



**PROGRAMA DE TRASPLANTE DE CÉLULAS
PROGENITORAS HEMATOPOYÉTICAS EN
EL HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO
FEDERICO GÓMEZ
1998 - 2006**

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

ONCOLOGÍA PEDIÁTRICA

PRESENTA:

Dr. Teodoro Muñiz Ronquillo

DIRECTOR DE TESIS

Dra. Aurora Medina Sanson



HOSPITAL INFANTIL de MÉXICO
FEDERICO GÓMEZ
Instituto Nacional de Salud

MÉXICO, D. F.

Febrero 2008



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

INDICE

INTRODUCCIÓN.....	3
MARCO TEORICO.....	4
ANTECEDENTES.....	22
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	26
JUSTIFICACION.....	26
OBJETIVOS GENERALES.....	27
OBJETIVOS ESPECIFICOS.....	27
DISEÑO DE ESTUDIO.....	27
PACIENTES Y METODOS.....	28
RESULTADOS.....	31
DISCUSION.....	40
CONCLUSION.....	43
REFERENCIAS.....	44

INTRODUCCION

El Trasplante de Células Progenitoras Hematopoyéticas (TCPH) consiste en la transfusión de células precursoras con la capacidad de diferenciarse hacia los distintos linajes de la sangre.

El objetivo principal, es restablecer una hematopoyesis eficaz en pacientes con producción alterada por enfermedades oncológicas, hematológicas benignas, inmunodeficiencias y errores congénitos del metabolismo. En el tratamiento de algunos tumores sólidos se emplea con el fin de revertir la toxicidad hematológica después del uso de altas dosis de quimioterapia.

Actualmente esta modalidad terapéutica es utilizada en numerosos centros de atención en el mundo, tanto especializados en el tratamiento de adultos como niños.

MARCO TEORICO

Las células sanguíneas se producen de manera constante en la médula ósea a partir de células progenitoras hematopoyéticas, y solo éstas son capaces de reconstituir la hematopoyesis después de haber sido trasplantadas en el receptor. Las CPH han sido identificadas por la expresión de antígeno CD34, dicho antígeno es una glucoproteína de superficie, encontrada en estas células progenitoras y en el desarrollo temprano de líneas linfohematopoyéticas, en células endoteliales y en fibroblastos. En la médula ósea, las células CD34 (+), comprenden solo el 1.5% de las células mononucleares (1).

TIPO DE TRASPLANTE

Los trasplantes de CPH pueden dividirse de acuerdo a la relación del donador con el receptor. Desde este punto de vista, el trasplante donde la fuente de células es un hermano gemelo univitelino (homocigoto) HLA idéntico, se denomina trasplante SINGENICO. Cuando la fuente es un hermano consanguíneo que ha heredado ambos haplotipos de HLA, idénticos a los del receptor, el trasplante se denomina ALOGÉNICO HLA idéntico de donador relacionado. Si el donador es un pariente HLA no totalmente compatible, se le llama trasplante HAPLOIDENTICO, donde la incompatibilidad se ha tratado de disminuir efectuando una depleción selectiva de linfocitos T del donador. Si las CPH se obtienen del mismo paciente con anterioridad y son preservadas antes de la aplicación de quimioterapia mielosupresora, se trata de un trasplante AUTOLOGO (2).

Fuente de Células Progenitoras Hematopoyéticas

Médula Ósea

A fin de obtener células madre de médula ósea para el trasplante, es preciso someter al donante compatible a un examen de salud completo, lo que incluye electrocardiograma, radiografía de tórax, química sanguínea y la confirmación de que cuenta con biometría hemática normal. Se estudia al donante para verificar que el virus de la hepatitis y el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) son negativos. Un resultado positivo en el análisis de detección del citomegalovirus (CMV) no necesariamente impide que una persona se convierta en donante. Si todo lo anterior es normal, el donante recibe la anestesia en el quirófano. Los médicos especialistas en trasplantes utilizan una aguja para aspirado de médula ósea de calibre ancho y por medio de una gran jeringa se extrae la médula de las crestas iliacas. El procedimiento se repite hasta extraer varios medios litros de médula. Todo el proceso se lleva a cabo en condiciones estériles.

La cantidad de médula extraída se calcula en base al tamaño del receptor para que las células madre trasplantadas injerten en el huésped. La médula se filtra para extraer los fragmentos óseos o de tejido, se la hace pasar a través de una pantalla para descomponer los agregados celulares y se coloca en una bolsa plástica desde donde se puede infundir al receptor a través de un catéter central. La infusión de la suspensión de células madre es similar a una transfusión de sangre. Este tipo de administración se utiliza ya sea que las células troncales provengan de la médula o de la sangre.

Usualmente, la médula recolectada se administra al receptor a las pocas horas (menos de 24 horas en la mayoría de los casos). Por lo general, el donante permanece en el hospital durante 12 horas, tiempo en el que se recupera de la anestesia y el dolor en los sitios de inserción de la aguja. De ser necesario, las células medulares cosechadas pueden congelarse y conservarse para usarlas posteriormente. La médula puede congelarse durante años y permanecer apta para un trasplante de células madre. En el caso de médula autóloga, la

congelación es un paso previo habitual a la infusión. En esta circunstancia, la médula proviene del mismo paciente durante un período de remisión de la enfermedad y él puede ser el receptor si más adelante padece una recaída y requiere un tratamiento intensivo.

Sangre Periférica

Los mayores cambios en cuanto a la fuente de CPH han ocurrido en la última década con el perfeccionamiento en los métodos de recolección de estos precursores de sangre periférica. Para el 2004, datos del Registro Internacional de Trasplante de Medula Ósea mencionan que aproximadamente el 70% de los trasplantes alogénicos realizados en el mundo, usan CPH de sangre periférica, comparado con el 30% de los años 90. (3)

Las CPH son colectadas de sangre periférica después de la administración de factor estimulante de colonias de granulocitos (FEC-G). Este procedimiento sustituye la necesidad de someter al donador a anestesia general o espinal, hospitalización y el probable riesgo de exposición a productos hemáticos. La movilización y seguridad de la cosecha de CPH de sangre periférica de donador sano ha sido ampliamente revisada, no encontrando a corto plazo, desventajas frente a la cosecha directa de médula ósea, por lo menos en adultos. Los injertos de sangre periférica movilizada, contienen aproximadamente 1 logaritmo más de linfocitos, que los obtenidos de médula ósea (4).

Esto puede tener efecto en la reconstitución inmune, en la enfermedad injerto contra hospedero (EICH) y en el efecto injerto contra leucemia. En niños hay reportes que confirman la seguridad de la movilización y de la cosecha de CPH de sangre periférica de donadores jóvenes, además de una más rápida recuperación hematopoyética en los receptores (5).

Los datos en cuanto a la EICH son menos consistentes, algunos estudios reportan alta incidencia de EICH crónica mientras que otros describen una incidencia similar a la encontrada en cosechas obtenidas de médula ósea. Según el Registro Internacional de Trasplante de Medula Ósea, el 30% de los

trasplantes alogénicos se realizan con CPH obtenidas de sangre periférica, comparado con 10% en años previos (6).

Sangre de Cordón Umbilical y Placenta

En cuanto a la sangre de cordón umbilical como fuente de CPH, se estima que desde 1993 se han realizado entre 7 y 8 mil, trasplantes en el mundo utilizando esta fuente (7).

En los Estados Unidos, hace apenas pocos meses que se legisló el uso de esta fuente, con la finalidad de mejorar la calidad de las unidades de sangre de cordón para trasplantes de CPH alogénicos de cordón y de los bancos de cordones para satisfacer la necesidad de esta fuente.

En 1974, Knudtzon descubre la presencia de colonias formadoras de células hematopoyéticas en sangre de cordón umbilical humano y propone la posibilidad de utilizar estas células en el reemplazo de médula ósea. Estos estudios se basaron en la observación del cambio de grupo sanguíneo ocurrido en un joven con leucemia aguda, después de la transfusión de sangre de Cordón, quien temporalmente adquirió el tipo de sangre del cordón.

El primer intento clínico de este tipo de trasplante se realizó en 1988, por Eliane Gluckman, quién realizó un trasplante de sangre de cordón HLA idéntico, pero de diferente sexo, a un paciente con Anemia Aplástica tipo Fanconi. Este injerto se reportó funcional hasta 17 años después (8).

