

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
UNIDAD DE POSGRADO
PROGRAMA DE MAESTRIA EN CIENCIAS MÉDICAS**

**EFICACIA Y SEGURIDAD DEL TRANSPLANTE ALOGENICO DE
MÉDULA ÓSEA EN EL TRATAMIENTO DE LAS
HEMATOPATIAS MALIGNAS DE ALTO RIESGO EN NIÑOS**

TESIS QUE PRESENTA EL

ALUMNO

Alberto Olaya Vargas

PARA OBTENER EL GRADO DE MAESTRO EN CIENCIAS MEDICAS

TUTOR DE TESIS

Dra. Cecilia Ridaura Sanz

Investigadora II Sistema Nacional de Investigadores
Adscrita al Servicio de Patología
Instituto Nacional de Pediatría.



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.

INDICE.

Índice.....	Pág. 3
Glosario de Abreviaturas.....	Pág. 4
Resumen Estructurado.....	Pág. 6
Summary.....	Pág. 7
1.0. Antecedentes.....	Pág. 9
1.1 Fundamentos de la terapia con Progenitores hematopoyéticos:....	Pag. 10
1.2 Histocompatibilidad y Trasplante:.....	Pag. 12
1.3 Tipos de Trasplante:	Pag. 15
1.4 Selección del Donador:	Pag. 19
1.5 Indicaciones:	Pag. 20
1.5.1. Leucemia Aguda Linfoblástica:.....	Pag. 20
1.5.2. Leucemia Aguda Mieloblástica:.....	Pag. 24
1.5.3. Leucemia Mielocítica Crónica:.....	Pag. 26
1.6 Complicaciones Relacionadas al alo-TMO:.....	Pag. 28
1.6.1. Infecciones:.....	Pag. 28
1.6.2. Enfermedad Injerto contra Huésped:.....	Pag.33
1.6.3. Enfermedad Veneno-oclusiva Hepática:.....	Pag. 41
1.6.4. Mucositis y Toxicidad Gastro Intestinal:.....	Pag. 43
1.7 Costo Efectividad.....	Pag.45
2.0 Justificación.....	Pag. 49
3.0 Objetivos.....	Pag. 50
3.1. Objetivo General.....	Pag. 50
3.2. Objetivos Específicos.....	Pag.50
4.0 Hipótesis.....	Pag. 50
5.0 Diseño del Estudio.....	Pag. 50
6.0 Material y Métodos.....	Pag. 50
6.1. Obtención de Progenitores Hematopoyéticos.....	Pag. 51
6.2. Esquema de Mieloablación.....	Pag. 52
6.3. Infusión de Progenitores Hematopoyéticos.....	Pag. 52
6.4. Terapia Profiláctica y Soporte Hematopoyético.....	Pag. 53
6.5. Profilaxis de la Enfermedad Injerto contra Huésped....	Pag. 53
7.0 Consideraciones Éticas.....	Pag. 54
8.0 Evaluación de los Resultados.....	Pag. 55
9.0 Resultados.....	Pag. 55
10.0 Discusión de los Resultados.....	Pag. 59
10.1. Leucemia aguda mieloblastica.....	Pag. 60
10.2. Leucemia Mielocítica Crónica.....	Pag. 61
10.3. Leucemia Aguda Linfoblástica.....	Pag. 62
11.0 Bibliografía.....	Pag. 64

12.0 Anexos.....	Pag. 76
12.1. Anexo No 1 Esquemas de Terapia Convencional:	Pag. 76
12.2. Anexo No 2 Evaluación por Aparatos y Sistemas:	Pag 85
12.3. Anexo No 3 Evaluación de la Toxicidad de Acuerdo a los Criterios de la OMS:	Pag. 87
12.4. Anexo No 4 Técnica de Tipificación de HLA:	Pag 90
12.5. Carta de Consentimiento Informado del Receptor:	Pag. 102
12.5. Carta de Consentimiento Informado del Donador:	Pag. 104
12.6. Hoja de Recolección de Datos:	Pag. 105
13.0. Apéndice	
13.1 Agentes Terapéuticos.....	Pag.109

GLOSARIO DE ABREVIATURAS UTILIZADAS.

