

Hospital Infantil del Estado de Sonora.

**“El trasplante de progenitores hematopoyéticos
una necesidad en el tratamiento del cáncer
infantil en el Hospital Infantil del Estado de
Sonora”.**

TESIS.

Que para obtener el título en la:
Subespecialidad de Oncología Pediátrica.

Presenta.

Dr. Mario Alberto Ornelas Sánchez.

Hermosillo, Sonora.

Enero. 2008.



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Universidad Nacional Autónoma de México.

**Facultad de Medicina.
División de Estudios de Postgrado.**

Hospital Infantil del Estado de Sonora.



**“El trasplante de progenitores hematopoyéticos
una necesidad en el tratamiento del cáncer
infantil en el Hospital Infantil del Estado de
Sonora”.**

Tesis.

Que para obtener el título de subespecialidad en oncología
pediátrica presenta:

Dr. Mario Alberto Ornelas Sánchez.

Dr. Luis Gonzalez Ramos.
Jefe de División de Enseñanza e
Investigación. HIES.

Dr. Víctor Manuel Cervantes.
Director del HIES.

Dr. Gilberto Covarrubias Espinoza.
Asesor de Tesis.

Dr. Homero Rendón García.
Asesor de Tesis.

Índice.

Índice.....	
Resumen.....	
Introducción.....	
El cáncer como causa de mortalidad pediátrica en México.	
definido.	
Mortalidad en menores de 1 año.....	
Mortalidad en niños de uno a cuatro años de edad.	
Mortalidad en niños de cinco a catorce años de edad.	
Impacto en la salud.....	
Perspectiva.....	
Trasplante de progenitores hematopoyéticos.....	
Definición e Historia.....	
TPH en México.....	
Indicaciones generales del TPH.....	
Conceptos de TPH pediátrico en distintas patologías	
TPH en el contexto de Leucemia Aguda Linfoblástica (LAL). .	
definido.	
TPH en el contexto de Leucemia Aguda Mieloblástica (LAM).	
TPH en el contexto de Leucemias Crónicas.....	
TPH en el contexto de Sarcomas de Partes Blandas	
TPH en el contexto de Neuroblastoma.....	
TPH en el contexto de Linfoma de Hodgkin (LH).	
TPH en el contexto de Linfoma No Hodgkin (LNH).	
TPH en el contexto de Tumor Wilms.....	
Tipos de trasplante de Células progenitoras hematopoyéticas. .	
definido.	
Trasplante Alogénico.....	
Trasplante Isogénico o Singénico.....	
Trasplante Autólogo.....	
Fuentes de células progenitoras hematopoyéticas.....	
Médula ósea.....	
Sangre periférica.....	
Cordón umbilical.....	
Pasos para realizar un trasplante.....	
Selección del donador.....	
Estudios necesarios pretrasplante de la pareja donante-receptor.	
Obtención de las células madre.....	
Condicionamiento.....	
Ejecución del trasplante.....	
Cuidados y vigilancia post-trasplante.....	
Reconstitución de la inmunidad celular.....	
Reconstitución de la inmunidad humoral.....	
Complicaciones.....	
Complicaciones agudas.....	
Infecciones.....	
Enfermedad Injerto contra huésped (EICH) – Injerto contra leucemia (EICL).	
Toxicidad antes del TPH.....	
Toxicidad asociada al TPH.....	

De vuelta a casa.	
Pregunta de investigación.	
Objetivo General.	
Objetivos particulares.	
Justificación.	
Material y Métodos.	
Criterios de inclusión.	
Criterios de exclusión.	
Resultados.	
Casos nuevos.	
Pacientes candidatos a TPH.	
A continuación se describe en forma breve las características generales de cada una de las neoplasias que se registraron en este trabajo.	
Leucemia Aguda Linfoblástica.	
Leucemia Aguda Mieloblástica.	
Leucemia Crónica Mieloide.	
Neuroblastoma.	
Linfomas de Hodgkin.	
Linfoma No-Hodgkin.	
Sarcoma de Ewing.	
Mortalidad de casos con criterio para trasplante. ...	
Conclusiones.	
Bibliografía.	

Resumen.

Introducción. Hace 50 años la mortalidad en oncología pediátrica era prácticamente del 100% y en el mejor de los casos del 80%. Pero gracias a los avances en técnicas quirúrgicas, el énfasis en la sospecha temprana y el diagnóstico precoz, así como el desarrollo de nuevos y mejores esquemas antineoplásicos, hoy se puede ofrecer una probabilidad de curación de alrededor del 75% en el cáncer pediátrico.

Sin embargo, dentro de la oncología pediátrica existe un subgrupo de enfermedades llamadas de "muy alto riesgo" en las cuales se logra sobrevida prolongada en alrededor del 20%-40% de los casos pero sólo después de someterlos a trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH).

En nuestro hospital no contamos con dicho recurso, por lo que este subgrupo de pacientes es manejado exclusivamente con quimioterapia intensa, cirugía y radioterapia. Es la intención del presente trabajo el analizar dicha experiencia.

Material y métodos. Se realizó un estudio transversal retrospectivo, de los pacientes atendidos en el servicio de oncología pediátrica del Hospital Infantil del Estado de Sonora en el período comprendido del 01 de enero de 1996 al 01 de enero del 2008. Se incluyó a todos los pacientes y se analizó por separado a los que fueron candidatos a TPH, es decir, quienes presentaron alguno de los siguientes diagnósticos: leucemia aguda linfoblástica en menores de un año, leucemia aguda linfoblástica refractaria, leucemia aguda linfoblástica en recaída temprana, leucemia aguda linfoblástica en segunda o mayor recaída; leucemia aguda mieloblástica de novo en todas sus variedades excepto promielocítica, leucemia aguda mieloblástica promielocítica en recaída; leucemia crónica mieloide; linfoma de Hodgkin en recaída; linfoma no-hodgkin en recaída y tumores sólidos refractarios, metastáticos al diagnóstico o en recaída a cualquier sitio.

Resultados. En el período estudiado se atendieron 402 casos nuevos. 58 de ellos, que corresponden al 14.4% de toda esa población, fueron candidatos a TPH en algún momento de su evolución. Los diagnósticos de éstos son los siguientes: leucemia aguda linfoblástica: 23 pacientes, leucemia aguda mieloblástica: 12 pacientes, leucemias crónicas: 2 pacientes, linfoma de Hodgkin: 5 pacientes, sarcomas de partes blandas y linfoma no-hodgkin: 4 pacientes cada uno, neuroblastoma: 3 pacientes, tumores de sistema nervioso central: 2 pacientes, osteosarcoma, sarcoma de Ewing y retinoblastoma: 1 paciente cada uno.

En los 402 pacientes de la población total se logró una sobrevida prolongada libre de enfermedad (que equivale a curación) en 240 de ellos, que corresponde al 60% de la población, y una mortalidad global del 40% (los 162 casos restantes).

Los hallazgos obtenidos en la muestra de 58 de pacientes candidatos a TPH fueron mortalidad del 84.4% (49 pacientes), el 13.8% (8 pacientes) vivos en remisión y 1 paciente (1.7%) vivo en actividad al momento de ésta redacción.

Conclusiones. Los pacientes candidatos a TPH que fueron manejados exclusivamente con quimioterapia de rescate, radioterapia y cirugía tuvieron una mortalidad alta. En el Hospital Infantil del Estado de Sonora este subgrupo de pacientes es responsable únicamente del 14% de los ingresos, pero del 30% de la mortalidad global y del 3% de los pacientes curados.

Para ofrecer una posibilidad real de curación a este grupo de pacientes es imperativo someterlos a TPH, por lo que es necesario contar con un centro de referencia cercano con éste recurso o desarrollar dicho programa en nuestro medio.

Introducción.

La oncología pediátrica es un arte y una ciencia dinámica. Nuestros conceptos biológicos, moleculares y terapéuticos de estas enfermedades se ven enriquecidos y al mismo tiempo amenazados a diario por los avances en el campo de la especialidad.

Estos avances, durante los últimos 20 años, en un panorama mundial y particularmente en México han afectado a todas las facetas de la oncología pediátrica, no solo a nivel médico, sino logrando una evolución real en el aspecto social, epidemiológico y tal vez más importante: cultural de nuestra realidad. Es indudable que la importancia de la oncología pediátrica como rama de la pediatría es cada vez mayor. Algunas de las situaciones en el panorama socio-demográfico que han contribuido a esto y a su vez se derivan de esto son:

El cáncer como causa de mortalidad pediátrica en México.

Está bien documentado que en nuestro país el cáncer ha desplazado a los padecimientos infecciosos como principal patología causante de muerte en la edad pediátrica, de tal manera que debe de ser abordado como un problema de salud pública.

Los estudios epidemiológicos que abarcan el período de 1971 a 2000 muestran que la mortalidad pediátrica por causas infecciosas disminuyó en un 90%, mientras que en el mismo período de tiempo la mortalidad pediátrica por cáncer se incrementó de manera alarmante entre un 28 y 56.4%. *(12, 14, 15)*

Mortalidad en menores de 1 año.

Al analizar estas tendencias en los diferentes subgrupos etarios encontramos que en los menores de 1 año de edad (la llamada “mortalidad infantil”) en ese mismo período de tiempo 9 de las 10 principales causas de mortalidad disminuyeron en forma importante. La disminución más relevante fue para las causas infecciosas (disminuyeron en promedio 95%), también disminuyeron las causas perinatales y los accidentes. (12, 14, 15)

En cambio en el mismo período de tiempo las anomalías congénitas aumentaron 120% y la frecuencia de los tumores malignos aumentó en 28%, ya que en 1971 el cáncer no aparecía dentro de las diez primeras causas de mortalidad y para el año 2000 ocupó el 10º lugar. (12, 14, 15)

Mortalidad en niños de uno a cuatro años de edad.

En este grupo de edad se ha encontrado la mayor disminución de la mortalidad. De la misma manera que se observó en los menores de un año, las diez primeras causas de mortalidad disminuyeron. Y también aquí destaca la tendencia de las causas infecciosas. (12, 14, 15)

Por el contrario, las anomalías congénitas y tumores malignos aumentaron, éstos últimos en 56.4%. Es notable que hacia 1971 el cáncer en este grupo etario no estuviera dentro de las diez primeras causas de muerte y para el año 2000 ocupara el quinto lugar. (12, 14, 15)

Mortalidad en niños de cinco a catorce años de edad.

En forma general, en este grupo también disminuyó la mortalidad; pero fue el grupo que menor disminución presentó. Específicamente, nueve de las diez primeras causas de muerte en 1971 disminuyeron para el 2000, y al igual que

para las edades anteriores, las causas que más disminuyeron fueron las infecciosas. (12, 14, 15)

Únicamente incrementó la mortalidad por tumores malignos en un 54.3%, lo cual es una tendencia significativa y actualmente llega a ocupar el segundo lugar dentro de las causas de mortalidad en este subgrupo de población. (12, 14, 15)

En este apartado es importante aclarar que la primer causa de mortalidad la ocupan los accidentes, de tal manera que resulta que el cáncer es la enfermedad que ocasiona más muertes en este grupo de edad. (12, 14, 15)

Impacto en la salud.

Es decir que hemos presenciado un fenómeno de cambio en nuestra epidemiología, que en cuanto a causas de mortalidad pediátrica semeja a la del primer mundo. Claro, con la diferencia que en todos los grupos y en todas las causas las tasas de mortalidad son mayores para los niños mexicanos que para los niños de países industrializados. (7, 12, 15)

Dentro de éste contexto resulta interesante analizar la causa de este cambio epidemiológico y observar que, entre otras cosas, se debe al esfuerzo de los diferentes gobiernos federales en desarrollar campañas efectivas de inmunización a nivel nacional, programas de hidratación oral para el tratamiento de las gastroenteritis, diagnóstico y tratamiento temprano en las neumonías de la población preescolar, así como la referencia y atención oportunas del recién nacido de alto riesgo a centros hospitalarios. (12)

Todas estas acciones han logrado disminuir drásticamente la mortalidad por enfermedades infecciosas, y así los padecimientos oncológicos han tomado este lugar. (12)

Tomando nota de este giro epidemiológico, y sabiendo de antemano que el futuro de éstos niños radica en ofrecerles un tratamiento integral y al mismo tiempo sabiendo lo difícil que es tratar enfermedades para las que no hay programas específicos establecidos, las instituciones de salud han aplicado diversas estrategias que, en un enfoque global, vienen a ser los primeros pasos para una solución integral a este problema. Algunas de estas acciones las analizamos a continuación. *(12, 13)*

El programa de gastos catastróficos del seguro popular.

En México no hay estudios económicos respecto a oncología pediátrica, sin embargo, en el país vecino de Estados Unidos de Norteamérica se estima que la atención de cada niño con cáncer tiene un costo promedio aproximado de 180 mil dólares anuales. Si trasladamos esta cifra y nos situamos en nuestro contexto económico, resulta obvia la necesidad del programa de gastos catastróficos del seguro popular, capaz de solventar este gasto.

Polémico, imperfecto y politizado por naturaleza, el programa tiene muchas ventajas, que empiezan por eliminar el obstáculo económico y garantizan la consulta de especialista, exámenes de laboratorio y gabinete y un tratamiento médico integral de manera gratuita. Estos gastos anteriormente debían ser solventados por la familia del paciente o por organizaciones altruistas, cosa que era posible en los menos de los casos y que muchas veces culminaba en tratamientos incompletos o en abandono terapéutico.

De la cobertura gratuita-integral se derivan varias situaciones:

- Primero, se liberan los recursos económicos de asociaciones de ayuda al paciente oncológico, de tal manera que ahora se utilizarán para apoyar otro tipo de situaciones (como transporte, alojamiento y

alimentación del paciente y sus familiares), y contribuyen así a un mejor apego al tratamiento.

- Segundo, al centralizar los recursos económicos se crea una necesidad de estandarizar el tratamiento, de tal manera que se garantiza un enfoque protocolizado, supervisado y coordinado en el ámbito nacional, lo que sin duda va a influir positivamente en la sobrevida y curación de los pacientes.
- Una tercer consecuencia de esto, aunque probablemente sea a largo plazo es que conforme aumenten los índices de curación será obvia la necesidad de desarrollar centros regionales de TPH para manejo y seguimiento de aquellos pacientes que lo requieran.

Mayor formación de recursos humanos en la especialidad.

Es un reflejo de la toma de conciencia de lo necesidad de contar con un mayor número de recursos humanos. Al respecto, en los últimos años se han autorizado dos nuevas sedes dependientes de la Universidad Nacional Autónoma de México, una de las cuales ya está funcionando. Y prácticamente se ha duplicado el número de plazas para residentes en formación. Obviamente, la finalidad es lograr una adecuada oferta de personal especializado, capacitado y avalado en el manejo del paciente oncológico pediátrico.

Perspectiva.

Actualmente en el primer mundo se habla de un 75%-80% de posibilidad de curación del cáncer pediátrico. Esta cifra se ve modificada por tres factores: La enfermedad en sí (es decir su comportamiento biológico en cuanto a agresividad, capacidad de invasión y sensibilidad al tratamiento; únicos para

cada tipo de tumor), el estadio del cáncer al momento del diagnóstico (que determinará la agresividad y toxicidades del tratamiento, y el estado de salud del paciente (malnutrición, cardiopatías y otras situaciones que obliguen a modificar el tratamiento).

Los pacientes que se presentan en estadios tempranos tienen altas posibilidades de curación, pero esto no es cierto para quienes se detectan en etapas avanzadas, o quienes presenten recaídas o tumores refractarios. En ellos realmente no es factible hablar de curación únicamente con radioterapia, cirugía y esquemas intensivos de quimioterapia.

En estos tipos de cáncer es necesario desarrollar nuevas estrategias terapéuticas. Una de ellas es el trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH). Motivo de este trabajo.

Trasplante de progenitores hematopoyéticos.

Definición e Historia.

Las células hematopoyéticas con capacidad para autorreplicarse y además diferenciarse se han designado de diferentes formas: "células madre", "células progenitoras", "células tallo", "hemocitoblastos" o bien, lo que parece más correcto "células hematopoyéticas totipotenciales". Estas células tienen características especiales y predominan en la médula ósea, donde encuentran un microambiente ideal para su resguardo y reproducción-diferenciación. (19, 25, 32)

El TPH consiste en la infusión de precursores hematopoyéticos a un paciente que ha sido previamente condicionado para recibir dicho injerto. Su finalidad es restaurar a las células madre, es decir, implantar un sistema hematopoyético sano en substitución de uno enfermo. Enfermo por infiltración neoplásica, defecto congénito o por haber sido destruido de manera terapéutica con dosis altas de quimioterapia. (1, 11, 19, 25, 32)

Las investigaciones y los avances en TPH fueron iniciados por E. Donnall Thomas, a quien en 1990 se otorgó el premio Nobel en fisiología y medicina por su trabajo. El primer médico que realizó un TPH exitoso fue Robert A. Good, quien en 1968 logró curar a dos niños afectados de inmunodeficiencia combinada grave y a un niño portador del síndrome de Wiskott-Aldrich. Alrededor de los años setenta se lograron rescatar a los primeros pacientes de leucemia aguda en recaída. En 1975, un artículo de revisión describió los resultados exitosos de TPH en 37 pacientes con anemia aplásica y 73 con leucemia, todos realizados en el centro con más experiencia mundial en

Seattle, Estados Unidos. Es notable mencionar que el éxito se debió, en gran parte, al estudio del sistema de histocompatibilidad de la pareja donador-receptor y al énfasis en que éstos fueran idénticos. (11, 19, 25)

Actualmente se estima que el número de TPH realizados en todo el mundo ronda los 50,000 por año, con una tasa anual de crecimiento de 10-15%. (16, 19)

TPH en México.

