



FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD DE CANTABRIA

GRADO EN MEDICINA

TRABAJO FIN DE GRADO

¿Es el ratio neutrófilo/linfocito un marcador pronóstico en el trasplante alogénico de médula ósea?

Is the neutrophil-to-lymphocyte ratio a prognostic marker in allogeneic bone marrow transplantation?

Autor/a: Lydia Quintana Bravo

Director/es: Lucrecia Yáñez San Segundo

Santander, junio 2023

ÍNDICE

RESUMEN	1
ABSTRACT	1
INTRODUCCIÓN	2
1. TRASPLANTE HEMATOPOYÉTICO.....	2
1.1. COMPLICACIONES.....	3
1.1.1. Toxicidad secundaria a fármacos	3
1.1.2. Enfermedad injerto contra huésped.....	3
1.1.3. Infecciones	4
2. RATIO NEUTRÓFILO-LINFOCITO	4
2.1. RATIO NEUTRÓFILO-LINFOCITO COMO MARCADOR PRONÓSTICO.....	5
2.1.1. RNL e infección	5
2.1.2. RNL e inflamación.....	6
2.1.3. RNL y cáncer	6
2.1.4. RNL y enfermedades hematológicas.....	6
1.1.1. RNL y trasplante hematopoyético.....	7
HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	8
MATERIAL Y MÉTODOS	9
1. DISEÑO DEL ESTUDIO	9
2. CÁLCULO DEL RATIO NEUTRÓFILO-LINFOCITO	9
3. PACIENTES	9
4. VARIABLES DE ESTUDIO	10
5. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	10
RESULTADOS	11
ANÁLISIS DESCRIPTIVO	11
1. POBLACIÓN DE ESTUDIO	11
1.1. Características de la serie.....	11
1.2. Serología, infección y enfermedad por CMV	14
1.3. Enfermedad injerto contra huésped aguda.....	14
1.4. Recaída de la enfermedad.	16
2. RATIO NEUTRÓFILO-LINFOCITO.....	17
ANÁLISIS INFERENCIAL.....	19
3.1. SUPERVIVENCIA GLOBAL Y RNL.....	19
3.2. RELACIÓN RNL E INFECCIÓN POR CITOMEGALOVIRUS	21
3.3. RELACIÓN RNL CON ENFERMEDAD INJERTO CONTRA RECEPTOR.....	26
3.4. RELACIÓN DEL RATIO NEUTRÓFILO/LINFOCITO CON RECAÍDA.....	29
DISCUSIÓN	34
CONCLUSIONES	37
BIBLIOGRAFÍA.....	38
ANEXOS.....	41
ABREVIATURAS	41
TABLAS DE RESULTADOS ADICIONALES.....	41
AGRADECIMIENTOS.....	43

RESUMEN

En este estudio nos preguntamos si el ratio neutrófilo linfocito (RNL) en el paciente que ha recibido un trasplante alogénico hematopoyético (TPH) puede servir de pronóstico en la supervivencia, tal como en las complicaciones tempranas que puedan surgir como el desarrollo de enfermedad injerto contra receptor, la infección o enfermedad por CMV y la recaída antes del día +100. Para ello, hemos analizado retrospectivamente el RNL en diferentes momentos del TPH en 207 pacientes del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla trasplantados entre 2015 y 2020. En el estudio hemos encontrado que los pacientes que presentan un RNL normal el día de la infusión se relaciona con una menor supervivencia. De manera inversa, la ausencia de normalización del RNL a los tres y cinco meses. También encontramos relaciones significativas entre el RNL y la infección por citomegalovirus al mes y a los tres meses de la infusión, así como en la afectación por órganos de la enfermedad injerto contra receptor. Sin embargo, no se encontraron diferencias en la enfermedad por CMV, en EICR por estadios, en la recaída ni en la enfermedad refractaria.

Palabras clave: ratio neutrófilo linfocito, trasplante alogénico hematopoyético, supervivencia.

ABSTRACT

In this study, we aimed to investigate whether the neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) in patients who underwent allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) could serve as a prognostic factor for survival and early complications such as graft-versus-host disease (GVHD), infection or CMV disease, and relapse before day +100. We retrospectively analyzed the NLR at different time points during HSCT in 207 patients from Marqués de Valdecilla University Hospital who were transplanted between 2015 and 2020. Our study revealed that patients with a normal NLR on the day of infusion were associated with lower survival. Conversely, the absence of NLR normalization at three and five months showed significant associations. We also found significant relationships between NLR and CMV infection at one month and three months post-infusion, as well as organ involvement in GVHD. However, no differences were observed in CMV disease, GVHD stages, relapse, or refractory disease.

Keywords: neutrophil-to-lymphocyte ratio, allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, survival.

INTRODUCCIÓN

1. TRASPLANTE HEMATOPOYÉTICO

El objetivo del trasplante alogénico hematopoyético (más conocido como de médula ósea) es sustituir la hematopoyesis defectuosa del paciente producida por una insuficiencia funcional o infiltración neoplásica [1]. Este procedimiento está indicado tanto en enfermedades genéticas, por ejemplo, la betatalasemia mayor, drepanocitosis o inmunodeficiencias; como en enfermedades adquiridas ya sean neoplásicas entre ellas leucemia mieloide o linfóide aguda, mieloma múltiple, síndromes mielodisplásicos; o no neoplásicas tales como aplasia medular grave, hemoglobinuria paroxística nocturna [2]. Según el tipo de donante se puede diferenciar varios tipos de trasplantes: autólogo (los progenitores hematopoyéticos son los del propio paciente); singénico en el que el paciente y el receptor son genéticamente idénticos (gemelos univitelinos); y alogénico, cuando paciente y donante presentan, al menos, una diferencia genética [3]. El trasplante alogénico se distingue según la procedencia del donante, familiar o no emparentado y según la compatibilidad del sistema HLA. En este sentido podemos distinguir entre donantes HLA compatibles, es decir, donante y receptor son genéticamente diferentes pero sus antígenos del sistema HLA son idénticos; donantes con disparidad HLA, aquellos en los que existen una o dos diferencias entre sus antígenos del sistema HLA y finalmente también puede ser de un donante haploidéntico que consiste en la utilización de células progenitoras derivadas de un donante, generalmente familiar que comparte un haplotipo con el paciente. Cuando se utiliza un donante no emparentado, éste se localiza en el registro internacional de donantes de progenitores hematopoyéticos [4].

A lo largo del proceso, se pueden diferenciar diferentes etapas [4]:

- Tratamiento de acondicionamiento el cual consiste en la administración de altas dosis de quimioterapia, asociada o no a radioterapia. Normalmente se dan dosis mieloablativas para eliminar células neoplásicas del receptor y crear un espacio medular para los progenitores hematopoyéticos que se van a trasplantar e inmunosupresores para que el paciente no presente un rechazo injerto contra receptor.
- Obtención e infusión de progenitores hematopoyéticos.
- Fase aplásica. Su duración es variable dependiendo de la intensidad del consentimiento. Siempre que haya síndrome anémico o diátesis hemorrágica habrá que hacer tratamiento de soporte con transfusión de hematíes y plaquetas; al igual que si aparece fiebre se iniciará con profilaxis de tratamiento antibiótico.
- Fase de recuperación hematológica: a los 10-14 días de la infusión pueden evidenciarse células hematopoyéticas en la médula ósea y comienza el ascenso de las cifras de leucocitos, hematíes y plaquetas en sangre periférica.

Tras la recuperación hematológica puede comprobarse si la totalidad de la hematopoyesis procede de los progenitores hematopoyéticos del donante o si persisten células procedentes del receptor. Los estudios de quimerismo se basan en conocer los diferentes polimorfismos del ADN mediante PCR entre el donante y el receptor de

médula ósea [5]. Se habla de quimerismo completo cuando todas las células hematopoyéticas proceden del donante y de quimerismo mixto cuando coexisten células de ambos como puede ser en los casos de signos de recaída inminente o fallo de injerto [4].

1.1. COMPLICACIONES

A lo largo del trasplante de médula el receptor puede desarrollar una serie de complicaciones, bien sea durante la fase de acondicionamiento o por el propio trasplante. Entre ellas cabe destacar la enfermedad injerto contra receptor (EICR), las infecciones y las secundarias a los tratamientos recibidos.

1.1.1. *Toxicidad secundaria a fármacos*

Puede aparecer toxicidad precoz debida a la terapia de acondicionamiento manifestándose como diarrea, esofagitis, mucositis durando alrededor de 2-4 semanas [4]. Por otro lado, a largo plazo, los receptores tienen más riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular, trastornos metabólicos como diabetes, dislipemia, hipotiroidismo u osteoporosis, segundas neoplasias, disfunción gonadal y reproductiva o trastornos neurológicos como leucoencefalopatía [3].

1.1.2. *Enfermedad injerto contra huésped*

La principal complicación del trasplante alogénico es la EICR. Esta se debe a que los linfocitos T inmunocompetentes del injerto atacan los tejidos del receptor al reconocerlos como extraños. Debido al significativo porcentaje de morbilidad y mortalidad asociada a la EICR, los pacientes reciben tratamiento profiláctico con inmunosupresores como ciclosporina A o tacrólimus más metrotexato [6]; si no hay respuesta al tratamiento de primera línea pueden utilizarse otros inmunosupresores como micofenolato o rapamicina [4]. Según el momento de aparición, antes o después de tres meses, se puede agrupar en aguda o crónica, respectivamente.

La EICR aguda normalmente afecta a piel, hígado y tracto gastrointestinal. Por tanto, las manifestaciones más características son eritema en cara, palmas y plantas, diarrea acuosa, náuseas y vómitos, ictericia y, en la analítica, la función hepática puede estar alterada reflejando una elevación de enzimas hepáticas como aumento de fosfatasa alcalina, transaminasas e hiperbilirrubinemia. Los corticoides tanto sistémicos como tópicos, dependiendo el tipo de afectación, son el principal pilar del tratamiento [4,6].

Después del día 100 del trasplante alogénico podría ocurrir la EICR crónica cuyos cuadros clínicos pueden afectar a uno o varios órganos y pueden considerarse síndromes inmunes: afectación de piel (liquen, esclerodermia) y mucosas (síndrome de ojo seco, boca, genitales), enfermedad hepática (cirrosis, colangitis), trastornos pulmonares, alteraciones neuromusculares (miastenia, polimiositis), mayor susceptibilidad a infecciones bacterianas o pérdida de peso, etc. [3,4].

1.1.3. Infecciones

Las complicaciones infecciosas van a ser diferentes según el tiempo transcurrido tras la infusión de progenitores hematopoyéticos y se podrían describir en tres fases diferentes [3].

La primera fase comprende hasta el primer mes. En este período los principales factores de riesgo van a ser la presencia de neutropenia, así como el daño de la mucosa. Los principales patógenos responsables son las bacterias saprofitas de las mucosas, hongos levaduriformes como *Candida* spp. y *Virus Herpes Simple* [4]. Para prevenir estas infecciones se utilizan profilaxis, si bien solo las dirigidas a la prevención de *Candida* spp. y *Virus Herpes Simple* han demostrado disminuir la mortalidad en estos pacientes. Adicionalmente, se realiza prevención primaria usando en las habitaciones de trasplante filtro de partículas de aire de alta eficiencia (HEPA) y se recomienda al paciente una buena higiene de manos, bucal y dietética [7].

Desde el primer mes hasta el tercero, las más comunes son las infecciones víricas por *Citomegalovirus* y menos frecuentemente *herpes virus humano-6* y *virus de Epstein-Barr*, y hongos oportunistas como *Pneumocystis jirovecii* o *Aspergillus* spp [4]. Estas infecciones están favorecidas por la inmunodeficiencia humoral y celular y por la presencia de la EICR aguda. Durante esta fase, la prevención con trimetoprima-sulfametoxazol (TMP/SMX) disminuye significativamente la incidencia de *P. jirovecii* [7]. Asimismo, para evitar la enfermedad por CMV, se debe de realizar una monitorización semanal de la carga viral de CMV durante al menos los primeros 3 meses, y en pacientes seropositivos con un donante seronegativo y alto riesgo está aprobado el uso de profilaxis primaria con letermovir. Adicionalmente, se debe realizar una prevención primaria en pacientes seronegativos cuyo riesgo de contraer la infección es bajo realizando un correcto manejo transfusional o, si es posible, elegir un donante seronegativo [8].

Finalmente, a partir del tercer mes, y favorecidas por la inmunodeficiencia celular y la EICR crónica, puede aparecer infecciones víricas como la activación del *virus varicela-zóster* (VZV) o infecciones bacterianas por patógenos encapsulados [7].

2. RATIO NEUTRÓFILO-LINFOCITO

El hemograma es uno de los exámenes de laboratorio más solicitado siendo un estudio básico para la orientación diagnóstica y la evaluación de los pacientes, no solo en las enfermedades hematológicas, sino que también para el de otras muchas enfermedades. Desde un punto de vista conceptual, el hemograma muestra parámetros de la serie blanca, serie roja y serie plaquetar. Dentro de la serie blanca, se muestra el número total de leucocitos, así como el porcentaje y valores absolutos de los mismos (neutrófilos, linfocitos, monocitos, eosinófilos y basófilos), conformando la fórmula leucocitaria. Hoy en día, hay diferentes estudios que se centran en el estudio de ratios de los diferentes tipos de leucocitos en diversas condiciones médicas entre ellos los índices neutrófilo-linfocito (RNL), plaqueta-linfocito (RPL) o linfocito-monocito (RLM).