<i>Alogénico</i>	<i>Alo</i>
<i>Autólogo</i>	<i>Auto</i>
<i>Anticuerpo Monoclonal</i>	<i>CD</i>
<i>Antígeno Leucocitario Humano</i>	<i>HLA</i>
<i>Citomegalovirus</i>	<i>CMV</i>
<i>Complejo de Histocompatibilidad Mayor</i>	<i>CHM</i>
<i>Las células progenitoras hematopoyéticas o pluripotenciales</i>	<i>CLHP</i>
<i>Enfermedad injerto contra huésped aguda</i>	<i>EICHa</i>
<i>Enfermedad injerto contra huésped Crónica</i>	<i>EICHc</i>
<i>Enfermedad Injerto Contra Tumor</i>	<i>EICT</i>
<i>Imatinib</i>	<i>IM</i>
<i>Leucemia Aguda Linfoblástica</i>	<i>LAL</i>
<i>Leucemia Aguda Mieloblástica</i>	<i>LAM</i>
<i>Leucemia Mielocítica Crónica</i>	<i>LMC</i>
<i>Microambiente Celular</i>	<i>MEC</i>
<i>Polimorfismo Conformacional Monocatenario</i>	<i>SSOP</i>
<i>Radioterapia corporal Total</i>	<i>RCT</i>
<i>Remisión Completa</i>	<i>RC</i>
<i>1ª Remisión Completa</i>	<i>1ª RC</i>
<i>2ª Remisión Completa</i>	<i>2ª RC</i>
<i>Reacción en Cadena de Polimerasa</i>	<i>PCR</i>
<i>Sangre de Cordón Umbilical</i>	<i>SCU</i>

Supervivencia Global.....	SG
Supervivencia Libre de Evento.....	SLE
Sistema Nervioso Central.....	SNC
Trimetropin Sulfametoxazol.....	TMP/SMZ
Trasplante de médula ósea.....	TMO
Trasplante de Células Progenitoras Hematopoyéticas.....	TCPH
Trasplante Alogénico de médula ósea.....	alo-TMO
Trasplante Autólogo de médula ósea.....	auto-TMO
Repeticiones en Tándem de Nucleótidos Variables.....	VNTR's
Virus de la Inmunodeficiencia Humana.....	VIH
Virus de Ebstein Barr.....	VEB

RESUMEN

EFICACIA Y SEGURIDAD DEL TRASPLANTE ALGÉNICO DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS EN EL TRATAMIENTO DE LAS HEMATOPATÍAS MALIGNAS DE ALTO RIESGO EN NIÑOS.

RESUMEN

Introducción: El trasplante de Medula Ósea (TMO), también denominado trasplante de progenitores hematopoyéticos (TCPH), representa actualmente una alternativa terapéutica mundialmente aceptada para la curación de diferentes desordenes de la hematopoyesis y del sistema linfóide tanto adquiridas como congénitas. En México esta modalidad terapéutica inicio su desarrollo en 1990 y la mayor parte de la experiencia es fundamentalmente en adultos. En niños sus aplicaciones son todavía más importantes ya que no solamente se limita a padecimientos hemato-oncológicos, también inmunológicos y algunos padecimientos metabólicos. Sin embargo su principal aplicación se a dirigido al tratamiento de enfermedades hematológicas malignas de pobre pronostico.

Objetivos: Evaluar la eficacia terapéutica del trasplante Alogénico de médula ósea (alo-TMO) y su seguridad en el tratamiento de hematopatías malignas de alto riesgo en niños mexicanos.

Material y Métodos: Ensayo clínico, no aleatorizado, fase II, realizado en el programa de trasplante de progenitores hematopoyéticos del Instituto Nacional de Pediatría, del 01 de Junio del 1998 al 31 de enero del 2006, con niños mexicanos atendidos en la Institución con hemopatías malignas de alto riesgo , considerados de acuerdo a sus características y evolución candidatos a trasplante de progenitores hematopoyéticos por tener un pronostico de supervivencia menor del 25% con tratamiento convencional en un periodo de 2 años. Las variables de impacto primario incluyen: Tiempo y porcentaje de supervivencia global (SG) y libre de evento (SLE), así como las complicaciones relacionadas con el esquema mieloablativo y el trasplante mismo. Con el objeto de evaluar el impacto de posibles factores capaces de modificar la evolución del paciente se efectuó un análisis de riesgos proporcionales de Cox, considerando un valor de p significativo para cada análisis < 0.05.

Resultados.

Este estudio incluye el análisis de los pacientes trasplantados en la fase inicial de operación del programa de TAMO de nuestro instituto, los resultados son preliminares para fines de esta tesis.

Se incluyó un total de 24 pacientes, en los que se realizaron 25 trasplantes de progenitores hematopoyéticos, 20 (83.3%) del género masculino y 4 (16.7%) del género femenino, de los cuales 8(33.3%) tuvieron diagnóstico de leucemia aguda mieloblástica(LAM), 9 (37.5%) de leucemia aguda linfoblástica(LAL) y 7

(29.2%) de leucemia Mielocítica crónica(LMC). La supervivencia global a 48 meses con un rango de 5 meses a 96 meses es del 46%, la supervivencia libre de evento en el mismo periodo de seguimiento es del 41%. Las principales complicaciones asociadas al esquema de preparación fueron los procesos infecciosos en el 66.6% de los casos. La enfermedad injerto contra huésped aguda se presentó en el 25% de los casos, solo en un caso estuvo asociado a mortalidad. El factor que influyó con mayor peso ($p < 0.05$) en la supervivencia global del grupo en estudio fue el diagnóstico de leucemia aguda linfoblástica.

Conclusión.

