



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO**

---

**FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN  
SECRETARÍA DE SALUD  
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA**

**“RESULTADOS DEL TRASPLANTE DE CÉLULAS  
PROGENITORAS HEMATOPOYÉTICAS EN NIÑOS CON  
LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA”**

**T E S I S**  
PARA OBTENER EL TÍTULO DE LA:  
**ESPECIALIDAD EN ONCOLOGÍA PEDIÁTRICA**

**P R E S E N T A:**  
**DR. LUIS FERNANDO YERBES MÉNDEZ**

**TUTOR: DR. MARTÍN PÉREZ GARCÍA**

MÉXICO, D. F. 2015.





Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**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 POSGRADO E INVESTIGACIÓN  
SECRETARÍA DE SALUD  
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA**

**“RESULTADOS DEL TRASPLANTE DE CÉLULAS  
PROGENITORAS HEMATOPOYÉTICAS EN NIÑOS CON  
LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA”**

**T E S I S  
PARA OBTENER EL TÍTULO DE LA:  
ESPECIALIDAD EN ONCOLOGÍA PEDIÁTRICA**

**P R E S E N T A:  
DR. LUIS FERNANDO YERBES MÉNDEZ**

---

**TUTOR: DR. MARTÍN PÉREZ GARCÍA**

MÉXICO, D. F. 2015.




"RESULTADOS DEL TRASPLANTE DE CÉLULAS PROGENITORAS HEMATOPOYÉTICAS EN NIÑOS CON LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA"



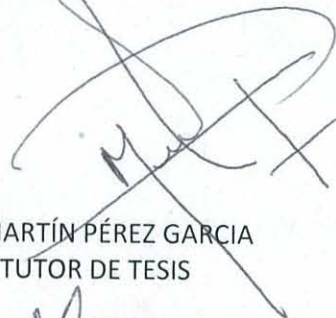
DRA ROSAURA ROSAS VARGAS  
DIRECTORA DE ENSEÑANZA



DR LUIS MARTIN GARRIDO GARCÍA  
JEFE DE DEPARTAMENTO D EPRE Y POSGRADO



DR ROBERTO RIVERA LUNA  
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ONCOLOGÍA PEDIÁTRICA



DR MARTÍN PÉREZ GARCIA  
TUTOR DE TESIS



DRA MARTHA ZAPATA TARRÉS  
ASESOR METODOLÓGICO

**“RESULTADOS DEL TRASPLANTE DE CÉLULAS PROGENITORAS  
HEMATOPOYÉTICAS EN NIÑOS CON LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA”**

**COLABORADORES:**

---

**Tutor de tesis: Dr. Martín Pérez García.**

---

**Asesor de tesis: Dra. Martha Zapata Tarrés.**

**DEDICATORIA**

**A MI ESPOSA E HIJA:  
CAROLINA LEÓN PIÑA  
ANA LUISA YERBES LEÓN**

**TUTORES Y MAESTROS**

## ÍNDICE

Resumen-----	1
Summary-----	2
Introducción-----	3
Antecedentes científicos-----	4-9
Planteamiento del problema-----	10
Objetivos-----	11
Material y métodos-----	11
Variables-----	12-14
Descripción del estudio-----	14-15
Resultados-----	16-28
Discusión-----	29-30
Conclusión-----	31
Consideraciones éticas-----	32
Recursos-----	32
Referencias-----	33-34
Anexos-----	35-36



## RESUMEN

**OBJETIVO:** Describir los resultados de pacientes con LMA sometidos a TCPH en el INP.

**MATERIAL Y MÉTODOS:** Se realizará un estudio DESCRIPTIVO retrospectivo, retrolectivo, observacional y longitudinal. Se incluirán niños menores de 18 años con LMA que fueron tratados con TCPH en el Servicio de Oncología del Instituto Nacional de Pediatría entre enero del 2000 y diciembre del 2011. Analizaremos las características socio-demográficas de los pacientes y las características morfológicas y genéticas de la LMA. Así mismo evaluaremos los resultados del esquema de quimioterapia inicial y del TCPH. Las variables dependientes serán recaída, complicaciones y supervivencia libre de enfermedad y global. Se llevará a cabo por medio de proporciones, medidas de tendencia central y dispersión así como curvas de Kaplan-Meier.

**RESULTADOS:** Se encontró que a 17 se les realizó un TCPH, la relación Hombre: mujer es de 2.4:1. Además los subtipos de LMA más encontrados fueron M2, M4 y M5 las alteraciones genéticas principales correlacionan con los subtipos de LMA. Los esquemas de acondicionamiento son 4 de intensidad reducida y 13 con terapia mieloablativa. La media en meses del tiempo que transcurre entre el diagnóstico de LMA y el TCPH es de 14.9. La supervivencia obtenida con esta modalidad de tratamiento en pacientes con LMA 76.5%, esto es mejor que sólo quimioterapia. Las medias de sobrevida son de 42.4 meses. Se realizaron 10 TCPH de donador relacionado, 4 de donador no relacionado y 3 haploidénticos. Solo se observó 3 recaídas después del TCPH.

**CONCLUSIÓN:** La leucemia mieloide aguda en niños comprende el 15% a 20% del total de las leucemias, pero representa un desproporcionado 30% de las muertes por LMA. La supervivencia actual en México de LMA se considera de manera global del 50% con sólo quimioterapia. El Trasplante de células progenitoras hematopoyéticas se realiza desde el año 2000 en nuestro país, y las leucemias mieloides son una indicación, ya sea en primera o segunda remisión. En esta investigación se concluye que de los 17 trasplante que se han realizado, la mayoría fue en mujeres. Los subtipos que más se trasplantaron fueron M2, M4 y M5, con sus respectivas alteraciones genéticas encontradas. Se utilizaron como acondicionamiento en mayor número los tratamientos mieloablativos, pues previamente se consideraba al acondicionamiento de intensidad reducida un factor para la persistencia de la enfermedad. El tiempo que ocurrió entre el diagnóstico de la LMA y el TCPH fue de 14.9 meses, siendo 7 casos los que entraron más tempranamente los que tuvieron indicación de TCPH en primera remisión. El trasplante que más se realizó fue el alogénico de donador relacionado, aunque el haploidéntico ofreció el 100% de supervivencia. Las principales causas de muerte después del TCPH son la enfermedad injerto contra huésped y la propia leucemia. La recaída se relaciona significativamente con los resultados obtenidos.

## SUMMARY

**OBJECTIVE:** Describe the outcome of AML patients undergoing HSCT in the INP .

**MATERIAL AND METHODS :** A retrospective, observational, descriptive and longitudinal study was conducted. Childrens under 18 years are included with all type of AML who were treated with HSCT in the Oncology Service of the National Institute of Pediatrics between January 2000 and December 2011 . We analyze the socio- demographic characteristics of this patients and the morphological and genetic characteristics of AML that they present. Also evaluate the results of the scheme of initial chemotherapy and HSCT . The dependent variables will relapse, complications and disease-free survival and overall . It will be carried out by means of proportions, measures of central tendency and dispersion as well as Kaplan-Meier .

**RESULTS :** We found that 17 of them had a HSCT , the ration of female- man is 2.4:1. The subtypes more frequent were found LMA M2 , M4 and M5 major correlate genetic abnormalities with AML subtypes. The Conditioning schemes were 4 of reduced intensity and 13 myeloablative therapy. The average time in months relapsed between diagnosis of AML and HSCT was 14.9 . Survival obtained with this treatment modality in patients with AML was 76.5 % , which is better than chemotherapy alone. The mean survival was 42.4 months. 10 HSCT from related donor were performed , 4 and 3 unrelated donor haploidentical . Only 3 relapses after HSCT was observed.

**CONCLUSION :** Acute myeloid leukemia in children comprises 15 % to 20 % of all leukemias, but it represents a disproportionate 30 % of deaths from AML. Current overall survival in AML Mexico is considered about 50% with chemotherapy alone. Transplantation of hematopoietic progenitor cells is performed since 2000 in our country, and myeloid leukemias are indication of transplation, either in first or second remission . This research concludes that of the 17 transplants have been performed , most were women. Subtypes were transplanted over M2 , M4 and M5, with their respective genetic alterations found . Myeloablative conditioning treatments were used as in greater numbers , as previously considered the reduced-intensity conditioning factor for the persistence of the disease. The time between the diagnosis of AML and HSCT was 14.9 months, with 7 patients who entered earlier had indicated that HSCT in first remission. The transplant was performed over the related allogeneic donor , although haploidentical gave 100 % survival . The main causes of death after HSCT is graft versus host disease and leukemia itself. Relapse was significantly related to the results.

## INTRODUCCIÓN

A principios de 1980, el Centro Médico Nacional la Raza, del Instituto Mexicano del Seguro Social, llevaba varios años realizando trasplantes en adultos para diferentes padecimientos hemato-oncológicos. Este grupo, con la participación de hematólogos pediatras de ese mismo centro, inició sus actividades con este procedimiento en niños con enfermedades benignas y malignas. A mediados del decenio de 1980, otras instituciones de la ciudad de México iniciaron este tratamiento incluyendo el Centro Médico Nacional 20 de Noviembre del ISSSTE en algunos niños con enfermedades hematooncológicas<sup>11</sup>.

A mediados del decenio de 1990, el Hospital Infantil de México Federico Gómez, inició su programa de trasplante de células progenitoras, el cual duro hasta principios del 2000. En los últimos 15 años, en el Hospital "Castelazo Ayala", también conocido con el sobrenombre de Gabriel Mancera del IMSS, se ha llevado a cabo de modo constante y con buenos resultados un programa de trasplante de células progenitoras en pediatría. Alrededor del decenio del 1990, fuera de la ciudad de México, se inició en algunos pacientes pediátricos esta modalidad terapéutica, como el Hospital Universitario de Monterrey, N.L.

En la ciudad de Puebla, aun cuando en esta última se practicaron en algunos pacientes pediátricos privados. A principios del decenio del 2000 se inauguró la unidad de trasplante de Células Progenitoras en Pediatría del Hospital Juan I Menchaca de Guadalajara, la cual junto con la unidad de Trasplante del Hospital Universitario de Monterrey y la del Instituto Nacional de Pediatría son las únicas certificadas para esta modalidad de tratamiento por parte de la Subsecretaría de Innovación y Calidad de la Secretaría de Salud, para llevar a cabo este procedimiento en niños con cáncer a través del seguro popular<sup>11</sup>.

