

Generalidades Trasplante Hematopoyético

Gonzalo Bentolila



Sociedad Argentina
de Hematología

Trasplante hematopoyético:

- Enfermedades hematológicas malignas
- Enfermedades Hematológicas congénitas o adquiridas (Ej: Fallo medular o Anemia Aplásica)
- Tumores Sólidos
- Enfermedades autoinmunes

Clasificación:

- Trasplante Autólogo Hematopoyético:
 - Definición actual: Altas dosis de quimioterapia y rescate con células progenitoras hematopoyéticas.
- Trasplante alogénico de Células progenitoras Hematopoyéticas:
 - Familiar (Relacionado)
 - Singeneico
 - Idéntico
 - No idéntico
 - No Familiar/ No emparentados (No relacionado)
 - Idéntico
 - No idéntico

Clasificación:

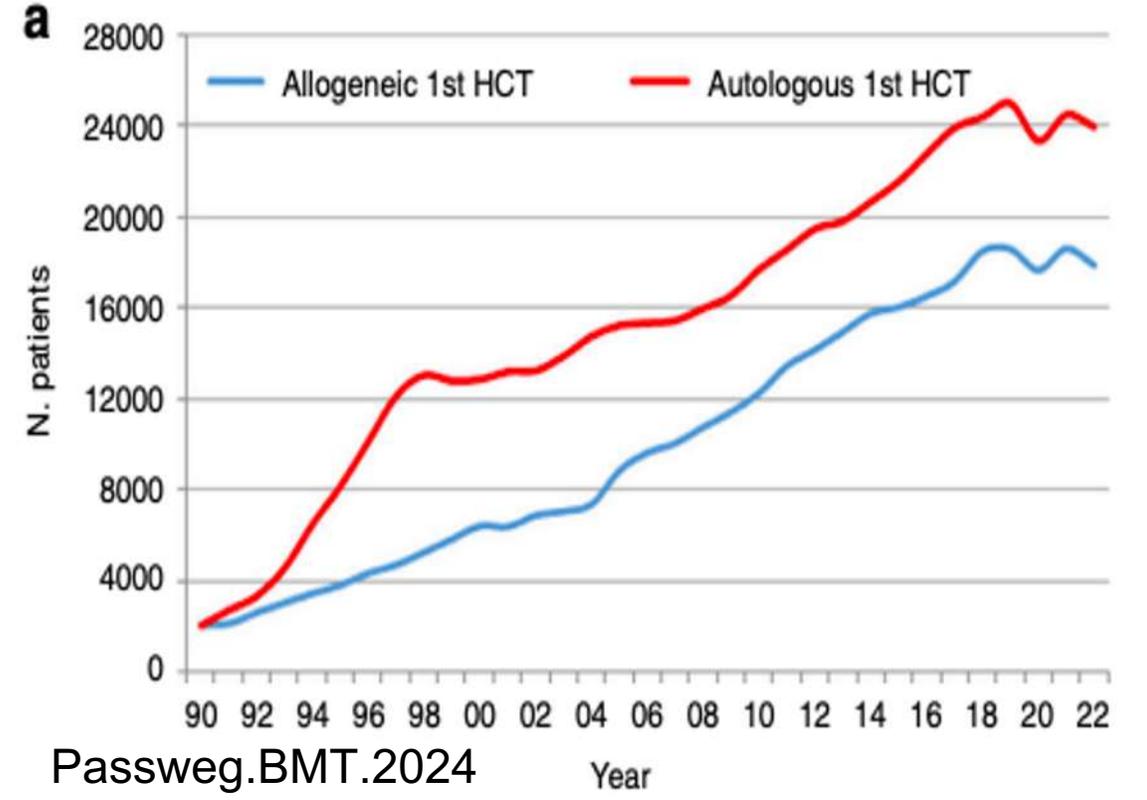
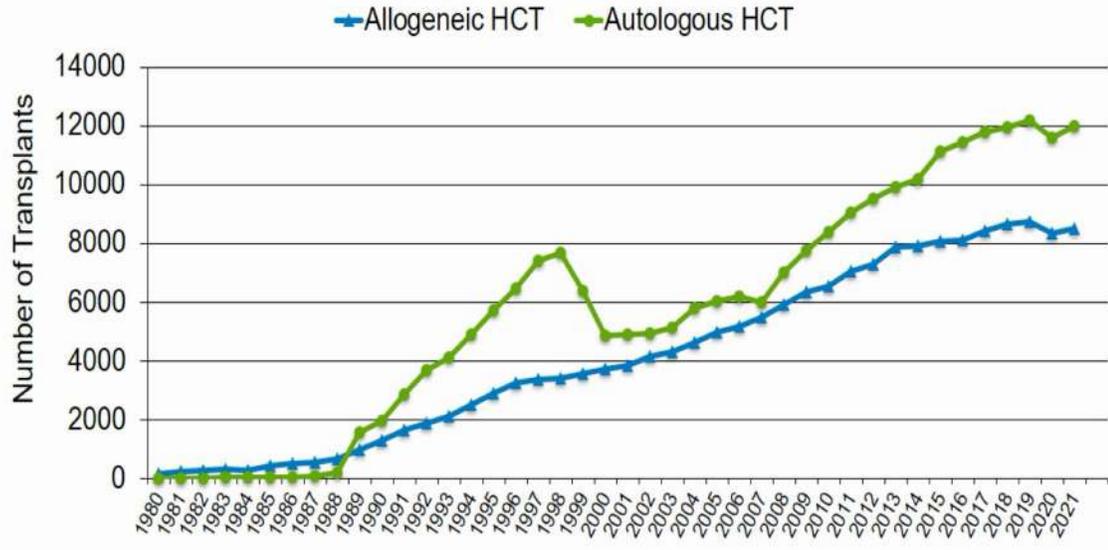
- Trasplante Autólogo Hematopoyético:
 - **Definición actual: Altas dosis de quimioterapia y rescate con células progenitoras hematopoyéticas.**
- Trasplante alogénico de Células progenitoras Hematopoyéticas:
 - Familiar (Relacionado)
 - Singeneico
 - Idéntico
 - No idéntico
 - No Familiar/ No emparentados (No relacionado)
 - Idéntico
 - No idéntico

Clasificación:

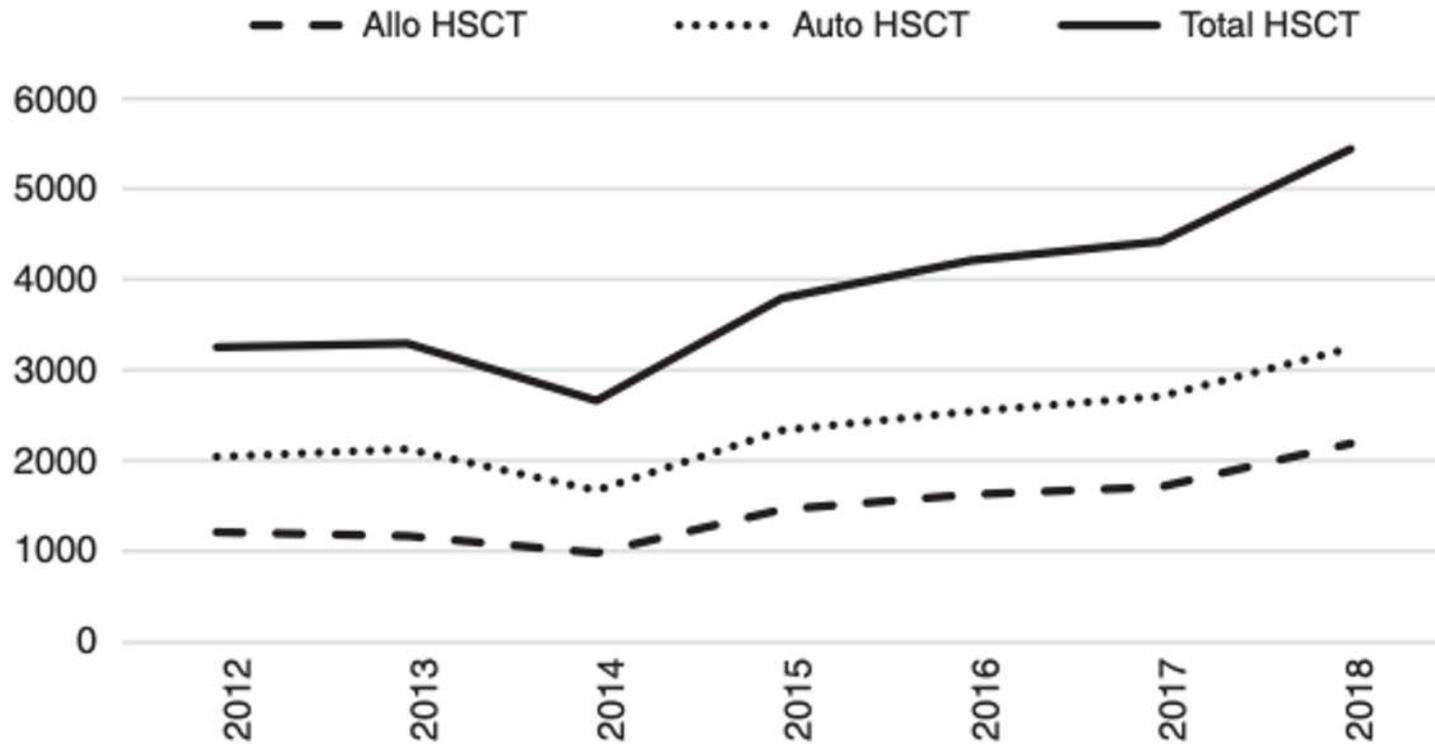
- **Trasplante Autólogo Hematopoyético:**
 - Definición actual: Altas dosis de quimioterapia y rescate con células progenitoras hematopoyéticas.
- **Trasplante alogénico de Células progenitoras Hematopoyéticas:**
 - Familiar (Relacionado)
 - Singeneico
 - Idéntico
 - No idéntico (mismatch y haploidentico)
 - No Familiar/ No emparentados (No relacionado)
 - Idéntico
 - No idéntico

Actividad de Trasplante en EEUU y Europa

Number of 1st HCTs reported to CIBMTR in the U.S.



Actividad de Trasplante en Latino América

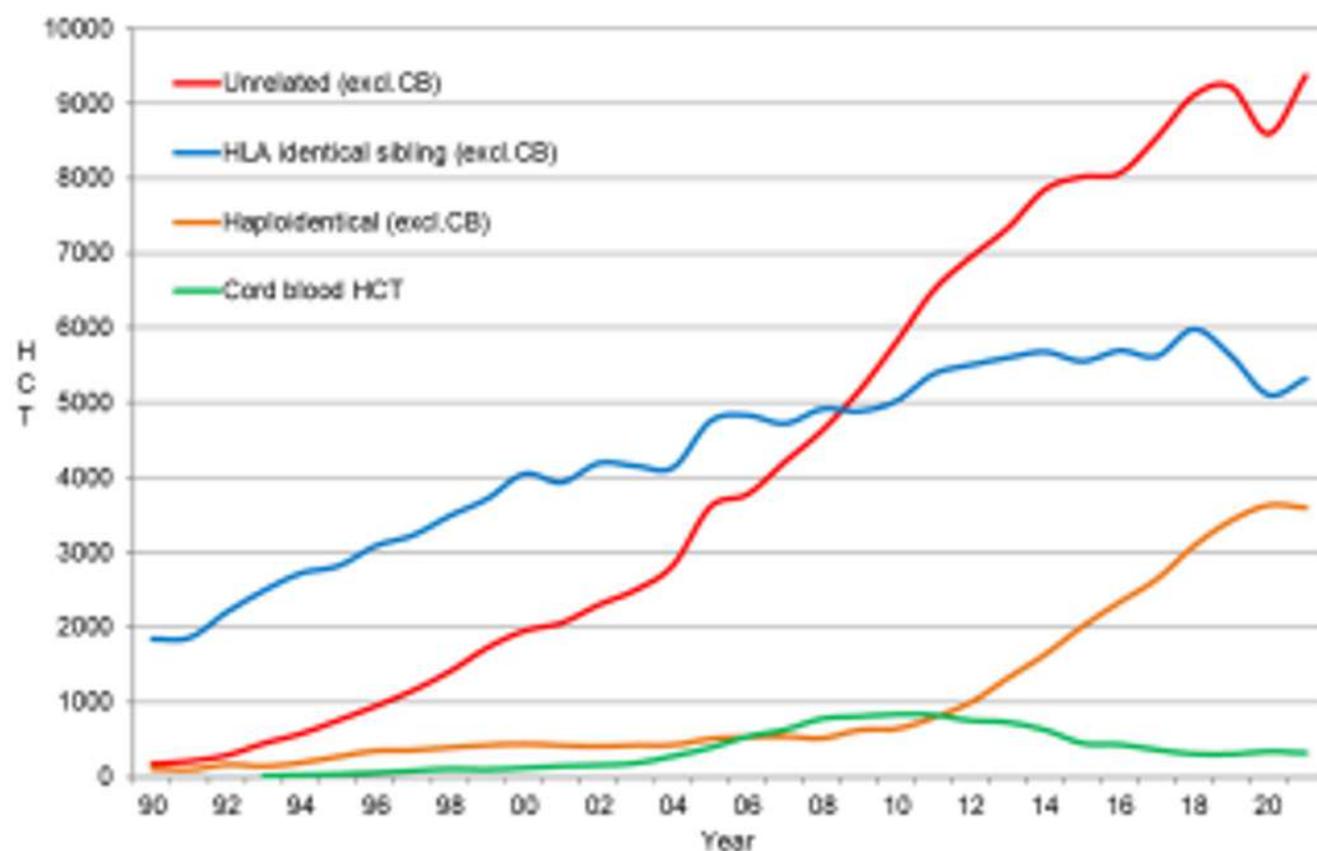


2012-2018: 67% aumento de actividad
11% aumento interanual

Year	Total number of HCT	No. teams	HCT per team/year (median)
2012	3263	94	22
2013	3314	91	23
2014	2669	69	24
2015	3811	92	26
2016	4196	87	30
2017	4426	87	33
2018	5445	127	31

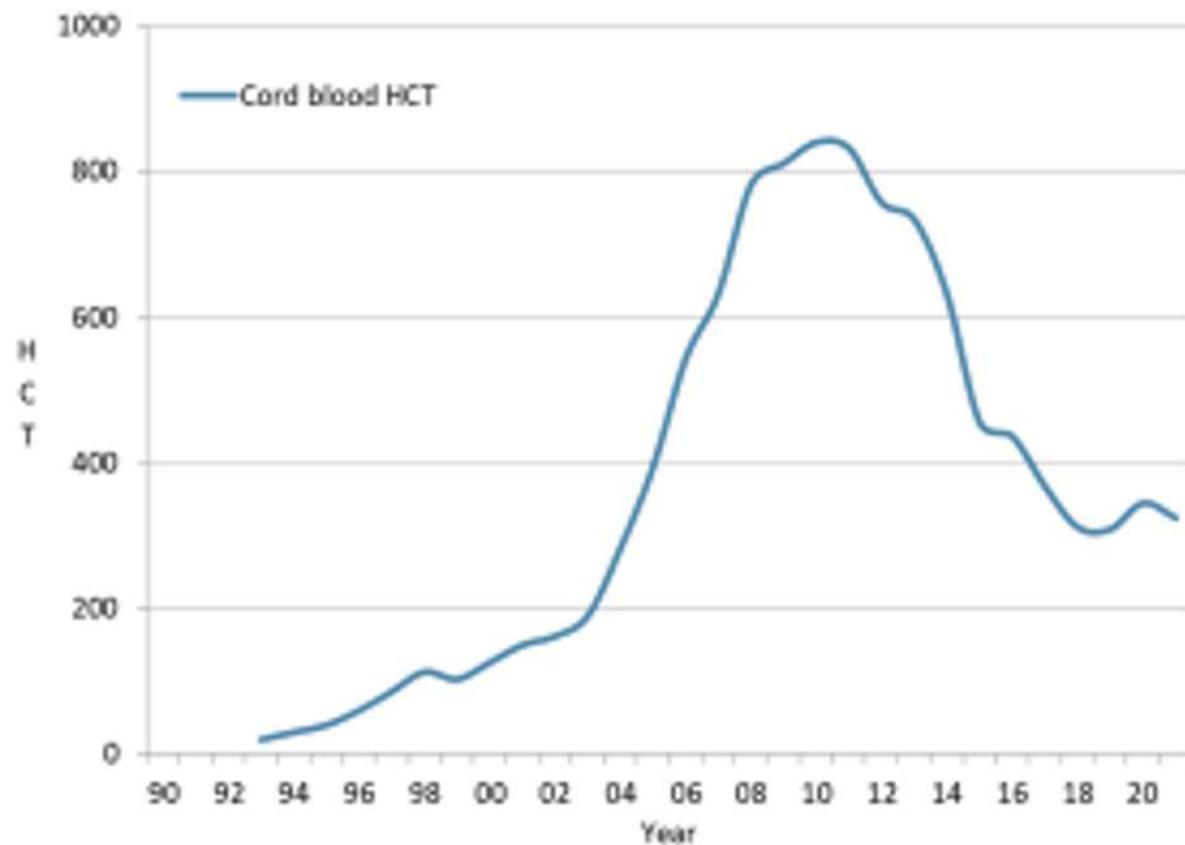


HCT activity in Europe 1990-2021: donor origin: 1st HCT





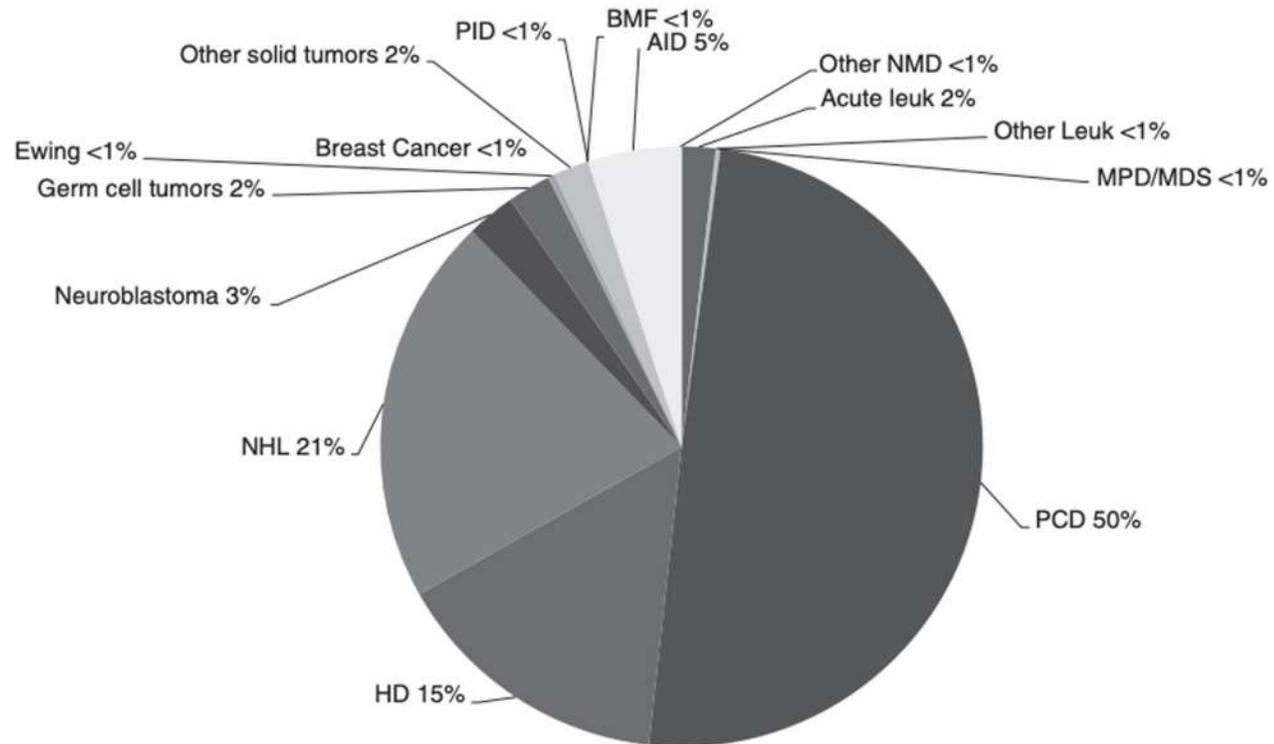
HCT activity in Europe 1990-2021: cord blood HCT: all transplants



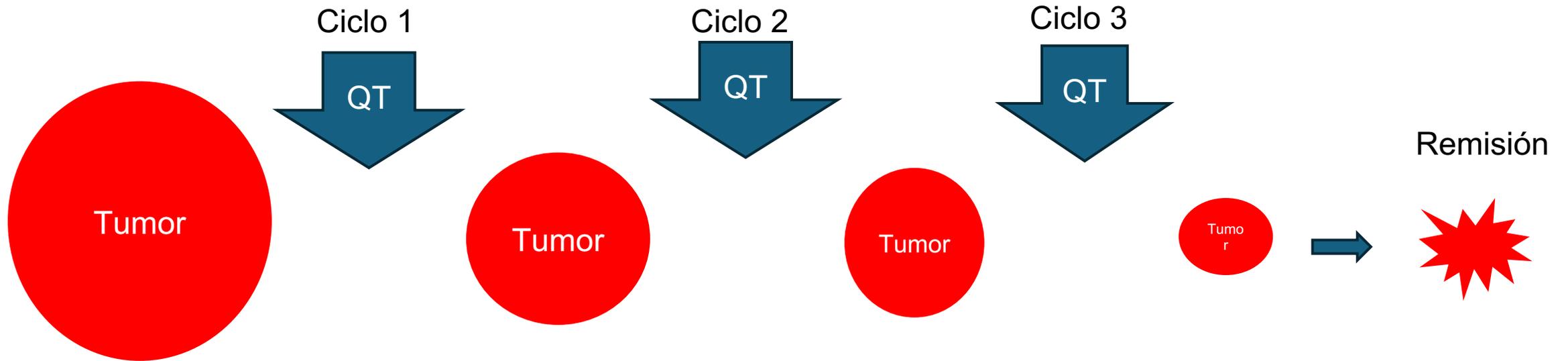
Trasplante autólogo de CPH

Indicaciones

Autólogo

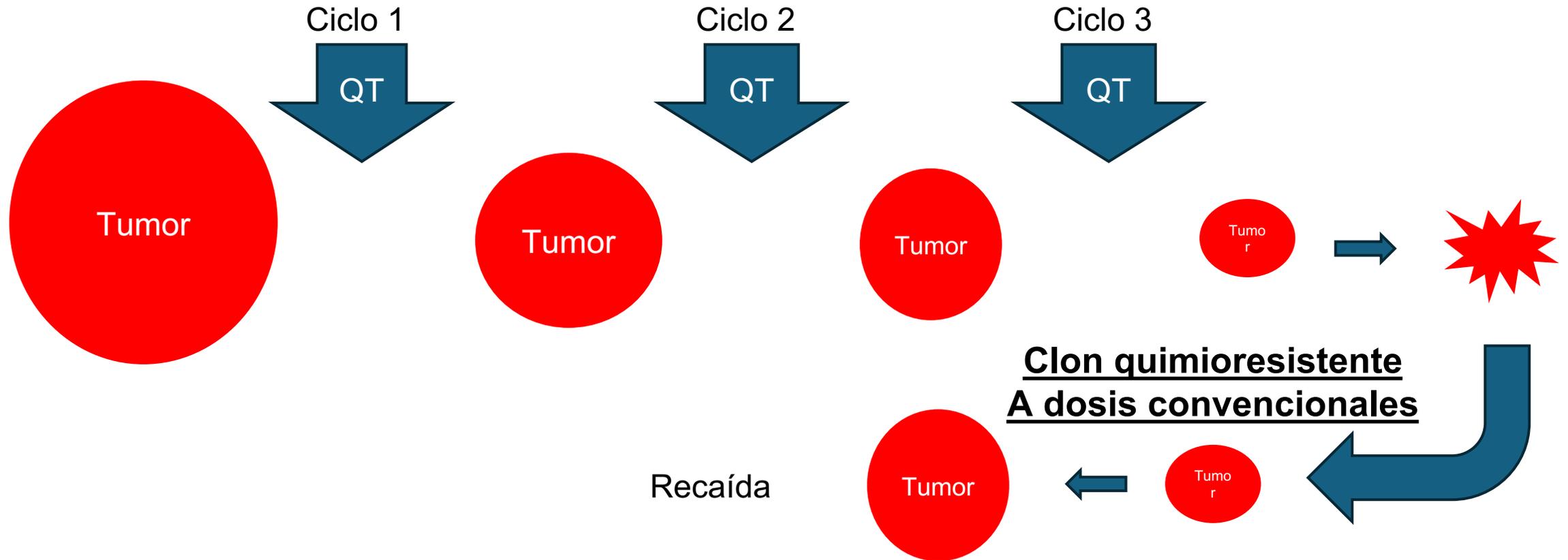


Trasplante autólogo: principio



Dosis convencionales de QT: recuperación Hematopoyética
generalmente a los 21- 28 días luego de la exposición
(Dosis **NO MIELOABALTIVAS**)