El trasplante de progenitores hematopoyéticos alogénico demostró ser una estrategia terapéutica eficiente en el tratamiento de hemopatías malignas de alto riesgo durante la infancia logrando una supervivencia global del 46%, la cual es similar a lo reportado por otras series, a excepción de los pacientes con leucemia aguda Linfoblástica en donde la supervivencia fue menor de lo esperado. Suponemos que esto es debido a que el esquema de preparación que utilizamos en el presente estudio, no incluyó radioterapia corporal total; que según la literatura internacional es la mejor opción para la preparación de pacientes con este diagnóstico, por lo que una de las conclusiones del presente estudio será evaluar nuevos esquemas de preparación que incluyan radioterapia corporal total a dosis no mieloablativa.

SUMMARY

EFFICACY AND SAFETY OF ALlogeneic bone marrow TRANSPLANTATION IN the treatment of HIGH-RISK malignant Hematological DISEASES of CHILDHOOD.

ABSTRACT

Introduction: Bone marrow transplantation (BMT), also known as hematopoietic stem cells transplantation (HSCT) is now a globally accepted treatment option for the treatment of some disorders of hematopoiesis and lymphoid system including congenital and acquired diseases. This therapeutic modality in Mexico began its development in 1990 and most of the experience is primarily in adults. Indications in children are even more important because it is not restricted to hemato-oncological diseases, but to some immune and metabolic disorders. However, its main application is directed to the treatment of malignant hematologic diseases with poor prognosis.

Objectives: To evaluate the therapeutic efficacy of allogeneic bone marrow transplantation (allo-BMT) and their safety in the treatment of malignant hematological diseases of high risk in Mexican children.

Material and Methods: Clinical trials, not randomized, Phase II, conducted in the hematopoietic stem cell transplant Unit at the National Institute of Pediatrics, from June 1, 1998 to January 31, 2006. Those included in the present work,

were Mexican children registered at the institution with the diagnosis of high-risk hematological malignant disorders. Candidates were considered according to their characteristics and evolution and were included those transplant candidates for stem cells how have a survived with less than 25% with conventional treatment over a period of 2 years. The primary impact of variables included time and rate of overall survival (OS) and event-free survival (DFS) and related complications as well as the myeloablative transplantation by itself. To evaluate the impact of possible factors capable of modifying the patient to make an analysis of Cox proportional hazards, considering significant p-value for each test <0.05.

Results. This study includes analysis of patients transplanted in the initial phase of operation of the program of our institute, the results are preliminary for this thesis.

We included a total of 24 patients who were 25 hematopoietic stem cell transplants, 20 (83.3%) male and 4 (16.7%) females, of whom 8 (33.3%) had a diagnosis of acute myeloblastic leukemia (AML), 9 (37.5%) of acute lymphoblastic leukemia (ALL) and 7 (29.2%) chronic myelocitic leukemia (CML). The overall survival at 48 months with a range from 5 months to 96 months is 46%, event-free survival in the follow-up period is 41%. The main complications associated with the present regimens were infectious processes in 66.6% of cases. The acute graft versus host disease was present in 25% of cases, only one case was associated with mortality. The factor that influenced more weight ($p < 0.05$) in overall survival of the group under study was the diagnosis of acute lymphoblastic leukemia.

Conclusion. Allogeneic stem cell transplantation proved to be an effective therapeutic strategy in treating high-risk hematological malignancies in childhood leading to an overall survival of 46%, which is similar to that reported by other series, except for patients with Acute Lymphoblastic Leukemia, where survival was lower than expected. We assume that this is because the scheme of preparation used in this study does not include total body radiation, which according to the international literature is the best choice for the preparation of patients with this diagnosis, so one of the conclusions of this study will assess new regimens that includes total body radiation but not myeloablative.

I. ANTECEDENTES

El primer Intento para tratar la anemia aplásica con inyecciones intravenosas de células de médula ósea con personas del mismo tipo sanguíneo fue publicado en 1939 (1-3). Los primeros experimentos en animales comenzaron en 1959 realizados por Jacobson y Lorenz; estos experimentos demostraron que la muerte de roedores que habían sido previamente expuestos a radiación corporal total (RCT) podía ser evitada si se les administraban células obtenidas del bazo o de médula ósea obtenida de donadores singénicos (1-3). Aún, durante estos tempranos experimentos, los investigadores notaron que los roedores que habían recibido material genéticamente idéntico presentaban mejor sobrevida que aquellos que recibieron material genéticamente diferente (1). En 1950 diferentes estudios realizados en perros mostraron que el uso de médula ósea con diferente material genético no podía prevenir la muerte después de la exposición a RCT, a pesar de la restitución hematopoyética por el desarrollo de una enfermedad que fue llamada “enfermedad secundaria”, “enfermedad diminuta” o enfermedad desecho (2). En 1956, Ford introdujo la expresión “Quimera” para caracterizar la situación en que la hematopoyesis de un animal irradiado ha sido completamente reemplazada por la médula ósea de otro animal. Quimera describe la coexistencia de la población de dos líneas celulares de diferentes individuos dentro de un solo individuo (2,3).

