

**MUCOSITIS ORAL SEVERA, DISMINUCIÓN DE LA FUNCIÓN FÍSICA Y SÍNTOMAS
ONCOLÓGICOS EN PACIENTES ADULTOS QUE RECIBEN TRASPLANTE DE
PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS: ESTUDIO PROSPECTIVO**

POR: TOMAS ANDRÉS LÓPEZ ESPINOZA

Actividad de Grado presentada a la Facultad de Medicina de la Universidad del
Desarrollo para optar al grado académico de Magíster en Terapia Física y
Rehabilitación (MAKI)

PROFESOR GUÍA: Sra. CINARA SACOMORI

Agosto 2024

SANTIAGO

© Se autoriza la reproducción de fragmentos de esta obra para fines académicos o de investigación, siempre que se incluya la referencia bibliográfica.

Dedicado a mi familia, amigos, equipo de oncología Clínica Dávila, María Carolina, María Alejandra y a mis pacientes.

AGRADECIMIENTOS

Quisiera expresar mis agradecimientos, cariño y gratitud a mi tutora Cinara Sacomori por su guía, acompañamiento en todo el proceso y apoyo dentro y fuera del aula.

Además, extender mis agradecimientos al equipo docente MAKI por su gran apoyo, su amor por el trabajo y su vocación docente.

Finalmente, agradecer a mis colegas Klgas. Lizette Gutiérrez y Tamara Rossel por ayudarme de manera desinteresada.

TABLA DE CONTENIDOS

Portada	i
Permiso de reproducción	ii
Dedicatoria	iii
Agradecimientos	iv
Tabla de contenidos	v
Abstract en español	1
Abstract en inglés	2
Introducción	3-4
Métodos	4-7
Plan de Análisis	7-8
Resultados	8-15
Discusión	16-19
Take home message	19
Conclusión	19
Bibliografía	20-24
Anexo Suplementario	25-29

Manuscrito:

Resumen:

Pregunta: ¿Cuál es la diferencia en los indicadores de función física y síntomas oncológicos pre y post trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) entre pacientes adultos con cáncer hematológico que presentan o no mucositis oral severa durante su hospitalización? ¿Cuál es el tiempo de ocurrencia y cese de la mucositis oral según el tipo de trasplante?

Diseño: Estudio longitudinal prospectivo.

Participantes: Pacientes con cáncer hematológico entre 18 y 65 años derivados a TPH.

Outcomes measures: grado de mucositis oral, cambios en la tolerancia al ejercicio, fuerza de agarre (dinamómetro), fuerza de extremidades inferiores (30 second-sit-to-stand test), intensidad de síntomas (Escala de Edmonton) y peso corporal.

Resultados: Se evaluaron a treinta y un participantes, con una media de edad de 47.3 años (± 12.6). La incidencia de mucositis oral fue 74.2% y de mucositis oral severa 29%. Los pacientes con mucositis oral severa tuvieron menor rendimiento en el sit-to-stand test que aquellos sin mucositis oral severa (MD 1.5 repeticiones, IC95% 0.01 a 3.1). Además, tuvieron más dolor, más de pérdida del apetito y más de náuseas al alta hospitalaria. La mediana de inicio de la mucositis oral fue al día +8 post TPH alogénico (IC95% 6 a 12) y +10 (IC95% 8) post TPH autólogo. La mediana de término de la mucositis oral fue al día +16 (IC 95% 16 a 20) post TPH alogénico y +11 (IC95% 9) post TPH autólogo.

Conclusiones: Los pacientes que reciben TPH y que desarrollan mucositis oral severa presentan mayor deterioro en la fuerza de extremidades inferiores, tienen más pérdida del apetito, dolor y náuseas cuando se van de alta respecto a los que no desarrollan mucositis oral severa.

Palabras-clave: trasplante de progenitores hematopoyéticos, mucositis oral, condición física, tolerancia al ejercicio, fuerza de prehensión manual.

Abstract:

Question: What is the difference in physical function indicators and oncological symptoms before and after hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) between adult patients with hematologic cancer who do or do not develop severe oral mucositis during hospitalization? What is the time of onset and resolution of oral mucositis according to the type of transplant?

Design: Prospective longitudinal study.

Participants: Patients with hematologic cancer aged 18 to 65 years referred for HSCT.

Outcome measures: Degree of oral mucositis, changes in exercise tolerance, handgrip strength (dynamometer), lower limb strength (30-second sit-to-stand test), symptom intensity (Edmonton Symptom Assessment Scale), and body weight.

Results: Thirty-one participants were evaluated, with a mean age of 47.3 years (± 12.6). The incidence of oral mucositis was 74.2%, and the incidence of severe oral mucositis was 29%. Patients with severe oral mucositis had lower performance in the sit-to-stand test than those without severe oral mucositis (MD 1.5 repetitions, 95% CI 0.01 to 3.1). In addition, they had more pain, more loss of appetite and more nausea upon discharge from the hospital. The median onset of oral mucositis was day +8 after allogeneic HSCT (95% CI 6 to 12) and +10 (95% CI 8) after autologous HSCT. The median term for oral mucositis was day +16 (95% CI 16 to 20) after allogeneic HSCT and +11 (95% CI 9) after autologous HSCT.

Conclusions: Patients undergoing HSCT who develop severe oral mucositis experience greater deterioration in lower limb strength, more appetite loss, pain, and nausea upon discharge compared to those who do not develop severe oral mucositis.

Keywords: hematopoietic stem cell transplantation, oral mucositis, physical fitness, exercise tolerance, handgrip strength.

INTRODUCCIÓN

El trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) es una opción de tratamiento con potencial curativo para ciertos tipos de neoplasias hematológicas, cuyo objetivo principal es restablecer la función hematopoyética normal (1). Sin embargo, este tratamiento no está exento de toxicidades. Entre los efectos secundarios más comunes se encuentran las náuseas, la fatiga, la pérdida del apetito y la mucositis oral, siendo esta última especialmente frecuente en pacientes que reciben TPH (2–5). La mucositis oral es un efecto secundario frecuente de la quimioterapia y la radioterapia y quienes reciben altas dosis de quimioterapia, con o sin irradiación corporal total antes de un trasplante de progenitores hematopoyéticos tienen un alto riesgo de desarrollar mucositis oral en la fase aguda del tratamiento (2,6).

La mucositis oral se caracteriza por lesiones eritematosas, erosivas y ulcerativas en la mucosa oral causando dolor, afectando la calidad de vida, la alimentación y nutrición del paciente, llevando a la pérdida de peso, uso de nutrición parenteral y mayor estancia hospitalaria (6–8). Entre el 75-100% de los pacientes que reciben TPH desarrollan mucositis oral (4,9). Su incidencia y severidad dependen del régimen de acondicionamiento (10–12) y del tipo de trasplante (13). Además, el número de días con mucositis oral y dolor suele ser mayor en trasplantes alogénicos que en autólogos (7). La más alta incidencia se presenta entre los días 6 y 9 post trasplante (14).

En los pacientes posterior al trasplante de progenitores hematopoyéticos, se han reportado alteraciones en la función física, con reducción en: consumo de oxígeno (15), fuerza de agarre, fuerza de cuádriceps y tolerancia al ejercicio (16,17). Además, se ha identificado que el peso corporal y el índice de masa corporal son predictores en los

resultados del trasplante alogénico, donde individuos con bajo peso tienen mayor riesgo de mortalidad general, mortalidad al día +100 post trasplante y mayor riesgo de recaída (18).