En México, la historia de los TPH puede dividirse en dos etapas. La primera etapa corre a partir de 1980, cuando se documentó el primer TPH en México, un verdadero trasplante de médula ósea, que hicieron el Dr. Ricardo Sosa y sus colaboradores, en el Instituto Nacional de la Nutrición en la ciudad de México. El Dr. Sosa acababa de llegar de su entrenamiento en TPH en Seattle, con el Dr. E. Donnall Thomas. Después de este trasplante, se hicieron algunos otros aislados en el Centro Médico Nacional, en el Hospital Universitario Monterrey, en el propio Instituto Nacional de la Nutrición y en otros sitios, con resultados pobres. Y esto ocasionó que en varias instituciones médicas del país se suspendieran de manera transitoria los programas de TPH, mientras que en los Estados Unidos de Norteamérica y en otros países desarrollados, la actividad de los programas crecía de manera exponencial, en México la práctica de los TPH fue casi anecdótica hasta antes de 1995. (17, 25)

La segunda etapa se inició a partir de 1995, con la llegada de algunos médicos entrenados en la práctica de los TPH, lo que reactivó algunos de los programas de TPH en el país e inició otros. Otra causa por la que se reactivaron en algunas instituciones y se iniciaron en otras fue la evolución en los conocimientos de ésta área: Se comenzaron a utilizar células progenitoras de

sangre periférica en vez de médula ósea, se simplificaron los métodos para llevar a cabo los trasplantes y se inició la práctica de los alotrasplantes con esquemas de acondicionamiento no mieloablativo. (17, 25)

Como resultado del crecimiento de la actividad de los TPH en el país, se han comenzado a registrar algunos de los trasplantes hechos en México en registros internacionales como el IBMTR/ABMTR (International Bone Marrow Transplantation Registry/Autologous Bone Marrow Transplantation Registry). Para enero del 2004, había siete instituciones mexicanas registradas ahí. Sin embargo no existe hasta la fecha información precisa sobre cuántos TPH se realizan en México. (17, 25)

Indicaciones generales del TPH.

Las indicaciones para TPH están constantemente siendo redefinidas. Sin embargo para fines prácticos consideremos que el TPH está indicado básicamente en 2 situaciones.

1. Enfermedades que afectan la médula ósea y que son curables substituyendo esa médula ósea enferma por una sana. (1)

-Enfermedades neoplásicas.

-Leucemia aguda linfoblástica, Leucemia aguda mieloblástica, Leucemias crónicas.

-Enfermedades congénitas.

-Alteraciones de la hematopoyesis (Anemia de Fanconi, Disqueratosis congénita, Enfermedad de Blackfan-Diamond, Talasemias mayores, Anemia drepanocítica, Trombastenia de Glazman, Amegacariocitosis congénita, Agranulocitosis de Kostmann, Deficiencia de proteína de

adhesión, Enfermedad de Chediak-Higashi, Osteopetrosis).

-Deficiencias de la inmunidad específica (Síndrome de inmunodeficiencia severa combinada, Síndrome de Omenn, Déficit de purina nucleótido fosforilasa, déficit de expresión de HLA clase I y/o clase II, Síndrome de Wiskott-Aldrich).

-Errores congénitos del metabolismo (Enfermedad de Hurler, Enfermedad de Hunter, Enfermedad de Sanfilippo, Enfermedad de Maroteaux-Lamy, Enfermedad de Gaucher, Leucodistrofia metacromática, Adrenoleucodistrofia ligada a X, Leucodistrofia de células globoides, Gangliosidosis, Síndrome de Lesch-Nyhan).

-Síndromes mielodisplásicos y mieloproliferativos.

2. Enfermedades Neoplásicas sólidas que requieren un régimen intensivo de quimioterapia cuya toxicidad medular es el factor limitante. ⁽¹⁾

También existe un grupo de enfermedades en las que se está investigando el posible beneficio de un TPH en cualquier modalidad, como son: Mieloma múltiple, esclerosis sistémica, cáncer de mama, cáncer de ovario, carcinoma renal, amiloidosis, artritis crónica juvenil, etc. ⁽³²⁾

Brevemente, para lograr este fin es necesario eliminar a la médula enferma mediante un tratamiento denominado de condicionamiento y hacer aceptables por parte del receptor a las células progenitoras infundidas. En el caso de los trasplantes alogénicos se hace necesario controlar la reacción de rechazo por

parte del sistema inmunológico del receptor.

Conceptos de TPH pediátrico en distintas patologías

TPH en el contexto de Leucemia Aguda Linfoblástica (LAL).

Generalidades.

La Leucemia Aguda Linfoblástica es una neoplasia hematológica que se caracteriza por la proliferación incontrolada y desordenada de células mutadas linfoides biológicamente inmaduras que surgen de la médula ósea. Se desconoce la base molecular de la transformación leucémica, pero se piensa que en muchos casos una sola célula hematopoyética pluripotencial con capacidad de autorrenovación indefinida sufre una transformación maligna por una perturbación de los genes reguladores de la proliferación y diferenciación. Y esta mutación ocurre ya sea de manera espontánea o inducida por agentes externos (radioactivos, químicos o infecciosos) y dará origen a una clona de precursores inmaduros que han perdido su capacidad para diferenciarse en respuesta a estímulos fisiológicos normales y que poco a poco se vuelven la célula predominante en la médula ósea obstruyendo la función normal de la misma. (7, 8, 9)

Luego entonces, ésta proliferación desordenada puede extenderse a la presencia de células inmaduras (blastos) en sangre, ganglios linfáticos, bazo, hígado, sistema nervioso central, testículos y otros órganos; además de causar un bloqueo en el desarrollo normal de linfocitos, eritrocitos y megacariocitos; lo que justifica sus manifestaciones clínicas. (7, 8, 9)

Las leucemias, como grupo, constituyen la neoplasia más común de la niñez, responsables del 25% al 40% de todos los casos nuevos de cáncer, de los cuales aproximadamente el 80% corresponde a leucemia aguda linfoblástica y el 20% restante a leucemia aguda mieloblástica. La mayor incidencia de LAL

ocurre entre los 2 y los 5 años (hasta en el 40% de los casos) y tiene una predilección por el sexo masculino. (7, 8, 9)

Manifestaciones clínicas.

Las manifestaciones clínicas de LAL son muy variables y dependen de la edad del paciente, del ritmo de crecimiento de las células leucémicas, del grado de infiltración de la médula ósea y de la extensión extramedular. Los signos y síntomas más comunes se deben a la anemia, trombocitopenia, neutropenia e infiltración leucémica. Son muy frecuentes la palidez, fatiga, dolores óseos y artralgias, petequias, púrpura, infiltraciones (hepatomegalia y esplenomegalia, que ocurren en 75% de los pacientes), sangrado y fiebre. (7, 8, 9)

Laboratorio y gabinete.

Los hallazgos de laboratorio y gabinete reflejan el grado de infiltración de la médula y se correlacionan de manera lógica con los hallazgos clínicos. Leucocitosis mayor a 10,000mm³ ocurre en casi el 50% de los casos, aproximadamente en el 20% la cuenta leucocitaria inicial es mayor a 50,000mm³. Otro hallazgo común de la fórmula blanca es neutropenia. (9)

La anemia (menor a 10gdl.) ocurre en aproximadamente el 80% de los pacientes al momento del diagnóstico, y en la mitad de las veces es una anemia severa. Por lo general es normocítica, normocrómica y la cuenta de reticulocitos es baja. (9)

En cuanto a las plaquetas, hay trombocitopenia menor a 100,000mm³ en casi el 75% de los pacientes. Sin embargo, trombocitopenia como alteración aislada es extremadamente rara. (9)

Tratamiento y papel del TPH.

La leucemia aguda linfoblástica, desde su descripción inicial, y durante mucho tiempo después fue un diagnóstico sinónimo de muerte, con una evolución invariablemente fatal. Esto comenzó a mejorar cuando se introdujo la quimioterapia, se integraron grandes grupos cooperativos y se protocolizó el tratamiento.

Sin lugar a dudas la primer y mayor aportación de este enfoque ha sido la terapia dirigida al riesgo, que consiste en identificar a los pacientes que por situaciones propias o de su enfermedad (es decir factores de riesgo), necesitan un tratamiento más agresivo para ser curados.

Hoy en día, alrededor del 75% de los casos pediátricos de LAL que son tratados con esquemas de quimioterapia intensiva, combinada y secuencial logran ser curados. En la unidad de oncología del Hospital Infantil del Estado de Sonora utilizando exclusivamente quimioterapia bajo esquemas nacionales se logra sobrevida prolongada en el 78% de los pacientes de “bajo riesgo” y el 68% de los de “alto riesgo”. *(1, 8, 9)*

Por lo que el TPH, como modalidad terapéutica de mayor agresividad, en este contexto está reservado para aquellos pacientes que fracasen o que sea probable fracasen a la quimioterapia de primera línea. *(1, 8, 9)*

En este selecto grupo de casos de LAL (llamados “de muy alto riesgo”) al comparar TPH contra quimioterapia intensiva se ha demostrado una mejoría en la sobrevida global (SG) y la sobrevida libre de enfermedad (SLE) hacia el grupo de TPH. Por lo tanto las leucemias pediátricas de muy alto riesgo son candidatos a TPH al lograr la remisión completa. Y dentro de esta clasificación se encuentran aquellos casos de LAL Ph+ (cromosoma Filadelfia positivo), LAL

de lineaje mixto, LAL congénita, LAL con hipodiploidía, LAL refractaria, LAL en segunda o tercer recaída, LAL con enfermedad mínima residual positiva y algunos casos de LAL en primer recaída. (1, 9)

Definir este último grupo (LAL en primer recaída) presenta ciertas dificultades ya que algunos reportes han mencionado que los pacientes en recaída temprana pueden ser tratados con quimioterapia de segunda línea con sobrevividas a largo plazo entre 40% y 50%, es decir, similar a la reportada con TPH. En la toma de ésta decisión influyen varios factores incluyendo los medicamentos y tipo de esquema utilizados de primera línea, el lineaje celular, duración de primer remisión (mayor o menor de 18 meses) y sitio de recaída (médula ósea, testículo, sistema nervioso central, o cualquier combinación). El TPH ha demostrado ser mejor opción que la quimioterapia intensiva en recaídas tempranas durante el tratamiento (antes de los 18 meses de remisión), recaídas de leucemias de lineaje T y recaídas a sitios mixtos. Por otro lado hay estudios que sugieren que aquellos pacientes que recaen durante el tratamiento pero después de los 18 meses de remisión completa pueden ser manejados exclusivamente con quimioterapia intensiva. La situación en que la mayoría de los estudios han encontrado resultados similares entre quimioterapia intensiva y TPH es la recaída aislada después de 18 meses de tratamiento con quimioterapia de primera línea. En estos casos no se ha evidenciado superioridad entre alguno de los métodos. (1, 9)

Aún así, existe experiencia que aboga por el TPH como primer opción de tratamiento en primer recaída. Bleakley y sus colaboradores, en Australia, encontraron una clara ventaja del TPH sobre quimioterapia en segunda remisión, independiente del tiempo en que se presente la recaída. (5)

En cuanto al tipo de TPH de elección en el caso de LAL es el alogénico, y el donador ideal es un familiar compatible en por lo menos 5/6 HLA. Con esta estrategia se reportan SLE a 8 años de 55%, mejor que con cualquier otro tipo de donador. (1, 5)

La sobrevida post-trasplante disminuye conforme aumenta el número de recaídas, es decir es mas útil en la segunda que en la tercer recaída. (1)

El éxito de un segundo TPH en LAL no es tan satisfactorio, se reportan índices de curación entre el 5% y 20%. Pero esto es congruente con lo observado en toda neoplasia, siempre es mayor el éxito terapéutico en los esquemas de primera línea, en pacientes de reciente diagnóstico. (3)

TPH en el contexto de Leucemia Aguda Mieloblástica (LAM).

El concepto de Leucemia Aguda Mieloblástica comprende a un grupo heterogéneo de malignidades de la médula ósea, y se caracteriza por el acúmulo de células hematopoyéticas inmaduras a nivel intramedular y extramedular, de gran variedad morfológica y citogenética. La LAM ocupa el segundo lugar de las neoplasias agudas en la edad pediátrica, constituyendo el 15%-20% de éstas. Es más frecuente en mayores de 4 años, sin predominio de sexo. (3, 4, 29)

Los protocolos de tratamiento actuales logran una remisión completa en alrededor de 70%-80% de los casos y en la mitad de ellos se logra una remisión sostenida y prolongada que equivale a curación. Sin embargo, aquellos pacientes que no entran en remisión invariablemente fallecen por desarrollo de leucemia resistente o por complicaciones del tratamiento. Y la mitad de los que sí entran en remisión presentarán recaída de la enfermedad.

(3, 4, 29)

A pesar de grandes progresos, la quimioterapia actual no es curativa para la mayoría de los pacientes con LAM. Muchos estudios aleatorizados y prospectivos concluyen que el TPH es la terapéutica que ofrece la mayor posibilidad de curación. Esto a pesar de las complicaciones infecciosas, inmunológicas y toxicidades asociadas al TPH. *(3, 4, 21, 22, 23, 29)*

En cuanto a la fuente de células madre existen varios estudios prospectivos que sin lugar a dudas concluyen que el TPH alogénico es por mucho superior al autólogo, y que éste último es igual a quimioterapia intensiva. Con sobrevividas libre de enfermedad a 5 años de 56% para el alogénico y de 28% y 17% para el autólogo y quimioterapia exclusiva respectivamente. De igual forma, no se ha identificado diferencia significativa, por lo menos en adultos jóvenes y adolescentes entre donador compatible emparentado y no emparentado. *(21, 22, 23, 24, 29, 35)*

Hablando exclusivamente de TPH y LAM se acepta que no son candidatos a recibirlo en primer remisión aquellos casos de LAM con características biológicas favorables como t(8;21), t(15;17), inv(16), Sx. Down o LAM-M1 con bastones de Auer, ya que se han obtenido excelentes resultados tratando únicamente con quimioterapia a este grupo de pacientes. *(3, 11, 29)*

Por el contrario, el TPH esta indicado en primer remisión en los grupos de alto riesgo (más de 100,000 leucocitos al momento del diagnóstico, monosomía 7, LAM secundaria o LAM que ha evolucionado de un síndrome mielodisplásico, LAM-M4, LAM-M5, edad menor a 2 años, LAM extramedular excepto en sistema nervioso central, y LAM que requirió más de un curso de quimioterapia para la remisión completa. En segunda remisión, el TPH está indicado en todos los casos de LAM. *(3, 11, 29)*

En este caso (segunda remisión) nuevamente, la mejor opción es un TPH alogénico de donador familiar compatible, ya que se ha demostrado que ofrece mejor sobrevida libre de enfermedad comparado con TPH autólogo o quimioterapia intensiva; y que esta sobrevida es independiente del régimen de quimioterapia utilizado con anterioridad. (3, 4, 29,36)

Otra opción que se ha explorado recientemente en los grandes centros de trasplante europeos es utilizar células madre de cordón umbilical no relacionado. Y en este intento han observado que es factible reestablecer la hematopoyesis y función inmune en el receptor aún cuando el tejido no sea perfectamente HLA idéntico. Utilizando esta fuente se han reportado sobrevida libre de evento a 5 años de solo 59%. (35, 36)

Los factores independientes asociados a un buen pronóstico post-trasplante incluyen el recibir un régimen intensivo de condicionamiento, ausencia de hepatomegalia y esplenomegalia al diagnóstico y el desarrollar EICH aguda grado 1 o 2. Las alteraciones cromosómicas inv(16), t(8;21) y mono(7) al ser analizadas como variantes únicas no han mostrado una influencia significativa en la sobrevida global o libre de enfermedad. La edad, al parecer tampoco ha demostrado ser un factor pronóstico. (4)

La eficacia del TPH en LAM se debe por lo menos en parte al efecto injerto contra leucemia (ICL). Esto es mediado por los linfocitos T activos del donador y hay siempre una asociación estadística con las manifestaciones clínicas de la enfermedad injerto contra huésped. Tema que será abordado más adelante.

(35, 36)

TPH en el contexto de Leucemias Crónicas.

Las leucemias crónicas son trastornos mieloproliferativos caracterizados por un

predominio de células maduras. Al contrario de las leucemias agudas estas enfermedades son indolentes con una historia natural de varios años de duración. Algunos subtipos, sin embargo, pueden tener una evolución rápidamente progresiva. En general las leucemias crónicas son raras en la niñez, la más común (leucemia crónica mielocítica) representa menos del 5% de todas las leucemias pediátricas. Otras leucemias crónicas incluyen: Leucemia crónica mielomonocítica juvenil, leucemia crónica mielocítica familiar, leucemia crónica mielomonocítica y la leucemia crónica linfocítica. ⁽⁹⁾

TPH en el contexto de Leucemia Crónica Mielocítica (LCM).

