



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE POSGRADO E INVESTIGACION
SECRETARIA DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA**

**“RESPUESTA DE QUIMERISMO Y EFECTOS SECUNDARIOS DEL
TRATAMIENTO CON INFUSION DE LINFOCITOS DEL DONADOR EN
FALLA DE INJERTO SECUNDARIO EN NIÑOS CON LEUCEMIAS DE
ENERO DE 2009 A DICIEMBRE DE 2014”**

**TESIS PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN:**

ONCOLOGIA PEDIATRICA

PRESENTA:

Dr. Juan Alfonso Cruz Hernández

Tutor: Dr. Martín Pérez García



México, D. F.

2016



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.

Respuesta de quimerismo y efectos secundarios del tratamiento con infusión de linfocitos del donador en falla de injerto secundario en niños con leucemias de enero de 2009 a diciembre de 2014.

ASESOR:

Dr. Martin Pérez García

Médico Adscrito Oncología Pediátrica

ALUMNO:

Dr. Juan Alfonso Cruz Hernández

Residente 5o año Oncología Pediátrica

INDICE

PAGINA

I.	<u>FUNDAMENTO TEORICO</u>	1
II.	<u>TIPO DE TRANSPLANTE</u>	3
III.	<u>PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA</u>	7
IV.	<u>JUSTIFICACION</u>	8
V.	<u>PREGUNTA DE INVESTIGACION</u>	8
VI.	<u>OBJETIVO GENERAL</u>	9
VII.	<u>OBJETIVO ESPECIFICO</u>	9
VIII.	<u>CLASIFICACION DE LA INVESTIGACION</u>	10
IX.	<u>MATERIAL Y METODOS</u>	10
X.	<u>RECURSOS HUMANOS</u>	10
XI.	<u>METODO ESTADISTICO</u>	11
XII.	<u>POBLACION</u>	11
XIII.	<u>DESCRIPCION GENERAL DEL ESTUDIO</u>	13
XIV.	<u>RESULTADOS</u>	14
XV.	<u>CONCLUSIONES</u>	17
XVI.	<u>BIBLIOGRAFIA</u>	18
	<u>ANEXO I</u>	20
	<u>ANEXO II</u>	25

I.FUNDAMENTO TEÓRICO

El trasplante de células madre hematopoyéticas es una importante terapia curativa para enfermedad malignas¹, sin embargo, la tasa de recaída sigue siendo un problema para los pacientes sometidos a trasplante especialmente aquellos con estadio avanzado de la enfermedad¹.

Los efectos del injerto contra leucemia hacen que la infusión de linfocitos del donante actualmente una de las estrategias más eficaces para los pacientes con neoplasias hematológicas recurrentes después del trasplante².

En 1990 Kolb et¹ al proporcionó la primera evidencia que sugiere un efecto injerto contra leucemia potente después de la infusión de linfocitos a pacientes con leucemia mieloide crónica (LMC) en recaída lo que fue confirmado más tarde por varios investigadores que mostraron remisión completa (RC) en el 70-80% de los pacientes con recaída crónica de leucemia mieloide crónica.

Desafortunadamente, la aplicación de Infusión de Linfocitos del Donador (DLI) está limitada por el desarrollo de enfermedad de injerto contra huésped (EICH) (40% -60%) y aplasia (20% -40%)⁴, por lo tanto la Infusión de Linfocitos del donador no se puede utilizar de forma rutinaria para la profilaxis de recaída después del trasplante de células madre alogénicas (alo TCPH)⁵.

Estas limitaciones han llevado a los investigadores a investigar otras estrategias para disminuir la recaída después del trasplante, tales como infusión de factor estimulante de colonias de granulocitos⁶(G-CSF) o movilización de células progenitoras de sangre periférica,

modificando la infusión de linfocitos del donador y la infusión de las células T del donante alodepletadas.

Los últimos avances que se han hecho con las estrategias mencionadas para mejorar el tratamiento y la profilaxis de la recaída después del trasplante con respecto al antígeno leucocitario humano (HLA) o el trasplante haploidéntico no manipulada y el trasplante de médula ósea³.

