



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA

HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO
FEDERICO GÓMEZ

Experiencia de tratamiento en los pacientes sometidos
a Trasplante de Células Progenitoras Hematopoyéticas
en el Hospital Infantil de México Federico Gómez
durante el periodo de 2011-2014

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

ESPECIALISTA EN:
P E D I A T R Í A

P R E S E N T A :

Dra. Linda Fabiola Pérez Pérez

DIRECTOR DE TESIS:

Dr. Félix Gaytán Morales

Ciudad de México, Febrero 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.

Universidad Nacional Autónoma de México


**División de Estudios de Posgrado
Facultad de Medicina**

Hospital Infantil de México Federico Gómez

Experiencia de tratamiento en los pacientes sometidos a Trasplante de
Células Progenitoras Hematopoyéticas en el Hospital Infantil de
México Federico Gómez durante el periodo de 2011-2014

Dra. Rebeca Gómez Chico Velasco
Directora de Enseñanza y Desarrollo
Académico

Director de Tesis



Dr. Félix Gaytán Morales
Médico Adscrito de Oncología y Jefe de
Servicio de Trasplante de Células
Progenitoras Hematopoyéticas

*A mis padres, porque sin ellos simplemente no existiría,
a mis hermanas y hermano, que me dieron la oportunidad de aprender a través de ellos,
a tí amor, que haces que todos los días sean únicos e increíbles,
y a mis pacientes, mis más grandes y pequeños maestros.*

Contenido

Resumen	5
Introducción	5
Antecedentes	6
<i>Historia del Trasplante de Células Progenitoras Hematopoyéticas</i>	6
<i>Trasplante de Células Progenitoras Hematopoyéticas en México</i>	7
<i>TCPH en el paciente pediátrico en México</i>	8
Marco Teórico	9
<i>Tipos de Trasplante</i>	9
<i>Fuente de obtención de células progenitoras hematopoyéticas</i>	9
<i>Acondicionamiento</i>	10
<i>Enfermedades que son tratables con el trasplante de células progenitoras hematopoyéticas</i>	11
Planteamiento del problema	12
Pregunta de investigación	12
Justificación	12
Objetivos	13
<i>Generales</i>	13
<i>Específicos</i>	13
Hipótesis	13
Material y Métodos	14
<i>Tipo de estudio</i>	14
<i>Muestreo</i>	14
<i>Criterios de selección</i>	14
<i>Recolección de datos</i>	14
<i>Plan de análisis estadístico</i>	14
<i>Descripción de variables</i>	15
<i>Recursos y financiamiento</i>	16
<i>Consideraciones éticas</i>	16
Resultados	17
<i>Descripción de la muestra</i>	17
<i>Mortalidad y supervivencia</i>	19
Discusión	23
Conclusiones	26
Cronograma de Actividades	27
Limitación del estudio	28
Referencias Bibliográficas	29
Anexos	31

Resumen

El trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH) es una de las opciones terapéuticas revolucionarias para el manejo de enfermedades hemato-oncológicas tanto benignas como malignas, tiene dos posibles objetivos: el primero consiste en sustituir la hematopoyesis del paciente por ser total o parcialmente defectuosa, insuficiente o neoplásica y el segundo en permitir un tratamiento antineoplásico con dosis muy elevadas que originan mielosupresión prolongada o definitiva. En México se realizan TCPH desde principios de 1980, el primer trasplante realizado en el Hospital Infantil de México Federico Gómez (HIMFG) fue realizado en octubre de 1989 por médicos del servicio de Hematología, a una niña de 12 años con diagnóstico de anemia aplásica grave. Con el proyecto de la construcción y equipamiento de la Unidad de Hemato-Oncología e Investigación, en el HIMFG se reinicia una nueva etapa en el programa de TCPH. En este estudio se presenta y se analiza la supervivencia de la población de los primeros tres años de esta nueva etapa. Durante el periodo de agosto 2011 a agosto 2014 se llevaron a cabo 30 trasplantes, encontrando como principal indicación enfermedades malignas (43% leucemia linfoblástica aguda, 17% leucemia mieloide aguda); así mismo el principal tipo de trasplante realizado fue alogénico y en 10 de los 30 pacientes se realizó haploidéntico. Se analizan curvas de supervivencia con Kaplan-Meier y Log-Rank encontrando una supervivencia global del 50% y en el caso de pacientes con anemia aplásica una supervivencia del 80% muy similar a lo reportado a nivel internacional, para el test de Log-Rank únicamente se encontró significancia estadística a las curvas de supervivencia por grupo etario. La principal causa de mortalidad en nuestra población fue de origen infeccioso y en segundo lugar relacionado a recaída. En esta nueva etapa del programa de TCPH se tiene la infraestructura necesaria para llevar a cabo trasplantes exitosos, por el momento el mayor número de pacientes tiene como indicación las enfermedades malignas sin embargo la indicación de TCPH tiene muchas otras más patologías las cuales, por ser un centro de referencia, se atienden en nuestra institución y pudieran verse beneficiadas con esta medida terapéutica.

Introducción

El trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH) o células madre hematopoyéticas, es una de las opciones terapéuticas revolucionarias para el manejo de enfermedades hemato-oncológicas tanto benignas como malignas. En las últimas décadas no sólo se ha buscado mermar las limitantes que presentan los

TCPH, tales como la carencia de donador idéntico en el sistema del complejo mayor de histocompatibilidad, la presencia de enfermedad de injerto contra el huésped, el rechazo del injerto y las complicaciones propias del estado de inmunosupresión, sino explotar la respuesta inmunológica que puede instaurarse en el donador y favorecen la eliminación de los trastornos hematopoyéticos malignos (efecto de injerto contra el tumor).

La historia de TCPH en pediatría está sin duda muy unida a la historia del trasplante en el adulto, sin embargo es necesario resaltar que, para el desarrollo de un programa de trasplante de células progenitoras hematopoyéticas en los niños es indispensable que este se lleve a cabo por médicos pediatras hematólogos/oncólogos con capacitación y experiencia en este tipo de tratamiento para la obtención de un éxito mayor. La tendencia en TCPH en los últimos treinta años indica un aumento significativo en el número de trasplantes efectuados en centros pediátricos, así como la utilización de sangre periférica para la obtención de células progenitoras. Conforme pasa el tiempo cada día hay menor morbimortalidad en el paciente pediátrico, siempre y cuando el TCPH se efectúe en instituciones pediátricas [Olaya, 2012]. Bajo este contexto el Hospital Infantil de México Federico Gómez reinició su programa de TCPH que, junto con el proyecto de la construcción y equipamiento de la Unidad de Hemato-Oncología y de Investigación, proporcionarán un servicio integral a padecimientos hemato-oncológicos y de inmunodeficiencias de alta complejidad, con el propósito de convertirse en un modelo para el país y América Latina [www.himfg.edu.mx].

Antecedentes

Historia del Trasplante de Células Progenitoras Hematopoyéticas

Si bien el uso de progenitores hematopoyéticos comenzó a usarse en procesos oncológicos a partir de los años 50, su historia data desde muchos años atrás; ya en 1896 en el *Journal of the American Medical Association*, Quine discute sobre la aplicación de recuperación de extractos de médula ósea [De La Morena, 2011]. Dentro de los trabajos iniciales de TCPH están los del doctor E. Donnall Thomas, quien concluyó que una gran cantidad de médula podía infundirse por vía intravenosa antecedida de dosis letales de radiación corporal total. Las células progenitoras hematopoyéticas (CPH) fueron obtenidas de costillas de cadáveres, costillas resecaadas de pacientes durante cirugía y mediante la aspiración de crestas ilíacas de pacientes y de donadores sanos. Los resultados fueron pobres, ya que

sólo se logró un injerto transitorio en 2 casos, sin embargo esta primera experiencia demostró que es posible administrar cantidades relativamente grandes de médula ósea (MO) por vía intravenosa sin toxicidad [Gaytán-Morales, 2013].