Estudios cuidadosamente realizados en animales por Van Bekkum y su grupo en Holanda, contribuyeron significativamente al entendimiento de las complejas reacciones biológicas posteriores a la terapia de mielosupresión y el trasplante de médula ósea (TMO), realizando una diferenciación entre el daño primario causado por la terapia y los efectos inmunológicos del trasplante medular(2,3). Actualmente dos diferentes reacciones inmunes son reconocidas: la reacción huesped-vs-Injerto y la enfermedad de injerto-vs-huésped(4). A fines de los años 60’s el interés por el TMO era prácticamente nulo. En los 70’s la importancia de la histocompatibilidad fue reconocida, y la era moderna del TMO inicio; en la selección de donadores, se dió preferencia a los miembros de la familia cuyas células periféricas mostraran los mismos patrones de reacción que los pacientes en ensayos complemento-dependientes de

linfocitotoxicidad (antígenos reconocidos por anticuerpos citotóxicos)(4-7). El primer éxito en el TMO fue reportado por el equipo de Robert Good e involucró a niños con inmunodeficiencia combinada severa. Los resultados continuaron mejorando en los 70's, debido principalmente a métodos referidos de pruebas de histocompatibilidad, avances en la terapia de soporte y la descontaminación y separación en cuartos libres de gérmenes (2,3).

En los últimos diez años, las mejoras han continuado y estas han incluido utilizar al TMO en las fases tempranas de la enfermedad, introduciendo la RCT fraccionada y el advenimiento de agentes inmunosupresores como la ciclosporina y el tacrolimus (FK506), el TMO ha tomado ahora un lugar estándar en el tratamiento de diferentes padecimientos de la infancia y de la etapa adulta. Al final de la década de los 90's, cerca de 60,000 TMO han sido efectuados mundialmente, actualmente se esperan un promedio de 5000 trasplantes anuales alrededor del mundo (3).

Durante la década pasada el trasplante de médula ósea alogénico demostró ser una alternativa terapéutica para la corrección de un número de desordenes letales tanto congénitos como adquiridos así como de enfermedades hematopoyéticas y del sistema linfóide (8).

1.1 FUNDAMENTO DE LA TERAPIA CON PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS

El sistema hematopoyético humano está compuesto por el conjunto de líneas celulares (eritroide, granulocítica-monocítica, linfóide y megacariocítica) que derivan de la diferenciación y expresión de poblaciones celulares inmaduras.(9) De una manera simple se puede describir a estas poblaciones como organizadas de una forma jerárquica, con la capacidad de autogeneración y diferenciación disminuyendo progresivamente conforme consideramos la evolución de dichas células. Así que el origen del sistema hematopoyético lo constituyen aquellas células capaces de auto renovarse y de dar lugar a todas las líneas comentadas. Esta célula es conocida como progenitor hematopoyético o célula madre.(9)

La mayoría de estas células se localizan en el estroma medular, en donde además se producen la mayoría de las moléculas que regulan los procesos celulares apuntados. Recientemente se han descrito muchos de estos factores

y la capacidad de producirlas mediante ingeniería genética ha generado un avance muy importante en el conocimiento de la hematopoyesis humana.(9,10) La Obtención y purificación de las células progenitoras hematopoyéticas (CPH) el conocimiento de las moléculas que controlan su proliferación y diferenciación, y de las señales intercelulares involucradas en estos procesos, servirán para entender las bases fisiológicas del trasplante de progenitores hematopoyéticos(9,10)

Los Progenitores hematopoyéticos, están equipados con multitud de receptores de adhesión (9). Estos receptores sirven para anclar a las células hematopoyéticas en el microambiente medular Además de su función anatómica es probable que la acción concertada de los diferentes eventos adhesivos pueda resultar en señales intracelulares responsables de respuestas específicas (estimulación o inhibición tanto de la proliferación como de la diferenciación), culminando en una progresión ordenada del desarrollo hematopoyético.

La adhesión de los progenitores hematopoyéticos primitivos y comprometidos al microambiente medular depende en parte de las integrinas, este hecho es fundamental en el trasplante de progenitores hematopoyéticos ya que la interacción entre el microambiente y la capacidad de este para anclar a los progenitores permiten a las células trasplantadas el regreso a casa después de haber sido infundidas y esta misma interacción con el microambiente médular le permite a estas células no solo su anclaje si no también su diferenciación y proliferación(11).

Las células progenitoras hematopoyéticas o pluripotenciales (CLHP) se definen como aquellas capaces de auto renovarse y dar lugar a todas las líneas celulares sanguíneas. Son las responsables de la restauración completa y duradera de la hematopoyesis tras la realización de un trasplante (12). No existe ningún marcador específico para tales células, por lo que todos los intentos de purificar las CLHP solo consiguen un enriquecimiento de dichas células dentro de la población final, pero nunca del 100%. El primer marcador descubierto es conocido como CD34 (13). Las células CD34+ contiene toda la poblaciones CLHT y CP, actualmente se han descrito otros marcadores que subdividen a este grupo de células CD34+ en subpoblaciones diferentes como

el c-kit, Sca-1, H2kb y la ausencia de otros como el CD38, Thy-1 y antígenos específicos de diferentes linajes.