Trasplante autólogo: principio

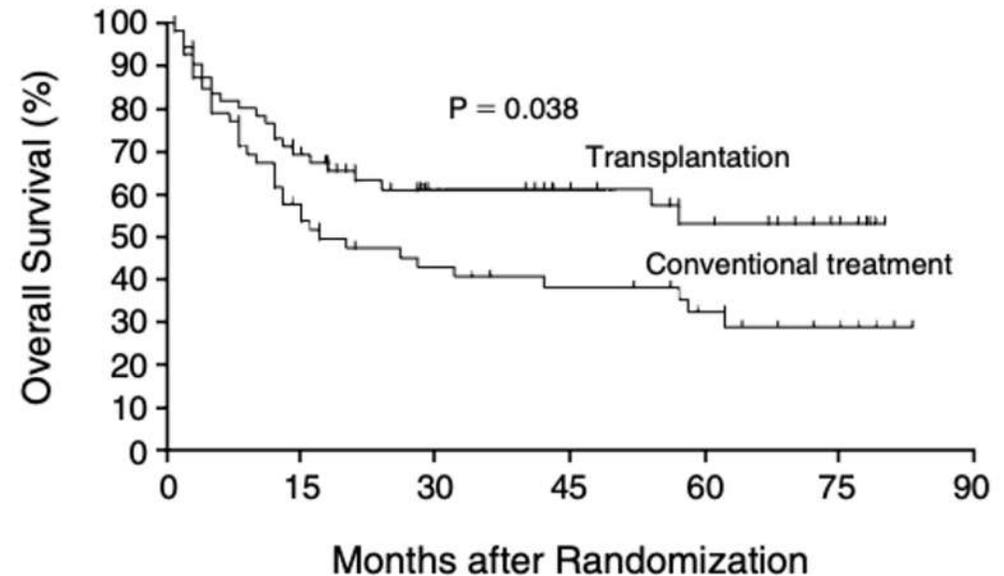
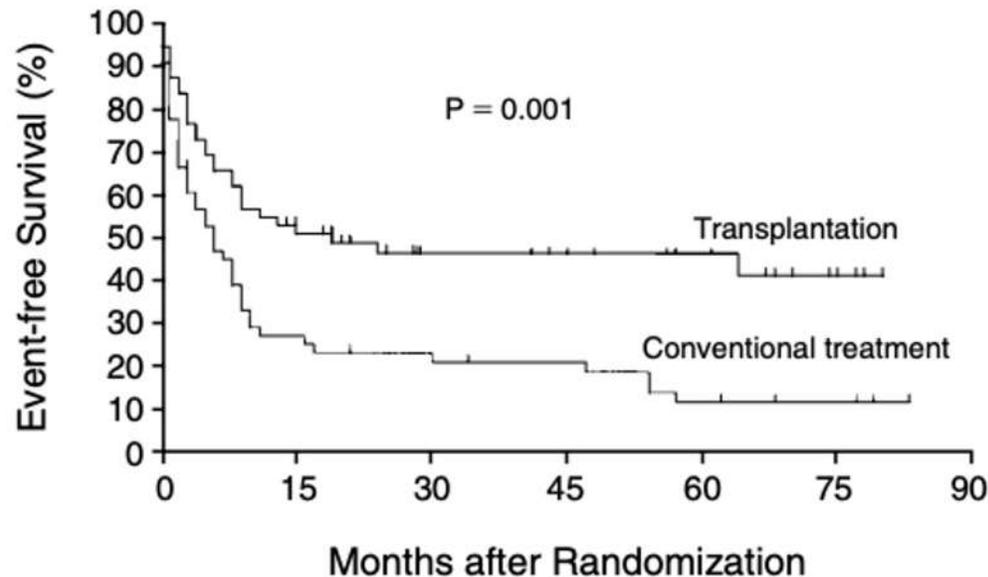


QT rescate + ASCT vs QT rescate

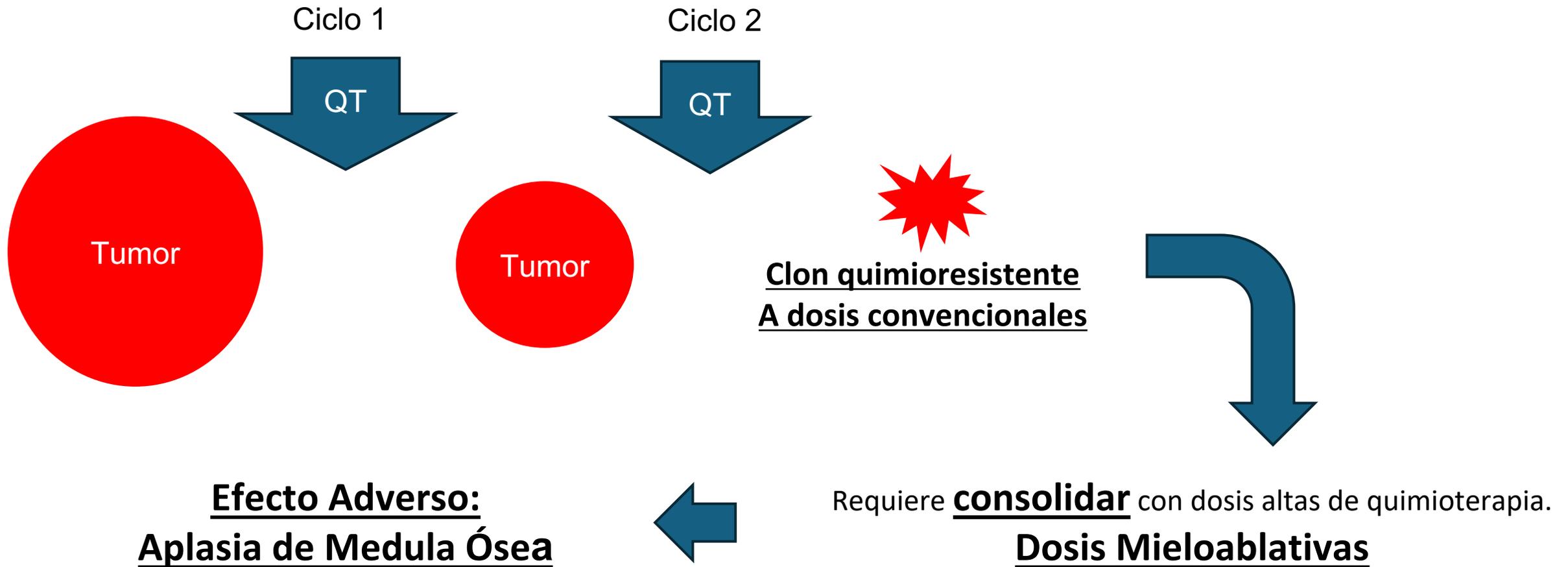
PARMA

- EFS 46% vs 12% @ 5 años
- OS 53% vs 32% @ 5 años

Ptes. Refractarios Primario 21%. No respondían



Trasplante autólogo: principio Quimioterapia de rescate



FUNDAMENTO: Auto-TCPH

OBJETIVOS

• **Auto-TCPH**

Administración QT altas dosis que permitan erradicar la enfermedad
+
Infusión de PH autólogos para evitar la mielosupresión prolongada o irreversible

Curativo. Ej: Linfomas

Inducir inmunosupresión profunda (reiniciar al sistema inmune para corregir auto-reactividad (AI))

Prolongar SLP. Ej: MM

Frenar el depósito patológico. EJ: amiloidosis AL, escleromixedema

Esquema Auto-TCPH

Evaluación pre Apto
Movilización CPH

Internación
Colecta de CPH (leucoaféresis)
Criopreservación CPH

Infusión de CPH

Aplasia
Infecciones
Transfusiones

Reconstitución inmune

Seguimiento de enfermedad de base

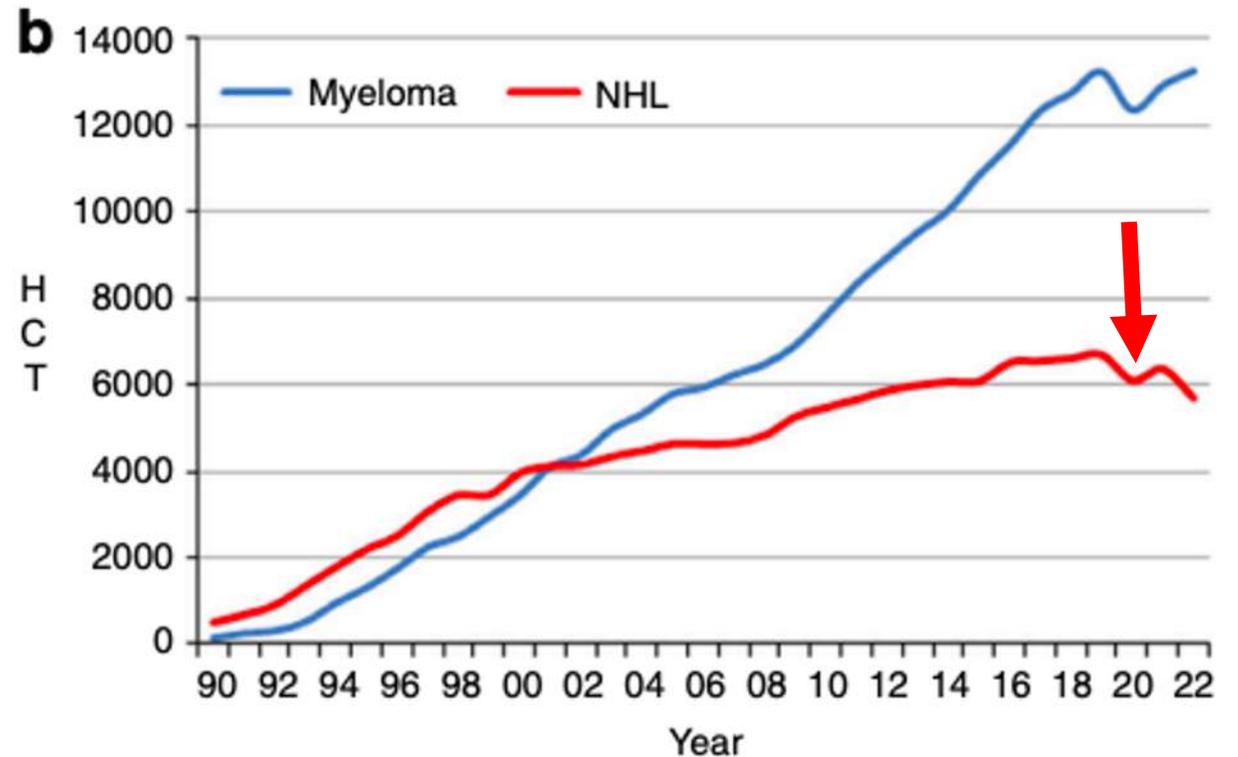
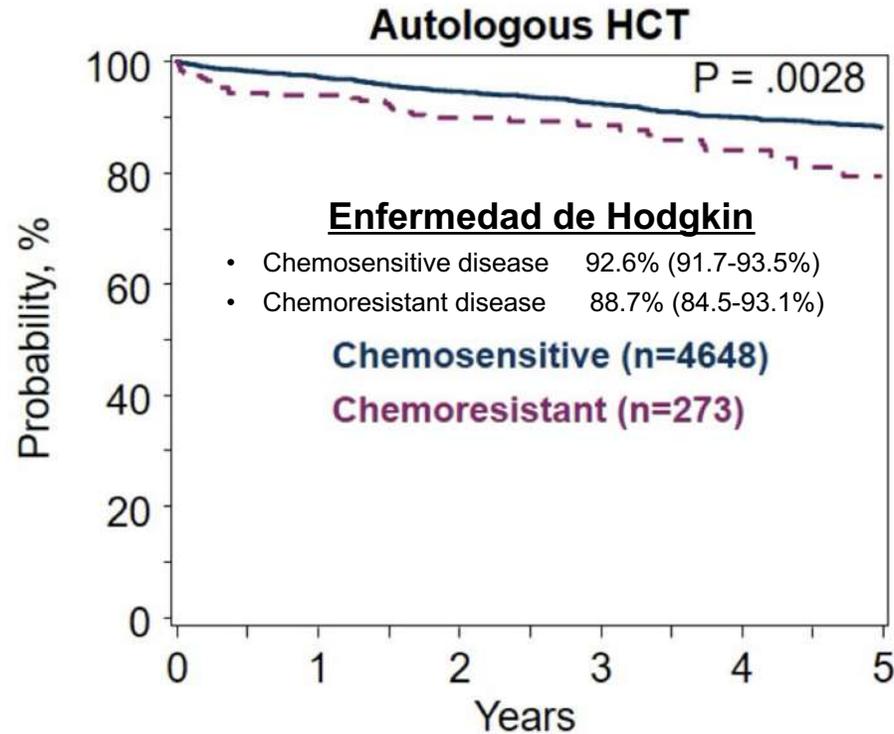


Daño de órgano (toxicidad farmacológica/ sdm de engraftment/ etc..)

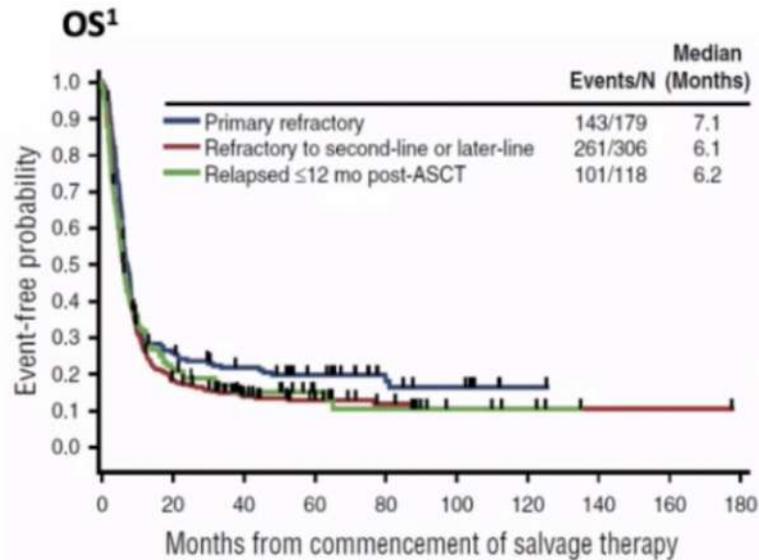
Altas dosis de quimioterapia:
BEAM
CVB
Melfalán

Engraftment
Recuperación HP
Alta

Actividad de trasplante en el mundo: Autólogos

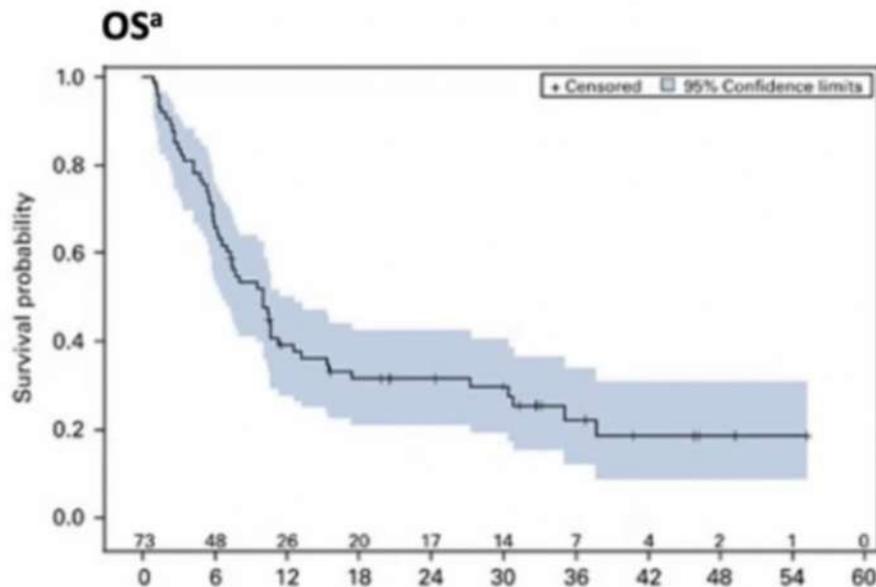


Sobrevida histórica LNHDCGB



1- Scholar-1 Study

RG= 26% RC: 7%
MSG: 6.3 m



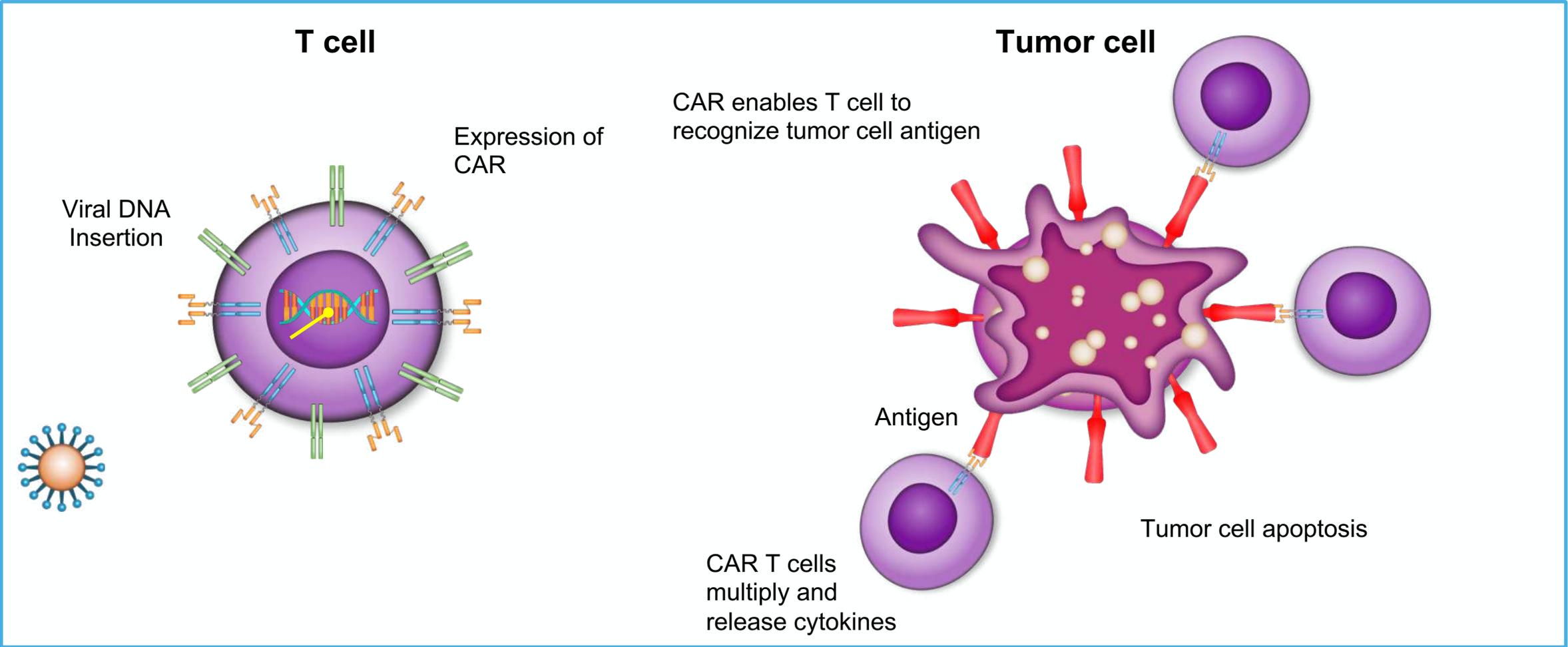
2- CORAL STUDY

(SG desde la recaída post TAMO hasta la muerte de cualquier causa)

RG: 44% RC: 32% MSG: 10 m
3 años SG: refractario <12 m: 39%
3 años SG: refractario > 12 m: 64%

1. Crump M, et al. Blood. 2017.
2. C. Gisselbrecht, et al JCO 2010

CAR T Cells: Mechanism of Action

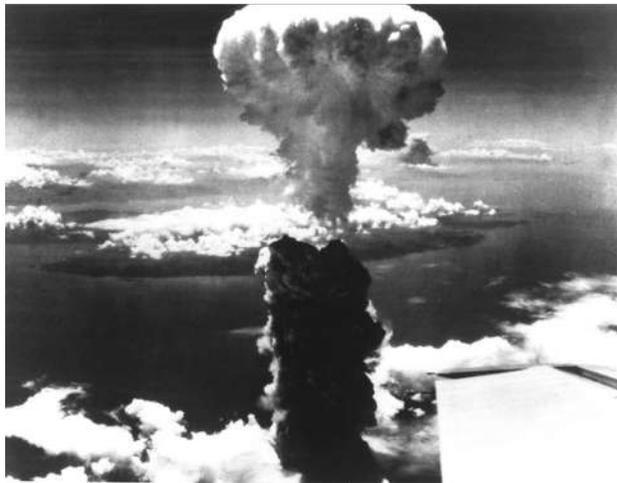


Complicaciones de Auto-TCPH

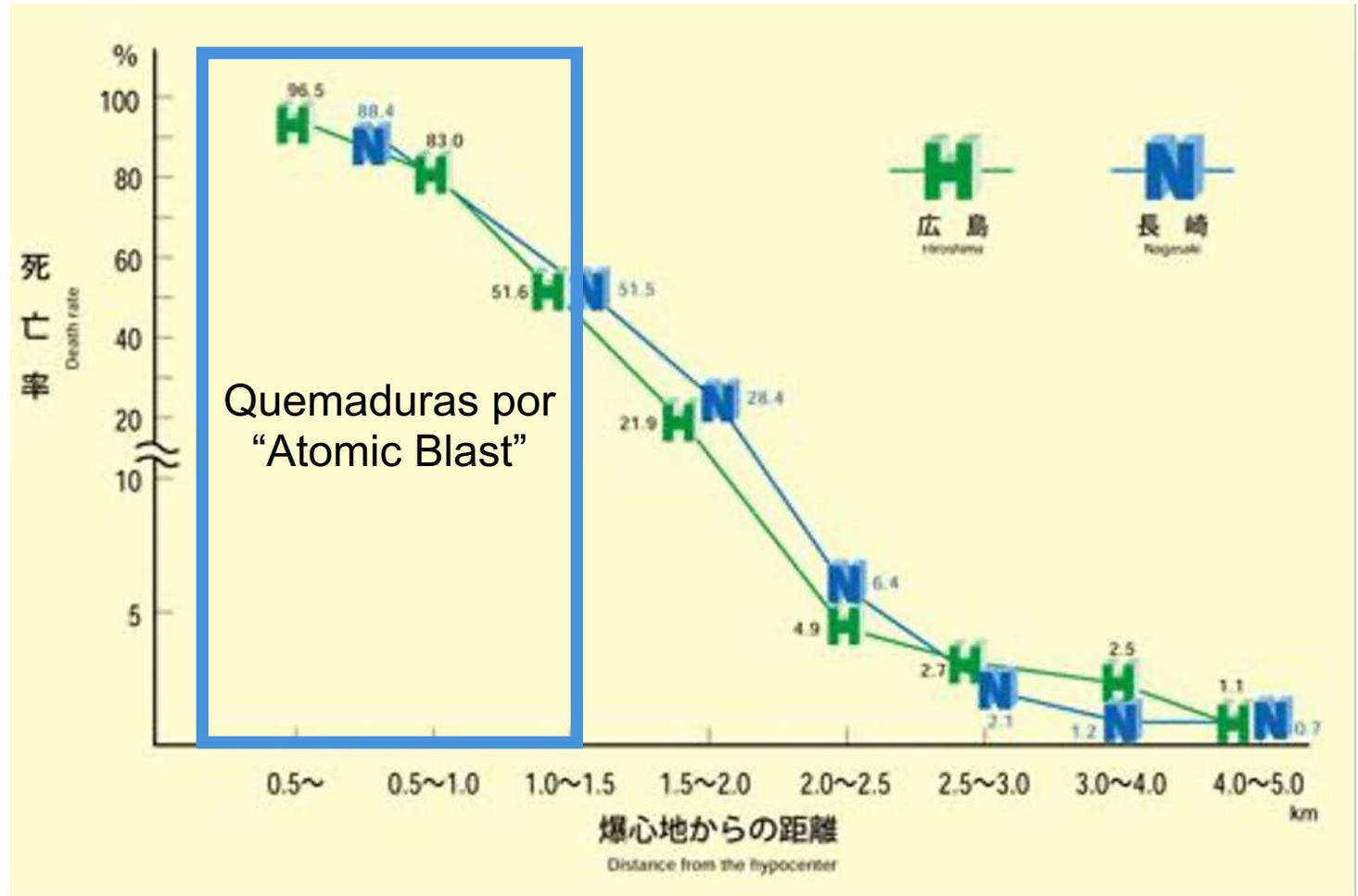
- Previo al engraftment:
 - Neutropenia febril (enteritis neutropénica, Inf respiratorias, Catéteres)
 - Profilaxis Antimicrobiana
 - Pensar en gérmenes oportunistas (Ej: VZ, Herpes 6, PCP)
 - Mucositis (impacto en nutrición)
 - Soporte transfusional
 - Sd. Engraftment (96 hs antes de engraftment)
 - Ganancia de peso, Rash, fiebre no infecciosa, retención hídrica. Tto Esteroides
- Posterior al engraftment:
 - Nutrición
 - Inmunosupresión durante 180 días
 - Inmunización

Trasplante alogénico de CPH

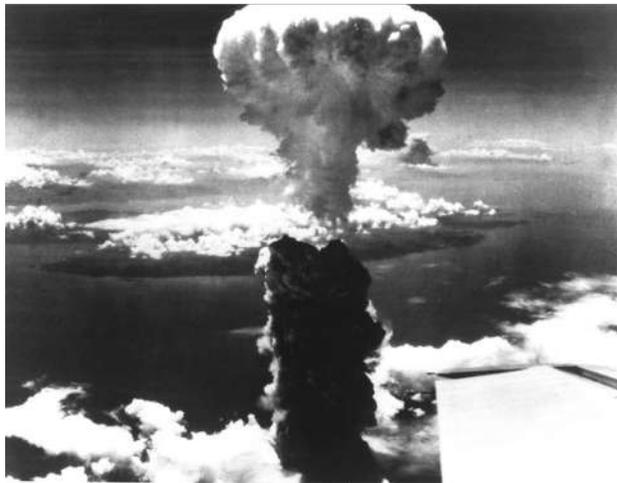
Historia del Trasplante Hematopoyético



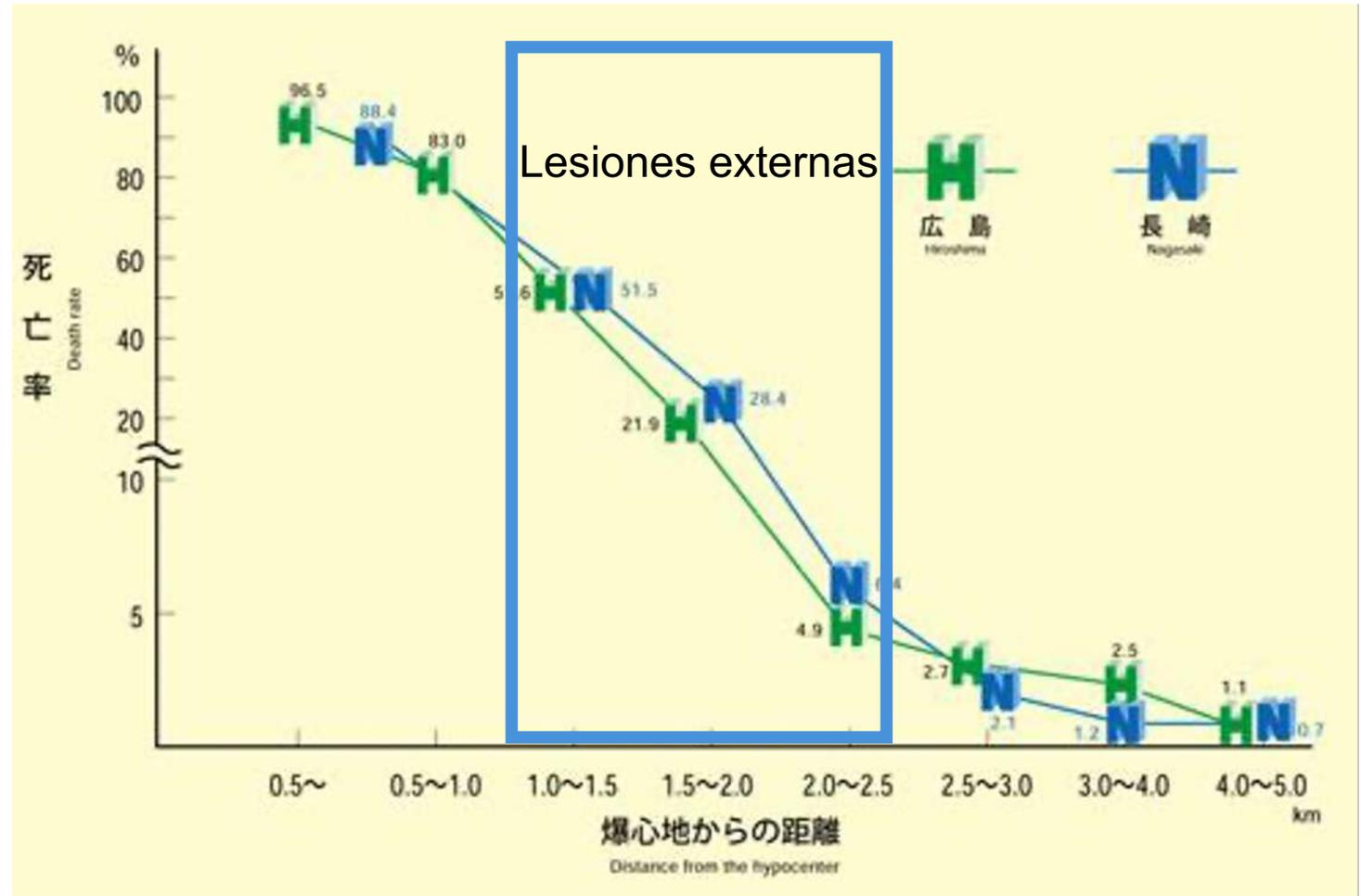
Muertes:



Historia del Trasplante Hematopoyético

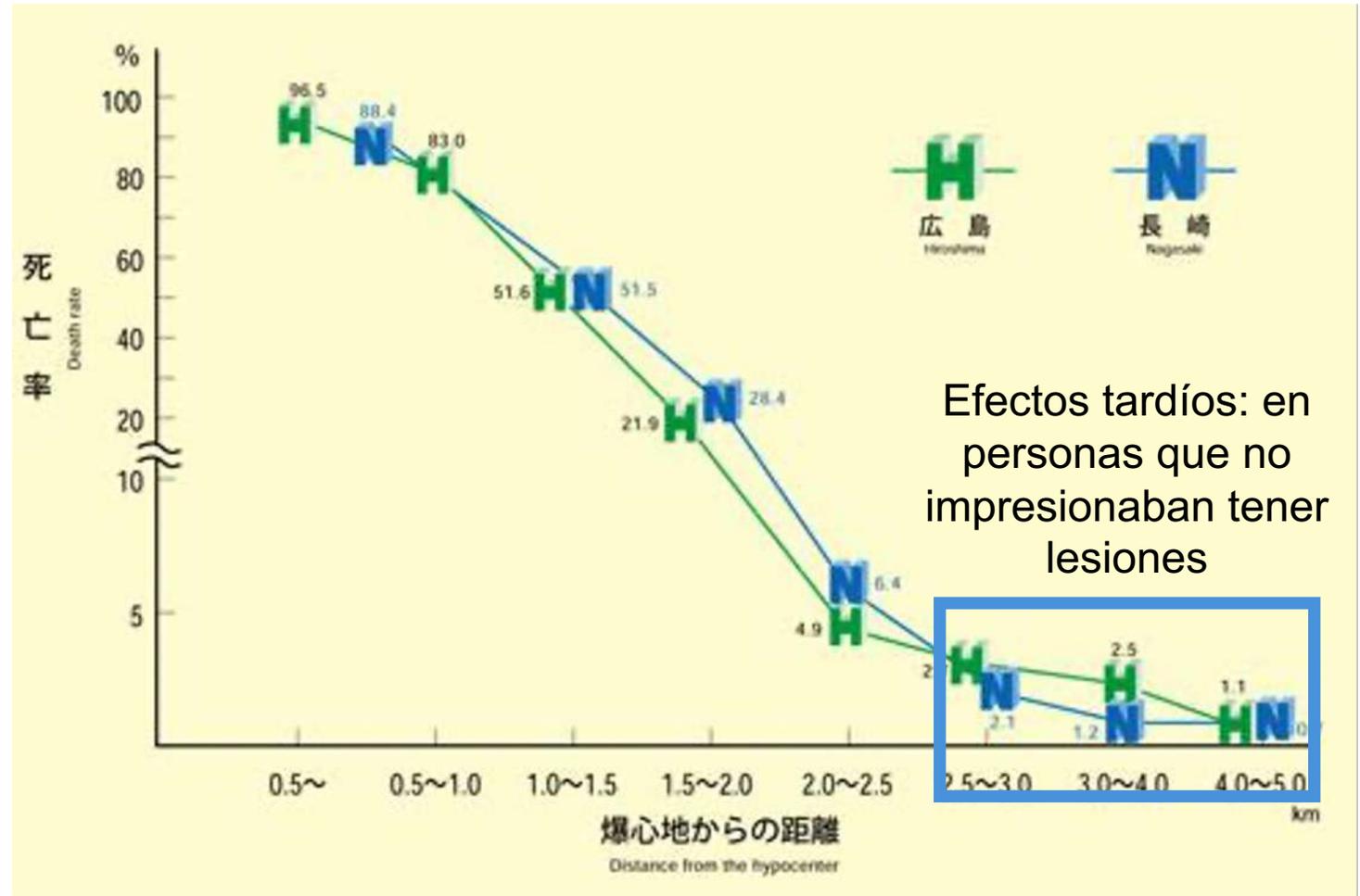
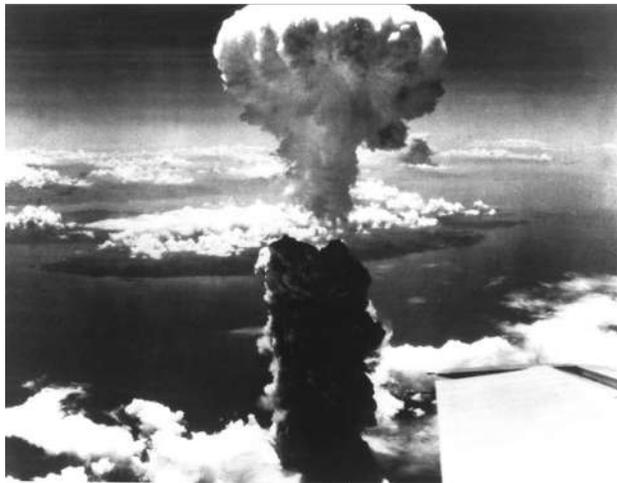


Muertes:



Historia del Trasplante Hematopoyético

Muertes:



Efectos agudos de la Bomba Atómica

- Fase I: Fase temprana, Aguda: 14 días luego de la explosión
- Fase IIa: Fase subaguda: entre día 15 y 35 post explosión
- Fase IIb: Fase subcronica : 26 a 60 días luego de la explosión
- Fase III: Fase aguda tardía o cronica : 61 a 120 días luego de explosión



Efectos agudos de la Bomba Atómica

- Fase I: Fase temprana, Aguda: 14 días luego de la explosión
- Fase IIa: Fase subaguda: entre día 15 y 35 post explosión
- Fase IIb: Fase subcronica : 26 a 60 días luego de la explosión
- Fase III: Fase aguda tardía o cronica : 61 a 120 días luego de explosión

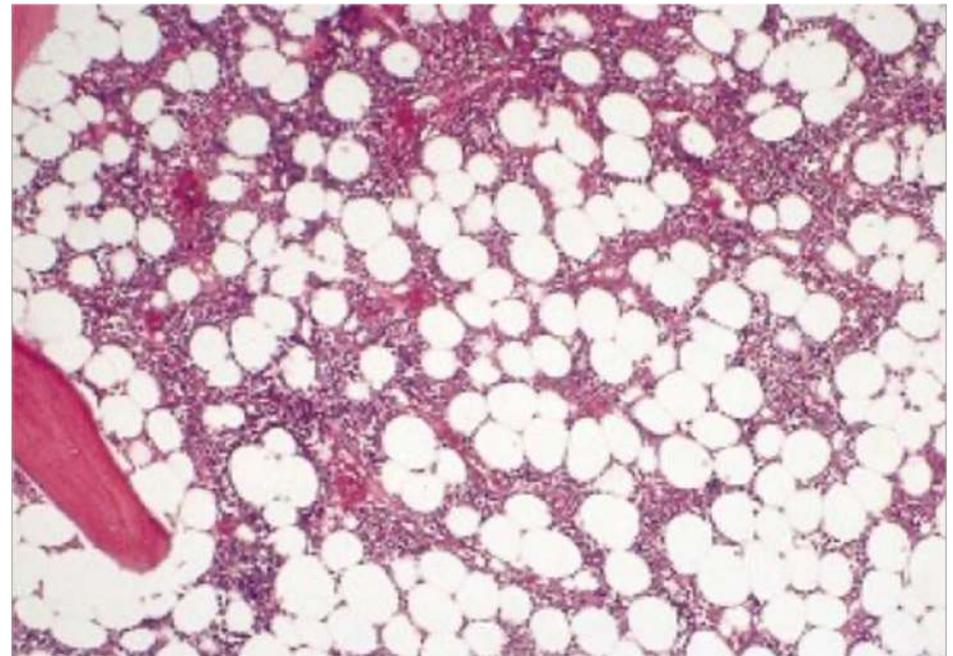


Efectos agudos de la Bomba Atómica

- Fase I: Fase temprana, Aguda: 14 días luego de la explosión
- Fase IIa: Fase subaguda: entre día 15 y 35 post explosión
- Fase IIb: Fase subcronica : 26 a 60 días luego de la explosión
- Fase III: Fase aguda tardía o cronica : 61 a 120 días luego de explosión



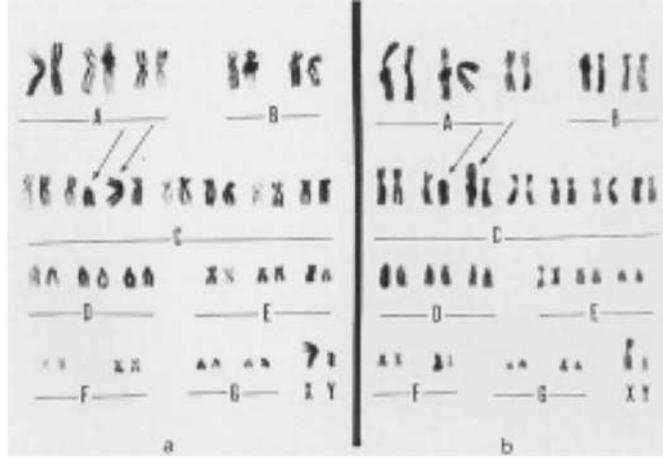
Normal



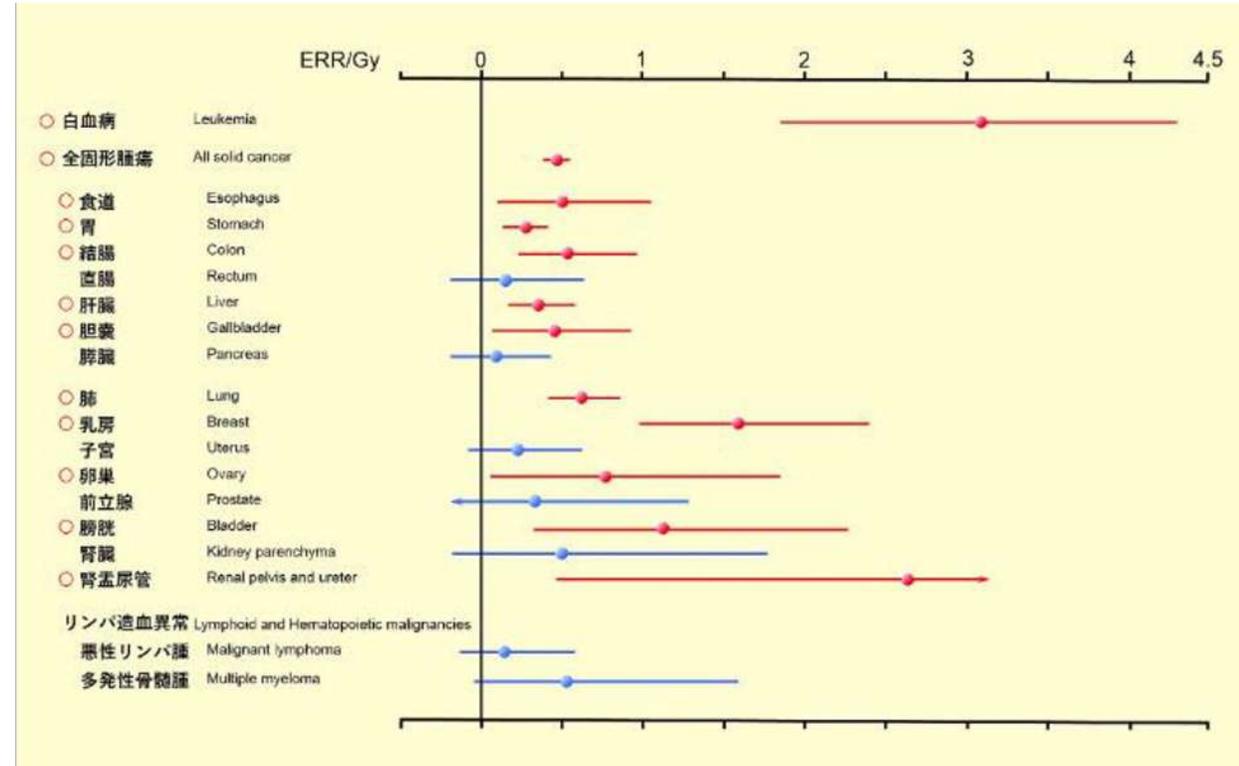
症 状 Symptoms	死亡例 (%) Deaths (n=333)	生存例 (%) Survivors (n=5520)
発 熱 Fever	80.0	21.5
下 痢 Diarrhea	67.6	33.3
嘔 吐 Vomiting	51.6	15.0
出 血 Purpura	48.6	14.7
口 内 炎 Stomatitis	43.6	17.8
頭 痛 Headache	39.0	20.4
脱 毛 Epilation	29.1	11.8
腹 痛 Abdominal pain	26.1	10.8
眩 暈 Dizziness	21.3	10.5
意識障害 Disturbance of consciousness	21.0	6.6

Efectos Tardíos

Tardíos tempranos

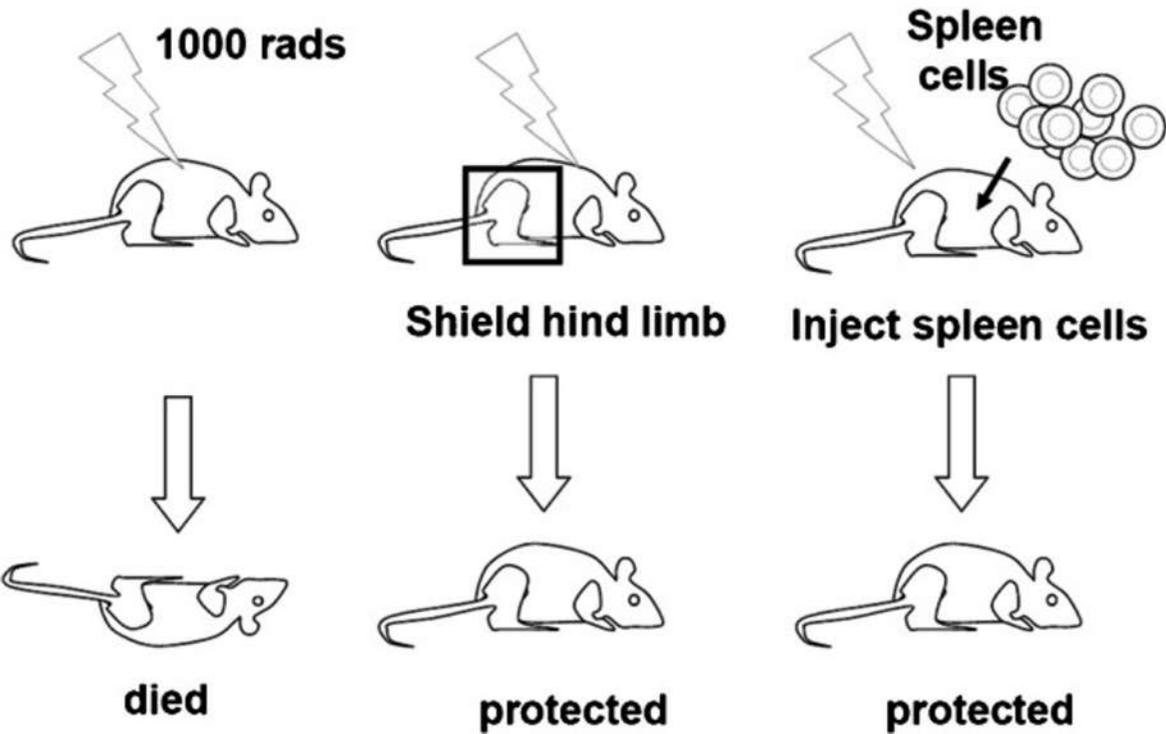


Efectos tardíos

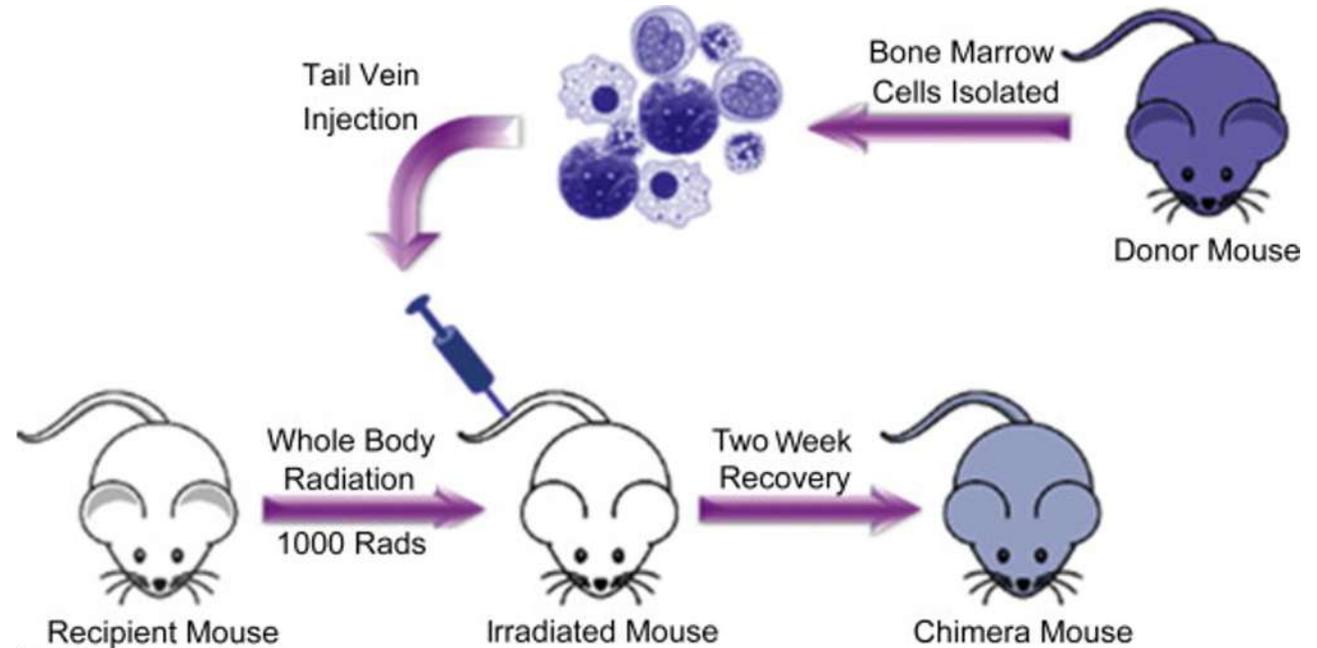


Recuperación a la Irradiación

Jacobsen's radiation protection experiments



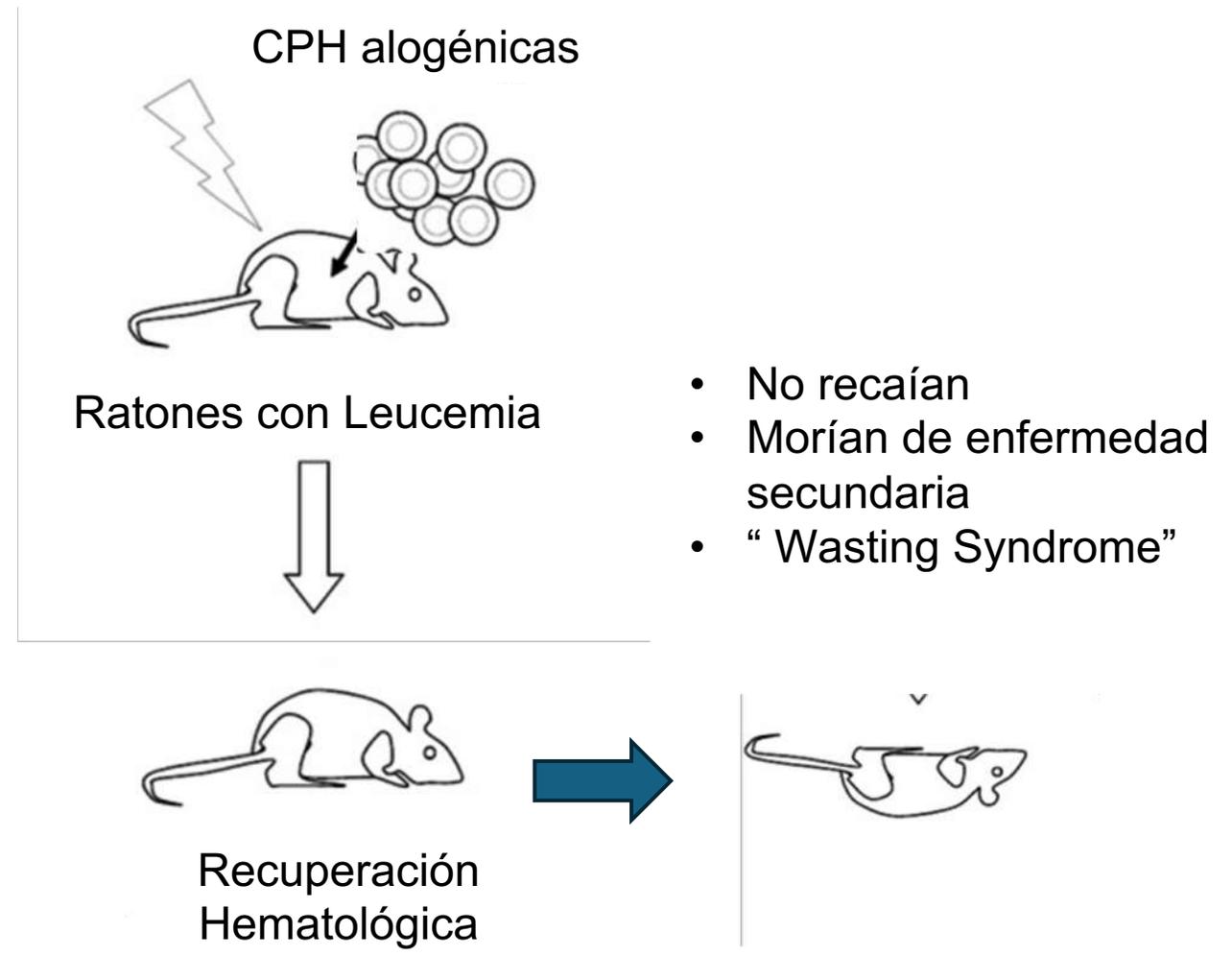
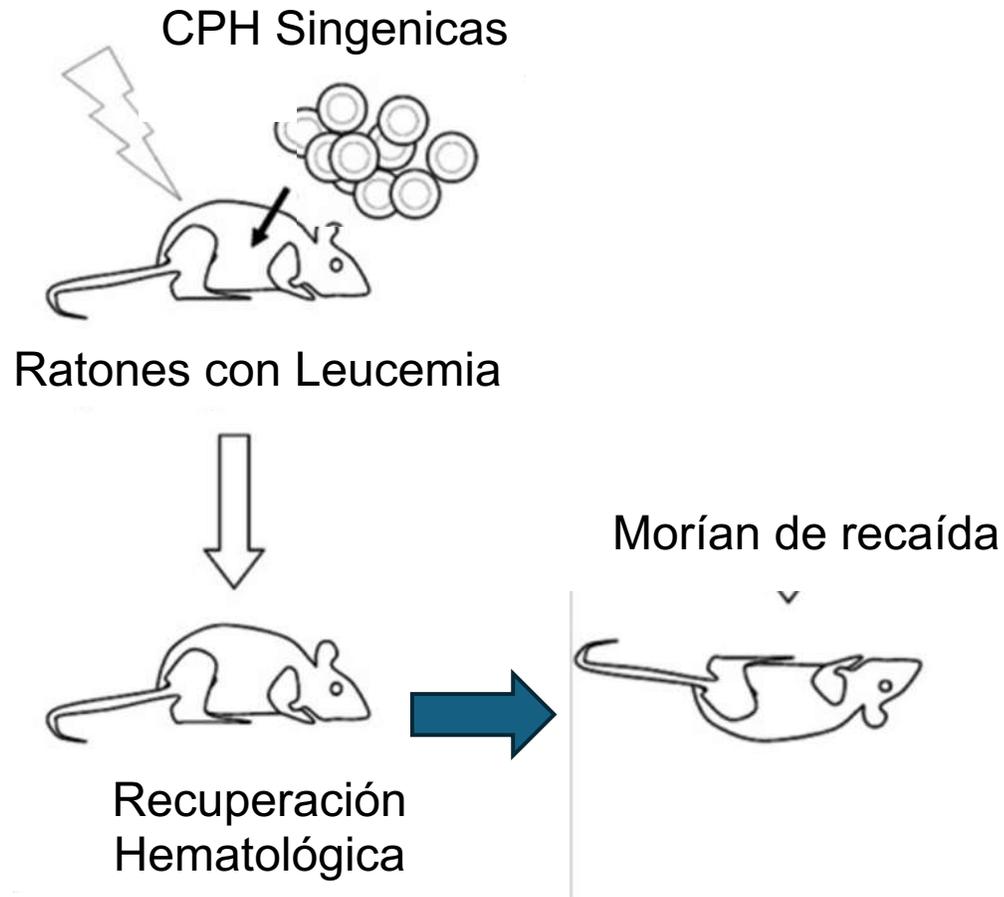
Lorenz et al. experiment