Sin embargo, no está claro en la literatura si la presencia de mucositis oral severa contribuye negativamente en esta alteración funcional durante la hospitalización por trasplante en individuos con cáncer hematológico. Además, no se ha encontrado en la literatura estimativas con curva de supervivencia del día de inicio y cese de la mucositis oral en función del tipo de trasplante realizado, autólogo o alogénico. Por lo tanto, las preguntas de investigación para este estudio observacional son: ¿Cuál es la diferencia en los indicadores de función física y síntomas oncológicos pre y post trasplante de progenitores hematopoyéticos entre pacientes adultos con cáncer hematológico que presentaron y no presentaron mucositis oral severa durante su hospitalización? ¿Cuál es el tiempo de ocurrencia y cese de la mucositis oral según el tipo de trasplante?

MÉTODOS

Aprobación Ética

Se cumplieron los criterios del Reglamento del Comité Ético Científico de Clínica Dávila (acta de aprobación del día 25/08/2023; ver Anexo 1). Todos los participantes dieron su consentimiento informado por escrito.

Diseño y Entorno del Estudio

Este fue un estudio observacional longitudinal prospectivo que se llevó a cabo en la Unidad de Trasplante de Médula Ósea de Clínica Dávila, Santiago, Chile, entre

septiembre de 2023 y marzo de 2024. Incluyó pacientes consecutivos con cáncer hematológico sometidos a trasplante de progenitores hematopoyéticos alogénico o autólogo.

Los participantes fueron reclutados al ingreso a la unidad de trasplante. La evaluación de la función física y síntomas fue realizada por un kinesiólogo al ingreso (T1) y al alta hospitalaria (T2), con un intervalo de tiempo aproximado entre las evaluaciones de 29 días.

Todos los participantes recibieron estándares para el manejo de la mucositis oral. Además, recibieron terapia física 1 o 2 veces al día, incluyendo ejercicios aeróbicos, resistencia, estiramientos y ejercicios respiratorios.

Participantes

Se incluyeron participantes de 18 a 65 años con cáncer hematológico derivados a un trasplante de progenitores hematopoyéticos autólogo o alogénico. Se excluyeron participantes con discapacidad física (capacidad para deambulación sin ayuda) o cognitiva (evaluación médica). No se realizó un cálculo de tamaño muestral debido al uso de medidas repetidas para realizar la curva de supervivencia de mucositis oral como medida principal de resultado (19). El muestreo fue de tipo consecutivo.

Medidas de Resultados

Características Clínicas y Demográficas

Se recopiló de los registros clínicos de cada participante los siguientes datos: sexo, edad, peso, índice de masa corporal (IMC), *Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status*, comorbilidades, diagnóstico clínico, tratamientos previos, tipo de

trasplante y tipo de acondicionamiento. Además, se registró la cantidad de días con alimentación parenteral, días en unidad de cuidados intensivos, días con uso de analgésicos para el manejo del dolor por mucositis oral, estancia hospitalaria y día de alta post trasplante.

Mucositis Oral

Se evaluó la gravedad utilizando la escala de la Organización Mundial de la Salud (OMS), que categoriza las lesiones bucales en Grado 0 (ninguna), Grado I (dolor/eritema), Grado II (eritema, úlceras; se pueden consumir alimentos sólidos), Grado III (ulceración, requiere dieta líquida) y Grado IV (imposibilidad de alimentación oral) (20). La evaluación fue realizada por la enfermera de TPH y se realizó diariamente desde el día 0 hasta el día 20 post trasplante o hasta el egreso. Se consideró mucositis oral severa un grado de mucositis oral ≥ 3 según escala OMS (12,14,20). Los participantes fueron divididos en 2 grupos para la comparación entre grupos: sin mucositis oral severa (NMOS) y con mucositis oral severa (MOS).

Función Física y Síntomas

La evaluación de la función física se llevó a cabo mediante tres pruebas funcionales: dinamometría de mano, prueba de marcha estática de 2 minutos y 30-*Second Sit-to-Stand test*. Se utilizó un Dinamómetro Hidráulico de mano (Baseline®) para medir la fuerza de agarre en kg/F. La prueba se realizó con la persona sentada en una silla, con el codo flexionado a 90° y pies apoyados en el suelo (21). Esta prueba tiene un valor pronostico en la mortalidad por todas las causas en pacientes con cáncer (22). Se realizaron dos intentos de fuerza de agarre máxima durante 3 segundos, con un descanso de 1 minuto entre cada repetición y se consideró el valor más alto.

La prueba de marcha estática de 2 minutos evaluó la capacidad aeróbica (23). Esta prueba ha sido utilizada en población oncológica (24). Los participantes marchan estáticamente elevando las rodillas durante 2 minutos, mientras se registra el número de veces que la rodilla derecha alcanza una marca en la pared, correspondiente a la distancia entre el cóndilo femoral lateral y la espina iliaca anterosuperior (25).

El 30 second-sit-to-stand test evaluó la capacidad para levantarse y sentarse de una silla (26,27). El participante se coloca de pie desde una silla estándar hasta una posición bípeda con los pies totalmente extendidos. Para determinar el puntaje, se contó el número de veces que el participante se levantó completamente de la silla durante 30 segundos.

La Escala de Valoración de Síntomas de Edmonton se utilizó para evaluar la intensidad de los síntomas. Esta escala evalúa síntomas en pacientes oncológicos en cuidados paliativos e incluye dolor, agotamiento, náuseas, somnolencia, pérdida del apetito, dificultad para respirar, ánimo, ansiedad, dificultad para dormir y sensación de bienestar (28). Se utilizó una escala numérica de 0 a 10 para determinar la intensidad de los síntomas el día de la admisión previa al trasplante y al alta médica (29).

PLAN DE ANÁLISIS

Los datos se tabularon en planillas Excel y se analizaron con el software JASP versión 0.18.1. Para análisis descriptivos se utilizó distribución de frecuencias, medidas de tendencia central (media, mediana) y de dispersión (desviación estándar, rango intercuartil). La normalidad de los datos se probó con la prueba de Shapiro-Wilk. Las

diferencias intra y entre grupos se presentaron en diferencia de medias/medianas y sus intervalos de confianza. Para estimar los intervalos de confianza de la diferencia de medianas, se utilizó el estimador de Hodges-Lehmann.

Además, se realizó un análisis de supervivencia de los participantes según el tipo de trasplante, considerando la presencia de mucositis oral. Se emplearon curvas de Kaplan-Meier para estimar la probabilidad de ocurrencia de mucositis oral a lo largo del tiempo, y se utilizó la prueba log-rank para comparar las curvas en función del tipo de trasplante recibido, autólogo o alogénico (30).

RESULTADOS

Características de los participantes

Treinta y un pacientes derivados a trasplante de progenitores hematopoyéticos participaron en este estudio (**ver Anexo 2: Figura 1**). Las características iniciales son presentadas en la **Tabla 1**. La media de edad fue 47.3 (± 12.6) años y la de IMC 27.0 (± 4.4) kg/m². El 54.8% (n=17) fueron hombres y el diagnóstico más frecuente fue Leucemia Linfoblástica Aguda (35.5%, n=11). El 96.8% (n=30) tenía un ECOG 0 al momento de admisión. Además, la mayoría (96.8%, n=30) recibió quimioterapia como tratamiento previo antes del trasplante. Según el tipo de trasplante, 19 participantes (61.3%) recibieron un trasplante alogénico y 12 (38.7%) trasplante autólogo. Entre los participantes que recibieron trasplante alogénico, 10 (32.3%) recibieron un acondicionamiento de intensidad reducida (RIC) y 9 (29.0%) acondicionamiento mieloablatoivo (MAC). El periodo de seguimiento de cada paciente varió en función del tiempo de hospitalización, siendo el mínimo de 17 y el máximo de 64 días.