La Infusión de Leucocitos del donante terapéutica es un arma poderosa en el tratamiento de la recaída o persistente neoplasias hematológicas, los recientes avances en Infusión de Linfocitos del Donador se han centrado en la mejora del injerto contra leucemia y del injerto contra tumor con efectos de la infusión de células T del donante, mientras que la disminución de toxicidad es relacionadas con Infusión de Linfocitos del Donador, como la EICH y aplasia.

Infusión de linfocitos del donante modificado para el tratamiento de recaídas después del Trasplante de células madre hematopoyéticas.

Los papeles de Infusión de Linfocitos del Donador tradicional y de dosis escalada de Infusión de Linfocitos del Donador en pacientes con neoplasias hematológicas recurrentes después del trasplante de células madre hematopoyéticas han sido recientemente revisados, se han centrado en la infusión de estimulantes de colonias de granulocitos movilizados de células progenitoras de sangre periférica, anteriormente un estudio mostró múltiples efectos biológicos del factor de crecimiento de granulocitos en sangre periférica de células madre, tales como la capacidad de polarizar las células T de tipo Th1 y Th2 a la promoción de células T reguladoras y la diferenciación de células dendríticas. Huang et al. Informaron que el factor

estimulante de crecimiento de granulocitos movilizó la infusión periférica de células progenitoras produce la supervivencia libre de enfermedad superiores en los pacientes que recibieron linfocitos de recaída después de trasplante de células madre hematopoyéticas, aunque la diferencia en la incidencia de enfermedad injerto contra huésped fue más grave.

II. TIPOS DE TRASPLANTE.

Los trasplantes hematopoyéticos pueden dividirse para su estudio

1.- de acuerdo a la relación del donador con el receptor, desde este punto de vista los trasplantes en los que los progenitores son obtenidos de un hermano gemelo univitelino (homocigoto), HLA idénticos se denominan **trasplantes singénicos**.

2.- Donante alogénico autólogo

3.- fuente : SP MO CU

La posibilidad de encontrar un hermano HLA idéntico está en proporción al número de hermanos y no es mayor al 20%, en algunos casos el donador puede ser un familiar no compatible o parcialmente histocompatible, a este tipo se le conoce como **alogénicos parcialmente compatibles**, en ocasiones esta incompatibilidad se ha tratado de disminuir realizando una depleción selectiva de linfocitos T del donador a lo que ha denominado trasplante haploidéntico. Un número muy importante de pacientes con indicación de un trasplante hematopoyético (TPCH) no cuentan con un donador familiar histocompatible por lo que se han organizado centros internacionales o nacionales constituidos en verdaderas redes internacionales que tienen como objetivo localizar donadores sin ninguna relación familiar que por situación étnica pudiera ser total o parcialmente histocompatible con algún paciente sin donador en cualquier lugar del mundo, el primer grupo de estas instituciones son los bancos de

donador de médula ósea y más frecuentemente los bancos de sangre de cordón umbilical. Esto permite realizar trasplantes total o parcialmente idénticos de donadores no relacionados.

Por último cuando el mismo receptor de los progenitores hematopoyéticos es el donador, a este tipo de trasplante se conoce como **autólogo**. De acuerdo al origen de las células hematopoyéticas el trasplante puede ser de médula ósea, sangre periférica o de células de cordón umbilical.

Infusión de Linfocitos del Donador profiláctica

La recurrencia después de Trasplante de células madre hematopoyéticas alogénico en pacientes con neoplasias hematológicas refractarias o en recaída sigue siendo un reto, Investigaciones recientes se ha centrado en trasplante de células madre hematopoyéticas más Infusión de Linfocitos del Donador profiláctica para disminuir las recaídas y mejorar la supervivencia de estos pacientes.

Huang³ et al evaluaron retrospectivamente la viabilidad y la seguridad de un Infusión de Linfocitos del Donador modificado después del trasplante de células madre hematopoyéticas de antígeno leucocitario humano idénticos para leucemia avanzada, se infundió mediana de 0.93×10^8 kg / CD3 + células fueron infundidos para Infusión de Linfocitos del Donador. Seis pacientes experimentado EICH aguda grado II-IV 20 desarrollaron EICH crónica, se observó la muerte o relacionada con la transfusión con pancitopenia relacionados con enfermedad injerto contra huesped⁹. Con 18 meses de mediana de seguimiento, 16 pacientes estaban en la SSE, y las tasas de SG a 1 y 1,5 años fueron 69,0% y 50,2%, respectivamente.