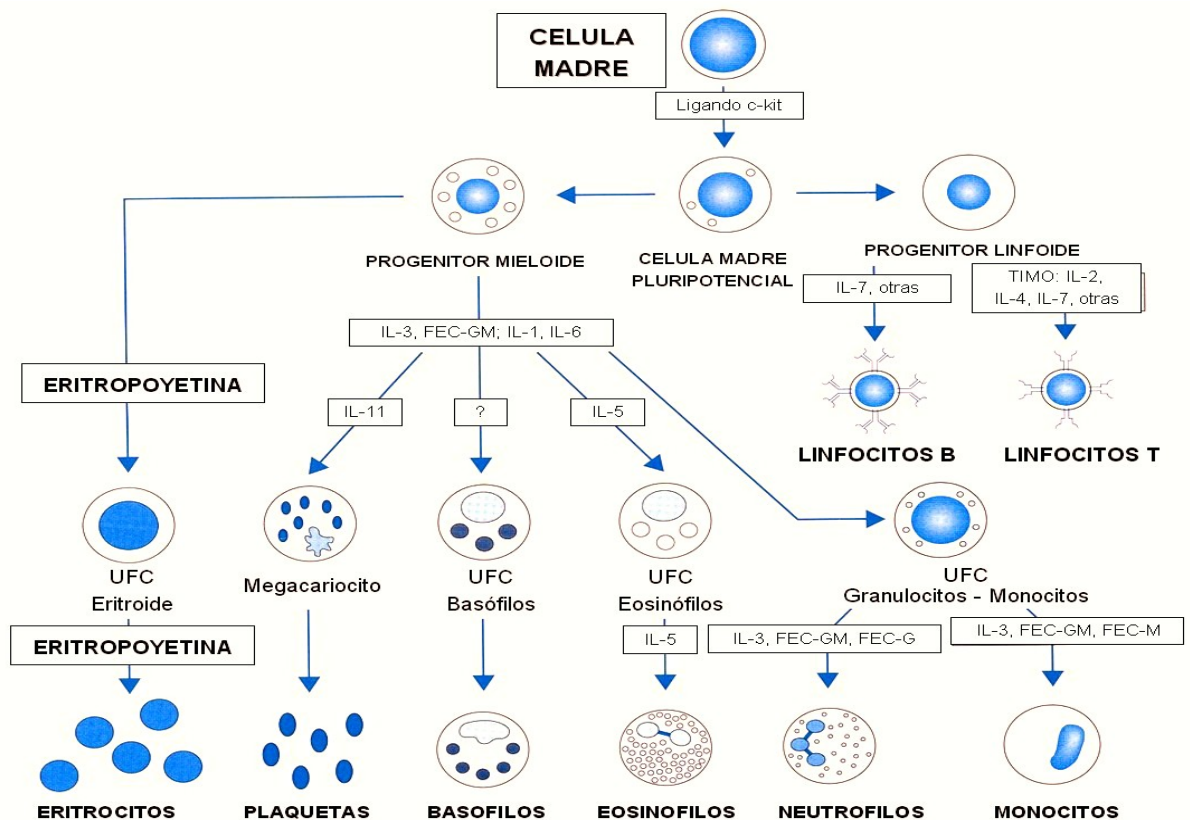


Figura No 1: Ontogenia de la hematopoyesis y su estrecha relación con las diferentes citosinas producidas en la MEC, observe como todas las líneas celulares se originan de la célula Madre, hecho que da base al trasplante de progenitores hematopoyéticos.

1.2 HISTOCOMPATIBILIDAD Y TRASPLANTE.

El trasplante hematopoyético alogénico (alo-TMO), esta acompañado por una reacción inmunológica reciproca del injerto hacia el nuevo recipiente y del recipiente hacia el injerto. EL sistema de los antígenos leucocitarios humanos (HLA), el cual es parte del complejo de Histicompatibilidad Mayor (CHM), es crucial en el desarrollo de esta reacción (14). Localizado en el cromosoma 6, esta constituido por 4 mega bases e incluye a más de 200 genes. En el caso del trasplante de progenitores hematopoyéticos, los genes que tienen una

mayor participación son los HLA-A, HLA-B, HLA-C, conocidos tradicionalmente como genes clase I, y los DRB1, DQ1 y DPB1 (figura No 2), conocidos como los genes clase II. Los genes clase I están expresados en prácticamente todas las células nucleadas, mientras que la expresión de los genes clase II se encuentra restringida únicamente a las células del sistema inmune, estos genes tienen la característica de ser sumamente polimórficos, actualmente se han descrito aproximadamente 125 alelos para los HLA-A, mientras que los genes HLA-B 260, para los HLA-C alrededor de 75, mientras que para los genes HLA-DR1 se han descrito 225 diferentes alelos y 40 para los genes HLA-DQB1 (15).