Table 1. Características clínicas y demográficas de los participantes

Variable	(n= 31)	NMOS (n= 22)	MOS (n= 9)
Edad (años) media (DE)	47.3 (12.6)	53.8 (6.4)	31.6 (9.4)
Sexo, n (%)			
Femenino	14 (45.2)	9 (40.9)	5 (55.6)
Masculino	17 (54.8)	13 (59.1)	4 (44.4)
Peso (kg), media (DE)	74.9 (14.4)	78.7 (14.9)	65.7 (7.7)
IMC (kg/m ²), media (DE)	27.0 (4.4)	28.1 (4.4)	24.3 (3.4)
Diagnóstico, n (%)			
Leucemia Linfoblástica Aguda	11 (35.5)	5 (22.7)	6 (66.7)
Mieloma Múltiple	9 (29.0)	9 (40.9)	-
Sd. Mielodisplásico	4 (12.9)	1 (4.5)	3 (33.3)
Leucemia Mieloide Aguda	3 (9.7)	3 (13.6)	-
Linfoma No Hodgkin	2 (6.5)	2 (9.1)	-
Linfoma Hodgkin	1 (3.2)	1 (4.5)	-
Otro*	1 (3.2)	1 (4.5)	-
ECOG PS, n (%)			
0	30 (96.8)	21 (95.5)	9 (100)
1	1 (3.2)	1 (4.5)	-
Comorbilidades, n (%)			
Enfermedad respiratoria	3 (9.7)	-	3 (33.3)
Depresión	6 (19.4)	2 (9.1)	4 (44.4)
Problemas musculoesqueléticos	3 (9.7)	1 (4.5)	2 (22.2)
Diabetes mellitus	4 (12.9)	4 (18.2)	-
Hipertensión arterial	6 (19.4)	5 (22.7)	1 (11.1)
Tabaco, n (%)			
Si	1 (3.3)	9 (41)	4 (44.4)
No	13 (41.9)	1 (4.5)	-
Ex-fumador	17 (54.8)	12 (54.5)	5 (55.6)
Alcohol, n (%)			
Si	5 (16.1)	3 (13.6)	2 (22.2)
No	26 (83.9)	19 (86.4)	7 (77.8)
Tratamiento previo a TPH, n (%)			
Quimioterapia	30 (96.8)	22 (100)	8 (88.9)
Radioterapia	2 (6.5)	2 (9.1)	-
Inmunoterapia	9 (29.0)	7 (31.8)	2 (22.2)
Tipo de TPH, n (%)			
Alogénico	19 (61.3)	10 (45.5)	9 (100)
Autólogo	12 (38.7)	12 (54.5)	-
Régimen Acondicionamiento, n (%)			
RIC	10 (32.3)	10 (45.5)	-
MAC	9 (29.0)	-	9 (100)
Autólogo	12 (38.7)	12 (54.5)	-
Mucositis Oral, n (%)			
Grado 0	8 (25.8)	8 (36.4)	-
Grado I	14 (45.2)	14 (63.6)	-

Grado II	-	-	-
Grado III	4 (12.9)	-	4 (44.4)
Grado IV	5 (16.1)	-	5 (55.6)
Mucositis Oral Severa (\geq Grado 3), n (%)			
Si	9 (29.0)	-	-
No	22 (71.0)	-	-

Nota. *Otros como Sarcoma Mieloide, ECOG= escala del estado funcional del Eastern Cooperative Oncology Group, RIC= acondicionamiento de intensidad reducida, MAC= acondicionamiento mieloablativo, TPH= trasplante de precursores hematopoyéticos, DE= desviación estándar.

Mucositis Oral

La incidencia de cualquier grado de mucositis oral fue de un 74.2%. Según el grado de mucositis oral, ocho participantes tuvieron mucositis oral grado 0 (25.8%), 14 (45.2%) mucositis oral grado I, cuatro (12.9%) mucositis oral grado III y cinco (16.1%) mucositis oral grado IV. El 29.0% (n=9) de los participantes desarrolló mucositis oral severa.

Los participantes del grupo MOS estuvieron más días hospitalizados (MD 3 días, IC 95% -8 a 2) y su alta hospitalaria post trasplante fue más tardío (MD 4 días, IC 95% -7 a 2) que el grupo NMOS. A su vez, los participantes del grupo MOS estuvieron más días con nutrición parenteral (MD 7 días, IC 95% -8 a -7) respecto al grupo NMOS (**Tabla 2**).

Tabla 2. Caracterización de variables relacionadas a la estadía hospitalaria de participantes con y sin mucositis oral severa (n=31)

Outcome	Total (n=31)	NMOS (n=22)	MOS (n=9)	Diferencia de medianas (IC 95%)
				Comparación entre grupos
Días con NPTC, mediana (RIC)	0 (0 a 5.5)	0 (0 a 0)	7 (7 a 8)	-7 (-8 a -7)
Días con analgésicos, mediana (RIC)	0 (0 a 2)	0 (0 a 0)	5 (4 a 7)	-
Días en UCI, mediana (RIC)	0 (0 a 0)	0 (0 a 0)	0 (0 a 0)	-
Días de hospitalización, mediana (RIC)	28 (23.5 a 31.5)	26.5 (20.5 a 30.8)	30 (28 a 32)	-3 (-8 a 2)
Días de trasplante al alta, mediana (RIC)	20 (15.5 a 23)	16.5 (14.3 a 22.8)	22 (20 a 23)	-4 (-7 a 2)

Nota. NPCT= Nutrición parenteral continua, UCI= Unidad de cuidados intensivos, TPH=trasplante de progenitores hematopoyéticos, RIC: rango intercuartil, DE= desviación estándar.

NMOS= pacientes sin mucositis oral severa; MOS= pacientes con mucositis oral severa. ~ Distribución no paramétrica, valores en mediana (rango intercuartil) y diferencia de medianas ajustado con test de Hodges-Lehmann

Función Física

Los participantes con MOS tuvieron mayor cambio funcional en la fuerza de las extremidades inferiores (sit-to-stand test) que aquellos NMOS (MD 1.5 repeticiones, IC95% 0.01 a 3.1). Para los outcomes de fuerza de agarre y capacidad aeróbica no se encontró que la diferencia de medias/medianas fuera significativa entre pacientes MOS y NMOS (**Tabla 3**).

Respecto a la comparación intragrupo, al alta hospitalaria post trasplante, los participantes tuvieron menor fuerza de agarre de mano izquierda (MD -2.3 KgF, IC 95% -4.1 a -0.5), peor rendimiento en el 30'SST (MD -1.0 repeticiones, IC 95%, -1.7 a -0.3) y

reducción del peso corporal (MD -5.2 kg, IC 95% -6.3 a -4.2) comparado a sus valores pre TPH (**Tabla 3**).