Una de las principales ventajas del uso de sangre de cordón para trasplantes, es la posibilidad de utilizar donadores no relacionados, parcialmente compatibles, con éxito en la reconstitución hematopoyética. Otra ventaja es la baja incidencia de infecciones virales como Citomegalovirus, y Epstein-Barr, transmitidas por el injerto. Y una de las principales desventajas es la dosis de células CD34 (+) que se obtiene de una sola cosecha de un cordón y que es 10 veces menor a la cantidad de células obtenidas de sangre periférica movilizada o de médula ósea, además de la viabilidad posterior a la conservación, ya que

a pesar de un procesamiento adecuado, las células se pierden o se dañan durante la congelación, almacenamiento y descongelamiento, pudiendo perderse hasta tres veces la efectividad. Para todo esto, la preservación de sangre de cordón exige una adecuada unidad de críopreservación, así como personal altamente capacitado en estas técnicas. Actualmente en Estados Unidos, la mitad de los trasplantes de CPH en niños y aproximadamente el 20% de los trasplantes en adultos usan esta fuente. (9)

Se han realizado estudios sobre los factores asociados a los resultados después de trasplante de células de cordón en niños con leucemia aguda, confirmando que el trasplante de CPH de cordón umbilical es un procedimiento factible para la curación, sobretodo si el paciente se trasplanta en una fase favorable de la enfermedad, reportando una supervivencia libre de enfermedad (SLE) a 24 meses en pacientes trasplantados en primera recaída de 49%, versus 8% de pacientes con segunda recaída o enfermedad más avanzada. En cuanto a la posibilidad de incremento en el riesgo de recurrencia de la leucemia en pacientes con trasplante de células de cordón, este depende del efecto injerto contra leucemia y del desarrollo de EICH tanto agudo como crónico. La incidencia y severidad de EICH tanto agudo como crónico es menor que en el trasplante de CPH de médula ósea, y la inmadurez de los linfocitos infundidos en la sangre de cordón proveen menos efecto de injerto contra leucemia (10).

ESTUDIO DEL RECEPTOR

En el momento en que un paciente es incluido en un programa de trasplante, debe iniciarse su estudio para verificar que el funcionamiento de los diferentes órganos y sistemas sea apropiado y que no existan infecciones virales u otras circunstancias que contraindiquen el procedimiento o que requieran manejo específico antes, durante o después del trasplante.

El protocolo de estudio del paciente incluye la valoración por diversos especialistas (Cardiología, Neumología, Gastroenterología y Nutrición, Infectología, Endocrinología, Cirugía, Odontopediatría, Nefrología, Terapia

Intensiva, Psicología, Trabajo Social), además de una serie de estudios de laboratorio y gabinete.

Pruebas Serológicas

Es necesaria la realización de determinaciones serológicas antes del trasplante, de tal forma que cuando llegue el momento de la intervención se conozcan todos los datos serológicos positivos de importancia. La ventaja de realizar las determinaciones serológicas a lo largo del programa se basa en poder realizar las técnicas con sus protocolos más eficaces sin el apremio del tiempo, confirmar los resultados en caso de dudas y obtener así altos valores productivos que nos permitan clasificar correctamente a los pacientes como seronegativos y/o seropositivos.

La evaluación de los exámenes serológicos que fueron negativos o que puedan modificarse a lo largo del tiempo (VHB, VIH, etc.), deberán irse actualizando.

Rutina serológica

La serología a realizar no difiere grandemente de la recomendada en el apartado referente al donante, es decir VIH, VHB, VHC, CMV y resto del grupo Herpes. Durante el período de espera del paciente, no es necesaria la repetición sistemática de pruebas con resultado positivo conocido, ya que los nuevos datos no aportarán nada útil a lo que ya se conoce.

En los pocos casos, justificados o no, en los que no haya sido posible conocer la situación serológica del receptor de forma programada y se solicite la analítica de forma urgente, se procederá de igual manera que con el donante, realizándose pruebas serológicas frente al VHB, VIH, VHC, CMV Y VDRL. La muestra deberá guardarse congelada después de que los resultados hayan sido confirmados.

En el pretransplante, tanto en el donante como en el receptor, son necesarias un mínimo de pruebas que fundamentalmente incluyen la determinación del HBs-Ag, Anti-VHC, Anti-VIH, Anti-CMV y VDRL.

SELECCIÓN DEL DONADOR

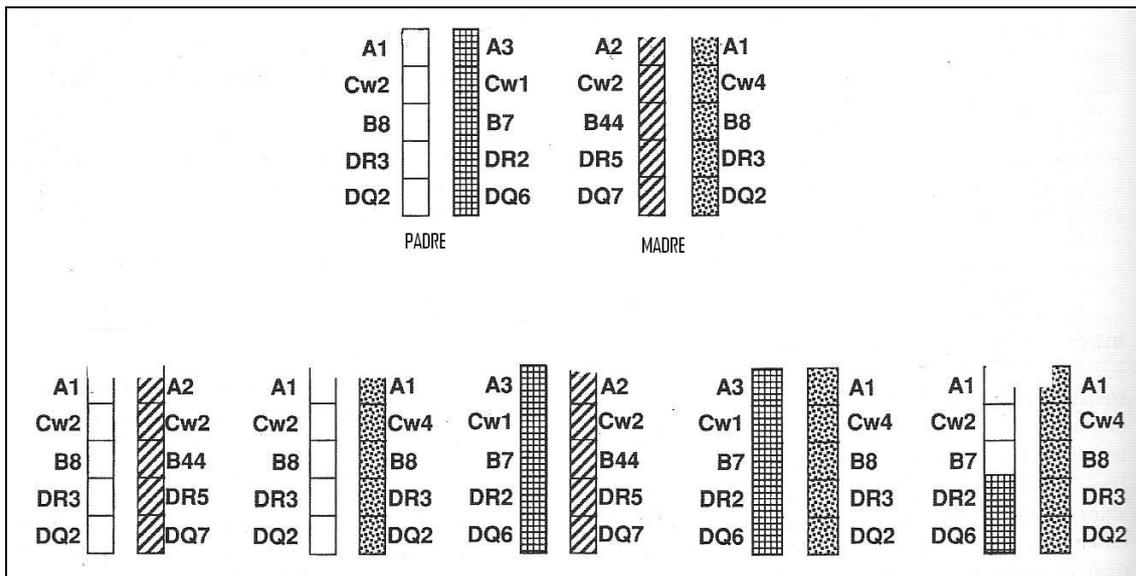
Histocompatibilidad

La selección de donador de Células Progenitoras Hematopoyéticas, depende de la compatibilidad entre la posible fuente de células y el receptor. Esta compatibilidad está determinada por el producto de un grupo de genes contenidos en el cromosoma 6, llamado Complejo Mayor de Histocompatibilidad, estas proteínas son el llamado Antígeno Leucocitario Humano (HLA).

El grupo de genes de mayor relevancia para el TCPH, se divide en Clase I (HLA- A, HLA-B y HLA-Cw) y en Clase II (HLA-DR, HLA-DQ y HLA-DP). Estas proteínas difieren tanto en distribución y estructura. Los Clase I se expresan en todas las células nucleadas de un individuo, y los Clase II se expresan en células del sistema inmune, como Linfocitos B y Macrófagos (11).

Un individuo hereda de cada padre un grupo de Antígenos Leucocitarios Humanos llamado Haplotipo. Ambos Haplotipos son ampliamente expresados, y la posibilidad de que cada niño exprese dos haplotipos idénticos a uno de los padres es de sólo 25%, de que exprese un haplotipo es de 50% y de que no exprese ninguno de los haplotipos idénticos es de 25%.

Figura 1.-Combinaciones de Haplotipos que pueden presentarse en los hijos



El donador compatible óptimo es el que comparte los mismos Haplotipos con el receptor. Aproximadamente una tercera parte de los pacientes tienen un hermano compatible. Donadores alternos incluyen donadores no relacionados, que son parcialmente compatibles con el receptor.

Una apropiada compatibilidad se define en base a HLA-A, B, y DR, con un nivel de compatibilidad adecuado 6/6 ó 5/6. Adicionalmente se conoce que la compatibilidad con HLA-C o HLA-DQ, proporciona un mejor resultado clínico con alto grado de compatibilidad, por lo que actualmente se prefieren compatibilidades HLA 10/10 (12).

ESTUDIO DEL DONADOR

La posible transmisión a través del órgano trasplantado, de determinados agentes infecciosos de donante a receptor no significa que el transplante no pueda o no deba realizarse. Algunos de los microorganismos transmitidos con el órgano son perfectamente tolerados por el receptor o muy bien controlados por la terapéutica o la profilaxis. La investigación microbiológica en el donante esta orientada, no a una identificación exhaustiva y pormenorizada de microorganismos, sino primero a destacar la presencia de agentes infecciosos transferibles que puedan comprometer la viabilidad del injerto o la evolución normal del enfermo trasplantado, y segundo, a obtener una información útil que permita predecir las posibles complicaciones que surgirán en el receptor, y en ocasiones, decidir cual será el candidato más idóneo para que el transplante sea más "eficiente y seguro". En este sentido el futuro donante deberá ser sometido a una investigación rutinaria mínima que podrá ser ampliada dependiendo de las circunstancias concretas implicadas en cada caso.

Rutina microbiológica

La investigación de patógenos en el cultivo estaría dirigida principalmente a la búsqueda de *Pseudomonas* sp, *Staphylococcus aureus*, enterococos, mycobacterias y hongos. De cualquier forma la conducta a seguir en estos casos no está suficientemente establecida ni su utilidad clínica bien definida. Cada caso será manejado de forma individualizada por cada laboratorio.

Rutina serológica

El trasplante de un órgano procedente de un donante infectado o portador seropositivo para determinados virus es el mecanismo más eficaz para su transmisión al receptor. Por esta vía, los virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH), Hepatitis B y Delta (VHB y D) y Citomegalovirus (CMV) infectan al receptor, produciendo enfermedad en casi el 100% de los pacientes seronegativos. Otros cómo el Virus de la Hepatitis C (VHC) y Virus Epstein Barr

(VEB) también son transferidos, pero su poder para producir enfermedad clínicamente significativa es menor.