Estos resultados prometedores sugieren que el Infusión de Linfocitos del Donador profiláctico modificado podría representar un paso adelante en la prevención de recaídas en

leucemias avanzadas, y promover la extensión de Infusión de Linfocitos del Donador profiláctica modificado se acerca a los pacientes que reciben un trasplante haploidéntico.

Momento para Infusión de linfocitos del donador.

La determinación del momento óptimo de Infusión de Linfocitos del Donador para la recaída ha sido difícil a pesar de que los datos disponibles indican que los pacientes con alto riesgo de recurrencia recibieron Infusión de Linfocitos del Donador profiláctico en una etapa temprana¹⁵. El trasplante puede mejorar los resultados y las toxicidades inherentes de Infusión de Linfocitos del Donador en pacientes que se sometieron a un trasplante de HLA con hermanos compatibles, el trasplante de donador no relacionado o trasplante haploidéntico relacionados. En la práctica diaria se ofrece la Infusión de Linfocitos del Donador profiláctica a cualquier enfermedad mínima residual en pacientes que se sometieron a trasplante de células madre hematopoyéticas, ya que estos pacientes tienen una alta probabilidad de incidencia de recaídas con la intervención retardada¹³.

La capacidad de la infusión de linfocitos del donante para inducir remisiones duraderas en pacientes con neoplasias malignas hematológicas en recaída después del trasplante alogénico proporciona evidencia directa del injerto contra leucemia (ICL). Sin embargo, los objetivos de antígeno y mecanismos efectores de injerto contra leucemia después de Infusión de Linfocitos del Donador siguen siendo poco conocidos. Mientras la Infusión de Linfocitos del Donador usa células recolectadas del mismo donante para el trasplante es una intervención estándar para los pacientes que sufren una recaída después del trasplante de

células madre hematopoyéticas, y respuestas completas superan el 80% en los pacientes tratados por leucemia mieloide crónica en fase crónica, las tasas de respuesta no tan favorables no se observan en los pacientes con enfermedad en fase avanzada y otros cánceres hematológicos.

Las células dendríticas (CD) son células de presentación de antígeno especializadas cuya función principal es con la captación, proceso y antígenos presentes a los linfocitos. Ten el contexto de las principales moléculas de histocompatibilidad moléculas¹². CÉLULAS DENDRÍTICAS puede ser generadas ex vivo a partir de la movilización de células mononucleares de sangre periférica

Células (PBMC) y se cultivan en presencia de GM-CSF e IL-4.

Los estudios clínicos que utilizan ex antígeno vivo cargado en células dendríticas han demostrado que las vacunas de células dendríticas autólogas pueden desencadenar inmunidad específica de tumor en el melanoma, carcinoma de células renales, y el linfoma. En un trasplante alogénico de células madre de modelo murino con la administración de un tumor neuroblastoma) pulsado células dendríticas en la vacuna con Infusión de Linfocitos del Donador ha demostrado potenciar el efecto injerto contra huésped¹¹. Sin embargo, no se sabe si las células dendríticas pueden administrarse de forma segura en el contexto de Infusión de Linfocitos del Donador en los seres humanos para aumentar la inmunidad contra el cáncer desde el injerto de un donante después del trasplante de células madre hematopoyéticas⁸.

En la actualidad algunos estudios Fase I del ensayo clínico que prueba la viabilidad y seguridad del donante de células dendríticas junto con Infusión de Linfocitos del Donador en

pacientes con neoplasias hematológicas recaída después de trasplante de células madre hematopoyéticas alogénico .

III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La falla de injerto se presenta en pacientes postransplantado de células madre hematopoyéticas en leucemias e inmunodeficiencias, actualmente las leucemias representan la primera causa de cáncer y las leucemias agudas en recaída la segunda causa de los pacientes que se someten a trasplante de células madre hematopoyéticas los cuales son aproximadamente 50 pacientes al año, algunos de estos pacientes presentan falla de injerto y se ha observado que la infusión de linfocitos es un procedimiento que puede ser útil.

IV. JUSTIFICACION.

El trasplante de células madres hematopoyéticas es un procedimiento complejo, mantener un injerto sostenido posterior a este procedimiento es difícil y costoso; la falla de injerto es un problema relativamente común, la importancia del rescate se basa en evitar la pérdida completa del injerto, por lo que sería importante iniciar el desarrollo de terapia celular dirigida ya que la falla del injerto es el problema más común, costoso y tienen mayores efectos adversos en paciente con el segundo trasplante.

