

¿Cómo trasplantan los centros que no trasplantan? Experiencia en trasplante de médula ósea en el hospital público

How does transplantation work in centers where transplants are not performed?

Golglid S, Romagnoli C, Fischman L, González J, Romero E, Kolarovic B, Courreges V, Villaverde N, Massone R, Flores MG

Hospital Carlos G Durand

mariagabyflores@gmail.com

TRABAJO PRESENTADO EN SESIÓN ORAL EN EL MARCO DEL XXIII CONGRESO ARGENTINO DE HEMATOLOGÍA

Fecha recepción: 11/07/2018

Fecha aprobación: 15/04/2019



ARTÍCULO ORIGINAL

HEMATOLOGÍA
Volumen 23 n° 1: 31-37
Enero - Abril 2019

Palabras claves: Hospitales Públicos del Gobierno de la Ciudad de Buenos Aires.
Trasplante de Células Progenitoras Hematopoyéticas

Keywords: Buenos Aires public hospital, hematopoietic stem cell transplantation

Resumen

Las enfermedades oncohematológicas son con frecuencia patologías graves y requieren un tratamiento intensivo. El trasplante de médula ósea (TMO) es en muchos casos la única forma de lograr la curación o prolongar la sobrevida de estos pacientes. En la actualidad no existe un programa formal de TMO para los pacientes con estas patologías que se atienden en los hospitales públicos del Gobierno de la Ciudad. Para que un paciente pueda acceder a un trasplante se requiere un proceso administrativo complejo para obtener un subsidio del Estado, generando demoras y dificultades, lo que lleva con frecuencia a una situación de inequidad. El objetivo de este análisis es describir las características clínicas y sociales, el tiempo de demora al trasplante y

las fuentes de financiamiento. Además explorar su posible asociación con la evolución en una cohorte de pacientes no seleccionados atendidos en un hospital público de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires (CABA), que recibieron un TMO entre los años 2000 a 2017. También analizamos los datos de un breve registro de los pedidos, evaluando los TMO realizados / no realizados y las posibles causas por las que no se pudieron concretar. Durante este período, 88 pacientes fueron sometidos a TMO, 50 autólogos y 38 alogénicos (8 no relacionados y 6 haploidénticos). La financiación en el 40.9% de los casos fue del gobierno de la ciudad de Buenos Aires (CABA). El tiempo transcurrido desde la solicitud hasta el trasplante fue mayor en pacientes sin

otra cobertura que la del hospital público (CABA), siendo de 8,37 vs 3,8 meses, para los que sí tenían cobertura. Hubo mayor dificultad en lograr el TMO en el primer grupo comparado con aquéllos con un financiamiento diferente que el estatal.

El acceso de los pacientes al trasplante está mejorando en los últimos años como lo muestra el incremento registrado en el número de trasplantes en los diferentes períodos. Dado el pequeño número de pacientes y la heterogeneidad de cada grupo en cuanto a diagnósticos y tipo de TMO, no es posible sacar otras conclusiones con valor estadístico. Se están realizando esfuerzos para cambiar los complejos procedimientos administrativos para lograr el acceso a los trasplantes de aquellos pacientes sin cobertura médica, y también para tener un registro de las necesidades reales de trasplantes de nuestra población. Sería esperable que estos cambios pudieran ayudar a brindar un acceso más equitativo a esta valiosa herramienta terapéutica para todos los pacientes.

Abstract

Hematological malignancies are frequently severe and aggressive diseases that require an intensive strategy for their management. Bone marrow transplantation (BMT) is in many cases the only way to achieve cure or prolonged survival. In the present time, there is not a formal program for BMT for people with hematologic diseases in public health services. To achieve a transplant for a patient requires a complex administrative process to get a subsidy from the State, making access not equal for every patient. The aim of this analysis is to describe the clinical and socioeconomic characteristics, the time to transplant, sources of financial support and explore its possible association with survival in a cohort of unselected patients from a Public Hospital in Buenos Aires City (CABA) that underwent a BMT from 2000 to 2017. We also analyze data from a briefly time registry, evaluating those BMT performed / not performed and their possible causes. During this period 88 patients underwent BMT, 50 autologous and 38 allogeneic (8 where unrelated and 6 haploidentical). Financing was supported by State (CABA) in 40.9%. Time to transplantation was larger in patients without any other insurance than Public Hospital (8,37 vs. 3,8 month for those who did have insurance), and more patients in this

group tend to fail achieving BMT than those with another kind of funding than the State.