Tabla 3. Diferencia media pre-post trasplante y entre grupos con y sin mucositis oral severa respecto a los cambios (Δ) en la función física durante el periodo de hospitalización para trasplante de progenitores hematopoyéticos (n=31)

Test Funcionales	Total (n=31)	NMOS (n=22)	MOS (n=9)	Diferencia en las medias o medianas (IC 95%)	
				Comparación intragrupo	Comparación entre grupos
HGS derecho ingreso (kg/F)#	33.7 \pm 12.7	34.9 \pm 13.0	30.9 \pm 12.1	-	-
HGS derecho egreso (kg/F)#	32.2 \pm 11.8	33.7 \pm 12.5	28.6 \pm 9.6	-	-
Δ HGS derecho (kgF)#	-1.5 \pm 5.3	-1.2 \pm 5.7	-2.3 \pm 4.4	-1.5 (-3.5 a 0.4)	1.1 (-3.2 a 5.4)
HGS izquierda ingreso (kgF)#	30.7 \pm 11.3	31.7 \pm 12.1	28.2 \pm 9.4	-	-
HGS izquierda egreso (kgF)#	28.4 \pm 10.7	29.4 \pm 11.7	26 \pm 8.2	-	-
Δ HGS izquierdo (kgF)#	-2.3 \pm 4.8	-2.3 \pm 5.3	-2.2 \pm 3.9	-2.3 (-4.1 a -0.5)*	-0.1 (-4.1 a 3.9)
30'Sit and Stand test ingreso (rep)~	12.6 \pm 3.3	12.3 \pm 3.7	13.2 \pm 1.9	-	-
30'Sit and Stand test egreso (rep)~	11.6 \pm 3.3	11.8 \pm 3.8	11.1 \pm 1.1	-	-
Δ 30'Sit and Stand test (rep)~	-1 \pm 2.0	-0.5 \pm 2.0	-2.1 \pm 1.5	-1.0 (-1.7 a -0.3)*	1.5 (0.01 a 3.1)*
2MWT ingreso (steps)#	85.5 \pm 17.1	85.2 \pm 17.4	86.2 \pm 17.2	-	-
2MWT egreso (steps)#	81.7 \pm 21.5	82.8 \pm 21.2	78.9 \pm 23.2	-	-
Δ 2MWT (steps)	-3.8 \pm 15.4	-2.4 \pm 13.7	-7.3 \pm 19.4	-3.8 (-9.4 a 1.8)	4.9 (-7.5 a 17.5)
Peso al ingreso (kg)#	74.9 \pm 14.4	78.7 \pm 14.9	65.7 \pm 7.7	-	-
Peso al egreso (kg)#	69.7 \pm 13.3	73.4 \pm 13.5	60.6 \pm 7.7	-	-
Δ Peso (kg)~	-5.2 \pm 2.8	-5.3 \pm 3.2	-5.1 \pm 1.9	-5.2 (-6.3 a -4.2)*	-0.2 (-2.6 a 2.1)

Nota. Valores expresados como media \pm desviación estándar si distribuyeron normal o mediana (mínimo-máximo) si no distribuyeron normal; Δ = valores al egreso hospitalario menos los valores basales al ingreso hospitalario para acondicionamiento y trasplante de progenitores hematopoyéticos. NMOS= pacientes sin mucositis oral severa; MOS=pacientes con mucositis oral severa. HGS, Handgrip strenght. 2MWT, 2-minute walking test. # Distribución normal, valores representan media \pm desviación estándar y diferencia de medias. ~ Distribución no paramétrica, valores representan mediana (rango intercuartil) y diferencia de medianas ajustado con test de Hodges-Lehmann. *Valores significativos estadísticamente.

Síntomas Oncológicos

Respecto a los cambios en los síntomas pre y post trasplante, el grupo MOS tuvo más dolor, náusea y pérdida de apetito comparado con el grupo NMOS; sin embargo, fueron efectos triviales (**Tabla 4**).

Tabla 4. Diferencia media entre los grupos con y sin mucositis oral severa respecto a los cambios (Δ) en los síntomas durante el periodo de hospitalización para trasplante de progenitores hematopoyéticos (n=31)

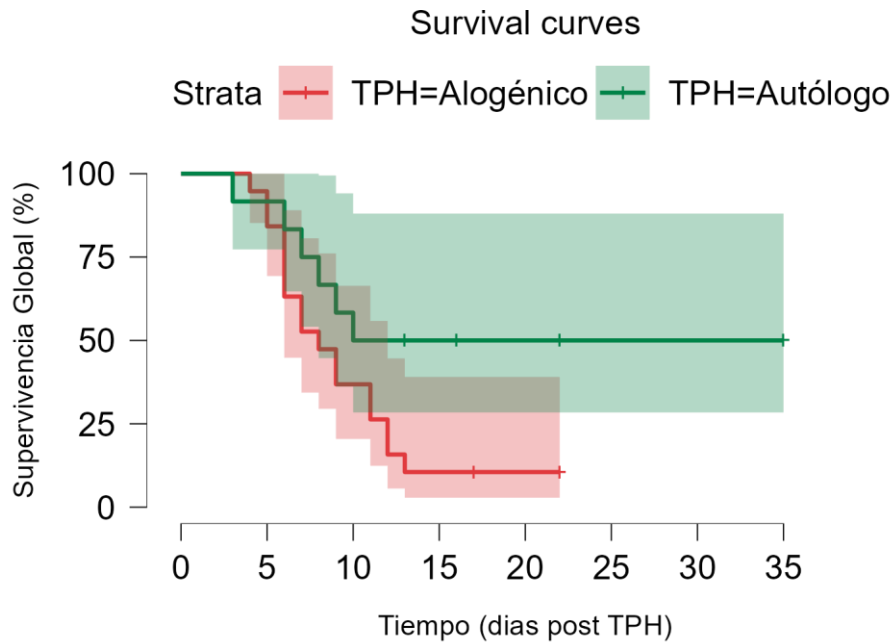
Escala ESAS	NMOS (n=22)	MOS (n=9)	Diferencia media o mediana (IC 95%)	
			Comparación intragrupo	Comparación entre grupos
Δ Dolor ~	0 (-1 a 0)	2 (0 a 2)	0.5 (-1.5 a 2)	-2 (-3 a < -0.001)
Δ Agotamiento~	0 (-0 a 1)	1 (0 a 3)	1 (-1 a 2)	-1 (-3 a 1)
Δ Somnolencia [#]	0.5 \pm 3.4	0.7 \pm 2.7	0.6 (-0.6 a 1.7)	-0.1 (-2.7 a 2.5)
Δ Nauseas~	0 (0 a 0)	0 (0 a 3)	-	< -0.001 (-3 a < 0.001)
Δ Perdida del apetito~	0.5 (0 a 5)	6 (4 a 7)	5 (3 a 6.5)	-3 (-6 a -1)
Δ Dificultad para respirar~	0 (0 a 0)	0 (0 a 0)	1 (-1 a 3)	< -0.001 (< -0.001 a <0.001)
Δ Desanimo~	0 (0 a 0)	1 (0 a 3)	1 (-1.5 a 3)	-1 (-3 a <0.001)
Δ Nervios/Ansiedad~	0 (-2 a 0)	0 (-1 a 0)	-0.5 (-2 a 1.5)	< -0.001 (-2 a 1)
Δ Dificultad para dormir [#]	-1.2 \pm 4.1	0.2 \pm 4.5	-0.8 (-2.4 a 0.8)	-1.4 (-4.9 a 2)
Δ Sensación de bienestar~	0 (-0.75 a 2)	2 (0 a 4)	0.5 (-1.5 a 2)	-2 (-4 a <0.001)