En el Instituto Nacional de Pediatría, en el 2000 se inició el programa de TCPH incluyendo inicialmente pacientes con LMA de alto riesgo en segunda remisión.

## ANTECEDENTES CIENTÍFICOS

La leucemia mieloide aguda (LMA) es un trastorno maligno caracterizado por el remplazo en la médula ósea de células normales por células hematopoyéticas primitivas. Es un grupo heterogéneo de leucemias que surgen en los precursores mieloides, eritroides, megacariocíticos, y de células monocíticas. Estas leucemias son resultado de la transformación clonal de precursores hematopoyéticos mediante la adquisición de reordenamientos cromosómicos y mutaciones de múltiples genes<sup>1</sup>.

Las nuevas tecnologías moleculares han permitido una mejor comprensión de los eventos moleculares, una mejora en la clasificación de la LMA en función del riesgo y el desarrollo de terapias moleculares específicas<sup>1</sup>.

Las LMA pueden surgir de forma primaria, “del novo”, sin condición conocida previamente; así también puede desarrollarse sobre una condición conocida que la predispone, y entonces se refiere como secundaria<sup>2</sup>.

Aproximadamente 6.500 niños y adolescentes en los Estados Unidos desarrollan LMA cada año. Comprende sólo el 15% a 20% de estos casos, pero representa un desproporcionado 30% de las muertes por LMA. La incidencia de LMA pediátrica se estima entre cinco y siete casos por millón, con un pico de incidencia de 11 casos por millón en menores de 2 años de edad. La incidencia alcanza un punto bajo a la edad de aproximadamente 9 años, a continuación, aumenta a nueve casos por millón durante la adolescencia y se mantiene relativamente estable hasta la edad de 55 años<sup>1</sup>.

No hay diferencia en la incidencia entre hombres y mujeres, o raza blanca y negra. Hay, sin embargo, evidencia que sugiere que la incidencia es mayor en los niños hispanos, intermedia en los niños negros (5,8 casos por millón), y ligeramente inferior en niños blancos (4,8 casos por millón).

Los subtipos de LMA de la clasificación de la FAB (grupo franco-americano-británico), están representados por igual en todos los grupos étnicos y raciales, con la excepción de la leucemia promielocítica aguda (LPA), que tiene una mayor incidencia entre los niños de ascendencia latina e hispana<sup>1</sup>.

Durante los años comprendidos entre 1977 y 1995, la incidencia global de la LMA se mantuvo estable, pero hubo un preocupante incremento en la incidencia de la LMA secundaria, como resultado de la exposición previa a quimioterapia y radiación. Este riesgo sigue siendo particularmente elevado entre los individuos expuestos a los agentes alquilantes (ciclofosfamida, mostaza nitrogenada, ifosfamida, melfalán y clorambucilo) e inhibidores de la topoisomerasa II. (etopósido, tenipósido)<sup>1</sup>.

La mayoría de los niños que tienen LMA de novo, no tienen identificado que agentes ambientales o que condición hereditaria los predispusieron. Exposiciones

ambientales, condiciones hereditarias y trastornos adquiridos se asocian con el desarrollo de la LMA. Los síndrome mielodisplásicos y LMA están asociados con la exposición a quimioterapia y la radiación ionizante y también a los productos químicos que incluyen productos derivados del petróleo y disolventes orgánicos (benceno), herbicidas y pesticidas (organofosforados)<sup>1</sup>.

Un gran número de enfermedades hereditarias predisponer a los niños para el desarrollo de LMA. Entre ellas se encuentran el síndrome de Down, anemia de Fanconi, neutropenia congénita grave (Síndrome de Kostmann), Síndrome de Shwachman-Diamond, Síndrome de Diamond-Blackfan, neurofibromatosis tipo 1, Síndrome de Noonan, disqueratosis congénita, trombocitopenia amegacariocítica congénita, Ataxia-telangiectasia, Síndrome de Klinefelter, Li-Fraumeni, y Síndrome de Bloom<sup>1</sup>. Por último, la LMA se ha asociado con varias enfermedades adquiridas como la anemia aplásica, síndrome mielodisplásico, trombocitopenia amegacariocítica adquirida, y hemoglobinuria paroxística nocturna<sup>1</sup>.

#### CLASIFICACION DE LA FAB.

La evolución de la clasificación de leucemia mieloide aguda, refleja la mayor comprensión de la patogénesis de ésta. El grupo cooperativo franco-americano-británica (FAB), proporciona una terminología común y útil, pero se limitó en el aspecto biológico, el pronóstico, y la importancia terapéutica. En 2001, la Organización Mundial de la Salud (OMS) incorporó la citogenética y los resultados genéticos moleculares e introdujo importantes correlaciones pronósticas. La clasificación de la OMS 2008, amplió el número de entidades con translocaciones cromosómicas recurrentes. Conserva la terminología de la FAB para una clasificación morfológica de la LMA sin otra especificación (AML-NOS)<sup>3</sup>.

#### **Subtipos de leucemia mieloide aguda**

La LMA M0, con diferenciación mieloide mínima, no tiene indicios de diferenciación mieloide por morfología y citoquímica en el microscopio de luz, representan menos del 3 % de las LMA pediátricas. Los blastos expresan uno o más antígenos de superficie, incluyendo CD13, CD33, CD117<sup>2</sup>.

La LMA M1, sin maduración, comprende aproximadamente el 20 % de las LMA pediátricas, y se caracteriza por un alto porcentaje de blastos en médula ósea sin evidencia significativa de la maduración; a menudo expresan mieloperoxidasa, antígenos CD13, CD33, CD117 y CD34<sup>2</sup>.

La LMA M2, con maduración, comprende aproximadamente el 30% de las leucemia mieloides agudas pediátricas, se asocia con la t(8; 21) y sus genes de fusión AML1-ETO<sup>2</sup>.

LMA M3, promielocítica, representa el 5 al 10 % de las LMA infantiles, hiper o hipogranular, con bastones de Auer característicos, la reacción a la MPO generalmente es muy positiva, se presenta comúnmente la t(15;17), la cual muestra una excelente respuesta al ATRA por el producto PML-RARa<sup>2</sup>.

La LMA M4, mielomonocítica, representan el 25 al 30 % de los casos de LMA pediátricos, a menudo en menores de 2 años de edad. La médula ósea por lo general contiene más del 20% de blastos distinguiéndola de otros tipos de LMA, con positividad de MPO, CD13, CD15, CD33. Existe una variante de LMA M4Eo, se caracteriza por un componente eosinofílico anormal en médula ósea, se asocia fuertemente a una alteración del cromosoma 16, inv (16) y t(16;16). Por citogenética convencional, la inv (16) es una reorganización sutil, por lo que el uso de FISH y RT-PCR puede ser necesario para encontrar la anomalía genética<sup>2</sup>.

La LMA M5, monocítica, en el que al menos el 80% de las células de la leucemia son de linaje monocítico. Esto representa aproximadamente el 15% de la LMA en niños mayores de 2 años y aproximadamente el 50% de la LMA en los niños menores de 2 años. La translocación t (8; 16) puede estar asociado con M4 o leucemia M5, y en la mayoría de los casos se asocia con eritrofagocitosis y coagulopatía. Hay dos categorías: M5a o leucemia monoblástica, en el que más del 80% de las células BM son monoblastos y M5b o leucemia monocítica, en los cuales el 80% de las células son una mezcla de monoblastos, promonocitos y monocitos. Estas leucemias mieloides expresan antígenos CD13, CD33 y CD117, y suelen mostrar marcadores característicos de la diferenciación de monocitos como el CD14<sup>2</sup>.

LMA con diferenciación eritroide (LMA M6) está presente en el 5% de los casos pediátricos de LMA. Este subtipo se diagnostica cuando más del 50% de las células de la médula ósea son eritroblastos y más del 20% de la población no eritroide son mieloblastos. La leucemia eritroide pura es extremadamente rara pero puede ocurrir en la infancia. Esto representa una proliferación de células inmaduras comprometida exclusivamente con el linaje eritroide, estas células representan más del 80% de las células de la médula. Los eritroblastos en general carecen de linaje mieloides y los marcadores son MPO negativos, pero expresan fuertemente ácido peryódico de Schiff y la anhidrasa carbónica<sup>2</sup>.

La leucemia aguda megacarioblástica (LMA M7 ) ocurre en el 5% y el 10% de los casos pediátricos de leucemia mielógena aguda, pero es el tipo más común de leucemia en los niños menores de 2 años con síndrome de Down. La organomegalia es rara salvo en niños con LMA M7 asociados con la t (1; 22), que a menudo se presentan con grandes masas abdominales. Los blastos se presentan con grupos de plaquetas que los rodean. El inmunofenotipo muestra megacarioblastos que expresan una o más glicoproteínas plaquetarias: CD41 (IIb / IIIa), y / o CD61 (IIIa), CD36 es positivo<sup>2</sup>.

En la LMA existen translocaciones o inversiones equilibradas; los subtipos de leucemia tienen características morfológicas, clínicas y pronósticas, además de una citogenética específica<sup>3</sup>.

La LMA con t(8; 21) es común en niños y adultos, lo que representa aproximadamente el 8% de los casos. La presencia de esta anomalía genética es diagnóstico de LMA, independientemente del número de blastos. Se asocia con un

pronóstico favorable en niños. Los casos de LMA con t (8; 21) comparten una morfología común e inmutofenotipo. Los blastos son grandes, con un fondo de maduración mieloide M2 de la FAB. La presencia de eosinofilia es variable. Los blastos expresan CD34, CD13, CD33 y mieloperoxidasa (MPO), con la típica expresión aberrante de CD19 débil. Otros antígenos de linaje B se puede encontrar, como PAX5, CD79a y TDT<sup>3</sup>.