El método más sencillo y rápido para conocer la situación del donante frente a cada uno de estos agentes es el estudio serológico de una muestra que se obtendrá cuando se clasifica al paciente como posible donante. Cuatro son los estudios serológicos indispensables a realizar de forma inmediata en esta muestra, ya que de su conocimiento se derivarán consecuencias muy importantes no sólo para el donante, que podría ser rechazado como tal, sino también para el receptor. Estas pruebas están relacionadas con el VIH, VHB, VHC y CMV. El resto de las determinaciones de anticuerpos pueden retrasarse, pero siempre serán de una valía inestimable. Es suficiente con el resultado cualitativo.

La positividad para los anticuerpos VIH contraindican la donación. La negatividad de la prueba tiene un valor predictivo muy elevado e indica, con muy alta probabilidad, la ausencia de infección, por lo que no se recomienda la realización de una prueba para la detección de antígeno p24 circulante.

La detección del Antígeno de superficie de la hepatitis B (HbsAg) es otra de las determinaciones necesarias para que el trasplante pueda ser realizado eficazmente.

La infección por el VHC a través del órgano no trasplantado, puede modificar de una manera importante el pronóstico del receptor susceptible, por lo que también debe de ser investigado en el donante. Las pruebas disponibles en el mercado ofrecen la posibilidad de emplear técnicas con antígenos recombinantes o sintéticos para la detección de anticuerpos. Cualquiera de las dos es adecuada para estudiar sueros o plasmas de posibles donantes.

Dado que los datos aportados por la determinación de anticuerpos frente a CMV son muy útiles en cuanto al establecimiento o no de la profilaxis antiviral, se recomienda su realización inmediata. El estudio de anticuerpos frente a otros virus Herpes puede diferirse.

La muestra obtenida del donante deberá ser conservada y analizada después por los métodos de confirmación, si se considera necesario. El suero será congelado para poder utilizarlo en pruebas posteriores. Es importante recordar que probablemente este suero será el último que pueda obtenerse del donante.

INDICACIONES DE TRASPLANTE

De los niños diagnosticados con cáncer, sólo 10 a 20 % requerirá de un TCPH (13).

Enfermedades malignas

La Leucemia Aguda Linfoblástica (LAL) es una de las entidades en que más se ha utilizado el trasplante de células hematopoyéticas, tanto alogénico como autólogo, dentro de la población pediátrica.

En primera remisión, el TCPH alogénico se reserva para pacientes con LAL que tenga características de pobre pronóstico como t(9;22), t(4;11) en lactantes y para pacientes con respuesta lenta a la inducción a la remisión (14).

Algunos autores recomiendan el TCPH alogénico en pacientes con LLA que recaen a médula ósea después de tratamiento con esquemas de quimioterapia intensos, ya que diversos grupos de estudio han logrado demostrar mejor supervivencia con trasplante que con quimioterapia sola, incluyendo pacientes con recaída tardía como la que se presenta entre los primeros 12 a 18 meses de tratamiento, con supervivencia libre de enfermedad entre 53 a 83% a 5 años (15, 16).

En el caso de Leucemia Aguda no Linfoblástica en primera remisión completa, se recomienda TCPH alogénico de donador compatible en pacientes con características de alto riesgo, con cuenta de leucocitos superior a 100,000/mm³ al diagnóstico, monosomía 5 ó 7, leucemia secundaria a síndrome

mielodisplásico, leucemia secundaria a tratamiento, rearreglo MLL (11q23) y en pacientes que hayan requerido más de dos ciclos para alcanzar la remisión (17).

Cualquier paciente que se encuentre en segunda remisión completa deberá ser sometido a trasplante de células hematopoyéticas progenitoras.

El trasplante a realizar será alogénico, de donador relacionado o no relacionado (cordón umbilical). El trasplante autólogo no se recomienda en este tipo de leucemia debido a que la supervivencia alcanzada con quimioterapia intensa es similar a la que algunos grupos reportan con este tipo de trasplante (18).

En el Linfoma no Hodgkin, el TCPH se utiliza como primera y segunda línea en linfomas refractarios al tratamiento estándar y pacientes en remisión después de esquema de quimioterapia de rescate (19)

Para Enfermedad de Hodgkin, el TCPH puede considerarse en pacientes que hayan tenido un comportamiento refractario o después de una segunda recaída (tercera remisión completa) (20).

Las indicaciones en Tumor de Wilms son la aparición de recaída antes de 12 meses del control de la enfermedad, en pacientes con histología desfavorable o en tercera remisión completa (falla a dos o más esquemas de quimioterapia) (21).

En el Meduloblastoma y Tumor Neuroectodérmico Primitivo Supratentorial, las altas dosis de quimioterapia seguidas de trasplante autólogo de células madre hematopoyéticas pueden mejorar las tasas de supervivencia en pacientes con tumores de alto riesgo o en recaída (22).

Enfermedades no Malignas

La Anemia aplásica adquirida idiopática es la enfermedad no oncológica en la cual se han realizado más TCPH, ya que esta modalidad de tratamiento logra

curación en más de 95% de los pacientes, la recomendación es TCPH alogénico, con terapia inmunosupresora intensa (23).

Deficiencias de la inmunidad

La mayoría de las inmunodeficiencias primarias, que consisten en defectos intrínsecos de los linfocitos o de las células fagocíticas, requieren de un reemplazo de la hematopoyesis genéticamente alterada, por una hematopoyesis eficaz, lo cual se logra con TCPH alogénico.

Entre las enfermedades en las que existe mayor experiencia en el trasplante como modalidad terapéutica, se encuentran: disgenesia reticular, alinfocitosis T y B, ausencia de linfocitos T, disfunción de linfocitos T y B, deficiencia en adenosin-deaminasa (ADA), Síndrome de Wiskott-Aldrich, agranulocitosis de Kostmann, Enfermedad granulomatosa crónica, deficiencia en las proteínas de adhesión, Enfermedad de Chediak-Higashi, Linfocitosis familiar y deficiencia de actina.

Otros padecimientos incluyen anomalías en la línea eritrocitaria, como la Enfermedad de Blackfan-Diamond (refractaria a esteroides) y la Talasemia mayor, además de alteraciones en la resorción ósea como la Osteopetrosis maligna. También se indica en Mucopolisacaridosis, Lipidosis y Enfermedad de Gaucher juvenil (24).

METODOS DE CONDICIONAMIENTO

El tratamiento que recibe el paciente durante los días previos al trasplante se denomina régimen de acondicionamiento y tiene varios objetivos:

- 1.-Conseguir una inmunosupresión que asegure que los linfocitos T del receptor no presenten una respuesta de rechazo agudo, lo cual proporcionaría falla del injerto.

2.-De manera cada vez más secundaria, el objetivo de la terapia de condicionamiento es eliminar las células tumorales residuales.

3.-Finalmente, crear un espacio físico para que implanten los progenitores trasplantados.

Los regímenes de condicionamiento se componen de dos o más fármacos, con o sin la adición de Radiación Corporal Total (RCT). El esquema de condicionamiento debe seleccionarse con base a dos criterios principales: a) la enfermedad subyacente del paciente y b) el grado de histocompatibilidad entre el donador y el receptor.

La mayoría de los agentes quimioterapéuticos, así como la radiación corporal total que se emplean para el condicionamiento, tienen un doble efecto, inmunosupresión y citorreducción. Recientemente los esquemas de condicionamiento han buscado ser menos citorreductores y más inmunosupresores, lo cual se ha logrado con la adición de nuevos fármacos, por un lado el uso de gammaglobulina antitimocito equina o de conejo y por otro el empleo de quimioterapia más inmunoselectiva como la fludarabina.

En el caso de Leucemia Aguda con indicación de TCPH, habitualmente se asocian un agente inmunosupresor (ciclofosfamida) y agentes fundamentalmente citorreductores (busulfán y RCT). Dos combinaciones son las más utilizadas según la administración o no de RCT: Ciclofosfamida con Radiación Corporal Total, y Busulfán con Ciclofosfamida (25).

Regímenes de Intensidad Reducida (RIR)

Este procedimiento ha recibido múltiples nombres como el de "Mini trasplante", "trasplante light", trasplante inmunoablatoivo, trasplante de intensidad reducida y trasplante no mieloablatoivo.

El condicionamiento con la combinación de quimioterapia a altas dosis y RCT, seguido de TCPH alogénico de donador compatible, ha sido usado en décadas pasadas para el tratamiento de enfermedades hematológicas y neoplasias de

alto riesgo, sin embargo diversos estudios han evaluado el uso de quimioterapia, sin RCT obteniendo resultados similares. Se reporta toma del injerto post infusión en 2 a 4 semanas, con normalización de la función hematológica en 3 a 4 meses (26).

Cuadro 1. Diferencias entre RIR y acondicionamiento tradicional.

Tradicional	Intensidad Reducida
Altas dosis de QT, y RCT	Bajas dosis de QT y RCT
Dosis estándar de células	Altas dosis de células
Intensa profilaxis para EICH	Profilaxis para EICH reducida
Paciente hospitalizado	Paciente ambulatorio
Alta toxicidad relacionada al acondicionamiento	Mínima toxicidad relacionada al acondicionamiento
Mayor riesgo de EICH	Mayor riesgo de EICH crónico
Patrón rápido de injerto	Injerto retardado
El injerto indica recuperación hematopoyética	Para la evaluación del injerto se requiere quimerismo.