El ratio neutrófilo-linfocito se calcula dividiendo el recuento de neutrófilos entre el de linfocitos. Por un lado, los neutrófilos desempeñan un papel fundamental en la respuesta innata, incluida la fagocitosis y liberación de una variedad de citoquinas y mediadores de moléculas y, por tanto, es un buen indicador de inflamación aguda o crónica. En cambio, la respuesta inmune adaptativa se ve reflejada en los linfocitos. Por tanto, el RNL informa del balance del sistema inmunológico, entre las respuestas inmunitarias innatas y adaptativas, y es un excelente indicador de inflamación y estrés [9]. Se trata, por ende, de un índice dinámico multifactorial y va a depender de la regulación de varios procesos inmunológicos, neuroendocrinos, humorales y biológicos. El RNL es un marcador muy sensible en la inflamación aguda, subaguda o crónica asociado tanto a enfermedades infecciosas como no infecciosas o enfermedades de etiología mixta [10]. Se ha observado que el valor de RNL puede influir la edad, la raza, el sexo, enfermedades crónicas como la enfermedad coronaria, el estadio del cáncer, la anemia o el estrés [10,11]. En la publicación de Zahorec [10] se plantea que el rango fisiológico del RNL en adultos es de 0,8 a 2,2. Cuando RNL se encuentra en un rango de 2,3 a 3 podría servir como advertencia de que hay un proceso patológico presente en el organismo como cáncer, aterosclerosis o cardiopatía isquémica, inflamación de bajo grado o infección subclínica. A partir de 3 se considera patológico, se correlacionaría con una mayor inflamación y estrés. Hay que destacar que hay diferentes tumores sólidos que se correlacionan con un RNL bajo como por ejemplo el cáncer renal ($\text{RNL} \geq 2,7-3$) o diferentes cánceres ginecológicos (ovario, útero o vulva) ($\text{RNL} \geq 2,6-3,3$ o $\text{RNL} \geq 2,6-4$). Por otro lado, no sólo un RNL alto, sino que también RNL muy bajo, por debajo de 0,7, está asociado con una mayor morbilidad y mortalidad.

2.1. RATIO NEUTRÓFILO-LINFOCITO COMO MARCADOR PRONÓSTICO

Se ha demostrado que el RNL como un marcador pronóstico en enfermedades infecciosas, inflamaciones, intervenciones quirúrgicas o en neoplasias. Al principio fue reconocido por su asociación con la inflamación sistémica y diferentes estudios han evidenciado que un aumento en RNL se asocia con inflamación severa, estrés, lesión, cirugía mayor o cáncer, y, marca el empeoramiento del pronóstico con respecto a la morbilidad y la mortalidad [10].

2.1.1. RNL e infección

Todas las células sanguíneas se activan durante una infección sistémica o sepsis de modo que se producen cambios significativos en su conteo, que se van a poder ver reflejados en el hemograma, función, expresión de receptores y secreción de moléculas de señal. En numerosos estudios ha sido validada la sensibilidad del RNL en el diagnóstico de bacteriemia, infección y sepsis. El RNL podría usarse como un predictor para el pronóstico en pacientes con sepsis puesto que en los resultados del metaanálisis se vio que el valor medio del RNL era significativamente mayor en no sobrevivientes que en los sobrevivientes [12]. La muerte temprana de los pacientes con shock séptico se ha asociado con una respuesta inmunitaria insuficiente o anormal, más específicamente con neutropenia. En los días posteriores al ingreso en UCI, el riesgo de muerte después de cinco días depende del curso del RNL, el cual se asoció significativamente con la

muerte. Por tanto, se demuestra que el valor de RNL inicial es crucial pero que también lo son los cambios dinámicos que pueda presentar. Además, se ha demostrado que el RNL es un parámetro válido para el seguimiento de la respuesta a la terapia antibiótica e intensiva [10]. Asimismo, un estudio reciente demostró la utilidad del RNL para los casos graves de COVID-19 ya que se encuentra aumentado en estos casos y demuestra que tienen un alto riesgo de muerte durante la hospitalización [13].

2.1.2. RNL e inflamación

El recuento de células blancas junto con niveles elevados de los marcadores inflamatorios está asociado con enfermedades cardiovasculares, por tanto, RNL puede ser un indicador de inflamación sistémica. No obstante, varios estudios epidemiológicos han destacado que la inflamación crónica de bajo grado, medida por el RNL, también se ha relacionado con factores de riesgo como diabetes mellitus, hipertensión, síndrome metabólico, obesidad, hiperlipidemia, hábitos de vida y disfunción endotelial. Por tanto, también se asocia una relación directa entre la disfunción endotelial y un RNL elevado. La inflamación crónica en las paredes arteriales es un factor importante en la progresión de la arterioesclerosis. Se ha visto que un elevado RNL, aún con un hemograma normal, está asociado con eventos ateroscleróticos. También tiene utilidad para la predicción de riesgos de eventos cardiovasculares relacionándose cuanto mayor RNL, mayor riesgo de sufrir eventos cardiacos severos. Se ha visto que este ratio es el marcador más preciso y, por tanto, es un alto predictor de la progresión de la aterosclerosis [14].

2.1.3. RNL y cáncer

En estos últimos años, se ha investigado la relación entre la inflamación y el pronóstico del cáncer expresado en varios tumores sólidos. A su vez, se ha evidenciado que la respuesta inflamatoria sistémica desempeña un papel determinante en el pronóstico con neoplasias. Esta respuesta se puede ver reflejada mediante el aumento de la proteína C reactiva, hipoalbuminemia o el aumento de células como neutrófilos o plaquetas [10]. Independientemente del tipo de cáncer, la supervivencia es significativamente mejor en los pacientes con un RNL bajo. Sin embargo, los pacientes con un RNL alto la supervivencia se ve acortada al igual que su enfermedad tiene un peor desenlace [11]. Por ejemplo, en el cáncer de mama se ha visto que un elevado RNL se relaciona con grados avanzados de la enfermedad incluyendo un alto grado histológico, mayor extensión de tumor y, por tanto, mayor T. Sin embargo, también puede utilizarse como un predictor de la respuesta a la quimioterapia neoadyuvante: un alto valor RNL va a presentar una respuesta deficiente. Pero también va a retrasar la respuesta y se va a asociar a un mayor riesgo de recaída y mortalidad [15]. No obstante, se ha evidenciado una asociación significativamente más fuerte en cáncer de páncreas, el carcinoma de células renales y el mesotelioma [11] así como en cáncer de próstata, nasofaringe y de vejiga sin invasión muscular [16].

2.1.4. RNL y enfermedades hematológicas

A pesar de que el rol del ratio neutrófilo-linfocito es innegable en mucho de los tumores sólidos, no está claro que lo sea en todas las enfermedades hematológicas. El papel del índice neutrófilo-linfocito al igual que el ratio linfocito-monocito se ha confirmado en

los trastornos recientemente vistos (linfoma difuso de células B grandes, linfoma de Hodgkin y mieloma múltiple) [17]. Sin embargo, todavía hay poca evidencia de su importancia en otras anomalías del sistema hematopoyético.

Dentro de los linfomas de células B, la importancia pronóstica de RNL en el linfoma B difuso de célula grande (LBDCG) ha quedado demostrado en numerosos estudios. Se ha demostrado que un RNL alto es un indicador de menor supervivencia y parece asociarse a la clasificación de Ann Arbor y niveles de LDH. En cuanto al linfoma folicular o linfoma de células del manto la evidencia del valor pronóstico del RNL es menor si se compara a LBCBG, parece que RNL junto con RLM podría ser usado junto con el FLIPI para aumentar el pronóstico. Lo mismo sucede en los linfomas T en el que el RNL podría ser un marcador pronóstico en pacientes con enfermedad avanzada. Por último, en el linfoma de Hodgkin también se ha observado que los valores elevados de RNL se asocian a una tasa de respuesta al tratamiento más pobre y es un predictor de supervivencia independientemente del estadio en el momento del diagnóstico. Por este motivo, un estudio propone la integración de los valores de RNL y RLM junto con la exploración de PET para establecer un nuevo sistema pronóstico [17].

En las discrasias de células plasmáticas, el RNL ha evidenciado su utilidad en el mieloma múltiple (MM) ya que, junto con RLM, se confirman como marcadores pronósticos en pacientes tratados con nuevos agentes. Un RNL elevado es un factor pronóstico independiente adverso para pacientes con MM no elegibles para el trasplante. Asimismo, un ratio elevado está estrechamente relacionado con la estadificación ISS avanzada y al igual que en los linfomas, un RNL alto predice menor supervivencia [18].

1.1.1. RNL y trasplante hematopoyético

El RNL, así como el RLM y el RPL, han sido estudiados en el día +100 del trasplante autólogo en pacientes con MM, y, como en los estudios anteriores, un ratio elevado se correlaciona negativamente con la supervivencia. También se ha investigado el efecto del aumento de los ratios en la supervivencia en cada subgrupo ISS y se han asociado con mal pronóstico en los diferentes subgrupos [19].

Sin embargo, no hemos encontrado artículos ni publicaciones sobre el ratio neutrófilo linfocito como marcador pronóstico en el trasplante hematopoyético alogénico. Por consiguiente, el propósito de este trabajo es estudiar si el RNL es un marcador pronóstico en la enfermedad injerto contra receptor aguda o crónica, en las infecciones por citomegalovirus y en la recaída de la enfermedad.

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

Un ratio neutrófilo linfocito alterado está relacionado con mal pronóstico en tumores sólidos, aterosclerosis e infecciones. La causa más frecuente de mortalidad en el trasplante alogénico es la recaída post trasplante. Además, el trasplante se relaciona con complicaciones como son las infecciones y la enfermedad injerto contra receptor, que a su vez se relacionan con daño endotelial y con un mayor riesgo de aterosclerosis a largo plazo.

Nuestra hipótesis es que un ratio neutrófilo linfocito alterado en algún momento del trasplante se relaciona con una peor supervivencia y puede ser predictor de la reaparición del tumor, de desarrollo de EICR o de la reactivación de CMV.

Para dar respuesta a nuestra hipótesis, planteamos como objetivo principal analizar la supervivencia global y su relación con el ratio neutrófilo-linfocito en diferentes momentos de trasplante. Como objetivos secundarios analizamos la recaída de la enfermedad y el ratio neutrófilo linfocito, el desarrollo de EICR aguda y sus grados y el ratio neutrófilo linfocito y el desarrollo de infección y enfermedad CMV y el ratio neutrófilo linfocito.

MATERIAL Y MÉTODOS

1. Diseño del estudio

Se trata de un estudio retrospectivo, unicéntrico, de todos los pacientes a los cuales se les realizó un trasplante alogénico hematopoyético entre los años 2015 y 2020 en el Servicio de Hematología del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla (HUMV).

Antes de la realización del trasplante, todos los pacientes firman consentimiento informado para que sus datos puedan ser analizados de manera anónima cumpliendo así con la Ley Orgánica 3/2018 de protección de datos.

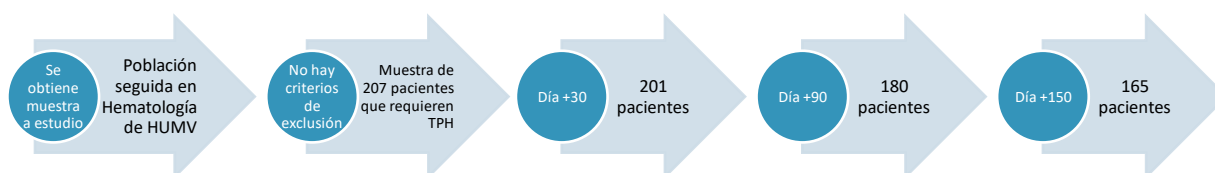
2. Cálculo del ratio neutrófilo-linfocito

El recuento de neutrófilos y linfocitos han sido obtenidos de los hemogramas de los pacientes en las fechas que se han planteado en el estudio, al ingreso, el día de trasplante y los días + 30, + 90 y + 150 tras la infusión de los progenitores. Si no había hemograma de la fecha que se requería, se ha seleccionado la fecha más cercana. Después se ha realizado el ratio neutrófilo-linfocito para cada una de las fechas. Para poder establecer unos valores de referencia se ha cogido los valores de normalidad que han establecido en el estudio de Forget et al [20] siendo considerado un valor normal todo aquel que se encuentre entre 0,78 y 3,53; alto por encima 3,54 y bajo cualquier valor menor de 0,78.

3. Pacientes

Se parte de una muestra inicial de 207 pacientes con diferentes enfermedades hematológicas pero que todos requieren de trasplante alogénico como opción terapéutica. Se inicia el estudio con una muestra de 207 pacientes en el día de ingreso, pero a lo largo de su seguimiento y hasta el día 150 post trasplante, el número de la muestra inicial se va a ver modificado ya que se van a ir perdiendo pacientes por las propias complicaciones del trasplante. El día +30, contamos con 6 pacientes menos, así como el día +90, la muestra disminuye 27 pacientes. Finalmente, el día +150 nuestra muestra inicial de 207 se verá reducida a un total de 165 pacientes. *Esquema 1.*

Esquema 1. Selección de la población a estudio



4. Variables de estudio

Los datos clínicos necesarios para dar respuesta a los objetivos estaban previamente recogidos en la base de datos del servicio de hematología y se completaron con datos recogidos a través del Visor Corporativo del Servicio Cántabro de Salud. Dentro de estas variables se incluyen:

- Demográficas: fecha de nacimiento, sexo, edad al diagnóstico.
- Del paciente: enfermedad hematológica y estado de esta, así como la serología CMV y el índice de comorbilidad (HTC-CI).
- Del donante: tipo de donante (emparentado o no emparentado), serología CMV.
- Del trasplante: fecha de trasplante, estado de la enfermedad previo al trasplante, tipo de trasplante, acondicionamiento previo.
- De las complicaciones del TPH: EICR aguda, localización cutánea/hepática/digestiva y sus diferentes grados. Infección, fecha de esta si procede, y enfermedad CMV (si/no).
- Datos del último seguimiento: fecha del último seguimiento, estado del paciente en el último seguimiento (vivo/muerto) y las causas de éxitus.