V. PREGUNTA DE INVESTIGACION

¿Cuáles son los resultados del quimerismo posterior al tratamiento con infusión de linfocitos del donador en falla de injerto secundaria en niños con leucemias?

¿Cuáles son los efectos secundarios del tratamiento con infusión de linfocitos del donador en falla de injerto secundaria en niños con leucemias?

VI. OBJETIVO GENERAL:

Describir los resultados del quimerismo y efectos secundarios del uso de infusión de linfocitos del donador en falla de injerto.

VII. OBJETIVO ESPECIFICO:

Describir los resultados del quimerismo posterior al uso de infusión de linfocitos del donador en falla de injerto secundario en el INP en el periodo del enero 2009 a diciembre de 2014.

.

Describir los efectos secundarios que se presentaron con la infusión de linfocitos del donador de los pacientes pediátricos con leucemias con falla de injerto secundario en el INP en el periodo del enero 2009 a diciembre de 2014.

OBJETIVOS SECUNDARIOS

Describir las características clínicas de los pacientes pediátricos con falla de injerto secundario que recibieron infusión de linfocitos del donador en el servicio de Trasplante del INP.

VIII. CLASIFICACION DE LA INVESTIGACION

Se trata de un estudio observacional, descriptivo, retrospectivo y retrolectivo.

IX. MATERIAL Y METODOS:

Material:

- Expedientes de pacientes que han recibido infusión de linfocitos en el Instituto Nacional de pediatría del periodo comprendido de Enero 2009 a Diciembre de 2014 en el servicio de Trasplante.
- Hoja de recolección de datos.

X. RECURSOS HUMANOS:

- Residente de Oncología: Realizará el protocolo de investigación y el análisis de los datos obtenidos bajo asesoría del tutor metodológico, recolectará la información de los expedientes clínicos y bases de datos así como la búsqueda de la literatura para la elaboración del marco teórico.
- Investigadores responsables: Elaboración del protocolo y marco teórico y seguimiento del estudio.

Asesor metodológico: Es el responsable de guiar el diseño del protocolo de investigación, la redacción de éste, así como apoyar en el análisis de la información para la presentación de los resultados

XI. METODO ESTADISTICO:

Se realizara estadística descriptiva utilizando medidas de tendencia central (media y mediana) así como frecuencias. Asimismo para el porcentaje de recuperación de quimerismo en términos porcentuales se describirá con medidas de tendencia central con media y mediana

Para el desenlace de supervivencia global y supervivencia libre de evento se realizará análisis con curvas de Kaplan- meier.

Para análisis de las variables multivariadas se utilizara Chi cuadrada o Fisher para variables categóricas.

XII. POBLACIÓN:

Expedientes de pacientes pediátricos que recibieron trasplante de células progenitoras hematopoyéticas alogénico en un hospital de tercer nivel de atención en México del 2009 a 2014 atendidos en el servicio de TAMO del Instituto Nacional de Pediatría que experimentaron un quimerismo basal postransplantado al menos >al 10%.

Criterios de inclusión

1. Expedientes de Pacientes sometidos a TCHP de cualquier sexo.
2. Expedientes de Pacientes menores de 18 años de edad sometidos a TCPH con seguimiento en el Instituto Nacional de Pediatría.
3. Expedientes de pacientes sometidos a TCPH con seguimiento en el Instituto Nacional de Pediatría en el periodo de tiempo Enero 2009 a Diciembre 2014 con falla de injerto secundario
4. Expedientes de pacientes que cuenten con los siguientes datos: edad, diagnóstico de leucemia aguda, características clínicas, trasplante de células madre hematopoyéticas, falla de injerto secundaria e infusión de linfocitos.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

1. Expedientes de Pacientes sometidos a TCPH que abandonaron tratamiento.

XIII. DESCRIPCION GENERAL DEL ESTUDIO

- Se solicitará la base de datos de los pacientes registrados en el programa de TAMO del servicio de TAMO del Instituto Nacional de Pediatría en un periodo comprendido de enero de 2009 a diciembre del 2014
- Se realizará un listado de expedientes de pacientes con falla de injerto secundario con infusión de linfocitos del donador en este periodo.
- Se realizará la búsqueda de expedientes de los pacientes tomando en cuenta los criterios de inclusión y exclusión.
- Se realizará recolección de los datos de los expedientes para ingresar al estudio (edad, sexo, características clínicas, transplante de células madre hematopoyéticas, falla de injerto secundaria e infusión de linfocitos).
- Se creará una base de datos en base a la hoja de cálculo Excel donde se transcribirá toda la información recolectada para su análisis posterior con el programa estadístico SPPSS versión 15.