Access of all kinds of patients is improving on last years as number of BMT done in our patients is increasing. Given the small number of patients and the heterogeneity of each group in terms of diagnoses and type of BMT, no other statistical significant analysis could be made. Efforts are being made to change the complex administrative procedures to achieve BMT for those patients who are completely dependent on the public health system of the city government of Buenos Aires, and also to register the real needs of transplants of our population. Probably these changes will improve the unequal access to best therapeutics tools of all patients.

Introducción

Muchas de las enfermedades oncohematológicas son patologías de comportamiento agresivo que requieren un tratamiento muy intensivo para lograr su curación o, en algunos casos, prolongar la supervivencia. El trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TMO) tiene un rol fundamental utilizado como consolidación del tratamiento de primera línea o como rescate en enfermedades recaídas/refractarias (R/R). Sin embargo el acceso a esta herramienta terapéutica no es homogéneo para toda la población y los pacientes que carecen de cobertura médica tienen demoras y dificultades para proceder oportunamente al trasplante.

En la Ciudad Autónoma de Buenos Aires (CABA), según la Dirección General de Estadísticas y Censos, la distribución porcentual de la población que no tiene otra cobertura de salud salvo la pública es de un 58% (20 a 59 años) y del 6% (mayores de 60 años)⁽¹⁾. Así mismo, existe un importante impacto de la migración sanitaria en la Ciudad. La ley básica de Salud y la Constitución de la Ciudad establecen que los hospitales de CABA no tienen restringido el acceso a quienes vienen de otras comunas, de la Provincia de Buenos Aires o del interior del país, ni tampoco a aquéllos que provienen de países limítrofes. Tampoco hay restricción si tienen o no obra social o prepaga. Teniendo en cuenta estos datos, hay que destacar, sin embargo, que no existe ningún hospital perteneciente al Gobierno de CABA que cuente con un servicio de TMO. Para solventar esta situación, se acude a centros privados mediante un sistema de licitación. Esto conlleva tiempos de eje-

cución del procedimiento muy largos y engorrosos. El objetivo de este análisis es describir las características clínicas y socioeconómicas, el tiempo hasta el trasplante y la supervivencia global en una cohorte de pacientes de un Hospital Público de la Ciudad de Buenos Aires, que fueron sometidos a un trasplante o, en algunos casos, tuvieron indicación pero no accedieron.

Material y métodos

El presente análisis describe 88 pacientes que se sometieron a TMO, alogénico y autólogo, entre 2000 y 2017. Los diagnósticos de los pacientes trasplantados fueron: linfoma Hodgkin (LH) y linfoma no Hodgkin (LNH), leucemia mieloide crónica (LMC) y aguda (LA), síndromes mielodisplásicos (SMD), mieloma múltiple (MM) y aplasia (AA).

Se evaluaron las características demográficas, el tiempo desde el diagnóstico hasta el trasplante, la fuente de financiación y la supervivencia global. Se analizó la sobrevida en función de: la patología, el tipo de trasplante, la demora hasta el procedimiento y la fuente de financiación.

Para determinar la demora al trasplante, tomamos en cuenta la fecha en que se inició la solicitud del trasplante hasta la fecha en que se realizó. La supervivencia desde el TMO (SV TMO) se determinó desde la fecha del trasplante hasta la muerte o el último control.

Se analizaron también los datos de un registro de los pedidos de trasplante que abarcaron un lapso de 31 meses, desde 2014 hasta mediados de 2016, registrando los trasplantes realizados y aquellos que no lo hicieron y sus razones.

Resultados.