Jacobson et al. Cancer Res. 1952

Lorenz et al. J Natl. Cancer inst. 1952

Experiencias en roedores



Aprendizaje

1. Rol del régimen acondicionante anti leucemia
2. El desarrollo de un nuevo sistema inmunológico que prevenía la recaída
3. Actividad de las células donada contra el receptor “ Wasting síndrome”
 - Billingham 1959: “ Runt disease”
 - Graft debe contener células competentes.
 - El receptor debe contener allo-antígenos que deben ser reconocidos por células inmunocompetentes del graft.
 - El receptor no debe tener la capacidad de generar un respuesta inmune apropiada contra el graft

Thomas Donnell 1962:

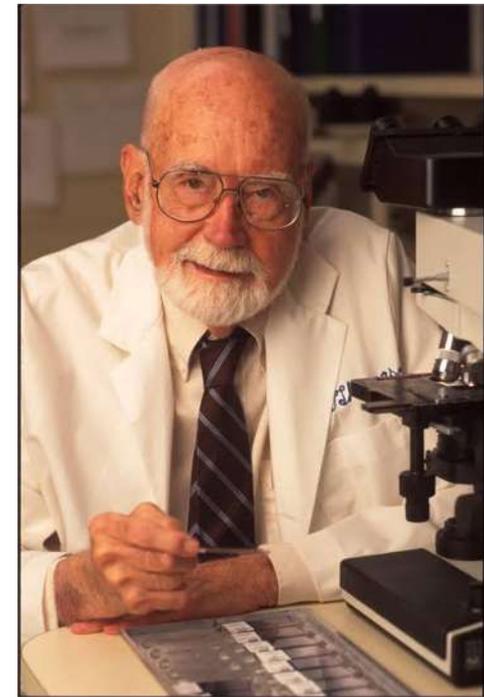
- Introduce Enfermedad injerto contra huésped (GvHD)

1957: Donnall Thomas NEJM publico 6 ptes. trasplantados, 1 solo presento engrafment y sobrevivió hasta el día +100

1969: Donnall Thomas programa trasplante en Seattle

Donnall Thomas

- 1977: 100 ptes. trasplantados, solo 13 sobreviven
- 1979: trasplante temprano, sobreviven 50% de LMA



1960: Desarrollo de métodos para identificar HLA

1990: Premio Nobel
Fallece en 2012

Fundamento Alo-TCPH

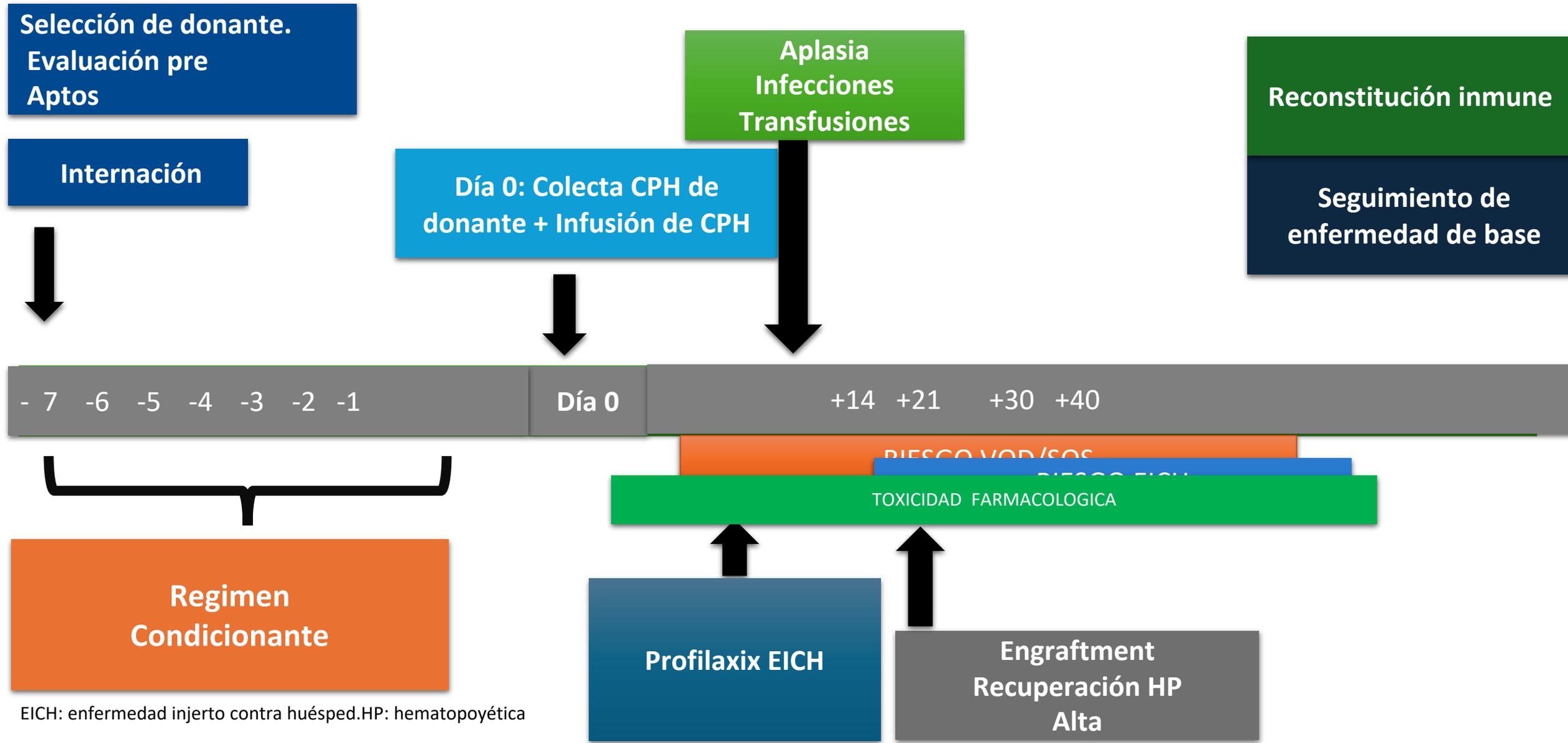
Alo-TCPH

**Sustituir TH parcial
o totalmente
defectuosa,
insuficiente o
neoplásica**

**CPH normales provienen
de un donante sano**

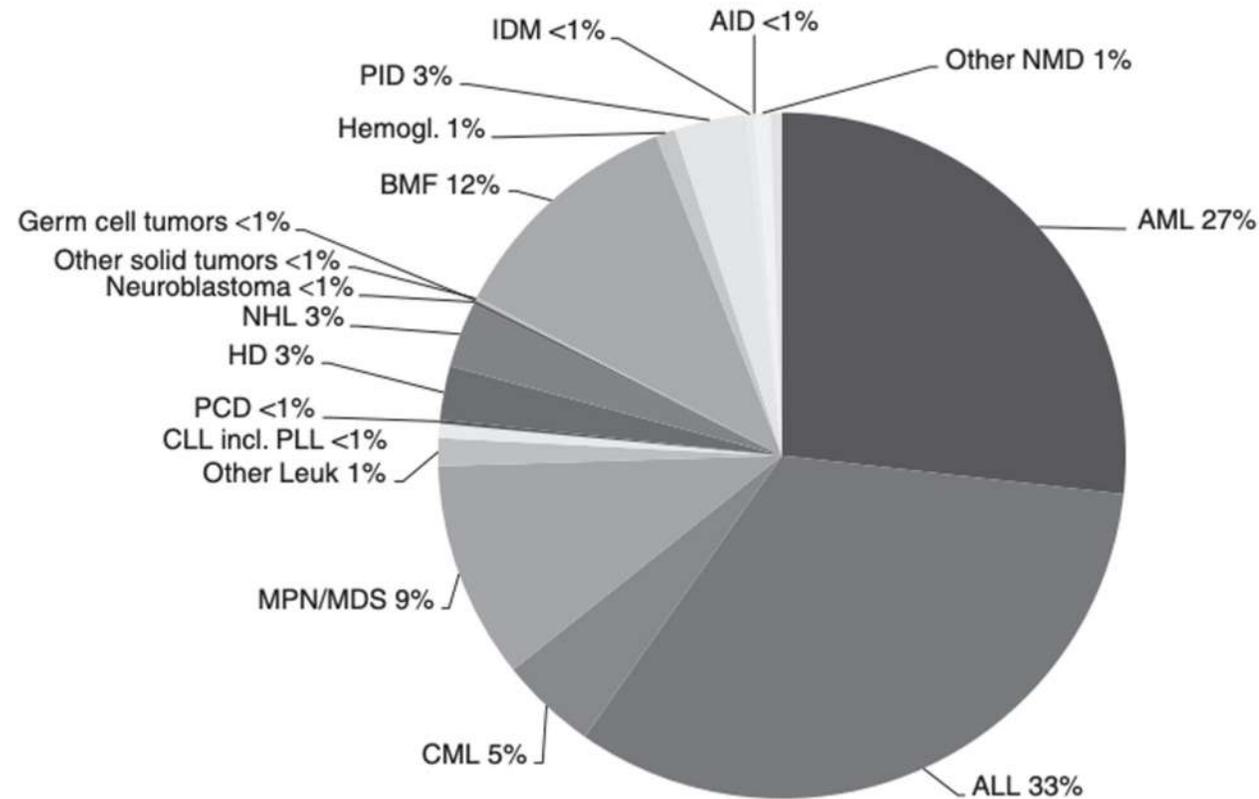
**Reconstitución
Hematopoyetica/inmune
y/o
Efecto injerto vs.
tumor/leucemia**

Trasplante alogénico de CPH

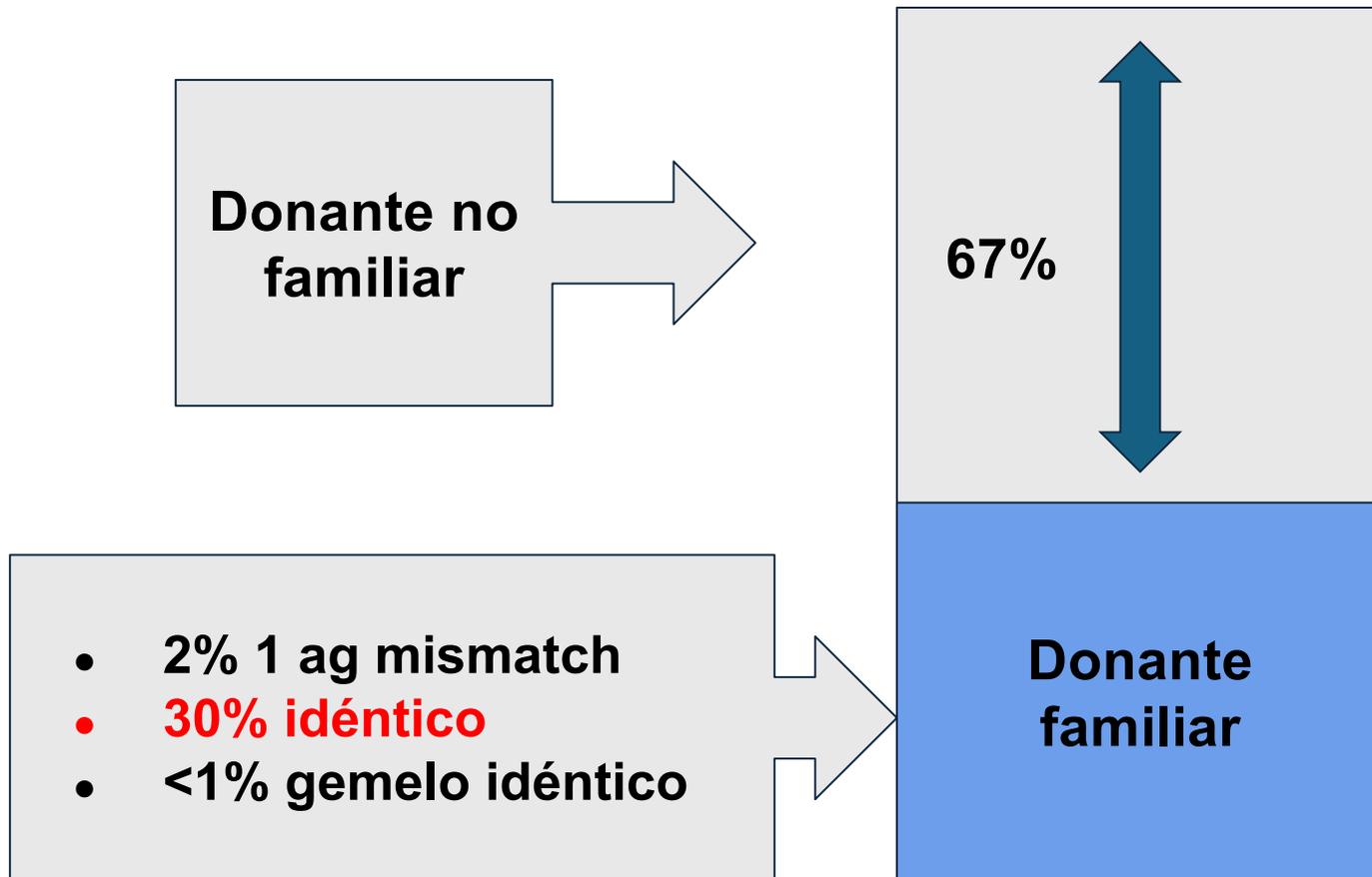


Indicaciones de Trasplante alogénico

Alogénico



Probabilidad de donante idéntico



Hermanos	Probabilidad
1	25%
2	44%
3	58%
4	68%
5	76%

Número total de donantes de CPH y unidades de cordón

- Total, donantes: 41,584,346
- Total, Unidades de cordón: 794,294
- Total, registrados : 42,378,640

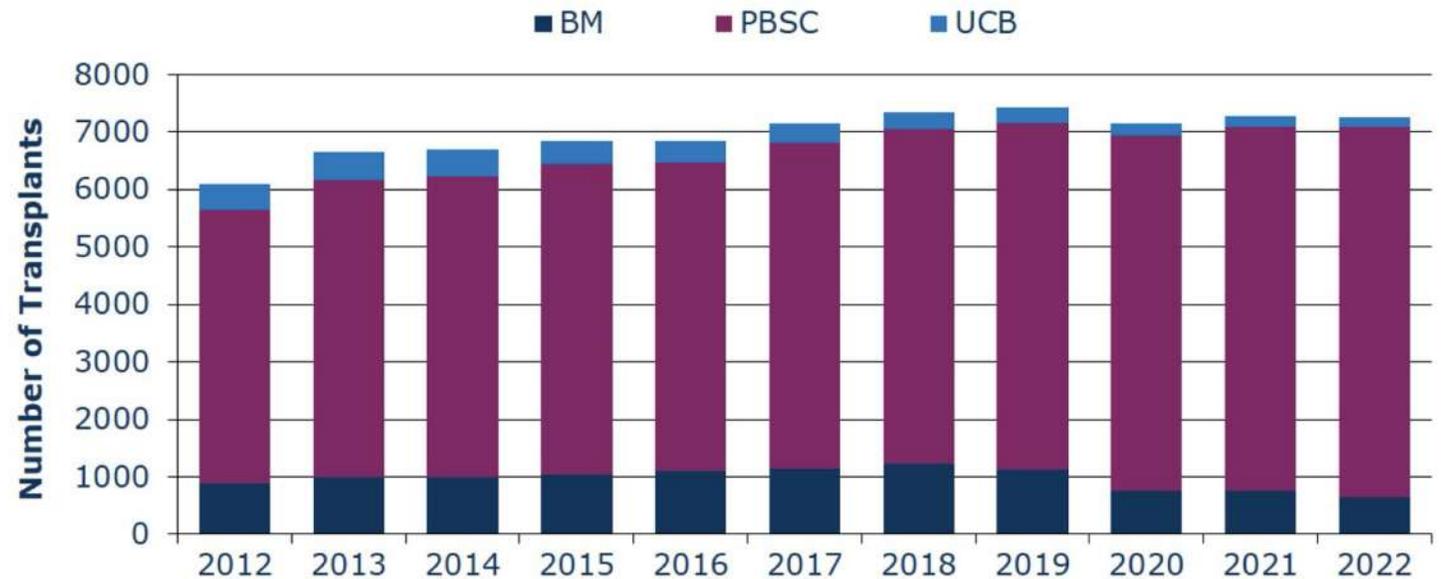
- Ejemplos:
 - NMDP: EEUU, uno de los más grandes
 - DKMS: Alemania
 - Anthony Nolan: Reino Unido
 - **Registro Nacional de Donantes: INCUCAI**
 - **Sitio web del INCUCAI:** INCUCAI
 - **Teléfono:** (011) 5037-1100
 - **Correo Electrónico:** info@incucaigov.ar

Datos WMDA

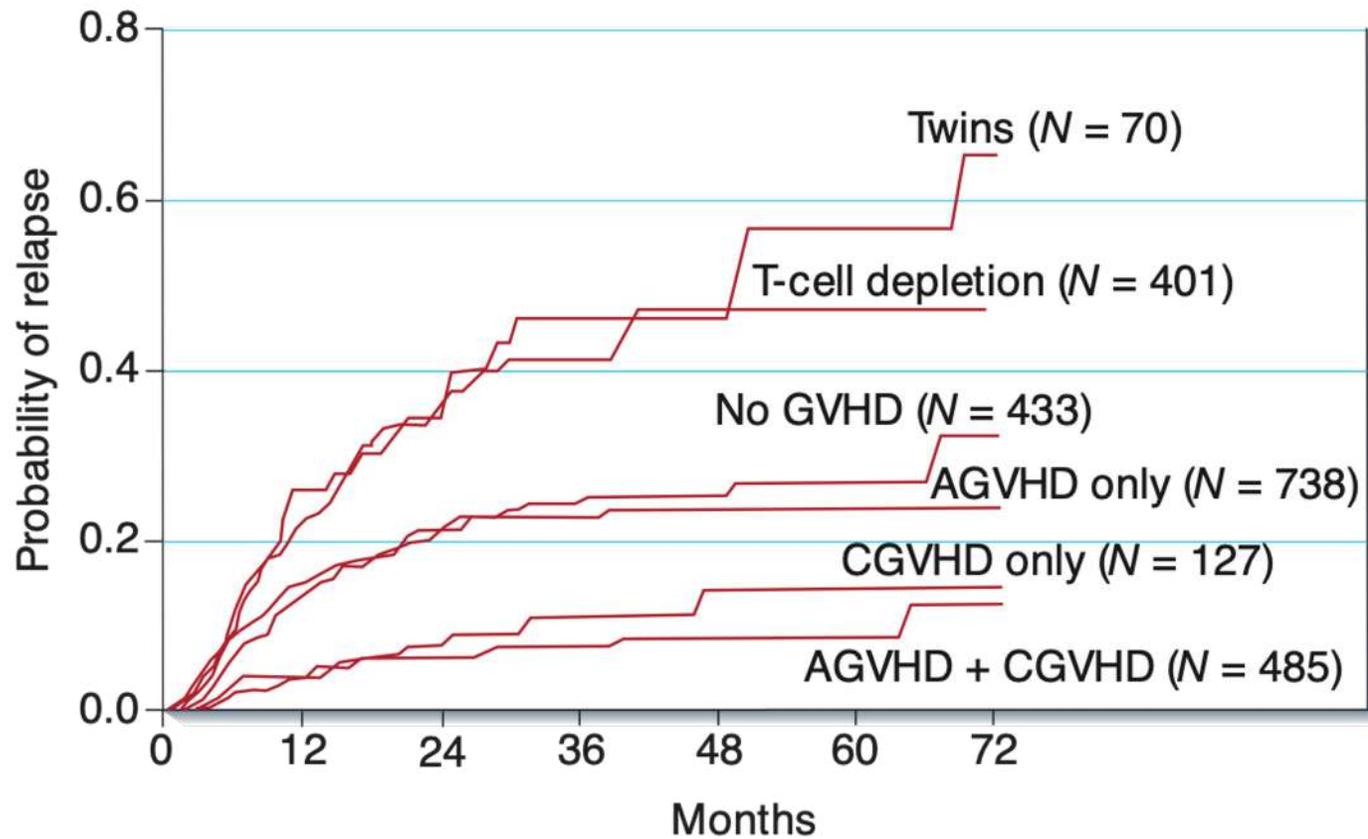
(Last modified: July 20, 2024, 21:03:28. Europe/Berlin +02:00 CEST)

Fuente de Células progenitoras Hematopoyéticas

- Médula Ósea:
 - > contaminación de GR
 - Menor cantidad de linfocitos
 - Engraftment más lento
 - Menos incidencia de GvHD
 - Menos GvL
- Sangre Periférica:
 - < contaminación de GR
 - Mayor cantidad de linfocitos
 - Engraftment más rápido
 - Mayor incidencia de GvHD
 - Mayor GvL

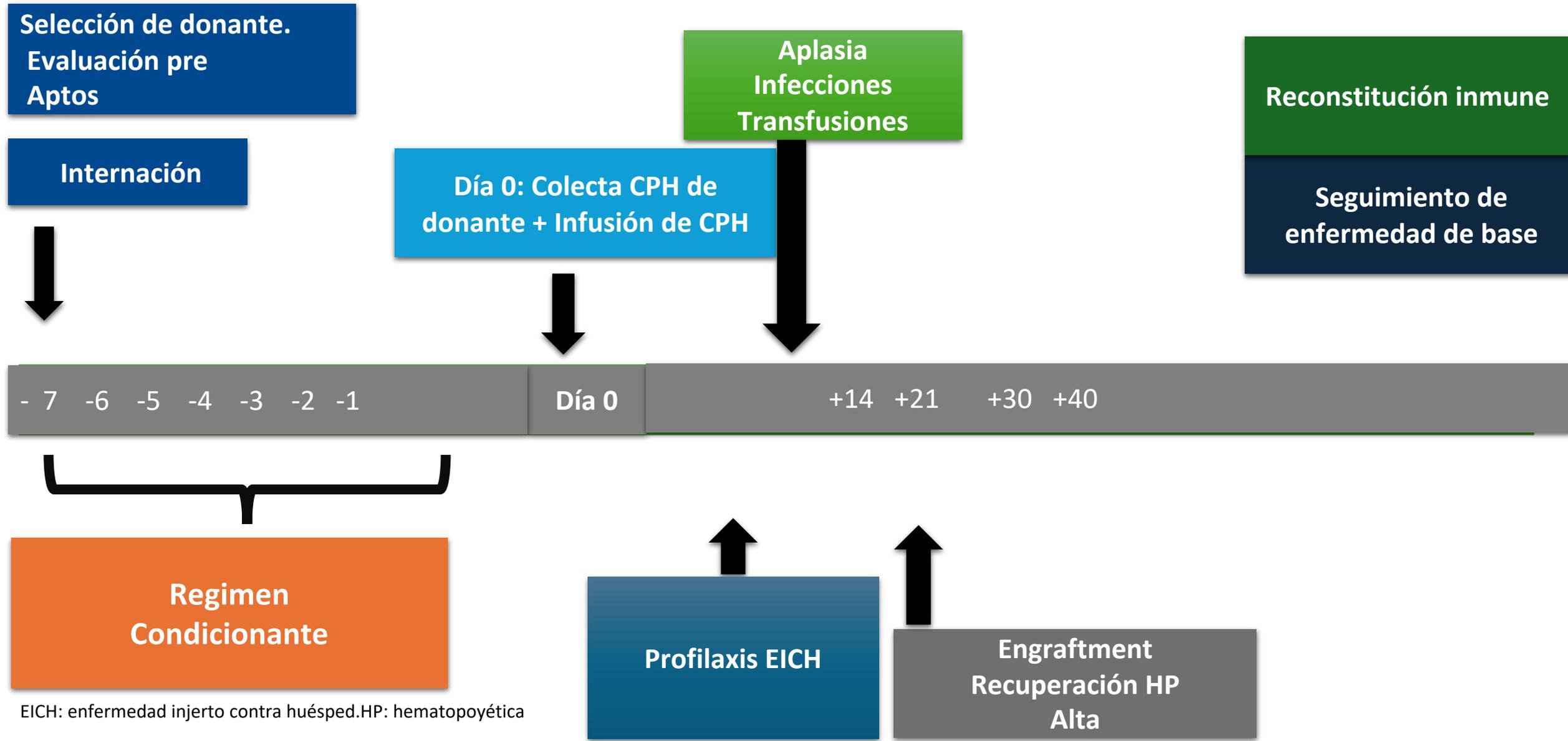


Efecto terapéutico: GvL

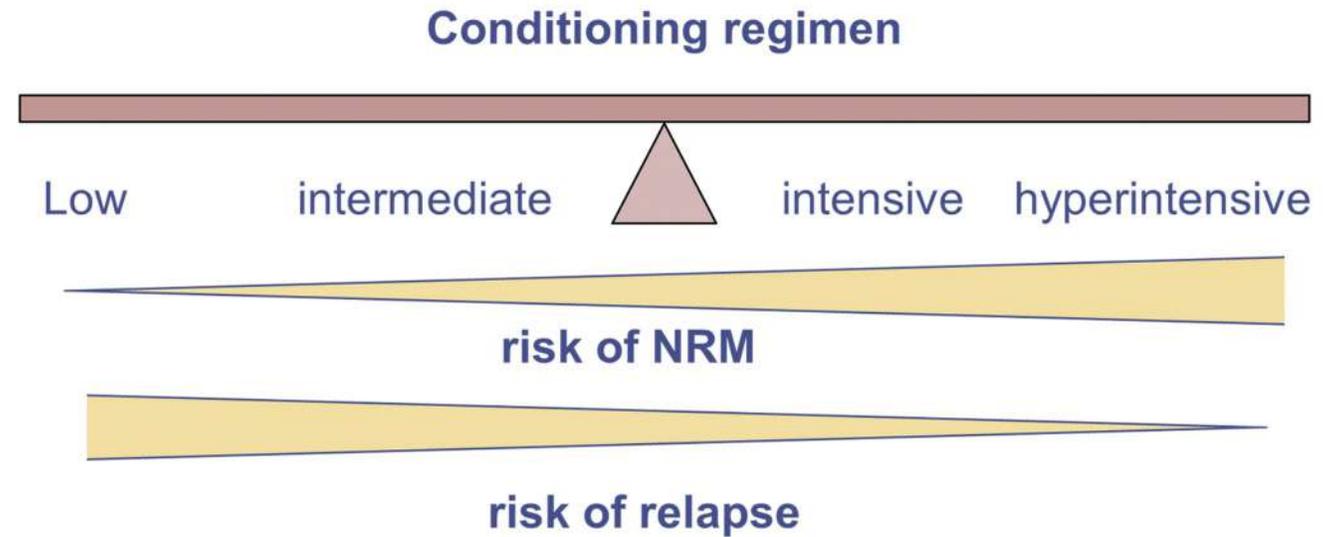
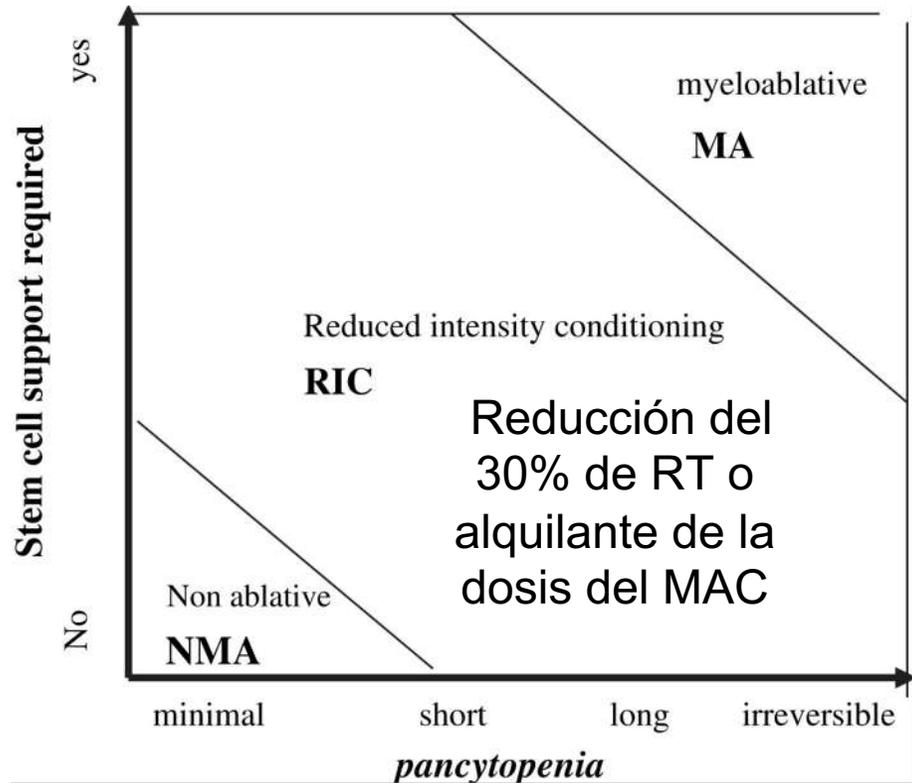