5. Análisis estadístico

Para el análisis estadístico se utilizó el programa informático IBM SPSS Statistics 25. Se realizó inicialmente un estudio descriptivo de las variables empleando para las cuantitativas percentiles, mínimo, máximo y mediana. Para las variables cualitativas utilizamos las frecuencias y porcentajes. En cuanto a las pruebas estadísticas se realizó un análisis univariable en el que se ha empleado la prueba de t de Student para muestras independientes para comparar variable cuantitativa, el ratio neutrófilo linfocito, con variables cualitativas dicotómicas (infección por CMV, EICR aguda, recaída, etc.) y se empleó ANOVA cuando se trataba de una variable politómica (afectación de distintos órganos en EICR) y, sobre todo, la prueba de χ^2 para variables cualitativas como el RNL estratificado en bajo, normal y alto y las diferentes variables a estudio como enfermedad CMV (si/no) o la remisión parcial de la enfermedad (si/no) entre otras. El análisis de supervivencia global se realizó con curvas de Kaplan-Meier. Se determinó un resultado como estadísticamente significativo cuando $p < 0.05$.

RESULTADOS

ANÁLISIS DESCRIPTIVO

1. POBLACIÓN DE ESTUDIO

1.1. Características de la serie

La *Tabla 1* muestra los datos de los 207 pacientes. La mediana de la edad era 54,47 años (5,37–78,65) y eran hombres el 57,5% (n=119). La mayoría de los pacientes en el momento del trasplante estaban en remisión completa (62,3%, n=129) frente a un 14,5% (n=30) respuesta parcial, otro 17,4% (n=36) refractaria y un 5,8% (n=12) no es aplicable. La enfermedad más frecuentemente trasplantada es la leucemia mieloblástica aguda (36,2%), seguida de los síndromes mielodisplásicos (12,6%) y las leucemias linfoblásticas (11,6%) (*Gráfico 1*). De los 207 pacientes, 35,7% (n=74) recibieron un trasplante alogénico de donante no emparentado idéntico, 31,9% (n=66) trasplante alogénico de donante emparentado haploidentico, 22,2% (n=46) TPH de hermano HLA idéntico, 9,7% (n=20) de donante no emparentado dispar y 0,5% (n=1) recibió un trasplante de madre HLA idéntico (*Gráfico 2*). La fuente principal de las células fue la médula ósea 58,9% (n=122). El 70,5% (n=146) recibió tratamiento a dosis mieloablativas en el acondicionamiento y un 27,5% (n=57) recibió ATG. Un 52,2% (n=52,2%) presentaba un grado 3 o mayor del índice de comorbilidad, un 19,8% (n=41) un grado 0 y los restantes pertenecían a los grados 1 y 2.

Por último, se estudió el estado del paciente según su última fecha de seguimiento y la mediana de edad era 56 años (6 – 81). De la muestra inicial, un 38,6% (n=80) había fallecido. Las causas de los fallecimientos podían agruparse en cuatro grandes grupos relacionándose así un 48,8% (n=39) de los fallecimientos con el trasplante, el 43,8% (n=35) sufrió una recaída o tuvo una progresión de la enfermedad original, un 5% sufrió la aparición de una neoplasia secundaria maligna (n=4) y dos pacientes fallecieron a causa de una infección (2,5%).

Tabla 1. Características basales de la serie (n=207).

Variable		n = 207
Edad (años) mediana, mín. – máx.		54,47 (5,37 – 78,65)
		n (%)
Sexo	Hombre	119 (57,5%)
	Mujer	88 (42,5%)
Estado de la enfermedad	Remisión completa	129 (62,3%)
	Respuesta parcial	30 (14,5%)
	Refractaria	36 (17,4%)
	No aplicable	12 (5,8%)
Fuente de las células	Médula ósea	122 (58,9%)

	Sangre periférica	85 (41,1%)
Acondicionamiento mieloablatoivo	Si	146 (70,5%)
	No	61 (29,5%)
Uso de ATG	Si	57 (27,5%)
	No	150 (72,5%)
Grados comorbilidad	Grado 0	41 (19,8%)
	Grados 1-2	58 (28%)
	Grados ≥ 3	108 (52,2%)
Edad último seguimiento (años) mediana, mín. – máx.	56 (6 – 81)	
Estado del paciente en el último seguimiento (n=207)	Vivo	127 (61,4%)
	Fallecido	80 (38,6%)
		n = 80
Causas de fallecimiento	Relacionado con TPH	39 (48,8%)
	Recaída/progresión de la enfermedad original	35 (43,8%)
	Neoplasia secundaria maligna	4 (5%)
	Infección	2 (2,5%)

Gráfico 1. Enfermedad que presenta el paciente antes de realizar el TPH.

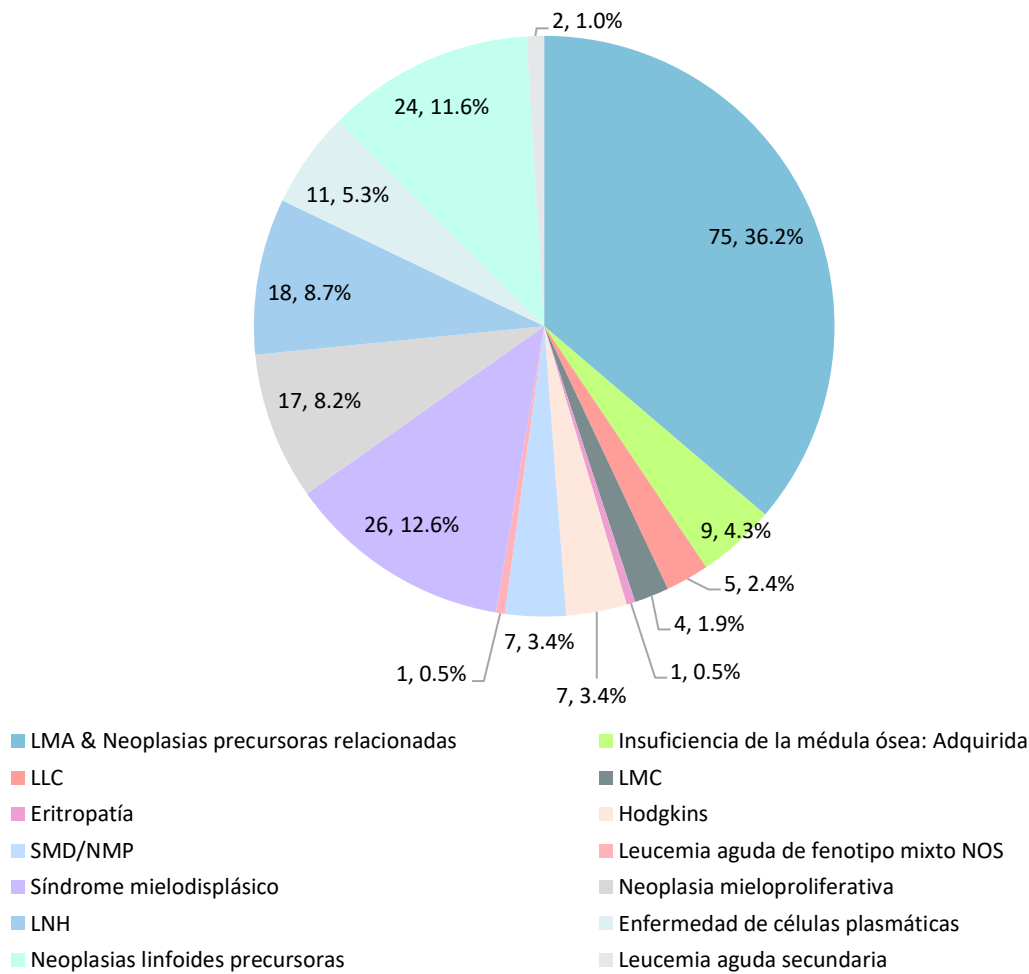
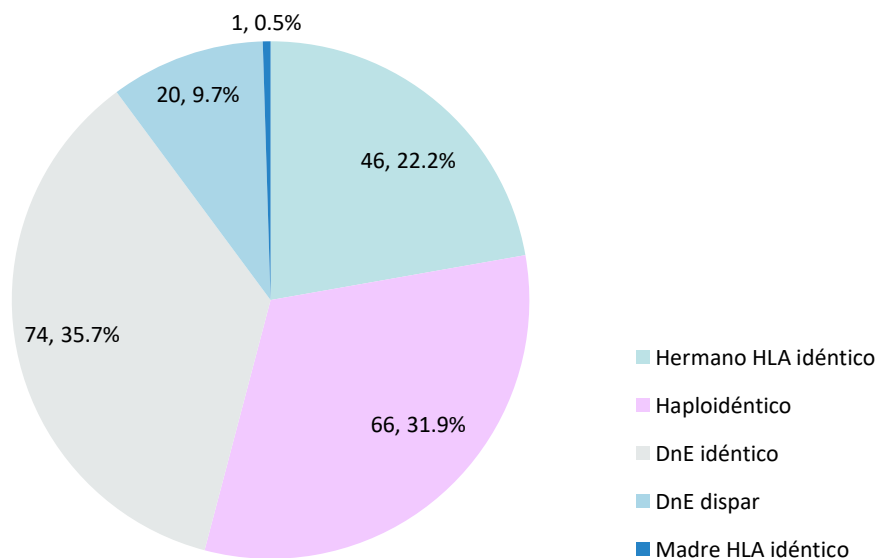


Gráfico 2. Tipo de donante que reciben los pacientes.



1.2. Serología, infección y enfermedad por CMV

Se estudió la serología CMV tanto del paciente como del donante, estudiando el estatus serológico receptor/donante predominando con un 52,9% (n=101) receptor y donante positivos seguido de 22,5% (n=43) receptor +/donante – y 15,2% (n=29) ambos negativos. Además, un 45,4% presentaba infección por CMV, pero sólo un 5,8% (n=11) presentó enfermedad por CMV post-TPH. *Tabla 2.*

Tabla 2. Estatus serológico CMV receptor/donante.

Variable		n (%)
Serología CMV R/D	R+ / D+	101 (52,9%)
	R+ / D–	43 (22,5%)
	R– / D+	18 (9,4%)
	R– / D–	29 (15,2%)
Infección CMV	Sí	94 (45,4%)
	No	113 (54,6%)
Enfermedad CMV	Sí	11 (5,8%)
	No	179 (94,2%)

1.3. Enfermedad injerto contra huésped aguda

La *Tabla 3* muestra que, de los 207 pacientes, un 56% (n=116) no presentó aparición de EICR aguda. Un 8,2% (n=17) sufrió un grado I de EICR aguda mientras que un 19,8% (n=41) presentó un grado II de EICR, un 10,1% (n=21) un grado III y un 3,9% (n=8) grado IV de afectación y un 1,9% (n=4) son pacientes no evaluados debido a que no ha prendido el TPH. Además, dentro del grupo de pacientes que tenían un grado de afectación de EICR (n=87) se estudió el número y grado de afectación cutánea, hepática o digestiva tenían (*Gráfico 3*). Un 16,1% (n=14) sufrió un grado I de afectación cutánea, un 44,8% (n=39) un grado II, un 24,1% (n=21) un grado III y sólo un 1,1% (n=1) un grado IV; el porcentaje restante no sufrió afectación cutánea. Tanto en la afectación digestiva como en la hepática predomina la no afectación siendo de un 92% (n=80) el porcentaje de no afectados a nivel del aparato digestivo y de 82,8% (n=72) a nivel hepático. De los 87 pacientes que tuvieron la afectación, el 63,2% (n=55) la fuente de células para la realización del trasplante fue médula ósea (*Gráfico 4*).

Tabla 3. Características de la aparición de enfermedad injerto contra receptor aguda en TPH (n=207) y afectación de EICR a nivel cutáneo, hepático y digestivo (n=87).

Variable		n = 207
EICR aguda	No afectación	116 (56%)
	Grado I	17 (8,2%)
	Grado II	41 (19,8%)

	Grado III	21 (10,1%)
	Grado IV	8 (3,9%)
	No evaluados	4 (1,9%)
		n = 87
EICR afectación cutánea	No afectación	12 (13,8%)
	Grado I	14 (16,1%)
	Grado II	39 (44,8%)
	Grado III	21 (24,1%)
	Grado IV	1 (1,1%)
EICR afectación hepática	No afectación	72 (82,8%)
	Grado I	4 (4,6%)
	Grado II	6 (6,9%)
	Grado III	2 (2,3%)
	Grado IV	3 (3,4%)
EICR afectación digestivo	No afectación	80 (92%)
	Grado I	1 (1,1%)
	Grado II	1 (1,1%)
	Grado III	1 (1,1%)
	Grado IV	4 (4,6%)

Gráfico 3. Pacientes con enfermedad injerto contra receptor aguda excluyendo tanto a los que no tuvieron como a los que se desconoce si tuvieron afectación (n=87).