La LCM es una panmielopatía clonal que involucra todas las líneas hematológicas y por lo menos algunas de las linfoides. Se caracteriza por hiperplasia de la médula ósea, hematopoyesis extramedular, expansión de la reserva corporal total de granulocitos, elevación de la cuenta leucocitaria (con aparición de todos los precursores de granulocitos en sangre periférica) y el marcador citogenético específico del cromosoma Philadelphia. Su incidencia máxima es en la cuarta y quinta décadas, y cuando se presenta en edad pediátrica el 80% de los casos son mayores de 4 años y el 60% mayores de 6 años. No hay una predilección por raza o sexo y no se ha demostrado un componente hereditario. El único factor etiológico demostrado es la radiación ionizante, una mayor incidencia de LCM ha sido reportada en radiólogos, supervivientes de la bomba atómica y en personas expuestas a radiación terapéutica para el manejo de espondilitis anquilosante, no se ha implicado algún agente infeccioso en su patogénesis. ⁽⁹⁾

La característica citogenética de la LCM es el cromosoma Philadelphia, el cual resulta de la traslocación recíproca t(9;22) (q34;q11) y que codifica el gen

bcr/abl, una proteína híbrida de 210-kd (p210), y que difiere de la kinasa abl normal (p145) en varios aspectos: se encuentra traslocada al citoplasma, su actividad de tirosin kinasa está constitutivamente aumentada y tiene la capacidad de autofosforilación. (9)

La expansión de la clona maligna refleja un desequilibrio entre proliferación y muerte celular, los estudios moleculares sugieren que las células de LCM no se producen a un mayor ritmo y que por lo tanto su acumulación es debida a que se prolonga la sobrevivencia. Bajo circunstancias normales, las células hemáticas tienen una vida media limitada por un programa de muerte celular autónomo (apoptosis); la presencia de bcr/abl hace que estas células se tornen resistentes a la apoptosis. Esta inhibición de apoptosis, además de promover leucocitosis permite el acúmulo de nuevos cambios genéticos con la consecuente progresión neoplásica al permitirle a la célula cancerosa reparar el daño inducido por quimioterapia. (9)

Durante la evolución de la LCM aparecen células malignas progresivamente anormales, es decir que evolucionan y se diferencian de la clona Ph+ original, esto lleva al desarrollo de nuevas alteraciones citogenéticas y una mayor disociación entre proliferación y diferenciación. Eventualmente van a predominar las células inmaduras (blastos) y el proceso terminará en una leucemia aguda. (9)

La historia natural de LCM se divide en fase crónica, acelerada y blástica. Estas fases representan cambios en la fisiopatología, partiendo de un estado de hiperproliferación con producción de elementos maduros y llegando a un estado en que se altera la diferenciación con producción y predominio de elementos inmaduros. (9)

La fase crónica se caracteriza por la expansión de las reservas hematopoyéticas, se producen células sanguíneas maduras con solo leves alteraciones funcionales. Generalmente las células neoplásicas están limitadas a la médula ósea, hígado, bazo y sangre periférica. Por lo tanto los síntomas son secundarios a la infiltración de estos órganos, hiperviscosidad y trastornos metabólicos subyacentes. Por lo general esta fase dura alrededor de 3 años y los síntomas son inespecíficos (fiebre, sudoración nocturna, debilidad, sensación de plenitud, dolor óseo aunque puede haber disfunción neurológica, dificultad respiratoria, alteraciones visuales o priapismo secundarios a hiperleucocitosis). Los hallazgos laboratoriales incluyen anemia normocítica normocrómica leve, leucocitosis importante con desviación a la izquierda, trombocitosis. La cuenta leucocitaria al momento del diagnóstico varía de 8,000 a 800,000/mm³, en niños la media (250,000/mm³) es mayor que la observada en adultos. El frotis de sangre periférica contiene células mieloides en todas las fases de diferenciación, mieloblastos y promielocitos generalmente comprenden menos del 15% del diferencial, hay un incremento en el número absoluto de basófilos y eosinófilos. Otros hallazgos séricos incluyen elevación del ácido úrico, deshidrogenada láctica y vitamina B. La médula ósea estará hiper celular, con marcada hiperplasia de serie granulocítica y megacariocítica, adecuada maduración granular, eosinofilia y basofilia, será raro encontrar mielofibrosis en esta fase, puede encontrarse histiocitos con contenido lipídico sugestivo de células de Gaucher. La característica histoquímica anormal de la población de granulocitos es una disminución de la actividad de fosfatasa alcalina, aunque esto no parece afectar la función de los polimorfonucleares su utilidad es diagnóstica al diferenciar la leucocitosis de LCM de una leucocitosis

inflamatoria (en la cual la fosfatasa alcalina generalmente está elevada). ⁽⁹⁾

La progresión hacia la fase acelerada generalmente es gradual, aproximadamente el 50% de los pacientes desarrolla un defecto progresivo en la maduración, lo que resulta en un cuadro hematológico similar a una leucemia aguda de novo, el 45% restante tendrá la evolución de un síndrome mieloproliferativo. El inicio súbito de la fase blástica es raro en los primeros 3 años del diagnóstico, la incidencia es de 0.4% en el primer año, 1.8% en el segundo año y 2.6% en el tercer año. El inicio de la fase acelerada se caracteriza por síntomas sistémicos progresivos (fiebre, sudoración nocturna, pérdida de peso), cuentas leucocitarias a la alza con una mayor proporción de células inmaduras, basofilia y resistencia a la quimioterapia. Ocasionalmente la primera manifestación de fase acelerada es leucemia extramedular. También suelen aparecer nuevas anomalías de cariotipo (más comúnmente duplicación del cromosoma Ph, isocromosoma 17 o trisomía 8). ⁽⁹⁾

La fase blástica es caracterizada por pérdida de la capacidad de diferenciación de la clona leucémica, y como consecuencia el cuadro clínico será el de una leucemia aguda, con anemia, trombocitopenia y blastos circulantes y en médula ósea. Un porcentaje de blastos mayor del 30% en médula es diagnóstico de fase blástica. Los signos y síntomas son los de una leucemia, sin embargo si hay basofilia extrema pueden presentarse síntomas hiperhistamínicos (prurito, urticaria al frío, úlcera gástrica). En el 60 – 70% de los casos la morfología de los blastos es mieloblástica, sin embargo y al contrario de lo que sucede en LAM de novo, estos blastos son negativos a la tinción de mieloperoxidasa y rara vez tienen bastones de Auer. A nivel molecular la fase blástica se asocia a nuevas anomalías cromosómicas, más

frecuentemente a nivel del gen p53 (mutado en 25% - 30% de las conversiones). Estos cambios promueven inestabilidad genómica y disrregulación del ciclo celular. ⁽⁹⁾

Los avances en el manejo de LCM han mejorado la supervivencia de 5 a 5.5 años (antes de 3 a 4 años); 35% a 40% de los pacientes sobreviven 7 a 8 años. Debido a que los pacientes generalmente fallecen a los pocos meses de la transformación a fase acelerada el mayor determinante de supervivencia es la duración de la fase crónica. En adultos se han identificado factores que predicen una temprana transformación (esplenomegalia: 15cm., hepatomegalia: 6cm., trombocitopenia: 150,000mm³, trombocitosis: 500,000mm³, leucocitosis: 100,000mm³, blastos: 1% y granulocitos inmaduros: 20%), sin embargo estos factores pronósticos no han sido validados en estudios pediátricos, únicamente la cantidad de blastos circulantes y en médula retiene valor pronóstico. ⁽⁹⁾

La única opción curativa para la LCM es el TPH. Y se acepta la fuente autóloga bajo la lógica que las células madre benignas, o Ph(-), pueden obtenerse de la médula ósea o sangre periférica de los pacientes y ser capaces de reconstituir una hematopoyesis normal. Esto se basa en la evidencia que demuestra que existen progenitores hematopoyéticos Ph(-) aún en estadios avanzados de la enfermedad. ^(9, 26)

Otro argumento a favor del trasplante autólogo es la observación que el trasplantar al mismo tiempo clones Ph(-) y Ph(+) favorece la siembra de aquellas Ph(-). ^(9, 26)

Resulta interesante ver la evolución del TPH en LCM...

Los estudios iniciales fueron con células progenitoras no

manipuladas, de fuente autóloga en pacientes en fase crónica, y la conclusión más importante fue que la trasfusión autóloga puede reestablecer la fase crónica en estadios avanzados. Estas respuestas generalmente fueron transitorias. Sin embargo, otra conclusión fue que el trasplante autólogo puede aumentar la supervivencia en LCM en fase crónica más allá de la esperada con quimioterapia. (26)

Después se intentó mejorar estos resultados purgando las células malignas antes de ser trasplantadas, algunos de los métodos tradicionalmente utilizados para esto incluyen cultivos de médula ósea, exposición a interferón y tratamiento con 4-hidroxiperioxi-ciclofosfamida. Los métodos más recientes utilizan oligodeoxinucleótidos dirigidos contra el punto de fusión bcr-abl (inhibir la expresión de p210 puede llevar a inhibir el crecimiento de células portadoras del cromosoma Philadelphia), factor estimulante de colonias de granulocitos y terapia fotodinámica. (26)

Otra manera de depletar células malignas del trasplante autólogo es tratar al paciente con dosis altas de quimioterapia antes de recolectar las células madre, este procedimiento también es conocido como purga en vivo. La base teórica de este abordaje son las diferencias biológico-moleculares de la regeneración de progenitores Ph⁻ y Ph⁺. En otras palabras, el autoinjertar a pacientes con LCM y buena respuesta citogenética a la quimioterapia se asocia, obviamente, a una buena respuesta posterior al trasplante. (26)

Al parecer, no hay diferencia en la habilidad para movilizar células progenitoras Ph⁻ con quimioterapia de baja o alta intensidad. (26)

En conclusión, LCM es curable únicamente con TPH.

TPH en el contexto de Sarcomas de Partes Blandas.

Los sarcomas de partes blandas constituyen aproximadamente el 7% del cáncer pediátrico. Se dividen para su estudio en dos grandes grupos: Rabdomiosarcoma (47%) y Sarcomas no-rabdomiosarcoma (53%). ⁽⁹⁾

El Rabdomiosarcoma es un tumor maligno, complejo que se origina a partir de las células del mesénquima embrionario y que, como éste, tiene capacidad de diferenciación hacia el músculo esquelético. Se caracteriza biológicamente por un rápido crecimiento e infiltración local, además de presentar metástasis hematógenas y linfáticas tempranas. ⁽⁹⁾

El Intergroup Rabdomiosarcoma Study Group (IRS) a través de estudios protocolizados, aleatorios y prospectivos ha descrito la etapificación y el comportamiento biológico de esta familia de tumores y logrado refinar su tratamiento con importante mejoría en la sobrevida.

Existen dos maneras de etapificar los rabdomiosarcomas. El sistema del IRS por grupos clínicos es una clasificación postquirúrgica, diseñada en 1972, que describe cuatro grupos basándose en la cantidad de tumor residual después del procedimiento quirúrgico inicial. Brevemente el grupo I incluye a los pacientes con resección completa de una enfermedad localizada, el grupo II son aquellos con enfermedad localizada con o sin infiltración linfática regional y con resección macroscópica completa, con o sin enfermedad residual microscópica. Grupo III son aquellos pacientes con enfermedad macroscópica residual o que fueron sometidos únicamente a biopsia. El grupo IV denota enfermedad metastásica al diagnóstico. De ésta manera, los estudios IRS I, II y III reportan que la sobrevida de los pacientes esta asociada a la clasificación

por grupos clínicos. En el IRS III la sobrevida a 5 años fue de 93% para pacientes en grupo I, 81% en grupo II, 73% en grupo III y 30% en grupo IV. (1, 10)

La clasificación TNM es basada en factores biológicos al momento de asignar tratamiento, como el sitio primario y tamaño tumoral, en la exploración física y estudios de extensión con imagenología del tumor e infiltración de ganglios linfáticos antes de la cirugía. En este contexto, en el estadio 1 los pacientes tienen tumor primario en sitios favorables (órbita, cabeza y cuello excepto los parameningeos, genitourinario excepto vejiga y próstata) y tienen mejor sobrevida que los pacientes con tumor en cualquier otro sitio (no favorables). El estadio 2 comprende a los pacientes con tumores menores de 5cm. de diámetro en sitios no favorables y sin afección a ganglios linfáticos regionales y tienen mejor pronóstico que aquellos tumores de sitio desfavorable de mayor tamaño o con involucro de ganglios linfáticos (estadio 3). El estadio 4 lo conforman los pacientes con metástasis distal al momento del diagnóstico. (1, 10)

Ambas clasificaciones se utilizan en forma complementaria, por grupos clínicos (postquirúrgica) para determinar la necesidad de radioterapia en el control local y por estadios (biológica) para asignar intensidad y duración de la quimioterapia. (1, 10)

La estrategia básica de tratamiento consta en lograr control local (generalmente cirugía, radioterapia o ambas) y sistémico de la enfermedad (quimioterapia cíclica en pulsos), variando el momento y tipo de control local de acuerdo al sitio anatómico primario del tumor y a la edad del paciente; con variación en el tiempo de control sistémico de acuerdo a la etapa e histología. (1, 10)

En el transcurso de los estudios de IRS y mediante la intensificación de la

quimioterapia se ha logrado mejorar la sobrevida en todos grupos de pacientes independiente de la estadificación, resección quirúrgica inicial, edad e histología. Esto es, exceptuando a los pacientes que presentan metástasis al momento del diagnóstico o que presentan recurrencia de la enfermedad, en quienes a pesar de todo esfuerzo, la sobrevida global es alrededor del 20% - 25% y 5% - 10% respectivamente. Se han intentado diversas estrategias en este grupo de pacientes, como el incorporar nuevos medicamentos en ventana terapéutica. Otros han estudiado el uso de quimioterapia a dosis altas con rescate con TPH. En este contexto se ha reportado sobrevida máxima de 44%.

(1, 10)

Es indudable que se necesitan importantes mejorías terapéuticas y la quimioterapia intensificada con rescate con THP puede ser apropiada. *(1, 10)*

TPH en el contexto de Neuroblastoma.

El Neuroblastoma es un tumor derivado de las células primordiales de la cresta neural que darán origen a los ganglios simpáticos, médula suprarrenal y otras formaciones simpáticas. Forma parte de los tumores neuroblásticos, entre los que se incluyen también el ganglioneuroblastoma y el ganglioneuroma. *(3, 9)*

Se presenta casi siempre en los primeros años de la vida y rara vez después de los 10 años. Nace del tejido nervioso simpático, por lo regular en glándulas suprarrenales o ganglios paravertebrales. La enfermedad avanzada se presenta en un 75% de los casos al momento del diagnóstico. *(3, 9)*

Existen dos sistemas complementarios de clasificación que ayudan a definir el comportamiento biológico del tumor y la conducta terapéutica ante el mismo. El INSS observa que aquellos pacientes de menos de 1 año al momento del diagnóstico por lo general tienen un comportamiento menos agresivo y

mayores índices de curación; mientras que en los niños mayores de 1 año sucede lo contrario. Por otra parte, la clasificación clínico-patológica de Shimada determina el comportamiento a partir de la presencia en el tumor de elementos de estroma, grado de maduración neuroblástica y el índice de mitosis-cariorexis. (3, 9)

Utilizando las conclusiones de estos dos sistemas podemos definir tres grupos de pacientes con distinto comportamiento biológico y clínico. El primer subgrupo son aquellos tumores hiperdiploides y con alta expresión de TRK-A; estos pacientes generalmente son lactantes con estadios tempranos y un pronóstico muy favorable, incluso con alto índice de remisión o maduración espontánea. El segundo grupo son tumores con ADN casi diploide, generalmente con pérdida de un alelo del cromosoma 1p u otra anomalía estructural, poca expresión de TRK-A pero sin amplificación de N-MYC; estos pacientes tienden a ser mayores, con estadios avanzados de la enfermedad y un pronóstico intermedio. El tercer grupo se caracteriza por amplificación de N-MYC, pérdida de heterocigocidad de 1p y biología y pronóstico desfavorable con tendencia a presentar recaídas. (3, 9)

De tal manera que es el comportamiento biológico del Neuroblastoma el que determinará la conducta terapéutica. Así, la quimioterapia intensiva y “rescate” con TPH esta indicado en aquellos pacientes con características de mal pronóstico al momento del diagnóstico (INSS estadio 4 y mayores de 1 año, cualquier INSS estadio 3 con NMYC amplificado, INSS estadio 3 en mayores de 1 año con Shimada desfavorable, INSS estadio 2 con amplificación NMYC y Shimada desfavorable, INSS estadio 4S con NMYC amplificado) y con pronóstico intermedio en todos los casos de recaída. (3)

Generalmente los estadios avanzados (es decir aquellos candidatos a TPH) cursan con afección de la médula ósea, por lo que se antoja lógico que el trasplante de elección sea el alogénico y no autólogo. Sin embargo varios estudios compararon las dos fuentes de TPH sin demostrar ventaja. El CCG en un estudio aleatorizado reporta sobrevida libre de progresión a 4 años de 25% para TPH alogénico contra 49% para TPH autólogo. ⁽³⁾

La experiencia hasta el momento con TPH en estadios avanzados de NBL reporta una sobrevida global a 3 años de hasta 58% a 79% con TPH seriados comparado con sobrevida global de alrededor de 30% a 40% cuando no se utiliza el TPH. ⁽³⁾

TPH en el contexto de Linfoma de Hodgkin (LH).

Los linfomas en general, son el segundo o tercer grupo de neoplasias de la infancia (después de leucemias y tumores de sistema nervioso central). Aproximadamente el 60% son Linfomas no-Hodgkin y el 40% Linfomas de Hodgkin.

Casi el 90% de los pacientes pediátricos con Linfoma de Hodgkin se curan con Quimioterapia adaptada al riesgo, sola o en combinación con radioterapia local y el TPH está reservado para enfermedad recurrente o refractaria. Por ese motivo hay poca experiencia en cuanto a trasplantes si comparamos con la población adulta. ^(1, 28, 37)

El pronóstico de los pacientes con Linfoma de Hodgkin es mucho peor si se trata de enfermedad refractaria o en recaída temprana. De hecho el tratamiento estándar en muchos centros oncológicos en casos de refractariedad/recaída es la quimioterapia intensiva seguida de un TPH. El razonamiento para esto es primero que los linfomas tienen una curva de respuesta a quimioterapia que se

gráfica de forma ascendente, por lo que resulta lógico intensificar las dosis de citotóxicos. (28, 37)

Los resultados de la quimioterapia intensiva más TPH autólogo varían según algunos factores pronósticos. Siendo los más importantes el intervalo entre la terapia de primera línea y la recaída, el estadio clínico al momento de la recaída y la sensibilidad del tumor a la quimioterapia de rescate. Por ejemplo alrededor del 70% de los pacientes en primer recaída tardía pueden ser curados con quimioterapia intensiva y TPH autólogo, mientras que menos del 40% en recaída temprana y menos del 20% de los refractarios podrán ser curados con esta modalidad. (1, 28)

En cuanto al trasplante alogénico en Linfoma de Hodgkin aún se considera experimental, se realiza 1 TPH-alogénico por cada 10 TPH-autólogos, pero al revisar la literatura encontramos que cada día se reporta mayor éxito con este tipo de trasplante. Esto se debe al efecto "injerto contra linfoma". (28, 37)

El efecto injerto contra linfoma y su utilidad, análogos al efecto injerto contra leucemia, han sido bien descritos. Y al comparar las probabilidades de supervivencia, supervivencia libre de progresión, recaída y mortalidad no relacionada al trasplante fueron de 25, 15, 61 y 48% en TPH-alogénico contra 37, 24, 61 y 27% para TPH-autólogo. Dentro del grupo de TPH-alogénico los pacientes que cursaron con enfermedad injerto contra linfoma severa tuvieron menos recaídas pero mayor mortalidad al momento del TPH. (37)

Estas observaciones nos hacen pensar que en este momento el TPH-autólogo ofrece una mejor probabilidad de éxito. Pero es notable que esta ventaja sea debida a la mayor mortalidad asociada al TPH-alogénico, ya que el riesgo de recaída fue similar en ambos grupos. (37)

Debemos hacer notar que esta alta mortalidad asociada al tratamiento era realmente de esperar. Basta recordar que el TPH en el contexto de Linfoma de Hodgkin es únicamente en pacientes con recaídas o enfermedad refractaria, es decir en pacientes altamente tratados, con poca reserva orgánica.