Horowitz M, *Blood* (1990)

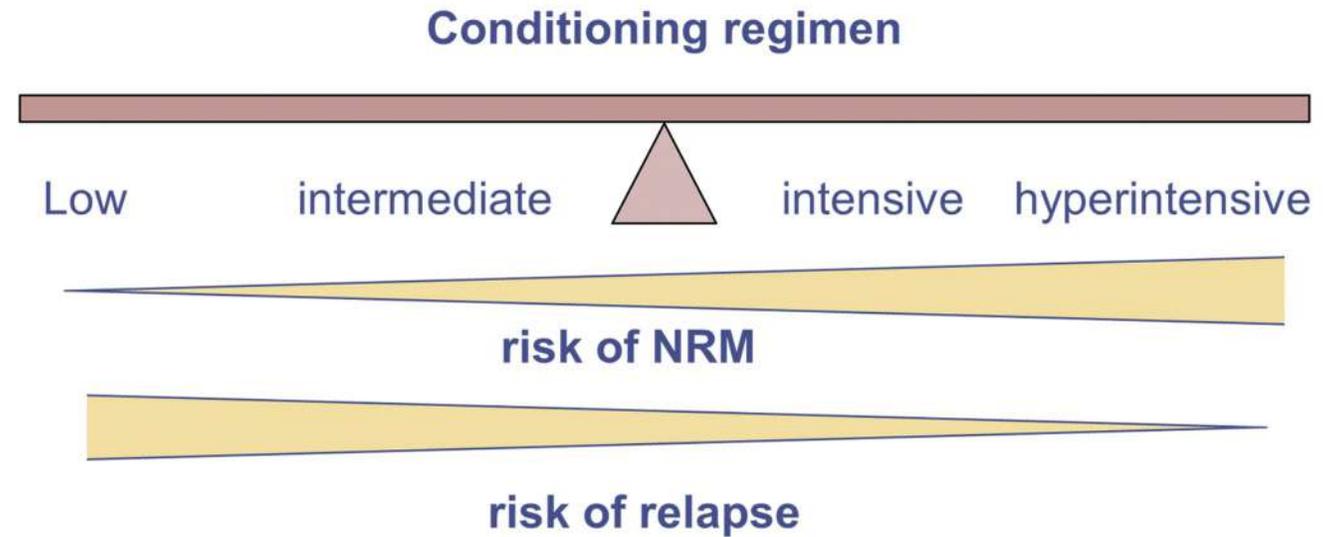
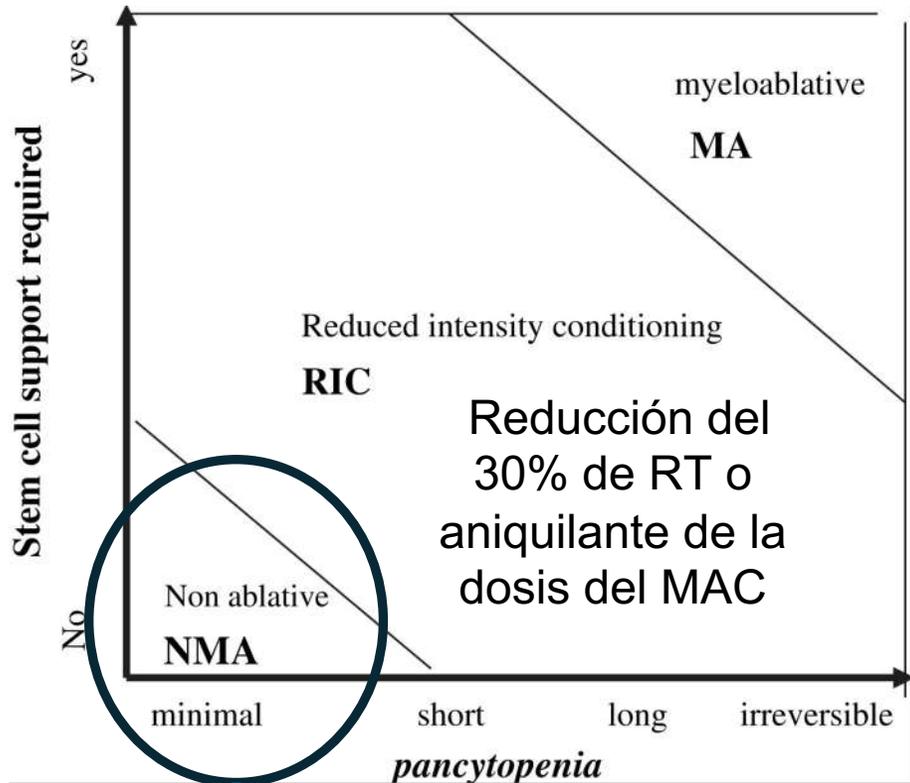
Trasplante alogénico de CPH



Régimen acondicionante



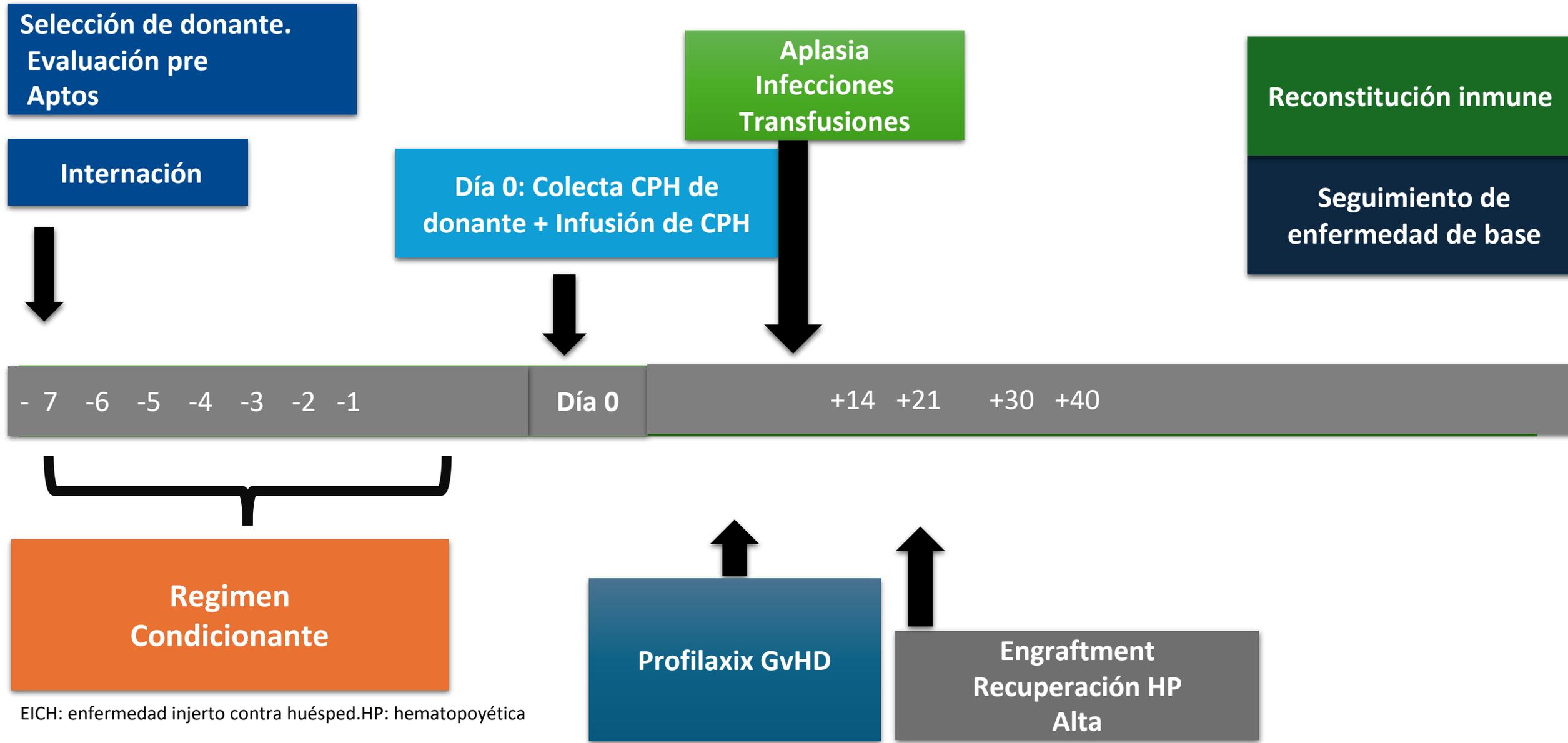
Régimen acondicionante



Linfodepletor, Sin anquilante o dosis inmunosupresora de radioterapia
Objetivo: inmunosuprimir

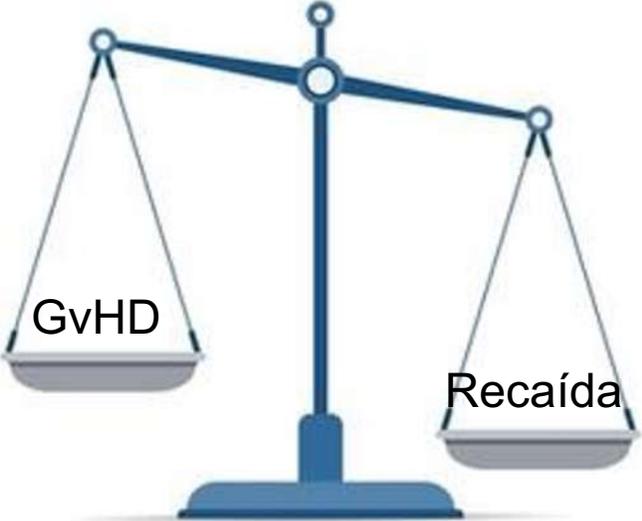
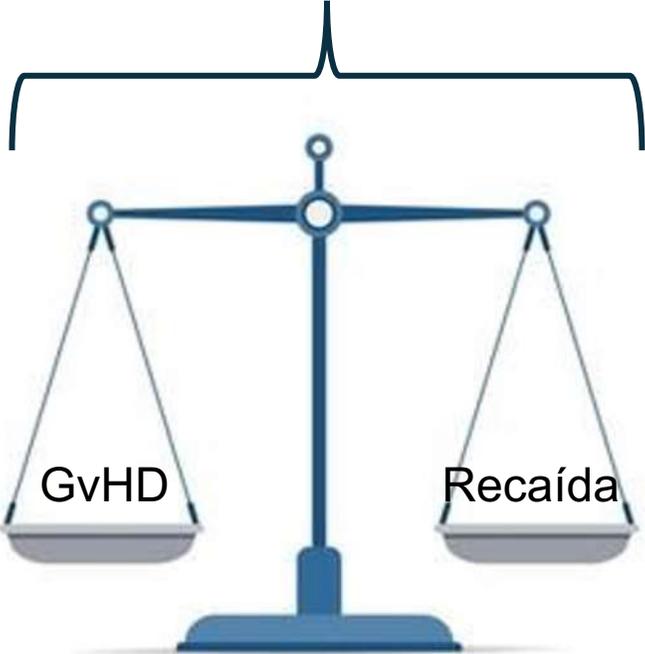
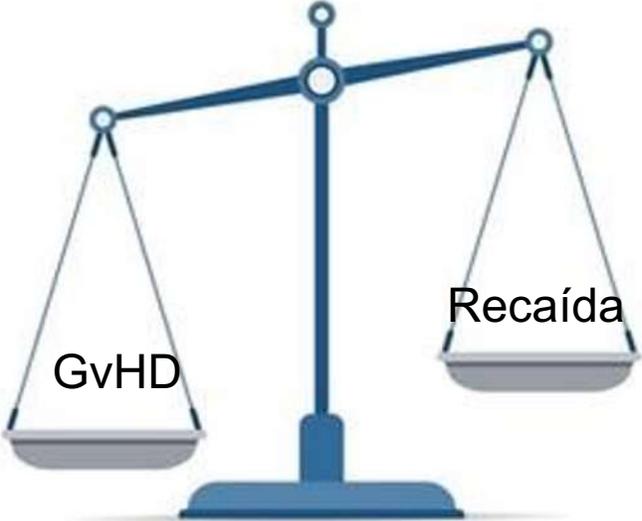
Bacigalupo A. BMT. 2009
Gagelmann N. Haematologica. 2021

Trasplante alogeneico de CPH

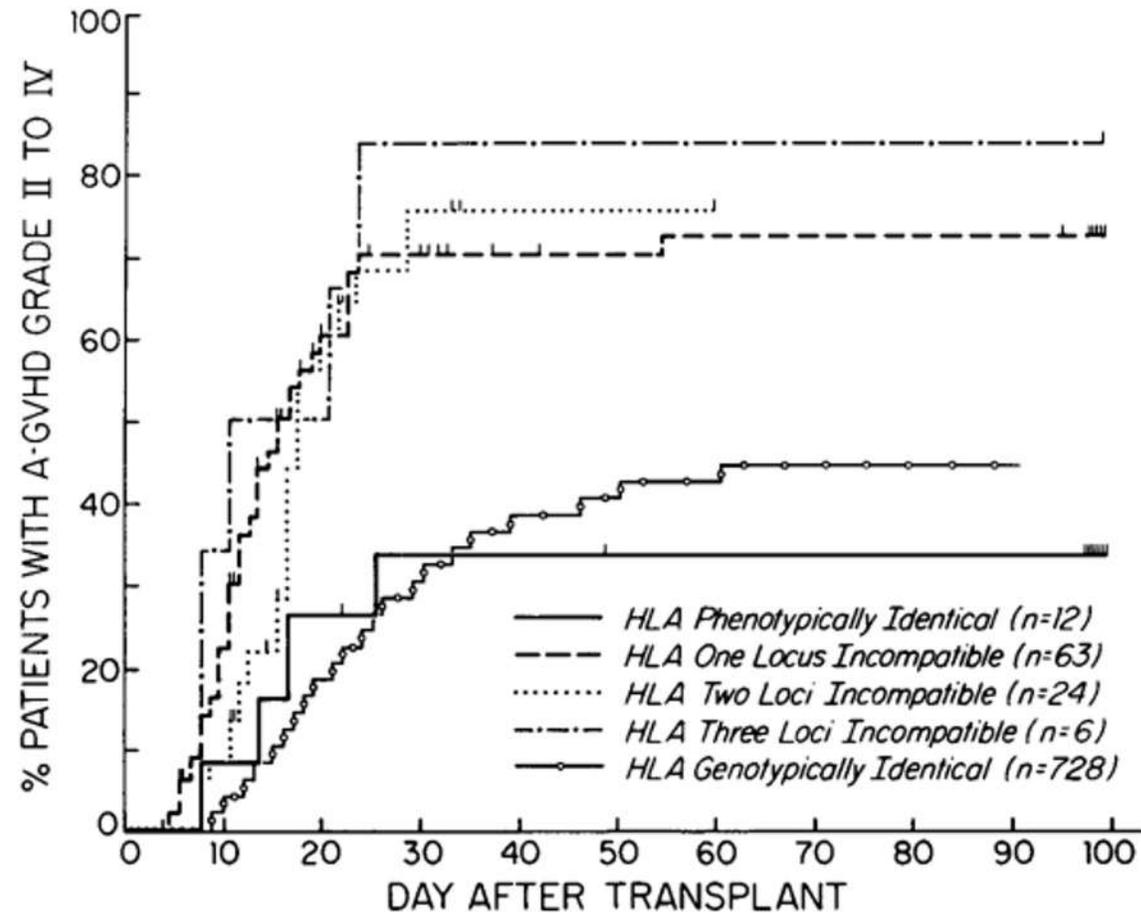


1. Prevención

2. Tratamiento



Incidencia de GvHD según incompatibilidad HLA



GvHD: Graft vs Host disease
HLA: human leucocyte antigen

Beatty P. NEJM 1985

Profilaxis estándar ICN + antimetabolito

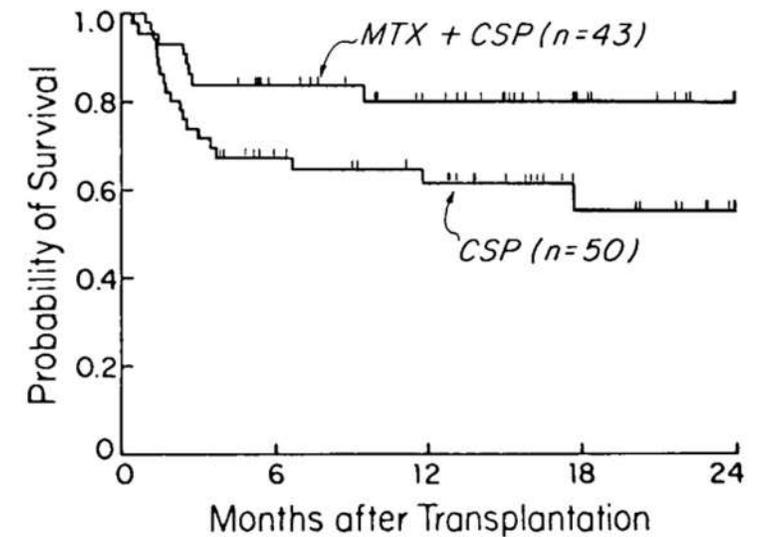
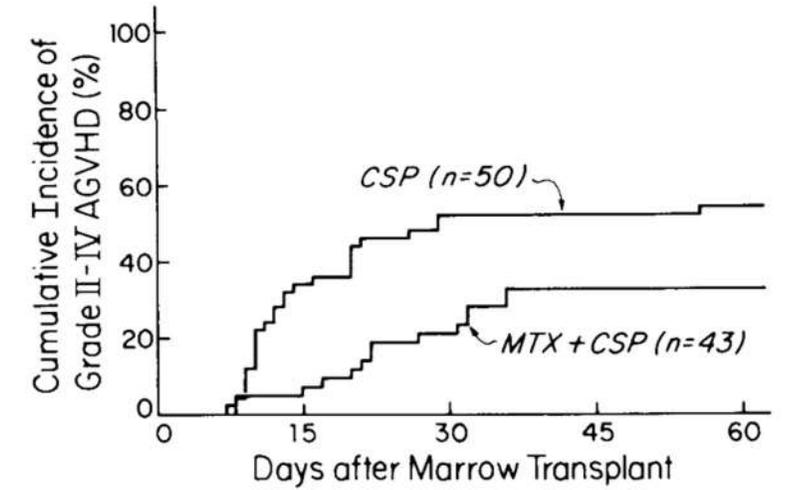
Inhibidores de Calcineurina

- < GvHD
- > probabilidad de sobrevida
- **Primer inhibidor ICN aprobado: Ciclosporina**

+

Antimetabolito:

- Metotrexate: 15 mg/m² día +1, 10 mg/m² +3+6+11



Storb R. NEJM 1986

Nash RA. Blood 1992

Kumar S. Bone Marrow Transplant 2002

Przepiorka D. Blood 1996

Profilaxis estándar ICN + MTX

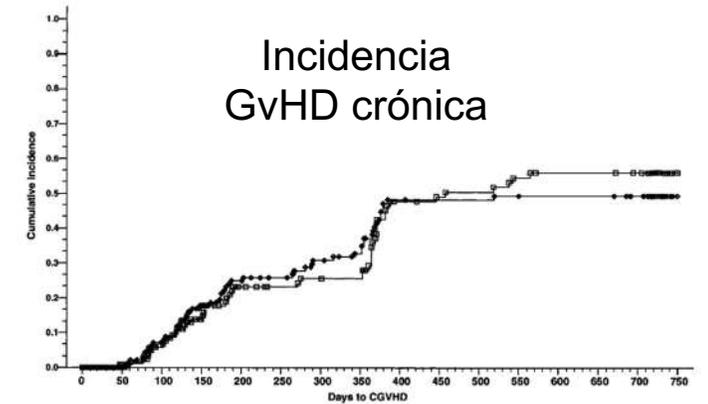
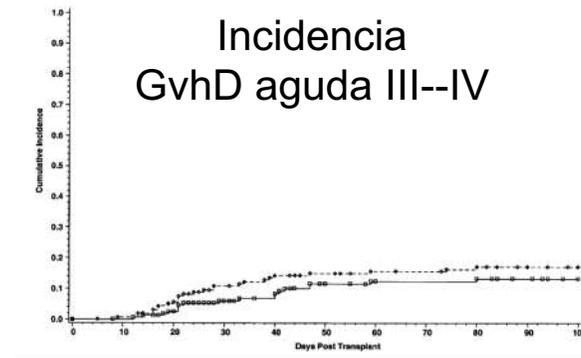
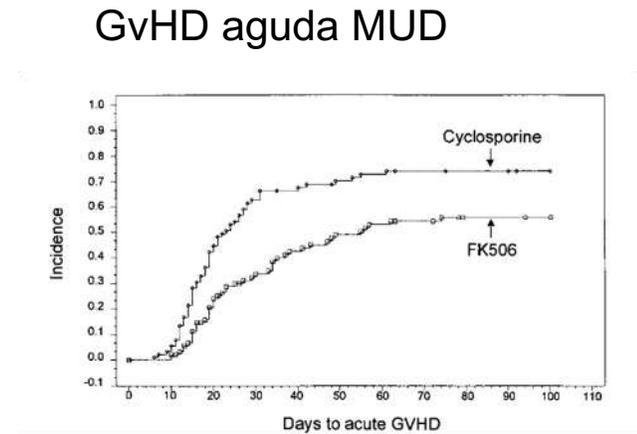
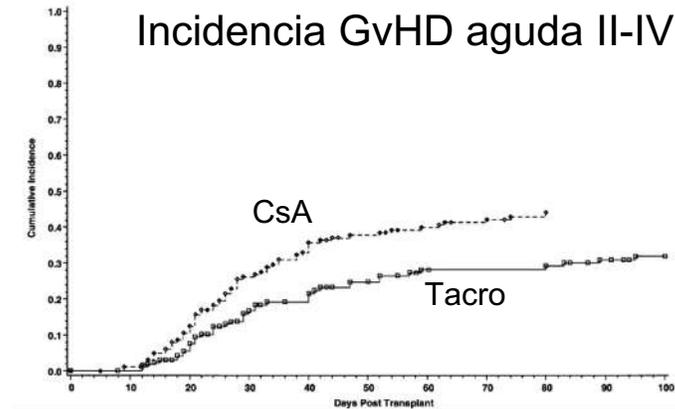
- Tacrolimus + Metotrexate
 - 2 Estudios Fase 3 (1998 y 2000)
 - Tac/Mtx vs CsA/Mtx
 - **Diferencia en GvHD II-IV: tacro (P: .01)**
 - No diferencias en GvHD aguda III-IV ni crónica (P: 0.2 y 0.8 respectivamente)
- **MUD: Tac/Mtx < aGvHD (P: .0002)**
pero no diferencia en SG, recaída y toxicidad
 - Disbalance en rama tacrolimus, mayor leucemia de alto riesgo.
 - Diferente técnica de estudio HLA