Nota. Valores expresados como media \pm desviación estándar si distribuyeron normal o mediana (rango intercuartil) si no distribuyeron normal. Δ = valores al egreso hospitalario menos los valores basales al ingreso hospitalario para acondicionamiento y trasplante de progenitores hematopoyéticos. ESAS, Escala de Valoración de Síntomas de Edmonton, NMOS= pacientes sin mucositis oral severa, MOS= pacientes con mucositis oral severa. # Distribución normal, valores en media \pm desviación estándar y diferencia de medias. ~ Distribución no paramétrica, valores en mediana (rango intercuartil) y diferencia de medianas ajustado con test de Hodges-Lehmann

Supervivencia Global

La mediana de supervivencia para el tiempo de ocurrencia de la mucositis oral fue para el día +8 (IC 95%, 6 a 12) post trasplante alogénico y día +10 (IC 95%, 8) post trasplante autólogo (**Figura 2.A**). La mediana de supervivencia en días para el tiempo de cese de la mucositis oral fue para el día +16 (IC 95%, 16 a 20) post trasplante alogénico y día +11 (IC 95%, 9) post trasplante autólogo (**Figura 2.B**).

(A)



(B)

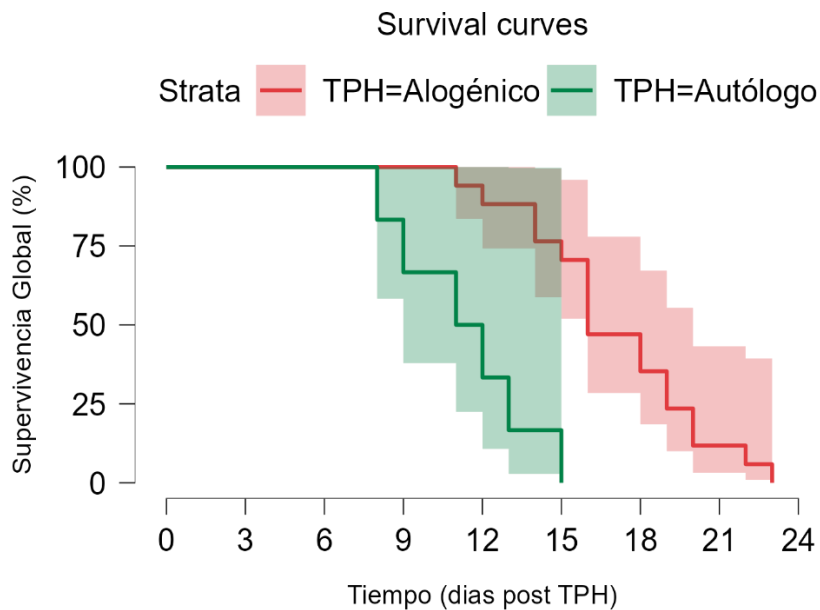


Figura 2.A Curva de Kaplan-Meier para la supervivencia global en relación con el tiempo de ocurrencia de la mucositis oral según el tipo de trasplante. ($\chi^2= 3.875$, $p=0.045$). **2.B.** Curva de Kaplan-Meier para la supervivencia global en relación con el tiempo de cese de la mucositis oral según el tipo de trasplante ($\chi^2 = 15.7$, $p<0.001$).

DISCUSION

A lo que se tiene conocimiento, este es el primer estudio prospectivo que compara los cambios en la función física y síntomas oncológicos entre pacientes adultos con y sin mucositis oral severa que son derivados a trasplante de progenitores hematopoyéticos por cáncer hematológico. Se encontró que aquellos participantes con mucositis oral severa presentaron menor número de repeticiones durante el 30 second-*sit-to-stand test*, mayor pérdida del apetito, náuseas y dolor al alta hospitalaria comparado con aquellos que no desarrollaron mucositis oral severa. Para las demás pruebas funcionales (fuerza de agarre, capacidad aeróbica y peso corporal), no hubo una diferencia significativa entre grupos. En el análisis intragrupo (pre-trasplante y egreso hospitalario post trasplante), para todos los participantes, se observó que hubo una reducción significativa en la fuerza de agarre, fuerza de extremidades inferiores y peso corporal.

La curva de supervivencia identificó que los participantes con trasplante alogénico desarrollaron mucositis oral antes que los participantes con trasplante autólogo, ubicándose en el día +8 (IC 95%, 6 a 12) post trasplante alogénico y día +10 (IC 95%, 8) post trasplante autólogo. A su vez, el término de la mucositis oral de los participantes con trasplante alogénico fue más tardío comparado con los participantes con trasplante autólogo, día +16 (IC 95%, 16 a 20) post trasplante alogénico y día +11 (IC 95%, 9) post trasplante autólogo. Este resultado respalda que los pacientes con trasplante de tipo alogénico desarrollan más mucositis oral severa (Grado ≥ 3 escala OMS), tienen una hospitalización más larga y peores resultados clínicos al alta hospitalaria, similar a otros estudios (31,32). La incidencia de mucositis oral severa y el tiempo de aparición de la

mucositis oral están en línea con investigaciones previas que reportan valores similares según el tipo de trasplante (14,33).

A nuestro conocimiento, este es el primer estudio que realiza un curva de supervivencia para estimar el tiempo de recuperación de la mucositis oral según el tipo de trasplante. Otra fortaleza de este estudio es el seguimiento de todos los participantes desde el día del trasplante hasta el alta médica, pudiendo evaluar diariamente el grado de mucositis oral, determinar la ocurrencia y cese de ésta debido a la naturaleza prospectiva de este estudio.

Una limitación de este estudio pudiera ser el tamaño de muestra, a la vez que se consideró un solo centro. Otra limitación fue la falta de valores de referencia y de diferencia mínima clínicamente relevante en población oncohematológica para las distintas pruebas funcionales. A su vez, las pruebas funcionales debieron ser adaptadas a la habitación del paciente limitando la realización de pruebas más estandarizadas, como la prueba de marcha de 6 minutos para determinar la capacidad funcional en pacientes oncológicos (34).

Fue identificado que los participantes con MOS realizaron menos repeticiones en el 30 *second-sit-to-stand test* que los participantes sin mucositis oral severa (MD 1.5 repeticiones, IC95% 0.01 a 3.1). Según los valores de diferencia mínima clínicamente relevante reportados para personas con osteoartritis de rodilla (35), esta diferencia no sería clínicamente relevante. Sin embargo, al no contar con valores de referencia específicos para la población oncohematológica, se entiende que esta menor fuerza de las extremidades inferiores podría ser clínicamente relevante, a la vez que el deterioro en la fuerza de las extremidades inferiores post trasplante podría estar asociado a mayor

riesgo de complicaciones y re-hospitalización. Se ha demostrado que la fuerza de extremidades inferiores pre-trasplante es un importante predictor de riesgo de caídas durante la hospitalización en pacientes que reciben trasplante alogénico (36).