Otras publicaciones iniciales en humanos, corresponden a las reportadas por Mathé y colaboradores en 1958, en Francia al tener la necesidad de rescatar a 5 sujetos quienes accidentalmente fueron expuestos a altas dosis de radiación, él usó infusión de médula ósea de diferentes donadores sobreviviendo 4 de los 5 sujetos, posteriormente se reconoció que se trataba de recuperación autóloga. Este grupo fue de los primeros en describir ensayos de inmunoterapia adaptativa con injerto de médula en el manejo de las leucemias [De La Morena, 2011], así mismo Mathé describe el “síndrome secundario” que posteriormente se reconoce corresponde a la enfermedad de injerto contra huésped (EICH).

A pesar del entusiasmo inicial, la realidad fue que el trasplante parecía ser de aplicación limitada, Mortimer Bortin realizó una revisión de los TCPH entre 1939 a 1969, de 203 trasplantes en el momento de escribir el informe, 152 pacientes habían muerto, en 60% no había evidencia de injerto y evidencia de quimerismo sólo fue reconocido en 11 pacientes (véase anexo 1). Sólo 3 pacientes sobrevivieron. Las principales causas de muerte eran rechazo de injerto, EICH e infección [De La Morena, 2011]. Fue hasta finales de la década de los 60 cuando el reconocimiento del complejo mayor de histocompatibilidad (HLA) hizo posible realizar trasplantes alogénicos con éxito y así iniciar una nueva era de tratamiento para las enfermedades hemato-oncológicas.

Trasplante de Células Progenitoras Hematopoyéticas en México

El inicio de la práctica de TCPH en México inicia en 1979 en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubiran” donde se lleva a cabo, con éxito, el primer trasplante de médula ósea en nuestro país. Se trató de un paciente con anemia aplásica a quien se realizó un trasplante singénico (a partir de un hermano gemelo), lográndose injerto para el día +36 y permaneciendo sin recaída hasta su última valoración en consulta externa. Sin embargo esta práctica en nuestro país se ha visto obstruida por diversas razones y se calcula que estamos haciendo alrededor del 10% de los TCPH que debieran llevarse a cabo.

En un estudio realizado en México por Guillermo Ruiz-Delgado et al. en el 2011 donde se elaboró un pequeño cuestionario sobre la práctica de los TCPH que se

envió a todos los responsables de estos programas en el país, se obtuvieron respuestas de ocho centros de TCPH, de donde se informaron un total de 1189 trasplantes alogénicos y 783 trasplantes autólogos. En estos datos destacan que la institución mexicana que más TCPH ha llevado a cabo es el Centro Médico con 385 TCPH alogénicos y 304 TCPH autólogos. Fuera de la Ciudad de México se reportan en el 2011 por parte de Puebla y Monterrey, 579 TCPH alogénicos y 340 TCPH autólogos, por desgracia por lo menos nueve centros no respondieron al cuestionario [Ruiz-Delgado, 2011].

TCPH en el paciente pediátrico en México

Como previamente se había comentado, México inicia su programa a principios del decenio de 1980, inicialmente la experiencia institucional más significativa se dio en el Centro Médico Nacional “La Raza” del Instituto Mexicano del Seguro Social, quienes con la participación de hematólogos pediatras de ese mismo centro, inició sus actividades con este procedimiento en niños con enfermedades benignas y malignas [Olaya, 2012]. Posteriormente otros centros fueron uniéndose a esta práctica médica tales como Centro Médico Nacional 20 de noviembre del ISSTE.

El primer trasplante de CPH del Hospital Infantil de México Federico Gómez (HIMFG) fue realizado en octubre de 1989 por médicos del servicio de Hematología, a una niña de 12 años con diagnóstico de anemia aplásica grave, sin embargo el resultado fue poco favorable y el procedimiento no volvió a realizarse hasta casi 10 años después. En el periodo comprendido de 1998 a 2005 se realizaron en nuestro Hospital 35 trasplantes de células progenitoras, 11 trasplantes autólogos (25.72%) y 24 trasplante alogénicos (74.28%), de los cuales 23 fueron de médula ósea, 4 de sangre periférica, 3 de cordón umbilical y 5 de fuente no especificada; reportándose hasta el momento la supervivencia libre de evento es de 45% en estos pacientes. Del año 2007 al 2010 se realizaron 9 trasplantes, 6 alogénicos de donador relacionado (66%) y 3 de cordón umbilical (33%), con una supervivencia libre de evento de 56.44%. El programa se interrumpió por más de un año, reiniciando en agosto de 2011, hasta el 2013 se han realizado 10 trasplantes más (9 de donador relacionado y uno con doble cordón umbilical), con 2 fallecimientos por complicaciones infecciosas asociadas a EICH grado IV (véase anexo 2). La supervivencia libre de evento a un año en esta nueva etapa del TCPH en nuestro Hospital, es de 80% a 18 meses (Gaytán-Morales, 2013).

Marco Teórico

El trasplante tiene dos posibles objetivos, el primero consiste en sustituir la hematopoyesis del paciente por ser total o parcialmente defectuosa, insuficiente o neoplásica y el segundo en permitir un tratamiento antineoplásico con dosis muy elevadas que originan mielosupresión prolongada o definitiva. Esto último se fundamenta sobre el hecho de que algunos tumores precisan para su curación un tratamiento de intensidad superior a la que habitualmente se utiliza en sus tratamientos estándar, pero inferior a la que origina muerte por toxicidad.

Tipos de Trasplante

De acuerdo a la relación del donador con el receptor podemos dividir a los trasplantes en:

- a) Singénicos: células progenitoras obtenidas de un hermano gemelo univitelino (homocigoto), HLA idéntico [Gaytán, 2011].
- b) Autólogos: la médula ósea proviene del mismo enfermo.
- c) Alogénicos: células progenitoras obtenidas de un donante distinto al receptor que comparte HLA idéntico.
 - En algunos casos el donador puede ser un familiar no compatible o parcialmente histocompatible (Alogénicos parcialmente compatibles) [Gaytán, 2011].
 - En ocasiones esta incompatibilidad se ha tratado de disminuir realizando una depleción selectiva de linfocitos T del donador a lo que ha denominado trasplante Haploideéntico [Gaytán, 2011].

Dada la incidencia de recién nacidos gemelares en el mundo, el trasplante singénico es poco frecuente.

Fuente de obtención de células progenitoras hematopoyéticas

- a) Médula Ósea: Fue la primera fuente de células progenitoras hematopoyéticas, la extracción del donante se lleva a cabo bajo anestesia general y en ambiente estéril en quirófano. La médula se extrae de ambas crestas iliacas, conforme se obtiene la médula se mezcla con heparina y un medio de cultivo tisular, se filtra y se transfiere a una bolsa de transfusión. El volumen total de la médula extraída varía en función al peso del donador y del receptor, por ejemplo entre 10 a 20 ml. por kilo de peso del donador o

receptor dependiendo quien sea más pequeño. Como promedio debe obtenerse de 2.5 a 3×10^8 de células nucleadas por kilo de peso del receptor. La médula ósea obtenida es administrada inmediatamente en forma intravenosa al paciente o criopreservada para un uso posterior [Olaya, 2012].

- b) Cordón umbilical: La sangre de cordón umbilical, ya sea in útero o ex útero es recolectada mediante una punción en cualquiera de los tres vasos del cordón umbilical; se extrae la sangre en un sistema cerrado que consta de una bolsa con anticoagulante ACD que tiene una capacidad suficiente para contener 250 ml. de sangre [Gaytán, 2011].

Es importante destacar que el número de células madre aumenta si el volumen sanguíneo es mayor por lo que la recolección idealmente se realiza pinzando y cortando el cordón de manera proximal al recién nacido, así se recolecta por gravedad la sangre contenida en el cordón y parte de la placenta. Para que la sangre obtenida de cordón sea viable es necesario que se procese y se almacene, para ello se centrifuga con la finalidad de almacenar un concentrado de linfocitos rico en CD 34+. Un punto relevante en la obtención del cordón umbilical es el almacenamiento ya que éstos se preservan en bancos de cordón umbilical que pueden ser intercambiados entre países [Khee, 2007].