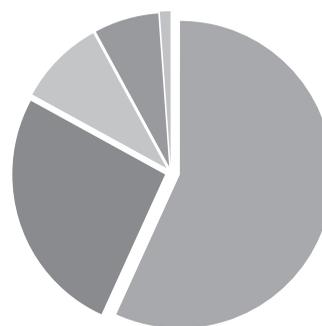
Se trasplantaron 86 pacientes, con una edad media de 39 años (rango 18-67), 49 fueron de sexo masculino y 37 de sexo femenino. Se realizaron 50 trasplantes autólogos (TAMO) y 38 alogénicos. Dos pacientes realizaron un trasplante autólogo (TAMO) y a la recaída un trasplante alogénico (TALLO) (Fig. 1 y 2).

Según el lugar de residencia del paciente y/o cobertura social, la financiación fue llevada a cabo a través del gobierno de CABA (40,9%), gobiernos provinciales (Pcia) (25%) y Obras Sociales (OS) (34,1%).

TAMO. De los 50 pacientes, 28 correspondieron a

linfomas Hodgkin (LH) y no Hodgkin (LNH), 18 a mieloma múltiple (MM) y 4 a leucemia mieloide aguda (LMA). El tiempo de espera promedio desde la solicitud hasta la realización del procedimiento fue de 7 meses, con un rango muy variable que va desde los 2 a 25 meses (Tabla 1). La mortalidad global fue del 30% (15/50 pacientes), siendo la mortalidad relacionada al procedimiento en los primeros 100 días de 4% (2/50). El 53,3% de las muertes se debió a recaída (8/15) (Figura 8).

Figura 1. Tipo de trasplante



■ TAMO ■ TALLO Rel ■ TALLO no Rel ■ Haplo ■ Singénico

Figura 2. Trasplante según patología

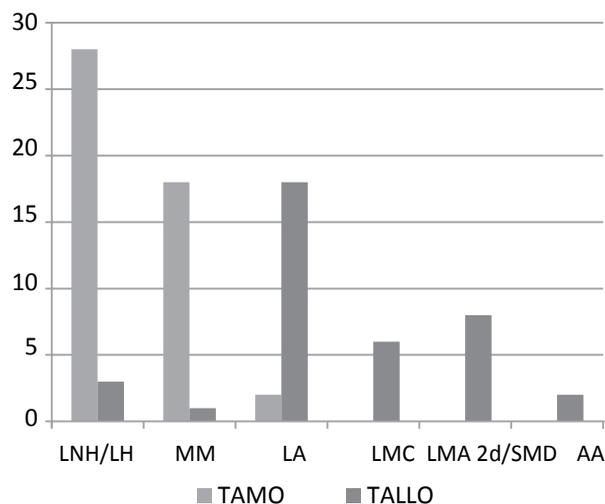
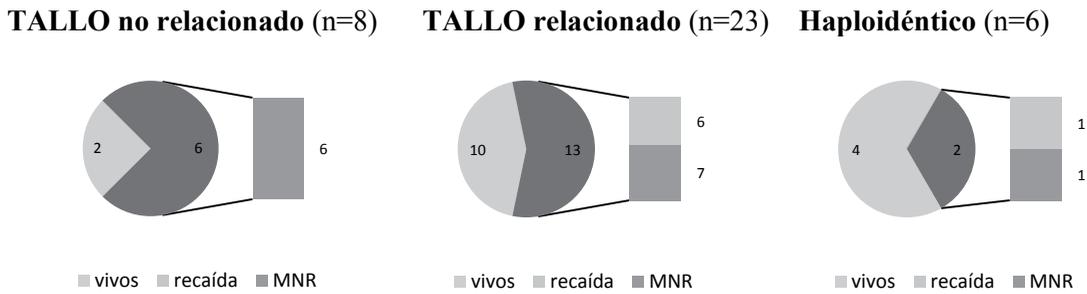


Tabla 1. Tiempo desde la solicitud hasta el trasplante

Tipo de TMO	Demora (media)	Rango
TAMO	7 meses	1-25
TALLO Rel	5.58 meses	2-12
TALLO no Rel	9.5 meses	3-17
Haplo	6.5 meses	3-5

Figura 8. Causas de muerte de los trasplantes alogénicos



La sobrevida desde el trasplante mostró diferencias de acuerdo al tipo de trasplante ($p=0.03$) y al diagnóstico, pero no se encontraron diferencias significativas según la financiación ($p=0,21$) o la de-

mora desde el inicio del pedido hasta su realización ($p=0.36$). La media de seguimiento desde el trasplante de todo el grupo es de 48,43 meses, (1-212 meses), y la mediana de 25 meses.