COMPLICACIONES

Falla del Injerto

Se llama falla primaria del injerto, cuando las células trasplantadas no son funcionales y el paciente cursa con Anemia Aplástica después del régimen de acondicionamiento. La falla secundaria del injerto ocurre cuando el injerto deja de funcionar después de una toma inicial. El riesgo de rechazo es alto en pacientes con incompatibilidad en dirección hospedero vs. injerto, esto sucede cuando hay persistencia de actividad residual de células haloreactivas (Linfocitos T) del hospedero contra el injerto. La incidencia de falla del injerto es baja cuando se trasplanta injertos no manipulados, con un rango de 10 a 30% en trasplantes repletados de células T.

Enfermedad Injerto Contra Hospedero (EICH)

La morbimortalidad secundaria a EICH, ha sido el principal obstáculo en el avance del trasplante alogénico de CPH.

La fisiopatología de la EICH incluye tres procesos:

- 1.-Daño tisular atribuible a terapia previa y régimen de condicionamiento.
- 2.-Activación de células T del donador, seguida de interacción con células presentadoras de antígeno.
- 3.-Producción de citocinas y mediadores celulares, como iniciadores del daño tisular.

La piedra angular para la prevención de EICH, incluye la combinación de Metotrexate e inmunosupresores inhibidores de calcineurina como la Ciclosporina A o el Tacrolimus (27).

Enfermedad Venoclusiva Hepática

Después del trasplante, las venas y las arterias que atraviesan el hígado se vuelven propensas a obstruirse. Este evento adverso grave se denomina enfermedad venoclusiva hepática (EVH), debido a que se produce una oclusión de las venas. La EVH es resultado de cambios tóxicos en el hígado causados por la quimioterapia y radioterapia. La lesión hepática se refleja en ictericia y en la acumulación de líquido en el abdomen y en otras partes del organismo. Algunas veces, las toxinas que normalmente son eliminadas por el hígado se acumulan, produciendo confusión mental y somnolencia.

Infecciones

Usualmente se hace necesario un tratamiento intensivo para inhibir la función inmunitaria y destruir las células tumorales antes de proceder al trasplante. La leucopenia resultante da lugar a un riesgo muy alto de desarrollar infecciones.

Existen muchas posibilidades de que se produzcan infecciones por bacterias, hongos, virus y parásitos. La mayoría de las veces estos microorganismos se encuentran en la piel y en la boca o en la parte inferior del intestino. También se encuentran en los alimentos crudos (ensaladas, frutas y verduras frescas) y en el aire.

Debido a lo anterior, antes y después del trasplante se emplea profilaxis contra bacterias, hongos, herpes, CMV y Pneumocistis jiroveci. Por lo general, la terapia antibiótica continúa hasta que se presente recuperación de la neutropenia. El término de gérmenes oportunistas se aplica a los agentes infecciosos que rara vez causan infección, salvo que exista una inmunodeficiencia grave. Algunos de esos organismos son variantes de Cándida, Aspergillus, Pneumocistis y Toxoplasma.

Otras medidas para evitar infecciones incluyen el uso de una habitación exclusiva con filtros de aire, el contacto limitado con visitantes, el uso de máscaras y el lavado meticuloso de las manos por parte del personal y de las visitas que ingresan a la sala en donde se encuentra el paciente. Los sitios de inserción de los catéteres permanentes deben mantenerse limpios. Se prohíben las frutas y las verduras crudas, portadoras de bacterias y hongos superficiales. Desafortunadamente, muchas de estas medidas aíslan al paciente durante un período mínimo de un mes o más, hasta que las células troncales del donante comiencen a formar la cantidad suficiente de células de sangre e inmunitarias para reabastecer el sistema inmunitario del organismo.

Citomegalovirus

El citomegalovirus (CMV) es bien conocido como causa de morbilidad y mortalidad en los receptores de trasplante de CPH, con manifestaciones clínicas variadas que van desde la ausencia de síntomas, hasta las manifestaciones de daño y falla orgánica. Clínicamente puede provocar un amplio espectro de patologías: Neumonía Intersticial, Enfermedad Gastrointestinal y falla del injerto. El diagnóstico se realiza por la detección del

antígeno pp65 en leucocitos, y a esta prueba se le considera el “Estándar de oro”.

La transfusión de productos hemáticos representa el principal riesgo para adquirir la infección en pacientes CMV negativos.

Se recomienda el uso de terapia profiláctica para CMV, así como el inicio de terapia empírica temprana ante la sospecha de infección activa por CMV (28).

ANTECEDENTES

Los primeros intentos del trasplante de células progenitoras hematopoyéticas, iniciaron en el año 1939, al utilizar células obtenidas de médula ósea procedentes de personas del mismo tipo sanguíneo, administradas vía intravenosa para el tratamiento de pacientes con anemia aplásica. Más tarde se demostró la letalidad de la radiación aplicada a ratones y la capacidad de reconstituir la hematopoyesis al infundir células de médula ósea sana.

A su vez, con dichas observaciones, se describió la primera complicación identificada, Enfermedad Injerto Contra Hospedero (EICH), llamada inicialmente Enfermedad Secundaria, iniciando así una doble tarea, por un lado encontrar el donador adecuado en cuanto a la compatibilidad genética, y por otro, implementar el tratamiento de las complicaciones secundarias al procedimiento terapéutico (29).

Se reconocen como pioneros en la investigación y empleo del TCPH al Dr. Robert A. Good y E. Donall Thomas, quienes ganaron el premio Nóbel por demostrar la capacidad curativa de este método, el cual años antes se consideraba invariablemente fatal. Ellos basaron su éxito, en la elección adecuada del donador, que está determinada por la compatibilidad genética, esencial para un trasplante efectivo. Esto se probó en estudios en ratones entre los años 1950 y 1960, demostrando la importancia del Complejo Mayor de Histocompatibilidad (CMH), al permitir un injerto sostenido del donador de células progenitoras hematopoyéticas y minimizar consecuencias potencialmente severas de la EICH.

Inicialmente los trasplantes fueron restringidos a pacientes que tuvieran donador hermano HLA (por sus siglas en inglés Human Leukocyte Antigen) idéntico disponible, pero desafortunadamente solo el 30% de los casos contaban con esta posibilidad, por lo que la mayoría de los enfermos, no podía acceder al beneficio del tratamiento. En 1986 se creó en Estados Unidos, el Programa Nacional de Donadores de Médula Ósea, lo que incrementó la posibilidad de obtener células progenitoras de una fuente diferente.

Actualmente más de 5 millones de voluntarios con tipificación de HLA, se han enlistado en una base de datos disponible, como posible fuente de células para pacientes que lo requieran (30).

El reporte de enero de 2007 del Grupo Europeo de Trasplante, Sangre y Médula Ósea, describe las diferentes indicaciones para trasplante autólogo y alogénico en niños entre 1970 y 2002. El Cuadro 2 muestra el número de trasplantes de acuerdo a indicación y tipo de trasplante.

Cuadro 2. Trasplantes de Células Progenitoras Hematopoyéticas registrados en el EGTBM durante los años 1970 a 2002.

DIAGNOSTICO	ALOGENICOS	AUTOLOGOS
Leucemia Linfoblástica Aguda	6,200	1,965
Leucemia Mieloide Aguda	3,027	1,524
Leucemia Granulocítica Crónica	1,102	47
Linfomas	475	1,928
Síndrome Mielodisplásico	962	23
Tumores Sólidos	135	7,314
Enfermedades No Malignas	6,902	99
Enfermedades Inmunológicas	183	65

Después de 1996 disminuyó el número de niños que recibieron TCPH alogénico para Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA), Leucemia Mieloblástica Aguda (LMA) mientras que para Leucemia Granulocítica Crónica (LGC) permaneció estable. El número de niños con TCPH alogénico en Síndrome Mielodisplásico y Linfomas se incrementó de manera significativa. Los casos de niños con alotrasplante para enfermedades no malignas disminuyeron significativamente y los autólogos para tumores sólidos se han incrementado notablemente (31).

En México, la historia de los Trasplantes de Células Progenitoras Hematopoyéticas, puede dividirse en dos etapas. La primera inicia en el año 1980 cuando el Dr. Ricardo Sosa y cols. llevaron a cabo el primer trasplante en el Instituto Nacional de la Nutrición en la ciudad de México. Después se hicieron algunos otros intentos aislados en el Centro Médico Nacional, en el Hospital Universitario de Monterrey N.L. y en el propio Instituto Nacional de la Nutrición, aunque con pobres resultados. Esto dio como resultado que en varias instituciones médicas del país se suspendieran de manera transitoria los programas de Trasplante. Hasta antes de 1995, la práctica de TCPH en nuestro país fue casi anecdótica.

La segunda etapa inició a partir de 1995, con la llegada de algunos médicos entrenados en trasplante. Otra causa por la que se reactivaron los programas de TCPH fue la evolución de los conocimientos en ésta área: a) se introdujeron los TCPH de sangre periférica en vez de médula ósea; b) se simplificaron los métodos para llevar a cabo los trasplantes, y c) se inició la práctica de los alotrasplantes con esquemas de condicionamiento de intensidad reducida.