- c) Sangre Periférica: La sangre periférica ha mostrado ser una alternativa factible para el TCHP, gracias al uso de aféresis es posible obtener celularidad suficiente para este procedimiento. Vale la pena destacar que las células progenitoras hematopoyéticas se encuentran en la fracción mononuclear en una concentración de 1-10% comparada con la médula ósea, por lo que su obtención requiere un promedio de 6 recambios volumétricos (1 a 2 aféresis), así como estimulación previa con Factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) o Factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF).

Acondicionamiento

En el proceso del TCHP suele ser necesaria la eliminación de los progenitores presentes en el receptor, para ello se usan esquemas de quimioterapia y/o radioterapia, o ambas. Dentro de este proceso podemos diferenciar dos tipos principales de métodos que tiene impacto en el resultado del injerto.

- a) Mieloablatoivo: Este era el método comúnmente utilizado en el cual se realizaba ablación total, así como agotamiento de las células T del donante con la finalidad de disminuir la incidencia y gravedad de la enfermedad de injerto contra el huésped. Sin embargo, el agotamiento de las células T puede contribuir al significativo retraso en la reconstitución inmune y aumento de la tasa del fracaso del injerto [Friedman, 2001]. Se utiliza para neoplasias hematológicas y tumores sólidos con poca respuesta a la quimioterapia/radioterapia, o tumores refractarios.

- b) No mieloablatoivo: El régimen no mieloablatoivo surge como un intento de mejorar el pronóstico del injerto en el TCPH así como aprovechar los fenómenos inmunológicos que pueden presentarse al no suprimir por completo las células T del donador. El acondicionamiento no mieloablatoivo se asocia a una reducción de la morbilidad y mortalidad en el periodo peritrasplante [Friedman, 2001]. Normalmente se utiliza para neoplasias no hematológicas, o en pacientes pediátricos con enfermedades malignas pero con muy buena respuesta o enfermedades contraladas.

Enfermedades que son tratables con el trasplante de células progenitoras hematopoyéticas

- a) Enfermedades benignas: Deficiencias como inmunodeficiencia combinada severa, síndrome de Wiskott Aldrich, defectos adhesión leucocitaria y linfocitopenia; anemia de Fanconi; anemia aplásica; hemoglobinopatías; enfermedades metabólicas como la osteopetrosis y síndrome de Hurler; y enfermedades autoinmunes.

- b) Enfermedades malignas: Leucemia mieloide aguda, leucemia linfoblástica aguda, leucemia mieloide crónica, leucemia mielomonocítica juvenil, síndrome mielodisplásico, linfomas y tumores sólidos.

Planteamiento del problema

Reiniciado el programa de TCPH en el Hospital Infantil de México Federico Gómez de agosto de 2011 hasta agosto de 2014, no se encuentra descrita la mortalidad ni la supervivencia de los pacientes sometidos a esta medida terapéutica.

Pregunta de investigación

¿Cuál son las principales causas de mortalidad en pacientes sometidos a trasplante de células progenitoras hematopóyeticas en el HIMFG durante el periodo comprendido entre agosto de 2011-2014?

¿Cuál es la supervivencia en pacientes sometidos a trasplante de células progenitoras hematopóyeticas en el HIMFG durante el periodo comprendido entre agosto de 2011-2014?

Justificación

- El Hospital Infantil de México es un centro de referencia nacional para el tratamiento de padecimientos hemato-oncológicos, por lo que se debe mantener a la vanguardia, para seguir ofreciendo un servicio de calidad a nuestros pacientes.
- Los resultados terapéuticos y la supervivencia global reportada internacionalmente depende de diversos factores por lo que es necesario conocer y analizar los resultados obtenidos en nuestra institución para proponer modificaciones o nuevas estrategias que mejoren el programa de TCPH.

Objetivos

Generales

- Conocer la supervivencia e identificar las causas de mortalidad de los pacientes sometidos a TCPH en el HIMFG de agosto 2011 a agosto 2014.

Específicos

- Describir las características socio-demográficas de los pacientes trasplantados en el HIMFG durante el periodo previamente descrito.
- Describir las principales patologías que requieren trasplante de células progenitoras hematopoyéticas en el HIMFG.
- Identificar las principales causas de mortalidad en los pacientes sometidos a TCPH.
- Calcular tasas de supervivencia en el HIMFG y compararlas con lo reportado a nivel internacional.

Hipótesis

La supervivencia y resultados terapéuticos en esta nueva fase del programa de TCPH son similares a lo reportado en otros centros hemato-oncológicos que realizan TCPH.

Material y Métodos

Tipo de estudio

- Observacional, según el tipo de exposición y la variable en estudio.
- Longitudinal, de acuerdo al número mediciones.
- Retrospectivo, por la temporalidad.
- La unidad de análisis es el individuo.

Muestreo

- Se realizó un muestreo por conveniencia de casos consecutivos.

Criterios de selección

- Criterios de inclusión
Se incluirán a todo paciente con registro del Hospital Infantil de México Federico Gómez que haya sido trasplantado de células progenitoras hematopoyéticas durante el periodo comprendido de agosto 2011-2014.
- Criterios de exclusión
Se excluirán los pacientes en los cuales no exista la información completa en el expediente.

Recolección de datos

- Se solicitaran expedientes al servicio de archivo clínico del Hospital Infantil de México Federico Gómez registrados dentro del programa de TCPH en los cuales se haya llevado a acabo el trasplante durante el periodo comprendido entre agosto 2011 a agosto 2014.

Plan de análisis estadístico

- Se realizará análisis exploratorio de las variables: variables cualitativas como distribución de frecuencia, proporciones, razones y tasas. Variables cuantitativas como medidas de tendencia central, medidas de dispersión y distribución de frecuencia.

- Se realizará base de datos en programa Excell y se analizará con SpSS versión 22 .
- Analizaremos curvas de supervivencia con la función Kaplan-Meier y Log-Rank para comparar entre el grupo etario, enfermedad de base, y el tipo de trasplante.

Descripción de variables

VARIABLE	Conceptual	Operacional	Tipo de variable	Unidad de medición
Edad	Edad al momento del trasplante.	Obtenida en la hoja de procedimiento de TCPH.	Cualitativa ordinal y cuantitativa discreta.	Años, Neonato: 0 a 28 días Lactante: 29 día a 23 meses Preescolar: 24 meses a 5 años. Escolar: 6 a 10 años. Adolescente: 11 a 17 años.
Sexo	Fenotipo de genitales.	De acuerdo a hoja frontal de expediente y exploración física referida en historia clínica y nota de ingreso.	Cualitativa dicotómica.	Mujer Hombre
Enfermedad de base	Tipo de enfermedad primariamente desarrollada que lo postuló a TCPH.	Enfermedad reportada en el expediente previo a TCPH.	Cualitativa nominal.	LLA LMA AAS LGC Tumores sólidos
Tipo de trasplante	Tipo de trasplante de acuerdo con la relación con el donador.	Se obtendrá en base a expediente clínico.	Cualitativa nominal	Alogénico Autólogo Haploidentico Singénico
Mortalidad	Causa principal de la muerte.	En base a lo establecido en la nota de defunción.	Cualitativa nominal	Infecciosas Recaída EICH Otros
Tiempo de seguimiento	Tiempo transcurrido desde el trasplante hasta la última fecha de consulta.	Se obtendrá de los datos presentes en el expediente.	Cuantitativa discreta	Meses

Recursos y financiamiento

1. Recursos materiales

- Equipo de computo equipado con Microsoft Excel y acceso a internet.
- Programa SPSS versión 22 para análisis estadístico.
- Expedientes clínicos de los pacientes que cumplen los criterios de selección proporcionados por el archivo clínico de esta institución.
- Revistas médicas a través de la biblioteca médica digital del portal de la Universidad Nacional Autónoma de México.
- Revistas médicas físicas de la Biblioteca del HIMFG.