Tacro



CsA



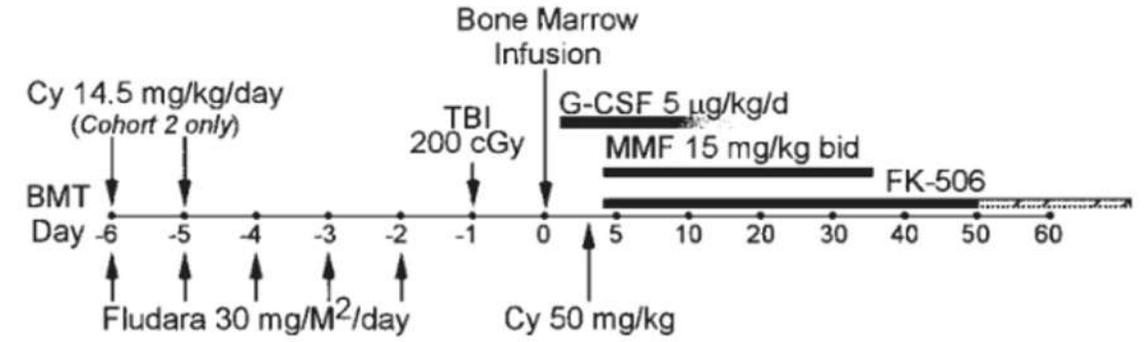
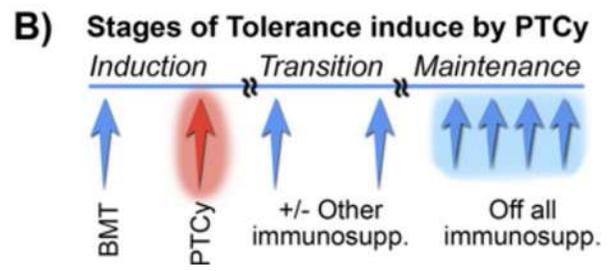
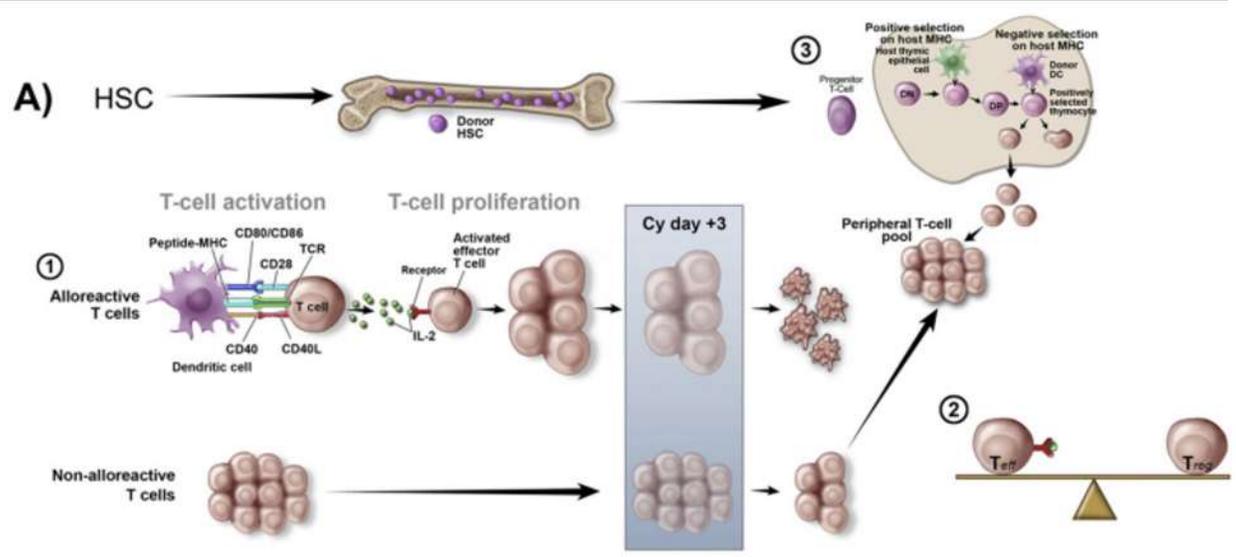
Ratanatharathorn V, Blood. 1998.
Nash RA. Blood. 2000

GvHD: Graft vs Host disease
ICN: inhibidores calcineurina
CsA: Ciclosporina A
Tac: tacrolimus
Mtx: metotrexato

Timoglobulina (ATG)

Ref.	Acondicionamiento y donante	Características de los Ptes	Ex droga/control	GvHD aguda % 2-4/3-4	GvHD crónica % localizada/extensa	Tasa Recaída /TRM	SLEnf/SLE	GRFS	SG
Finke J 2009	MAC; HLA 8/8 MUD	Diferente enfermedades y estadios	103 CsA/Mtx/ATG 93 CsA/Mtx	33/11.7 51/24.5	30.8/12.2 58.8/42.6	28/9/23.6 @ 2 años	51.6 47.5 2 años	N/A	59.2 51.9 2 años
Kroger N 2016	MAC, MSD	LMA y LLA 1 RC o 2 RC	86 CsA/Mtx/ATG 72 CsA/Mtx	10.8/2.4 18.1/ 8.3	32.2/7.6 68.7/52.4	32/14 25.5/12 @ 2 años	59.4 64.6 2 años	36.6 16.8	74 77.9 2 años
Siffer R 2017	MAC 8/8 MUD	LMA SMD y LLA en 1 RC o 2 RC	126 Tac/Mtx/ATG 128 TAC/Mtx	23/4.3 40/11	16/12 38/33	21/32 13.5/21 @ 2 años	47 65 2 años	38 39 2 años	59 74 2 años
Walker L 2020	MAC HLA 8/8 y 7/8	Diferente enfermedades y estadios	99 ICN/MTX o MMF ATG 97 CNI/Mtx o MMF	N/A	26.3 41.3	16.3/21.1	N/A	45.5	70.6

Depleción T selectiva farmacológica: Ciclofosfamida post Trasplante



6/10 (60%) GvHD aguda III-IV

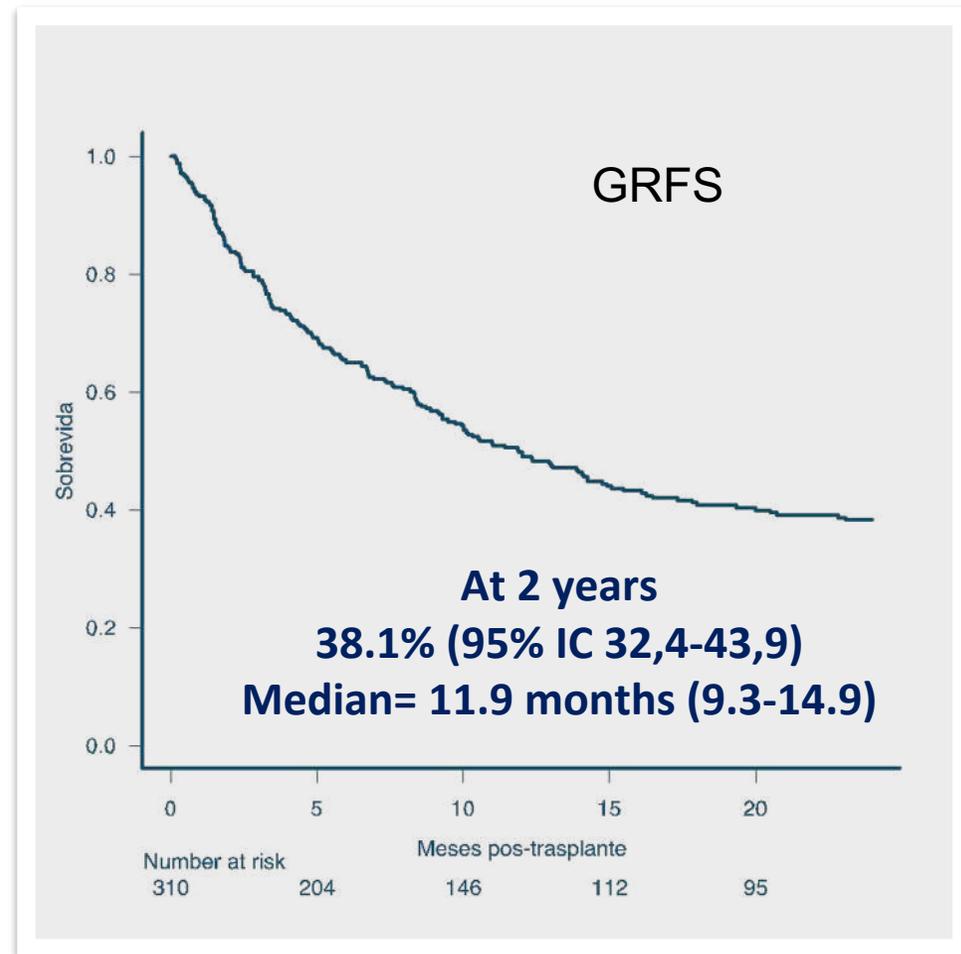
Ciclofosfamida 50 mg/kg +3 +4

- GvHD II-IV: 34%
- GvHD III-IV: 6%
- GvHD extensa 5%

Collaborative Retrospective Analysis of Haploidentical Hematopoietic Stem Cell Transplantation Outcomes in Hematologic Malignancies: Insights from the Argentine Group of Bone Marrow Transplantation and Cellular Therapy (GATMO-TC)

Acute III-IV GvHD		
At 100 day	At 180 day	At 365 day
0.69 % (0.1-2.3)	2.08 % (0.9-4.3)	5.11 % (2.9-8.2) GvHD III-IV related death: 4pts

Chronic GvHD		
At 6 month	At 12 month	At 24 month
3.28 % (1.7-5.7)	10 % (6.9-13)	13.1% (9,5-17.4)

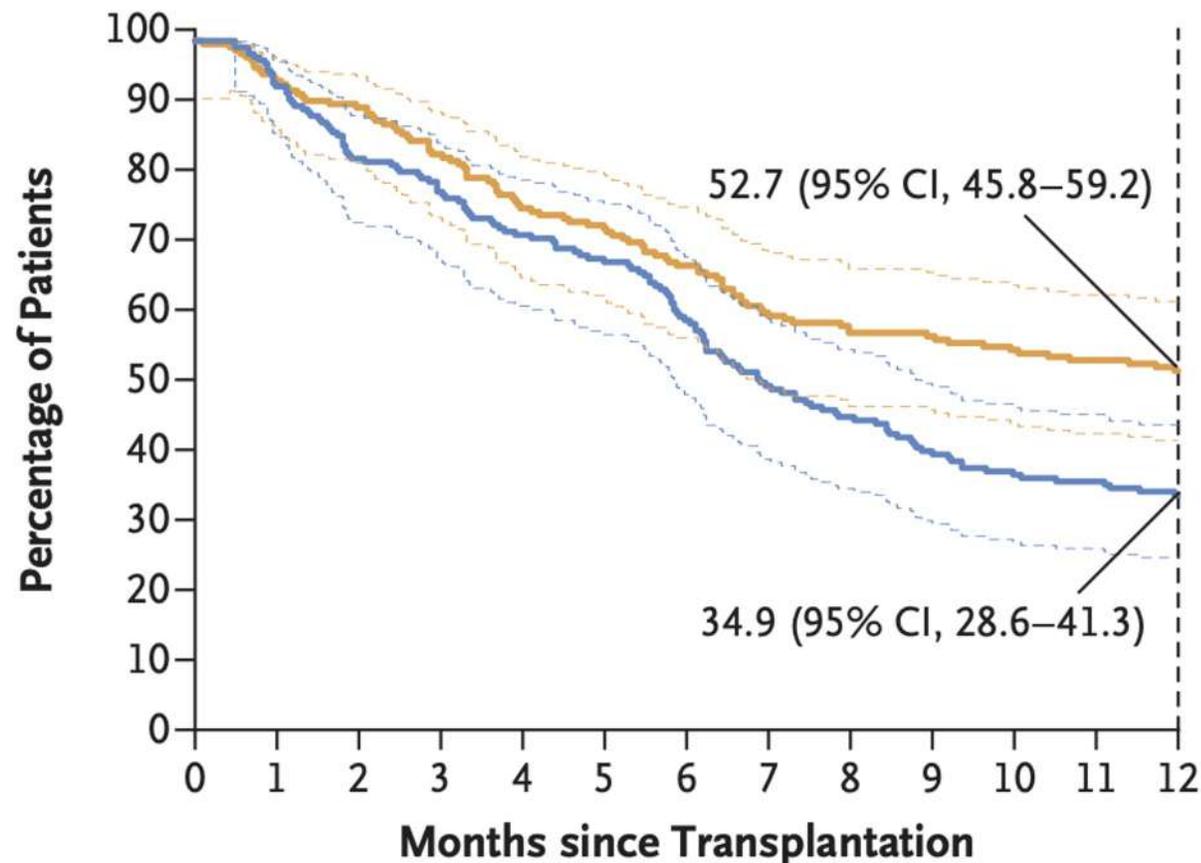


1 Año GRFS

Hazard ratio estimado: 0.64;
Intervalo de confianza: 95%,
0.49 to 0.83
P=0.001

Bolaños-Meade.NEJM 2023

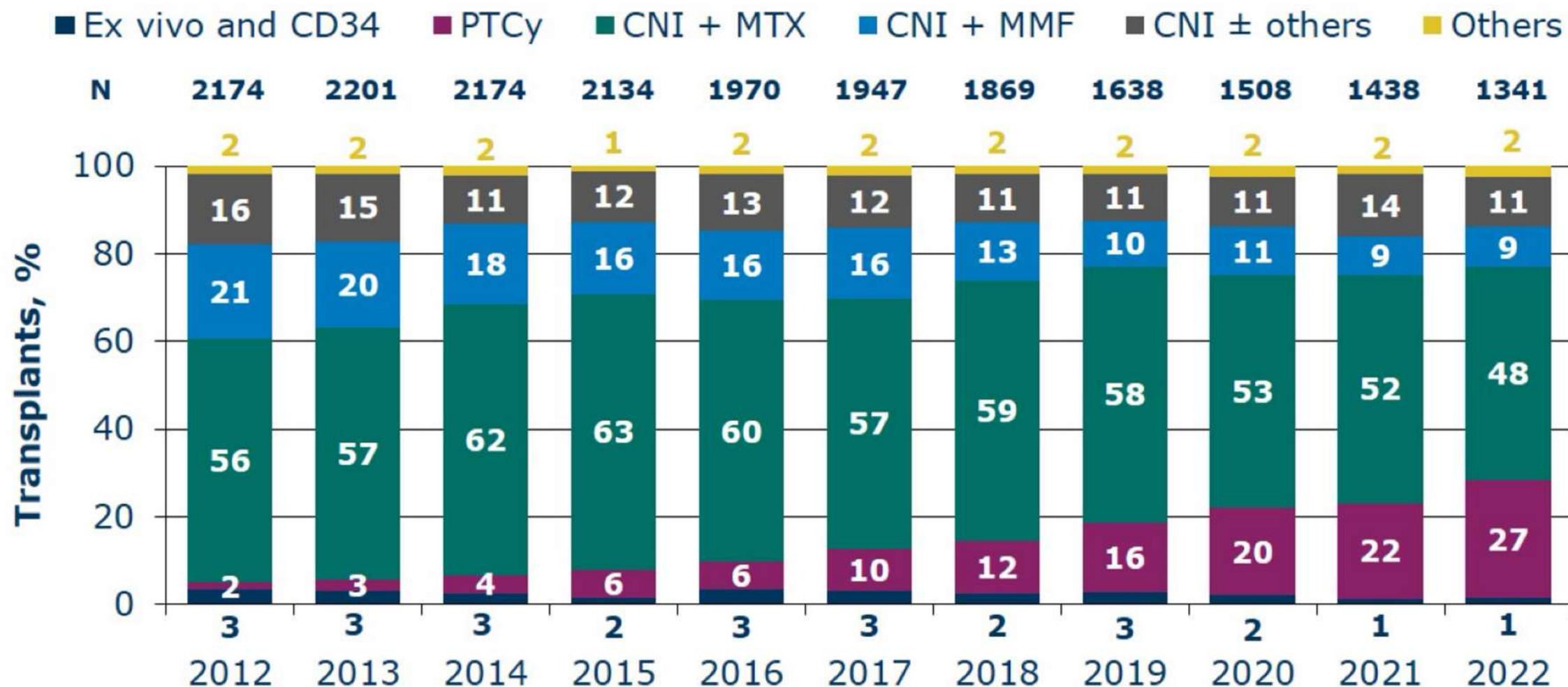
A Adjusted GVHD-free, Relapse-free Survival



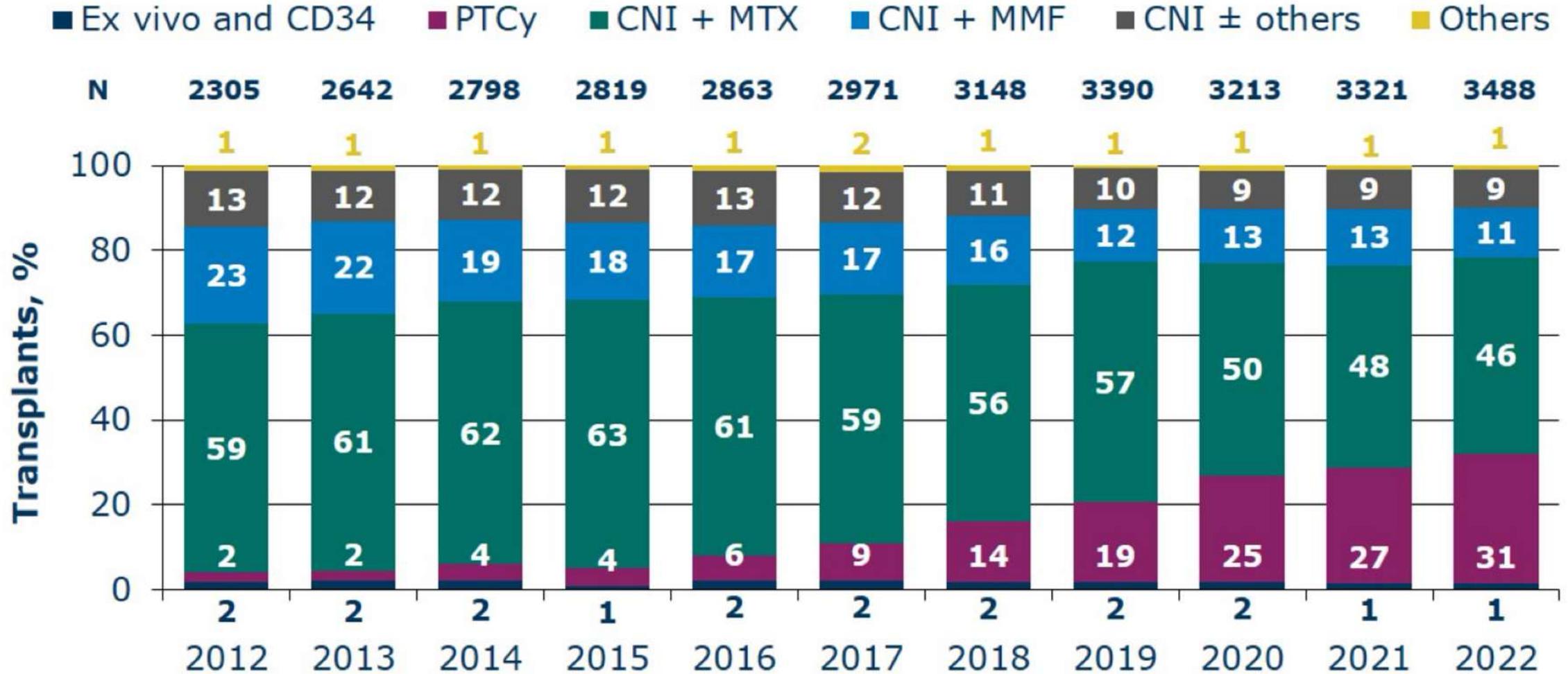
No. at Risk

Experimental prophylaxis	214	197	187	172	155	149	138	123	117	116	112	109	24
Standard prophylaxis	217	199	174	164	150	142	125	106	97	87	80	78	14

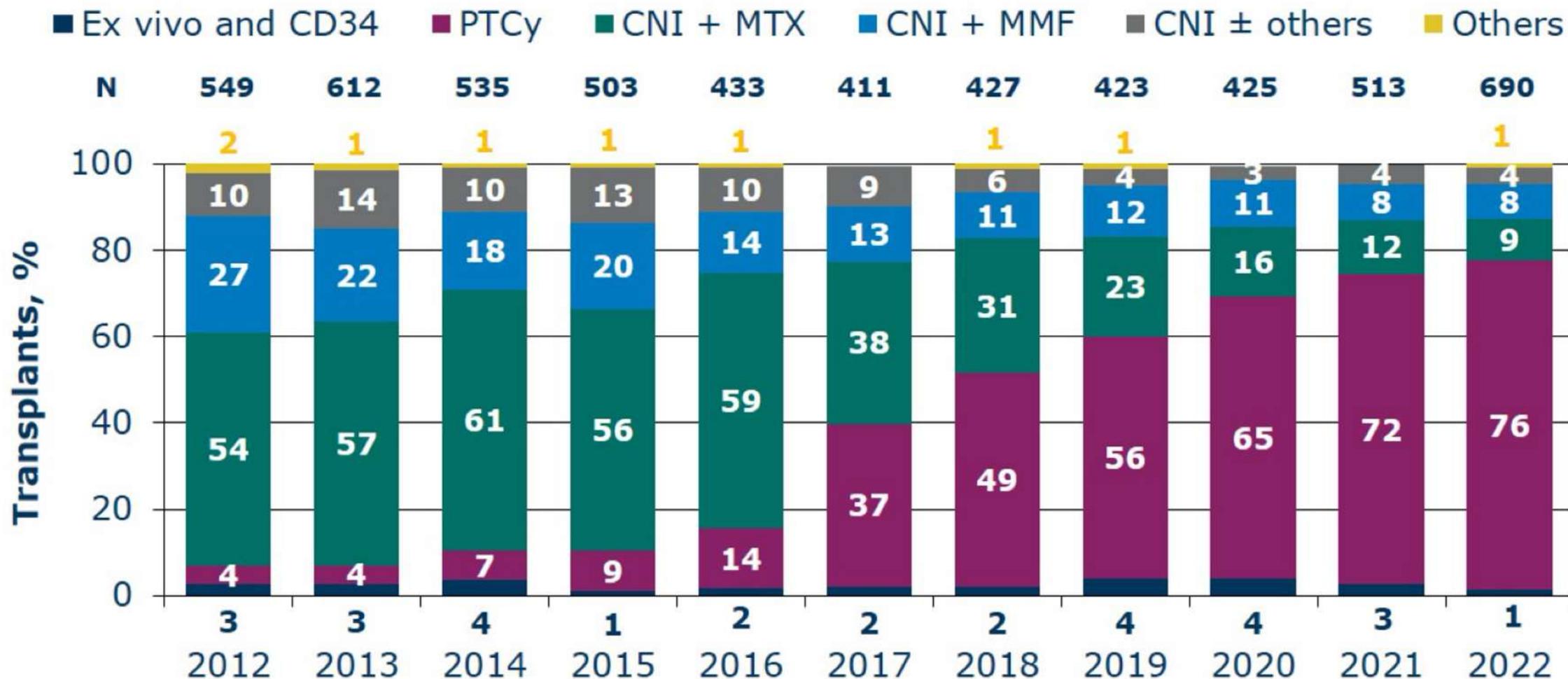
GVHD Prophylaxis of Matched Related Donor HCTs in the US, Adults



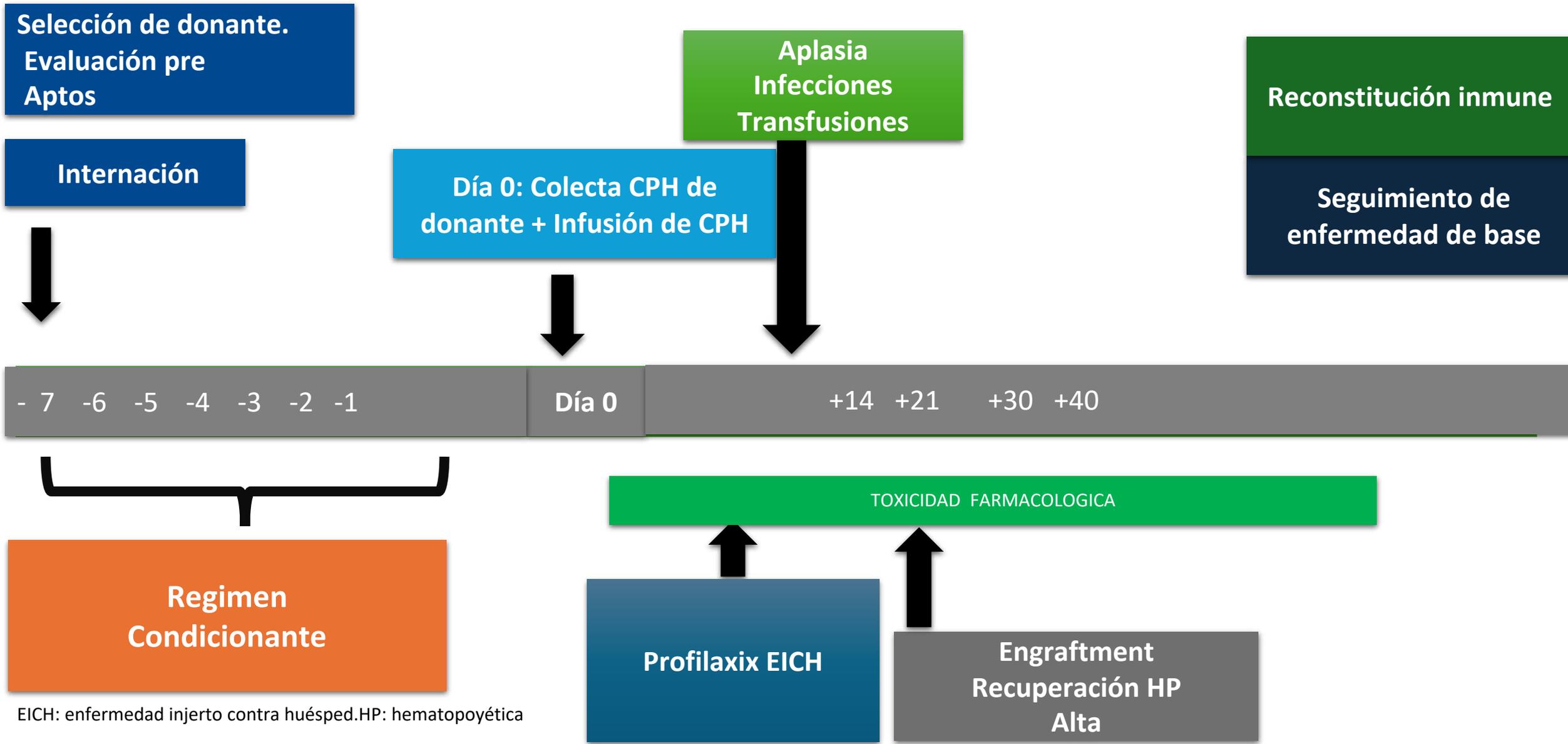
GVHD Prophylaxis of Matched Unrelated Donor HCTs in the US, Adults