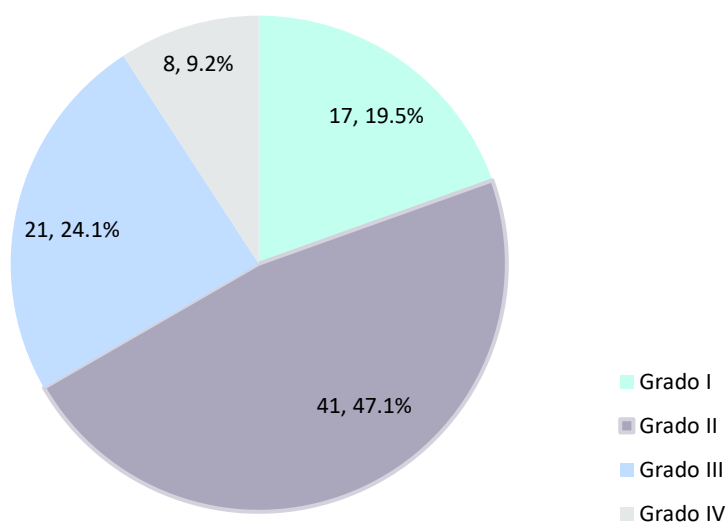
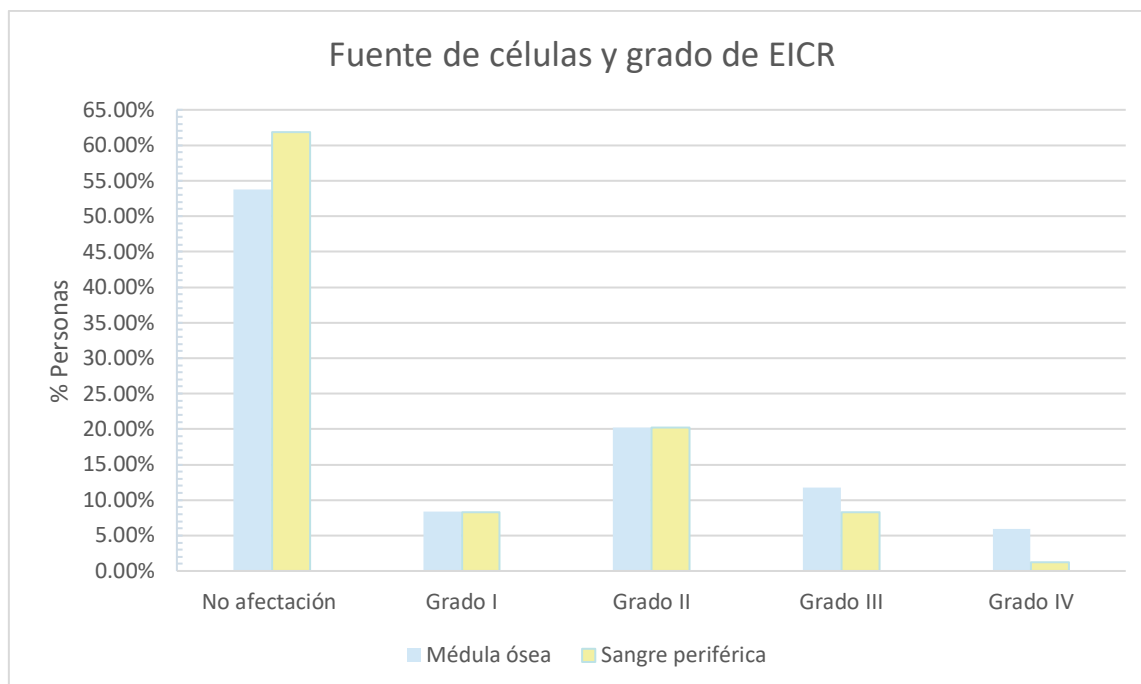


Gráfico 4. Fuente de células que han recibido los pacientes tanto que no han tenido afectación (n=116) como los que sí, agrupados en los distintos grados de afectación de EICR aguda (n=87).



1.4. Recaída de la enfermedad.

En la *Tabla 4* se recogen a los 36 pacientes que tuvieron una recaída o progresión de la enfermedad, de estos un 61,1% (n=22) presentaba remisión completa antes de realizar el trasplante, 19,4% (n=7) respuesta parcial y 19,4% (n=7) presentaba una respuesta refractaria al tratamiento. Además, el 52,8% (n=19) estaba diagnosticado de leucemia mieloide aguda y neoplasias relacionadas, siendo esta patología la más abundante seguida con un 16,7% (n=6) neoplasias linfoides precursoras y con un 11,1% (n=4) por enfermedad de células plasmáticas.

Tabla 4. Características de pacientes que presentan recaída/progresión de la enfermedad según la enfermedad y estado previo al TPH.

Variable		n (%)
Enfermedad	Leucemia Mieloblástica Aguda	19 (52,8%)
	Linfoma de Hodgkin	1 (2,8%)
	SMD y NMP	2 (5,6%)
	Síndromes mielodisplásicos	1 (2,8%)
	Linfoma no Hodgkin	3 (8,3%)
	Enfermedad de células plasmáticas	4 (11,1%)
	Leucemia Linfoblástica Aguda	6 (16,7%)

Estado de la enfermedad antes del TPH	Remisión completa	22 (61,1%)
	Respuesta parcial	7 (19,4%)
	Refractaria	7 (19,4%)

2. RATIO NEUTRÓFILO-LINFOCITO

La *Tabla 5* muestra los datos del RNL agrupados de los 207 pacientes en los diferentes momentos del TPH. Al momento del ingreso, la mediana de RNL era 2,375 (0 – 94). El 53,1% (n=110) presentaban un RNL normales seguidos de 32,4% (n=67) que presentaba un RNL alto y un 14,5% (n=30) bajo. El día del trasplante, la mediana del RNL era 23,25 (0 – 99). Un 71,5% (n=148) tenía un RNL alto y un 18,8% (n=39) bajo; el resto normal (9,7%; 20). A los 30 días de la infusión, la mediana era 6,778 (0 – 97) y un 69,1% (n=143) mostraba un RNL elevado, un 22,2% (n=46) normal y un 5,8% (n=12) bajo. En el día +90, presentaba una mediana de 2,268 (0 – 97), donde el 45,9% (n=95) tenía un RNL normal seguido de 31,9% (n=66) alto y el resto bajos. En el día + 150 de infusión, la mediana del RNL era 2,104 (0,032 – 30,33) y también se vio que el 44,9% (n=93) poseía un RNL normal seguido de RNL alto 23,2% (n=48) y bajo 11,6% (n=24). *Gráfico 5 y Anexo 1.*

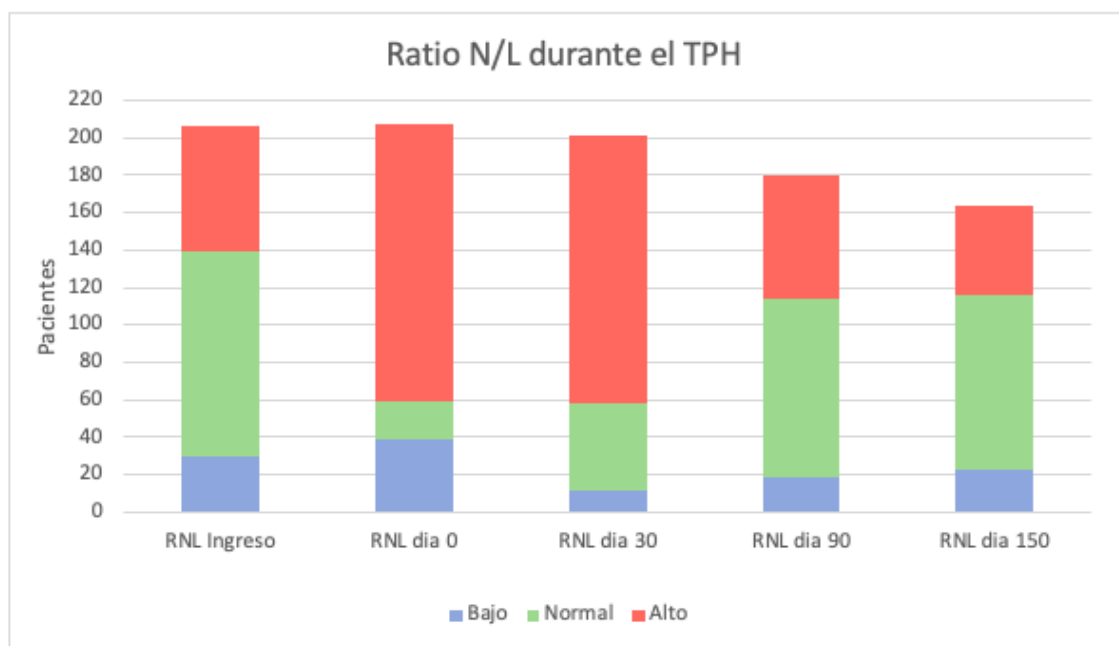
Tabla 5. Características del RNL diferentes momentos del TPH.

Variable		n (%)
RNL ingreso mediana, mín. – máx.		2,375 (0,00 – 94,00)
RNL ingreso	Bajo	30 (14,5%)
	Normal	110 (53,1%)
	Alto	67 (32,4%)
RNL 0 mediana, mín. – máx.		23,25 (0,00 – 99,00)
RNL 0	Bajo	39 (18,8%)
	Normal	20 (9,7%)
	Alto	148 (71,5%)
RNL 30 mediana, mín. – máx.		6,778 (0,00 – 97,00)
RNL 30	Bajo	12 (5,8%)
	Normal	46 (22,2%)
	Alto	143 (69,1%)
RNL 90 mediana, mín. – máx.		2,268 (0,00 – 97,00)
RNL 90	Bajo	19 (9,2%)
	Normal	95 (45,9%)
	Alto	66 (31,9%)
RNL 150 mediana, mín. – máx.		2, 104 (0,032 – 30,33)

RNL 150	Bajo	24 (11,6%)
	Normal	93 (44,9%)
	Alto	48 (23,2%)

RNL normal entre 0,78 y 3,53 [20].

Gráfico 5. Evolución del ratio neutrófilo linfocito desde el ingreso hasta el día +150.

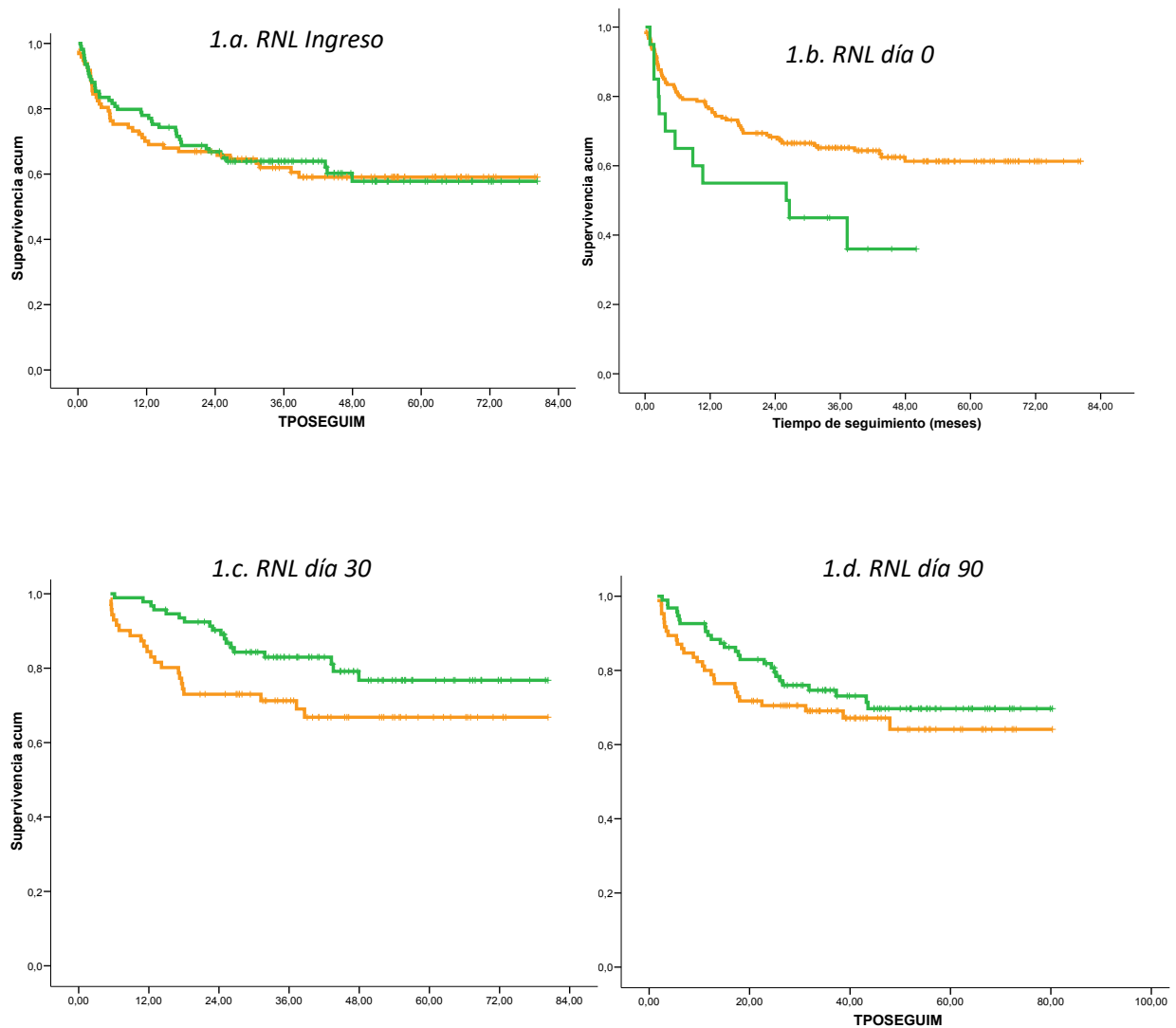


ANÁLISIS INFERENCIAL

3.1. SUPERVIVENCIA GLOBAL Y RNL

En el análisis de supervivencia, no observamos diferencias entre los pacientes teniendo en cuenta si el RNL al ingreso y en el día +90 de trasplante estaba alterado (*Figura 1.a y Figura 1.d*) y el tipo de alteración en el ingreso (*Figura 2.a*). Sin embargo, la presencia de un ratio normal en el momento de la infusión de células progenitoras y que esté alterado, independientemente de que esté elevado o disminuido, en el día +30 de trasplante sí parece relacionarse con mayor mortalidad, $p = 0,025$ y $p = 0,071$, (*Figura 1.b y Figura 1.c*). Asimismo, observamos que el tener un RNL disminuido en el día +90 se relaciona con mayor mortalidad, $p = 0,022$ (*Figura 2.d*). Por último, los pacientes con un RNL normal en el día +150 de trasplante presentan mayor supervivencia, $p = 0,044$ (*Figura 1.e*).