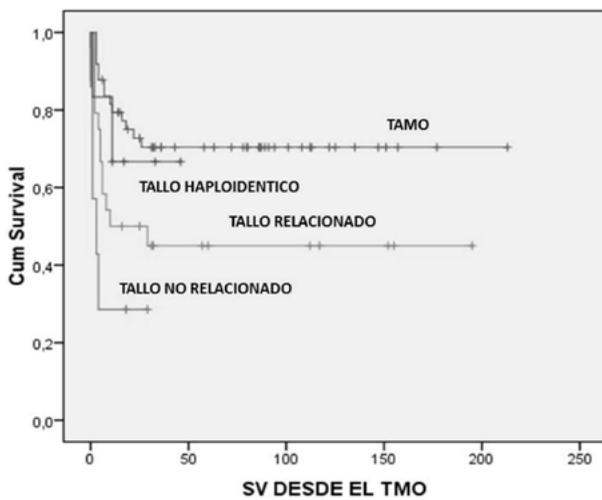


Figura 3. SV por tipo de trasplante

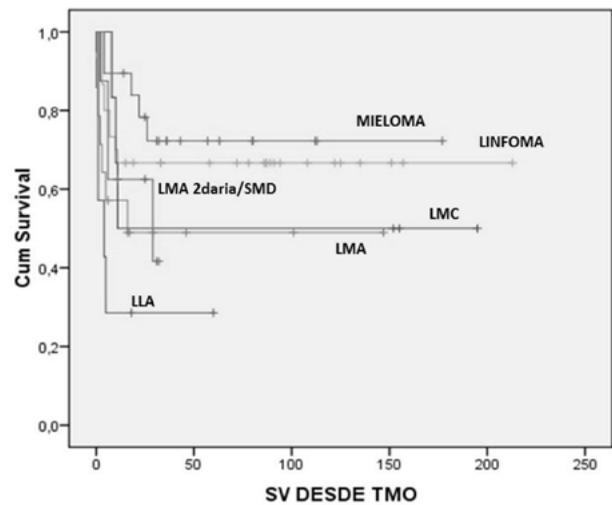


Figura 4. SV por patología

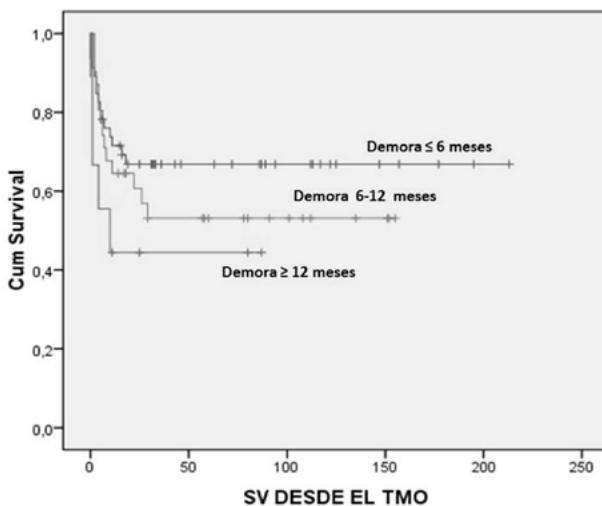


Figura 5. SV según demora

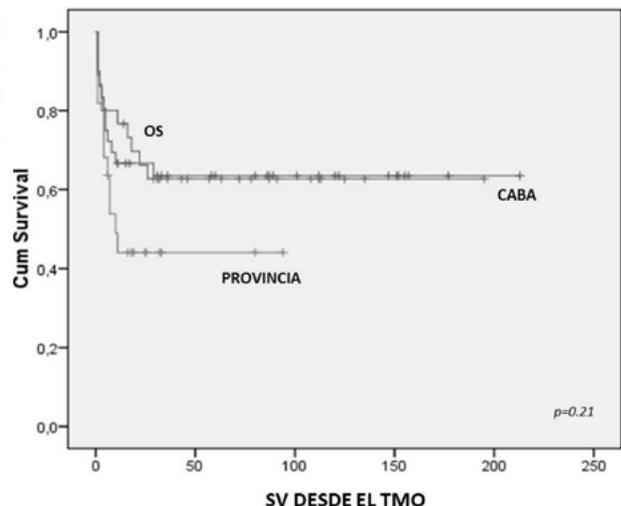
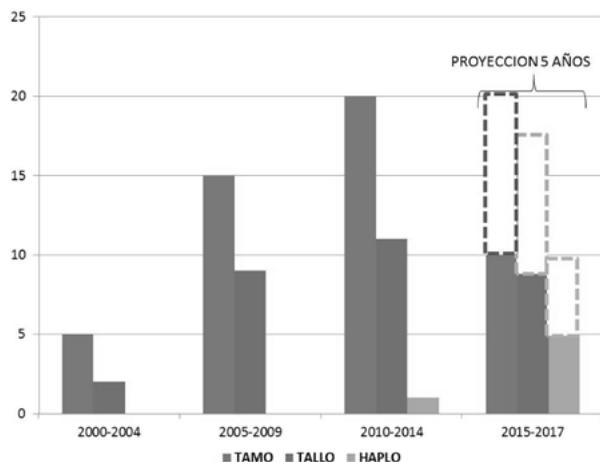


Figura 6. SV por financiación

El número de trasplantes se ha incrementado desde los primeros años hasta ahora.



Período	TAMO	TALLO	HAPLO	Total
2000-2004	5	2	0	7
2005-2009	15	9	0	24
2010-2014	20	11	1	32
2015-2017	10	9	5	24

Figura 7. Incremento del número de trasplantes por período

El único registro de los pacientes a quienes se les solicitó un trasplante y si lograron acceder o no al mismo abarca un período de 31 meses, entre 2014 y 2016. En el mismo constaba la solicitud de 45 trasplantes de los cuales se pudieron realizar 28 (62%). De los 17 que no pudieron realizarse, 7 (15,5%) no pudieron acceder al trasplante en el momento oportuno por dificultades principalmente administrativas (4 de CABA, 2 de PROFE y uno de Provincia). Los 10 restantes se suspendieron por las siguientes razones: 2 pacientes se negaron, 1 se perdió a la consulta, 5 fallecieron con enfermedad refractaria, 1 falleció por toxicidad de la quimioterapia de rescate, y 1 vive sin lograr aún la respuesta adecuada (Figura 10). Tenían algún tipo de cobertura 11 pacientes. De ellos 9 se trasplantaron, sólo 2 que tenían PROFE provincia no pudieron por dificultades administrativas (Tabla 2).

Las OS fueron en 4 casos PROFE, en 2 PAMI, en 1 IOMA y en 5 otras.