La LMA con inv (16) (p13; q22) o (16; 16) (p13; q22) comprende el 10% de la LMA en adultos y aproximadamente el 6% de la LMA infantil. LMA con inv (16) o la t (16; 16) tiene una morfología característica de la leucemia mielomonocítica aguda con eosinófilos anormales en la médula ósea (FAB-M4Eo). La citometría de flujo típicamente revela múltiples poblaciones, incluyendo una población de blastos inmaduros que expresa CD34 y / o CD117 y grupos de células que presentan características granulocíticas (CD13, CD33, CD15, MPO) o monocitos (células CD4, CD11b, CD11c, CD1, CD64). La incidencia de enfermedad extramedular es más alto que para la mayoría de los tipos de LMA, con una alta incidencia de recaída a sistema nervioso central. Al igual que la LMA con t (8; 21), este tipo de leucemia con inv (16), con factor de unión central, tiene un pronóstico favorable. Las remisiones moleculares son posibles y se correlacionan bien con remisión a largo plazo<sup>3</sup>.

La leucemia promielocítica aguda (LPA) consta de 5% a 8% de los casos de LMA. Es más común en adultos jóvenes con una incidencia que disminuye después de los 60 años. El reconocimiento precoz del diagnóstico es esencial debido a la alta frecuencia de coagulación intravascular diseminada que pone en peligro la vida. El t (15; 17) (q22; q21) resulta en la fusión del gen promielocítico (PML) en el cromosoma 15 con el receptor de ácido retinoico (RAR) en el cromosoma 17. La detección de esta anomalía es diagnóstico de LPA, independientemente del recuento de blastos. Los blastos son muy sensibles a la quimioterapia basada en antraciclina y se diferencian en la excelente respuesta al tratamiento con ácido todo-trans-retinoico (ATRA). Dos variantes morfológicas (hipergranular e hipogranular) se reconoce que tienen distinta inmunohistoquímica y genética<sup>3</sup>.

La leucemia mieloide aguda (LMA) es una de las indicaciones más frecuentes para TCPH. Mejoras dramáticas en el proceso de selección del donador, así como una mejor atención de soporte postrasplante, han reducido notablemente la mortalidad relacionada con el trasplante. El surgimiento del acondicionamiento de intensidad reducida, a diferencia del acondicionamiento mieloablativo, amplía la aplicabilidad de esta modalidad a los pacientes que antes hubieran sido excluidos de TCPH debido a la edad avanzada o comorbilidad condicionada por la quimioterapia. El uso de fuentes de células hematopoyéticas, como la sangre del cordón umbilical (SCU), donador compatible no emparentado, y donantes haploidénticos asegura que casi todos los pacientes pueden ahora ser trasplantado<sup>4</sup>.

Los acondicionamientos mieloablativos, se produce una lesión irreversible de la médula ósea que conlleva un fracaso de la recuperación autóloga y una

conversión a un quimerismo linfoide y mieloide completo del donante de forma rápida, en un período de 2 a 4 semanas. Por el contrario en los acondicionamientos de intensidad reducida, la mielosupresión es transitoria y va seguida del implante de las células del donante en un plazo de tiempo más largo, semanas a meses, con un cambio gradual del fenotipo del donante<sup>13</sup>.

Estos datos alientan a los profesionales para TCPH en pacientes de alto riesgo, sin embargo, por la recaída de la enfermedad, injerto contra huésped (EICH), complicaciones infecciosas, y falla primaria de injerto, que son las principales causas del fallo y muerte de los pacientes con TCPH, una estrategia adecuada de selección, es imprescindible<sup>4</sup>.

El uso de TCPH en primera remisión ha estado bajo evaluación desde finales de los setenta y se publicaron evaluaciones científicas sobre las indicaciones para los trasplantes de células hematopoyéticas autólogos y alogénicos<sup>5</sup>.

Ensayos prospectivos de trasplante en niños con LMA indican que entre 60 y 70% de los niños en general con donantes compatibles con HLA sometidos a TCPH alogénico durante su primera remisión presentan remisiones a largo plazo. Los alotrasplantes de células progenitoras hematopoyéticas comparados con quimioterapia o TCPH autólogos mostraron con frecuencia una supervivencia superior sin enfermedad en los pacientes que fueron asignados al trasplante alogénico basado en la disponibilidad de un donante de la familia compatible con el HLA 6/6 o 5/6<sup>5</sup>.

Los pacientes tratados con terapia de inducción intensiva, tenían mayor tiempo de supervivencia a largo plazo, independientemente del régimen recibido posterior a la remisión, ya sea, (alotrasplante de médula ósea, el 70% +/- 9%; trasplante de médula ósea autóloga, el 54% +/- 9%, o quimioterapia, el 57% +/- 10%). El trasplante alogénico sigue siendo el tratamiento de elección para niños y adolescentes con LMA en remisión, cuando existe un donante relacionado disponible<sup>5</sup>.

Debido a la mejoría en el desenlace en los pacientes con características pronósticas favorables tratados con regímenes simultáneos, actualmente se recomienda que este grupo de pacientes reciba un TCPH de un donante familiar compatible solo después de la primera recaída y una segunda remisión completa (RC)<sup>8</sup>.

Aunque hay una tendencia clara a abandonar el trasplante en la primera remisión usando donantes familiares compatibles en los pacientes pediátricos con LMA que tiene características pronósticas favorables, hay indicios de una ventaja del TCPH en pacientes con características de riesgo intermedio<sup>9</sup>.

Muchos, pero no todos, grupos de ensayos clínicos pediátricos prescriben el TCPH alogénico para los pacientes de riesgo alto en la primera remisión. Por ejemplo, el ensayo clínico para LMA de primera línea del Children's Oncology Group (COG) ([COG-AAML1031](#)), prescribe el TCPH alogénico en la primera



remisión sólo para pacientes con riesgo alto previsto de fracaso terapéutico sobre la base de características citogenéticas y moleculares desfavorables y de enfermedad mínima residual elevada al final de la inducción. Por otra parte, el ensayo clínico AML-BFM 2004 restringe el TCPH alogénico a pacientes en segunda remisión completa y LMA resistente según los resultados de su estudio AML-BFM 98, en el que no se muestran mejoras en la supervivencia libre de enfermedad o en la supervivencia global para los pacientes de riesgo alto sometidos a TCPH alogénico<sup>10</sup>.

Se describen en la actualidad el TCPH en primera remisión de la enfermedad para pacientes con rearrreglos del cromosoma 11q23, rearrreglos en MLL, monosomía 5, monosomía 7, detección de FLT3-ITD, síndrome mielodisplásico previo al diagnóstico de LMA, pacientes menores de 1 año, cuenta de leucocitos mayor a 100,000 al diagnóstico, infiltración primaria al sistema nervioso central. Y para pacientes con riesgo estándar el TCPH en segunda remisión de la enfermedad está indicado en pacientes con LMA con traslocación 8:21 o rearrreglo AML1-ETO, inversión del cromosoma 16, pacientes con LMA M1, M2, M4 Eo, de la FAB; síndrome de Down y con t(15:17)<sup>10</sup>.

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

El TCPH como opción terapéutica en LMA es un procedimiento relativamente reciente en el mundo y ha demostrado superioridad en relación al tratamiento con sólo quimioterapia. Existen reportes internacionales donde se describe esta superioridad en padecimientos diversos, oncológicos y no oncológicos siendo la leucemia mieloide aguda junto con la leucemia aguda linfoblástica de los primeros padecimientos oncológicos en los que se ha desarrollado grandes avances. En el Instituto Nacional de Pediatría esta modalidad terapéutica se lleva a cabo desde el año 2000 con resultados conocidos de manera individual para algunos pacientes con LMA y no existe un análisis de los resultados del TCPH de todos los niños con LMA.

## **JUSTIFICACIÓN**

El cáncer representa la segunda causa de muerte en la infancia. Las leucemias agudas son la primera causa de cáncer en la infancia y dentro de este grupo se encuentra la LMA. A pesar de la relativa baja incidencia de la LMA, constituye un 30 % del total de las muertes por leucemia en la población infantil. Actualmente a nivel internacional ha mejorado la supervivencia global y la supervivencia libre de evento de los niños con LMA gracias al trasplante de células progenitoras hematopoyéticas, con un incremento que va de un 30% de supervivencia a un 50% actual y en algunas publicaciones ya se habla de un 60%. Dado que en el Instituto Nacional de Pediatría existe esta opción terapéutica y como se mencionó previamente se lleva a cabo desde el año 2000, con resultados alentadores en cuanto a la supervivencia, pero con múltiples complicaciones derivadas del trasplante de células y que en algunos pacientes estas complicaciones terminan en el fallecimiento del paciente, además que no se han descrito los resultados desde el inicio de esta opción terapéutica en el INP, por lo que consideramos necesario analizarlos y además que servirá de base para nuevos estudios en esta especialidad. Hasta el momento se les ha realizado TCPH a los pacientes con LMA de acuerdo a los criterios internacionales. Necesitamos conocer cuales son los resultados locales en relación a la supervivencia, el porcentaje de injerto, las complicaciones para poder emitir recomendaciones a futuro en relación al manejo de estos niños que definitivamente tienen mejores expectativas de vida con el TCPH.

## OBJETIVOS

### GENERAL:

Describir los resultados de pacientes con LMA sometidos a TCPH en el Instituto Nacional de Pediatría.

### ESPECÍFICOS:

Describir las características socio-demográficas de los pacientes así como las características morfológicas y genéticas de la LMA.

Describir los tipos de quimioterapia utilizada durante el tratamiento de LMA para la remisión y los esquemas de acondicionamiento para el TCPH.

Describir los resultados en cuanto a supervivencia global y libre de evento de los niños con LMA que fueron sometidos a TCPH.

## MATERIAL Y MÉTODOS

**Tipo de estudio:** estudio DESCRIPTIVO retrospectivo, retrolectivo, observacional y longitudinal.

**Población objetivo:** Niños menores de 18 años con LMA que fueron tratados con TCPH.

**Población elegible:** Pacientes del Servicio de Oncología del Instituto Nacional de Pediatría del 1 de enero del 2000 al 31 de diciembre del 2011.

### Criterios de selección:

*Inclusión:*

- Todos los pacientes con LMA que hayan sido sometidos a TCPH en el INP.
- Menores de 18 años.
- Expediente con la información necesaria.