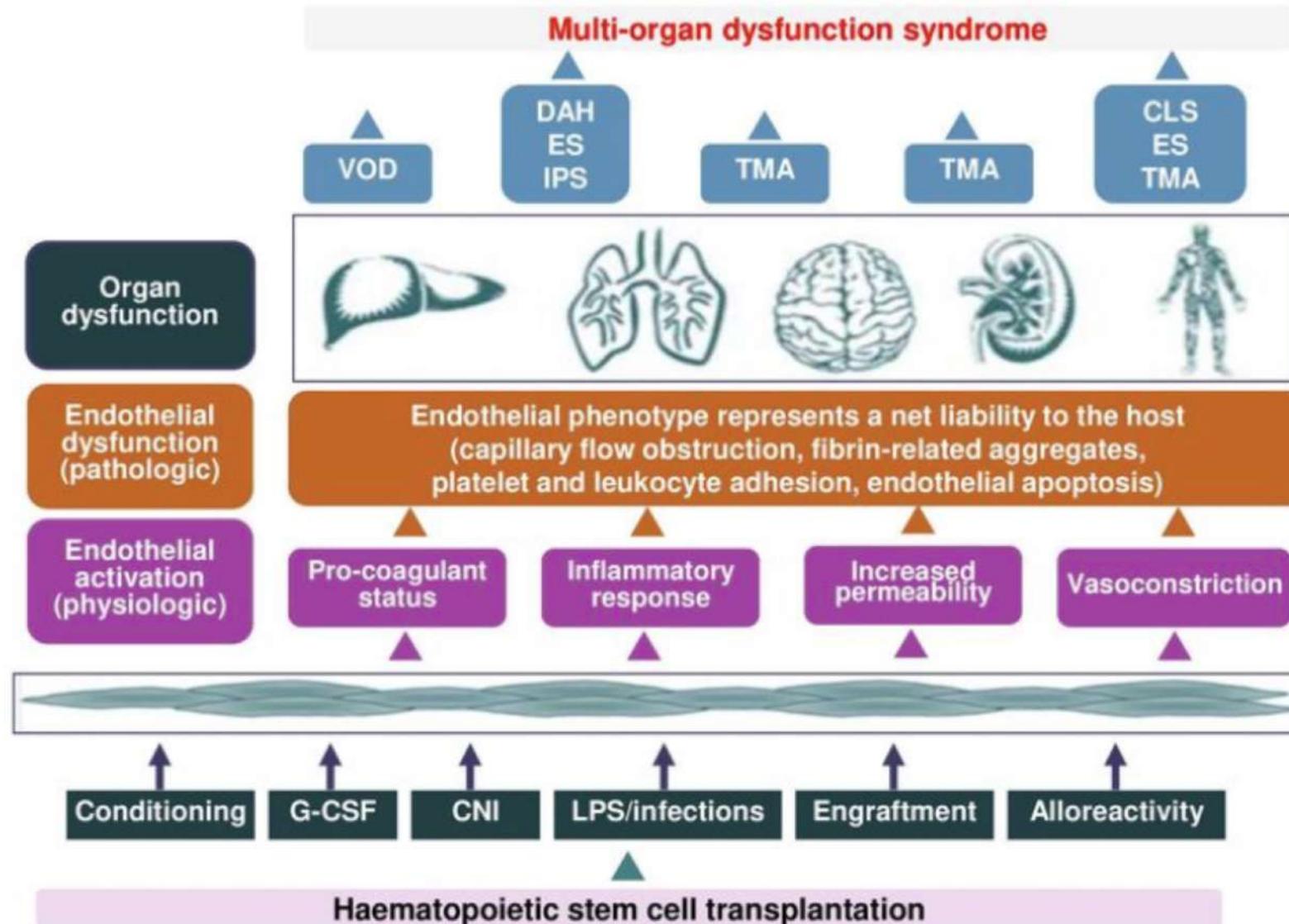
GVHD Prophylaxis of Mismatched Unrelated Donor HCTs in the US, Adults



Trasplante alogeneico de CPH

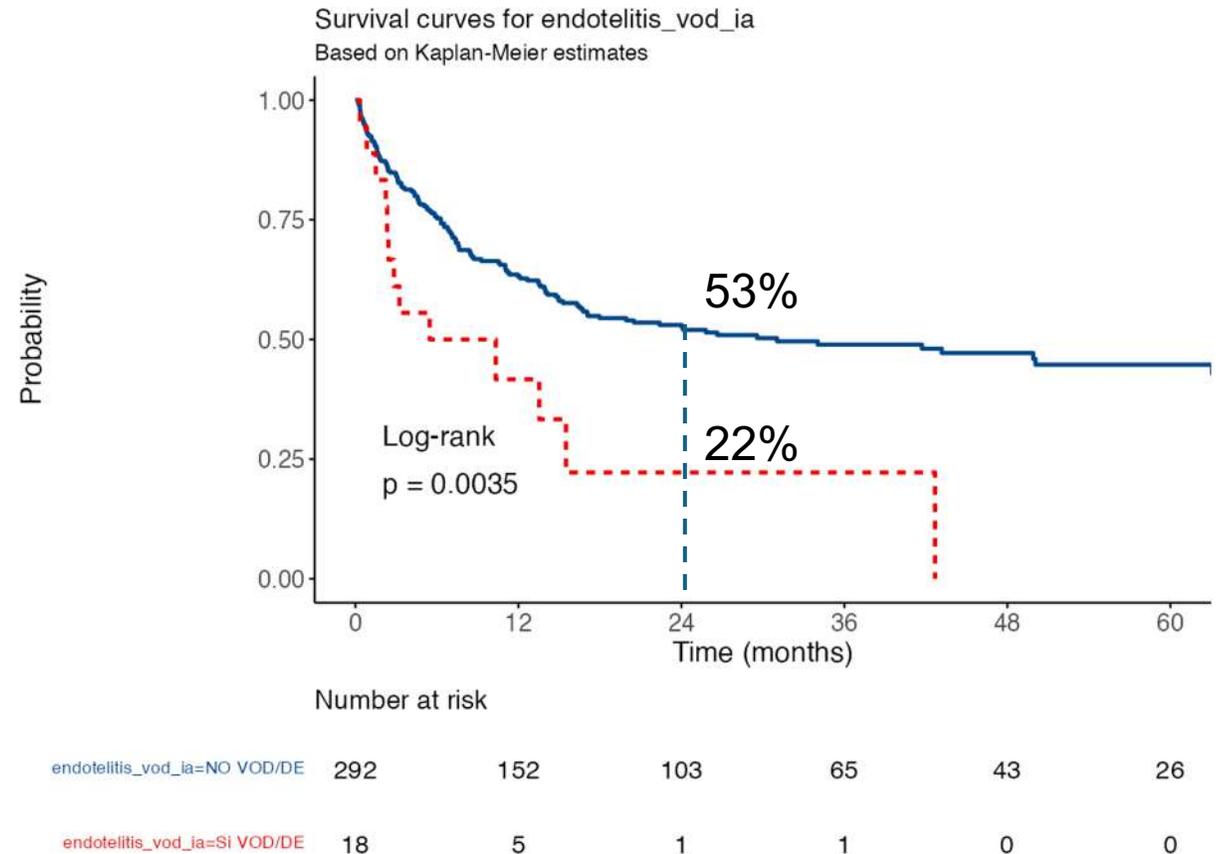


Toxicidad farmacológica

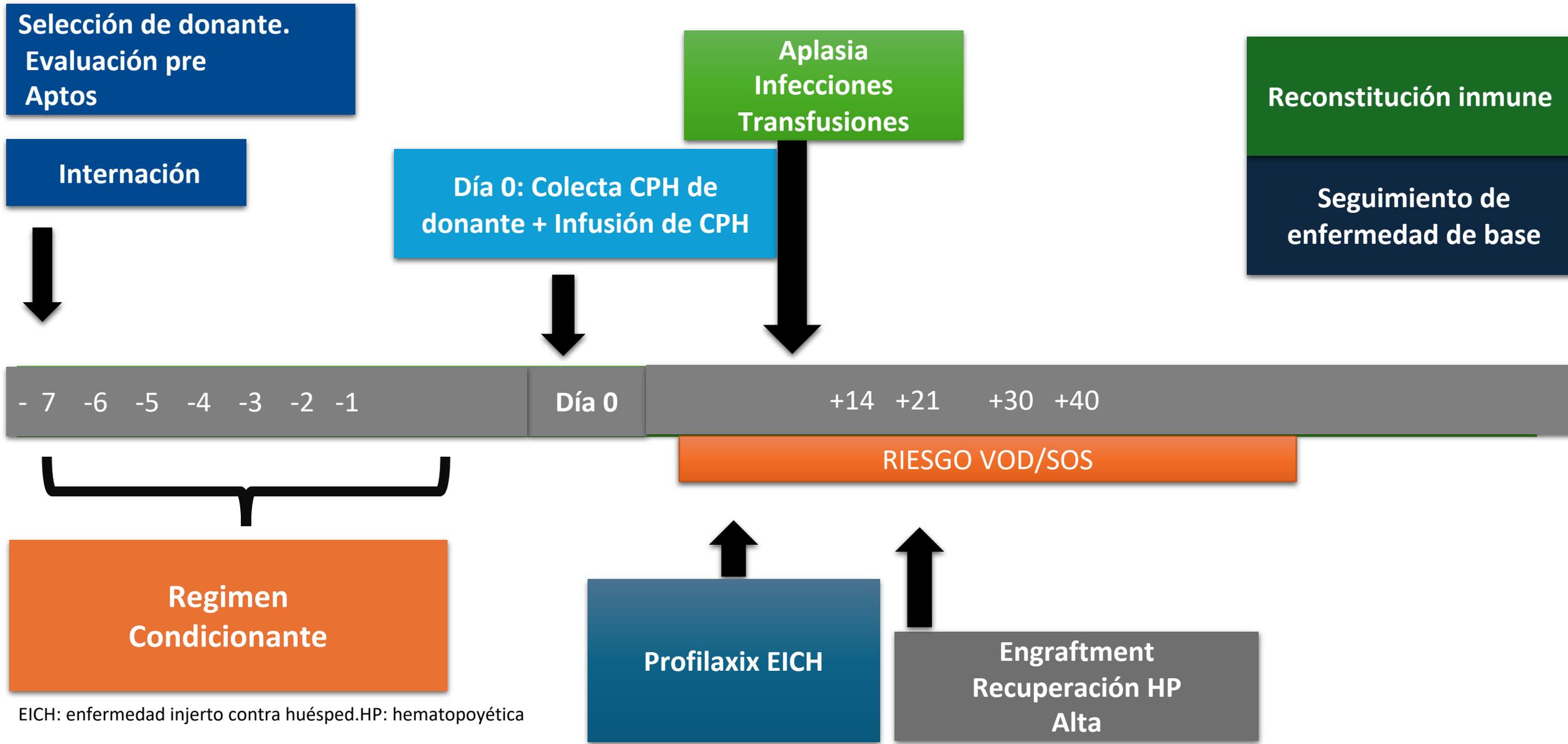


OS ptes with and without EDE/VOD

- OS No EDE/VOD (292 ptes):
 - Median OS: 31 month
 - 12 month: 63%
 - 24 month: 53%
- OS Yes EDE/VOD: (18 pts)
 - Median OS: 7.9 month
 - 12 month 42%
 - 24 month 22%



Trasplante alogeneico de CPH



Enfermedad Veno-Oclusiva hepática

- Incidencia 5-15%
- Mortalidad > 80%
- < 21 días temprano
- >21 días tardío

Clínica

- Bilirrubina >2
- Hepatomegalia dolorosa
- Ganancia de peso > 5%
- Ascitis
- Ecografía o elastografía sugestiva de VOD

Profilaxis y Tratamiento:

Defibrotide (no aprobado en Argentina)

Factores de Riesgo relacionados al trasplante

- Mismatch en el donante
- Régimen mieloablatoivo
- Segundos trasplantes

Factores de Riesgo relacionado al paciente y enfermedad

- Edad
- Karnofsky
- Sd. Metabólico
- Sexo femenino recibiendo norethisterona
- Enf. Avanzada (> 2da remisión completa o más)
- Talasemia
- MTHFR, C282Y

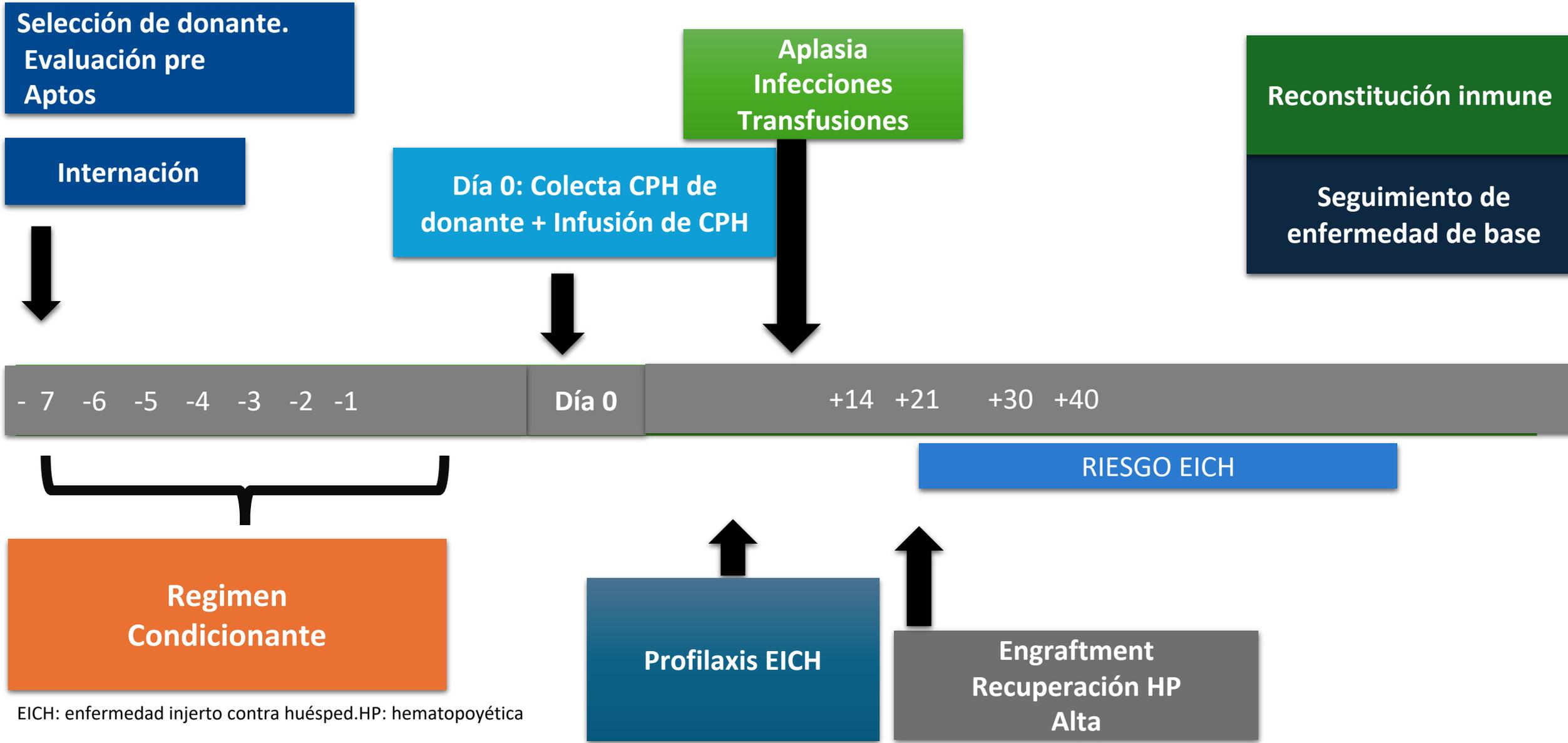
Factores de Riesgo relacionados con el Hígado

- Transaminasas elevadas > 2.5 VN
- Bilirrubina > 1.5 VN
- Irradiación hepática o abdominal
- InO o GO
- Drogas Hepatotóxicas
- Sobrecarga de hierro

Multivariate analysis VOD

	Hazard ratio	Lower 95%CI	Upper 95%CI	p.value
Age < 25 years	0.1246	0.0311	0.4989	0.0033
HCT-CI score 3 or more	0.00002872	0.00001439	0.00005729	< 0.001
DRI Grup	0.8836	0.2119	3.684	0.87
Conditioning Grup	1.07	0.6938	1.654	0.76
Conditioning intensity	0.86	0.1794	4.16	0.86

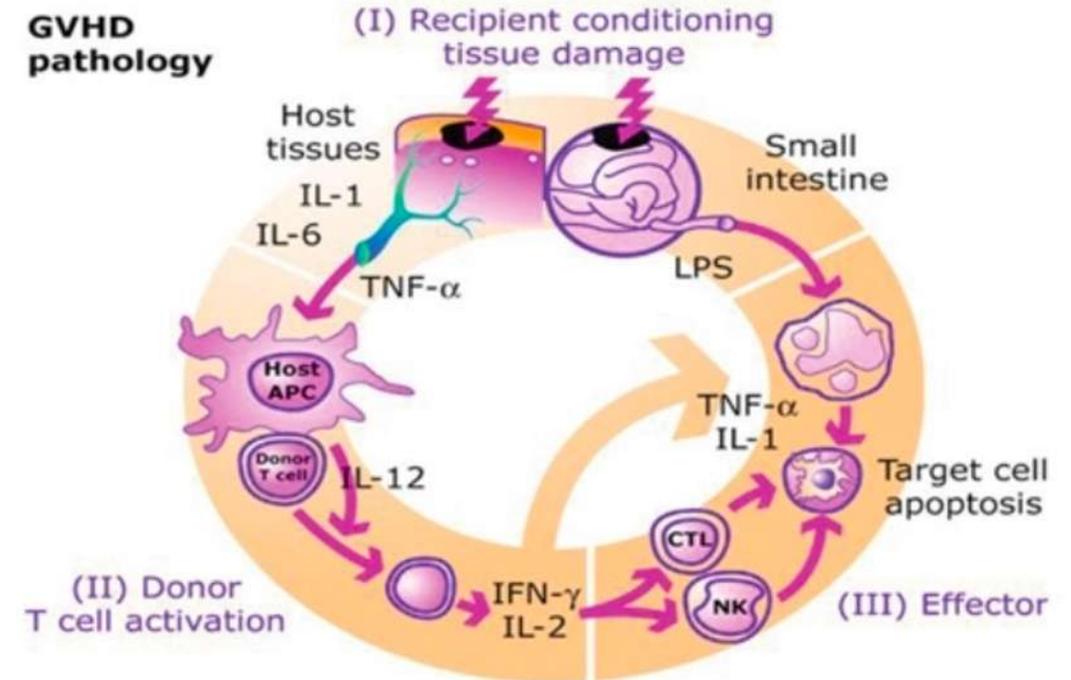
Trasplante alogeneico de CPH



Pasos para desarrollo GvHD

- **Paso 1:** Daño tisular - endotelial por régimen condicionante (TNF alfa, IL-1).
 - Neutrófilos stress oxidativo en GI (PAMPS y DAMPS), amplificación de señal
 - Células presentadoras de antígenos (CPA), diferenciación de células T efectoras.
- **Paso 2:** Linfocitos T graft reconocen proteínas expresadas HLA I y II del receptor
 - Activación y migración de Linfocitos T (Th1/Tc1 y Th17)
 - Antígenos del receptor expresada por CPA (día 2-3 post infusión)
 - Aumento INFgamma y TNF alfa: amplificación de respuesta inmune
 - Lesión de tubo digestivo con alteración de microbiota
- **Paso 3:** Fase efectora celular e inflamatoria
 - infiltración de células T de órganos blancos (piel, GI, pulmón, hígado, MO)

PASO 1



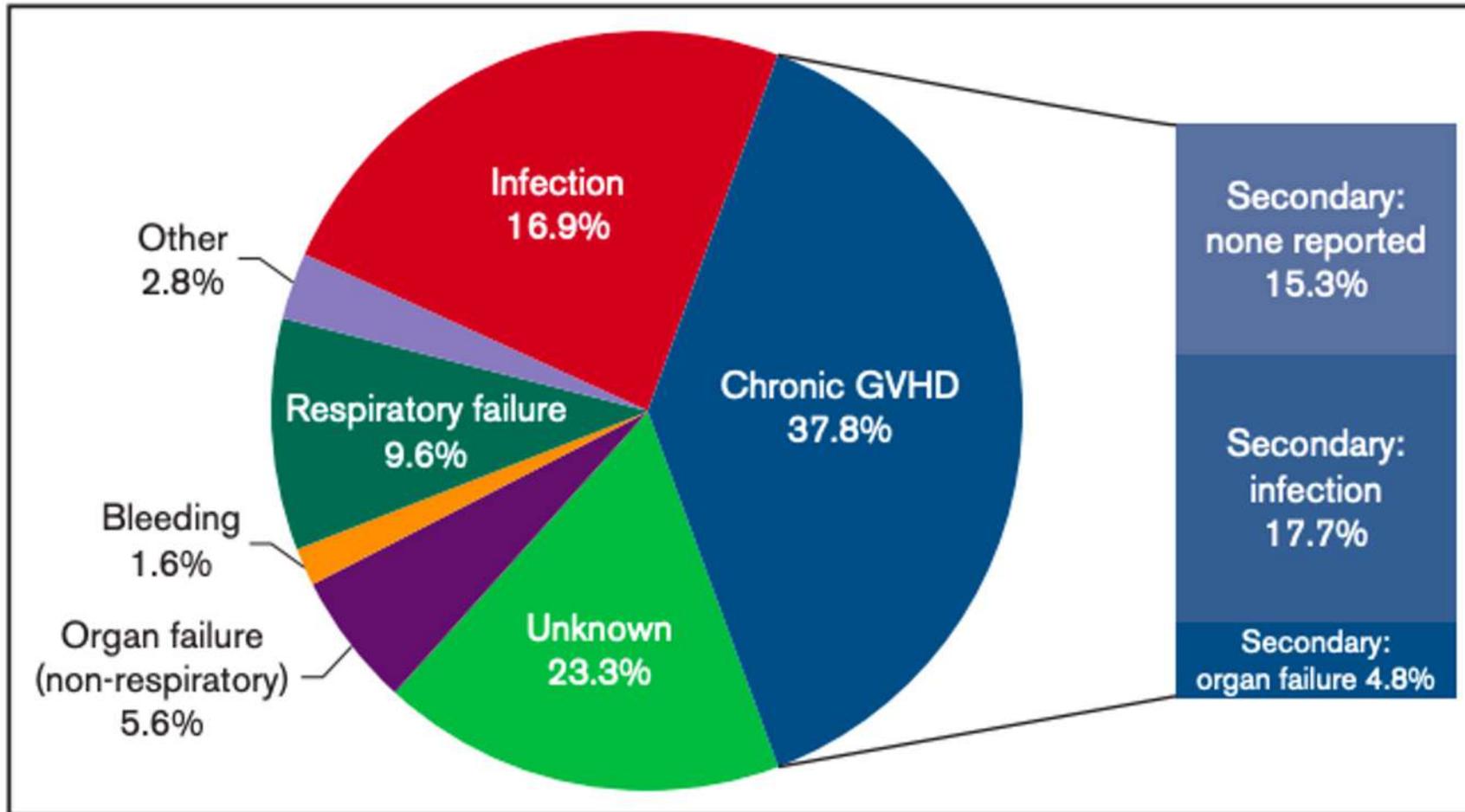
PASO 2

PASO 3

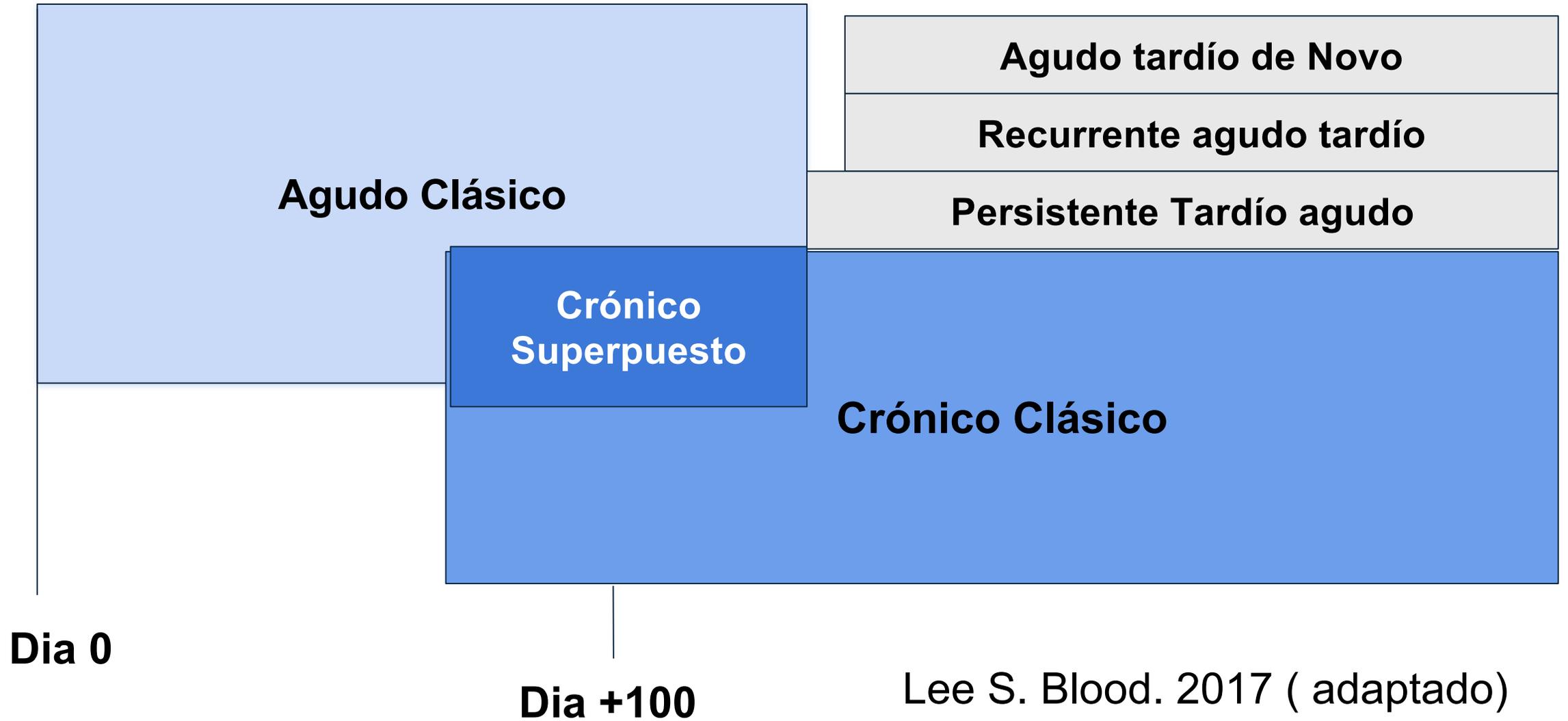
GvHD: Graft vs Host disease
 CPA: célula presentadora de antígeno
 GI: Gastrointestinal
 MO: médula ósea