Las moléculas del sistema HLA funcionan fundamentalmente en la activación de los linfocitos T y de ellas depende como las moléculas unidas a este sistema son presentadas a los mismos linfocitos T. Las moléculas HLA clase I presentan péptidos preferentemente a los linfocitos CD8, mientras que los linfocitos CD4 fundamentalmente reconocen péptidos presentados por los HLA clase II (16,17). Las mismas moléculas de HLA se encargan de presentar ante los linfocitos T a aquellas moléculas de HLA cuando son reconocidas como ajenas, sobre todo cuando la histocompatibilidad entre donador y el receptor no es idéntica, en este caso la incompatibilidad entre ambos sistemas de HLA establece una respuesta vigorosa similar a la que pudiera despertar cualquier agresor externo (virus, por ejemplo) aplicado a proteínas endógenas. Durante la maduración normal del sistema inmune, se desarrolla tolerancia a las propias proteínas. Sin embargo en el contexto del trasplante de órganos, el polimorfismo de estas proteínas endógenas sirve de base para los antígenos menores de histocompatibilidad y establece las bases inmunológicas de los trasplantes de donadores no idénticos o parcialmente histocompatibles (18).

La inmunidad no idéntica entre el donador y el receptor tiene tres aplicaciones en el uso del alo-TMO como una inmunoterapia. Primero, después del trasplante, el injerto puede establecer un ataque inmunológico en contra del receptor, posteriormente el injerto establece una reacción en contra de las células tumorales, para lo cual se necesita que el injerto sea sostenido por un tiempo prolongado. En segundo lugar el injerto puede establecer una respuesta en contra de los tejidos normales del receptor, lo que puede resultar en el desarrollo de un grado fatal de EICH, por lo cual las aplicaciones de alo-TMO debe tener un rango amplio de seguridad, por lo que esta reacción debe ser controlada. Por ultimo la EICT esta bien correlacionada con el desarrollo de EICH. Sin embargo la EICH debe ser controlada y la EICT debe ser bien aprovechada, por lo que se deben establecer estrategias para separa y entender ambos fenómenos. (18)

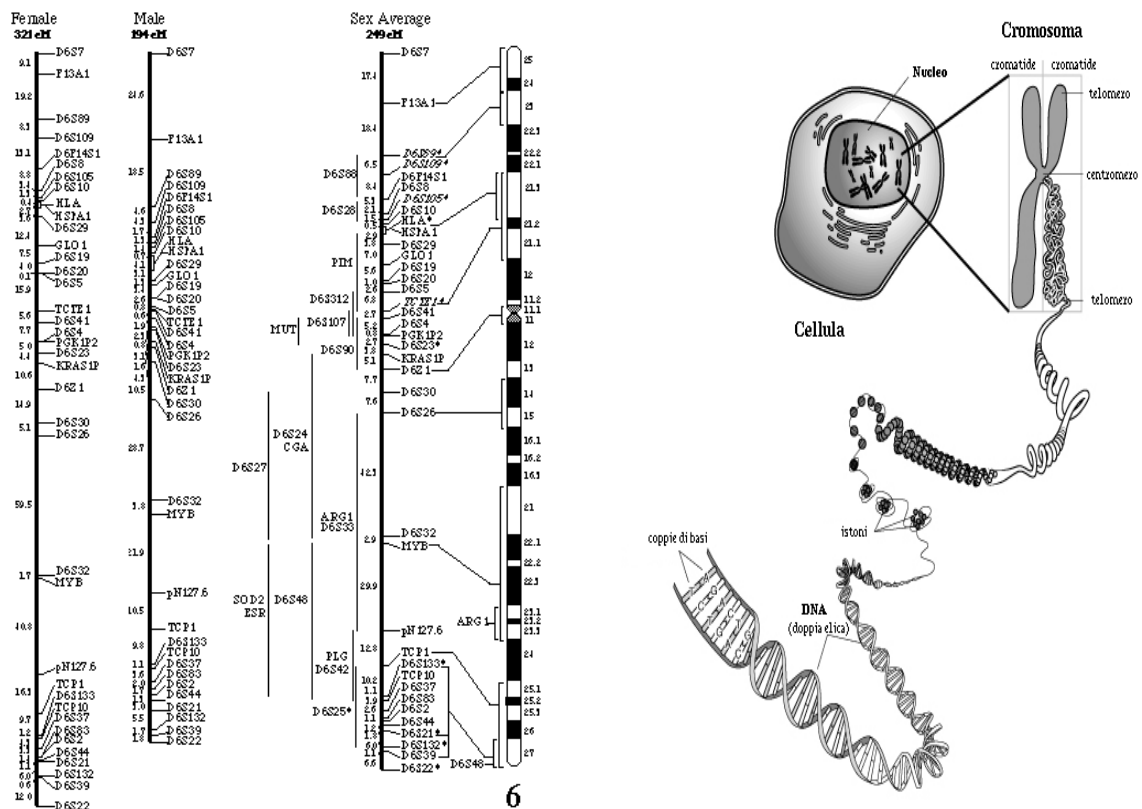


Figura No 2. Localización en el cromosoma No 6 del complejo mayor de Histocompatibilidad y sus diferentes alelos.