No hay criterios de exclusión ni de eliminación

## VARIABLES

VARIABLE DEPENDIENTE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	ESCALA DE MEDICIÓN
Recaída después del trasplante.	Aparición de células tumorales originadas del cáncer primitivo en cualquier parte del organismo, tras cualquier modalidad de tratamiento primario con intención curativa.	1: Si 2: no.	Nominal cuantitativa O cualitativa.
Complicaciones.	Fenómeno que sobreviene en el curso de una enfermedad, distinto de las manifestaciones habituales de ésta y consecuencia de las lesiones provocadas por ella.	1.- EICH a pulmón, 2.- EICH a hígado, 3.- EICH gastro-intestinal, 4.- EICH a piel. 2.- Enfermedad veno-oclusiva. 3.- Infecciosas.	Nominal, cualitativa.
Tiempo entre el diagnóstico de la leucemia y realización del trasplante.	Es el tiempo en días desde el diagnóstico histológico-morfológico, hasta la realización de la infusión de las células progenitoras hematopoyéticas.	Días: 1, 2, 3, 4, 5...	Numérica continua.
Tiempo entre el diagnóstico de leucemia y fecha de la última consulta.	Es el tiempo en días desde el diagnóstico histológico-morfológico, hasta la última visita del paciente.	Días: 1, 2, 3, 4, 5...	Numérica continua.
Tiempo entre el trasplante y fecha de última consulta.	Es el tiempo en días desde la realización de la infusión de las células progenitoras hematopoyéticas, hasta la última visita del paciente.	Días: 1, 2, 3, 4, 5...	Numérica continua
Fecha entre el trasplante y la recaída.	Es el tiempo en días desde la realización de la infusión de las células progenitoras hematopoyéticas, hasta la reaparición de la enfermedad.	Días: 1, 2, 3, 4, 5...	Numérica continua

Estado clínico del paciente.	Situación en que esta el paciente en relación con su enfermedad.	1.- Vivo con enfermedad 2.- vivo sin enfermedad 3.- muerto con enfermedad 4.- muerto sin enfermedad 5.- abandono.	Nominal
<b>VARIABLES INDEPENDIENTES</b>			
Origen geográfico.	Indicación geográfica constituida por la denominación de un país, una región, un lugar, donde nace un individuo.	1.- Aguascalientes. 2.- Baja california sur. 3.- Campeche... etc...	Nominal
Fecha de nacimiento.	Tiempo o momento en que nace un individuo.	En años: 1.- 2000, 2.- 2001, 3.- 2003, 4.- 2004...	Nominal
Edad.	Tiempo que una persona, animal o planta a vivido desde que nace.	1, 2, 3, 4, 5, meses,	Cuantitativa discreta.
Subtipos de LMA.	Subdivisión de leucemia mieloide aguda en 8 subtipos por el grupo cooperativo FAB.	1: M0, 2: M1, 3: M2, 4: M3, 5: M4, 6: M5, 7: M6, 8: M7.	Ordinal cualitativa.
Alteración genética.	Condición patológica establecida por el efecto biológico consecuente con una alteración del genoma.	1: monosomía 5 y 7 2: t (1:22) 3: t (8:16) 4: FLT3-ITD	Cualitativa, nominal.
Sexo.	Es un proceso de combinación y mezcla de rasgos genéticos a menudo dando por resultado la especialización de organismos en variedades femenina y masculina.	1: Hombre, 2: mujer.	Cualitativa, nominal.
Esquema de Quimioterapia para remisión de la enfermedad.	Tratamiento del cáncer con un medicamento antineoplásico o una combinación de éstas en un régimen de tratamiento estándar.	1: ADE. 2: 7x3. Arabinósido de citarabina, Mitoxantrona, Etopósido, Metotrexate...	Cualitativa nominal.

Esquema de acondicionamiento para el trasplante.	Medicamentos quimioterápicos utilizados a altas dosis previos al trasplante de células hematopoyéticas.	1: Melfalán, 2: Busulfán, 3: Ciclofosfamida, 4: Fludarabine...	Nominal.
Indicación del trasplante.	una indicación es el término que describe una razón válida para emplear un tratamiento, una prueba diagnóstica, un procedimiento médico.	1.- alto riesgo en primera remisión. 2.- riesgo estándar en segunda remisión.	Cualitativa, Nominal cualitativa.

## DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO

### Procedimientos:

A todos los pacientes que cumplieron con los criterios de selección mencionados se les investigó: Sexo, Subtipos de leucemia mieloide aguda de la FAB, alteraciones genéticas, quimioterapia utilizada, tipo de acondicionamiento, fecha del diagnóstico de LMA, fecha del trasplante, condición actual del paciente, la presencia de injerto o recaída, tipo de complicaciones, último contacto, número de remisión al entrar al trasplante, lugar geográfico de origen. Además los datos se recabaron por muestreo no probabilístico secuencial a través de formatos que se anexan a final del documento.

### Análisis estadístico:

Se colectaron las variables extraídas de los expedientes clínicos en una hoja de recolección de datos que se anexa al final del documento. Esta información se agregó en la hoja de datos del programa estadístico SPSS versión 18.0.

Las variables se analizaron por medio de medidas de tendencia central (promedio, mediana) y dispersión (mínimo-máximo/ desviación estándar).

La supervivencia se analizó con curvas de Kaplan-Meier. La comparación entre las curvas de supervivencia ajustada por diferentes parámetros como subtipo de

leucemia, tipo de TCPH, edad, sexo se realizó con log rank considerando diferencias estadísticamente significativas un valor menor a 0.05.

Las variables cualitativas se describieron con frecuencias y se consideraron para realizar el análisis de supervivencia antes mencionado.

Dada que el número de pacientes es limitado, consideramos no factible en este momento realizar un análisis multivariado.

**Factibilidad:**

Este estudio es factible ya que se trata de un estudio retrospectivo. La única limitante sería que algunos expedientes estuvieran incompletos, situación que es poco probable.

## RESULTADOS

En el período de estudio, el universo abarcó a 188 expedientes de pacientes en el periodo de 1 de enero de 2000 a 31 de diciembre de 2012 con diagnóstico de leucemia mieloide aguda, de los cuales a 17 se les realizó un trasplante de células progenitoras hematopoyéticas siendo estos los que cumplieron los criterios de selección para el estudio. Se eliminó 5 expedientes incompletos y 5 expedientes por leucemia no clasificable en los subtipos de la FAB para leucemia mieloide aguda.

Se determinó que de los 17 casos de pacientes con leucemia mieloide aguda y trasplante de células progenitoras hematopoyéticas 12 fueron mujeres (70.58%), y 5 hombres (29.41%). Ver Figura 1.

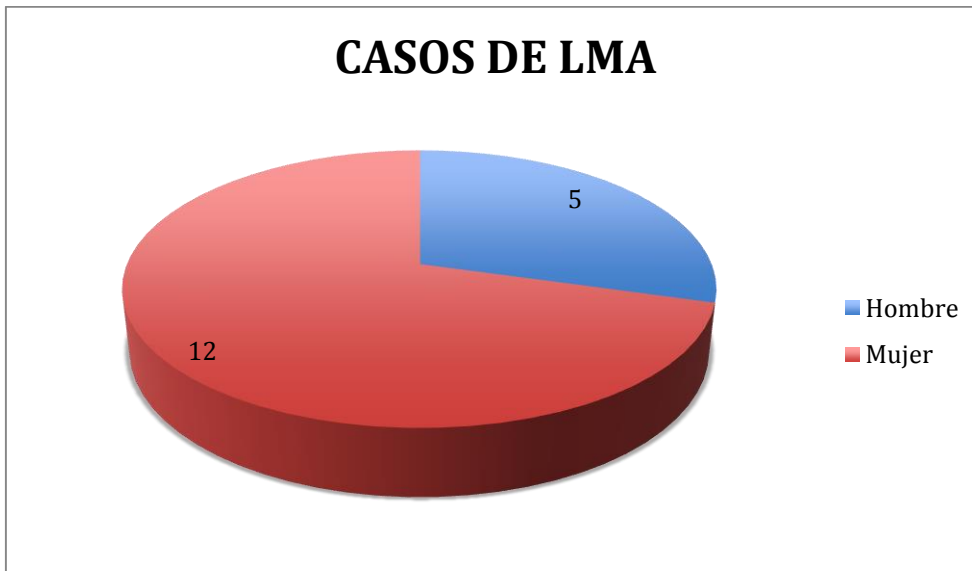


FIG.1. \*Fuente: Archivo Clínico del Instituto Nacional de Pediatría.

Además con respecto a los subtipos de leucemia mieloide aguda de la FAB se encontró 5 pacientes con subtipo M2 (29.41%), 5 pacientes con subtipo M4 (29.41%), 5 pacientes con subtipo M5 (29.41%), 1 paciente con subtipo M1 (5.88%) y 1 paciente con subtipo M7 (5.88%). Ver tabla 1.



Tabla 1. Subtipos de leucemia mieloide aguda de pacientes trasplantados.

Subtipo de LMA	No. Casos	%
M2	5	29.41
M4	5	29.41
M5	5	29.41
M1	1	5.88
M7	1	5.88
<b>Total</b>	<b>17</b>	<b>100</b>

\*Fuente: Archivo Clínico del Instituto Nacional de Pediatría.

Las principales alteraciones genéticas en este grupo de pacientes fueron, 4 con Inv (16), 5 con traslocación (8;21), 3 con monosomía 7, uno con trisomía 8, uno con traslocación (1;22), uno con traslocación (9;22), otro con traslocación (10;11), y uno con traslocación (8;16). Ver Figura 2.