Como resultado del crecimiento de la actividad de los TCPH en México, se ha comenzado a incluir a algunos de estos casos en registros Internacionales como el IBMTR/ABMTR (Internacional Bone Marrow Transplantation Registry/Autologous Bone Marrow Transplantation Registry).

No existe información precisa sobre cuantos TCPH se han hecho en México hasta la fecha. En 2003, se llevó a cabo un encuentro de directores de programa de TCPH en México, en el que se informaron resultados de 1,337 pacientes trasplantados en todo el país (32).

En Junio de 2007 se reportaron los resultados de un grupo de 132 pacientes con enfermedad maligna y no maligna, sometidos a TCPH con el régimen de condicionamiento no mieloablativo llamado "Método Mexicano". Estos trasplantes se realizaron en el Hospital Universitario de Monterrey N.L. y en el Centro de Hematología y Medicina Interna de Puebla Puebla, de 1999 al 2005. En todos los casos se dispuso de células compatibles HLA 6/6, que fueron obtenidas de sangre periférica de donador relacionado, posterior a movilización con FEC-G y por medio de aféresis. El rango de edad de los pacientes fue de 8-61 años, en 78% de los casos, el procedimiento se realizó de manera ambulatoria y en 22% los pacientes estaban hospitalizados (33).

El Programa de Trasplante de células progenitoras hematopoyéticas del Hospital Infantil de México inició en el año de 1998. De entonces a la fecha, se han realizado 35 trasplantes, lo que representa un promedio de 4-5 por año.

Los elevados costos y la falta de donador compatible para muchos de los pacientes, limitó en el pasado el número de trasplantes realizados. Sin embargo, las necesidades de trasplante de células progenitoras en nuestro hospital, superan con mucho a la cifra obtenida en los últimos años. Esta situación ha creado la necesidad de implementar un programa con mayores capacidades, que beneficie a un mayor número de pacientes, para lo cual es necesario considerar por una parte la reducción de costos y por otra el empleo de sangre de cordón como fuente de células progenitoras hematopoyéticas.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Cuáles son los resultados obtenidos en el programa de Trasplante de Células Progenitoras Hematopoyéticas del Hospital Infantil de México Federico Gómez?

JUSTIFICACION

El programa de Trasplante de Células Progenitoras Hematopoyéticas en el Hospital Infantil de México Federico Gómez inició en el año de 1998. Se ha trasplantado ya a un grupo de pacientes con patologías oncológicas, hematológicas benignas y alteraciones de la inmunidad, sin embargo hasta el momento no se ha realizado un análisis integral de los resultados

OBJETIVO GENERAL

Describir los resultados obtenidos por el programa de trasplante de células progenitoras hematopoyéticas en nuestro hospital.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

- Describir las características demográficas de los pacientes trasplantados
- Describir las características de los trasplantes realizados: fuente de células hematopoyéticas, tipo de trasplante, régimen de condicionamiento.
- Identificar la frecuencia y tipo de complicaciones relacionadas con el trasplante
- Calcular la supervivencia global y libre de evento.
- Comparar los resultados obtenidos en términos de toxicidad, y supervivencia entre los dos distintos regímenes utilizados.
- Identificar las causas de muerte

DISEÑO DEL ESTUDIO

Estudio de serie de casos

PACIENTES Y METODOS

POBLACIÓN OBJETIVO

- Pacientes pediátricos sometidos a Trasplante de Células Progenitoras

Hematopoyéticas

POBLACION ELEGIBLE

- Pacientes sometidos a Trasplante de Células Progenitoras Hematopoyéticas en el Hospital Infantil de México en el periodo comprendido de enero de 1998 a diciembre del 2006.

CRITERIOS DE INCLUSION

1. Edad 0-18 años
2. Ambos sexos
3. Cualquier tipo de trasplante (autólogo, alogénico)
4. Cualquier fuente de células (familiar, no familiar, cordón)
5. Cualquier régimen de condicionamiento
6. Cualquier indicación (maligna, benigna)

CRITERIOS DE EXCLUSION

1. Expediente clínico incompleto, que no permita obtener los datos mínimos para el análisis.

VARIABLES INDEPENDIENTES

- Diagnóstico
- Tipo de trasplante
- Fuente del Trasplante
- Régimen de Condicionamiento

VARIABLES DEPENDIENTES

- Día del injerto
- Complicaciones relacionadas con el procedimiento
- Días de Estancia hospitalaria
- Supervivencia libre de evento
- Supervivencia Global

ANALISIS ESTADISTICO

- Estadística descriptiva empleando frecuencias y porcentajes, medias, medianas, rangos y desviación estándar de las variables analizadas
- Análisis de supervivencia por el método de Kaplan-Meier empleando la prueba de log rank para establecer diferencias entre grupos.

RESULTADOS

Durante el periodo de 1998 a 2006, se realizaron 35 Trasplantes de Células Progenitoras Hematopoyéticas en el Hospital Infantil de México Federico Gómez.

La mediana de edad al momento del trasplante fue de 8 años, con un promedio de 8.4 años (rango 2 a 17 años). Veintiuno fueron masculinos (60%) y 14 femeninos (40%).

En lo que respecta a los diagnósticos, 28 fueron Leucemias (75.6%), 19 de ellas (51.3%) fueron Leucemias Linfoblásticas Agudas, 5 (13.5%) Leucemias Mieloides Agudas y 4 (11.4%) Leucemias Granulocíticas Crónicas. Tres pacientes (8.5%) tuvieron tumores sólidos, dos de ellos tumor de Wilms y uno Tumor Neuroectodérmico Primitivo. Seis casos correspondieron a enfermedades benignas (17.1%), de las cuales 3 fueron anemia aplásica (8.5%), hubo un paciente con anemia aplásica constitutiva tipo Fanconi (2.8%) y 2 casos de inmunodeficiencia congénita severa (5.7%).

Las indicaciones del trasplante en los 17 casos de Leucemias Linfoblásticas fueron: muy alto riesgo (Cromosoma Philadelphia positivo) en 9 casos, recaída en 8, e hiperleucocitosis en 2. Un paciente con LAL se trasplantó en actividad y la indicación descrita fue leucemia refractaria y en un caso con diagnóstico de LAL L3 no se precisa la indicación del trasplante.

De los 5 casos de Leucemia Aguda Mieloblástica, tres se realizaron en primera remisión y la indicación fue alto riesgo, y 2 en segunda remisión y la indicación fue recaída hematológica.

De los tumores sólidos, los dos tumores de Wilms se trasplantaron en remisión, después de recaída y después de haber mostrado comportamiento refractario a tratamiento con quimioterapia y radioterapia. El paciente con Tumor neuroectodérmico primitivo periférico se trasplantó por ser un caso de alto riesgo debido al gran tamaño del tumor primario (todo un hemotórax).

Todos los casos de Leucemia Granulocítica Crónica y de padecimientos hematológicos benignos e inmunodeficiencias se trasplantaron por el diagnóstico en sí mismo.

De los 35 trasplantes, 24 fueron Alogénicos (70.2%) y 11 Autólogos (29.7%). La fuente de Células Progenitoras Hematopoyéticas fue médula ósea en 23 casos, 4 de sangre periférica, 3 de cordón umbilical y 5 de fuente no especificada.

En cuanto al tipo de donador, 33 trasplantes (94.5%) fueron de donador relacionado, 29 de hermano (uno de ellos de cordón umbilical), 4 haploidénticos de padre o madre y 2 no relacionados (5.5 %), estos últimos de banco de cordón umbilical.

El régimen de condicionamiento fue mieloablativo en 27 casos y en 8 de intensidad reducida. Los pacientes con enfermedades hematológicas benignas, aquellos con inmunodeficiencias y todos los que se trasplantaron después de diciembre del 2005 recibieron régimen de intensidad reducida.

Se logró injerto en 26 (74.2%) de los 35 trasplantes y 9 casos (25.7%) nunca injertaron. En un paciente no se obtuvo injerto en los dos primeros intentos y se realizaron dos infusiones más de CPH del mismo donador, con intervalos de un mes, obteniendo injerto después del tercero. El tiempo promedio al injerto en los 26 pacientes que lo obtuvieron fue de 19 días (rango 12 a 28 días).

En todos los casos que sobrevivieron más de 100 días, la duración de la neutropenia grave (< 100 NT) fue de 19 días en promedio (rango 10 a 90 días) en los 18 pacientes que recibieron régimen mieloablativo fue de 15.5 días en promedio (rango 10 a 23 días) y en los de régimen de intensidad reducida fue de 34.7 días (rango 12 a 90 días).

Diecinueve pacientes desarrollaron complicaciones tempranas (antes de 100 días postrasplante), de las cuales 14 fueron infecciosas (73.6%), 3 pacientes

presentaron enfermedad injerto contra hospedero (15.7%), hubo un caso de hemorragia grave (5.2%), uno de insuficiencia renal aguda (5.2%) y ningún paciente desarrolló enfermedad venoclusiva hepática.

Se presentaron complicaciones tardías (después de 100 días postrasplante) en 4 pacientes, 3 fueron enfermedad injerto contra hospedero crónica y un caso desarrolló neumopatía crónica.

Nueve pacientes recayeron después del trasplante, 6 tenían LAL, uno LAM, uno LGC y otro TNEP.