TPH en el contexto de Linfoma No Hodgkin (LNH).

El LNH en la edad pediátrica, especialmente la variedad linfoblástica es semejante a LAL en biología, presentación y curación. Luego entonces, podemos considerar que las indicaciones de TPH son similares. Es decir que en Linfoma no-Hodgkin el TPH está indicado en primer remisión y como tratamiento de consolidación en sujetos con mal pronóstico (infiltración inicial de la médula ósea, SNC y mala respuesta inicial al tratamiento de inducción).

(37)

En cuanto al tipo de trasplante, y con los mismos argumentos expresados para el Linfoma de Hodgkin, se han realizado estudios de casos y controles comparando ambas fuentes de progenitores en Linfoma no-Hodgkin y se encontró una sobrevida libre de recaída de 24% en TPH-autólogo contra 48% en TPH-alogénico. (37)

Al respecto se han observado mayor índice de recaídas en trasplantes autólogos que en alogénicos, mayor índice de recaídas en ausencia de enfermedad injerto contra linfoma y más recaídas en quienes reciben injertos depletados de linfocitos T. Y claro, debe argumentarse que el mayor número de recaídas en TPH-autólogo puede deberse a la probabilidad latente de trasplantar células malignas. (37)

TPH en el contexto de Tumor Wilms.

Los pacientes portadores de Tumor Wilms tienen alrededor de 85% de probabilidades de curación con tratamiento multimodal que incluye quimioterapia, nefrectomía y la posibilidad de radioterapia. *(9, 38)*

Para el 15% de pacientes que recaen es necesario otro enfoque. En este contexto se identifican dos tipos de recaída:

Recaída de bajo riesgo es aquella que ocurre después de 6 meses de tratamiento, con estadio inicial temprano, que fue tratada sin necesidad de doxorubicina o radioterapia a lecho, inicialmente sin histología anaplásica. Este tipo de recaída puede ser tratada intensificando la quimioterapia, agregando nuevos agentes y agregando radioterapia, logrando sobrevidas mayores al 40%.

El segundo tipo de recaída, de mayor riesgo y en quienes se logra una sobrevida a 3 años del 30% lo conforman los pacientes con las siguientes características: Estadios IV en recaída, progresión o respuesta incompleta; Segunda o mayor recaída; Recaída en el campo radiado; Recaída antes de 6 meses (recaída temprana); Recaída de un tumor con histología desfavorable; Metástasis a hueso o cerebro en cualquier momento. Estos son los que se pueden beneficiar de TPH. *(38)*

En estudios retrospectivos y con un número de pacientes muy limitado se concluyen cifras de sobrevida global y libre de enfermedad del 60.9% y del 48.2% respectivamente. En conclusión, los pacientes con tumor de Wilms en recaída de alto riesgo son candidatos a TPH. *(38)*

Tipos de trasplante de Células progenitoras hematopoyéticas.

Pueden obtenerse células progenitoras hematopoyéticas de la médula ósea, sangre periférica, cordón umbilical e hígado fetal y pueden ser de origen propio o ajeno. Según el método de acondicionamiento: Ablativo, o acondicionamiento de intensidad reducida. ⁽¹⁾

Según el tipo de donantes, los TPH pueden ser isogénicos, alogénicos y autólogos.

Trasplante Alogénico.

La característica de este tipo de TPH es que el donante es un individuo sano de la misma especie, puede ser familiar compatible, o no familiar total o parcialmente compatible. Y son los hermanos HLA-idénticos los mejores donantes. De tal manera que con este tipo de trasplante se garantiza la infusión de células hematopoyéticas sanas. Es obvio que el mejor donador será un hermano compatible, sin embargo sabemos que únicamente el 20% al 25% de los niños candidatos a TPH tendrán este recurso. ^(1, 11, 16, 32)

Este tipo de trasplante está indicado cuando es necesario substituir una médula ósea invadida por células tumorales, de manera primaria como en el caso de leucemias o de manera secundaria como en el caso de linfomas y tumores sólidos. Debido a esto se requiere de un acondicionamiento del receptor previo al trasplante, lo cual tiene dos finalidades: Eliminar las células neoplásicas de la economía y disminuir la capacidad de respuesta inmune del receptor (encaminado esto a evitar el rechazo del trasplante). ^(1, 11)

En el contexto de oncología pediátrica el TPH alogénico tiene importantes ventajas, entre las que destacan efecto injerto contra tumor y mayor número de

posibles donantes. (1, 11)

Sin embargo también presenta desventajas o limitantes, en particular la necesidad de un alto grado de histocompatibilidad (esto se define en base a la variabilidad de 3 o más locus del gen HLA, aún en el mejor de los casos es necesaria una inmunosupresión severa con el subsecuente incremento en la morbilidad y mortalidad por infecciones virales, bacterianas y micóticas, además de las debidas a la toxicidad de los tratamientos de acondicionamiento como son neumonía intersticial, enfermedad veno oclusiva hepática, cistitis hemorrágica, púrpura trombocitopénica, etc. Esto sin mencionar el aumentado riesgo de enfermedad injerto contra huésped crónica. (1)

Trasplante Isogénico o Singénico.

En este tipo de trasplante el donante y el receptor son gemelos idénticos, por lo tanto hay 100% de histocompatibilidad HLA, no requiere inmunosupresión, no hay riesgo de enfermedad injerto contra huésped. (1)

Desventajas importantes es la ausencia del efecto injerto contra tumor, y por lo tanto mayor índice de recaídas. (1)

Trasplante Autólogo.

También llamado autotrasplante. En realidad es un procedimiento de rescate que permite la administración de quimioterapia y de radioterapia a dosis mieloablativas. Las células progenitoras hematopoyéticas se obtienen del propio paciente para conservarlas y posteriormente reinfundirlas. Es el método de elección en caso de tumores extramedulares sin invasión a la médula ósea.

(1, 11, 20)

Presenta importantes ventajas: No requiere de un donante, hay recuperación

hematopoyética más rápida, pocos efectos adversos, no hay enfermedad injerto contra huésped, no requiere inmunosupresión post-trasplante, se requiere menor número de células para la reconstitución medular. (1, 20)

Algunos riesgos son la posible contaminación con células tumorales, necesidad de criopreservación. En el caso de leucemia hay mayor porcentaje de recaídas por enfermedad mínima residual y nulo efecto injerto contra tumor, por lo que no está indicado en esta situación. (1, 20)

Fuentes de células progenitoras hematopoyéticas.

En relación a las fuentes de progenitores hematopoyéticos, además de la médula ósea, pueden obtenerse de sangre periférica tras movilización previa y leucoféresis, o de la sangre del cordón umbilical de neonatos. Las características de los productos obtenidos de las tres fuentes son distintas. (1, 11)

Médula ósea.

Históricamente es la primer fuente de CPH utilizada. (1, 20)

Consiste en practicar, bajo anestesia general entre 100 y 200 punciones aspirativas de las crestas iliacas del donante (o paciente en caso de autotrasplante). Con esto, en un adulto promedio se obtienen entre 800ml. y 1200ml. de sangre medular con un contenido de entre 1.5 y 3.5 x 10⁸ millones de células por kg. del receptor. En el niño se debe obtener una muestra de 10-20ml. por kilo del receptor. (1)

Conforme se extrae la médula se deposita en un medio heparinizado para al final, pasarla a través de filtros de 200 a 300nm de luz. De esta forma, los grumos medulares se convierten en suspensiones celulares y se eliminan las esquirlas óseas. En el TPH autólogo esta sangre se infunde 24hrs. después de finalizado el régimen de quimioterapia. (1)

Las CPH son capaces de regresar a la medula ósea en un día. La sangre medular se criopreserva hasta el momento de infundirla. (1, 20)

Sangre periférica.

En 1981, se documentó que los factores de crecimiento hematopoyéticos causan una liberación transitoria de CPH hacia la sangre periférica, se

comprobó que un número suficiente podía ser recolectado por leucoféresis y se lograba un implante rápido y mantenido después de la infusión. (1, 3)

En los últimos años, la casi totalidad de los pacientes autólogos y una gran parte de los alogénicos utilizan como inóculo progenitores hematopoyéticos obtenidos de sangre periférica mediante leucaféresis. Esto se debe, entre otras cosas a una mayor comodidad para los donantes, que evitan la morbilidad derivada de la extracción medular realizada en el quirófano. Además, trabajos recientes indican que los TPH alogénicos realizados con progenitores circulantes presentan un injerto más rápido que los trasplantes medulares, con una incidencia de riesgo de enfermedad injerto contra huésped aguda y un menor índice de recaídas. (16)

En el caso de trasplante autólogo las células son recolectadas después de la utilización de quimioterapia y factor estimulante de colonias a dosis de 10mcg/kg/día. En el caso de trasplante alogénico, únicamente se utiliza factor estimulante de colonias. Por lo general, después del 4º o 5º día de la movilización, las células CD34+ se recolectan con una máquina separadora, y se reinfunden al donante los otros componentes de la sangre. Para este proceder se requieren 2 accesos venosos para permitir un proceso continuo.

(1)

En muchos pacientes o donantes preparados la extracción de un solo día no es suficiente para lograr el implante, ya que el número de células es pequeño, por lo que puede ser necesario repetir el proceso durante varios días. El volumen sanguíneo mínimo a filtrar se ha calculado en 20lts en un adulto o de 2 a 4 volúmenes sanguíneos en un niño. Para esto se necesitan realizar 2 o más días de aféresis, sobre todo cuando se va a efectuar un trasplante autólogo y en pacientes tratados previamente con quimioterapia. En los enfermos no

tratados con quimioterapia intensiva, así como en donantes sanos para trasplante alogénico, generalmente se requiere una sola sesión. Aún con estas condiciones técnicas se sabe que la cantidad de células hematopoyéticas obtenidas es 1.5 veces mayor a la que puede ser obtenida directamente de la médula ósea. Por lo que una sola recolección de células hematopoyéticas por éste método puede utilizarse para rescate de varios ciclos de quimioterapia intensiva. (1, 3)

Los donantes sanos de CPH de sangre periférica, además de todos los necesarios para donación de sangre, deben tener los siguientes requisitos al inicio de la movilización: Hemoglobina >11g.dl. Plaquetas >150,000mm³ y estudios virológicos negativos. Para donaciones subsecuentes Hb.>10g.dl. y Plqs.> 70,000mm³. (3)

El Numero optimo de células CD 34+ a infundir es controvertido, aunque hay autores que recomiendan administrar 5X10⁶ CD34+ /kg. de receptor con un mínimo de 2 x 10 a la 6. Cuando se ha utilizado en pacientes pediátricos como parte de un programa de TPH antólogo se reporta una mortalidad relacionada al trasplante de 5%. (3)

Desde el punto de vista económico, el uso de progenitores hematopoyéticos de sangre periférica podría representar una ventaja, al reducirse los fármacos administrados, la hemoterapia y costes de hospitalización. Pese a que el TPH de sangre periférica se está extendiendo rápidamente, son escasos los trabajos que hasta el momento han evaluado el coste del proceso. (16, 17)

Cordón umbilical.

Se ha demostrado que el Cordón Umbilical de los recién nacidos tanto de término como pretérmino contiene un número determinado de progenitores

hematopoyéticos inmaduros y comprometidos, capaces de producir el implante en niños y adultos. En la actualidad es la tercer fuente en frecuencia de células para trasplante en adultos y la segunda en niños. (1, 32)

El primer TPH de cordón umbilical se realizó en 1989 por Gluckmann y Broxmeyer, y a partir de ese momento más de 700 trasplantes exitosos han sido llevados a cabo. (32)

Para la obtención de éstas células se necesitan una serie de requisitos como: mujeres con historia obstétrica normal, controles serológicos negativos durante la gestación, ausencia de antecedentes médicos maternos o paternos que supongan un riesgo de transmisión de enfermedades infecciosas o genéticas a través de la sangre del cordón, desarrollo normal del parto y consentimiento informado. Se deben excluir los partos antes de las 32 semanas, fiebre en el momento del parto mayor a 38oC., inmunización feto-materna y signos de sufrimiento fetal. Durante el embarazo se realiza una historia clínica y se efectúan determinaciones serológicas de enfermedades infecciosas a la madre, así como cultivo de la sangre del cordón. Al nacimiento se repiten estos exámenes serológicos y se realiza un examen minucioso del recién nacido. (1)

Los resultados serológicos, junto con el volumen, celularidad, estudio HLA y grupo sanguíneo, se guardan en un registro confidencial autorizando el uso terapéutico de la donación. Si no cumple las características requeridas, la sangre del cordón será desechada. (1)

Métodos de recolección:

Previo alumbramiento: Se realiza mediante la punción y aspiración de la vena umbilical utilizando jeringuillas de 60 mL con 5 mL de CPD o por punción de la vena umbilical con equipo de aguja incorporada a bolsa de recolección y

recogido por gravedad en bolsas que contienen 25 mL de CPD.

Después del alumbramiento: Se cuelga la placenta y se utilizan los mismos métodos que en la colección in útero, o se secciona el cordón umbilical cerca de la placenta y se cateterizan la arteria y la vena umbilical. A través de la arteria se infunde una solución salina con ACD, y a través de la vena se conectan jeringuillas de 60 mL y se aspira hasta obtener toda la sangre placentaria posible. El cordón se exprime suavemente y se deja correr la sangre venosa por gravedad en un tubo estéril. Se determina el volumen, se realizan recuentos celulares: células totales, mononucleares, CD34+, unidades formadoras de colonias de granulocitos y monocitos, tipaje HLA, grupo sanguíneo y factor Rh, serologías virales y cultivos para bacterias y hongos.

Una unidad de sangre del cordón se considera apta para trasplante cuando presenta:

- Volumen 100ml.
- Recuento de leucocitos: 10×10^8 a 10^9 .
- Recuento de CD34+: 3×10^6 a 10^7 .
- Recuento de GM-CFU: 5×10^5 a 10^6 . (1)

Se sabe que las células progenitoras del cordón umbilical poseen una expansión mayor que las células de la médula ósea cuando son estimuladas con factores de crecimiento. (1)

El volumen de sangre recolectada de cada placenta promedio es entre 40 y 240ml. y el número de células nucleadas obtenidas varía entre 4.7×10^8 a 4.6×10^9 . Para aumentar el número de células, se utilizan varios cordones umbilicales en combinación para lograr el injerto. (1)

Es de fácil y pronto acceso, la ausencia de riesgo en el proceder (tanto para la

madre como para el recién nacido) y la no-necesidad de una compatibilidad rigurosa, hacen este tipo de trasplante muy prometedor. ⁽¹⁾

Ventajas de ésta fuente de CPH.

- No riesgo para el donante.
- Menor posibilidad de transmisión de infecciones.
- Disminución de frecuencia y severidad de EICH.
- Mayor posibilidad de crear un banco de células.
- Aumenta la posibilidad de incluir grupos minoritarios.
- Menor tiempo de búsqueda de donante.
- Expansión ex vivo.
- Posibilidad de combinar varios donantes.
- Posibilidad de utilizar donantes no totalmente compatibles (hasta 2 antígenos HLA de diferencia).
- El número de células CD34 requeridas puede ser hasta 10 veces menor que las necesarias a partir de MO.

Desventajas de ésta fuente de CPH.

- Escaso número de células.
- Poca factibilidad en adultos o pacientes de gran peso.
- Recuperación hematopoyética más lenta.
- Se desconoce si tiene efecto injerto contra leucemia.
- Posibilidad de enfermedades genéticas no reconocibles en el momento del nacimiento. ^(1, 6)

Pasos para realizar un trasplante.

Selección del donador.

El donador ideal debe tener una determinación de antígeno mayor de histocompatibilidad (HLA) idéntico al del paciente, con la finalidad de evitar complicaciones como la enfermedad de injerto contra huésped o el rechazo del trasplante. La selección del potencial donador debe comenzar con el estudio de los hermanos del paciente, ya que entre ellos es más probable que exista compatibilidad. ⁽²⁰⁾

Muchos de los TPH alogénicos son de donantes gemelos HLA idénticos. Pero sólo de un 30 a un 40% de pacientes candidatos a trasplante encuentran un donante compatible entre los miembros de su familia. ⁽¹⁸⁾

Si ningún familiar es compatible, el equipo intentará localizar a un donante anónimo a través de los sistemas de registro de donantes, nacionales o internacionales. Aproximadamente un 25% de trasplantes alogénicos se realizan a partir de este tipo de donantes. ^(18, 20)

Estudios necesarios pretrasplante de la pareja donante-receptor.

Como parte del procedimiento de valoración pretrasplante, se lleva a cabo una evaluación completa del paciente para descartar situaciones coexistentes que podrían contribuir al desarrollo de complicaciones, a un fallo del tratamiento o a la muerte del enfermo. La existencia de problemas de salud concurrentes podría retrasar e incluso contraindicar la realización del trasplante. ⁽¹⁸⁾

Dentro de estos estudios es indispensable determinar compatibilidad de HLA. El HLA es un sistema de moléculas codificadas y reconocidas por el complejo mayor de histocompatibilidad (CMH), este fenómeno de reconocimiento de

antígeno como "propio" solamente si está asociado con las moléculas HLA es conocido como "restricción en el reconocimiento de antígenos". Esto permite al sistema inmunitario responder a antígenos extraños, al mismo tiempo que reconoce y no responde a los antígenos propios del individuo, fenómeno denominado tolerancia. ⁽¹⁹⁾

Sistema HLA.