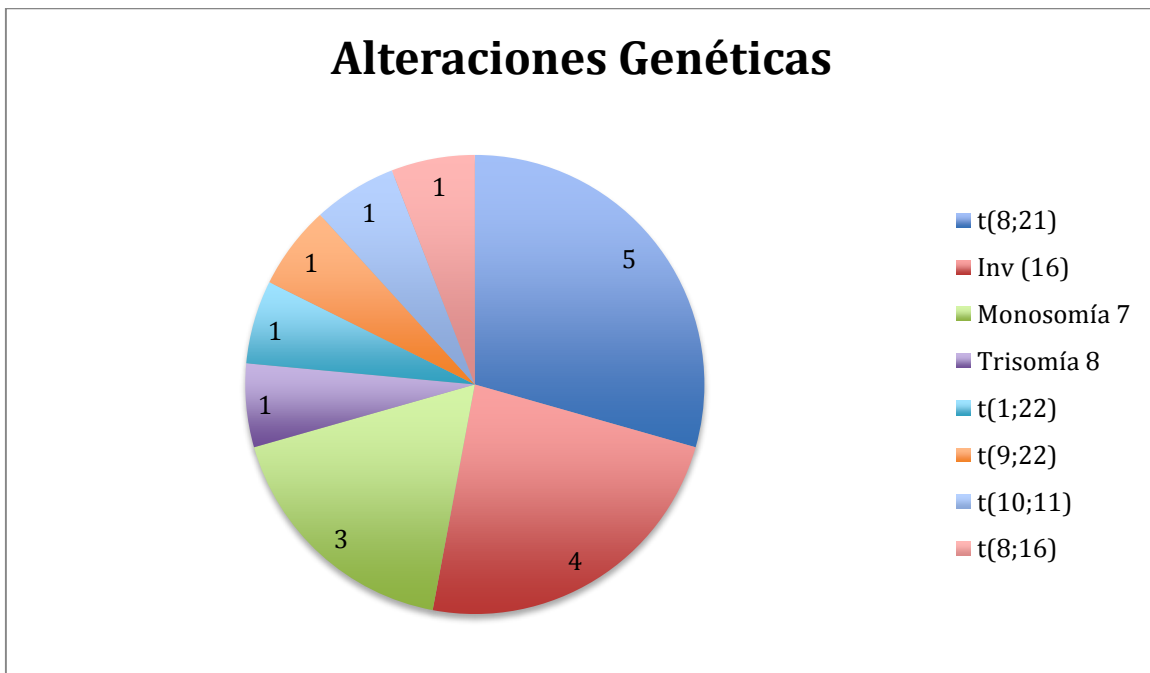


Fig. 2. \*Fuente: Archivo Clínico del Instituto Nacional de Pediatría.

Con respecto a los esquemas de tratamiento para remisión de la enfermedad ya sea primera o segunda remisión, se utilizaron los mismos que a nivel internacional estos son: ADE (arabinósido de citarabina, daunorrubicina, etopósido) en 8 casos (47%), 7x3 (arabinósido de citarabina, daunorrubicina) en 8 casos (47%), AML-BFM 93 en un caso (5.88%).

En cuanto los esquemas de acondicionamiento previos al trasplante, se utilizó BUCI (Busulfan + Ciclofosfamida) en 13 pacientes que corresponde al 76.47%; y Fludarabina + Melfalan + GALT (gamaglobulina antitimocito) en 4 pacientes correspondiente al 23.52%. Ver Tabla 3.

Tabla 3. Características de los pacientes, tipo de trasplante y esquemas de acondicionamiento.

Paciente No.	Tipo de trasplante	Acondicionamiento	Recaída	Injerto	Causa de muerte	No. Remisión
1	Alogénico DR	BUCI	Si	No	Hemorragia pulmonar/CID/Choque Séptico.	Segunda
2	Autólogo/Haploidéntico	BUCI	No	Si	--	Segunda
3	Alogénico/Cordón NR	BUCI	Si	No	Choque séptico	Segunda
4	Autólogo/Cordón NR	FLU-MELF-GALT	No	Si	--	Primera
5	Alogénico/Cordón NR	BUCI	No	Si	--	Segunda
6	Alogénico DR	BUCI	No	Si	--	Segunda
7	Alogénico DR	FLU-MELF-GALT	No	Si	--	Segunda
8	Alogénico DR	BUCI	No	Si	Choque mixto/EICH Pulmonar/Hemorragia vesical	Segunda
9	Alogénico/Cordón NR	BUCI	No	Si	--	Primera
10	Haploidéntico	FLU-MELF-GALT	No	Si	--	Segunda
11	Alogénico DR	BUCI	No	Si	--	Segunda
12	Alogénico DR	BUCI	No	Si	Bronquiolitis obliterante/EICH crónico	Primera
13	Alogénico DR	BUCI	No	Si	--	Primera
14	Alogénico DR	BUCI	No	Si	--	Primera
15	Alogénico DR	BUCI	No	Si	--	Segunda
16	Alogénico DR	BUCI	Si	Si	--	Primera
17	Haploidéntico	FLU-MELF-GALT	No	No	--	Primera

La media del tiempo transcurrido entre el diagnóstico de Leucemia mieloide aguda, y el Trasplante de células progenitoras hematopoyéticas fue de 14.9 meses. Tabla 5.

<b>Diagnóstico de LMA</b>	<b>TCPH</b>	<b>Tiempo</b>
<b>Mayo 2004</b>	Noviembre 2005	18 meses
<b>Agosto 2007</b>	Julio 2009	23 meses
<b>Septiembre 2007</b>	Agosto 2009	23 Meses
<b>Abril 2008</b>	Enero 2009	9 meses
<b>Febrero 2008</b>	Enero 2009	11 meses
<b>Febrero 2009</b>	Marzo 2011	25 meses
<b>Septiembre 2009</b>	Enero 2012	28 meses
<b>Junio 2009</b>	Diciembre 2010	15 meses
<b>Marzo 2009</b>	Noviembre 2009	8 meses
<b>Mayo 2010</b>	Septiembre 2012	28 meses
<b>Diciembre 2010</b>	Marzo 2012	15 meses
<b>Febrero 2010</b>	Noviembre 2010	9 meses
<b>Noviembre 2010</b>	Agosto 2011	9 meses
<b>Febrero 2010</b>	Enero 2012	11 meses
<b>Enero 2011</b>	Noviembre 2011	10 meses
<b>Enero 2012</b>	Junio 2012	5 meses
<b>Diciembre 2012</b>	Julio 2013	7 meses

Tab. 5. \*Fuente: Archivo Clínico del Instituto Nacional de Pediatría.

Se encontró que en el año 2009 se realizaron 5 trasplantes de células progenitoras hematopoyéticas, 4 en el 2011, 4 en el 2012, 1 en 2005 y 1 en 2013. Tabla 6.

Tabla 6. Número de Trasplante de Células Progenitoras Hematopoyéticas por año.

<b>Año de TCPH</b>	<b>No. De TCPH</b>	<b>%</b>
<b>2000-2004</b>	0	0
<b>2005</b>	1	5.88
<b>2006-2008</b>	0	0
<b>2009</b>	5	29.41
<b>2010</b>	2	11.76
<b>2011</b>	4	23.52
<b>2012</b>	4	23.52
<b>2013</b>	1	5.88

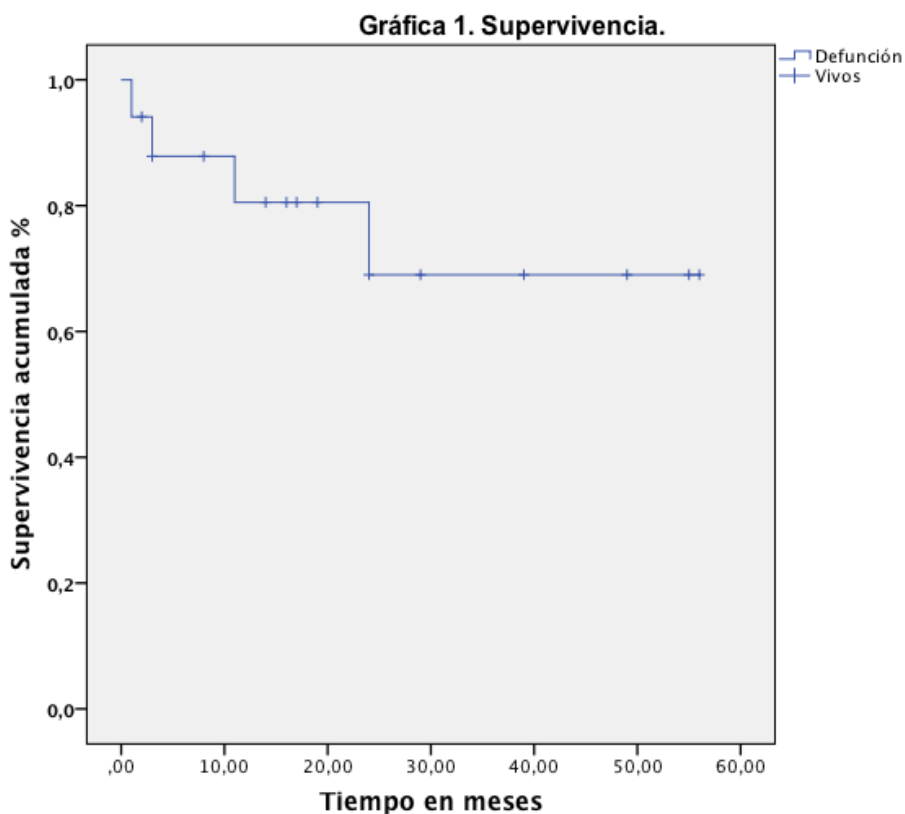
\*Fuente: Archivo Clínico del Instituto Nacional de Pediatría.

Con respecto a la supervivencia se obtuvo una media en meses de 42.46, límite inferior 31.1 y límite superior 53.7, con intervalo de confianza al 95%. Ver Gráfica 1.

### Resumen del procesamiento de los casos

Nº total	Nº de defunciones	Vivos	
		Nº	Porcentaje
17	4	13	76,5%

\*Fuente: Archivo Clínico del Instituto Nacional de Pediatría.



\*Fuente: Archivo Clínico del Instituto Nacional de Pediatría.

En el gráfico se observa una supervivencia del 76.5% con el trasplante de células progenitoras hematopoyéticas; los escalones representan las defunciones, de los cuales uno sobrevivió 1 mes, otro 3 meses, el siguiente 11 meses, y el último 24 meses.