Figura 1. Estudio de la supervivencia de los pacientes que presentan un RNL alterado frente a los que no.



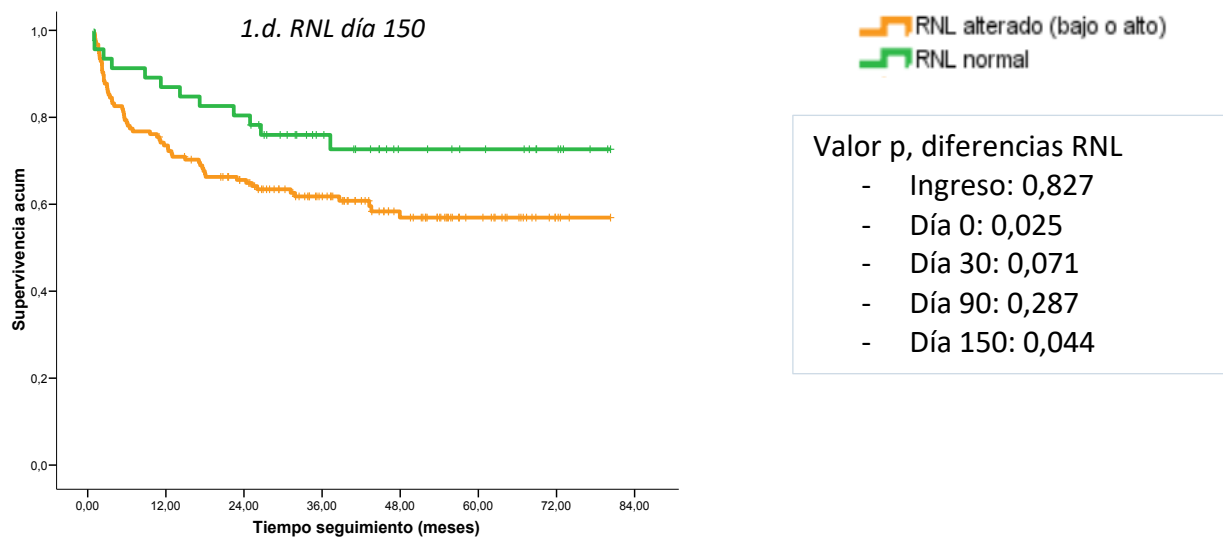
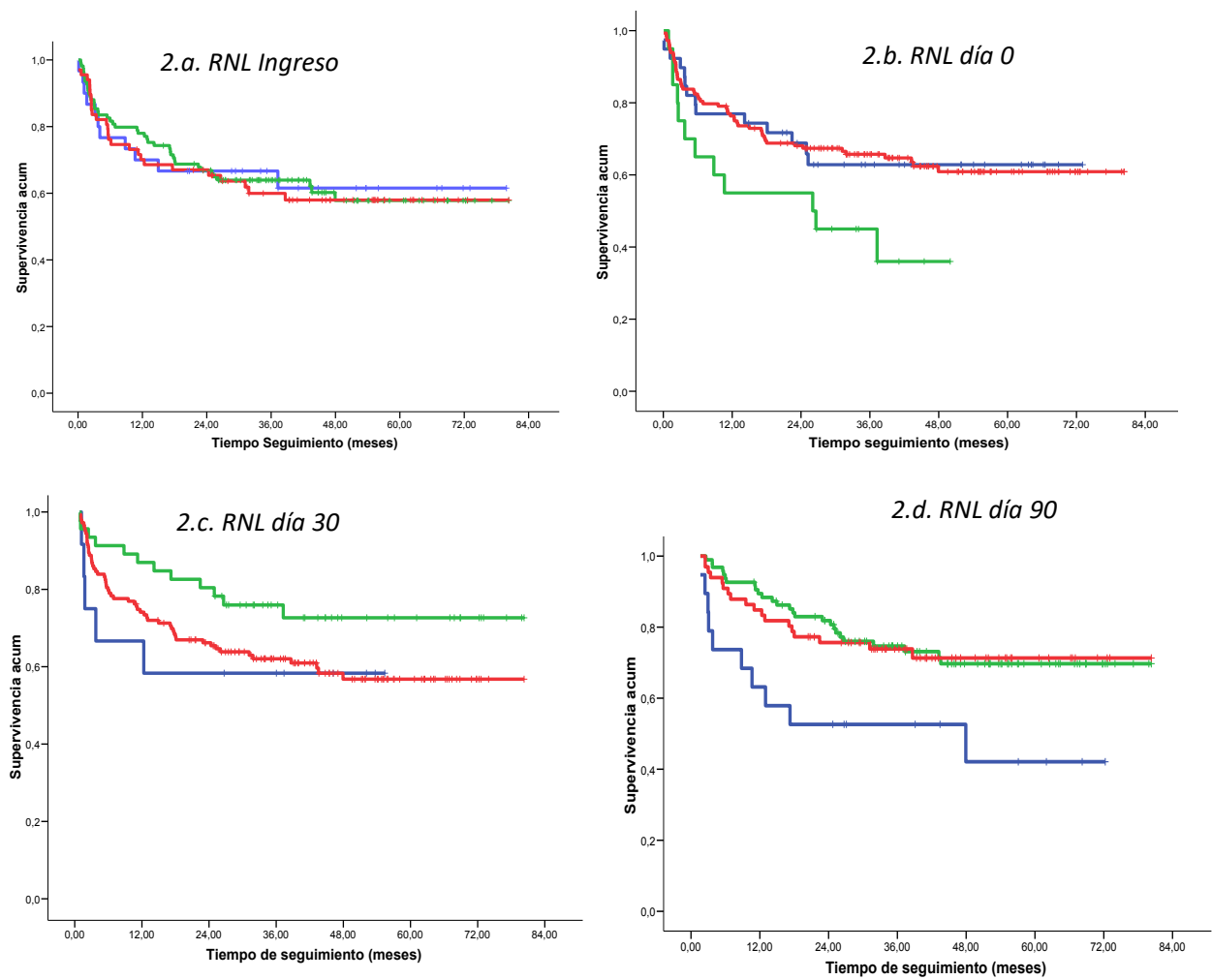
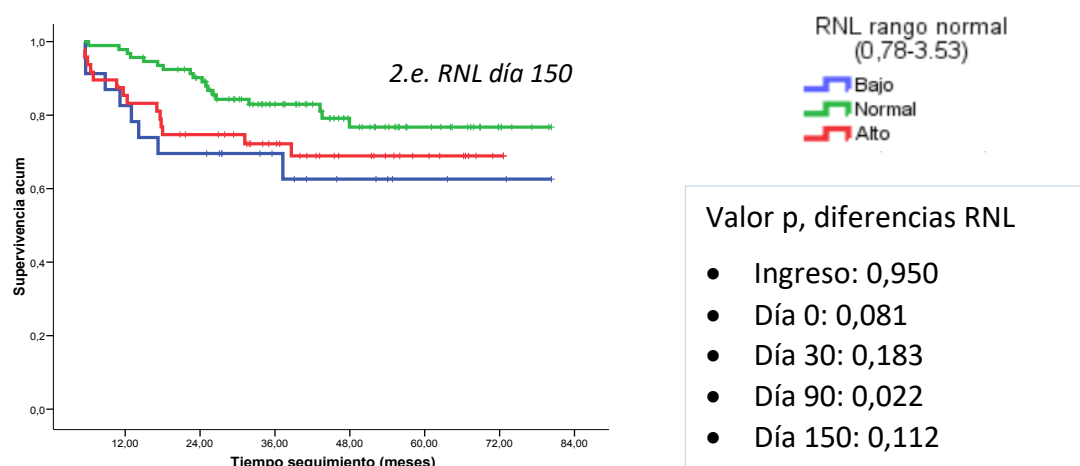


Figura 2. Estudio de la supervivencia según la estratificación del RNL en bajo, normal y alto [20].





3.2. RELACIÓN RNL E INFECCIÓN POR CITOMEGALOVIRUS

Se comparó el ratio neutrófilo linfocito observado en los diferentes momentos del estudio de los 94 pacientes que tuvieron infección por citomegalovirus frente a los 113 pacientes que no desarrollaron esta complicación. Cuantitativamente, no encontramos diferencias estadísticamente significativas entre el RNL de los pacientes que tuvieron infección por CMV y los que no en los días del ingreso, el día de la infusión de las células y los días +30 y +90 de infusión ($p > 0,05$). En cambio, en el día +150 de trasplante los pacientes que presentaron infección por CMV tenían un RNL más bajo que los pacientes que no habían desarrollado dicha (2,4 vs. 4,4, $p = 0,001$).

Analizándolo de manera agregada, observamos que el estado del RNL al ingreso y en el día 0 no influye en el desarrollo de infección por CMV. Sin embargo, los pacientes que desarrollan esta complicación presentan en el día +30 una menor proporción de RNL normalizado que aquellos que no la presentan (13,8% vs. 30,8%, $p = 0,015$). Asimismo, aquellos pacientes que desarrollan una infección por CMV tienen un RNL significativamente más bajo que los que no la desarrollan, aunque esta diferencia no se observa en el día +90 del trasplante (21,5% vs. 7,1%, $p < 0,001$). *Tabla 6*.

Por otro lado, en la *Tabla 7* se recogen los resultados obtenidos de examinar el RNL a los 11 pacientes que tuvieron enfermedad por CMV frente a los que no la desarrollaron o presentaron únicamente infección, sin encontrar diferencias significativas. Del mismo modo, se ha estudiado el RNL a los 94 pacientes que tuvieron la infección por CMV pero que no desarrollaron la enfermedad por CMV frente a los que sí que la desarrollaron en los diferentes momentos: al ingreso, en el momento del trasplante y los días +30, +90 y +150 de la infusión de las células, pero no se encontraron diferencias estadísticamente significativas ($p > 0,05$) (*Tabla 8*).

Tabla 6. Relación del ratio neutrófilo linfocito en los días de ingreso, al trasplante, los días + 30, +90 + 150 post-TPH en los 94 pacientes que tuvieron infección por CMV frente a los que no.

		Media ± Desviación estándar		p
RNL ingreso	No CMV	5,659 ± 0,99		0,936
	Si CMV	5,80 ± 1,514		
RNL 0	No CMV	39,824 ± 3,641		0,529
	Si CMV	36,444 ± 3,916		
RNL 30	No CMV	12,317 ± 1,84		0,613
	Si CMV	13,604 ± 1,717		
RNL 90	No CMV	5,556 ± 0,882		0,823
	Si CMV	5,216 ± 1,272		
RNL 150	No CMV	4,384 ± 0,486		0,001
	Si CMV	2,358 ± 0,309		
		Infección por CMV (n = 94)	No infección por CMV (n = 113)	
RNL ingreso	Bajo	13 (13,8%)	17 (15%)	0,113
	Normal	57 (60,6%)	53 (46,9%)	
	Alto	24 (25,5%)	43 (38,1%)	
RNL 0	Bajo	13 (13,8%)	26 (23%)	0,129
	Normal	12 (12,8%)	8 (7,1%)	
	Alto	69 (73,4%)	79 (69,9%)	
RNL 30	Pacientes	n = 94	n = 107	0,015
	Bajo	7 (7,4%)	5 (4,7%)	
	Normal	13 (13,8%)	33 (30,8%)	
	Alto	74 (78,7%)	69 (64,5%)	
RNL 90	Pacientes	n = 84	n = 96	0,054
	Bajo	10 (11,9%)	9 (9,4%)	
	Normal	51 (60,7%)	44 (45,8%)	
	Alto	23 (27,4%)	43 (44,8%)	
RNL 150	Pacientes	n = 79	n = 85	<0,001
	Bajo	17 (21,5%)	6 (7,1%)	
	Normal	49 (62%)	44 (51,8%)	
	Alto	13 (16,5%)	35 (41,2%)	

Tabla 7. Comparación de los pacientes que tuvieron la enfermedad o no por CMV y el RNL en los distintos momentos analíticos elegidos.

		Media ± Desviación estándar		P
RNL ingreso	No CMV	5,678 ± 0,971		0,537
	Si CMV	8,182 ± 4,148		
RNL 0	No CMV	38,569 ± 2,874		0,963
	Si CMV	38, 009 ± 10,882		
RNL 30	No CMV	13,037 ± 1,323		0,975
	Si CMV	13,210 ± 7,326		
RNL 90	No CMV	5,346 ± 0,814		0,959
	Si CMV	5,143 ± 2,527		
RNL 150	No CMV	3,345 ± 0,324		0,848
	Si CMV	3,637 ± 1,98		
		Enfermedad por CMV (n = 11)	No enfermedad por CMV (n = 179)	
RNL ingreso	Bajo	1 (9,1%)	28 (15,6%)	0,833
	Normal	6 (54,5%)	94 (52,5%)	
	Alto	4 (36,4%)	57 (31,8 %)	
RNL 0	Bajo	0 (0%)	33 (18,4%)	0,111
	Normal	0 (0%)	19 (10,6%)	
	Alto	11 (100%)	127 (70,9%)	
RNL 30	Pacientes	n = 11	n = 174	0,190
	Bajo	2 (18,2%)	10 (5,7%)	
	Normal	1 (9,1%)	39 (22,4%)	
	Alto	8 (72,7%)	125 (71,8%)	
RNL 90	Pacientes	n = 7	n = 157	0,314
	Bajo	2 (28,6%)	16 (10,2%)	
	Normal	3 (42,9%)	85 (54,1%)	
	Alto	2 (28,6%)	56 (35,7%)	
RNL 150	Pacientes	n=7	n=142	0,998
	Bajo	1 (14,3%)	21 (14,8%)	
	Normal	4 (57,1%)	82 (57,7%)	
	Alto	2 (28,6%)	39 (27,5%)	

Tabla 8. Comparación del RNL de los 94 pacientes que hicieron infección, de los cuales 11 desarrollaron la enfermedad frente al resto al ingreso, al trasplante y los días +30, +90 y +150 de la infusión.