1.3 TIPOS DE TRASPLANTES

Los trasplantes hematopoyéticos pueden dividirse para su estudio de acuerdo a la relación del donador con el receptor, desde este punto de vista los trasplantes en los que los progenitores son obtenidos de un hermano gemelo univitelino (homocigoto), HLA idéntico se denominan trasplantes singéneico.(19) En el caso en el que el donador es un hermano consanguíneo que ha heredado ambos alotipos del HLA idénticos a los del receptor el trasplante se denomina Alogénico(alo) HLA idéntico de donador relacionado, este modelo es el ideal, sin embargo la posibilidad de encontrar un hermano HLA idéntico esta en proporción al número de hermanos y no es mayor al 25%, en algunos casos el donador puede ser un familiar no compatible o parcialmente histocompatible (“mismatched”), a este tipo se les conoce como alogénicos parcialmente compatibles, en ocasiones esta incompatibilidad se ha tratado de disminuir realizando una depleción selectiva de linfocitos T del donador a lo que se ha denominado trasplante haploidentico.(19)

Un número muy importante de pacientes con indicación de un trasplante hematopoyético (TPH) no cuentan con un donador familiar histocompatible por lo que se han organizado centros internacionales o nacionales constituidas en verdaderas redes internacionales que tiene como objetivo localizar donadores

sin ninguna relación familiar que por situación étnica y azarosa pudiera ser total o parcialmente histocompatible con algún paciente sin donador en cualquier lugar del mundo, el primer grupo de estas instituciones son los bancos de donador de médula ósea y más recientemente los bancos de sangre de cordón umbilical. Esta nos permite realizar trasplantes total o parcialmente idénticos de donadores no relacionados. Por ultimo cuando el mismo receptor de los progenitores hematopoyéticos es el donador, a este tipo de trasplantes se les conoce como autólogo. (19)

Desde el punto de vista de los diferentes compartimentos de los cuales se pueden obtener los progenitores hematopoyéticos, estos se pueden dividir en 3 principales fuentes: la médula ósea. El compartimiento más rico en progenitores hematopoyéticos es la medula ósea en donde se calcula que aproximadamente el 0.03% su celularidad corresponde a progenitores, su principal ventaja es que esta cantidad permite habitualmente obtener en un solo procedimiento la dosis necesaria para realizar el trasplante, su principal desventaja es que los progenitores hematopoyéticos localizados aquí habitualmente son muy primitivos poco diferenciados y el tiempo de reconstitución hematopoyética posterior a un trasplante de médula ósea es prolongada.(19)

Otro de los compartimentos de los que habitualmente se pueden obtener progenitores hematopoyéticos es la sangre periférica, sabemos que su concentración es por lo menos 100 veces menor que en la médula ósea. Sin embargo también conocemos que es posible movilizar los progenitores localizados de la médula ósea a la sangre periférica y que esto se logra sobre todo cuando los pacientes que han recibido alquilantes en un periodo previo a

la recuperación de la aplasia por la exposición a la quimioterapia, la cantidad de progenitores se incrementa de forma importante. Este hecho se basa sobre el principio de que los progenitores introyectan hacia el citoplasma una serie de receptores de membrana que los mantiene anclados y en íntima relación el estroma medular. Esto enriquece la concentración de progenitores en la sangre periférica los que pueden ser colectados por medio de aparatos de aféresis. Su principal ventaja es que los progenitores obtenidos son menos primitivos, lo que favorece una recuperación hematopoyética en menor tiempo, por otro lado el procedimiento se realiza por medio de un sistema cerrado y automatizado lo que disminuye los riesgos de contaminación por agentes infecciosos. Sin embargo su principal limitante es que en muchas ocasiones se requieren de dos o más procedimientos para obtener la dosis de progenitores hematopoyéticos necesaria, por otro lado se debe movilizar a los donadores lo que incrementa el riesgo de efectos secundarios sobre todo por el uso de factores estimulantes ó quimioterapia, ya que hasta el momento no existen estudios clínicos que evalúen de forma adecuada los riesgos de los donadores sanos que reciben factores estimulantes para la movilización y sobre todo en niños. Por último la obtención por medio de aféresis de los progenitores incrementa la contaminación por linfocitos inmunocompetentes del donador lo que se ha visto incrementa el riesgo de EICH sobre todo crónica. (19)

En un intento por incrementar la disponibilidad de donadores y reducir la morbilidad y mortalidad asociada con el Ato-TMO de donador no relacionado, múltiples grupos de investigadores clínicos alrededor del mundo han evaluado las características de la sangre del cordón umbilical (SCU) como una alternativa en la obtención de progenitores hematopoyéticos para trasplante de

células progenitoras. Estos grupos han confirmado la alta concentración de células hematopoyéticas progenitoras en sangre de cordón umbilical. (20-22).