2. Recursos humanos

- Investigador principal residente de 3er año de pediatría del HIMFG.
- Director de la tesis.

3. Recursos financieros

- No se requirieron recursos adicionales a los ya disponibles para la atención cotidiana de estos pacientes.

Consideraciones éticas

De acuerdo a lo consignado en la Ley General de Salud en materia de investigación para la salud en sus disposiciones generales y de acuerdo a lo establecido en el título quinto “De la ejecución de la investigación en las instituciones de atención a la salud.” Este estudio se encuentra bajo la conducción de un investigador principal, quien es un profesional de la salud y tiene la formación académica y experiencia adecuada para la dirección del trabajo a realizar. Así mismo no supone riesgos físicos inaceptables o invasión a la intimidad.

Los datos obtenidos guardarán plena confidencialidad entre los responsables del estudio y las autoridades correspondientes y serán utilizados de manera anónima para fines exclusivos de la investigación.

Resultados

Descripción de la muestra

Se recolectaron los datos de los pacientes sometidos a trasplante de células progenitoras hematopoyéticas de agosto de 2011 a agosto de 2014 con un total de 30 pacientes (n=30). De agosto 2011 a agosto del 2012 se realizaron 5 trasplantes, para el segundo año se realizaron 9 trasplantes y en el último año del periodo determinado se trasplantó a 16 pacientes.

La edad referida al momento del trasplante va de los 4 a los 17 años, con una media de 11.2 años y una moda de 9 años, no se encuentran pacientes neonatales ni lactantes durante este periodo. El porcentaje de mujeres fue de 40% con una relación hombre mujer de 1.5:1.

Fig. 2 Distribución de la población de acuerdo a la patología de base

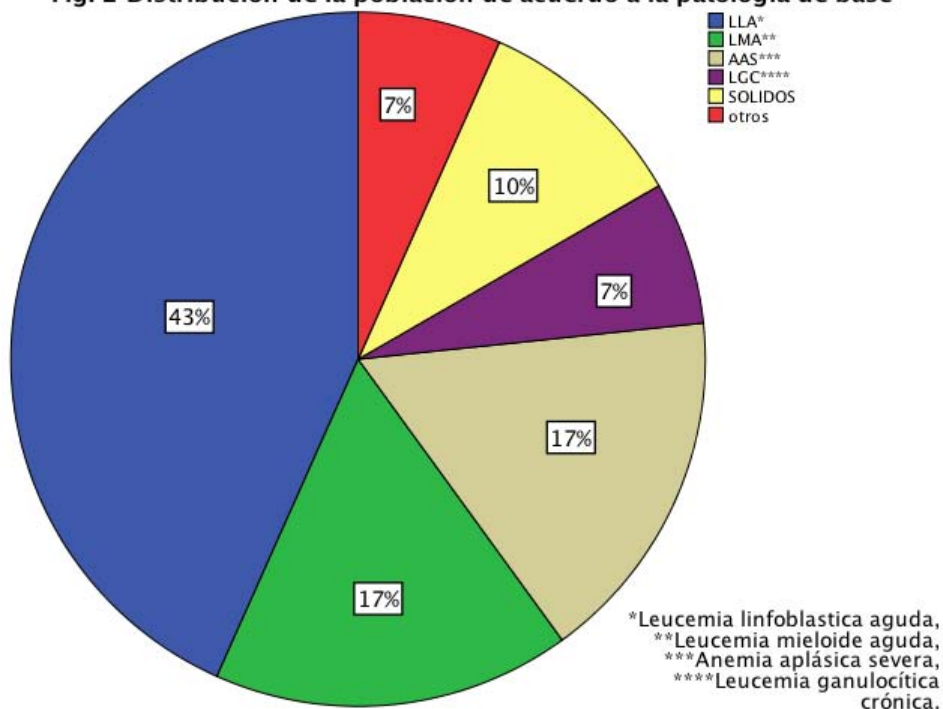


Tabla 1 Descripción de las indicaciones para TCPH

LEUCEMIA LINFOBLASTICA AGUDA (LLA)

- LLA con recaída temprana a MO
- LLA en tercera remisión
- LLA CrPh (+) en primera remisión
- LLA recaída temprana a MO en segunda remisión
- LLA antecedente recaída tardía a MO y falla a la inducción en segunda remisión

LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA (LMA)

- LMA M3 con antecedente 2 recaídas t(15:17)
- LMA M4 con recaída a MO (5 meses vigilancia) en segunda remisión
- LMA M1 recaída temprana a MO citogenética positiva t(8:21)
- Leucemia mieloide aguda M4 con antecedente de recaída a MO t(8:21)

TUMORES SÓLIDOS

- Sarcoma Ewing axial L5-S2 metastásico a pulmón
- Neuroblastoma EIV con metástasis a MO

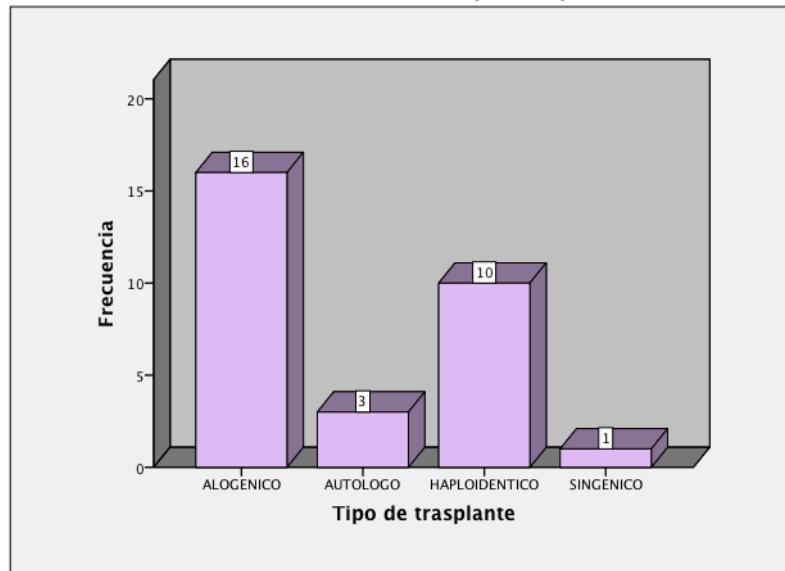
ANEMIA APLÁSICA SEVERA

LEUCEMIA GRANULOCÍTICA CRÓNICA

OTROS

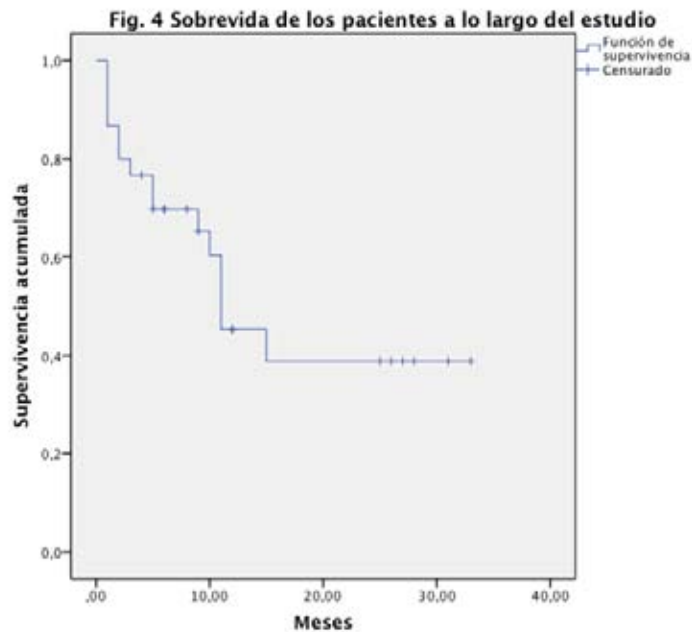
- Retinoblastoma bilateral en vigilancia, sarcoma de partes blandas en vigilancia, síndrome mielodisplásico, leucemia mieloide aguda
- Linfoma de Hodgkin con recaída a T11 y T12, 1ra axilar y pulmonar tipo celularidad mixta
- Síndrome mielodisplásico antecedente de histiocitosis de células de Langerhans

Fig. 3 Distribución por frecuencia del tipo de trasplante de acuerdo con la relación entre el donador y el receptor



Mortalidad y supervivencia

A los pacientes trasplantados en el periodo de agosto 2011-2014 se les dio seguimiento hasta el 31 de diciembre de 2014. Con una media del tiempo de seguimiento de 11 meses, el tiempo mínimo reportado fue de un mes y el tiempo máximo de 33 meses. Se encontró una tasa de mortalidad del 50%.