		Media ± Desviación estándar		P
RNL ingreso	No CMV	5,484 ± 1,629		0,570
	Si CMV	8,182 ± 4,148		
RNL 0	No CMV	36,236 ± 4,216		0,885
	Si CMV	38,009 ± 10,882		
RNL 30	No CMV	13,656 ± 1,708		0,934
	Si CMV	13,210 ± 7,326		
RNL 90	No CMV	5,222 ± 1,371		0,986
	Si CMV	5,143 ± 2,527		
RNL 150	No CMV	2,233 ± 0,284		0,199
	Si CMV	3,637 ± 1,98		
		Enfermedad por CMV (n=11)	No enfermedad por CMV (n=83)	
RNL ingreso	Bajo	1 (9,1%)	12 (14,5%)	0,653
	Normal	6 (54,5%)	51 (61,4%)	
	Alto	4 (36,4%)	20 (24,1 %)	
RNL 0	Bajo	0 (0%)	13 (15,7%)	0,105
	Normal	0 (0%)	12 (14,5%)	
	Alto	11 (100%)	58 (69,9%)	
RNL 30	Bajo	2 (18,2%)	5 (6%)	0,335
	Normal	1 (9,1%)	12 (14,5%)	
	Alto	8 (72,7%)	66 (79,5%)	
RNL 90	Pacientes	n = 7	n = 77	0,335
	Bajo	2 (28,6%)	8 (10,4%)	
	Normal	3 (42,9%)	48 (62,3%)	
	Alto	2 (28,6%)	21 (27,3%)	
RNL 150	Pacientes	n = 7	n = 72	0,637
	Bajo	1 (14,3%)	16 (22,2%)	
	Normal	4 (57,1%)	45 (62,5%)	
	Alto	2 (28,6%)	11 (15,3%)	

Adicionalmente, hemos analizado si la disparidad de CMV entre donante y receptor puede modificar el RNL. De manera interesante, los pacientes con serología negativa para CMV presentan un RNL basal más elevado que los que son serológicamente positivos y en el día de la infusión tienden a tener un RNL más bajo que aquellos que han desarrollado una respuesta serológica a CMV. Por el contrario, en la evaluación del tercer y quinto mes, los pacientes con serología negativa presentan significativamente un RNL más elevado ($p < 0,001$). *Tabla 9.*

Tabla 9. Comparación de los diferentes estatus serológicos CMV receptor/donante y el ratio neutrófilo linfocito en los distintos momentos analíticos.

				Media ± Desviación estándar		p
RNL ingreso	R+ / D+				4, 667 ± 0,781	0,281
	R+ / D–				5,23 ± 2, 121	
	R– / D+				7,203 ± 4,775	
	R– / D–				9, 767 ± 3,429	
RNL 0	R+ / D+				41,037 ± 3,838	0,342
	R+ / D–				37,925 ± 5,686	
	R– / D+				23,185 ± 7,84	
	R– / D–				39,947 ± 7,799	
RNL 30	R+ / D+				12,423 ± 1,676	0,514
	R+ / D–				12,273 ± 2,33	
	R– / D+				19,261 ± 6,031	
	R– / D–				13,199 ± 4,282	
RNL 90	R+ / D+				4,624 ± 1,203	0,163
	R+ / D–				4,844 ± 0,926	
	R– / D+				8,998 ± 3,064	
	R– / D–				9,182 ± 2,36	
RNL 150	R+ / D+				2,733 ± 0,298	< 0,001
	R+ / D–				2,906 ± 0,591	
	R– / D+				4,365 ± 0,879	
	R– / D–				7,328 ± 1,661	
		R+ / D+ (n = 101)	R+ / D– (n = 43)	R– / D+ (n = 18)	R– / D– (n = 29)	p
RNL ingreso	Bajo	15 (14,9%)	4 (9,3%)	5 (27,8%)	6 (20,7%)	0,069
	Normal	56 (55,4%)	26 (60,5%)	5 (27,8%)	9 (31%)	
	Alto	30 (29,7%)	13 (30,2%)	8 (44,4%)	14 (48,3%)	

RNL 0	Bajo	10 (9,9%)	10 (23,3%)	6 (33,3%)	10 (34,5%)	0,032
	Normal	13 (12,9%)	3 (7%)	1 (5,6%)	2 (6,9%)	
	Alto	78 (77,2%)	30 (69,8%)	11 (61,1%)	17 (58,6%)	
RNL 30	Pacientes	n = 99	n = 49	n = 18	n = 26	0,124
	Bajo	8 (8,1%)	0 (0%)	0 (0%)	3 (11,5%)	
	Normal	27 (27,3%)	8 (19%)	2 (11,1%)	5 (19,2%)	
	Alto	64 (64,6%)	34 (81%)	16 (88,9%)	18 (69,2%)	
RNL 90	Pacientes	n = 91	n = 38	n = 15	n = 22	< 0,001
	Bajo	6 (6,6%)	4 (10,5%)	1 (6,7%)	3 (13,6%)	
	Normal	63 (69,2%)	18 (47,4%)	5 (33,3%)	2 (9,1%)	
	Alto	22 (24,2%)	16 (42,1%)	9 (60%)	17 (77,3%)	
RNL 150	Pacientes	n = 82	n = 36	n = 15	n = 18	< 0,001
	Bajo	7 (8,5%)	11 (30,6%)	2 (13,3%)	0 (0%)	
	Normal	61 (74,4%)	15 (41,7%)	6 (40%)	5 (27,8%)	
	Alto	14 (17,1%)	10 (27,8%)	7 (46,7%)	13 (72,2%)	

3.3. RELACIÓN RNL CON ENFERMEDAD INJERTO CONTRA RECEPTOR

A continuación, estudiamos si el ratio neutrófilo linfocito es diferente en alguno de los diferentes momentos del estudio entre los 87 pacientes que desarrollaron enfermedad injerto contra receptor aguda frente a los que no la padecieron. En el análisis realizado no hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en ninguno de los momentos analizados. *Tabla 10.*

En la *Tabla 11* analizamos si los 29 pacientes que tuvieron enfermedad injerto contra receptor aguda grado III-IV presentaban diferencias en el ratio neutrófilo linfocito frente a los que tienen una EICR menor o no tenían afectación. Tampoco encontramos diferencias estadísticamente significativas entre el RNL entre los pacientes los días del ingreso, el día de la infusión y los días +30, +90 y +150. Tampoco existe relación estadísticamente significativa entre EICR aguda de grados III – IV o inferiores y los RNL estratificados por grupos en alto, normal y bajo [20] en los diferentes momentos analíticos establecidos en el estudio ($p > 0,05$).

Asimismo, evaluamos si existían diferencias entre el RNL según la localización afectada por EICR comparando el RNL de pacientes con EICR sólo con afectación cutánea frente a afectación digestiva, frente a la afectación de dos órganos y frente a la de los tres órganos. No encontramos relación estadísticamente significativa entre las diferentes afectaciones de EICR y el RNL el día del ingreso ($p = 0,488$), el día +30 ($p = 0,193$) y en el día +150 post-TPH ($p = 0,739$). En cambio, sí hemos detectado relación estadísticamente significativa entre las diferentes localizaciones afectadas por EICR y el RNL estratificado el día de la infusión ($p < 0,001$) y en el día +90, $p = 0,003$, *Tabla 12.*

Tabla 10. Diferencia entre los 87 pacientes que tuvieron una EICR aguda y RNL en relación con los que no lo desarrollan en los diferentes momentos de análisis (día ingreso, 0, + 30, + 90 y + 150).

		Media ± Desviación estándar		p
RNL ingreso	Si EICR	5,308 ± 1,989		0,725
	No EICR	5,937 ± 1,254		
RNL 0	Si EICR	36,533 ± 3,917		0,660
	No EICR	39,597 ± 3,677		
RNL 30	Si EICR	14,964 ± 2,191		0,170
	No EICR	11,449 ± 1,476		
RNL 90	Si EICR	5,865 ± 0,921		0,577
	No EICR	5,015 ± 1,151		
RNL 150	Si EICR	4,056 ± 0,567		0,065
	No EICR	2,988 ± 0,308		
		Infección por EICR (n = 87)	No infección por EICR (n = 116)	
RNL ingreso	Bajo	11 (12,6%)	18 (15,5%)	0,844
	Normal	47 (54%)	61 (52,6%)	
	Alto	29 (33,3%)	37 (31,9%)	
RNL 0	Bajo	15 (17,2%)	23 (19,8%)	0,843
	Normal	8 (9,2%)	12 (10,3%)	
	Alto	64 (73,6%)	81 (69,8%)	
RNL 30	Pacientes	n = 87	n = 113	0,382
	Bajo	3 (3,4%)	9 (8%)	
	Normal	19 (21,8%)	26 (23%)	
	Alto	65 (74,7%)	78 (69%)	
RNL 90	Pacientes	n = 81	n = 99	0,142
	Bajo	8 (9,9%)	11 (11,1%)	
	Normal	37 (45,7%)	58 (58,6%)	
	Alto	36 (44,4%)	30 (30,3%)	
RNL 150	Pacientes	n=71	n = 93	0,055
	Bajo	11 (15,5%)	12 (12,9%)	
	Normal	33 (46,5%)	60 (64,5%)	
	Alto	27 (38%)	21 (22,6%)	

Tabla 11. Se compara si los pacientes que tuvieron un EICR agudo de grados III – IV presentan diferencias en el RNL frente a los que tuvieron EICR de menor grado o no tuvieron afectación.

		Media ± Desviación estándar		p
RNL ingreso	0 – II	5,796 ± 0,989		0,721
	III – IV	4,895 ± 1,673		
RNL 0	0 – II	38,361 ± 2,893		0,897
	III – IV	39,362 ± 7,311		
RNL 30	0 – II	12,393 ± 1,326		0,264
	III – IV	16,426 ± 3,931		
RNL 90	0 – II	5,423 ± 0,84		0,929
	III – IV	5,221 ± 1,473		
RNL 150	0 – II	3,384 ± 0,329		0,786
	III – IV	3,642 ± 0,752		
		EICR grados 0 – II (n = 174)	EICR grados III – IV (n = 29)	
RNL ingreso	Bajo	26 (14,9%)	3 (10,3%)	0,182
	Normal	88 (50,6%)	20 (69%)	
	Alto	60 (34,5%)	6 (20,7%)	
RNL 0	Bajo	35 (20,1%)	3 (10,3%)	0,207
	Normal	15 (8,6%)	5 (17,2%)	
	Alto	124 (71,3%)	21 (72,4%)	
RNL 30	Pacientes	n = 171	n = 29	0,584
	Bajo	11 (6,4%)	1 (3,4%)	
	Normal	40 (23,4%)	5 (17,2%)	
	Alto	120 (70,2%)	23 (79,3%)	
RNL 90	Pacientes	n = 157	n = 23	0,129
	Bajo	14 (8,9%)	5 (21,7%)	
	Normal	86 (54,8%)	9 (39,1%)	
	Alto	57 (36,3%)	9 (39,1%)	
RNL 150	Pacientes	n = 146	n = 19	0,177
	Bajo	19 (13,1%)	4 (21,1%)	
	Normal	86 (59,3%)	7 (36,8%)	
	Alto	40 (27,6%)	8 (42,1%)	

Tabla 12. Comparación entre los diferentes grados de afectación de EICR por localizaciones y el RNL.

		Afectación cutánea (n = 60)	Afectación digestiva (n = 1)	Afectación de 2 órganos (n = 15)	Afectación de 3 órganos (n = 3)	p
RNL ingreso	Bajo	7 (11,7%)	0 (0%)	1 (6,7%)	1 (33,3%)	0,488
	Normal	29 (48,3%)	1 (100%)	11 (73,3%)	1 (33,3%)	
	Alto	24 (40%)	0 (0%)	3 (20%)	1 (33,3%)	
RNL 0	Bajo	13 (21,7%)	0 (0%)	1 (6,7%)	0 (0%)	<0,001
	Normal	1 (1,7%)	0 (0%)	2 (13,3%)	3 (100%)	
	Alto	46 (76,7%)	1 (100%)	12 (80%)	0 (0%)	
RNL 30	Bajo	2 (3,3%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (33,3%)	0,193
	Normal	14 (23,3%)	0 (0%)	4 (26,7%)	0 (0%)	
	Alto	44 (73,3%)	1 (100%)	11 (73,3%)	2 (66,7%)	
RNL 90	Pacientes	n = 60	n = 0	n = 11	n = 3	0,003
	Bajo	3 (5%)	-	3 (27,3%)	2 (66,7%)	
	Normal	30 (50%)	-	3 (27,3%)	0 (0%)	
	Alto	27 (45%)	-	5 (45,5%)	1 (33,3%)	
RNL 150	Pacientes	n = 55	n = 0	n = 9	n = 1	0,739
	Bajo	9 (16,4%)	-	1 (11,1%)	0 (0%)	
	Normal	25 (45,5%)	-	5 (55,6%)	0 (0%)	
	Alto	21 (38,2%)	-	3 (33,3%)	1 (100%)	

3.4. RELACIÓN DEL RATIO NEUTRÓFILO/LINFOCITO CON RECAÍDA

En este apartado, revisamos si los 36 pacientes que padecieron una recaída o una progresión de la enfermedad presentaban un RNL diferente en los diferentes momentos de nuestro estudio (día del ingreso, día del trasplante, y los días +30, +90 y +150 de la infusión) que aquellos pacientes que no recayeron. No se han observado diferencias estadísticamente significativas entre el RNL de los pacientes que sufrieron recaída y los que no en los diferentes momentos analíticos obteniendo $p > 0,05$. Tampoco se ha encontrado relación estadísticamente significativa entre el RNL y los pacientes que tuvieron recaída y los que no ($p > 0,05$). *Tabla 13.*

Por otro lado, se ha estudiado el RNL a los 36 pacientes a los que antes de realizar el trasplante hematopoyético se encontraban en una situación refractaria de la enfermedad y si el RNL era diferente con respecto al resto de situaciones. Se ha obtenido

en cada uno de los diferentes de los momentos días estudiados una $p > 0,05$ y, a su vez, podemos decir que no existe relación estadísticamente significativa entre RNL y estado de la enfermedad al ingreso, el día del trasplante y los días 30, 90 y 150 post trasplante. (Tabla 14). Asimismo, se estudió el RNL de los 36 pacientes que presentaban una respuesta refractaria frente a la enfermedad antes de realizar TPH frente al RNL del resto de pacientes que presentaban remisión completa o respuesta parcial, no encontrándose diferencias estadísticamente significativas ($p > 0,05$). Se ha observado relación estadísticamente significativa entre el RNL y los pacientes que tuvieron recaída y los que no el día del ingreso $p < 0,05$; sin embargo, el resto de los momentos estudiados, es decir, día 0, 30, 90 y 150 de la infusión de células no se han encontrado relaciones estadísticamente significativas, $p > 0,05$. Tabla 15.