Se presentaron 16 muertes en este grupo de 35 pacientes, todas ellas dentro de los 24 casos sometidos al régimen de condicionamiento mieloablativo. Once ocurrieron en pacientes a quienes se realizó trasplante alogénico y 5 en el grupo de pacientes que recibieron trasplante autólogo. Las defunciones se presentaron en 9 casos de LLA, uno de LGC, uno de tumor de Wilms, en el paciente con TNEPP, en 2 pacientes con anemia aplásica, uno de ellos con Anemia Aplásica tipo Fanconi, y en los 2 pacientes con alteraciones Inmunológicas.

La tabla 1 resume las características generales de los 35 pacientes incluidos en este análisis.

Las causas de defunción fueron choque séptico en 11 casos, de los cuales el proceso infeccioso fue aspergilosis en 2, neumonía bacteriana en uno y en 8 no había foco aparente. Dos pacientes fallecieron por progresión tumoral, hubo una muerte por EICH y una defunción por hemorragia grave. Las muertes fueron tempranas en 12 casos y tardías en 4. La Supervivencia Libre de Evento (SLE) para todo el grupo de 35 pacientes fue de 46.2%. (Gráfica 1), con una Supervivencia Global (SG) de 48% (no se muestra gráfica). Al analizar los casos en función del diagnóstico, se encontró una SLE de 42.9% para los pacientes con LLA, 75% en para los de LMA, 75% en LGC, 33.3% en los Tumores Sólidos, 50% en el grupo de Anemia aplásica y 0% en los pacientes que se trasplantaron por alteraciones de la inmunidad (Gráfica 2). En el grupo

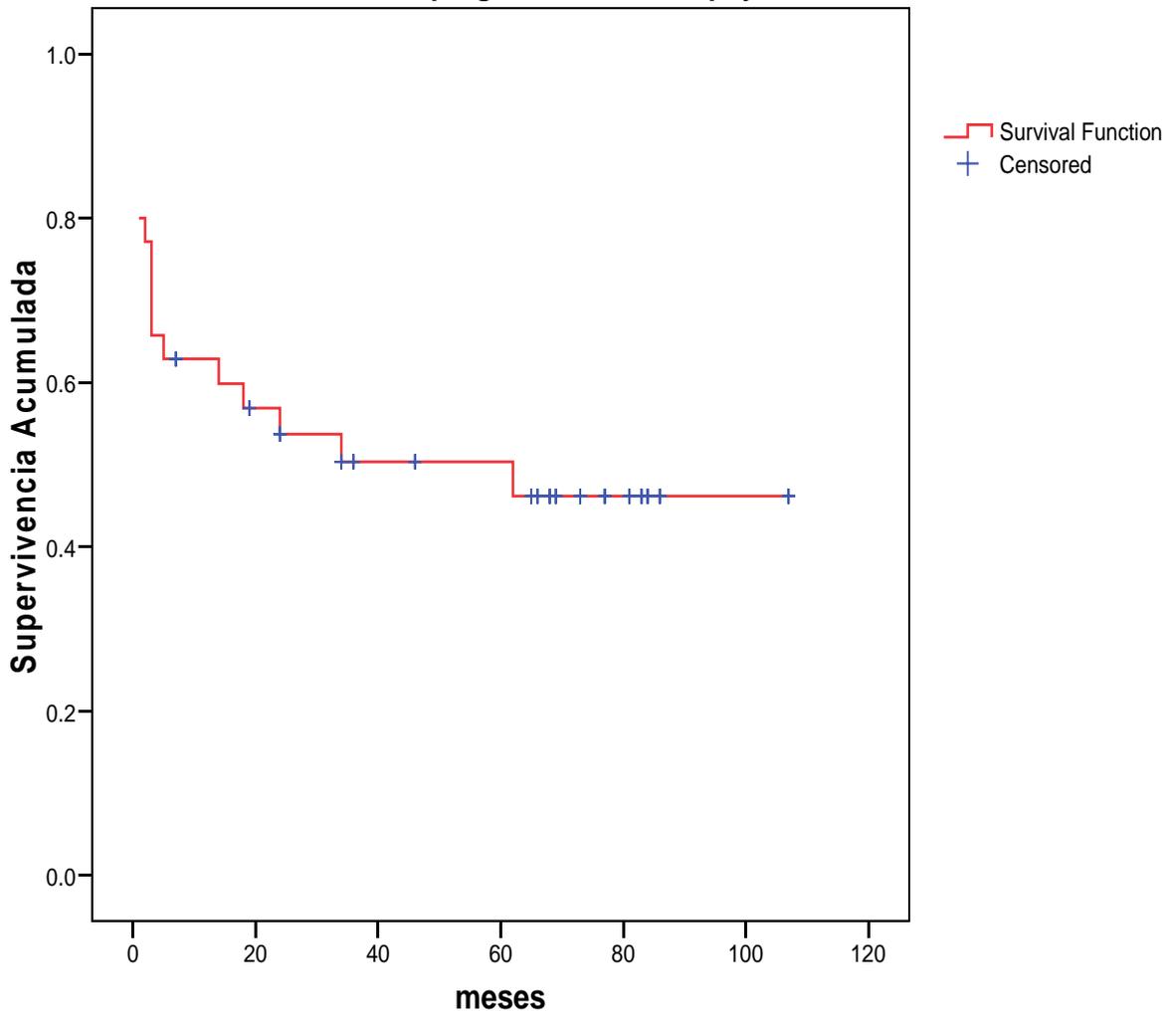
de pacientes con leucemias agudas linfoblásticas, que fue el más numeroso, la SLE fue de 53.8% cuando se utilizó trasplante alogénico y de 20% para los que recibieron trasplante autólogo (Gráfica 3).

Tabla 1. Características de 35 pacientes sometidos a Trasplante de Células Progenitoras Hematopoyéticas en el Hospital Infantil de México Federico Gómez

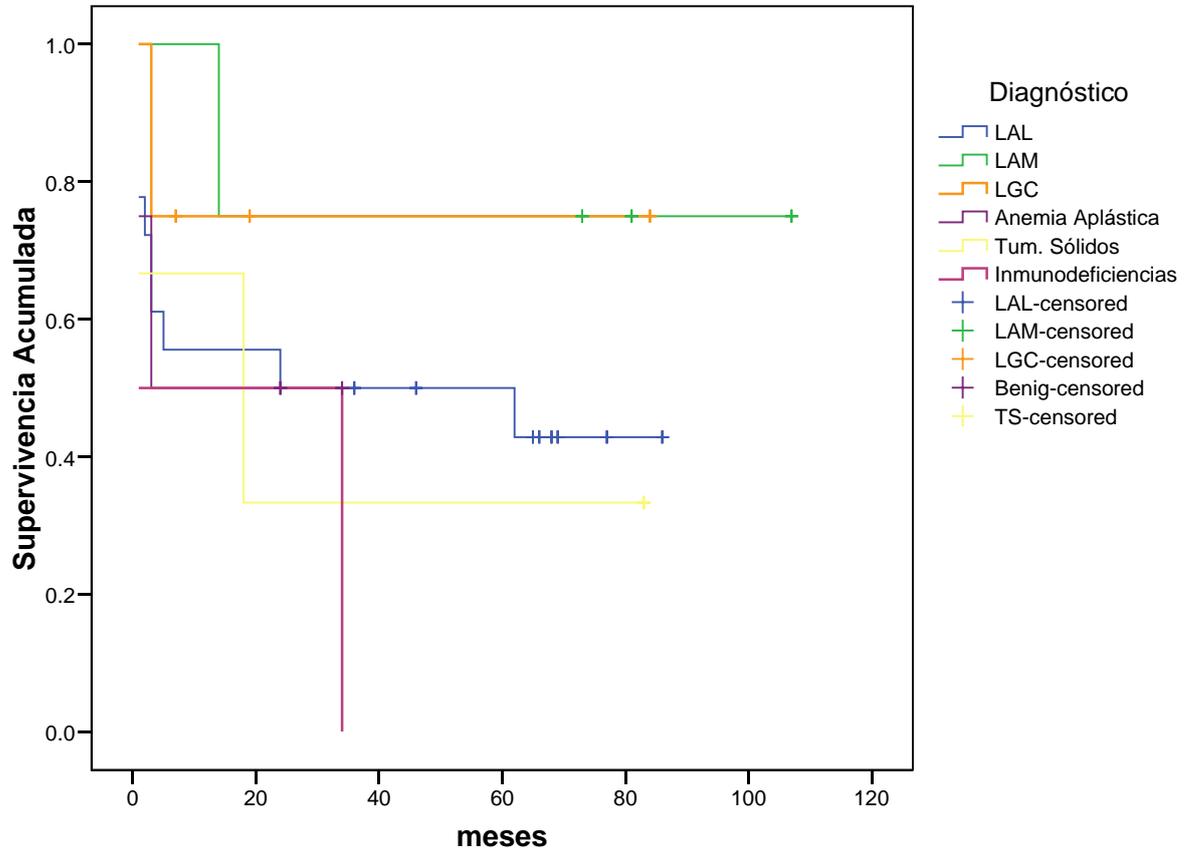
CARACTERISTICA	PACIENTES (%)
EDAD	
< 1 año	0
1 a 4 años	9(25.7%)
5-14	22 (62.8%)
>15 años	4 (11.4%)
SEXO	
Masculino	21 (60%)
Femenino	14 (40%)
Relación M:F	1.5:1
DIAGNÓSTICOS	
LLA	19 (51.3%)
LMA	5 (13.5%)
LGC	4 (11.4%)
Tumores sólidos	3 (8.5%)
Enfermedades benignas	6 (17.1%)
FUENTE DE CÉLULAS PROGENITORAS	
Médula ósea	23 (65.7%)
Sangre periférica	4(11.4%)
Cordón umbilical	3 (8.5%)
No especificado	5 (14.2%)
TIPO DE DONADOR	
Relacionado	33 (94.5%)
No relacionado	2 (5.5%)
TIPO DE TRASPLANTE	
Alogénico	24 (70.2%)
Autólogo	11 (29.7%)
TOMA DEL INJERTO	
Si injertaron	26 (74.2%)
No injertaron	9 (25.7%)
COMPLICACIONES TEMPRANAS	
Infecciosas	14 (73.6%)
EICH	3 (15.7%)
Hemorragia grave	1 (5.2%)
Insuficiencia renal	1 (5.2%)
COMPLICACIONES TARDIAS	