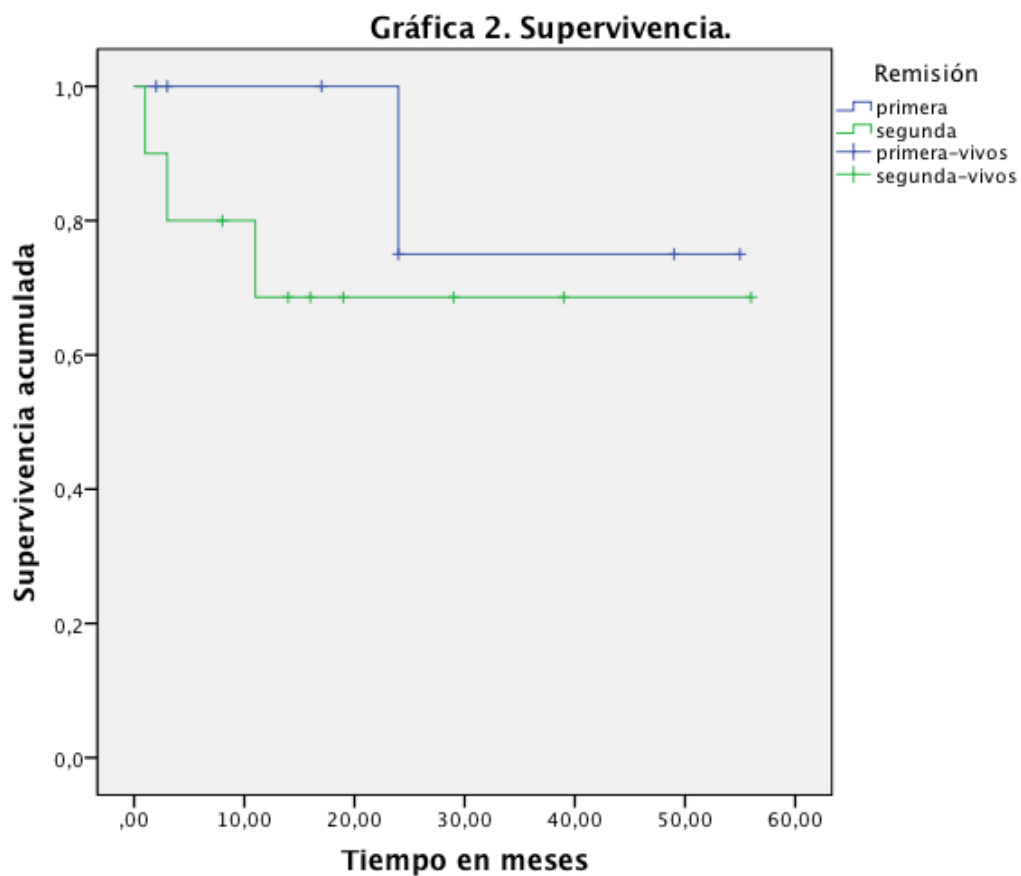
La remisión de la enfermedad con la que los pacientes entraron al trasplante, se ve en la Tabla 4. Además se ajustó la supervivencia a este parámetro. Gráfica 2.

**Resumen del procesamiento de los casos**

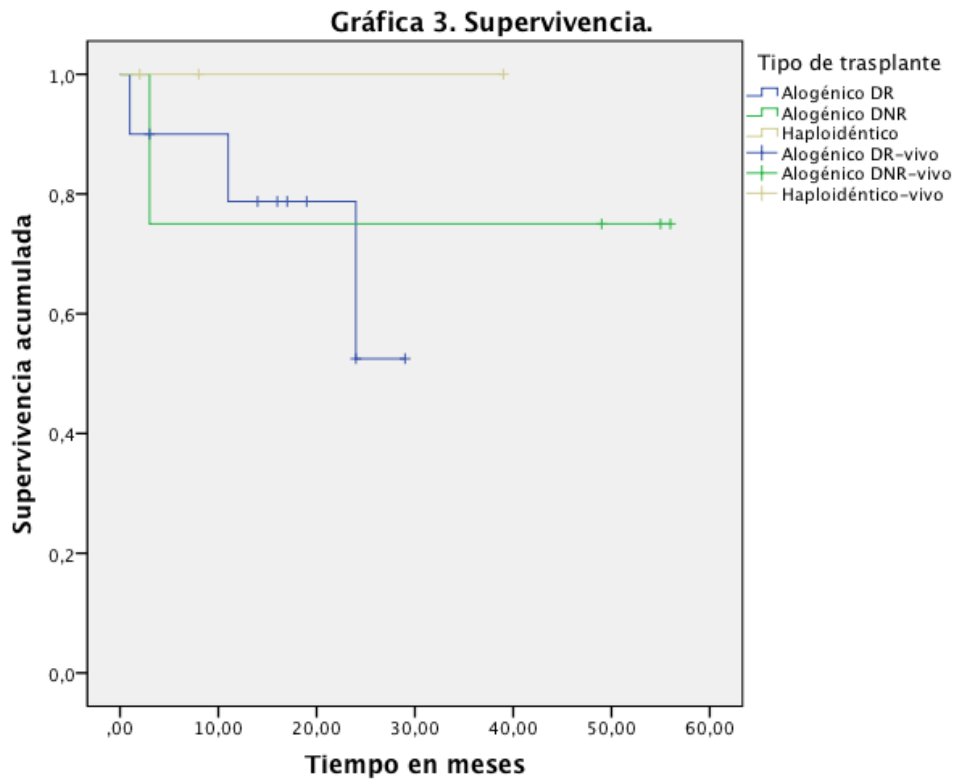
Remisión	Nº total	Nº de eventos	Vivos	
			Nº	Porcentaje
Primera	7	1	6	85,7%
Segunda	10	3	7	70,0%
Global	17	4	13	76,5%

Tab 4. \*Fuente: Archivo Clínico del Instituto Nacional de Pediatría.

\*Eventos: defunciones.

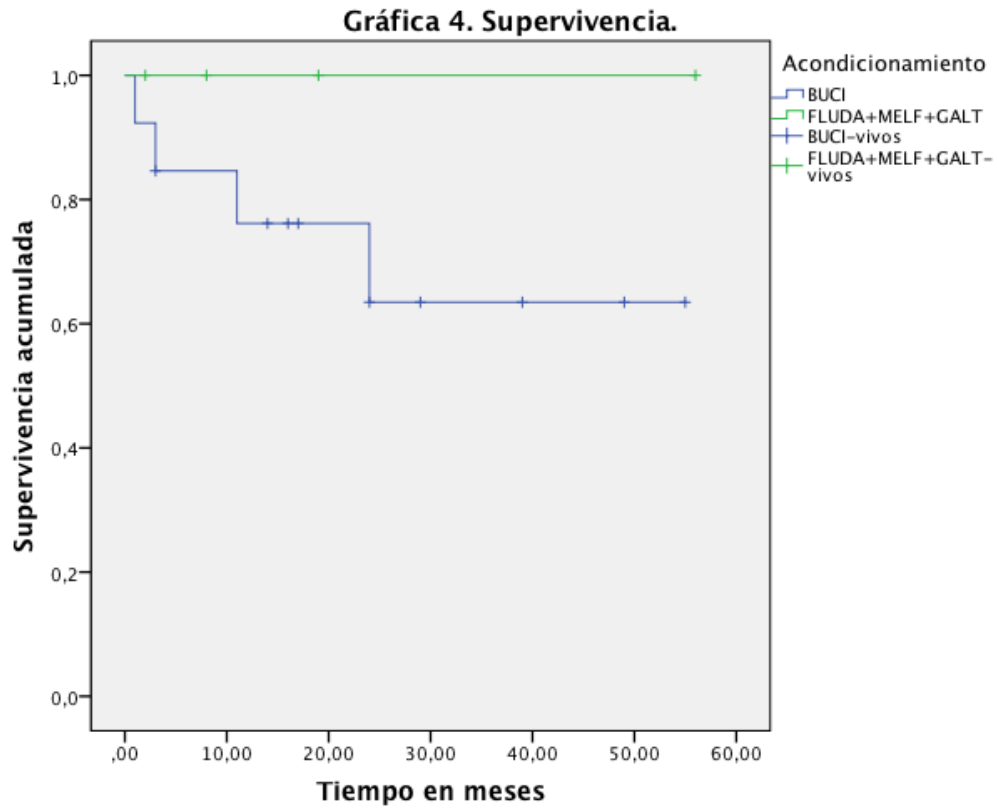


La comparación entre las curvas de supervivencia ajustada al parámetro tipo de trasplante, indica que en los que se llevó a cabo un trasplante alogénico de donador relacionado la supervivencia fue del 70%; y en los que se realizó un trasplante alogénico de donador no relacionado el 75% supervivió; mientras que en los que se realizó un trasplante haploidéntico el 100% sigue vivo. Con una  $p=0.66$ , Gráfico 3.

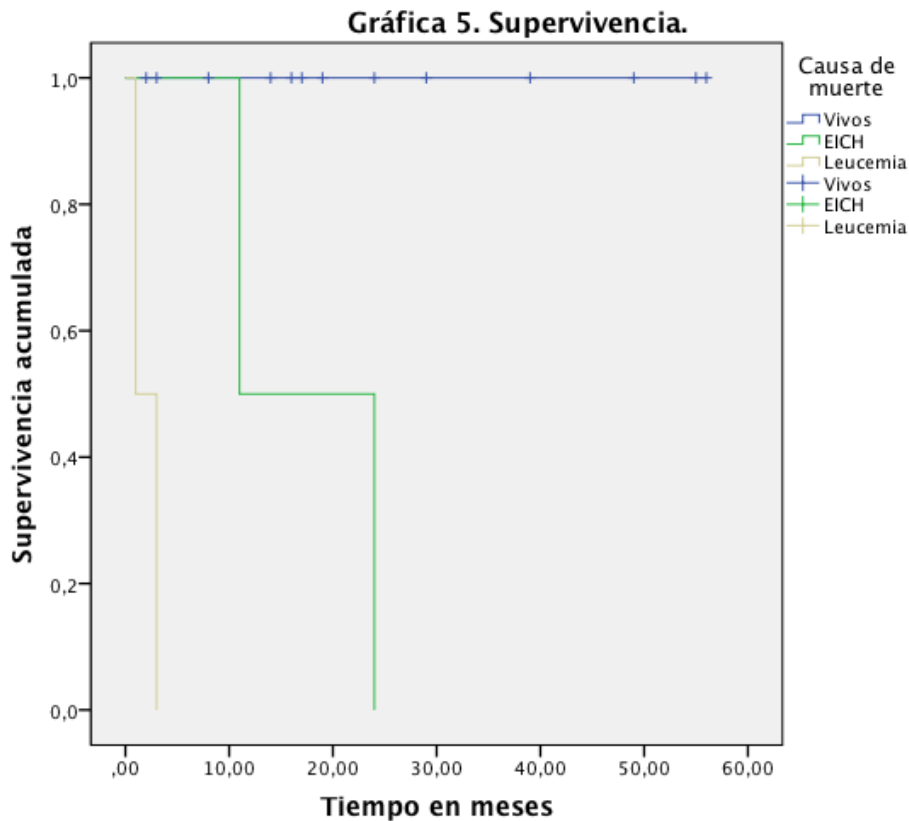




Se compara la supervivencia con el tipo de acondicionamiento, 13 pacientes fueron acondicionados con BUCI, y 4 acondicionados con FLUDA+MELF+GALT, ocurrieron 4 fallecimientos en los acondicionados con BUCI, y ninguno en los que se utilizó FLUDA+MELF+GALT. Esto representa una supervivencia del 69.2% y 100% respectivamente, con una  $p= 0.337$ .