El porcentaje de pacientes injertados fue más del 90% y se reporta presencia de enfermedad de injerto contra hospedero (EICH) en el 63.3%, tomando en cuenta tanto la tipo aguda como crónica.

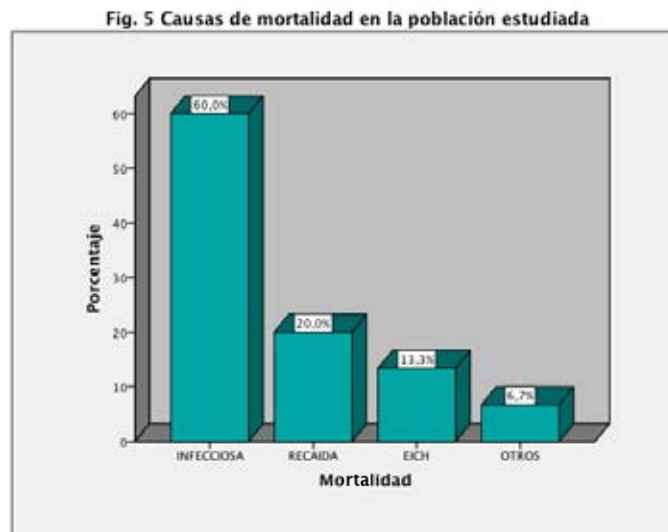


Tabla 2 Desglose de la supervivencia global de acuerdo al grupo etario

Edad	N total	N de eventos	Libre de eventos	
			N	Porcentaje
PREESCOLAR	3	3	0	0,0%
ESCOLAR	12	5	7	58,3%
ADOLESCENTE	15	7	8	53,3%
Global	30	15	15	50,0%

Fig.6 Supervivencia de acuerdo a grupo etario
Funciones de supervivencia

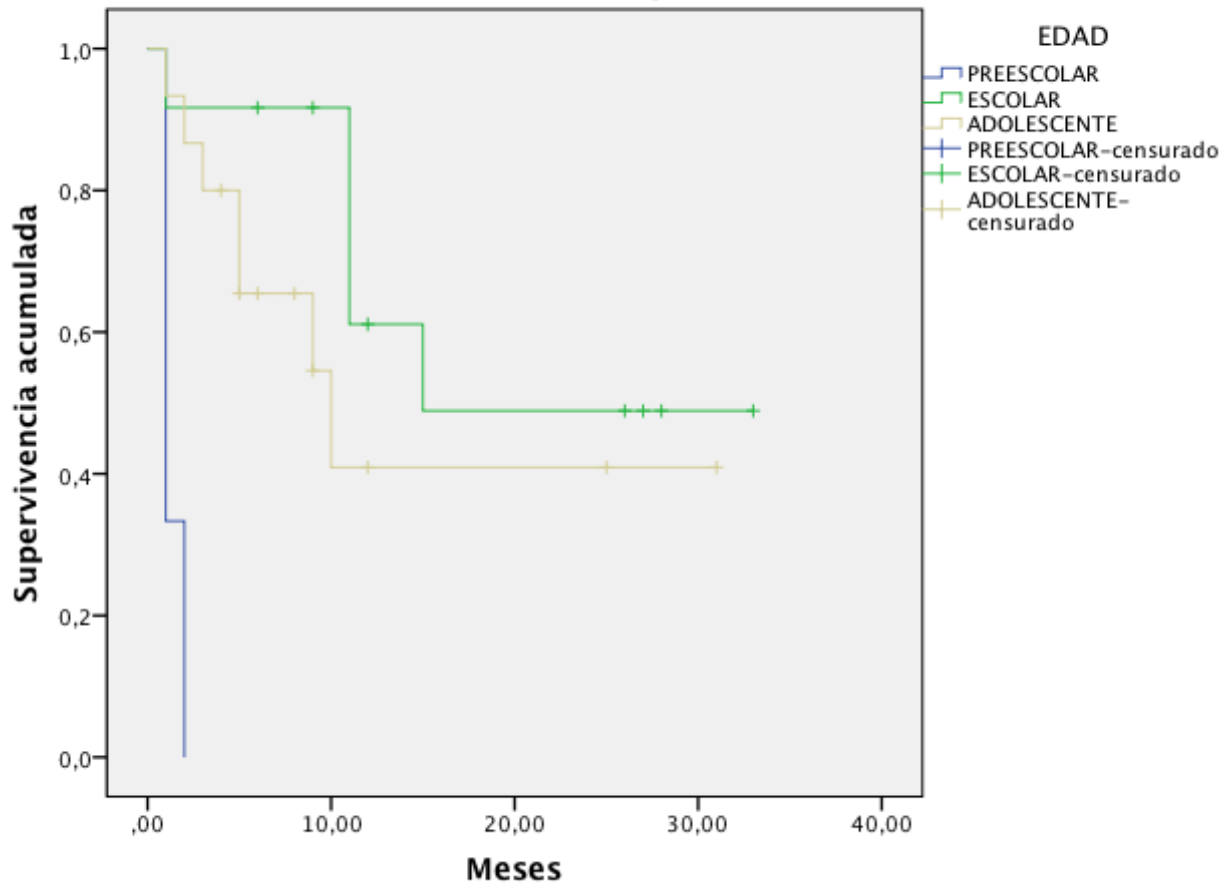


Tabla 3 Desglose de la supervivencia global de acuerdo a la enfermedad de base

Enfermedad de base	N total	N de eventos	Libre de eventos	
			N	Porcentaje
LLA	13	6	7	53,8%
LMA	5	4	1	20,0%
AAS	5	1	4	80,0%
LGC	2	1	1	50,0%
Tumores sólidos	3	3	0	0,0%
Otros	2	0	2	100,0%
Global	30	15	15	50,0%