XIV. RESULTADOS:

El número de trasplantes realizados en leucemias en este Instituto nacional de Pediatría en el periodo de enero de 2009 a diciembre de 2014 fue de 49.

El número de pacientes con infusión de linfocitos en el periodo de enero de 2009 a diciembre de 2014 fue de 8.

De estos 8 pacientes el tipo de trasplante que más se utilizó fue haploidentico (n=5)

La complicación más frecuente en todos los pacientes trasplantados fue EICH (n=4), seguido de recaída (n=2), infección (n=1) y solo un paciente no presentó complicaciones.

De los 8 pacientes 3 pacientes se infundieron con linfocitos en 1 ocasión, 2 pacientes se infundieron con linfocitos 3 veces, 1 paciente se infundió 2 veces, y dos pacientes más de 4 veces.

La media de infusión de linfocitos fue de 2.935×10^7

De los 8 pacientes infundidos 2 perdieron el injerto, 1 presento quimerismo entre 50 y 74%, y 2 presentaron quimerismo entre 50.74% y 2 solamente mantuvieron injerto en 100%.

En el periodo de enero de 2009 a diciembre de 2014 se recibieron 49 pacientes en el servicio de trasplante de células progenitoras hematopoyéticas en el Instituto Nacional de Pediatría de los cuales solamente 8 se sometieron a infusión de linfocitos.

La media de edad fue de 84 meses (7 años), con un mínimo de 39 meses y un máximo de 205 meses, 50% fueron pacientes del sexo masculino y 50% pacientes del sexo femenino, con una relación Hombre: mujer de 1:1.

La mediana de la dosis celular en la infusión de linfocitos fue de 2.9×10^6 con un mínimo de 6×10^5 y un máximo de 5.1×10^6 .

Cuadro 1.

**Cuadro 1.
Características demográficas.**

Variable	Proporción N=8
Sexo	
- Masculino	50%
- Femenino	50%

De los 8 pacientes se realizó trasplante Haploidentico en 5 pacientes (62.5%) y 3 fueron alogenicos (37.5%).

Con un quimerismo basal de 100% en 2 pacientes (25%), 3 no injertaron (37.5%) y 3 pacientes presentan quimerismo parcial (37.5%) este quimerismo se presentó entre 44.4 a 66.5%.

Cuadro 2.

**Cuadro 2.
Características del trasplante.**

Variable	Proporción (%) N=8
Quimerismo basal	
- 100%	2 (25%)
- No injertó	3 (37.5%)
- Quimerismo parcial	3 (37.5%)

Los tipos de leucemias que se trasplantaron fueron Leucemia Linfoblástica aguda 3 pacientes (37.5%), Leucemia mieloide aguda 3 pacientes (37.5%) y leucemia granulocítica crónica 2 pacientes (25%) Cuadro 3.

**Cuadro 3.
Tipos de leucemias trasplantadas.**

Variable	Proporción (%) N=8
- Leucemia linfoblástica aguda	3 (37.5%)
- Leucemia mieoblástica aguda	3 (37.5%)
- Leucemia micoblástica aguda	2 (25%)

- Leucemia granulocítica crónica	
----------------------------------	--

Las complicaciones que más frecuentemente se presentaron en los paciente trasplantados fueron EICH en 4 pacientes (50%), complicaciones infecciosas 1 paciente (12.5%), recaída 2 pacientes (25%) y solamente 1 paciente no presentó complicaciones (12.5%). Cuadro 4.

Cuadro 4.