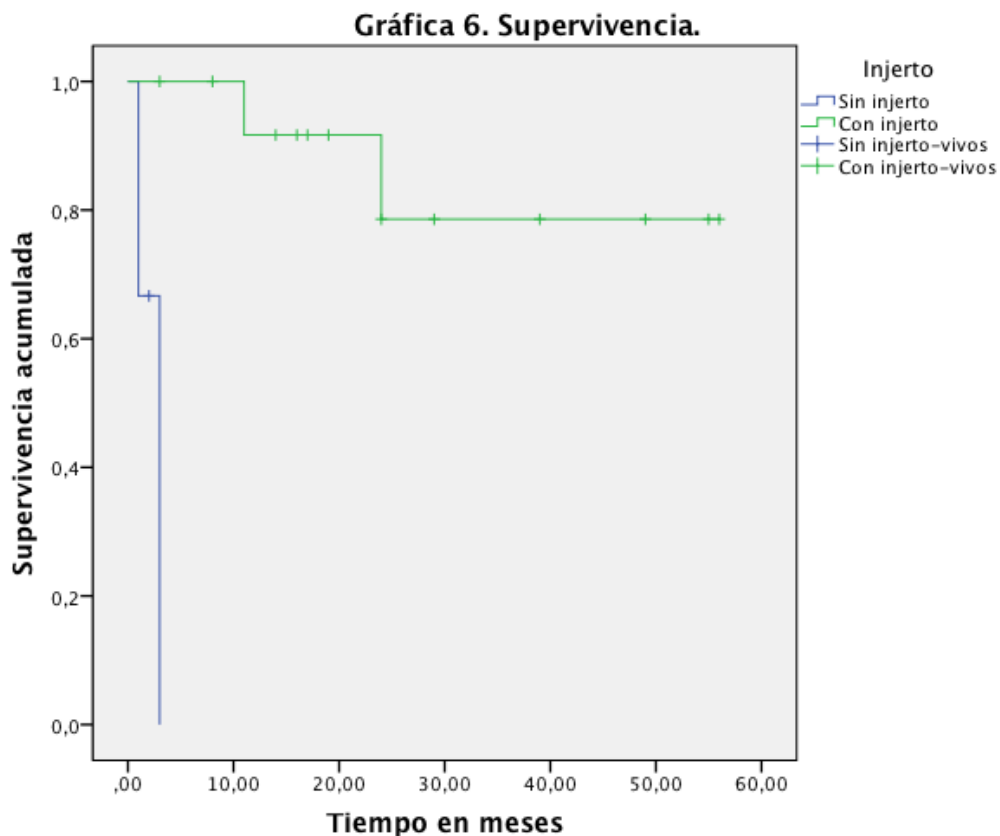


También se ajusto la gráfica de supervivencia con las causas de muerte, 2 pacientes con EICH y 2 con leucemia. Gráfica 5.



En la comparación de la gráfica de supervivencia con la presencia de injerto, se encontró que 3 pacientes no tuvieron injerto y 14 si lo presentaron, 2 de los pacientes sin injerto fallecieron y sólo uno sobrevivió (supervivencia 33.3%). De los 14 pacientes con injerto, 2 fallecieron y 12 permanecer vivos (supervivencia 85.7%),  $p=0.0001$ . Gráfica 6.

La media del supervivencia en meses en pacientes sin injerto fue de 2.33; y la media en pacientes con injerto del 48.06. Intervalo de confianza del 95%. DE: 5.781.



La correlación no paramétrica de la gráfica anterior es como se ve a continuación:

### Correlaciones

		Estado	Injerto	Tiempo
Estado	Coeficiente de correlación	1,000	-,471	-,335
	Sig. (bilateral)	.	,060	,112
	N	17	17	17
Tau_b de Kendall Injerto	Coeficiente de correlación	-,471	1,000	,547**
	Sig. (bilateral)	,060	.	,010
	N	17	17	17
Tiempo	Coeficiente de correlación	-,335	,547**	1,000
	Sig. (bilateral)	,112	,010	.
	N	17	17	17

Tab 5. \*\*. La correlación es significativa al nivel 0,01 (bilateral).

Se comparó la supervivencia con la presencia de recaída, 3 pacientes presentaron recaída y 14 pacientes no la presentaron, ( $p=0.001$ ). Tabla 6 y 7.

### Comparación de supervivencia-recaída

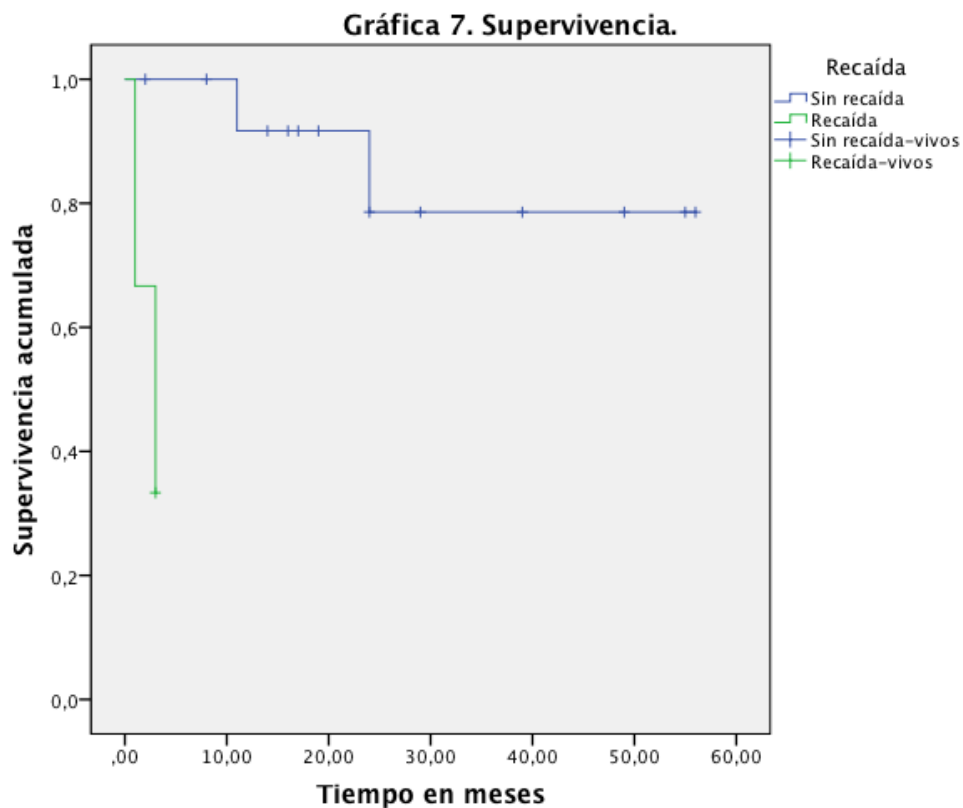
Recaída	Nº total	Nº de eventos	Vivos	
			Nº	Porcentaje
Sin recaída	14	2	12	85,7%
Recaída	3	2	1	33,3%
Global	17	4	13	76,5%

Tab. 6. Eventos: fallecimientos.

### Comparaciones globales

	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	10,950	1	,001

Tab. 7. Prueba de igualdad de distribuciones de supervivencia para diferentes niveles de recaída.



## DISCUSIÓN

Tecnologías moleculares han permitido una mejor comprensión de los eventos moleculares, una mejora en la clasificación de la Leucemia mieloide aguda (LMA) en función del riesgo y el desarrollo de las terapias moleculares específicas, así otras terapéuticas como el trasplante de células hematopoyéticas han sumado a la supervivencia de este padecimiento que en términos generales se considera del 50% englobando todos los subtipos de LMA con sólo quimioterapia.

En el mismo estudio Rubnitz y cols, no reportaron diferencias en la incidencia de LMA entre hombres y mujeres; en nuestra serie encontramos 12 mujeres (70.5%), y 5 hombres (29.4), sin ser esto estadísticamente significativo.

En esta serie, la frecuencia de presentación de los subtipos de Leucemia mieloide aguda coinciden con lo reportado por Creutzig, Gibson y Pizzo, En sus series reportan el subtipo M2 como el más frecuente de todos con 30%, el subtipo M4 en segundo lugar con 25 a 30%, y subtipo M1 en tercero con el 20%. Le siguieron en orden de frecuencia la M3 (10%), M5 (<10%), M7 (5-10%), M6 (5%), y M0 (<3%). En el presente estudio se reportaron M2, M4 y M5 en primer lugar (29.41%), M1 y M7 en segundo lugar con 5.88%. Se observa que el subtipo M5 se presentó en igual frecuencia que M2 y M4, esto es seguramente por que los pacientes con subtipos M5 entran en primera remisión.

En cuanto a las alteraciones genéticas encontradas en nuestra serie, la traslocación (8;21) se encontró en 5 casos; la Inversión (16) se presentó en 4 casos, Monosomía 7 en 3 casos; y el resto en un caso respectivamente. McKenney y cols en 2009 comentó que las traslocaciones o inversiones equilibradas existentes en pacientes con LMA les confieren a los subtipos su característica clínica y pronóstica por lo que algunas de estas le confieren alto riesgo y una indicación absoluta de trasplante de células progenitoras hematopoyéticas.

Paun y Lazarus 2012, refieren que el surgimiento del acondicionamiento de intensidad reducida, a diferencia del acondicionamiento mieloablativo, amplía la aplicabilidad de esta modalidad a los pacientes que antes hubieran sido excluidos de TCPH debido a la edad avanzada o comorbilidad o secuelas condicionada por la quimioterapia. Barrett et al en el 2000, describió los acondicionamientos de intensidad reducida, en los cuales, si bien causan una mielosupresión transitoria, la lesión medular puede ir seguida de una recuperación autóloga de la hematopoyesis y el consiguiente fracaso del implante; lo anterior parece poco probable cuando se utiliza tratamientos mieloablativos muy tóxicos, como parte del acondicionamiento, pero estos son causas principales de mortalidad elevada. En nuestro estudio se correlaciona os hallazgos con lo reportado en la literatura, ya que en 4 pacientes se utilizó acondicionamientos de intensidad reducida (pacientes 4, 7, 10, 17), ninguno de estos falleció por toxicidad; Observando los cuatro fallecimientos acondicionados con tratamientos mieloablativos.