Tabla 13. Comparación de los 36 pacientes que tuvieron una recaída o progresión de la enfermedad presentaban un RNL diferente que los que no recaen en los diferentes momentos de análisis.

		Media ± Desviación estándar		p
RNL ingreso	Recaída	8,813 ± 2,919		0,104
	No recaída	5,073 ± 0,855		
RNL 0	Recaída	29,605 ± 5,555		0,135
	No recaída	40,117 ± 2,992		
RNL 30	Recaída	10,305 ± 2,54		0,335
	No recaída	13,489 ± 1,436		
RNL 90	Recaída	4,843 ± 0,867		0,734
	No recaída	5,517 ± 1,429		
RNL 150	Recaída	2,665 ± 0,611		0,297
	No recaída	3,548 ± 0,339		
		Recaída (n = 36)	No recaída (n = 171)	
RNL ingreso	Bajo	4 (11,1%)	26 (15,2%)	0,766
	Normal	19 (52,8%)	91 (53,2%)	
	Alto	13 (36,1%)	54 (31,6%)	
RNL 0	Bajo	10 (27,8%)	29 (17%)	0,273
	Normal	4 (11,1%)	16 (9,4%)	
	Alto	22 (61,1%)	126 (73,7%)	
RNL 30	Pacientes	n = 36	n = 165	0,944
	Bajo	2 (5,6%)	10 (6,1%)	
	Normal	9 (25%)	37 (22,4%)	
	Alto	25 (69,4%)	118 (71,5%)	

RNL 90	Pacientes	n=32	n=148	
	Bajo	5 (15,6%)	14 (9,5%)	0,533
	Normal	17 (53,1%)	78 (52,7%)	
	Alto	10 (31,3%)	56 (37,8%)	
RNL 150	Pacientes	n=25	n=139	
	Bajo	7 (28%)	16 (11,5%)	0,084
	Normal	11 (44%)	82 (59%)	
	Alto	7 (28%)	41 (29,5%)	

Tabla 14. Comparación de RNL de pacientes con enfermedad refractaria al TPH frente al RNL del resto de pacientes.

		Media ± Desviación estándar		p
RNL ingreso	Refractaria	8,634 ± 2,787		0,126
	Resto	5,111 ± 0,875		
RNL 0	Refractaria	35,706 ± 6,304		0,657
	Resto	38,833 ± 2,944		
RNL 30	Refractaria	12,197 ± 2,75		0,801
	Resto	13,06 ± 1,416		
RNL 90	Refractaria	6,419 ± 2,126		0,547
	Resto	5,193 ± 0,803		
RNL 150	Refractaria	3,799 ± 0,763		0,575
	Resto	3,338 ± 0,331		
		Enfermedad refractaria (n = 36)	Resto (n = 171)	
RNL ingreso	Bajo	7 (19,4%)	23 (13,5%)	0,079
	Normal	13 (36,1%)	97 (56,7%)	
	Alto	16 (44,4%)	51 (29,8%)	
RNL 0	Bajo	6 (16,7%)	33 (19,3%)	0,292
	Normal	6 (16,7%)	14 (8,2%)	
	Alto	24 (66,7%)	124 (72,5%)	
RNL 30	Pacientes	n=33	n=168	0,779
	Bajo	2 (6,1%)	10 (6%)	
	Normal	6 (18,2%)	40 (23,8%)	
	Alto	25 (75,8%)	118 (70,2%)	

RNL 90	Pacientes	n=30	n=150	0,425
	Bajo	2 (6,7%)	17 (11,3%)	
	Normal	19 (63,3%)	76 (50,7%)	
	Alto	9 (30%)	57 (38%)	
RNL 150	Pacientes	n=27	n=137	0,825
	Bajo	3 (11,1%)	20 (14,6%)	
	Normal	15 (55,6%)	78 (56,9%)	
	Alto	9 (33,3%)	39 (28,5%)	

Tabla 15. Comparación de RNL de pacientes con enfermedad refractaria al TPH frente al RNL del resto de pacientes quitando no aplicables.

		Media ± Desviación estándar		p
RNL ingreso	Refractaria	8,634 ± 2,787		0,173
	Resto	5,396 ± 0,937		
RNL 0	Refractaria	35,706 ± 6,304		0,516
	Resto	40,303 ± 3,046		
RNL 30	Refractaria	12,197 ± 2,75		0,856
	Resto	12,808 ± 1,427		
RNL 90	Refractaria	6,419 ± 2,126		0,597
	Resto	5,313 ± 0,852		
RNL 150	Refractaria	3,799 ± 0,763		0,57
	Resto	3,322 ± 0,348		
		Enfermedad refractaria (n=36)	Resto (n=159)	
RNL ingreso	Bajo	7 (19,4%)	15 (9,4%)	0,032
	Normal	13 (36,1%)	94 (59,1%)	
	Alto	16 (44,4%)	50 (31,4%)	
RNL 0	Bajo	6 (16,7%)	31 (19,5%)	0,172
	Normal	6 (16,7%)	11 (6,9%)	
	Alto	24 (66,7%)	117 (73,6%)	
RNL 30	Pacientes	n=33	n=157	0,715
	Bajo	2 (6,1%)	9 (5,7%)	
	Normal	6 (18,2%)	39 (24,8%)	
	Alto	25 (75,8%)	109 (69,4%)	

RNL 90	Pacientes	n = 30	n = 141	
	Bajo	2 (6,7%)	17 (12,1%)	0,4
	Normal	19 (63,3%)	71 (50,4%)	
	Alto	9 (30%)	53 (37,6%)	
RNL 150	Pacientes	n = 27	n = 128	
	Bajo	3 (11,1%)	19 (14,8%)	0,804
	Normal	15 (55,6%)	73 (57%)	
	Alto	9 (33,3%)	36 (28,1%)	

DISCUSIÓN

El ratio neutrófilo linfocito es una determinación sencilla de calcular y se ha visto que puede ser un marcador pronóstico en enfermedades infecciosas [10,12], inflamaciones (13), intervenciones quirúrgicas o en neoplasias sólidas [15] sin embargo, su utilidad ha sido poco explorada en las enfermedades hematológicas y, a nuestro conocimiento, desconocido en el trasplante hematopoyético alogénico.

En nuestro estudio hemos querido analizar el impacto del ratio neutrófilo linfocito en diferentes momentos del trasplante en los pacientes hematológicos que se les ha realizado un trasplante alogénico hematopoyético en HUMV entre los años 2015 y 2020. En este estudio, con un total de 207 pacientes, la mediana de edad de nuestros pacientes es de 54 años, siendo mayores de 55 años el 48,3% y con un ligero predominio masculino con un 57,5%. Antes de realizar el trasplante hematopoyético las neoplasias hematológicas más frecuentes eran la leucemia mieloide aguda (36,2%), los síndromes mielodisplásicos (12,6%) y las neoplasias linfoides precursoras (11,6%). En el estudio hemos estratificado al ratio neutrófilo linfocito etiquetando como normal a todos aquellos valores situados entre 0,78 y 3,53, alto a valores superiores a 3,53 y bajo aquellos que fuesen inferiores a 0,78 siguiendo como referencia los valores establecidos en el estudio de Forget et al [20].

En primer lugar, en el análisis de la supervivencia, hemos observado que el RNL al ingreso no se correlaciona con la supervivencia. En cambio, sí hemos visto que el RNL tras el acondicionamiento tiene impacto en la supervivencia ya que los pacientes con un RNL normal el día del trasplante tienen peor supervivencia frente a los pacientes que presentaron un RNL alterado ($p = 0,025$). El acondicionamiento en el TPH consiste en administrar fármacos inmunosupresores que favorecen el injerto y previenen la EICR y tratamientos quimioterápicos con capacidad antitumoral y todo ello puede modular el RNL. La presencia de un RNL normal puede indicar que, al igual que la relación que tienen los niveles incorrectos de fármacos como la fludarabina [22] y el busulfán [23] en el acondicionamiento con una peor supervivencia, el RNL en el día 0 puede ser un factor predictor de supervivencia. Por lo tanto, sería interesante hacer otro análisis con estos pacientes para estudiar el tratamiento que han recibido antes de realizar el trasplante, así como el tipo de acondicionamiento. Asimismo, habría que valorar las comorbilidades que presente el paciente, si tiene factores de riesgo cardiovascular o infección como se recoge en el índice HCT-CI.

Las diferencias de RNL detectadas al mes de la infusión no parecen relacionarse con la supervivencia. Sin embargo, tanto a los tres como a los cinco meses después de la infusión hemos contemplado como los pacientes con un RNL bajo tenían una menor supervivencia que aquellos pacientes que lo tenían normal o alto ($p = 0,022$) y en el día +150 aquellos que tenían un RNL alterado también tenían peor supervivencia que aquellos que mantenían un RNL normal ($p = 0,044$). Esto puede deberse por la inmunosupresión que estamos generando, la fuente del injerto, el tipo de donante y la compatibilidad junto con la infección, la EICR y la recaída [24]. Por otro lado, a partir del mes, son típicas las infecciones por virus, especialmente el CMV. En nuestro estudio hemos visto que tanto al mes como al quinto post infusión el RNL reagrupado se relaciona con la infección del CMV ($p = 0,015$ y $p < 0,001$). Otro motivo por el que la

supervivencia se ve influenciada es por la enfermedad injerto contra receptor y en nuestro estudio se observa una relación estadísticamente significativa entre los grupos de afectación de la EICR aguda y las diferentes agrupaciones del ratio neutrófilo linfocito ($p = 0,003$) [25].

La infección por citomegalovirus es una de las infecciones más importantes que ocurren en el TPH alogénico, generalmente durante los primeros tres meses de trasplante. En nuestro estudio, observamos como de 207 pacientes un 45,4% tuvo infección por CMV (94) y un 5,8% (11) desarrolló la enfermedad. En cuanto a la serología que presentaron los pacientes al realizarles el TPH predomina con un 52,9% receptor/donante positivo ($n=101$) y un 15,2% (29) fue paciente/donante seronegativo.

Estudiando el RNL estratificado por bajo, normal y alto, en los pacientes que tuvieron infección por CMV frente a los que no, hemos observado que al mes del TPH, aquellos pacientes que desarrollan una infección citomegálica, presentan un menor porcentaje de normalización del RNL ($p = 0,015$). Del mismo modo, en el día + 150, también observamos una asociación significativa entre el RNL estratificado de los pacientes que padecieron la infección por CMV frente a los que no ($p < 0,001$). En cambio, no se encontraron diferencias significativas en otros momentos del estudio ni tampoco con la enfermedad por CMV. Dentro de la dificultad en la interpretación de estos resultados, es probable que el RNL alterado al mes de trasplante pueda estar relacionado con la linfodepleción previa y el riesgo a desarrollar infección por CMV o que el paciente en el momento de la determinación ya estuviera con un episodio activo. Para ello, analizaremos más en profundidad el momento de reactivación por CMV y si existía otra afectación adicional. Por otro lado, la alteración en el día +150 puede estar en relación con un retraso en la reconstitución inmunológica, parámetro que también puede ser estudiado con posterioridad y ver cómo puede estar influenciado por el acondicionamiento mieloablatoivo entre otros [8].

Además de la relación con la reactivación citomegálica, hemos analizado si los diferentes estatus serológicos frente a CMV se correlaciona con diferentes RNL y sorprendentemente hemos detectado que los pacientes receptores con una serología negativa presentan un comportamiento muy diferente en los diferentes momentos del trasplante. En un estudio antiguo en EE. UU. [26] se observa que el número de pacientes seronegativos difiere fundamentalmente según la edad y la raza, factores que a su vez están relacionados con respuestas inmunes diferentes [27], por lo que puede, que nuestra disparidad esté relacionada con un mecanismo inmune dispar entre aquellos pacientes seronegativos y seropositivos.

Por otro lado, hemos analizado a los 87 pacientes (42%) que tuvieron en algún momento enfermedad injerto contra receptor frente a los 116 que no se vieron afectados (56%). Analizando el RNL estratificado en los pacientes que tuvieron diferentes localizaciones afectadas por EICR encontramos relaciones estadísticamente significativas el día de la infusión $p < 0,001$. Asimismo, a los tres meses del trasplante también observamos una asociación significativa entre el RNL estratificado y la afectación de EICR a distintos órganos ($p = 0,003$). Sin embargo, no se encontraron diferencias estadísticas significativas en los restantes momentos analíticos del estudio ni tampoco con los grados de enfermedad injerto contra receptor. La interpretación de los resultados

presenta un desafío debido a su complejidad, es factible que la alteración del ratio el día de la infusión pueda estar relacionado con el régimen de acondicionamiento, por factores individuales como edad, sexo o grado de comorbilidad, así como la respuesta de la enfermedad que presentaba en el momento del trasplante [28]. Por otro lado, la alteración del tercer mes puede explicarse mediante la aparición de varios factores que pueden contribuir al desarrollo como puede ser la presencia de linfocitos T inmunocompetentes procedentes del donante, daño tisular que induce el régimen de acondicionamiento o procesos inflamatorios intercurrentes que provocan un ambiente proinflamatorio o la incompatibilidad de HLA, así como el empleo de progenitores de sangre periférica [4]. Otros factores que influirán también en la aparición de EICR, muchos de ellos comentados con anterioridad, como la disparidad de sexo entre el donante y el receptor, la intensidad del régimen de acondicionamiento, la edad, la profilaxis ineficaz de la EICR, las mujeres donantes multíparas y la fuente del injerto [6].