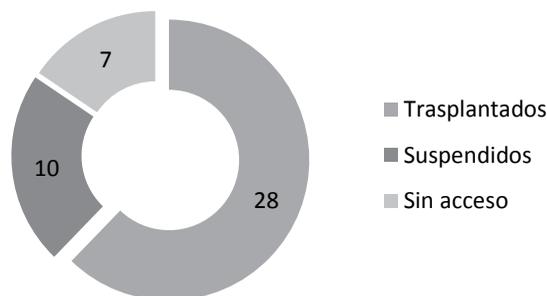


Figura 10. Registro de trasplantes solicitados/realizados 2014-2016

Discusión

El trasplante de células progenitoras hematopoyéticas es un recurso terapéutico muy valioso en el tratamiento de las hemopatías. Cada año se registra en todo el mundo un incremento progresivo del número de trasplantes que se realizan⁽²⁾. Es un desafío en nuestro medio permitir la accesibilidad en tiempo y forma a todos los pacientes que así lo requieran, independientemente de su cobertura médica y su medio socioeconómico. Sin embargo, no existe en el ámbito del gobierno de la ciudad una Unidad de Trasplante que pueda dar respuesta a esta necesidad con la rapidez necesaria. Los trámites administrativos para poder disponer del recurso económico necesario para licitar un trasplante en el medio privado han sido hasta el momento largos y engorrosos, y la disponibilidad de oferentes a presentarse en dichas licitaciones ha sido muy limitada, principalmente para los trasplantes alogénicos relacionados o no, motivando que la licitación quede desierta y acentuando aún más las demoras. En el último año se han introducido modificaciones en la forma de tramitar el trasplante, centralizándose el procedimiento en el Instituto de Trasplante del Gobierno de la Ciudad, y esperamos que esto se traduzca en una mayor facilidad para el rápido acceso al trasplante de los pacientes de CABA sin cobertura. También se ha creado un registro de pacientes potencialmente candidatos a trasplante con o sin cobertura e independientemente de si están domiciliados en CABA o Provincia, que

Tabla 2. Trasplantes del registro realizados / no realizados

	Trasplantados	Suspendido			Sin acceso	Total
		Refractarios	Toxicidad	Desistieron		
CABA	10	3	-	-	4	17
OS	9	-	-	-	2 (PROFE)	11
PCIA	9	3	1	3	1 (Extranj.)	17

nos ayudará a conocer la gran demanda insatisfecha que subyace en el registro de los que sí acceden al procedimiento.

En cuanto al análisis de las características epidemiológicas, financiación y evolución de los pacientes trasplantados, observamos que la indicación más prevalente en nuestra serie de trasplante autólogo fue el linfoma, a diferencia de los registros internacionales que muestran al mieloma como la indicación más frecuente⁽³⁾. En una evaluación realizada en nuestro centro en 2013⁽⁴⁾, sólo 7% de los pacientes con mieloma pudieron recibir como parte de su tratamiento inicial un autotrasplante. Esto podría deberse a que los pacientes con mieloma constituyen una población de rango etario más alto, con un estado físico deteriorado en la población hospitalaria. La mortalidad relacionada al procedimiento de todos los pacientes sometidos a trasplante autólogo fue del 4%. La mortalidad relacionada al procedimiento en pacientes con LH y LNH reportada internacionalmente varía entre un 3 y 4%, según el esquema de acondicionamiento utilizado⁽⁵⁾. Con respecto a los TALLO, se observó que la principal causa de mortalidad estuvo relacionada al procedimiento y no tanto a la recaída, a diferencia de la bibliografía internacional que muestra la recaída de la enfermedad de base como la principal causa de muerte⁽⁶⁾. Esto se podría deber a que un porcentaje elevado de nuestros pacientes se trasplanta con varias líneas de quimioterapia, motivada en algunos casos por el tiempo prolongado de espera hasta alcanzar el procedimiento, favoreciendo una mayor toxicidad relacionada al trasplante.

En nuestro análisis encontramos una asociación esperable de la mortalidad con el tipo de trasplante, no así entre características tales como del tipo de cobertura y la sobrevida. El pequeño número de pacientes y la heterogeneidad del tipo de trasplante en cada grupo limitan el resultado de este análisis. De manera interesante, la disparidad en el tipo de cobertura social y su traducción al acceso al trasplante, también fue descrita en países desarrollados, donde se encontró una diferencia en el acceso al trasplante dependiendo no sólo de la cobertura en asistencia médica, sino también en disparidades raciales, geográficas y etarias. En EEUU, según esta publicación, los pacientes sin cobertura privada, los

de mayor edad en contrapartida a los más jóvenes y los de raza negra o nacionalidad hispana parecen tener menos acceso a los sistemas de salud^(7,8).