Al alta hospitalaria post trasplante, hubo una reducción significativa en las distintas pruebas físicas. Es posible que la reducción no haya sido clínicamente relevante cuando se consideran los cambios mínimos establecidos en otras poblaciones (35,37,38), debido a que todos los participantes recibieron intervención kinésica diaria hasta 2 veces al día que incluyó ejercicios funcionales, bicicleta estática y estiramientos , lo cual resalta la importancia de mantener la terapia física durante el periodo de hospitalización (39).

Este estudio aporta a la práctica clínica del kinesiólogo y profesionales de hematología al identificar que los pacientes que desarrollan mucositis oral severa podrían tener una disminución en su funcionalidad, principalmente respecto a la fuerza de las extremidades inferiores, dolor, náuseas y pérdida del apetito cuando se van de alta después de un trasplante de progenitores hematopoyéticos. Por lo tanto, se recomienda que los profesionales de la salud que trabajen con pacientes con cáncer hematológico consideren el manejo de la mucositis oral, así como el entrenamiento de fuerza de las extremidades inferiores, a la vez que esta variable puede ser un importante predictor de riesgo de caída (36). Se propone que los pacientes que tuvieron mucositis oral severa presentan aún más necesidad de rehabilitación posterior a la hospitalización para trasplante comparado con aquellos que no lo tuvieron.

Para futuros estudios del área se recomienda realizar seguimientos posteriores al alta hospitalaria y con muestras más grandes para observar si esta reducción de la fuerza de las extremidades inferiores e intensidad de los síntomas se mantiene a largo plazo en

los pacientes que desarrollaron mucositis oral severa durante su hospitalización para trasplante de progenitores hematopoyéticos. Además, se sugiere que futuros estudios identifiquen la diferencia mínima clínicamente relevante para la población oncohematológica en las pruebas de función física, como la fuerza de agarre, prueba de marcha estacionaria de 2 minutos y 30 second-*sit-to-stand test*.

Take home message: Los pacientes que reciben trasplantes de progenitores hematopoyéticos y que desarrollan mucositis oral severa disminuyen la fuerza en sus extremidades inferiores, tienen más pérdida del apetito, dolor y náuseas cuando se van de alta respecto a los que no desarrollan mucositis oral severa.

¿Qué se sabe sobre el tema?

La mucositis oral (OM) afecta la calidad de vida, la nutrición y los resultados clínicos en pacientes que reciben trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH), disminuyendo su condición física y funcional.

¿Qué añade el estudio realizado a la literatura?

Este estudio muestra que los pacientes con mucositis oral severa durante el TPH tienen una mayor disminución en la fuerza de las extremidades inferiores y presentan más dolor, náuseas y pérdida del apetito post-trasplante en comparación con aquellos sin OM severa.

¿Cuáles son las implicaciones de los resultados obtenidos?

Los resultados sugieren la necesidad de considerar el manejo de la mucositis oral, así como el entrenamiento de fuerza de las extremidades inferiores. Se propone que los pacientes que tuvieron mucositis oral severa presentan aún más necesidad de rehabilitación posterior a la hospitalización para trasplante comparado con aquellos que no lo tuvieron.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

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. Sarmiento VA, Curi DSC, dos Santos TDD, de Rezende RP, Lins-Kusterer L, Leite-Ribeiro P. Oral Mucositis in Patients with Hematologic Malignancies Undergoing Chemotherapy. SN Compr Clin Med. 2021 Oct;3(10):2149–53.
3. Berger K, Schopohl D, Bollig A, Strobach D, Rieger C, Rublee D, et al. Burden of Oral Mucositis: A Systematic Review and Implications for Future Research. Vol. 41, Oncology Research and Treatment. S. Karger AG; 2018. p. 399–405.
4. Al-Ansari S, Zecha JAEM, Barasch A, de Lange J, Rozema FR, Raber-Durlacher JE. Oral Mucositis Induced By Anticancer Therapies. Vol. 2, Current Oral Health Reports. Springer Science and Business Media B.V.; 2015. p. 202–11.
5. Eglseer D, Seymann C, Lohrmann C, Hoedl M. Nutritional problems and their non-pharmacological treatment in adults undergoing haematopoietic stem cell transplantation—A systematic review. Eur J Cancer Care (Engl). 2020 Nov 1;29(6).
6. Staudenmaier T, Cenzer I, Crispin A, Ostermann H, Berger K. Burden of oral mucositis in stem cell transplant patients—the patients' perspective. Supportive Care in Cancer. 2018 May 1;26(5):1577–84.
7. Eduardo F de P, Bezinelli LM, Gobbi MF, Pereira AZ, Vogel C, Hamerschlak N, et al. Impact of Oral and Gastrointestinal Mucositis on Body Weight Alterations during Hematopoietic Stem Cell Transplantation. Nutr Cancer. 2018 Feb 17;70(2):241–8.
8. Al-Rudayni AHM, Gopinath D, Maharajan MK, Menon RK. Impact of oral mucositis on quality of life in patients undergoing oncological treatment: A

systematic review. Vol. 9, Translational Cancer Research. AME Publishing Company; 2020. p. 3126–34.

9. Sonis ST, Elting LS, Keefe D, Peterson DE, Schubert M, Hauer-Jensen M, et al. Perspectives on Cancer Therapy-Induced Mucosal Injury: Pathogenesis, Measurement, Epidemiology, and Consequences for Patients. Vol. 100, Cancer. John Wiley and Sons Inc.; 2004. p. 1995–2025.
10. Blijlevens N, Schwenkglenks M, Bacon P, D’Addio A, Einsele H, Maertens J, et al. Prospective oral mucositis audit: Oral mucositis in patients receiving high-dose melphalan or BEAM conditioning chemotherapy - European Blood and Marrow Transplantation Mucositis Advisory Group. *Journal of Clinical Oncology*. 2008;26(9):1519–25.
11. Wong SP, Tan SM, Lee CS, Law KB, Lim YAL, Rajasuriar R. Prospective longitudinal analysis of clinical and immunological risk factors associated with oral and gastrointestinal mucositis following autologous stem cell transplant in adults. *Supportive Care in Cancer*. 2023 Aug 1;31(8).
12. Chaudhry HM, Bruce AJ, Wolf RC, Litzow MR, Hogan WJ, Patnaik MS, et al. The Incidence and Severity of Oral Mucositis among Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation Patients: A Systematic Review. Vol. 22, *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. Elsevier Inc.; 2016. p. 605–16.
13. Nakagaki M, Kennedy GA, Gavin NC, Clavarino A, Whitfield K. The incidence of severe oral mucositis in patients undergoing different conditioning regimens in haematopoietic stem cell transplantation. *Supportive Care in Cancer*. 2022 Nov 1;30(11):9141–9.
14. Berger K, Staudenmaier T, Cenzer I, Crispin A, Strobach D, Ostermann H. Epidemiology, patient adherence, and costs of oral mucositis in routine care in stem cell transplantation. *Supportive Care in Cancer*. 2020 Jul 1;28(7):3113–23.
15. Ishikawa A, Otaka Y, Kamisako M, Suzuki T, Miyata C, Tsuji T, et al. Factors affecting lower limb muscle strength and cardiopulmonary fitness after allogeneic

hematopoietic stem cell transplantation. *Supportive Care in Cancer*. 2019 May 1;27(5):1793–800.