Complicaciones presentadas en los pacientes trasplantados de leucemias. N=8

Variable	Proporción (%)
- EICH	4 (50%)
- Infección	1 (12.5%)
- Recaída	2 (25%)
- Ninguna	1 (12.5%)

Actualmente 7 pacientes se encuentra vivos, de los cuales 5 se encuentran vivos sin enfermedad (62.5%) Y dos pacientes se encuentran vivos con enfermedad (25%) y un paciente falleció por complicaciones hematológicas (12.5%) (Hemorragia pulmonar).

La supervivencia global a 5 años 60 meses fue de (87.5%).

XV. CONCLUSIONES.

Se considera a la infusión de linfocitos un método factible de realizar, es accesible para los pacientes que no presentan injerto de la quimera posterior al trasplante. En los estudios realizados a nivel internacional se ha observado una supervivencia global de hasta 65% en los primeros 5 años con una supervivencia similar encontrada en este estudio.

Las complicaciones más frecuentes posterior a trasplante de estos pacientes fueron EICH, infecciones y recaídas sin embargo se recomienda ampliar el tiempo de seguimiento y el número de paciente para mayores resultados.

Es de gran importancia enfatizar en la profilaxis y cobertura con antibióticos, anti fúngicos y antivirales en el paciente que se someten a este tipo de procedimientos de alta especialidad.

XVI. BIBLIOGRAFIA:

- 1.- Copelan EA. Hematopoietic stem-cell transplantation. N Engl J Med 2006;354: 1813–26.

- 2.- Passweg JR, Baldomero H, Gratwohl A, et al. The EBMT activity survey: 1990–2010. *Bone Marrow Transplant* 2012;47:906–23.
- 3.- Chang YJ, Huang XJ. Haploidentical hematopoietic stem cell transplantation with unmanipulated granulocyte colony stimulating factor mobilized marrow and blood grafts. *Curr Opin Hematol* 2012;19:454–61.
- 4.- Zhao XS, Jin S, Zhu HH, et al. Wilms' tumor gene 1 expression: an independent acute leukemia prognostic indicator following allogeneic hematopoietic SCT. *Bone Marrow Transplant* 2012;47:499–507.
- 5.- Wang Y, Liu DH, Xu LP, et al. Prevention of relapse using granulocyte CSF-primed PBPCs following HLA-mismatched/haploidentical, T-cell-replete hematopoietic SCT in patients with advanced-stage acute leukemia: a retrospective risk-factor analysis. *Bone Marrow Transplant* 2012;47:1099–104.
- 6.- Huang XJ. Immunomodulatory strategies for relapse after haploidentical hematopoietic stem cell transplantation in hematologic malignancy patients. *Best Pract Res Clin Haematol* 2011;24:351–8.
7. Oran B, de Lima M. Prevention and treatment of acute myeloid leukemia relapse after allogeneic stem cell transplantation. *Curr Opin Hematol* 2011;18:388–94.
8. Deol A, Lum LG. Role of donor lymphocyte infusions in relapsed hematological malignancies after stem cell transplantation revisited. *Cancer Treat Rev* 2010;36:528–38.
9. Appelbaum, F. R. (2001) Hematopoietic cell transplantation as immunotherapy. *Nature* **411**, 385–389.

10. De Lalla, C., Rinaldi, A., Montagna, D., Azzimonti, L., Bernardo, M. E., Sangalli, L. M., Paganoni, A. M., Maccario, R., Di Cesare-Merlone, A., Zecca, M., Locatelli, F., Dellabona, P., Casorati, G. (2011) Invariant NKT cell reconstitution in pediatric leukemia patients given HLA-haploidentical stem cell transplantation defines distinct CD4₊ and CD4₊ subset dynamics and correlates with remission state. *J. Immunol.* **186**, 4490–4499.
11. Barrett, A. J. (2008) Understanding and harnessing the graft-versusleukaemia effect. *Br. J. Haematol.* **142**, 877–888.
12. Spierings, E., Wieles, B., Goulmy, E. (2004) Minor histocompatibility antigens– big in tumour therapy. *Trends Immunol.* **25**, 56–60.
13. Hambach, L., Goulmy, E. (2005) Immunotherapy of cancer through targeting of minor histocompatibility antigens. *Curr. Opin. Immunol.* **17**, 202–210.
14. O’Reilly, R. J., Dao, T., Koehne, G., Scheinberg, D., Doubrovina, E. (2010) Adoptive transfer of unselected or leukemia-reactive T-cells in the treatment of relapse following allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Sem. Immunol.* **22**, 162–172.
15. Ferrara, J. L., Levine, J. E., Reddy, P., Holler, E. (2009) Graft-versus-host disease. *Lancet* **373**, 1550–1561.