Fig. 7 Supervivencia por enfermedad de base
Funciones de supervivencia

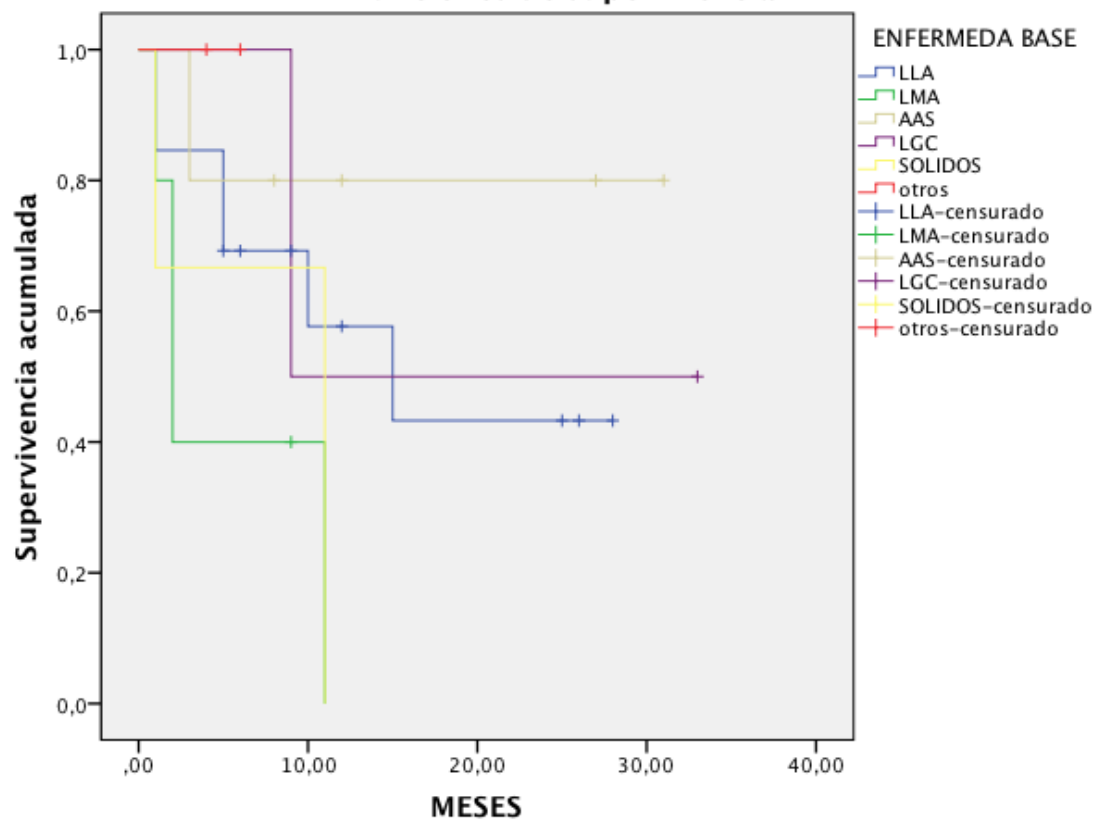
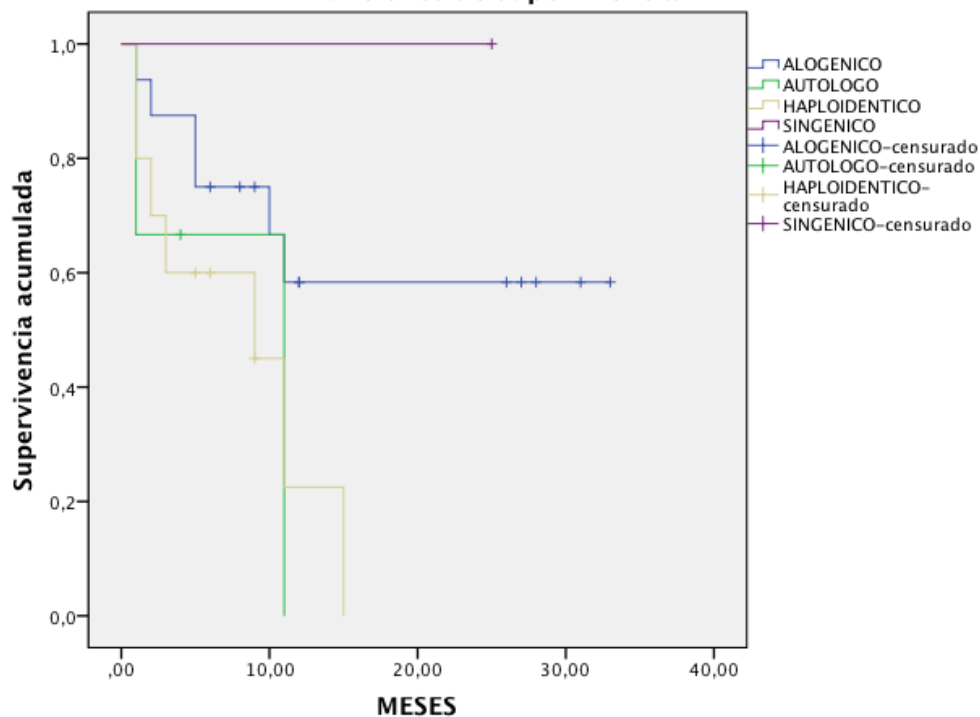


Tabla 4 Desglose de la supervivencia global de acuerdo a tipo de trasplante

Tipo de Trasplante	N total	N de eventos	Libre de eventos	
			N	Porcentaje
Alogénico	16	6	10	62,5%
Autólogo	3	2	1	33,3%
Haploidéntico	10	7	3	30,0%
Singénico	1	0	1	100,0%
Global	30	15	15	50,0%

Fig. 8 Supervivencia de acuerdo al tipo de trasplante donador-receptor
Funciones de supervivencia



El test de Log-Rank para las variables previamente mostrada, únicamente mostró significancia estadística para las curvas de grupo etario con una $p < 0.05$. Mientras que en las curvas para tipo de enfermedad y tipo de trasplante se reportó $p = 0.11$ y $p = 0.20$ respectivamente.

Discusión

El trasplante de células progenitoras hematopoyéticas es actualmente una opción terapéutica para neoplasias malignas, alteraciones hematológicas con una evolución desfavorable, tumores óseos, enfermedades metabólicas etc. En nuestro hospital, que es centro de referencia a nivel nacional no se ha consolidado desafortunadamente un programa de trasplante de células progenitoras. Sin embargo se observa en el último año un aumento del triple de trasplantes realizados anualmente desde inicios del programa.

En el reporte anual 2014 del grupo europeo de trasplante de sangre y médula ósea (EBMT por sus siglas en inglés) se reporta 39,209 trasplantes realizados en 680 centros de 48 países durante el año 2013, de los cuales 14% se realizaron en pacientes pediátricos [www.ebmt.org]. Siendo de mayor frecuencia las de tipo autólogo y en segundo lugar alogénico, 59% y 41% respectivamente, esto contrasta con lo reportado en este estudio ya que como se muestra en la fig. 3, el tipo de trasplante más frecuente es alogénico en el que se incluyen los trasplantes haploidénticos. Cabe mencionar que hay centros nacionales e internacionales que se continúa realizando trasplantes autólogos en adultos (falta de donador etc.) y que las patologías propias de la médula ósea como síndromes mielodisplásicos o anemias aplásicas son más frecuentes en este grupo etario, por lo que el trasplante autólogo sigue siendo un procedimiento común.

El trasplante haploidéntico, surgió de la necesidad de no tener un donador 100% compatible, en la población pediátrica y adulta. Solo se tiene un 25% de posibilidades de tener un donador (Leyes Mendelianas) compatible, otro 25% se podría beneficiarse en una fuente alterna como lo es el cordón umbilical. Esto es una gran problemática, ya que 50% de los casos no tiene donador compatible, por lo que una fuente alternativa es el donador de madre o padre (haploidéntico), con una supervivencia generalizada de 40-60% para las diferentes patologías. Esto debido a que es un procedimiento que "injerta" muy rápido debido a la gran aloreactividad que poseen estas células, pero tiene muchas complicaciones como lo es la inmunosupresión prolongada y por lo tanto mayor frecuencia de infecciones. Es en este punto, donde es necesario, apoyar otras fuentes de células progenitoras hematopoyéticas (médula ósea de donador no relacionado), y que desafortunadamente en nuestro país no se tiene el número suficiente de donadores, por lo que importar este tipo de fuente tiene un precio que oscila entre los 45 mil a 60 mil dólares (excluyendo todo el proceso del trasplante). Todo esto

tendría ventajas en encontrar un donador potencialmente compatible y con menor riesgo de complicaciones.

La leucemia mieloide aguda fue una de las primeras indicaciones para el trasplante de médula ósea [Kline, 2006]. El EBMT la reporta como la indicación más frecuente en los trasplantes alogénicos, sin embargo esta patología en los pacientes pediátricos representa del 15 al 20% mientras que la leucemia linfoblástica aguda representa el 75% de los casos de leucemia [Dickerman, 2007] y de éstas hasta el 20% cumple con criterios para realizar trasplante de células progenitoras hematopoyéticas. En este estudio la LLA fue la indicación más frecuente para TCPH y se detalla en la tabla 1 las indicaciones de trasplante, cabe mencionar que por ser un centro de referencia el número de leucemias de alto riesgo aumenta y por lo tanto también la indicación de trasplante.