La demora hasta el trasplante ha sido algo más larga para aquéllos sin otra financiación que CABA, aunque no hemos podido demostrar que esto haya impactado la sobrevida de aquéllos que finalmente se han trasplantado. Este análisis también tiene un valor limitado por el número pequeño de pacientes, la heterogeneidad del tipo de trasplante y de las patologías en cada grupo, y el hecho de no poder contemplar aquéllos que, teniendo indicación, no alcanzaron a realizar el trasplante. El retraso es aún más evidente cuando el tipo de TMO es un trasplante no relacionado, situación que en nuestro país, según datos publicados a partir del Registro del GATMO⁽⁹⁾, son de alrededor de 6 meses. En nuestro pequeño número de pacientes fue de 9.5 meses (3-17 meses) y la elevada mortalidad relacionada con el procedimiento, que fue más común en este tipo de trasplante, probablemente refleje las características de los pacientes.

Cuando se analizan los datos de un período corto de registro, aunque el número de pacientes que incluye es pequeño, se observó que se pudo concretar el trasplante en el 62% de los casos, y en 7 pacientes (15,5 %) con indicación no se pudo acceder en forma oportuna al trasplante, principalmente por problemas administrativos. Los datos también sugerirían que los pacientes que tuvieron alguna forma de cobertura (a excepción de PROFE) parecen poder concretar el trasplante solicitado con mayor facilidad.

Esperamos que esta limitación se refleje de manera más certera en el registro que se ha iniciado a pedido de las autoridades. Nuestro estudio muestra las dificultades en el acceso al trasplante de los pacientes atendidos en una institución pública del Gobierno de la Ciudad, la evolución y el posible impacto de estas dificultades en los resultados del trasplante. Estas dificultades están vinculadas a las características socioeconómicas de nuestra población y a las limitaciones del sistema público de salud. Las dificultades en el acceso al TMO en pacientes de entornos más pobres o sin seguro médico son un factor adverso que probablemente repercute en una mayor morbimortalidad de los pacientes, la que creemos podría ser evitada si mejoramos la eficiencia del sistema.

Declaración de conflictos de interés:

Los autores declaran que no poseen conflictos de interés.

Bibliografía

1. Boletín Oficial del Gobierno de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Dirección General de Estadísticas y Censos. Distribución porcentual de la población por tipo de cobertura médica según grupo de edad. Ciudad de Buenos Aires, años 2011/2017. www.estadisticaciudad.gob.ar.
2. Passweg JR, Baldomero H, Bader P et al, for the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). Use of haploidentical stem cell transplantation continues to increase: the 2015 European Society for Blood and Marrow Transplant activity survey report. *Bone Marrow Transplantation* (2017) 52, 811-817.
3. Gertz A et al. How we manage autologous stem cell transplantation for patients with multiple myeloma. *Blood*. 2014 Aug 7; 124(6): 882-890.
4. Fischman L, González J, Verri V y col. Trasplante de Células Progenitoras Hemopoyéticas: Experiencia y dificultades en un Hospital Público. Experiencia de los últimos diez años. XXI Congreso Argentino de Hematología. 2013. Poster.
5. Flowers Ch et al. Efficacy of Pharmacokinetics-Directed Busulfan, Cyclophosphamide, and Etoposide Conditioning and Autologous Stem Cell Transplantation for Lymphoma: Comparison of a Multicenter Phase II Study and CIBMTR Outcomes. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2016 Jul; 22(7): 1197-1205).
6. Cairo MS. NCI first International Workshop on the biology, prevention and treatment of relapse after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: report from the committee on the biological considerations of hematological relapse following allogeneic stem cell transplantation unrelated to graft-versus-tumor effects: state of the science. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2010 Jun; 16(6): 709-728.).
7. Navneet S et al. Access to hematopoietic cell transplantation in the United States. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2010 August; 16(8): 1070-1075).
8. Mitchell JM et al. Access to bone marrow transplantation for leukemia and lymphoma: the role of sociodemographic factors. *J Clin Oncol*. 1997; 15:2644-2651.
9. Jaimovich G, Martínez Rolon J, Baldomero H et al. Latin America: the next region for haematopoietic transplant progress. *Bone Marrow Transplant*. 2017 May;52(5):671-676.