ANEXO I.

VARIABLES

Variable	Definición	Categoría	Escala	Unidad de medición
Edad	Tiempo transcurrido	Cuantitativa	Continua	Años

	a partir del nacimiento de un individuo			
Sexo	Es un proceso de combinación y mezcla de rasgos genéticos que dan como resultado las variedades femenino (1) y masculino (2)	Cualitativa	Nominal	Hombre/mujer
Grupo sanguíneo	Clasificación de la sangre de acuerdo a las características presentes o ausentes de la superficie de globulos rojos en el suero de la sangre	Cualitativa	Nominal	A+(1) A- (2) B+(3) B- (4) O+ (5) O- (6)
Compatibilidad HLA	Numero de moléculas HLA que comparten el receptor y el donador	Cualitativa	Nominal	4 de 6 antígenos(1) 5 de 6 antígenos (2) 6 de 6 antígenos (3)
Tipo de trasplante de células hematopoyéticas	Proceso por el cual se lleva a cabo el	Cualitativa	Nominal	Sangre periférica (1) Medula osea (2)

	reemplazo de la medula osea afectada por medula osea sana			Cordon umbilical (3)
Acondicionamiento	Regimen de quimioterapia que se da antes del trasplante con la finalidad de preparar al receptor para recibir la celulas del donador	Cualitativa	Nominal	Mieloablatico (1) Intensidad reducida (2)
Profilaxis para EICH	Farmacos inmunosupresores que se reciben para prevenir EICH	Cualitativa	Nominal	Ciclosporina (1) Ciclosporina + (2) Metotrexate (3) Metotrexate + (4) Micofenolato +(5) Tacrolimus (6)
Dosis de CD34+	Cantidad de celulas progenitoras que se infunden en el receptor expresadas en un algoritmo 5	Cuantitativa	Continua	Mayor de 1×10^5 para TCPH de cordón (1) Mayor de 1×10^6 para TCPH de

	para cordón umbilical y en logaritmo 6 para sangre periférica			
Injerto	Neutrofilos >500 ul por 3 determinaciones continuas. Plaquetas >50000 sin transfusión en 1 semana.	Cuantitativa	Nominal	Biometria hemática. Toma de muestra de 150 ul, procesada en aparato automatizado Coulter
Quimerismo	Presencia de mas del de celulas del donador.	Cuantitativa	Nominal 0-100%	DNA del donador x100/DNA del locus
Enfermedad injerto contra huésped	Sindrome clínico derivado de la reacción de las células inmunocompetentes del donador contra los tejidos del receptor.	Cuantitativa	Nominal	Agudo: Grado I/II/III/IV Crónico: órgano de afección: Pulmon/ Gastrointestinal/ Hepático /cutáneo
Infección	Conjunto de	Cuantitativa	Nominal	Numero de eventos:

	altraciones funcionales, morfológicas y productivas causadas por la presencia y multiplicación de un agente patógeno (virus, bacteria, hongo) en un organismo			bacterianos, virales y micóticos.
Recaída	Aparición de células tumorales originadas del cáncer primitivo en cualquier parte del organismo tras haber realizado cirugía o cualquier modalidad de tratamiento primario con intención curativa.			
Falla Hepática	Pérdida aguda de las funciones de síntesis, excreción y			

	metabolismo del hígado.			
--	----------------------------	--	--	--

ANEXO II.

HOJA DE CAPTURA DE DATOS.	
NOMBRE:	
REGISTRO:	
EDAD:	
FECHA DE NACIMIENTO:	
DIAGNOSTICO:	
FECHA DE TRANPLANTE:	
TIPO DE TRANPLANTE:	
CELULARIDAD:	
QUIMERISMO BASAL:	
QUIMERISMO POSTRANPLANTE:	
NUMERO DE INFUSIONES DE LINFOCITOS:	
QUIMERISMO POSTINFUSION:	
COMPLICACIONES:	
EICH:	SI NO
INFECCIONES:	SI NO
PERDIDAD DEL INJERTO:	SI NO
RECAIDA:	SI NO