Al realizar análisis de supervivencia con curvas de Kaplan-Meier se observa que aproximadamente el 50% de la población sobrevive a 10 meses, sin embargo no se toma en cuenta los factores que influyen en la sobrevida como el tipo de trasplante, el tipo de enfermedad y el estado actual de la enfermedad. A nivel internacional la supervivencia para leucemias en primera remisión oscila entre 50-65%, por lo que estamos dentro de lo reportado a nivel internacional.

La sobrevida de acuerdo a la patología de base fue del 80% en el grupo de los pacientes con anemia aplásica mientras que en los pacientes con tumores sólidos no se tienen sobrevivientes a los 30 meses, si bien esta curva no muestra significancia estadística, los datos obtenidos en los pacientes con anemia aplásica concuerda con lo reportado por Young NS en el 2000 en el que se refiere que la morbilidad y mortalidad por anemia aplásica ha disminuido por medio de dos intervenciones: el TCPH y la inmunosupresión con globulina antitimocito o antilinfocito y ciclosporina, reportando supervivencia a 5 años de 70 a 90%.

Respecto a la mortalidad del 100% de los pacientes con tumores sólidos esta puede estar sesgada ya que únicamente se tienen 3 pacientes y en todos se reportó presencia de metástasis. Para los tumores sólidos, en el caso de Sarcoma de Ewing, la indicación precisa es: tumor metastásico en primera remisión, para lograr alcanzar una supervivencia con el trasplante de 55%, debido a la biología de tumor, cuando se presenta recaída la supervivencia es de 0-20%, y en el caso de neuroblastoma la supervivencia es de 45% con trasplante y terapia celular blanca,

por lo que el diagnóstico completo y la referencia de estos pacientes es fundamental para ofrecer una terapia de consolidación (trasplante) con éxito.

Las dos principales causas de mortalidad en pacientes sometidos a TCPH son las infecciones y la recurrencia de la enfermedad, lo cual concuerda con nuestra población. En los primeros años de trasplante las bacterias gram-negativas representan los patógenos más frecuentemente aislados en el torrente sanguíneo con una tasa de mortalidad aproximada del 40% [Kline, 2006], así mismo por las condiciones inmunológicas en las que se encuentran estos pacientes, se aumenta el riesgo de infecciones oportunistas por lo que se mantienen con manejo profiláctico (véase anexo 3).

En el grupo menor de 6 años, se obtuvo una supervivencia de 0% (3 pacientes, 2 con diagnóstico de LMA y 1 con diagnóstico de Neuroblastoma) fig. 6. Cabe mencionar que los factores que influyen en el éxito de trasplante son diversos, siendo los principales la compatibilidad y la dosis celular, sin embargo otros factores, como el complejo mayor de histocompatibilidad, las infecciones antes y después del trasplante, el complejo menor de histocompatibilidad, la edad del paciente, el estroma celular, las citocinas durante el período de injerto, influyen de manera directa en el éxito del trasplante, por lo que es importante tener mayor número de pacientes en este grupo etario, no sólo en enfermedades malignas, si no en otro tipo patología con mayor frecuencia a esta edad, como por ejemplo las inmunodeficiencias.

Conclusiones

El número de pacientes desde el reinicio del programa hasta la fecha va en aumento, algunos de los datos reportados como la sobrevida en los pacientes con anemia aplásica son similares a lo reportado en la literatura internacional no así con otras patologías. Al igual que en otros centros que realizan TCPH las principales causas de mortalidad son las de origen infeccioso y las recaídas, sin embargo se requiere un estudio más amplio para describir las características y los factores de riesgo que influyen en el desarrollo de las mismas.

En esta nueva etapa del programa de TCPH se tiene la infraestructura necesaria para llevar a cabo trasplantes exitosos, como lo son, médicos certificados, unidades que cumplen con los principios básicos de esterilidad, enfermeras capacitadas, banco de sangre funcional las 24hrs, unidad de terapia intensiva, psicología, así como medicamentos esenciales en el manejo del paciente pos trasplantado. Por el momento el mayor número de pacientes tiene como indicación las enfermedades malignas sin embargo la indicación de TCPH tiene muchas otras más patologías que se manejan en nuestra institución y su ingreso al programa pudiera beneficiar a los pacientes, por lo cual es necesario ofrecer y seguir difundiendo este procedimiento al conocimiento de los demás médicos para aumentar el beneficio y éxito en diversas patologías con indicación de trasplante.

Cronograma de Actividades

- Octubre - Noviembre 2013: Establecer metodología y búsqueda de información.
- Noviembre 2013 - Febrero 2014: Antecedentes y marco teórico.
- Marzo - Agosto 2014: Consulta de expedientes, recolección de los datos.
- Diciembre-Enero: Consulta de expedientes para buscar pacientes condición vital de los pacientes.
- Febrero-Abril 2014: Análisis y discusión de resultados.
- Mayo: Conclusiones y agrupación de fases previas.
- Junio 2015: Entrega tesis.

Limitación del estudio

- Se analizó los primeros tres años de esta nueva etapa del programa de TCPH por lo cual no se cuenta con una muestra representativa de la condición actual, esto se ve reflejado en la mortalidad de algunas patologías como son los tumores sólidos ya que únicamente se cuenta con tres pacientes lo mismo sucede con otras patologías como el linfoma. Así mismo por el tiempo que tiene instaurado el programa el tiempo de seguimiento es relativamente corto y la casuística no es vasta.
- Debido a que nuestra institución solo atiende pacientes pediátricos y al cumplir la mayoría de edad se egresan a hospitales para adultos, muchos de los datos se censuraron antes de la finalización del estudio.
- Existen otros factores que se han visto implicados en la sobrevida de los pacientes trasplantados como lo son el grado de EICH, el tipo de acondicionamiento realizado, el pronóstico de la enfermedad de base entre otras, las cuales no se consideraron en este estudio.

Referencias Bibliográficas

[De La Morena, 2011] De La Morena, M. Teresa *et. al.* **A History of Bone Marrow Trasplantation.** Hematol. Oncol. Clin. N Am 25 (2011), 1-5.

[Dickerman, 2007] Dickerman JD. **The Late Effects of Childhood Cancer Therapy.** Pediatrics, 119:554-568, 2007.

[Friedman, 2001] Friedman, Thea *et al.* **Nonmyeloablative Conditioning Allows for More Rapid T-Cell Repertoire Reconstitution Following Allogeneic Matched Unrelated Bone Marrow Transplantation Compared to Myeloablative Approaches.** Biology of Blood and Marrow Transplantation, 2001, 7:656-664.

[Gaytán, 2011] Gaytán Morales, Felix *et al.* **Protocolo de Trasplante de Células Progenitoras Hematopoyéticas.** Departamento de Oncología Pediátrica, HIMFG, México, D.F., 2013.

[Gaytán-Morales, 2013] Gaytán-Morales, Félix. **Trasplante de Células Progenitoras Hematopoyéticas (TCPH) en Pediatría.** Gaceta Mexicana de Oncología, 2013; 12(3): 174-181.

[Young, 2000] Young NS. **Hematopoietic Cell Destruction by Immune Mechanisms in Acquired Aplasia Anemia.** Semin Hematol, 2000; 37 (1): 3-14.

[Khee, 2007] Khee, Huang, William Ying *et al.* **A Meta-Analysis of Unrelated Donor Umbilical Cord Blood Transplantation versus Unrelated Donor Bone Marrow Transplantation in Adult and Pediatric Patients.** Biology of Blood and Marrow Transplantation, 2007, 13:444-453.

[Kline, 2006] Kline, Ronald M. **Pediatric Hematopoietic Stem Cell Trasplantation.** Pediatric División Comprehensive Cancer Center of Nevada, Informa Healthcare USA Inc, New York, 2006.

[Olaya, 2012] Olaya Vargas, Alberto. **Trasplante de Células Progenitoras Hematopoyéticas en Pediatría. Principios Básicos.** Ed. Editores de Textos Mexicanos. México, D.F. 2012.