EICH crónico	3 (75%)
Neuropatía crónica	1 (25%)
RECAIDAS	9
LLA	6 (66.6%)
LMA	1 (11.1%)
LGC	1 (11.1%)
TNEP	1 (11.1%)
MUERTES	16 (45.7%)
LLA	9 (56.2%)
LGC	1 (6.25%)
Tumor de Wilms	1 (6.25%)
TNEP	1 (6.25%)
Anemia aplásica	2 (12.5%)
Inmunodeficiencias	2 (12.5%)

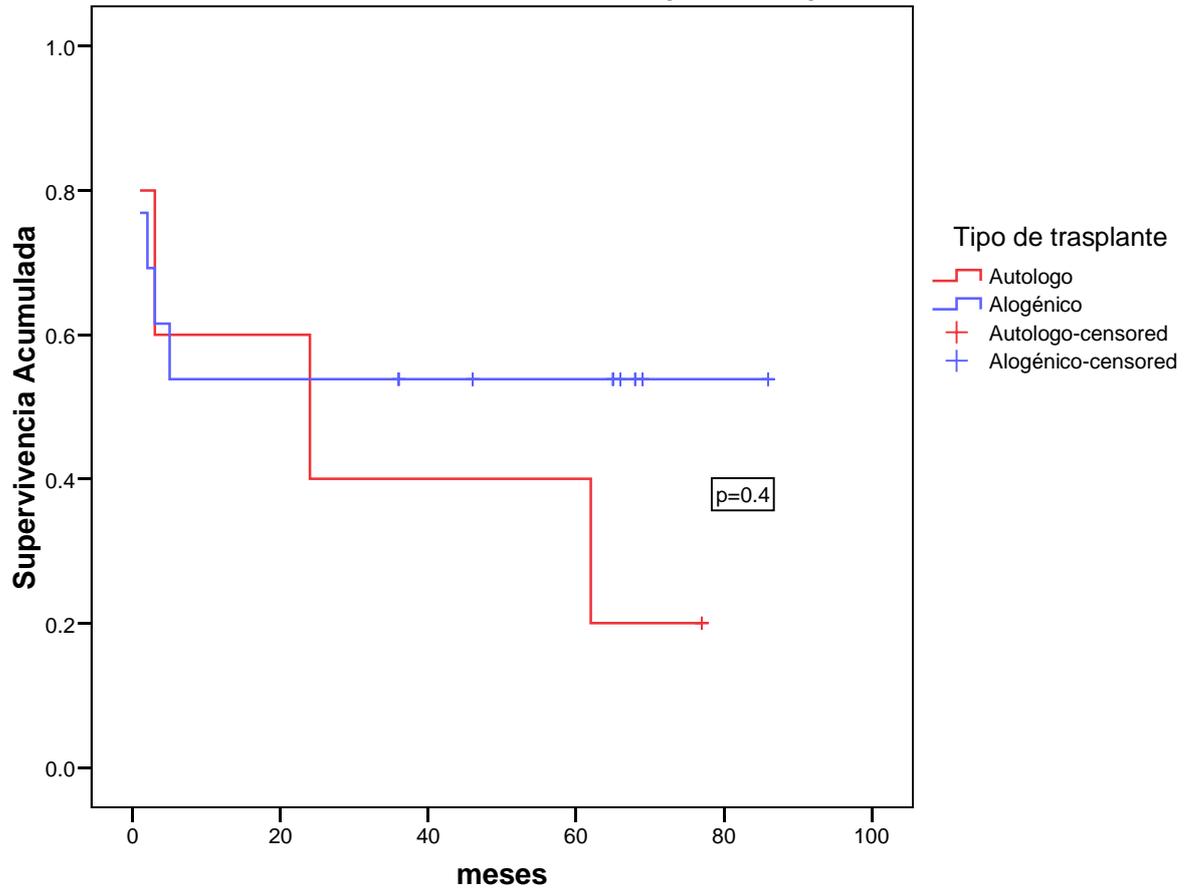
Gráfica 1. Supervivencia Libre de Evento en 35 pacientes sometidos a trasplante de células progenitoras hematopoyéticas



Gráfica 2. Supervivencia Libre de Evento de acuerdo a Diagnóstico



Gráfica 3. Supervivencia Libre de Evento en pacientes con Leucemia Aguda Linfoblástica de acuerdo al Tipo de Trasplante



DISCUSION

El Trasplante de Células Progenitoras Hematopoyéticas se ha convertido en las últimas décadas en una estrategia eficaz para el tratamiento de un gran número de patologías, tanto oncológicas como no oncológicas, con indicaciones cada vez más precisas, en cuanto al diagnóstico, tipo de condicionamiento y fuente de células.

Los resultados del TCPH han mejorado en la medida en que ha aumentado el conocimiento, tanto en el diagnóstico como en el tratamiento de las complicaciones que se presentan a consecuencia del procedimiento.

El Hospital Infantil de México tiene un papel importante como centro de atención de enfermedades Oncológicas en la población pediátrica del país y como parte de esta labor asistencial, se ha establecido el programa de TCPH, que inició formalmente en el año de 1998.

En el presente estudio, que abarca el periodo de 1998 a 2006, se analizaron los resultados obtenidos en un grupo de 35 pacientes sometidos a trasplante, utilizando diversas fuentes de células progenitoras hematopoyéticas, dos modalidades de condicionamiento e incluyendo pacientes con diagnósticos diversos, tanto oncológicos como benignos.

La Leucemia Linfoblástica Aguda fue la indicación más frecuente de trasplante, similar a lo descrito por la mayoría de los grupos en el mundo (31). Sin embargo, reportes recientes muestran que en el seguimiento a largo plazo de estos pacientes, el trasplante de CPH no ofrece beneficio, destacando el hecho de que después de 5 años, la supervivencia prácticamente se iguala (34, 35).

En cuanto a los pacientes con enfermedades no oncológicas, el número de trasplantes se limitó a seis casos, de los cuales cuatro tenían el diagnóstico de Anemia Aplástica. En general en este grupo no se obtuvieron resultados favorables, sin embargo estos datos son difíciles de interpretar dado el número de pacientes. La Anemia Aplástica es una de las condiciones en las que el

trasplante de CPH tiene mejores resultados, el grupo de trasplante del M.D. Anderson Cancer Center, reporta una SLE a 5 años de hasta 95% en estos casos (36).

Dentro del grupo de enfermedades oncológicas, las indicaciones por las que los pacientes se sometieron a TCPH, fueron principalmente características de alto riesgo, sobre todo en el grupo de leucemias, donde el cromosoma Philadelphia y la hiperleucocitosis al diagnóstico fueron el motivo de trasplante, incluyendo además un caso de LAL refractaria. Actualmente las indicaciones del trasplante para LAL en primera remisión se limitan a los casos con Cr Ph+ y lactantes con rearrreglos en 11q23 (34), y en general se acepta que la remisión completa es requisito indispensable para el trasplante.

Los pacientes que fueron sometidos a trasplante con régimen de condicionamiento de intensidad reducida tuvieron una neutropenia severa dos veces más prolongada que la de los pacientes en quienes se empleó régimen mieloablatoivo. Cabe hacer notar que en el primer grupo, la fuente de células hematopoyéticas fue cordón en 3 de 8 casos, mientras que en el segundo grupo, se utilizó donador relacionado en 24 de 27 pacientes. La dosis de las CPH obtenidas de cordón es en promedio 10 veces menor que la obtenida de sangre periférica o médula ósea (9,10). Lo anterior significa que los pacientes sometidos a régimen mieloablatoivo recibieron una dosis mayor de células CD34, lo que explica la diferencia en la duración de la neutropenia, ya que una mejor dosis de estas células aumenta las probabilidades una toma del injerto en menos días.

La mayor parte de las complicaciones fueron de tipo infeccioso y de igual manera, la mayoría de las defunciones se debieron a procesos infecciosos, situación que no difiere de los reportado por la mayoría de los grupos de trasplante (31). La excepción a este hecho se encuentra en las series de trasplantes de intensidad reducida, donde se ha reportado que la principal causa de muerte es EICH (33).