16. Morishita S, Kaida K, Yamauchi S, Sota K, Ishii S, Ikegame K, et al. Relationship between corticosteroid dose and declines in physical function among allogeneic hematopoietic stem cell transplantation patients. *Supportive Care in Cancer*. 2013 Aug;21(8):2161–9.
17. Morishita S, Kaida K, Yamauchi S, Wakasugi T, Ikegame K, Ogawa H, et al. Relationship of physical activity with physical function and health-related quality of life in patients having undergone allogeneic haematopoietic stem-cell transplantation. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2017 Jul 1;26(4).
18. Doney K, McMillen K, Buono L, Deeg HJ, Gooley T. Impact of Body Mass Index on Outcomes of Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Adults. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2019 Mar 1;25(3):613–20.
19. Graubard BI, Korn EL. Modelling the sampling design in the analysis of health surveys. *Stat Methods Med Res*. 1996;5:263–81.
20. World Health Organization. WHO Handbook For Reporting Results of Cancer Treatment. World Health Organization. 1979;48:1–46.
21. Mathiowetz V, Weber K, Volland G, Kashman N. Reliability and validity of grip and pinch strength evaluations. *Journal of Hand Surgery*. 1984;9(2):222–6.
22. Tribolet P, Kaegi-Braun N, Gressies C, Baumgartner A, Wagner KH, Stanga Z, et al. Handgrip Strength Values Depend on Tumor Entity and Predict 180-Day Mortality in Malnourished Cancer Patients. *Nutrients*. 2022 May 1;14(10).
23. Rikli RE, Jones CJ. Development and validation of a functional fitness test for community- residing older adults. *J Aging Phys Act*. 1999;7(2):129–61.

24. Quinn SE, Crandell CE, Blake ME, Bontrager AM, Dempsey AG, Lewis DJ, et al. The Correlative Strength of Objective Physical Assessment Against the ECOG Performance Status Assessment in Individuals Diagnosed With Cancer [Internet]. Vol. 100. 2020. Available from: <https://academic.oup.com/ptj>
25. Bohannon RW, Crouch RH. Two-Minute Step Test of Exercise Capacity: Systematic Review of Procedures, Performance, and Clinimetric Properties. Vol. 42, *Journal of Geriatric Physical Therapy*. Lippincott Williams and Wilkins; 2019. p. 105–12.
26. Bennell K, Dobson F, Hinman R. Measures of physical performance assessments: Self-Paced Walk Test (SPWT), Stair Climb Test (SCT), Six-Minute Walk Test (6MWT), Chair Stand Test (CST), Timed Up & Go (TUG), Sock Test, Lift and Carry Test (LCT), and Car Task. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011 Nov;63(SUPPL. 11).
27. Jones CJ, Rikli RE, Beam WC. A 30-s chair-stand test as a measure of lower body strength in community-residing older adults. *Res Q Exerc Sport*. 1999 Jun 1;70(2):113–9.
28. Chang VT, Hwang SS, Feuerman M. Validation of the Edmonton Symptom Assessment Scale. 2000.
29. Hannon B, Dyck M, Pope A, Swami N, Banerjee S, Mak E, et al. Modified edmonton symptom assessment system including constipation and sleep: Validation in outpatients with cancer. *J Pain Symptom Manage*. 2015 May 1;49(5):945–52.
30. Kishore J, Goel M, Khanna P. Understanding survival analysis: Kaplan-Meier estimate. *Int J Ayurveda Res*. 2010;1(4):274.
31. Shouval R, Kouniavski E, Fein J, Danylesko I, Shem-Tov N, Geva M, et al. Risk factors and implications of oral mucositis in recipients of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Eur J Haematol*. 2019 Oct 1;103(4):402–9.

32. Vera-Llonch M, Oster G, Ford CM, Lu J, Sonis S. Oral mucositis and outcomes of allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation in patients with hematologic malignancies. *Supportive Care in Cancer*. 2007 May;15(5):491–6.
33. Valeh M, Kargar M, Mansouri A, Kamranzadeh H, Gholami K, Heidari K, et al. Factors Affecting the Incidence and Severity of Oral Mucositis Following Hematopoietic Stem Cell Transplantation. Vol. 12, *International Journal of Hematology-Oncology and Stem Cell Research Original Article IJHOSCR*. 2018.
34. Bohannon RW, Crouch R. Minimal clinically important difference for change in 6-minute walk test distance of adults with pathology: a systematic review. Vol. 23, *Journal of Evaluation in Clinical Practice*. Blackwell Publishing Ltd; 2017. p. 377–81.
35. Wright AA, Cook CE, Baxter GD, Dockerty JD, Abbott JH. A comparison of 3 methodological approaches to defining major clinically important improvement of 4 performance measures in patients with hip osteoarthritis. *Journal of Orthopaedic and Sports Physical Therapy*. 2011;41(5):319–27.
36. Kondo S, Inoue T, Saito T, Kawamura Y, Katayama A, Nakamura M, et al. Allogeneic haematopoietic stem cell transplantation and patient falls: impact of lower extremity muscle strength. *BMJ Support Palliat Care*. 2022 May 9;bmjspcare-2022-003582.
37. Lang CE, Edwards DF, Birkenmeier RL, Dromerick AW. Estimating Minimal Clinically Important Differences of Upper-Extremity Measures Early After Stroke. *Arch Phys Med Rehabil*. 2008 Sep;89(9):1693–700.
38. Nogueira MA, Almeida TDN, Andrade GS, Ribeiro AS, Rêgo AS, Dias R da S, et al. Reliability and Accuracy of 2-Minute Step Test in Active and Sedentary Lean Adults. *J Manipulative Physiol Ther*. 2021 Feb 1;44(2):120–7.
39. Fioritto AP, Oliveira CC, Albuquerque VS, Almeida LB, Granger CL, Denehy L, et al. Individualized in-hospital exercise training program for people undergoing hematopoietic stem cell transplantation: a feasibility study. *Disabil Rehabil*. 2021;43(3):386–92.

ANEXO SUPLEMENTARIO

Anexo 1: Carta de Aprobacion Comité Ético Científico Clínica Dávila-Recoleta, Santiago-Chile.



Santiago 25 de agosto de 2023

Sr. Tomás López
Investigador Principal
Clínica Dávila
Presente.-

Ref: Aprobación Estudio

Estimad Sr. López

Por la presente, me es muy grato informarle que el Comité Ético Científico de Clínica Dávila, ha decidido **aprobar** la realización del Protocolo de Investigación:

Ref.:“Mucositis Oral Severa y Deterioro de la Función Física Pre y Post Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos en Adultos con Cáncer Hematológico: Estudio Longitudinal”

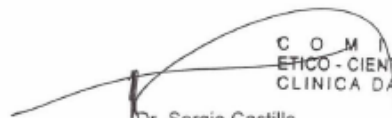
Debemos señalar a usted que, para la aprobación del mencionado Protocolo, el Comité tuvo en consideración que se da cumplimiento a los criterios enunciados en el Reglamento del Comité Ético Científico de Clínica Dávila

Nuestro Reglamento consigna como facultad privativa de la Dirección Médica institucional el poder, finalmente, autorizar el desarrollo del estudio en el establecimiento.

Es importante que Ud. tenga presente que esta carta de aprobación es copiada a la Dirección Médica y a el/la o los/as Jefe(s) de Servicio donde el Protocolo se desarrolla.

Conforme al Reglamento Interno del Comité Ético Científico de Clínica Dávila, a la fecha vigente en Gestión Documental, resulta obligatorio entregar un informe de seguimiento de investigación cada seis meses y al término de ésta.