Sin embargo, a pesar de que la recaída de la enfermedad es una de las principales causas de muerte en el trasplante y, de hecho, de los 80 pacientes que fallecieron un 43,8% su causa fue la progresión de la enfermedad original (35). En nuestro estudio, la relación del RNL y la recaída de la enfermedad en principio no parece aportar diferencias significativas en nuestro estudio ($p > 0,05$). Pese a todo, sí que parece estar relacionada con los regímenes de acondicionamiento que recibe el paciente, así como que la enfermedad esté en estadios avanzados o la edad avanzada del paciente entre otros factores [25].

Durante el estudio nos enfrentamos a una serie de limitaciones. Entre ellas, se encuentran el enfoque retrospectivo y unicéntrico, el tamaño muestral y la heterogeneidad de la serie, que incluye diferentes grupos de enfermedades hematológicas. Tal vez hubiera sido más apropiado realizar un estudio más específico, enfocándonos únicamente en pacientes que tuviesen afectada una serie determinada, pero, en contra, nuestro tamaño muestral se hubiese visto más reducido aún. Con respecto a los pacientes y, cara a estudios futuros, sería interesante estudiar la relación del ratio del neutrófilo linfocito con el tipo de régimen de acondicionamiento que reciben los pacientes y cuan intenso es, así como el tratamiento profiláctico que reciben a posteriori, del mismo modo las comorbilidades que presentan.

CONCLUSIONES

En definitiva, el ratio neutrófilo/linfocito, determinación que se puede obtener de manera rápida y fácil, podría ser una herramienta útil a la hora de monitorizar al paciente que recibe un trasplante alogénico y modificar estrategias en el seguimiento. Consideramos que de cara a futuro y, por los resultados obtenidos, este estudio puede ser interesante como punto de partida hacia otros estudios en los cuales se pueda establecer un punto de corte del ratio neutrófilo/linfocito específico y así se pueda investigar en profundidad la importancia pronóstica así como el alcance que pueda llegar a tener en pacientes trasplantados ya que la recaída de la enfermedad y las complicaciones relacionadas con el trasplante que puede presentar a menudo limitan la supervivencia y la monitorización previa al trasplante en la terapia de acondicionamiento.

BIBLIOGRAFÍA

1. Saad A, de Lima M, Anand S, Bhatt VR, Bookout R, Chen G, et al. Hematopoietic cell transplantation, Version 2.2020. JNCCN Journal of the National Comprehensive Cancer Network. 2020 May 1;18(5):599–634.
2. Snowden JA, Sánchez-Ortega I, Corbacioglu S, Basak GW, Chabannon C, de la Camara R, et al. Indications for haematopoietic cell transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe, 2022. Bone Marrow Transplant. 2022 Aug 1;57(8):1217–39.
3. Bazinet A, Popradi G. A general practitioner's guide to hematopoietic stem-cell transplantation. Current Oncology. 2019;26(3):187–91.
4. San Miguel JF, Sánchez-Guijo F. Hematología: manual básico razonado. 303 p.
5. Woronzoff-Dashkoff KP, Mcglennen RC. Monitoring of Bone Marrow Transplant Engraftment.
6. Aladağ E, Kelkitli E, Göker H. Acute graft-versus-host disease: A brief review. Vol. 37, Turkish Journal of Hematology. Turkish Society of Hematology; 2020. p. 1–4.
7. Sahin U, Toprak SK, Atilla PA, Atilla E, Demirer T. An overview of infectious complications after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Vol. 22, Journal of Infection and Chemotherapy. Elsevier B.V.; 2016. p. 505–14.
8. Ljungman P, de la Camara R, Robin C, Crocchiolo R, Einsele H, Hill JA, et al. Guidelines for the management of cytomegalovirus infection in patients with haematological malignancies and after stem cell transplantation from the 2017 European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL 7). Vol. 19, The Lancet Infectious Diseases. Lancet Publishing Group; 2019. p. e260–72.
9. Song M, Graubard BI, Rabkin CS, Engels EA. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and mortality in the United States general population. Sci Rep. 2021 Dec 1;11(1).
10. Zahorec R. Neutrophil-to-lymphocyte ratio, past, present and future perspectives. Bratislava Medical Journal. 2021;122(7):474–88.
11. Howard R, Kanetsky PA, Egan KM. Exploring the prognostic value of the neutrophil-to-lymphocyte ratio in cancer. Sci Rep. 2019 Dec 1;9(1).
12. Huang Z, Fu Z, Huang W, Huang K. Prognostic value of neutrophil-to-lymphocyte ratio in sepsis: A meta-analysis. Vol. 38, American Journal of Emergency Medicine. W.B. Saunders; 2020. p. 641–7.
13. Liu Y, Du X, Chen J, Jin Y, Peng L, Wang HHX, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as an independent risk factor for mortality in hospitalized patients with COVID-19. Journal of Infection. 2020 Jul 1;81(1): e6–12.

14. Balta S, Celik T, Mikhailidis DP, Ozturk C, Demirkol S, Aparci M, et al. The Relation between Atherosclerosis and the Neutrophil-Lymphocyte Ratio. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. 2016 Jul 1;22(5):405–11.
15. Faria SS, Fernandes PC, Silva MJB, Lima VC, Fontes W, Freitas R, et al. The neutrophil-to-lymphocyte ratio: A narrative review. Vol. 10, *ecancermedicalsecience*. Cancer Intelligence; 2016.
16. Cupp MA, Cariolou M, Tzoulaki I, Aune D, Evangelou E, Berlanga-Taylor AJ. Neutrophil to lymphocyte ratio and cancer prognosis: an umbrella review of systematic reviews and meta-analyses of observational studies. *BMC Med*. 2020 Dec 1;18(1).
17. Stefaniuk P, Szymczyk A, Podhorecka M. The neutrophil to lymphocyte and lymphocyte to monocyte ratios as new prognostic factors in hematological malignancies – a narrative review. Vol. 12, *Cancer Management and Research*. Dove Medical Press Ltd; 2020. p. 2961–77.
18. Zhang X, Duan J, Wen Z, Xiong H, Chen X, Liu Y, et al. Are the Derived Indexes of Peripheral Whole Blood Cell Counts (NLR, PLR, LMR/MLR) Clinically Significant Prognostic Biomarkers in Multiple Myeloma? A Systematic Review And Meta-Analysis. *Front Oncol*. 2021 Nov 23;11.
19. Solmaz Medeni S, Acar C, Olgun A, Acar A, Seyhanlı A, Taskiran E, et al. Can Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio, Monocyte-to-Lymphocyte Ratio, and Platelet-to-Lymphocyte Ratio at Day +100 be used as a prognostic marker in Multiple Myeloma patients with autologous transplantation? *Clin Transplant*. 2018 Sep;32(9):e13359.
20. Forget P, Khalifa C, Defour JP, Latinne D, Van Pel MC, De Kock M. What is the normal value of the neutrophil-to-lymphocyte ratio? *BMC Res Notes*. 2017 Jan 3;10(1):1–4.
21. Balta S, Celik T, Mikhailidis DP, Ozturk C, Demirkol S, Aparci M, et al. The Relation between Atherosclerosis and the Neutrophil-Lymphocyte Ratio. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. 2016 Jul 1;22(5):405–11.
22. Chung H, Hong KT, Lee JW, Rhee S jin, Kim S, Yoon SH, et al. Pharmacokinetics of fludarabine and its association with clinical outcomes in paediatric haematopoietic stem cell transplantation patients. *Bone Marrow Transplant*. 2019 Feb 1;54(2):284–92.
23. Hassan M, Ljungman P, Ringdén O, Hassan Z, Berg GO, Nilsson C, et al. The effect of busulphan on the pharmacokinetics of cyclophosphamide and its 4-hydroxy metabolite: time interval influence on therapeutic efficacy and therapy-related toxicity [Internet]. Vol. 25, *Bone Marrow Transplantation*. 2000. Available from: www.nature.com/bmt

24. Patel SS, Rybicki LA, Corrigan D, Bolwell B, Dean R, Liu H, et al. Prognostic Factors for Mortality among Day +100 Survivors after Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2018 May 1;24(5):1029–34.
25. Spring L, Li S, Soiffer RJ, Antin JH, Alyea EP, Glotzbecker B. Risk Factors for Readmission after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Impact on Overall Survival. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* [Internet]. 2015 Mar 1 [cited 2023 Apr 30];21(3):509–16. Available from: [https://www.astctjournal.org/article/S1083-8791\(14\)01391-3/fulltext](https://www.astctjournal.org/article/S1083-8791(14)01391-3/fulltext)
26. Stephanie A. S. Staras, Sheila C. Dollard, Kay W. Radford, W. Dana Flanders, Robert F. Pass, Michael J. Cannon. Seroprevalence of Cytomegalovirus Infection in the United States, 1988–1994. *Clinical Infectious Diseases*. 2006 Oct 2;43:1143–51.
27. Liston A, Humblet-Baron S, Duffy D, Goris A. Human immune diversity: from evolution to modernity. Vol. 22, *Nature Immunology*. Nature Research; 2021. p. 1479–89.
28. Hotta M, Satake A, Yoshimura H, Fujita S, Katayama Y, Ota S, et al. Elevation of Early Plasma Biomarkers in Patients with Clinical Risk Factors Predicts Increased Nonrelapse Mortality after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Transplant Cell Ther* [Internet]. 2021 Aug 1 [cited 2023 Apr 30];27(8):660.e1-660.e8. Available from: [https://www.astctjournal.org/article/S2666-6367\(21\)00886-1/fulltext](https://www.astctjournal.org/article/S2666-6367(21)00886-1/fulltext)

ANEXOS

Abreviaturas

ATG: globulina antitimocítica

EICR: enfermedad injerto contra receptor

FLIPI: Índice pronóstico internacional en linfoma folicular

HCT-CI: Hematopoietic Cell Transplantation-Comorbidity Index

ISS: Sistema Internacional de estadificación para el mieloma múltiple

LBDCG: linfoma B difuso de célula grande

LLC: Leucemia linfoide crónica

LMA: Leucemia mieloide aguda

LMC: Leucemia mieloide crónica

LNH: linfoma no Hodgkin

MM: mieloma múltiple

SMD/NMP: Síndrome mielodisplásico/neoplasia mieloproliferativa

TPH: trasplante de progenitores hematopoyéticos

Tablas de resultados adicionales

Anexo 1. Se recogen los diferentes rangos IQ de la edad, la edad en el último seguimiento y del ratio neutrófilo linfocito en los diferentes momentos del análisis.

Edad (años) rango IQ	40,47 – 67,31
Edad último seguimiento (años) rango IQ	42 – 65
RNL ingreso rango IQ	1,143 – 4,235
RNL 0 rango IQ	2,269 – 89,00
RNL 30 rango IQ	3,148 – 13,367
RNL 90 rango IQ	1,192 – 5,268
RNL 150 rango IQ	1,159 – 4,029

Anexo 2. Edad reagrupada

		n (%)
Edad	< 30 años	36 (17,4%)
	30 – 55	71 (34,3 %)
	> 55 años	100 (48,3 %)

Anexo 3. Diferencias del RNL en las distintas afectaciones de EICR en los distintos momentos a estudio.

		Media ± Desviación estándar	p
RNL ingreso	Afectación cutánea	6,279 ± 1,699	0,820
	Afectación digestiva	1,225	
	Afectación de 2 órganos	3,976 ± 1,14	
	Afectación de 3 órganos	1,814 ± 1,019	
RNL 0	Afectación cutánea	39,818 ± 4,774	0,117
	Afectación digestiva	99	
	Afectación de 2 órganos	37,037 ± 8,766	
	Afectación de 3 órganos	1,741 ± 0,487	
RNL 30	Afectación cutánea	13,561 ± 2,533	0,840
	Afectación digestiva	7,546	
	Afectación de 2 órganos	17,329 ± 5,753	
	Afectación de 3 órganos	7,845 ± 4,691	
RNL 90	Afectación cutánea	6,463 ± 1,187	0,642
	Afectación digestiva	–	
	Afectación de 2 órganos	3,778 ± 1,329	
	Afectación de 3 órganos	5,755 ± 5,324	
RNL 150	Afectación cutánea	4,144 ± 0,693	0,257
	Afectación digestiva	–	
	Afectación de 2 órganos	2,976 ± 0,617	
	Afectación de 3 órganos	11,429	

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, agradecer a mi tutora, la doctora Lucrecia Yáñez, por orientarme y ayudarme en todo que lo he necesitado, así como las incesantes y necesarias palabras de ánimo a lo largo de estos meses.

A mis padres y hermano, mi pilar fundamental, no tengo agradecimientos suficientes para vosotros. Por acompañarme y apoyarme siempre en todas y cada una de mis etapas y aventuras que se me planteen y, sobre todo, por no dejar de confiar en mí.

Por último, gracias a mis amigos por convertirse en refugio, por todo lo que hemos compartido a lo largo de estos años como las tardes de paseo, muchas reflexiones, las risas y alguna que otra lágrima... En definitiva, por estar en los buenos y no tan buenos momentos.

No puedo sentirme más afortunada. Muchas gracias a todos.