[Ruiz-Delgado, 2011] Ruiz-Delgado, Guillermo. **Algunos datos de la actividad de los centros de trasplante de células hematopoyéticas en México.** Rev Hematol Mex 2011;12(3):149-237.

[Varcárcel, 2004] Varcárcel, D y Martino, R. **Trasplante alogénico con acondicionamiento de intensidad reducida en neoplasias hematológicas.** Haematologica (Ed esp). 2004: 89: 301.

[www.himfg.edu.mx] http://www.himfg.edu.mx/interior/el_instituto.html

[www.ebmt.org] http://www.ebmt.org/Contents/Resources/Library/Annualreport/Documents/EBMT_AnnualReport_2014.pdf

Anexos

Anexo 1: *Quimerismo hematopoyético posterior al trasplante*

En la mitología griega, el término quimera designa a un monstruo fantástico que exhalaba fuego, el cual tenía cabeza de león, cuerpo de cabra y por cola una serpiente; el término fue introducido en el campo de la medicina para describir organismos cuyas células derivan de dos o más cigotos. El quimerismo hematopoyético se refiere a la presencia de células de estirpe mieloide y/o linfoide provenientes de un donador en un receptor, por lo cual el estudio del quimerismo en el trasplante alogénico de células hematopoyéticas permite conocer si el sistema linfohematopoyético del donante ha sido capaz de implantarse en el organismo del receptor y si lo hace desplazando totalmente al sistema linfohematopoyético del receptor o en coexistencia con este.

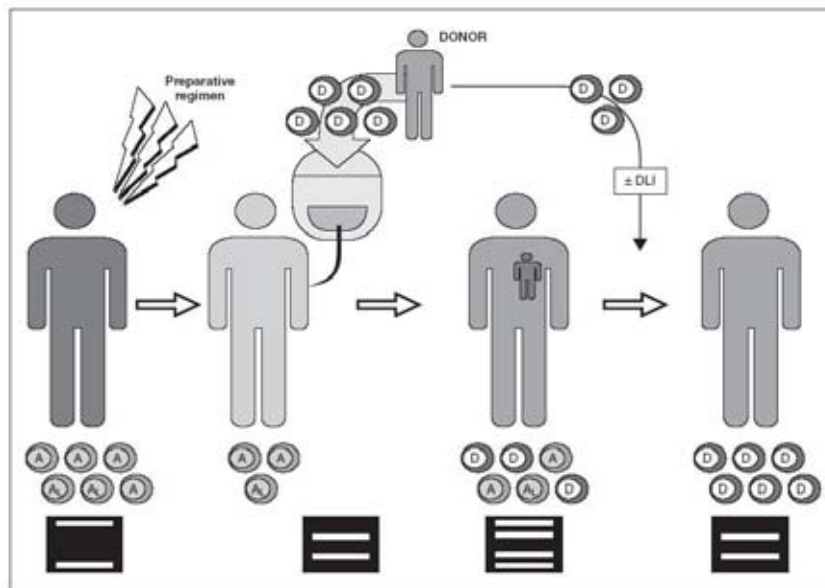


Fig. 9 Esquema de trasplante de intensidad reducida. En este esquema se observa cómo tras un acondicionamiento de intensidad reducida, se realiza la infusión de progenitores hematopoyéticos dando lugar a una situación de quimerismo mixto (granulocitario y/o linfocitario en función del acondicionamiento y los tratamientos previos) que tras un período de tiempo variable (en función del tipo de acondicionamiento, la celularidad infundida, los tratamientos previos y la inmunosupresión post-TPH) se convierte, con o sin la ayuda de infusión de linfocitos del donante en quimerismo completo [Varcácel, 2004]

La valoración periódica del quimerismo hematopoyético en pacientes trasplantados de células progenitoras hematopoyéticas permite corroborar el éxito del trasplante, ajustar de manera adecuada las medidas terapéuticas que se aplican desde las primeras semanas postrasplante y detectar tempranamente el rechazo, la recaída o ambas.

Existen diferentes métodos de laboratorio para valorar el quimerismo hematopoyético (cariotipo, hibridación in situ fluorescente, etc.). La valoración puede ser cualitativa o cuantitativa, la primera sólo indica la presencia o ausencia de células del donador en una muestra del receptor, la segunda estima la magnitud del quimerismo basado en las proporciones relativas de las células del donador y del receptor existentes en una muestra del receptor y se expresa en porcentaje [Olaya, 2012]. El HIMFG es uno de los pioneros nacionales en realizar valoración del quimerismo hematopoyético de manera cuantitativa y periódica como se muestra en la figura 10, a través del análisis del perfil de DNA por pequeñas repeticiones en tándem (STR por sus siglas en ingles) a utilizando la reacción en cadena de la polimerasa (PCR por sus siglas en ingles) y electroforesis, con lo cual se favorece el seguimiento de los pacientes trasplantado y se contribuye al éxito del trasplante.

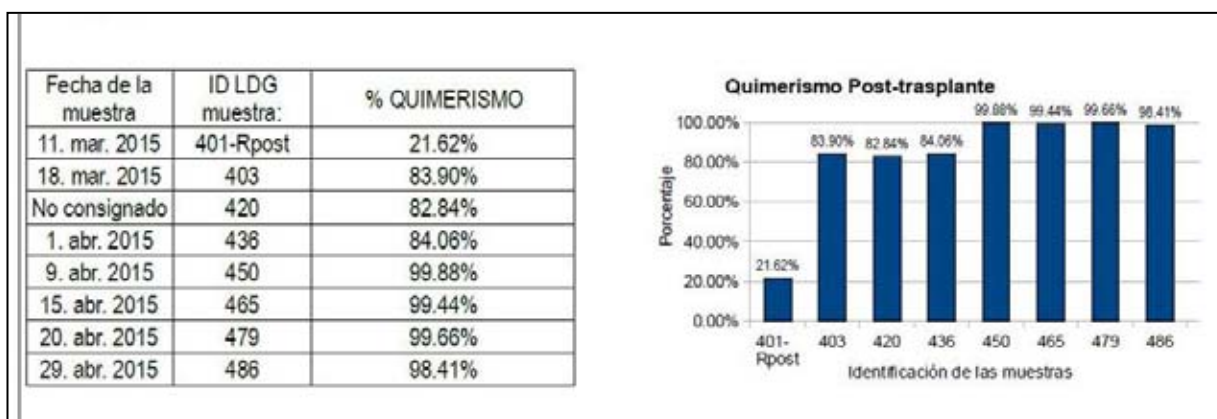


Fig. 10 Seguimiento cuantitativo del quimerismo hematopoyético en un paciente postrasplantado de células progenitoras hematopoyéticas del HIMFG; observe que posterior a la muestra 436 presenta porcentaje mayor del 99% lo cual corresponde a cambios en el manejo inmunosupresor.

Anexo 2: Tabla 5 *Estadio y clasificación clínica de la enfermedad de injerto contra hospedero (EICH).*

Órgano	Etapas	Manifestaciones
Piel	1	Rash maculopapular <25% del cuerpo
	2	Rash maculopapular >25% del cuerpo
	3	Eritrodermia generalizada
	4	Eritrodermia generalizada con formación de bullas
Intestino	1	Diarrea >30 ml/kg o >500 ml/día
	2	Diarrea >60 ml/kg o >100 ml/día
	3	Diarrea >90 ml/kg o >1500 ml/día
	4	Diarrea >90 ml/kg o >2 000 ml/día; dolor abdominal severo y sangrado con/ o sin íleo
Hígado	1	Bilirrubina 2.0-3.0 mg/dl
	2	Bilirrubina 3.1-6.0 mg/dl
	3	Bilirrubina 6.1-15.0 mg/dl
	4	Bilirrubina >15.0 mg/dl

Clasificación de EICH	Piel	Hígado	Intestino
I	1 a 2	0	0
II	1 a 3	1	1
III	2 a 3	2 a 4	2 a 3
IV	2 a 4	2 a 4	2 a 4

Anexo 3: Fig. 11 *Fases de las infecciones oportunistas después del TCPH*. Adaptado de Kline, 2006