Lo anterior describe de manera simplificada la función biológica de las moléculas del sistema HLA, que es la presentación de péptidos antigénicos a las células T. Sin embargo, estas moléculas actúan, a su vez, como antígenos debido al extenso polimorfismo que las caracteriza y constituyen, después del sistema ABO de los eritrocitos, la mayor barrera en la práctica del trasplante en el humano. ⁽¹⁹⁾

De hecho, estos antígenos fueron descubiertos como resultado de la investigación para entender el alotrasplante en humanos y animales, por lo que también se les denomina de histocompatibilidad. Existen seis grupos mayores de antígenos HLA, -A, -B y -C (clase I) y -DR, -DQ y -DP (clase II). El número de combinaciones posibles entre los alelos de cada uno de ellos es de más de 80 mil millones, de lo que se deduce que encontrar un donador idéntico (fuera de los hermanos biológicos del receptor) es una labor en extremo difícil, razón por la que se han establecido registros nacionales de potenciales donadores ya tipificados en el sistema HLA. Debido a su gran cercanía física en el cromosoma 6, los genes del sistema HLA casi siempre se heredan de padres a hijos en bloque, aunque existe un 2% de posibilidades de que no sea así. Cada bloque heredado de cada uno de los padres es llamado haplotipo, la suma de ambos haplotipos constituye el genotipo HLA. Como la herencia del sistema

HLA sigue las leyes mendelianas, la posibilidad de que dos hermanos sean HLA-idénticos es de 25%. Los genes del CMH se expresan de manera codominante, es decir, todos los antígenos heredados de los padres son expresados; la mayoría de los individuos son heterocigotos para cada locus del sistema HLA, por lo que, en general, existen dos antígenos en cada locus, por ejemplo HLA-A11, -A32. ⁽¹⁹⁾

En un trasplante entre individuos incompatibles en el sistema HLA, las células T, que son naturalmente seleccionadas en el timo para reconocer moléculas HLA propias, con confrontadas con moléculas HLA extrañas, que las activas e inducen a responder en gran número, iniciándose un ataque contra el injerto que puede conducir a su destrucción. En pacientes con malignidades hematológicas sometidos a un TPH, aun pequeñas disparidades en el sistema HLA pueden conducir a desarrollar una respuesta por parte del injerto conteniendo linfocitos T viables, dirigida contra los tejidos del receptor que, debidos a su inmunosupresión, resulta incapaz de evitar la proliferación de dichas células; este fenómeno es conocido como enfermedad injerto contra huésped y es una de las complicaciones más frecuentes en los TPH. ⁽¹⁹⁾

La tipificación de los antígenos del sistema HLA para determinar la compatibilidad tisular entre el receptor y sus posibles donadores se puede llevar a cabo por una variedad de métodos de laboratorio; el estándar es el ensayo serológico de microlinfocitotoxicidad, en el que linfocitos purificados, del receptor y de los potenciales donadores, son depositados en microplacas que contienen antisueros de especificidades HLA conocidas, disponibles comercialmente, dirigidos contra los antígenos de la clase I o II. Actualmente el método más preciso de tipificación es el de genotipificación, basado en el

análisis del ADN, por medio de la metodología de reacción en cadena de polimerasa (PCR). Este método es todavía más valioso cuando el trasplante será entre individuos no relacionados; en caso de que lo estén, se puede asumir la identidad genotípica cuando ésta se ha demostrado por medio del ensayo serológico. (19)

Finalmente, el cultivo mixto de linfocitos es una forma confiable de estudiar la presencia de disparidades en antígenos de compatibilidad tisular que no es posible analizar por otros métodos. Este ensayo mide el efecto biológico de múltiples proteínas involucradas en la respuesta inmunitaria. (19)

En resumen, establecer la compatibilidad en el sistema HLA es de primordial importancia para asegurar el éxito de los diferentes trasplantes, con excepción de la córnea y hueso, que carecen de antígenos HLA o tienen muy bajo nivel de expresión de los mismos. Existen métodos precisos con diferentes tecnologías que permiten determinar cuáles antígenos se encuentran presentes en el receptor y su potencial donador, para seleccionar el mayor grado de histocompatibilidad, con el fin de lograr una función óptima del injerto y una larga supervivencia del receptor. (19)

Además de la evaluación del HLA del donador, deben realizarse pruebas para serología para hepatitis B y C, VIH, citomegalovirus y de VDRL. (20)

Evaluación del receptor.

Una vez que se ha decidido proceder con un TPH se establece un calendario tentativo para la administración. En general 2 a 3 semanas antes de la hospitalización se someterá al paciente a una evaluación médica minuciosa. Los estudios a realizarse incluye.

- Ecocardiograma.
- Pruebas de función pulmonar.
- Resonancia magnética cerebral.
- Audiología.
- Perfil psicomotriz.
- Examen por estomatología.
- Pesquisa de enfermedades infecciosas.
 - Virus de inmunodeficiencia humana, citomegalovirus, virus de hepatitis.
- Gammagrafía renal, tasa de filtración glomerular.
- Colocación de catéter central.

Obtención de las células madre.

Obtención de células madre periféricas.

Antes de la obtención de células madre de la sangre, es necesario movilizarlas o inducirles a abandonar la médula ósea para dirigirse a sangre periférica. En circunstancias normales, el organismo mantiene un delicado equilibrio entre los recuentos en la médula ósea y en la sangre periférica, y la migración de células madre es un proceso absolutamente controlado. ⁽¹⁸⁾

Los protocolos de movilización varían entre los diferentes centros. Pero sea quien sea el donante (el propio enfermo u otra persona), para incrementar el número de células madre circulantes siempre se administraran factores de crecimiento, como el factor estimulador de colonias granulocíticas (filgrastim) y el de colonias granulocíticas macrófagos (sargramostim). ⁽¹⁸⁾

Las complicaciones asociadas con el tratamiento con factores de crecimiento

incluyen un cuadro pseudogripal (fiebre, calosfríos, temblores, mialgia y cefalea). Alrededor de un 80% de pacientes en tratamiento con factor estimulador de colonias granulocíticas refieren dolor óseo, pero la mayoría de estos síntomas pueden ser controlados con analgésicos suaves, como el paracetamol o antiinflamatorios no esteroides. ⁽¹⁸⁾

La obtención de células madre periféricas se lleva a cabo a través de un catéter venoso central. Toda la sangre del donante es extraída por una de las luces del catéter y procesada a través de un aparato de aféresis, donde se mezcla con un anticoagulante. A continuación, se impulsa hacia un centrifugador, donde se separan los componentes líquido y celular. Después de obtener las células madre, el plasma, los glóbulos rojos, las plaquetas y el resto de las células leucocitarias retornan al organismo del donante a través de la segunda luz del catéter. ⁽¹⁸⁾

En el trasplante autólogo, las células obtenidas pueden tratarse con el fin de eliminar cualquier célula cancerígena que pudiera ser viable y criopreservarse para su utilización posterior. En el trasplante alogénico, las células se infunden el mismo día de su obtención. ⁽¹⁸⁾

La aféresis se lleva a cabo de forma ambulatoria durante 3 a 5hrs., y el donante se va a casa después del procedimiento, aunque en ocasiones se le pide que vuelva al día siguiente para realizar una nueva sesión. El tratamiento con factores de crecimiento y las aféresis continúan hasta que se obtienen suficientes células, pero generalmente el proceso no dura más de 8 días. ⁽¹⁸⁾

La complicación más habitual durante la aféresis es la hipocalcemia transitoria secundaria al anticoagulante empleado en la obtención, cuyos signos y síntomas incluyen fatiga, vértigo y debilidad en las extremidades. Estos

síntomas pueden tratarse con la administración de calcio por vía oral o la administración simultánea de gluconato cálcico mientras dure el proceso de obtención. En función de los resultados de los exámenes de laboratorio posteriores a la donación algunos pacientes requieren transfusión profiláctica de plaquetas para disminuir el riesgo de sangrado por trombocitopenia. ⁽¹⁸⁾

Otras complicaciones son la hemorragia y los problemas derivados del catéter venoso central, incluyendo flebitis, obstrucción, infección y trombosis. ⁽¹⁸⁾

Obtención de células madre de la médula ósea.

Este proceso de recolección se lleva a cabo en quirófano, con el donador en decúbito prono y bajo efecto de anestesia general, mediante punciones en crestas ilíacas (de 100 a 200 punciones) variando la dirección y la profundidad, y aspirando con agujas especialmente diseñadas para ello, la médula ósea en volúmenes inferiores a 10ml. por punción, para evitar contaminación hemática. El tejido obtenido se coloca en una bolsa especial con medio de cultivo para las células, hasta coleccionar aproximadamente 15ml.kg. de peso del donador y después se somete a un proceso de filtrado para eliminar las espículas óseas y la grasa que pudieran haber sido aspiradas. ⁽²⁰⁾

El aspecto macroscópico del material obtenido es igual al de la sangre; sin embargo, microscópicamente pueden encontrarse células de las series sanguíneas en diferentes etapas de la maduración, así como células madre o progenitoras de la médula ósea. ⁽²⁰⁾

Después de la recolección de la médula ósea, el donador permanece hospitalizado de 48 a 72hrs. para manejo del dolor, posteriormente continuará su recuperación en forma ambulatoria hasta restablecer su condición normal en aproximadamente 7 días.

Condicionamiento.

Los tratamientos de condicionamiento tienen un doble objetivo: eliminar la neoplasia residual y la médula enferma o insuficiente y favorecer el implante de la nueva médula. Por eso tienen un componente mielodepresor y otro inmunosupresor. (11, 18, 40)

Existe una gran variedad de regimenes de condicionamiento, con grandes cambios según el hospital donde se realicen.

En los países en vías de desarrollo se han utilizado los siguientes regimenes de condicionamiento con resultados favorables, por lo que creemos son adecuados para nuestro medio. (42)

Linfomas	Autólogo.	BCNU, 300mg.m ² x 1dosis. Etopósido, 100mg.m ² . c.12hrs. x 8dosis. Citarabina, 100mg.m ² . c.12hrs. x 8dosis. Melfalán, 150mg.m ² . x 1dosis.
LAM ≥ 3 años.	HLA-idéntico.	Radiación corporal total, 12Gy. Citarabina, 60mg.kg. c.24hrs. x 2dosis.
LAM ≤ 3 años.	HLA-idéntico.	Busulfán, 4mg.kg. c.24hrs. x 4dosis. Citarabina, 60mg.kg. c.24hrs. x 4dosis.
LAM.	Autólogo.	Busulfán, 4mg.kg. c.24hrs. x 4dosis. Citarabina, 60mg.kg. c.24hrs. x 4dosis.
LAL.	HLA-idéntico.	Radiación corporal total, 12Gy. Etopósido, 30mg.kg. x 1dosis.
Neuroblastoma.	Autólogo.	Citarabina, 60mg.kg. c.24hrs. x 2dosis. Melfalán, 140mg.m ² . x 1dosis. Busulfán, 4mg.kg. c.24hrs. x 4dosis.

Ejecución del trasplante.

El receptor ingresa en el hospital de 4 a 7 días antes del trasplante, momento en que recibirá el régimen de condicionamiento. (18)

El injerto prende a partir del momento en el que las células madre se desplazan a la médula ósea y comienzan a producir eritrocitos, linfocitos y plaquetas. (18)

La perfusión de las células madre se lleva a cabo en la habitación del paciente, que puede estar ubicada en una unidad de hematología o en una unidad específica de trasplante de médula ósea. El paciente requiere una habitación

individual, con filtrado de aire y aislamiento protector. (18)

El día del trasplante se denomina día 0. Según necesidad se prescribe medicamento ansiolítico, antiemético, antihistamínico, antipirético, diurético y corticoide. (18)

Las células madre se perfunden por gravedad a través de un catéter venoso central; la administración de cada bolsa dura de 10 a 20 min. Durante la perfusión se vigilarán de cerca los signos vitales y la saturación de oxígeno valorando la presencia de reacciones adversas. (18)

Debido al tratamiento previo con quimioterapia y radioterapia a dosis altas, los pacientes sufren una profunda inmunosupresión durante el tiempo que tardan las células madre en asentarse en las cavidades medulares y en iniciar la producción de células sanguíneas. En pacientes con trasplante autólogo, la recuperación completa de la función inmunológica puede durar varios meses, en trasplantes alogénicos, hasta 2 años. (18)

Cuidados y vigilancia post-trasplante.

Como ya se ha mencionado, los pacientes sometidos a un trasplante de células progenitoras hematopoyéticas experimentan un periodo prolongado de disfunción inmunológica que puede persistir durante varios años. Presentan un patrón predecible de deficiencia y recuperación del sistema inmune y existe una afectación tanto celular como humoral. El régimen de condicionamiento destruye la hematopoyesis normal con daño de neutrófilos, monocitos y macrófagos. Así como a las células de las mucosas, lo que causa pérdida temporal de ésta barrera. La recuperación de la respuesta inmune depende también del tipo de trasplante que se realice. En el trasplante alogénico, la reconstitución inmunológica es más demorada debido a la re-educación de las

células linfoides del donante en un ambiente extraño en ausencia de timo funcional. Después del trasplante de células progenitoras hematopoyéticas hay una pérdida de la memoria de la inmunidad acumulada durante toda la vida, a la exposición a agentes infecciosos, ambientales y vacunaciones. Debido a que la transferencia de inmunidad del donante al receptor es variable e influenciada por el tiempo de exposición antigénica entre el donante y el receptor la inmunidad adquirida pasiva no es confiable para producir inmunidad a largo plazo. (2)

Recuperación medular.

(4)

	Media	Rango.
Neutrófilos 500mm ³ .	23 días.	0-46 días.
Plaquetas 20,000mm ³ .	24 días.	1-113 días.

Reconstitución de la inmunidad celular.

Después del TPH, el número de linfocitos T y B circulantes recupera sus valores normales en las primeras 6 semanas, manteniendo un déficit funcional durante el primer año. La recuperación inmunológica es más rápida en trasplantes singénicos y autólogos que en los alogénicos. Y mas rápida en los trasplantes de sangre periférica que en los de médula ósea. (2)

La función de las células T se mantiene alterada durante los 6 a 12 meses que siguen al TPH. La producción de IL-2 por las células T está disminuida en respuesta a estímulos con mitógenos y las reacciones de hipersensibilidad retardada están ausentes, lo que se recupera solo cuando no existe enfermedad injerto contra huésped crónica. (2)

La fase final de la recuperación inmune celular está dada por la emergencia de nuevas células T. Éstas células se procesan por el tejido tímico del receptor

que las hace tolerantes al alo ambiente. Existen diferencias en esta educación de los linfocitos según la edad del receptor. Los niños y los pacientes jóvenes tienen un timo más funcional, y por lo tanto una mayor recuperación del número de células T en los primeros 2 años. (2)

En contraste, la reconstitución de las células asesinas naturales (NK) no requiere de un timo funcional y ocurre rápidamente en las primeras semanas del periodo post-trasplante. Los neutrófilos se recuperan en 2 o 3 semanas, pero se mantiene una disminución de la quimiotaxis por un periodo de hasta 4 meses. El número de monocitos en sangre periférica regresa a los valores normales en 40 días y su función es generalmente normal. Los macrófagos aparecen en el hígado y en los pulmones cerca del día 80 y se ha demostrado que son del donante. (2)

Reconstitución de la inmunidad humoral.

La respuesta proliferativa de los linfocitos B a mitógenos está casi abolida durante los primeros meses. Las concentraciones séricas de IgM son normales en los primeros 3 a 6 meses postrasplante, pero las de IgG se mantienen muy bajas durante al menos 9 meses y los niveles de IgA pueden demorar hasta 2 años en recuperarse. (2)

La ausencia de células T auxiliaoras para la estimulación de las células B, resulta en una dificultad para el cambio de clase de inmunoglobulina de IgM a IgG después de la exposición antigénica. La recuperación de IgG2 y de IgG4 está particularmente demorada y en los primeros 3 meses del trasplante los pacientes no logran incrementar los niveles de IgM primaria en respuesta a la inmunización. (2)

En general, la recuperación inmunológica depende de un número de factores y

se produce más rápidamente en los trasplantes de sangre periférica que en los de médula ósea, ya que contiene 10 veces más células T y B y existe un aumento fundamentalmente de células CD4+, así como una relación CD4/CD8 más alta que en los de médula ósea. (2)

También se han observado diversos fenómenos autoinmunes (anemia hemolítica, trombocitopenia), así como la transmisión desde el donante al receptor de enfermedades alérgicas (asma, hipersensibilidad) y autoinmunes (tiroiditis, diabetes). (2)

Complicaciones.

Inmediatamente después del trasplante, pero antes de que injerte, los pacientes tienen un elevadísimo riesgo de sufrir complicaciones y reacciones adversas, y requieren múltiples cuidados de prevención asociados con la neutropenia y la plaquetopenia. Valore la presencia de signos y síntomas de insuficiencia renal o hepática, toxicidad pulmonar o cardíaca, hemorragia, infección, trastornos cutáneos y en pacientes con trasplante alogénico o signos de enfermedad injerto contra huésped. (18)

El TPH se asocia a una alta mortalidad en el receptor (mayor al 10%), lo cual limita su utilidad.

Complicaciones agudas.

Toxicidad hematológica grado 3 y 4.	65%
Estomatitis.	26%
Hiperglicemia.	10%
Hematuria.	10%
Insuficiencia renal.	21%
Hipertensión arterial.	7%
Transaminasemia.	27%
Hiperbilirrubinemia.	17%
Enfermedad hepática veno oclusiva.	4-20%

(4)

Enfermedad veno oclusiva hepática (EVH).

La enfermedad veno oclusiva del hígado se define como la obliteración o adelgazamiento fibroso de las vénulas hepáticas terminales y las venas lobulillares pequeñas. *(30, 31, 39)*

Es la tercer causa de mortalidad relacionada al trasplante después de la enfermedad injerto contra huésped y procesos infecciosos en los recipientes de trasplante alogénico. Y la segunda causa de mortalidad relacionada a trasplante en los recipientes de trasplante autólogo. Su incidencia aproximada es 20% después de un TPH alogénico y entre 4 y 20% en el autólogo, con una mortalidad en ambos tipos de hasta el 50%. *(30, 31, 33, 39)*

Factores de riesgo para EVH.

Desde los reportes iniciales se concluyo que las causas de EVH asociada a TPH son la quimioterapia y radioterapia usadas como régimen preparativo. Se han identificado algunos factores de riesgo.

-Daño hepático previo. La elevación de transaminasas previo al TPH es el factor de riesgo más importante. Esto puede ser debido a radiación abdominal previa, hepatitis infecciosa activa e ingesta excesiva de alcohol.