Encontramos también que el grupo de pacientes con LLA sometidos a trasplante alogénico tuvo una mejor SLE en comparación con los sometidos a trasplante autólogo (al menos en cifras crudas, ya que la diferencia no fue significativa). Los resultados obtenidos en otras series, empleando trasplante autólogo en pacientes con Leucemia aguda no han sido favorables, como se reporta en un estudio del grupo de trasplante del M.D. Anderson Cancer Center, que compara el empleo de células sangre periférica del paciente con el uso de médula ósea de donador relacionado como fuente de células progenitoras para el trasplante (5).

Los resultados alcanzados por este programa, con una SLE de 46.2%, y SG de 48% en todo el grupo, aun quedan por debajo de lo reportado por otros centros en nuestro país, con SG de hasta 54% (33), sin embargo la diferencia no es tan grande, mas aun considerando que estos han sido los primeros esfuerzos y la serie todavía es pequeña.

CONCLUSIONES

1.- A futuro, nuestro programa de trasplante deberá ser más selectivo en cuanto a la selección de los pacientes para que este procedimiento ofrezca un verdadero beneficio e incremente las tasas de curación tanto de pacientes con patología maligna como benigna.

2.-En general no es posible comparar entre nuestros resultados y los referidos por centros internacionales de trasplante, debido al reducido número de pacientes de esta serie y a lo heterogéneo del grupo.

3.-La mayoría de las complicaciones fueron infecciosas, siendo también estas la mayor causa de las defunciones.

4.- Al igual que la mayoría de las series, en nuestra experiencia, el trasplante alogénico en LLA ofreció mayor beneficio que el autólogo.

REFERENCIAS

1. Krausen DS, Facler MJ, Civil CI. CD34: Structure, Biology, and Clinical Utility. *Blood* 1996; 87:1-13
2. Carreras E, Brunet S, Ortega JJ. Manual de Trasplante Hemopoyético 2ª. Edición :3-3)
3. Champlin RE, Schmitz N, Horowitz MM. Blood ítem cells compared with bone marrow as a source of hematopoietic cells for allogenic trasplantation. *Blood* 2000; 95-3702-3709.)
4. Bensinger WI, Weaver CH, Appelbam FR. Transplantation of Allogenic Peripheral Blood Stem Cells Mobilized by Recombinant Human Granulocyte Colony-Stimulating Factor. *Blood* 1995; 85:1655-1658.
5. Eapen M, Horowitz MM, Klein JP. Higher Mortality After Allogenic Peripheral-Blood Transplantation Compared UIT Bone Marrow in Children and Adolescents: Histocompatibility and Alternative Steam Cell Source Working Comitee of the Internacional Bone Marrow Transplant Registry. *Journal of Clinical Oncology* 2004; 22:4872-4880)
6. Pulsipher MA, Levine JE, Hayashi RJ. Safety and efficacy of allogenic PBSC collection in normal pediatric donors: The Pediatric Blood and Marrow Transplant Consortium Experience (PBMTC) 1996-2003. *Bone Marrow Transplantation* 2005; 35:361-367
7. Hwang WY, Samuel M, Tan D. 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.

8. Brunstein CG, Setúbal DC, Wagner JE. Expanding the role of umbilical cord blood transplantation. *British Journal of Haematology* 2007; 137:20-35.
9. Rubinstein P. Why Cord Blood? *Human Immunology* 2006; 67:398-404.
10. Locatelli F, Rocha V, Chastang C. Factors Associated With Outcome of Cord Blood Transplantation in Children With Acute Leukemia. *Blood* 1999; 93:3662-3671.
11. Petersdorf EW, Anasetti C, Martin PJ. Limits of HLA mismatching in unrelated hematopoietic cell transplantation. *Blood* 2004; 104:2976-2980
12. Robinson J, Waller MJ, Parham P. IMGT/HLA and IMGT/MHC: sequence databases for the study of the major histocompatibility complex. *Nucleic Acid Research*. 2003; 31:311-314.
13. Hongeng S, Krance RA, Bowman LC. Outcomes of transplantation with matched-sibling and unrelated-donor bone marrow in children with leukemia. *The Lancet* 1997; 350:767-771.
14. Pui CH, Relling MV, Downing JR. Acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med*. 2004; 350:1535-1548.
15. Barrett AJ, Horowitz MM, Pollock BH. Bone Marrow Transplantation from HLA-identical sibling as compared with chemotherapy for children with acute lymphoblastic leukemia in a second remission. *N Engl J Med* 1994; 332: 823-824.
16. Uderzo C, Rondelli R, Dini G. High-dose vincristine, fractionated total-body irradiation and cyclophosphamide as conditioning regimen in allogeneic and autologous bone marrow transplantation, for childhood acute lymphoblastic leukemia in second remission: a 7-year Italian multicentre study. *Br J Haematol* 1995; 89:790-797.

17. Hale GA, Heslop HE, Bowman LC. Bone Marrow Transplantation for therapy-induced acute myeloid leukemia in children with previous lymphoid malignancies. *Bone Marrow Transplantation* 1999; 24:735-739.
18. Alonzo TA, Wells RJ, Woods WG. Postremission therapy for children with acute myeloid leukemia: the CCG experience in the transplant era. *Leukemia* 2005; 19:965-970.
19. Ladestein R, Pearce R, Hartmann O. High-dose chemotherapy with autologous bone marrow rescue in children with poor-risk Burkitt's lymphoma: a report from the European Lymphoma Bone Marrow Transplantation Registry. *Blood* 1997; 90:2921-2930.
20. Philip T, Guglielmi C, Hagenbeek A. Autologous Bone Marrow Transplantation as compared with salvage chemotherapy in relapses of chemotherapy-sensitive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 1995; 333:1540-1545.
21. Campbell AD, Cohn SL, Reynolds M. Treatment of Relapsed Wilms' Tumor With High-Dose Therapy and Autologous Hematopoietic Stem-cell Rescue: The Experience at Children's Memorial Hospital. *Journal of Clinical Oncology* 2004; 22:2885-2890.
22. Strother D, Ashley D, Kellie SJ. Feasibility of Four Consecutive High-Dose Chemotherapy Cycles With Stem-Cell Rescue for Patients With Newly Diagnosed Medulloblastoma or Supratentorial Primitive Neuroectodermal Tumor After Craniospinal Radiotherapy: Results of a Collaborative Study. *Journal of Clinical Oncology* 2001; 19:2696-2704.
23. Kobayashi R, Yabe H, Hara J. Preceding immunosuppressive therapy with antithymocyte globulin and cyclosporin increases the incidence of graft rejection in children with aplastic anaemia who underwent allogeneic bone marrow transplantation from HLA-identical siblings. *British Journal of Haematology* 2006; 135:693-696.

24. Fisher A, Haddad E, Jabado N. Stem cell transplantation for immunodeficiency. *Springer Semin Immunopathol* 1998; 19:479-492.
25. Utschika PJ, Copelan EA, Klein JP. Bone Marrow Transplantation for Leukemia Following a New Busulfán and Cyclophosphamide Regimen *Blood* 1987; 70:1382-1388.
26. Jacobshon KM, Tse W, Duerst R. Reduced intensity transplant (RIT) in pediatrics: A review . *Pediatr Transplantation* 2005; 9:63-70.
27. Morris ES, Hill GR. Advances in the understanding of acute graft-versus-host disease. *British Journal Hematology*. 2007; 137: 3-19.
28. Castagnola E, Cappelli B, Erba D. Cytomegalovirus Infection Alter Bone Marrow Transplantation in Children. *Human Immunology* 2004; 65:416-422.
29. Locatelli F, Burgio GP, Transplant of hematopoietic ítem cells in childhood: where we are and where we are going. *Hematologica* 1998; 83:550-563.
30. McCullough J, Perkins HA and Hansen J. The National Marrow Donor Program with Emphasis on the Early Years. *Transfusion* 2006; 46: 12048-1256.
31. Miano M, Labopin M, Hartmann O. Haematopoietic ítem cell transplantation trends in children over the last three decades: a survey by the pediatric diseases working party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Bone Marrow Transplantation* 2007: 39:89-99.
32. Ruiz-Argüelles GJ. Historia del trasplante de médula ósea en México. *Rev Biomed* 2005; 16:207-213.
33. Cantu-Rodríguez OG, Jaime-Pèrez JC, Gutiérrez-Aguirre CH. Outpatient allografting using non-myeloablative conditioning: the Mexican experience. *Bone Marrow Transplantation* 2007; 40:119-123.

34. Satwani P, Sather H, Ozkanak F. Allogenic Bone Marrow Transplantation in First Remission for Children with Ultra-high-risk Features of Acute Lymphoblastic Leukemia: A Children's Oncology Group Study Report. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 2007; 13:218-227.

35. Gaynon PS, Harris RE, Altman AJ, Bone Marrow Transplantation Versus Prolonged Intensive Chemotherapy for Children With Acute Lymphoblastic Leukemia and an Initial Bone Marrow Relapse Within 12 Months of the Completion of Primary Therapy: Children's Oncology Group Study CCG-1941. *Journal of Clinical Oncology* 2006; 24:3150:3156.

36. Chaplin RE, Perez WS, Passweg JR. Bone Marrow Transplantation for severe aplastic anemia: a randomized controlled study of conditioning regimens. *Blood* 2007; 109:4582-4585.