploidentical vs. unrelated allogeneic stem cell transplantation for acute lymphoblastic leukemia in first complete remission: on behalf of the ALWP of the EBMT. Leukemia, 34(1), 283-292.
Devillier, R., Legrand, F., Rey, J., Castagna, L., Fürst, S., Granata, A., ... & Faucher, C. (2018). HLA-matched sibling versus unrelated versus haploidentical related donor allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for patients

punción o aféresis de la muestra, menor tiempo entre que se realiza la recolección y se trasplanta, y menor tiempo entre la autorización del trasplante y la realización del mismo, además de ser logísticamente menos complejo.6 Además en caso de requerir un nuevo trasplante el procedimiento puede ser realizado más rápidamente.

De acuerdo con el análisis realizado, no existe diferencia significativa en la sobrevida global. Aunque la ausencia de una diferencia significativa puede estar relacionada por el número de casos incluidos para cada tratamiento, como se presentó previamente los resultados obtenidos de efectividad comparada están alineados a los de la bibliografía. Considerando el costo incremental de la realización de trasplante alogénico no relacionado, la valoración de sus indicaciones debería justificar la dilatación del acceso a un tratamiento alternativo equieficaz.

aged over 60 years with acute myeloid leukemia: a single-center donor comparison. Biology of Blood and Marrow Transplantation, 24(7), 1449-1454.
6 Fuchs, E. J. (2017). Related haploidentical donors are a better choice than matched unrelated donors: point. Blood Advances, 1(6), 397-400.