-TPH anterior. Se ha observado una incidencia mayor de EVH en segundo TPH.

-Quimioterapia y condicionamiento pre-TPH. Se ha observado una incidencia mayor de EVH en pacientes que reciben un régimen de condicionamiento intensivo para TPH de donador no relacionado. En aquellos regimenes que incluyen irradiación corporal total, la incidencia de EVH es menor en aquellos que reciben radiación fraccionada comparando con quienes

reciben dosis mas elevadas de radiación. Las drogas que mas se han asociado a la EVH son la ciclofosfamida, busulfán, melfalán y dacarbacina.

-Tipo de trasplante. En un estudio reciente, multicéntrico y prospectivo se concluyó que los receptores de TPH-alogénico corren más riesgo de desarrollar EVH que los que reciben TPH-autólogo. Igualmente una menor incidencia de EVH se observó en quienes recibieron TPH purgados de células T y células CD34.

-Otros medicamentos. La noretisterona, utilizada rutinariamente en algunos centros para suprimir la menstruación durante el TPH en mujeres, incrementa 10 veces la incidencia de EVH. Y de la misma manera, la combinación de metotrexate y ciclosporina profilácticos contra EICH, el ketoconazol, la azatioprina y la vancomicina incrementan el riesgo de EVH.

-Factores genéticos del glutatión. Muchos medicamentos utilizados en TPH son conjugados o metabolizados para su eliminación por glutatión y por enzimas dependientes de glutatión, que se encuentran en los hepatocitos y sinusoides hepáticos. Al respecto hay polimorfismos y mutaciones de los genes que codifican para éstas enzimas, afectando la expresión de dichos genes y culminando en niveles variables de glutatión.

-Factores genéticos del factor de necrosis tumoral. Los polimorfismos del gen del FNT se asocian a un mayor daño orgánico durante el TPH.(30, 31, 33)

Patogénesis y diagnóstico de EVH.

Los mecanismos y eventos celulares que terminaran en EVH no son bien comprendidos. El daño endotelial de las vénulas centrales hepáticas y sublobulares secundario al régimen de condicionamiento es el evento primario en la génesis de EVH. De hecho se sabe que las vénulas y sinusoides

hepáticos son más sensibles a la quimio y radioterapia que los hepatocitos. Todo este daño se cree que desencadena la cascada de coagulación y que induce el depósito de los factores de coagulación en las zonas adventicia y subendotelial de las vénulas afectadas. Lo que en última instancia lleva al depósito de fibrina. (30, 31, 39)

Por lo anterior se entiende que el diagnóstico de certeza de EVH es histológico, lo cual es difícil y a veces peligroso de llevar a cabo en un paciente vivo, ya que la aplasia medular, trombocitopenia y coagulopatía secundarias a quimioterapia y al propio daño hepático por EVH contraindican la toma de biopsia hepática temprana. Se ha explorado la biopsia hepática transyugular, la cual es más segura pero puede retrasar o contraindicar el tratamiento de soporte. (30, 31)

Los datos ultrasonográficos de EVH son inespecíficos e incluyen hepatomegalia, ascitis, hipertensión portal e incluyen inversión del flujo venoso portal. Además estos cambios son tardíos y ocurren solo en pacientes con EVH obvia. A este respecto se ha utilizado US Doppler en búsqueda de resistencia arterial elevada para hacer un diagnóstico más temprano. (31)

Por lo tanto se han propuesto criterios clínicos diagnósticos de EVH (criterios de Seattle y de Baltimore), los cuales tienen un valor predictivo positivo de 88.5% y negativo de 92% que incluyen los siguientes: Hepatomegalia, dolor abdominal en cuadrante superior derecho, hiperbilirrubinemia (>2mgdl. o 34mmol.L), ascitis, aumento de peso mayor al 2% - 5% del basal, transaminasemia importante y elevación de la creatinina sérica. Otros datos que pueden estar presentes son franca insuficiencia renal y refractariedad plaquetaria. Típicamente el síndrome ocurre antes del día 30, pero han sido reportados casos tardíos. (30, 31)

La severidad de la EVH se determina solo de manera retrospectiva. La EVH leve es autolimitada y generalmente se resuelve sin tratamiento específico. La EVH moderada requiere tratamiento pero generalmente hay resolución. Y por último la EVH severa se define como aquel daño hepático que no se resuelve antes de 100 post-TPH, se asocia a falla multiorgánica que incluye insuficiencia hepática, encefalopatía y coma. Es decir que la muerte debida a EVH se debe a una falla orgánica múltiple y progresiva; y no a la insuficiencia hepática per se. ⁽³¹⁾

Profilaxis y tratamiento de EVH.

Evitar los factores de riesgo es la manera más efectiva de evitar la EVH. Por ejemplo el retrasar el TPH en pacientes con hepatitis aguda, reducir las dosis de citotóxicos y fraccionar la radiación corporal total han demostrado disminuir la incidencia de EVH. El utilizar regimenes de condicionamiento no mieloablativos teóricamente deben lograr el mismo efecto. ⁽³¹⁾

Las medidas de soporte generales incluyen un manejo hídrico estricto, hemodiálisis en caso de insuficiencia renal, paracentesis y restricción proteica con lactulosa oral para tratar y evitar la progresión de la encefalopatía hepática. ⁽³¹⁾

Ante una enfermedad severa, un cortocircuito porto-sistémico colocado vía transyugular puede limitar el daño orgánico. En cuanto al trasplante hepático para EVH realmente hay muy pocos casos reportados y la sobrevivida después de este procedimiento es muy pobre. ⁽³¹⁾

El inhibir la producción de citocinas con dosis altas de metilprednisolona produce respuesta adecuada en el 60% de los pacientes. ⁽³¹⁾

Debido a que la necrosis hepatocelular fulminante no ocurre hasta varios días

después del daño endotelial se especuló que la anticoagulación profiláctica con heparina de bajo peso molecular puede preservar el flujo sanguíneo y en última instancia la función hepática. Sin embargo, esto aún no ha sido demostrado en estudios prospectivos. (30, 31)

El ácido ursodesoxicólico puede reemplazar los ácidos biliares tóxicos y teóricamente proteger al hepatocito de los efectos de la colestasis, pero en un estudio reciente no fue posible demostrar algún beneficio utilizando este tipo de profilaxis para EVH. (31)

Otras estrategias que se han estudiado para el manejo de la oclusión vascular son el uso de activador de plasminógeno y de prostaglandina E. En un estudio retrospectivo se encontró que la trombolisis con factor activado de plasminógeno seguido de heparina logran una respuesta adecuada hasta en el 29% de los pacientes. Lo cual es promisorio. Sin embargo, el factor activador de plasminógeno conlleva un altísimo riesgo de complicaciones hemorrágicas y no está recomendado en presencia de falla multiorgánica. El resto de los enfoques (prostaglandina E, proteína C, concentrados de antitrombina, pentoxifilina) tampoco han logrado demostrar utilidad. (31)

Un medicamento que recientemente ha sido desarrollado es el Defibrotido, un ácido polideoxiribonucleico derivado de mucosas bovina o porcina y que tiene propiedades fibrinolíticas y antitromboticas. Ha mostrado una respuesta completa de la EVH hasta en 42% de los casos, con poca o nula toxicidad y sin alterar el perfil de coagulación del paciente. Al parecer hay evidencia que justificaría su uso en un contexto profiláctico. (31)

Estrategias experimentales incluyen: Talidomina, que, en ratas, ha demostrado evitar el daño hepático por alcohol; Suplemento de glutatión y N-acetilcisteína.

Infecciones.

Debido al daño inmunológico al que son sometidos, los pacientes trasplantados experimentan infecciones en diferentes períodos post-trasplante, consecuencia de la profunda y prolongada inmunosupresión derivada del régimen de acondicionamiento utilizado, lo que refleja el defecto predominante en la inmunidad del huésped. A esto se suma la terapia profiláctica de prevención utilizada para evitar la enfermedad injerto contra huésped. Esto hace que existan patrones de infecciones en éste período. Los factores que predisponen a esto son la pérdida de las barreras mucocutáneas, granulocitopenia prolongada, respuesta celular e inmunidad humoral disminuidas. (2, 34)

Citomegalovirus (CMV).

La serología de CMV antes del TPH es importantísima, ya que la positividad se correlaciona con vasculopatía coronaria, rechazo del trasplante y mortalidad. Se cree que una infección por CMV activa, periódicamente activa o latente dentro de los vasos coronarios pueda causar una reacción inflamatoria a ese nivel. (34)

Además, resulta lógico que el trasplantar un tejido CMV(+) a donador CMV(-) colocará a éste último en riesgo de cursar con eventos coronarios. (34)

De éstas observaciones se puede deducir la necesidad de un tratamiento para aquellos pacientes CMV(+). Para esto se han utilizado regimenes de Ganciclovir a 10mg.kg.día o en su defecto Foscarnet a 180mg.kg.día. sin haber diferencia alguna entre ambos esquemas. Sin embargo la detección y tratamiento de infección por CMV es bastante costosa y una exposición prolongada a estos medicamentos puede inducir o seleccionar clonas resistentes a antivirales. (34)

Rotavirus.

Es una causa común de diarrea infecciosa en el paciente pediátrico trasplantado, y se ha observado con mayor incidencia en el contexto de trasplante hepático. Por lo anterior muchos centros de trasplante se realiza una búsqueda intencionada de éste patógeno aún en pacientes asintomáticos. (34)

Infecciones de vías respiratorias.

Realizando cultivos virales de secreciones orofaríngeas y nasofaríngeas en búsqueda de virus sincicial respiratoria, parainfluenza, metaneumovirus y virus de la influenza A y B en pacientes pediátricos en sus primeros cien días post-TPH se logró identificar 25% de infecciones respiratorias. Por lo que resulta obvia la vigilancia y terapia pulmonar de soporte temprana como métodos para disminuir esta incidencia. (34)

Desde el día 0 hasta el día 30 del trasplante (primer mes). En este periodo, los pacientes tienen 2 factores de riesgo para la infección, que son la neutropenia mantenida y la ruptura de la barrera cutáneo mucosa antes mencionados. Generalmente los primeros episodios febriles son de causa bacteriana y solo en ocasiones se puede identificar un germen o sitio de infección por lo que estos cuadros se tratan de forma empírica. Los agentes que prevalecen son Gram. positivos, la Candida y si la neutropenia continua el Aspergillus. En ocasiones puede haber reactivación del virus del herpes simple. (2)

El Children Cancer Group (CCG) recomienda el uso profiláctico de TMP/SMX y nistatina durante éste periodo. Y aciclovir en el caso de seropositividad. (4)

Enfermedad Injerto contra huésped (EICH) – Injerto contra leucemia (EICL).

La EICH puede producirse cuando los leucocitos del donante (incluidos los que producen las células madre donadas) identifican a las células del paciente como extrañas y las atacan. ⁽¹⁸⁾

La EICH se presenta en aproximadamente el 70% de los trasplantes y en el 30% es grado 3 o 4. Se clasifica en aguda y crónica. En La EICH aguda los órganos diana son piel, hígado y tracto gastrointestinal. ⁽¹⁰⁾

Existen protocolos internacionales que recomiendan utilizar metilprednisolona, metotrexate y/o ciclosporina de manera profiláctica durante los primeros 100 días para evitar esta complicación. Aunque esto se ha asociado a una menor SLE. ⁽⁴⁾

Se sabe que cierto grado de EICH se asocia a una mayor sobrevida. En un estudio del CCG en LAM + TPH en primer remisión los pacientes con EICH aguda grado 1 o 2 tuvieron una SLE de 65% comparado con 58% en quienes nunca desarrollaron EICH y de 15% en quienes desarrollaron EICH grado 3 o 4. Estos hallazgos sugieren un importante rol para el efecto injerto contra leucemia aún en lineaje mieloide, cosa que hasta hace pocos años era controvertida. ⁽⁴⁾

La ausencia de enfermedad injerto contra leucemia (EICL) ha demostrado un gran impacto, ya que se reportan SLE de 9.2% a 8 años con cualquier tipo de donador que no presente esta respuesta. ^(1, 5)

Es bien sabido que el éxito del TPH en LAL depende en gran parte de dicho efecto de EICL. Se ha identificado una relación inversa entre la presencia y el grado de EICH, EICL y el riesgo de recaída en receptores de TPH alogénicos.

La incidencia estimada de EICH aguda grado III y IV en niños trasplantados por LAL es de aproximadamente 40% cuando el donador es compatible no emparentado y de 60% cuando el donador es no compatible no emparentado.

Resumiendo la experiencia, la conducta actual es prevenir la EICH con metotrexate y/o ciclosporina con una suspensión rápida y temprana para maximizar el EICL. ⁽⁵⁾

Toxicidad antes del TPH.

En la descripción de los efectos secundarios tardíos en una población trasplantada debemos tomar en cuenta no solo a los tratamientos relacionados directamente al trasplante, sino también a la enfermedad de fondo y a los tratamientos iniciales. De tal manera que debemos hacer algunas consideraciones individuales respecto a los efectos secundarios previos al TPH.

Leucemia Aguda Linfoblástica.

Los efectos secundarios tardíos en TPH en LAL incluyen hipogonadismo por agentes alquilantes; cardiopatías por antraciclinas; segundas neoplasias craneales, déficit neurocognitivo, hipotiroidismo, pubertad precoz, deficiencia de hormona de crecimiento, obesidad, alteraciones dentales y cataratas secundarias a radiación craneoespinal

Leucemia Aguda Mieloblástica.

El tratamiento de LAM en comparación con el de LAL se caracteriza por mayor dosis de antraciclinas, menor duración del tratamiento y menor uso de radiación craneoespinal.

Linfoma no-Hodgkin.

La evolución en los tratamientos de LNH han permitido disminuir las dosis y duración de quimioterapia igual que el uso de radioterapia. Los efectos secundarios de incluyen cardiotoxicidad por antraciclinas, hipogonadismo por alquilantes y segundas neoplasias.

Linfoma de Hodgkin.

Los efectos tardíos incluyen retraso en el crecimiento; hipotiroidismo; afección cardiaca y pulmonar; tumores secundarios, especialmente cáncer de mama en mujeres que recibieron radioterapia.

La radiación corporal total ha sido asociada con efectos adversos sobre el crecimiento y estado endocrinológico. Y en este contexto se ha identificado una relación inversa entre la edad de radiación y crecimiento y desempeño académico. Así mismo se ha documentado que quienes recibieron radiación corporal total previo a un TPH alogénico tendrán en un futuro un riesgo alto de desarrollar deficiencia de hormona tiroidea, hipotiroidismo, hipogonadismo, infertilidad y cataratas. *(26, 39)*

Toxicidad asociada al TPH.

Los tejidos pediátricos, son altamente susceptibles al daño. A menor edad del paciente hay mayor riesgo de efectos colaterales, tempranos y tardíos.

Las secuelas tardías asociadas a TPH en edad pediátrica incluyen afección neuropsicológica, cardiotoxicidad y segundas neoplasias.

Factores de riesgo para toxicidad incluyen, como ya hemos descrito, el uso previo de antraciclinas, radiación mediastinal y ciclofosfamida. Las segundas neoplasias más comúnmente descritas son alteraciones linfoproliferativas y

tumores sólidos, y dentro de éste último grupo los tumores cerebrales y de tiroides.

Radiación corporal total (RCT).

En algunos casos se utiliza como terapia de condicionamiento previo TPH con el objeto de eliminar células dispersas radiosensibles.

Tiene la gran ventaja de llegar a sitios que en donde la quimioterapia sistémica tiene poca penetrancia, como el sistema nervioso central y los testículos, es decir, los sitios santuarios. ⁽³⁹⁾

Al mismo tiempo tiene una gran desventaja, y es que todas las células del cuerpo serán afectadas por la radiación. Los efectos en las células de rápido crecimiento son vistos de manera aguda o subaguda. Sin embargo, los efectos en los tejidos de crecimiento lento serán identificados meses o años después de la radiación. ⁽³⁹⁾

Con el objeto de disminuir los efectos colaterales se han llevado a cabo varias estrategias, como el fraccionar la dosis total de radiación, o resguardar los órganos vitales. El fraccionar la RCT permite que los tejidos con gran capacidad de reparación tengan tiempo para esto, mientras que los tejidos que no posean esta capacidad serán eliminadas. A este respecto, y tomando el método de radiación como variante independiente, se ha documentado una mayor sobrevida en el grupo de radioterapia fraccionada comparando con la radioterapia convencional; esto debido a una menor mortalidad relacionada al tratamiento, ya que el índice de recaídas fue igual en ambos grupos. ⁽³⁹⁾

Otra manera de disminuir estos efectos tardíos es utilizar regimenes de condicionamiento sin RCT. Sin embargo este punto aún no ha sido aclarado, el grupo de trasplante de médula ósea Nórdico ha descrito a pacientes pediátricos

trasplantados por diagnóstico de LAL, comparando el condicionamiento previo en dos brazos, RCT contra Busulfán más ciclofosfamida y encontraron una mayor supervivencia en pacientes que recibieron RCT; esto debido a una mayor mortalidad relacionada al tratamiento en el brazo de quimioterapia intensiva.

(39)

Función endocrina post-trasplante.

Los sobrevivientes de TPH pueden desarrollar hipotiroidismo, retraso en el desarrollo de caracteres sexuales, infertilidad y baja estatura. Como ya hemos mencionado, esto puede ser debido a citotóxicos (especialmente los agentes alquilantes) o secundario a radiación.

En cuanto a función germinal, la radiación va a causar infertilidad por lesión a las células germinales, sin embargo, a menos que la dosis sea mayor 20Gy-30Gy, no hay daño en las células de Leydig y los caracteres sexuales secundarios serán adecuados. En niñas, la radioterapia a cráneo puede precipitar pubertad precoz.

En cuanto al crecimiento y estatura final, está bien demostrado que la radiación craneoespinal (profiláctica, terapéutica o como parte del régimen de condicionamiento para PTH) ocasiona baja estatura debido a una deficiencia de hormona de crecimiento. Condiciones que también pueden afectar la estatura final son: lesión de los centros de crecimiento óseo por RCT; enfermedad injerto contra huésped crónica, enfermedad hepática, diarrea crónica e infecciones oportunistas.