Sin otro particular, le saluda atentamente,


C O M I T E
ETICO - CIENTIFICO
CLINICA DAVILA
Dr. Sergio Castillo
Presidente Comité Ético-Científico
Clínica Dávila

Anexo 2: Figura 1: Flujograma del estudio

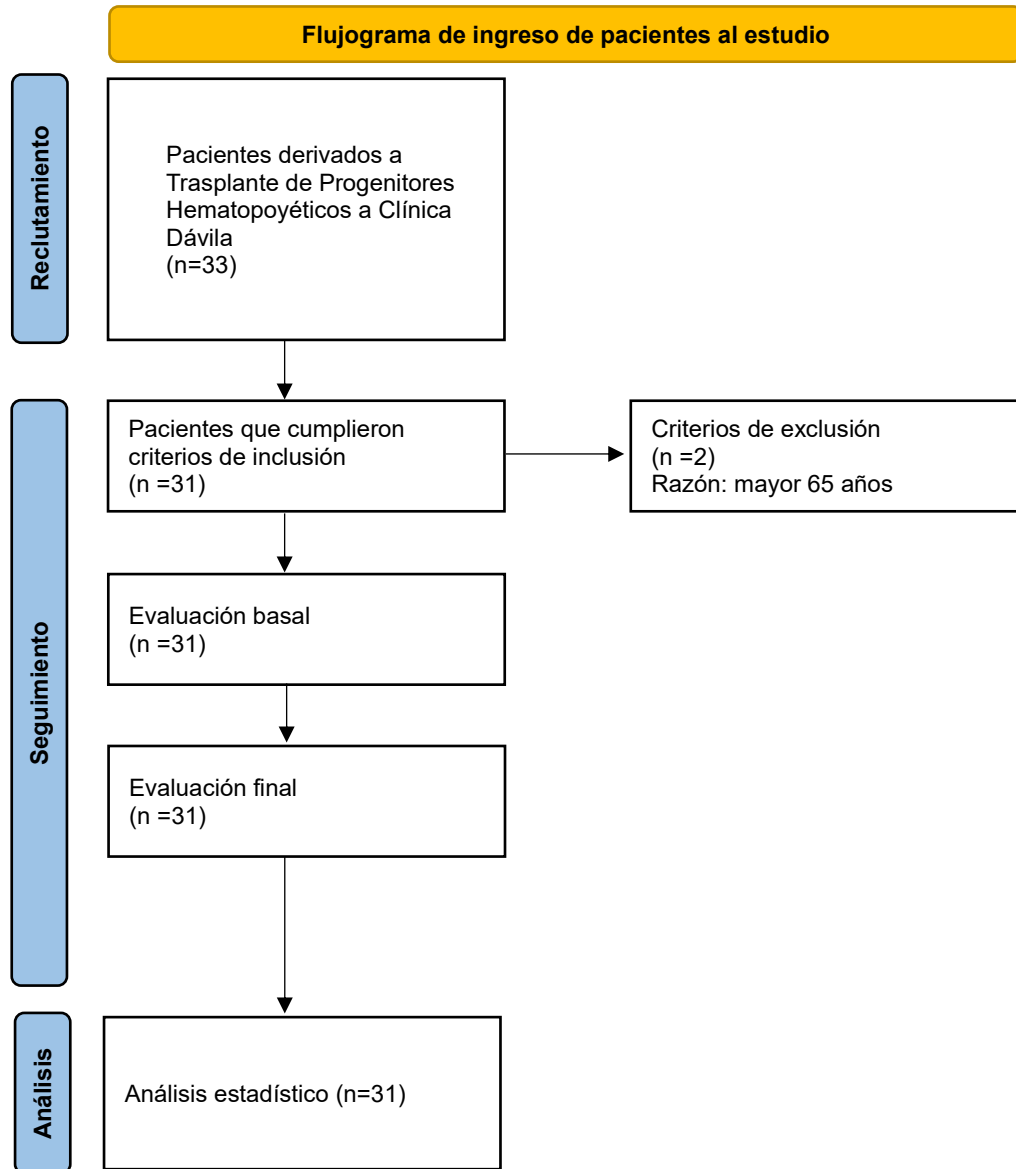


Figura 1. Flujograma de admisión al estudio.

Anexo 3: Checklist STROBE

	Item No	Recommendation
Title and abstract	1	(a) Indicate the study's design with a commonly used term in the title or the abstract (b) Provide in the abstract an informative and balanced summary of what was done and what was found
Introduction		
Background/rationale	2	Explain the scientific background and rationale for the investigation being reported
Objectives	3	State specific objectives, including any prespecified hypotheses
Methods		
Study design	4	Present key elements of study design early in the paper
Setting	5	Describe the setting, locations, and relevant dates, including periods of recruitment, exposure, follow-up, and data collection
Participants	6	(a) Give the eligibility criteria, and the sources and methods of selection of participants. Describe methods of follow-up (b) For matched studies, give matching criteria and number of exposed and unexposed
Variables	7	Clearly define all outcomes, exposures, predictors, potential confounders, and effect modifiers. Give diagnostic criteria, if applicable
Data sources/ measurement	8*	For each variable of interest, give sources of data and details of methods of assessment (measurement). Describe comparability of assessment methods if there is more than one group
Bias	9	Describe any efforts to address potential sources of bias

Study size	10	Explain how the study size was arrived at
Quantitative variables	11	Explain how quantitative variables were handled in the analyses. If applicable, describe which groupings were chosen and why
Statistical methods	12	<p>(a) Describe all statistical methods, including those used to control for confounding</p> <p>(b) Describe any methods used to examine subgroups and interactions</p> <p>(c) Explain how missing data were addressed</p> <p>(d) If applicable, explain how loss to follow-up was addressed</p> <p>(e) Describe any sensitivity analyses</p>
Results		
Participants	13*	<p>(a) Report numbers of individuals at each stage of study—eg numbers potentially eligible, examined for eligibility, confirmed eligible, included in the study, completing follow-up, and analysed</p> <p>(b) Give reasons for non-participation at each stage</p> <p>(c) Consider use of a flow diagram</p>
Descriptive data	14*	<p>(a) Give characteristics of study participants (eg demographic, clinical, social) and information on exposures and potential confounders</p> <p>(b) Indicate number of participants with missing data for each variable of interest</p> <p>(c) Summarise follow-up time (eg, average and total amount)</p>
Outcome data	15*	Report numbers of outcome events or summary measures over time
Main results	16	(a) Give unadjusted estimates and, if applicable, confounder-adjusted estimates and their precision (eg, 95% confidence interval). Make clear which confounders were adjusted for and why they were included

		(b) Report category boundaries when continuous variables were categorized
		(c) If relevant, consider translating estimates of relative risk into absolute risk for a meaningful time period
Other analyses	17	Report other analyses done—eg analyses of subgroups and interactions, and sensitivity analyses
Discussion		
Key results	18	Summarise key results with reference to study objectives
Limitations	19	Discuss limitations of the study, taking into account sources of potential bias or imprecision. Discuss both direction and magnitude of any potential bias
Interpretation	20	Give a cautious overall interpretation of results considering objectives, limitations, multiplicity of analyses, results from similar studies, and other relevant evidence
Generalisability	21	Discuss the generalisability (external validity) of the study results
Other information		
Funding	22	Give the source of funding and the role of the funders for the present study and, if applicable, for the original study on which the present article is based