Ferrara JLM,. 3rd ed. Blackwell Publishing Ltd.; 2004.
 Zeiser R,. N Engl J Med 2017.
 Markey KA. Blood 2014
 Li A. Haematologica 2020
 Welnias. Annals review of immunology. 2006

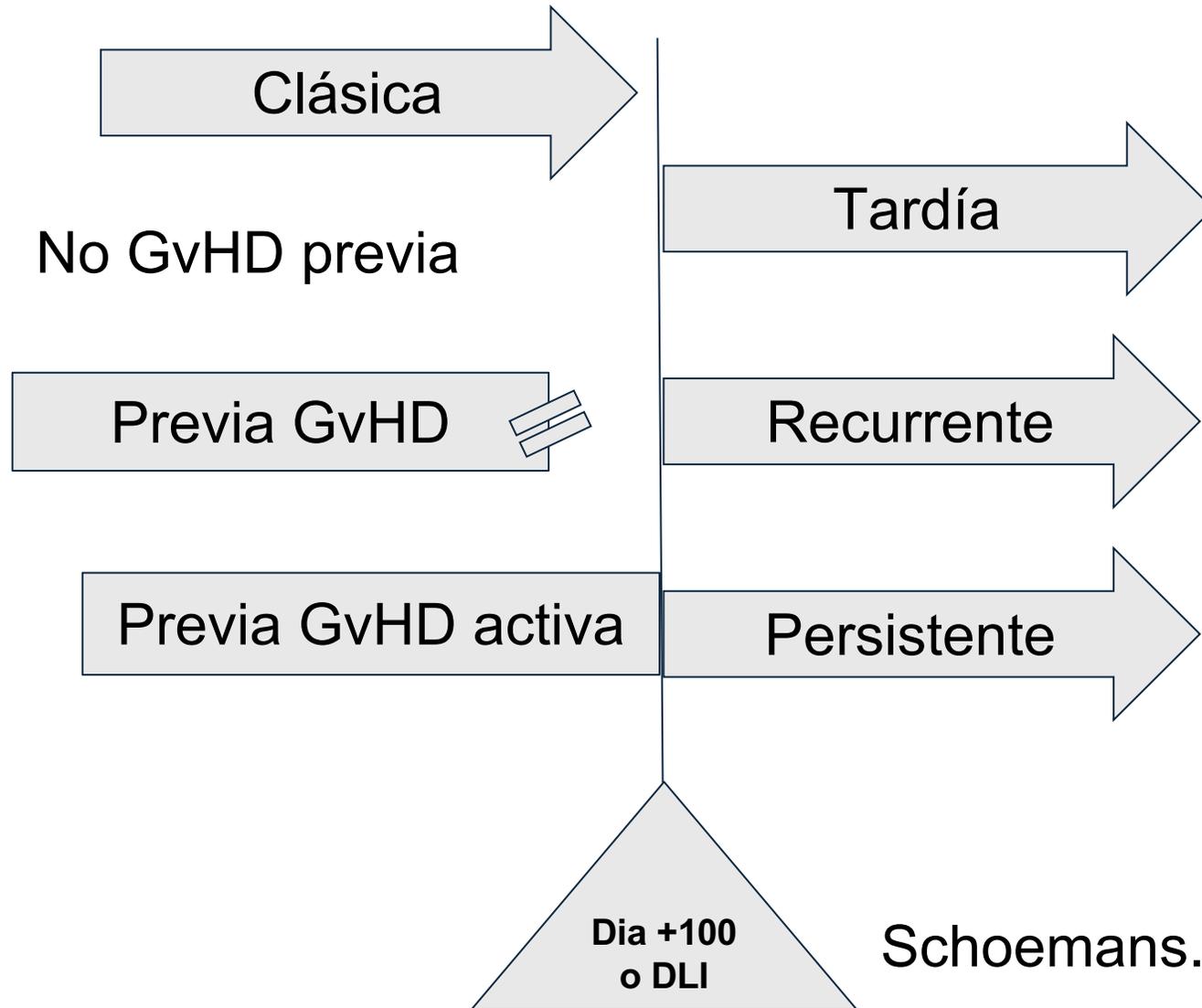
GvHD: responsable del 37% de la MRT



Tipo de manifestaciones



GvHD aguda de acuerdo al tiempo de aparición



Schoemans. BMT. 2018 (adaptado)

Manifestaciones



- Rash maculopapular
- Eritema



- Colestasis



- Náuseas
- Vómitos
- Diarrea
- Dolor abdominal
- Hematoquezia

Mount Sinai Acute GVHD International Consortium

(MAGIC CRITERIA)

Estadio Piel	
0	sin rash
1	< 25% SC
2	25-50% SC
3	>50% SC
4	eritrodermia con lesiones bulosas o ulceraciones >5% SC

Estadia Gastrointestinal Superior	
0	No náuseas persistentes .
1	Anorexia y/o Náuseas y/o vómitos.

Estadio Gastrointestinal inferior	
0	<500 ml o < 3 episodios
1	>500 ml o 3-4 episodios
2	> 1000 ml 5-7 episodios
3	> 1500 ml > 7 episodios
4	Dolor abdominal severo con o sin íleo, o MF sangre

Clasificación por órgano

Estadios

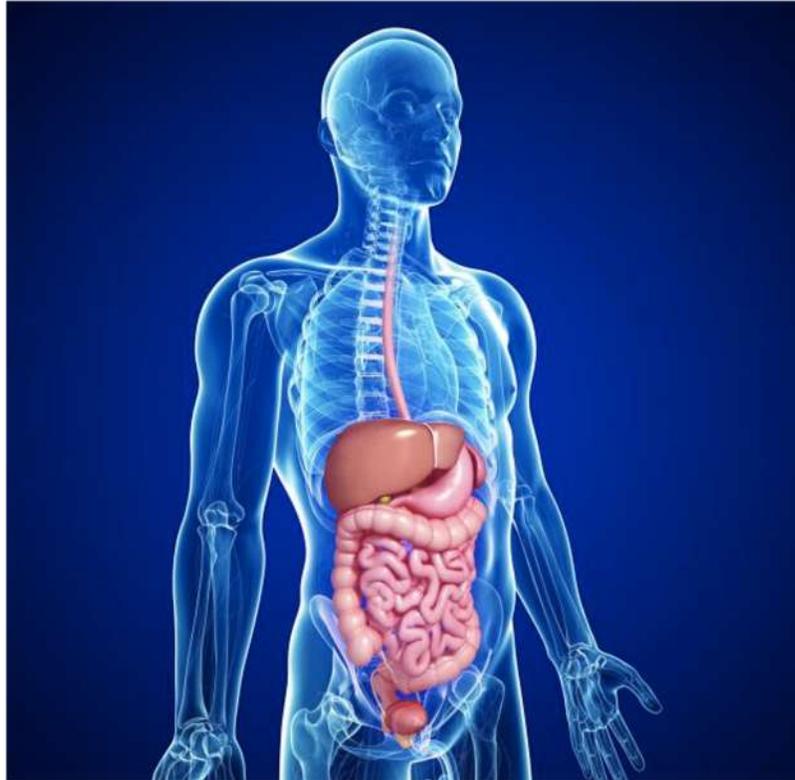
Piel: 0-4

Hígado 0-4

Tubo digestivo:

- Alto 0-1
- Bajo 0-4

Grados



1: Leve
a

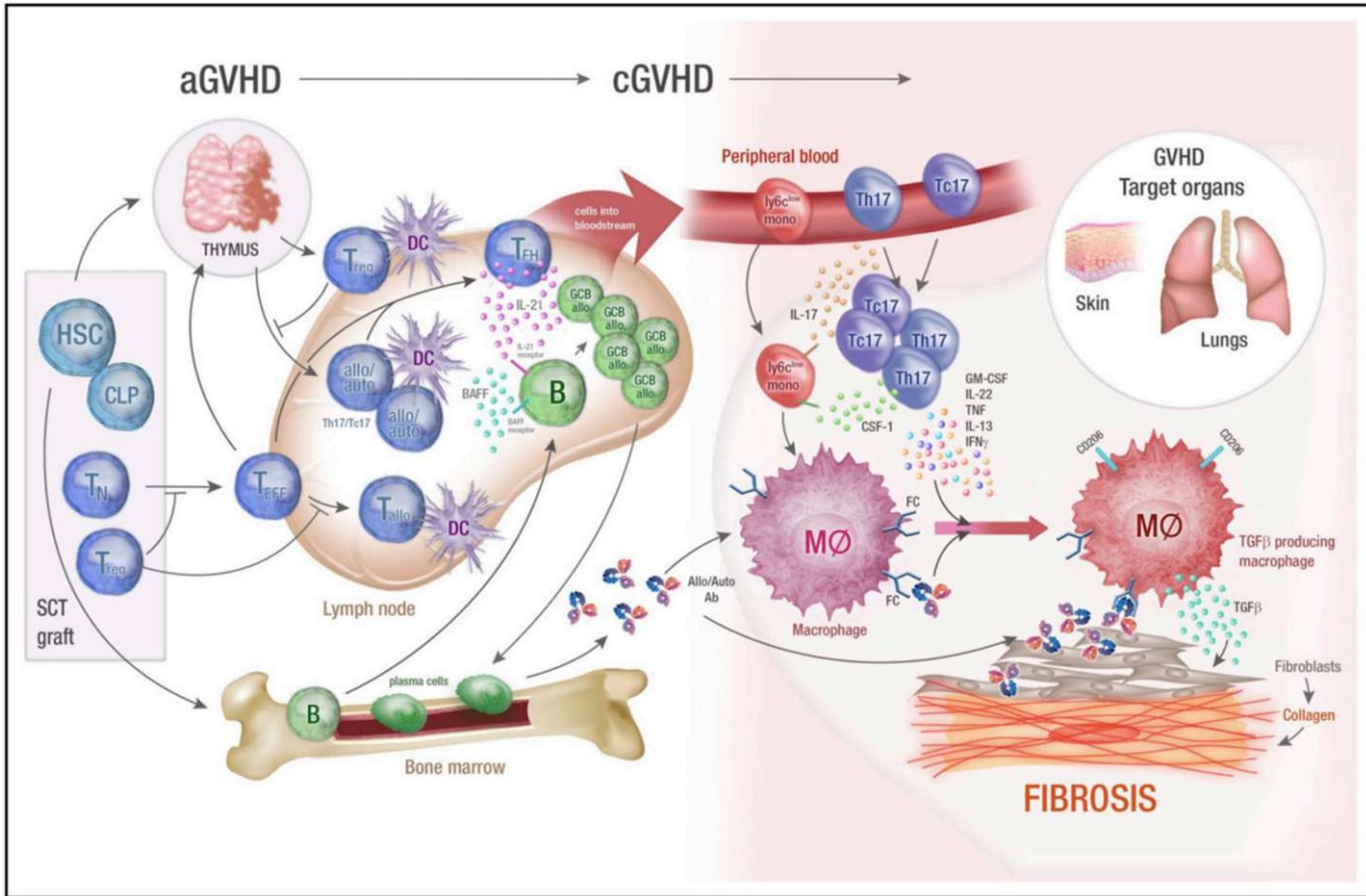
4: Compromiso de vida

Tratamiento GvHD Aguda

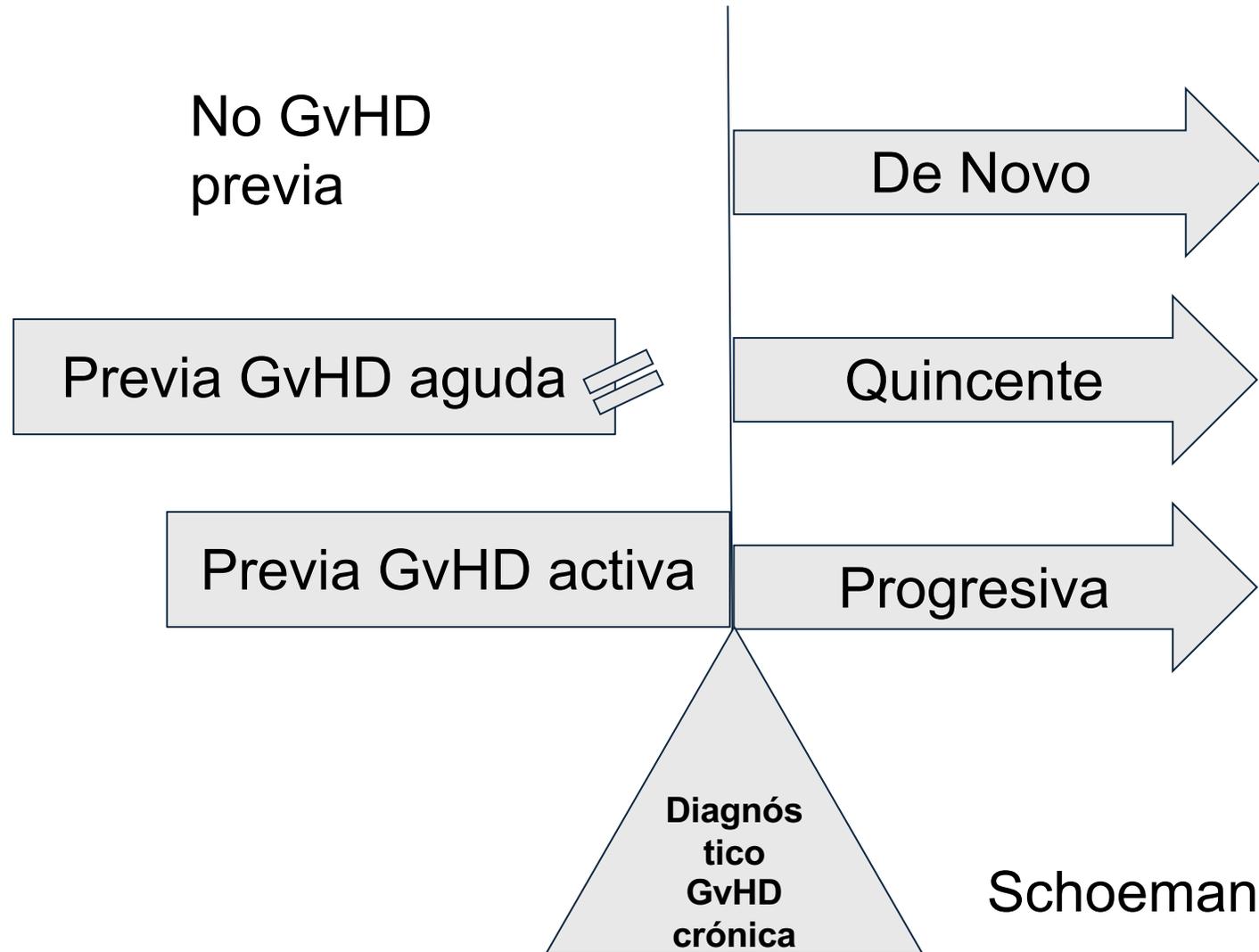
- Prospective multi-center randomized trial
- **2 mg/kg/d (n = 47)** vs. 10 mg/kg/d (n = 48) Mepred
- Initial therapy for grade II-IV acute GVHD

	2 mg/kg	10 mg/kg	<i>P</i>
GVHD response	68%	71%	0.9
Progression to grade III-IV	17%	20%	0.6
Ext cGVHD	25%	27%	0.8
2-year OS	63%	62%	0.9
TRM	16%	46%	0.0007

40% won't respond to first line therapy



GvHD Crónica



Schoemans. BMT. 2018 (adaptado)

cGvHD: Síndrome variable con manifestaciones clínicas que simulan enfermedades autoinmunes u otro desorden inmune

- Responsable de la MRT: a 5 años CI 22.5% y a 12 años 40%.
- En general involucran varios órganos.
- Impacto QoL
- Diagnóstico:
 - Signos y síntomas específicos o
 - Síntomas característicos diagnosticado por biopsia u otro test de algún órgano blanco descrito en los criterios NIH.



CI: cumulative incidence
QoL: quality of life
NRM: non relapse mortality

Schoemans. EBMT, 2017
Jagasia. BBMT, 2015
Hill. Annual review of Immunology, 2021

Tratamiento cGvHD

- Prednisone 1 mg/kg/dia
- Uso de ICN + corticoides se usan para bajar dosis de esteroides y evitar toxicidad.

Drug	Recommendation		Side effects in >25% patients	Response rate	Comments
	Grade	Evidence			
Steroid	A	I	Osteoporosis, osteonecrosis, diabetes mellitus	30-50% CR	Main drug; strategies to reduce use due to SEs very important
CNI + Steroid	C-1	II	Renal toxicity, hypertension	30-50% CR	Reduces steroid use. Reduced incidence of osteonecrosis

A: Should always use
 C-1: Use in first line therapy justify
 SE: Side Effects
 CNI: Calcineurin inhibitors
 CR: complete response

*Koc S et al. Blood, 2002
 EBMT HANDBOOK, 2019*

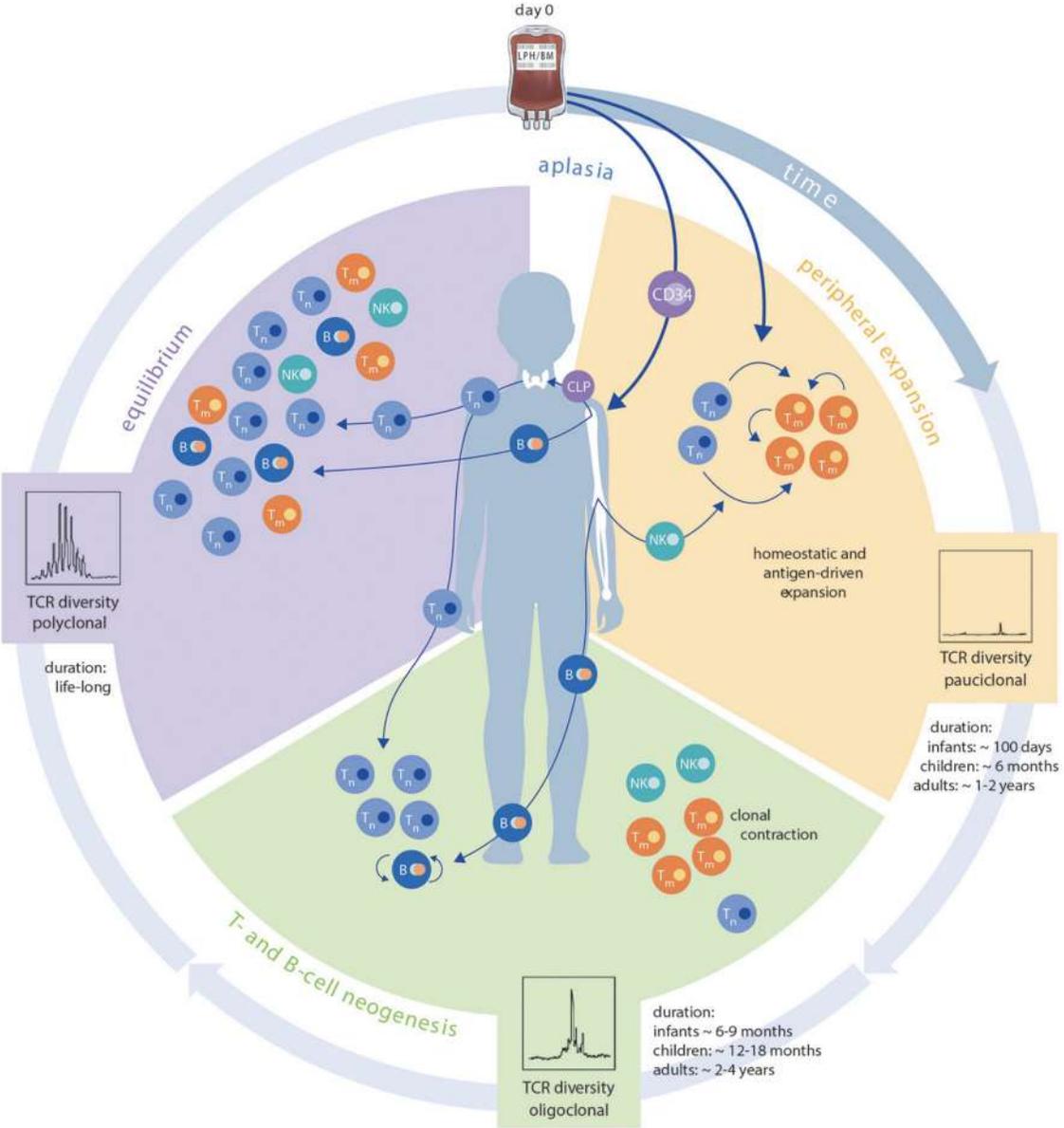
2das líneas para GvHD

- Aguda:
 - Ruxolitinib
 - Fotoféresis extracorpórea
- Crónica:
 - Ruxolitinib
 - Fotoaféresis extracorporea
 - Belumosudil (aún no aprobado en Argentina)

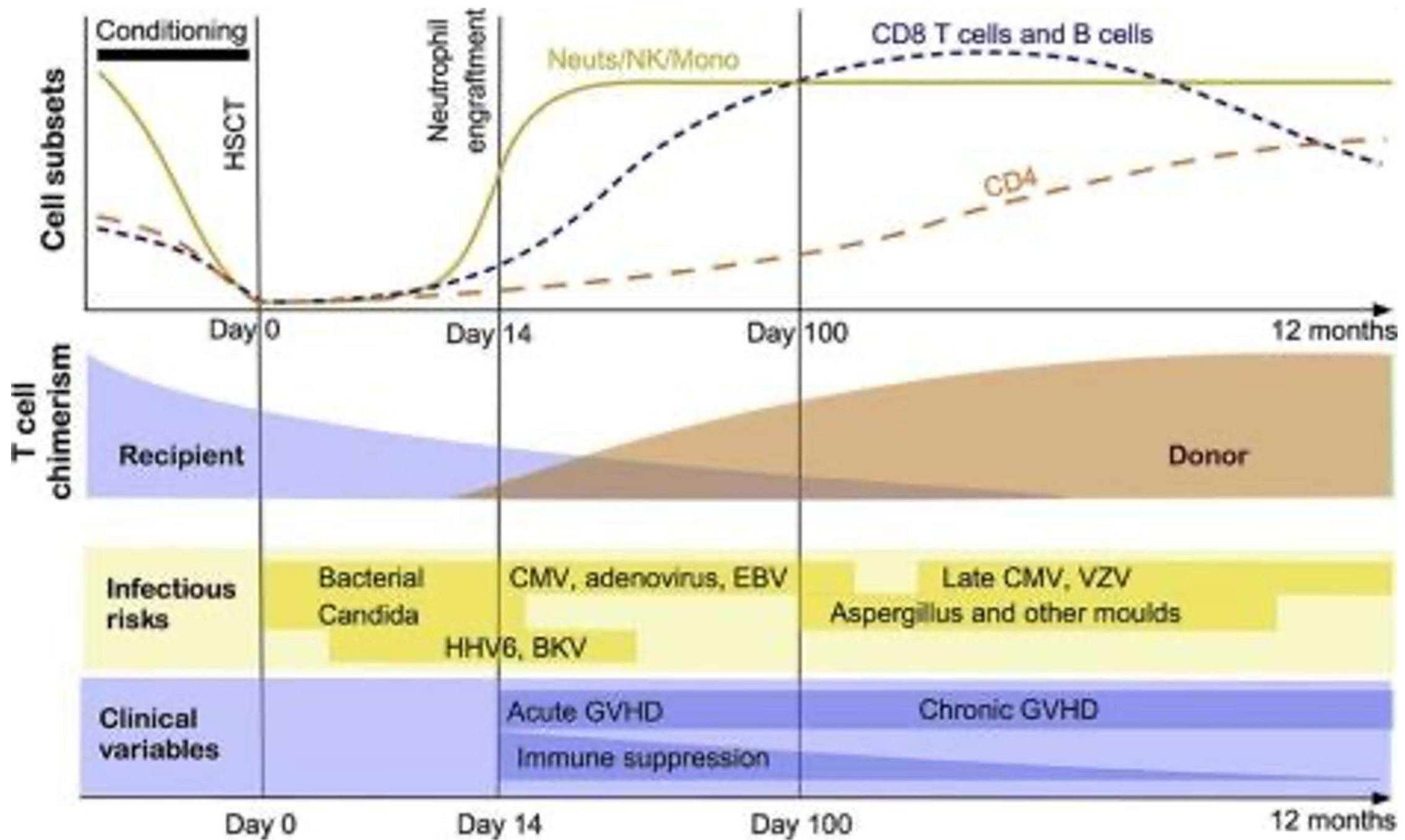
Infecciones:

		Portals of entry for infection	Duration of neutropenia deficit	Duration of lymphopenia deficit	Risk of GVHD immunosuppressive treatment
Preparative Regimen ↑	Myeloablative	GI mucositis; skin breaches	Neutropenia of 3-4 weeks	Gradually improves over 1 year toward normal	Yes
	Non-myeloablative	Skin breaches	Less than 2 weeks of neutropenia	Gradually improves over 1 year toward normal	Yes
	Reduced intensity	Skin breaches	Less than 2 weeks of neutropenia	Gradually improves over 1 year toward normal	Yes

Reconstitución Inmune



Immune Reconstitution/Anderson et al. © 2017



Conclusiones

- Entender el procedimiento, la situación por la que está atravesando el paciente y las drogas involucradas, ayudan a diagnóstico temprano, tomar decisiones rápidas y efectivas.