Por lo tanto, como parte del seguimiento integral del paciente trasplantado deben medirse rutinariamente niveles de hormona de crecimiento, cortisol, perfil tiroideo, perfil de hormonas sexuales, talla y peso para la edad.

Obviamente se deben tratar las deficiencias detectadas.

(39)

Cataratas post-trasplante.

Se estima una incidencia alta, desde el 70% al 100% de cataratas post-TPH. En la mayoría de los casos se desarrollan en los primeros 3 años de vigilancia y prácticamente todos al 4º año. El principal factor asociado al desarrollo de cataratas es la radiación corporal total. Y en quienes reciben RCT no fraccionada hay una mayor incidencia, menor tiempo para desarrollarla, menor opacificación lenticular y por lo tanto menos necesidad de cirugía ocular que en quienes reciben RCT-fraccionada. (39)

De manera tradicional no se protegen los ojos durante la RCT, ya que son considerados sitios santuario. A este respecto un estudio estudió el efecto de la protección ocular y logró aumentar el tiempo para desarrollo de cataratas, disminuir la severidad de la catarata sin modificar el índice de recaídas. (39)

Función hepática post-trasplante.

El TPH puede ocasionar disfunción hepática, a corto y a largo plazo. El daño hepático se documenta por incremento en los parámetros bioquímicos. Los factores de riesgo son muchos y están interrelacionados: Infecciones crónicas, sobrecarga de hierro, estadios avanzados o neoplasias refractarias, regimenes de condicionamiento agresivos, enfermedad injerto contra huésped. (39)

La mayoría de los pacientes cursa con elevación transitoria de transaminasas en algún momento del TPH pero por lo general hay recuperación total. La cifra real de la incidencia de insuficiencia hepática crónica secundaria a TPH es desconocida.

Función renal post-trasplante.

Puede haber daño agudo y crónico. Los factores de riesgo son un daño renal preexistente, EVH, sepsis, medicamentos nefrotóxicos (la mayoría de los citostáticos utilizados son intrínsecamente dañinos al riñón) especialmente ciclosporina.

Función pulmonar post-trasplante.

La bronquiolitis obliterante se ha descrito como una complicación tardía, a veces fatal, que aparece tras el TPH alogénico. Se caracteriza por un patrón obstructivo progresivo de nueva aparición y cuando no se tiene confirmación histológica se denomina enfermedad pulmonar obstructiva (EPO). La incidencia publicada oscila entre el 3.9% y el 26% en los supervivientes a largo plazo. ⁽⁴¹⁾

Los signos y síntomas más comunes son tos productiva (60%-100%), disnea (50%-70%) y sibilancias diseminadas (40%). El diagnóstico se basa en los parámetros espirométricos caracterizados por un patrón obstructivo progresivo de nueva aparición. La TAC muestra áreas de hipoatenuación con dilatación bronquiolar y bronquial y zonas parcheadas de atropamiento aéreo a la espiración forzada. El lavado broncoalveolar presenta signos inflamatorios inespecíficos y la biopsia transbronquial es poco informativa porque el proceso afecta fundamentalmente a la vía respiratoria pequeña. ⁽⁴¹⁾

Los factores asociados descritos son la hipogammaglobulinemia, el uso de metotrexate como profilaxis para enfermedad injerto contra huésped, los antecedentes de infección respiratoria en los primeros 100 días del TPH y la mayor edad al recibir el trasplante. También se ha descrito mayor incidencia en los pacientes con LAL que recibieron busulfán en el condicionamiento. ⁽⁴¹⁾

La evolución descrita en esta patología es un 25% de pacientes con respuesta

completa, un 25% con respuesta parcial y el 50% sin respuesta. El tratamiento es obviamente con dosis altas de inmunosupresores. ⁽⁴¹⁾

De vuelta a casa.

En la mayoría de los centros se da de alta a estos pacientes de 15 a 25 días después del trasplante. ⁽¹⁸⁾

La planificación tras el alta implica reforzar la educación sanitaria previa, incluyendo la información sobre la importancia de las visitas de seguimiento, la prevención de infección, los cuidados del catéter venoso central, el apoyo social, los cuidados de la piel, la prevención de hemorragia, las vacunas, medicación y estrategias para afrontar la fatiga. ⁽¹⁸⁾

Se debe enseñar al paciente que ha recibido un trasplante alogénico a reconocer los signos y síntomas de EICH y cuando debe ponerse en contacto con el médico.

Pregunta de investigación.

¿En el área de oncología pediátrica en el Hospital Infantil del Estado de Sonora es necesario organizar una unidad de trasplante de progenitores hematopoyéticos?

Objetivo General

Determinar la importancia de desarrollar una unidad de trasplante de progenitores hematopoyéticos en el área de oncología pediátrica en el Hospital Infantil del Estado de Sonora.

Objetivos particulares.

1. Analizar la frecuencia de casos ingresados y registrados en un periodo de 10 años en la unidad de oncología pediátrica del hospital infantil del estado de Sonora.
2. Reconocer la frecuencia de las patologías oncológicas con indicación de trasplante de progenitores hematopoyéticos en el hospital infantil del estado de Sonora.
3. Determinar la causa por la cual los pacientes con cáncer infantil ameritarían un trasplante de progenitores hematopoyéticos.
4. Realizar un análisis descriptivo de los casos registrados.
5. Reconocer la mortalidad de los pacientes con cáncer infantil candidatos a trasplante de progenitor hematopoyético.
6. Determinar la necesidad de una unidad de trasplante de progenitores hematopoyéticos en niños con cáncer atendidos en el hospital infantil del estado de Sonora

Justificación.

Desde hace más de 30 años el Hospital Infantil del Estado de Sonora cuenta con un servicio de oncología pediátrica donde se brinda atención integral a los niños afectados de cáncer. Durante ese período de tiempo se han atendido aproximadamente 900 niños y se ha logrado la curación en más del 60% de ellos usando protocolos de tratamiento que incluyen estrategias basadas en la combinación de quimioterapia, cirugía y radioterapia.

Los reportes de epidemiología nacional y local muestran un incremento en el número de casos de cáncer infantil. Junto con esto el avance de la onco-hematología pediátrica en estudios inmunológicos, genéticos y de biología molecular han permitido reconocer desde las primeras fases de su tratamiento a pacientes que serán candidatos a TPH, en quienes; en caso de no llevarse a cabo disminuirá la probabilidad de alcanzar la curación.

La mayor utilidad del TPH es en pacientes que recaen y por lo tanto, no han respondido al tratamiento terapéutico inicial de primera línea. En estos casos en que ha fallado el primer tratamiento el paciente de acuerdo a los criterios para trasplantar podría aportar una alternativa más de tratamiento

En el HIES no se cuenta con un programa propio de TPH. Ante esta ausencia los pacientes deben ser enviados a otros lugares donde sí cuentan con el recurso grandes centros de referencia en México, Guadalajara, Monterrey, etc.). Esto presenta una serie de obstáculos económico-administrativos y biopsicosociales:

Sociales: A la familia del paciente (traslado durante largo tiempo al paciente y a un familiar, estancia del familiar, alimentación del familiar, separación de los otros miembros de la familia, pérdida de empleo, etc.).

Economicos-Administrativos (todas las instituciones que realizan TPH tienen su propia población, sus propios criterios y sus propios pacientes que obviamente llenan y tienen prioridad en sus listas de espera).

Todo eso toma tiempo, a veces demasiado tiempo, el necesario para que un paciente recidive o para que un tumor progrese. Ante esta realidad el equipo médico tratante se ve forzado a utilizar únicamente los recursos con que cuenta, (quimioterapia, cirugía y radioterapia). Y esto, para los pacientes cuya mejor opción terapéutica es el TPH, es claramente un tratamiento subóptimo.

Material y Métodos.

Se llevo a cabo un estudio transversal retrospectivo donde se revisaron los expedientes de nuevo ingreso al servicio de oncología pediátrica del Hospital Infantil del Estado de Sonora en el período comprendido entre el 01 de enero de 1996 al 01 de enero del 2008. Se evaluaron los diagnosticos de las principales patologías oncológicas candidatos a TPH revisando la mortalidad y sobrevida en estos grupos.

Criterios de inclusión.

Pacientes del servicio de oncología pediátrica ingresados en los últimos diez años con los siguientes diagnósticos:

-Leucemias.

-Leucemia Aguda Linfoblástica en recaída temprana.

-Leucemia Aguda Linfoblástica en segunda o mayor recaída.

-Leucemia Aguda Linfoblástica en menores de 365 días.

-Leucemia Aguda Linfoblástica refractaria.

-Leucemia Aguda Mieloblástica.

-Leucemia Mieloide Crónica.

-Leucemia Linfoide Crónica.

-Tumores sólidos malignos en recaída o en estadio metastásico.

Criterios de exclusión.

-Pacientes con diagnóstico de LAM variedad promielocítica.

-Pacientes con mortalidad temprana.

-Pacientes que fueron tratados en otra institución.

Criterios de eliminación:

- Pacientes con expediente incompleto.
- Pacientes con abandono de tratamiento.
- Patología maligna donde el papel del trasplante no esté bien determinado (osteosarcoma, carcinomas).

Resultados.

Casos nuevos.

En el período estudiado de diez años hubo una frecuencia de 402 casos nuevos, reportados de la siguiente manera:

Leucemias agudas 154 casos distribuidas en leucemias agudas linfoblásticas 124 casos (80.5%) y leucemias mieloblásticas agudas 30 casos (19.5%)

La distribución y porcentajes de todos los casos nuevos incluyendo tumores sólidos malignos se puede observar en la tabla 1.

Tabla 1. Casos nuevos ingresados al servicio de oncología pediátrica en 10 años. Enero 2008.

Tipo de cáncer Infantil	Numero de casos.	%.
Leucemia Aguda Linfoblástica.	124.	30.8
Tumores de Sistema Nervioso Central.	60.	14.9
Sarcomas de partes blandas.	45.	11.1
Enfermedad Hodgkin.	31.	7.7
Leucemia Aguda Mieloblástica.	30.	7.4
Tumor Wilms.	20.	4.9
Linfoma no Hodgkin.	19.	4.7
Tumores Germinales.	21.	5.2
Osteosarcoma.	14.	3.4
Histiocitosis de células de Langerhans.	13.	3.2
Retinoblastoma.	8.	1.9
Neuroblastoma.	5.	1.2
Leucemias crónicas.	4.	.9
Carcinoma Tiroideo.	3.	.7
Sarcoma Ewing.	3.	.7
Tumores Hepáticos.	2.	.4
Carcinoma Epidermoide.	1.	.2
Carcinoma Apendicular.	1.	.2
Carcinoma Suprarrenal.	1.	.2
Condrosarcoma.	1.	.2
Total.	402.	100

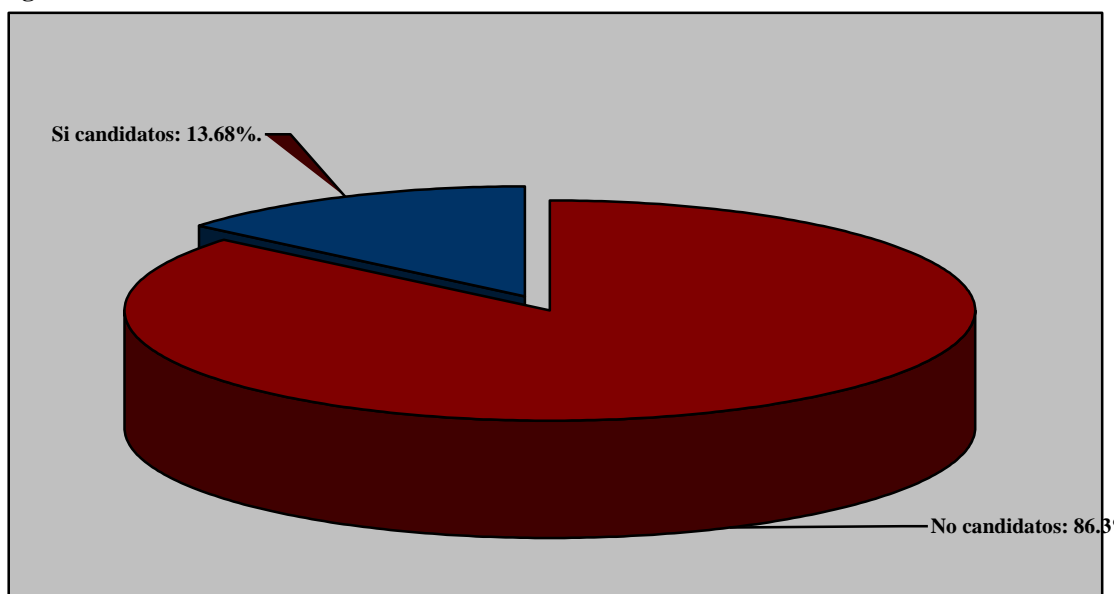
Fuente: Archivo clínico HIES.

Pacientes candidatos a TPH.

De los 402 casos nuevos, y de acuerdo a los criterios de inclusión descritos anteriormente, consideramos que 55 pacientes fueron candidatos a ser tratados con TPH en algún momento de su evolución.

Esto corresponde al 13.68% del total de los casos, lo que es congruente con la literatura universal.

Figura 1. Relación de candidatos a TPH.



Fuente: Archivo clínico HIES.

En este grupo de pacientes candidatos a TPH se encontró la siguiente distribución por patologías: En Leucemia Aguda Linfoblástica, de 124 pacientes, 23 fueron candidatos a TPH, es decir el 18.5% de los casos nuevos de LAL. En Sarcomas de partes blandas de 45 pacientes, 4 fueron candidatos a TPH, es decir el 8.8% de los casos nuevos. En Linfoma de Hodgkin, de 31 pacientes, 5 fueron candidatos a TPH, es decir el 16% de los casos nuevos. En Leucemia Aguda Mieloblástica, de 30 pacientes, 12 fueron candidatos a TPH, es decir el 40% de los casos nuevos. Otras patologías fueron Linfoma no

Hodgkin, Neuroblastoma, Retinoblastoma, Leucemias Crónicas y Sarcoma de Ewing. Tabla 2 y 3

Tabla 2. Numero de casos por Tipo cáncer y su proporción de candidatos a TPH. Enero 2008.

Tipo de cáncer infantil	Numero de casos.	Candidatos a TPH.
Leucemia Aguda Linfoblástica.	124.	23(18.5%)
Sarcomas de partes blandas.	45.	4(8.8%)
Linfoma de Hodgkin.	31.	5(16%)
Leucemia Aguda Mieloblástica.	30.	12(40%)
Linfoma no Hodgkin.	19.	4(21%)
Retinoblastoma.	8.	1(12.5%)
Neuroblastoma.	5.	3(60%)
Leucemias Crónicas.	4.	2(50%)
Sarcoma de Ewing.	3.	1(33%)
Total	402.	55(13.6%)

Fuente: Archivo clínico HIES.

A continuación se describe en forma breve las características generales de cada una de las neoplasias que se registraron en este trabajo.

Leucemia Aguda Linfoblástica.

Hubo 124 ingresos con este diagnóstico. Fue, como es de esperarse la patología más común. De ellos 23 pacientes fueron candidatos a TPH, es decir el 18.5% de los casos nuevos de LAL. 21 por presentar una recaída temprana, 1 por tratarse de leucemia bifenotípica y 1 por haber sido menor de un año de edad al momento del diagnóstico.

Hasta la fecha de corte 3 de ellos se encuentran vivos y en remisión. Los 20 restantes, es decir el 86% de esta población, fallecieron en actividad tumoral.

Leucemia Aguda Mieloblástica.

Hubo 30 ingresos con este diagnóstico. Lo que representa el segundo tipo de leucemia más frecuente. Por presentación clínica, respuesta al tratamiento y clasificación morfológica 12 pacientes fueron candidatos a TPH.

De esos 12 pacientes 10 fallecieron por progresión de la enfermedad o por

complicaciones infecciosas, pero todos en actividad tumoral. 2 están vivos en vigilancia, y uno de ellos desarrolló una segunda neoplasia.

Leucemia Crónica Mieloide.

2 pacientes en 10 años, ambos candidatos a TPH, el primero de ellos falleció en actividad y el segundo se encuentra vivo en remisión molecular.

Neuroblastoma.

Se presentaron 5 casos en el período estudiado, 3 de ellos que representan el 60% de esta patología, pudieron haberse beneficiado del TPH (un paciente de 2 años con Neuroblastoma metastático en recaída y 2 pacientes estadio cuatro de 1 y 5 años).

Hay controversia al respecto, pero por lo general se considera que el manejo ideal actual de los neuroblastomas de alto riesgo debe incluir altas dosis de quimioterapia, consolidación con TPH y mantenimiento con agentes biológicos que induzcan maduración (ácido trans-retinoico).

De estos 3 pacientes 1 de ellos falleció durante el tratamiento y los otros 2 después de abandonar tratamiento en actividad.

Linfomas de Hodgkin.

En total se identificaron 31 pacientes en el período estudiado. 5 de ellos presentaron recaída y por lo tanto fueron candidatos a TPH. En 4 de ellos la recaída fue refractaria al tratamiento y los cuatro fallecieron en actividad. El paciente restante respondió a la quimioterapia y se encuentra actualmente sin evidencia de enfermedad y sin tratamiento. Es decir que el 16% de los Linfomas de Hodgkin fueron candidatos a TPH y la mayoría fallecieron por

enfermedad refractaria.

Linfoma No-Hodgkin.

De 19 ingresos con este diagnóstico, 4 fueron candidatos a TPH por haber presentado recaída, es decir el 20% de los casos, es decir uno de cada 5 pacientes. De ellos, 1 paciente se encuentra bajo tratamiento en remisión continua, los 3 restantes fallecieron en actividad.

Sarcoma de Ewing.

Se atendieron a 3 pacientes, 1 de los cuales, potencialmente candidato a TPH falleció en actividad.

Tabla 3. Relación de los tipos de cáncer que fueron candidatos a trasplante de progenitores hematopoyéticos.