Con respecto a la supervivencia, Oliansky et al, reportó que los pacientes sometidos a un trasplante alogénico basado en la disponibilidad de un donante familiar compatible con HLA 6/6 ó 5/6, o sólo alotrasplante de donador no relacionado fue superior a sola quimioterapia o trasplantes autólogos. En el presente estudio se reporta una supervivencia del 76.5%. De acuerdo a la gráfica de supervivencia comparando con el tipo de trasplante se obtuvo una supervivencia del 70% en los trasplantes alogénicos de donador relacionado; 75% de supervivencia cuando se realizaron trasplantes de donador no relacionado; y el 100% de sobrevivida en los que se realizó un trasplante haploidéntico; este último se esta practicando de forma cada vez más frecuente en el INP, debido a la falta frecuente de donadores relacionados o poca disponibilidad de cordones.

Al relacionar la supervivencia con el número de remisión de la enfermedad con la que el paciente ingresa al TCPH se debe mencionar a Creutzig y Pittari, los cuales señalan una mejora de la supervivencia en los pacientes con características pronósticas desfavorables tratados con TCPH en primera remisión, y en pacientes con características pronósticas favorables en segunda remisión de la enfermedad. En nuestros resultados observamos que de los 7 que entraron al TCPH en primera remisión, 6 están vivos (85.7%). Diez pacientes entraron en segunda remisión de la enfermedad y de estos 7 siguen vivos (70.0%). Lo anterior se entiende debido a que los pacientes que ingresan a protocolo de TCPH en segunda remisión tuvieron características favorables al inicio de su enfermedad, por lo que el tratamiento fue sólo quimioterapia, esto disminuye la reserva orgánica.

En el presente estudio se observó que en los casos de fallecimiento, 2 fueron por enfermedad injerto contra huésped (EICH), y 2 por leucemia, estos dos por falla de injerto. Paun y Lazarus también refieren que la recaída de la enfermedad, injerto contra huésped (EICH), complicaciones infecciosas, y falla primaria de injerto, son las principales causas del fallo y muerte de los pacientes con TCPH, por lo tanto, una estrategia adecuada de selección, es imprescindible.

La supervivencia comparada con recaída nos proporciona una  $p= 0.001$ , debido a que los pacientes sin recaída sobrevivieron hasta en 85.7% y los pacientes con recaída sólo lo hicieron en un 33.3%. Esto correlaciona de manera adecuada con los ensayos prospectivos reportados por Oliansky 2012, de trasplante en niños con LMA indican que entre 60 y 70% de los niños en general con donantes compatibles con HLA sometidos a TCPH alogénico durante su primera remisión presentan remisiones a largo plazo, siendo el resto 30-40% los pacientes con recaída.

## CONCLUSIÓN

Las conclusiones a las que llegamos por la realización de esta investigación son las siguientes:

1.- Se determinó que se realizaron 17 trasplantes de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH), en pacientes con Leucemia mieloide aguda del período de 1 de enero del 2000 al 31 de diciembre de 2012.

2.- El sexo que predominó fue el femenino con 12 casos y el masculino solo 5 casos, una relación 2.4:1.

3.- Los subtipos de leucemia mieloide aguda que se encontraron en pacientes con TCPH fueron M2 (29.4%), M4 (29.4%), M5 (29.4%), M1 (5.88%) y M7 (5.88%).

4.- Las principales alteraciones genéticas en este grupo de pacientes fueron, t(8;21) en 5 casos, Inv (16) en 4 casos, monosomía 7 en 3 casos, trisomía 8, t (1;22), t (9;22), t (10;11), t (8;16) en 1 caso cada una.

5.- Los esquemas de acondicionamiento que se utilizaron fueron BUCI (Busulfán, Ciclofosfamida) en 13 pacientes, y FLUDA+MELF+GALT (Fludarabina, Melfalán, Gamaglobulina antitimocito) en 4 pacientes.

6.- El tiempo entre el diagnóstico de LMA y la realización del trasplante de células progenitoras hematopoyéticas tuvo una media en meses de 14.9.

7.- El año 2009, fue donde tuvo lugar el mayor número de TCPH en pacientes con LMA con 29.41%.

8.- La supervivencia obtenida fue del 76.5% con el trasplante de células progenitoras hematopoyéticas. Con media en meses de 42.46.

9.- Se observó que 7 pacientes entraron al TCPH en primera remisión, y 10 en segunda remisión.

10.- Se realizaron 10 trasplantes de donador relacionado, 4 de donador no relacionado y 3 haploidénticos.

11.- Las causas de muerte fueron, 2 por enfermedad injerto contra huésped y 2 por leucemia.

12.- Catorce pacientes presentaron injerto y solo 3 no lo hicieron.

13.- Con respecto a la recaída 14 pacientes no recayeron y los 3 restantes si.

## **CONSIDERACIONES ÉTICAS**

Con base en la declaración de Helsinki, la Ley General de Salud y la Norma Oficial Mexicana para la prevención, tratamiento y control, la información que se obtenga será utilizada única y exclusivamente para fines de la investigación; así también, los datos que se recaben serán totalmente confidenciales y sin fines lucrativos.

Considerando que se trata de una revisión de expedientes es un estudio SIN RIESGO. Dado a que se trata de un estudio retrospectivo, no se realizará intervención con personas, solo se utilizarán expedientes clínicos.

## **RECURSOS**

### **Materiales**

- Hojas de recolección de datos
- Lápices, bolígrafos
- Calculadora
- Computadora Laptop Mac OS X, versión 10.7.3, (Intel Core Duo)
- Macintosh
- Office para Mac
- Paquete estadísticos y para gráficos, SPSS.
- Revistas médicas
- Libros de texto
- RIMA, Medscape, Cochrane, JAMA.



## REFERENCIAS

- 1.- Rubnitz JE, Smith FO, Gibson B. Acute myeloid leukemia. *Hematol Oncol Clin* 2010; 24:35-63.
- 2.- Pizzo PA, Poplack DG. *Principles and Practice of Pediatric Oncology*, Ed. 5. EE. UU. 2006; (20) 567:612.
- 3.- McKenney AH, Arber DA. Acute myeloid leukemia. *Hematol Oncol Clin* 2009; 23:633-654.
- 4.- Paun O, Lazarus M. Allogeneic hematopoietic cell transplantation for acute myeloid leukemia in first complete remission: have the indications changed?. *Curr Opin Hematol* 2012; 19: 95–101.
- 5.- Oliansky DM, Rizzo FD, Aplan PD, et al. The role of cytotoxic therapy with hematopoietic stem cell transplantation in the therapy of acute myeloid leukemia in children: An Evidence-Based Review. *Biol of Blood and Marrow Transplant* 2007; 13: 1-25.
- 6.- Woods WG, Neudorf S, Gold S, et al. 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: 55-62.
- 7.- Ravindranath Y, Yeager AM, Chang MN, et al. Autologous bone marrow transplantation versus intensive consolidation chemotherapy for acute myeloid leukemia in childhood. *N Engl J Med* 1996; 22: 1428-1434.
- 8.- Creutzig U, Reinhardt D. Current controversies: Which patients with acute myeloid leukemia should receive a bone marrow transplantation? A European view. *Br J Haematol* 2002; 2:365-377.
- 9.- Pittari G, Fregni G, Roguet L, et al. Early evaluation of natural killer activity in post-transplant acute myeloid leukemia patients. *Bone Marrow Transplant* 2010; 45: 862-871.
- 10.- Niewerth D, Creutzig U, Bierings MB, et al. A review on allogeneic stem cell transplantation for newly diagnosed pediatric acute myeloid leukemia. *Blood* 2010; 116: 2205-2214.
- 11.- Olaya A. *Trasplante de Células Progenitoras Hematopoyéticas en Pediatría Principios Básicos*. Ed. 1. México, 2012; (1) 8:9.
- 12.- Creutzig U, Van Den Heuvel-Eibrink M, Gibson B, et al. Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in children and adolescents:

Recommendations from an international expert panel. Blood 2012; 120: 3187-3205.

13.- Barrett J et al. Non-myeloablative Stem Cell Trasplants. Br J Haematol 2000; 111:6-17.

## ANEXOS

Hoja de recolección de datos

1. REGISTRO:

2. NOMBRE:

3.- Origen geográfico: Entidad federativa\_\_\_\_\_.

4.- Fecha de nacimiento.

5.- Sexo. (1): Hombre; (2): Mujer.

6.- Subtipos de LMA.

(1): M0; (2): M1; (3): M2; (4): M3; (5): M4; (6): M5, (7): M6; (8): M7.

7.- Alteración genética.

(1): monosomía 5; (2): monosomía 7; (3): t(1:22); (4): t (8:16); (5): FLT3-ITD; (6): Inv (16); (7): t (8:21); (8): t (15:17).

8.- Esquema de quimioterapia para remisión de la enfermedad.

(1): ADE; (2): 7x3. Especificar drogas utilizadas\_\_\_\_\_.

9.- Esquema de acondicionamiento para el trasplante.

(1): Melfalán; (2) Busulfán; (3) ciclofosfamida. Otras\_\_\_\_\_

10.- Fecha de diagnóstico de la LMA:\_\_\_\_\_

11.- Fecha del TCPH:\_\_\_\_\_

12. Fecha de último contacto:\_\_\_\_\_

13.- Fecha de la recaída:\_\_\_\_\_

14.- Presencia de injerto: (1) si (2) no

15.- Recaída después del trasplante: 1: (si), 2: (no).

16.- Complicaciones:

(1): EICH a pulmón, (2): EICH a hígado, (3): EICH Gastrointestinal, (4): EICH a piel. (5): Enfermedad veno-oclusiva hepática. (6): Infecciosas. (7) otros.

17.- Estado clínico del paciente en la última consulta:

(1): vivo con enfermedad; (2): vivo sin enfermedad; (3): muerto con enfermedad; (4): muerto sin enfermedad; (5): abandono.

# CRONOGRAMA

## GRAFICA DE GANTT