Tipo de cáncer infantil.	Candidatos a TPH.	%
Leucemia Aguda Linfoblástica.	23	42
RMS y No RMS	12	22
Linfoma de Hodgkin.	5	9
Leucemia Aguda Mielode	10	18
Linfoma no Hodgkin.	4	7.2
Neuroblastoma.	3	5.4
Leucemias Crónicas.	2	3.6
Retinoblastoma.	1	1.8
Sarcoma de Ewing.	1	1.8
Total	55	100

Fuente: Archivo clínico HIES.

Mortalidad de casos con criterio para trasplante.

Se realizó un análisis descriptivo de la mortalidad de los pacientes del servicio de oncología pediátrica que han sido tratados en el Hospital Infantil del Estado de Sonora, de los casos ingresados en este estudio de acuerdo a los criterios metodológicos. En la muestra inicial de 402 casos, reportamos 161 (40%) casos muertos por su condición de cáncer específica. De este grupo de mortalidad completaron criterio para trasplante de progenitor hematopoyético solo 46 (28.5%) casos. Además del grupo de mortalidad al momento de la revisión de los expedientes se ingresaron 241 casos de pacientes con cáncer infantil en remisión completa, en este grupo se presentó 9 (3.7%) casos que habían tenido indicación de trasplante progenitor hematopoyético. Tabla 4

En relación al grupo con criterios para ser trasplantado englobados en un grupo encontramos que de los 55 pacientes incluidos se encuentran vivos en remisión 8 (14.6%), vivo en actividad 1 (1.8%) y murieron 49(85.4%) en este grupo de pacientes. Tabla 5.

Tabla 4. Mortalidad de casos y candidatos a trasplante de progenitores hematopoyéticos en el Hospital Infantil del Estado de Sonora. Enero 2008.

Vivos en remisión.	Casos.	%
Vivos en remisión completa.	241	60
Candidatos a TPH vivos en remisión completa.	9	3.7
Linfoma de Hodgkin.	5	9
Mortalidad.	Casos.	%
Muertos por actividad tumoral.	161	40
Candidatos a TPH muertos por actividad tumoral.	46	28.5
Total.	402.	100

Fuente: Archivo clínico HIES.

Tabla 5. Situación del grupo de pacientes candidatos a trasplante de progenitores hematopoyéticos

en el Hospital Infantil del Estado de Sonora. Febrero 2008.

Candidatos a trasplante de progenitores hematopoyéticos.	Casos.	%
Vivos en remisión completa.	8	14.6
Vivos en actividad.	1	1.81
Muertos por actividad tumoral.	46	85.4
Muertos sin actividad tumoral.	0	0
Total.	55	100

Fuente: Archivo clínico HIES.

Conclusiones.

El número de ingresos en el período estudiado fue muy variable, con un mínimo de 27 y un máximo de 56 casos nuevos por año. La media fue de 39.6 por año. Además, observamos que la incidencia tiende claramente a incrementar, esto concuerda con lo que se reporta en otros centros oncológicos en el resto del país.

De estos casos las neoplasias de muy alto riesgo en nuestro hospital, incluyen casos considerados para trasplante de medula osea las siguientes patologías: Leucemia aguda linfoblástica, leucemia aguda mieloblástica, leucemia mieloide crónica, sarcomas de partes blandas, linfoma de Hodgkin, otras patologías fueron linfoma no Hodgkin y neuroblastoma.

En los casos anteriores considerados en este estudio como neoplasias de muy alto riesgo, por estadios avanzados de la enfermedad; favorecido por los factores de mal pronóstico y consecuencia de los aspectos inmunológicos o biológico moleculares, condicionantes de posibles características de falla al tratamiento de primera línea de los cánceres que se diagnosticarón.

Aun existen algunos problemas que seguramente subestiman el número de candidatos a TPH (trasplante de progenitores hematopoyéticos), que ahora se han empezado a estandarizar, en la unidad oncología pediátrica, en el estudio de cada una de las neoplasias como citogenética, inmunohistoquímica y enfermedad mínima residual que nos permitieran realizar una mejor clasificación de grupos de riesgo e individualizar aún más el tratamiento, así como detectar aquellos casos que obligadamente deberán recibir un TPH.

Ahora el número de casos que se han registrado en forma progresiva y la tendencia de incremento hace que cada día más casos presentados a los que

se les reconocerá factores pronósticos y características biológicas adversas, que los hace posibles candidatos a TPH, en esta muestra representan el 14.4% de los ingresos, sin embargo, la mortalidad de 85.4% es presentada en presencia de actividad neoplásica, lo que contribuye al 30% de la mortalidad global y por el contrario, solo el 16% de ellos sobrevive a pesar de tener condición de neoplasia de muy alto riesgo, lo que contribuye a sobrevida global de todos los casos revisados de 3.7% .

En otras instituciones internacionales y nacionales en este grupo de casos se calcula una sobrevida en los pacientes con indicación de trasplante que varía del 20% al 50%, dependiendo del caso, lo que representa una diferencia de 16% - 46% comparada con nuestros resultados. Esto refleja la alta mortalidad que conllevan per se y lo limitado de nuestros recursos terapéuticos. Hacen innegable la necesidad implementar un programa de TPH en nuestra institución. La sobrevida tan baja en neoplasias con criterio para TPH justifica la búsqueda de este programa, queda claro que la indicación mas observada en este estudio para TPH es la leucemia en sus diferentes variantes a pesar de esto el numero pequeño de tumores solidos descrito en este trabajo no minoriza la posibilidad de dar el TPH como tratamiento de rescate (minitransplante) en protocolos de tratamiento con quimioterapia muy intensificada en en algunos otros tumores solidos no incluidos en esta revisión. En conjunto con esto esta la necesidad de una area foranea capacitada y con los recursos humanos para asistirlos que descentralize las unidades acreditadas para poder llevara a cabo este procedimiento y con lo cual los casos de niños, de la región del noroeste puedan ser atendidos con todas las estrategias requeridas para recibir un tratamiento completo en los niños con cáncer infantil,

lo que es claro mejoraría la sobrevida de los pacientes que actualmente necesitan un trasplante de progenitor hematopoyético.

Bibliografía.

1.Dr.Juan Carlos Jaime Fagundo, Dra.Elvira Dorticós Balea, Dra.Valia Pavón Morán, Dr.Lázaro Cortina Rosales. Trasplante de células progenitoras hematopoyéticas: tipos, fuentes e indicaciones. Revista Cubana de Hematología 2004; 20(2).

2.Dr.Juan Carlos Jaime Fagundo, Dra.Elvira Dorticós Balea, Dra.Valia Pavón Morán, Dr.Lázaro Cortina Rosales, Dr.Ariel Jesús Jauma Rojo. Aspectos inmunológicos del trasplante de células progenitoras hematopoyéticas. Revista Cubana de Hematología, inmunología y medicina transfusional 2006; 22(3).

3.Süreyya Savasxan MD, Esteban M Abella MD. Current Issues in Pediatric Stem Cell transplantation.

4.Steven Neudorf, Jean Sanders, Nathan Kобрinsky, Todd A. Alonzo, Allen B. Buxton, Stuart Gold, Dorothy R. Barnard, Joetta D. Wallace, Dagmar Kalousek, Beverly J. Lange, and William G. Woods Allogeneic bone marrow transplantation for children with acute myelocytic leukemia in first remission demonstrates a role for graft versus leukaemia in the maintenance of disease-free survival. Blood,2004;(103):3655-3661.

5.M Bleakley, PJ Shaw and JM Nielsen. Allogeneic bone marrow transplantation for childhood relapsed acute lymphoblastic leukemia: comparison of outcome in patients with and without a matched family donor.

Bone Marrow Transplantation,2002;(30):1–7.

6.Guillermo J. Ruiz Arguelles, David Gomez Rangel, Javier Sanchez Anzaldo, Alejandro Ruiz Arguelles, Giovanni Porras Ramirez, Antonio Luis Lopez. Trasplante de células de cordón umbilical: Informe de dos casos. Medicina Universitaria,2002;(17):233-35.

7.Roberto Rivera Luna. El niño con cáncer, los padecimientos más comunes para el médico no especialista. Primera edición 2007. Editores de textos mexicanos SA de CV.

8.Rendón-García H., Covarrubias-Espinoza G., Leucemia linfoblástica aguda. Resultado de tratamiento con el protocolo HIES 06. Boletín clínico del hospital infantil del estado de sonora, 2003;(20):24-29.

9.Poplack. Principles and practice of pediatric oncology.

10.R. Beverly Raney, M.D., James R. Anderson, Ph.D., Frederic G. Barr, M.D., Ph.D., Sarah S. Donaldson, M.D., Alberto S. Pappo, M.D., Stephen J. Qualman, M.D., Eugene S. Wiener, M.D., Harold M. Maurer, M.D., and William M. Crist, M.D. Rhabdomyosarcoma and Undifferentiated Sarcoma in the first two decades of life: A selective review of Intergroup Rhabdomyosarcoma Study Group Experience and Rationale for Intergroup Rhabdomyosarcoma Study V. Journal of Pediatric Hematology/Oncology, Vol.23, No.4, May 2001.

11.Dr.Guillermo Poulson V., Dr.Gerson Espinoza V, Dra.María Mercedes Poveda A., Dra. Jessica León. Trasplante de médula ósea. Indicaciones y controversias. *Ontología* 2006; Vol.16 (3-4): 173 – 177.

12.Servando Juárez-Ocaña, Juan Manuel Mejía-Aranguré, Mario Enrique Rendón-Macías, Armando Kauffman-Nieves, Liria Tatsuko Yamamoto-Kimura, Arturo Fajardo-Gutierrez. Tendencias de seis principales causas de mortalidad pediátrica en niños mexicanos durante el período de 1971-2000. La transición Epidemiológica de los niños. *Gac. Med.Mex.* 2003 Vol. 139 (4): 325-336.

13.Arturo Fajardo-Gutiérrez. Mortalidad por cáncer en niños. *Bol. Med. Hosp. Infant. Mex.* 2005 Vol. 62: 1-3.

14.Dr. Arturo Fajardo-Gutierrez, Dr. Manuel Mejía-Aranguré, Dr. Servando Juárez-Ocaña, Dr.Enrique Rendón-Macías, Dra. María del Carmen Martínez-García. El cáncer, un problema de salud que incrementa en el niño. Un reto para conocer su epidemiología en los niños mexicanos. *Bol. Med. Hosp. Infant. Mex.* 2001. Vol. 58: 721-742.

15.Arturo Fajardo-Gutiérrez, Manuel Mejía-Aranguré, Alejandro Gómez-Delgado, Hilda Mendoza-Sánchez, Juan Garduño-Espinosa, María del Carmen Martínez-García. Epidemiología de las neoplasias malignas en niños residentes del Distrito Federal (1982-1991). *Bol. Med. Hosp. Infant. Mex.* 1995. Vol.52: 507-517.

16. José Javier Sánchez-Blanco, María Luisa Lozano, Felipe de Arriba, Carlos Vallejo, Vicente Vicente, José María Moraleda. Trasplante de progenitores hematopoyéticos de sangre periférica en España: análisis de coste. Med. Clin. (Barc) 2004. Vol.123 (11): 401-5.
17. Guillermo J. Ruiz-Argüelles. Historia del trasplante de médula ósea en México. Rev. Biomed. 2005. Vol.16. (3): 207-213.
18. Jay Maningo, RN. Trasplante de células madre. Nursing. 2003. Vol.21. (6): 9-11.
19. José Carlos Jaime Pérez. Biología del sistema de antígenos leucocitarios humanos (HLA) y su importancia en trasplantes. Medicina Universitaria 2001. Vol.3. (12):149-52.
20. David Gómez Almaguer, Olga G. Cantú Rodríguez. Trasplante de médula ósea. Medicina Universitaria. 2000. Vol.2. (6): 88-92.
21. Sergio Amadori, Anna Maria Testi, Maurizio Arico, Adele Comelli, Maria Giuliano, Enrico Madon, Giuseppe Masera, Roberto Rondelli, Luigi Zanesco and Franco Mandelli for the Associazione Italiana Ematologia ed Oncologia pediátrica Cooperative Group. Prospective comparative study of bone marrow transplantation and postremission chemotherapy for childhood acute myelogenous leukemia. J Clin Oncol. 1993. Vol.11:1046-1054.

22.Yaddanapudi Ravindranath, Andrew M. Yeager, Myron N. Chang, C. Philip Steuber, Jeffrey Krischer, John Graham-Pole, Andrew Carroll, Susumu Inoue, Bruce Camitta, Howar J. Weinstein for The Pediatric Oncology Group.

Autologus bone marrow transplantation versus intensive consolidation chemotherapy for acute myeloid leukemia in childhood. N Engl J Med. 1996. Vol.334:1428-1434.

23.William G. Woods, Steven Neudorf, Stuart Gold, Jean Sanders, Jonathan D. Buckley, Dorothy R. Barnard, Kathryn Dusenbery, Joetta DeSwarte, Diane C. Arthur, Beverly J. Lange and Nathan L. Koblinsky. A comparison of allogeneic bone marrow transplantation, autologous bone marrow transplantation, and aggressive chemotherapy in children with acute myeloid leukemia in remission: A report from the Children´s Cancer Group. Blood. 2001. (97):56-62.

24.John Moore, Ian Nivingon-Smith, Kim Goh, David Ma, Ken Bradstock, Jeff Szer, Simon Durrant, Anthony Schwarer, Peter Bardy, Richard Herrmann, and Anthony Dodds. Equivalent survival for sibling and unrelated donor allogeneic stem cell transplantation for acute myelogenous leukemia. Biology of blood and marrow transplantation. 2007. (13):601-607.

25.David Gómez-Almaguer, Oscar González-Llano. Trasplante de células hematopoyéticas en niños. Bol Med Hosp Infant Mex. 2005. Vol.62. 85:83.

26.Ravi Bhatia, Phlip B. McGlave. Autologous hematopoietic cell transplantation for chronic myelogenous leukemia. Hematol Oncol Clin N Am. 2004. (18): 715-

732.

27.M. Ayas, A. Belgaumi, M. Al-Marh, A. Al-Jefri, H-Solh. Allogeneic BMT for infantile acute leukemia: what is the optimal conditioning régime? Bone Marrow Transplantation. 2002. (29): 630-631.

28.Norbert Schmitz, Peter Dreger, Bertram Glass, Anna Sureda. Allogeneic transplantation in lymphoma: Current status. Haematologica. 2007. (92): 1533-1548.

29.M.Bleakley, L. Lau, P.J. Shaw and A. Kaufman. Bone marrow transplantation for paediatric AML in first remission: a systematic review and meta-analysis. Bone marrow transplantation. 2002. (29): 843-852.

30.Michel Attal, Françoise Huguet, Hervé Rubie, Anne Huynh, Jean-Paul Charlet, Jean-Louis Payen. Prevention of hepatic veno-occlusive disease after bone marrow transplantation by continuous infusion of low-dose heparin: A prospective, randomized trial. Blood. 1992. Vol.79 (11): 2834-2840.

31.Jaso A. Coppel, Simon A. Brown, David J. Perry. Veno-occlusive disease: cytokines, genetics, and haemostasis. Blood Reviews. 2003. (17): 63-70.

32.A.L. Lennard, G.H. Jackson. Science, medicine, and the future: Stem cell transplantation. BMJ. 2000. Vol.321; 433-437.

33.A. Cacchione, A.LeMaitre, D.Valteau, E.Benhamou,L.Amoroso,N.Simonnard and O.Hartmann. Risk factors for hepatic veno-occlusive disease: a retrospective unicentric study in 116 children autografted after a high-dose BU-thiotepa régime. Bone Marrow Transplantation. 2008. Vol.42; 449-454.

34.Flagg A. Danziger-Isakov LA. Infectious diseases in pediatric transplantation: Literature review 2006-2007. Pediatr Transplantation. 2008. Vol.12; 729-736.

35.Gerard Michel, Vanderson Rocha, Sylvie Chevret, William Arcese, Kah-Wah Chan, Alexandra Filipovich, et.al. Unrelated cord blood transplantation for childhood acute myeloid leucemia: A Eurocord group análisis. Blood. 2003. Vol.102; 4290-4297.

36.Meter A. Cassileth, David P. Harrington, Frederick R. Appelbaum, Hillard M. Lazarus, Jacob M. Rowe, Elisabeth Paietta, et.al. Chemotherapy compared with autologous or allogeneic bone marrow transplantation in the management of acute myeloid leucemia in first remission. N Engl J Med. 1998. Vol.339: 1649-56.

37.G.A. Hale, G.L. Phillips. Allogeneic stem cell transplantation for the non-Hodgkin's lymphomas and Hodgkin's disease. Cancer treatment reviews. 2000. Vol.26: 411-427.

38.B.Kremens, B.Gruhn, T.Klingebiel, C.Hasan, H-J.Laws, E.Koscielniak, et.al.High-dose chemotherapy with autologous stem cell rescue in children with

nephroblastoma. Bone Marrow Transplantation. 2002. Vol.30: 893-898.

39.Per Frisk. Late effects after autologous bone marrow transplantation in childhood. Comprehensive summaries of uppsala dissertations from the faculty of medicine 1293. Not published.

40.A.Gratwohl, H.Baldomero, J.Passweg and A.Urbano-Ispizua. Increasing use of reduced intensity conditioning transplants: report of the 2001 EBMT activity survey. Bone Marrow Transplantation. 2002. Vol.30: 813-831.

41.R. Alonso Riofrío, J.R. Villa Asensi, A. Sequeiros Gonzalez, M.A. Diaz Perez, M. Gonzalez Vicent y L. Madero Lopez. Enfermedad pulmonar obstructiva tras trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos en niños. An Pediatr (Barc). 2004. Vol.61;2: 124-130.

42.Julia Palma, Claudio Mosso, Claudia Paris, Myriam Campbell, Xin Tong, Alejandra King, et.al. Establishment of a pediatric HSCT program in a public hospital in chile. Pediatr Blood Cancer. 2006. Vol.46: 803-810.

1. Datos del alumno.	Mario Alberto Ornelas Sánchez. 01664-1517695. Universidad Autónoma de México. Cuenta: 503047342.
2. Datos del asesor.	Gilberto Covarrubias Espinoza. 01662-1130842. Hospital Infantil del Estado de Sonora.
3. Datos de la tesis.	El trasplante de progenitores hematopoyéticos una necesidad en el tratamiento del cáncer infantil en el Hospital Infantil del Estado de Sonora. Paginas: 95.