Ventajas y Desventajas del uso de UCB de donador no relacionado para trasplante hematopoyético.

Los beneficios del uso del banco de sangre de cordón umbilical incluyen:

- 1) Disponibilidad de las unidades requeridas.
- 2) El envío de la unidad lo antes posible en el centro de trasplante del receptor.
- 3) Existe un mínimo riesgo de inconveniencia para aceptar la donación.

Algunas ventajas adicionales son:

- 1) bajo riesgo de enfermedades infecciosas transmisibles, tales como citomegalovirus y virus de Epstein-Barr,
- 2) bajo riesgo de presentar enfermedad injerto contra huésped crónico y agudo en comparación a trasplante de médula con donadores no relacionados,
- 3) Una mayor capacidad de tolerar trasplantes con HLA diferente y
- 4) Un intervalo de tiempo más corto de regeneración de la hematopoyesis posterior al trasplante (23).

Hay también importantes desventajas de la sangre de cordón umbilical. La sangre de cordón del donador recién nacido no tiene una historia médica no ha habido oportunidad de recolectar información adicional de donadores recién nacidos después de que la unidad de SCU ha sido guardada en el banco. Es posible que el recién nacido pueda en un futuro desarrollar enfermedades del sistema inmune y hematopoyético y podrían transmitir la enfermedad al receptor. El volumen limitado de los resultados de cada unidad de SCU en una dosis de células nucleadas no está claro y se sabe que los resultados son 10

veces más bajos que aquellos que utilizan células de médula ósea. Esto puede deberse tal vez a las alteraciones relacionadas como neutrofilia y plaquetopenia, las cuales se han observado en unidades de SCU comparados con los de médula ósea, aunque la médula ósea ha sido utilizada exitosamente para el trasplante por más de 10 años después de la criopreservación, el tiempo de descongelamiento de las unidades de sangre de cordón es desconocido. Hay también problemas éticos y legales considerando el tiempo del consentimiento informado del donador (23).

1.4 SELECCIÓN DEL DONADOR

En los casos en los que esta indicado la realización de un trasplante de progenitores hematopoyéticos deberá localizarse un donante que presente la misma identidad para el sistema HLA, que generalmente se trata de un hermano. En el caso de que no se disponga de éste, pueden contemplarse otras posibilidades como lo son la búsqueda de un donador no emparentado o de un donante familiar parcialmente histocompatible (ver tabla 1).

La elección del donante estará en primer lugar en relación a su disponibilidad, pero también, debe de considerarse la enfermedad de base y las condiciones del propio paciente valorándose la relación riesgo-beneficio.

Los niños pueden ser utilizados como donadores familiares, siempre con el consentimiento de los padres (24,25). A todos los potenciales donantes se les realiza una historia clínica completa y la determinación serológica de

citomegalovirus (CMV), hepatitis A y B (de ser necesario), virus herpes y virus de HIV.(26)

Definición tipos de donantes para enfermedades hematológicas malignas

- **MSD:** hermano HLA idéntico, **6/6** con estudio de dos líneas generacionales (padres y hermanos), idealmente **10/10**.
- **MD fa** donante relacionado **10/10** o **9/10** para médula ósea y sangre periférica. En el caso de sangre de cordón umbilical debe ser **6/6** o **5/6**.
- **MD SCU:** Unidad de SCU de donante no emparentado **6/6** o **5/6** (la celularidad debe ser **> o = 3 x 10⁷ CNT/kg**).
- **MMD:** Todos los donantes relacionados con compatibilidad **<9/10**. En nuestro medio es mayoritariamente el MMD haploidéntico.

Tabla No 1. Tipo de donador de acuerdo a su relación HLA con el receptor.

1.5 INDICACIONES.

De todos los niños con cáncer sólo un 10-20%(27) precisarán de algún procedimiento de trasplante de células progenitoras hematopoyéticas. La indicación de estos procedimientos se realiza valorando la enfermedad de base y el momento evolutivo de la misma, las condiciones generales del paciente, la disponibilidad de un donante en un momento apropiado para el curso de la enfermedad, realizando siempre una adecuada valoración de la relación riesgo-beneficio.

1.5.1 Leucemia Aguda Linfobástica (LAL)

La utilidad de los actuales esquemas terapéuticos permite curar más del 70% de los pacientes. No obstante, existe un grupo de pacientes de muy alto riesgo que no son candidatos de curación con la quimioterapia convencional. Los

criterios de muy alto riesgo no son uniformes para todos los autores pero los más contrastados son los siguientes:

- Pacientes que no alcanzan la remisión completa al cabo de 4 semanas del tratamiento con la quimioterapia de inducción.
- Pacientes con la presencia de blastos en sangre periférica (>1000 blastos/mm³) tras los siete primeros días de terapia a base de esteroides que además tienen inmunofenotipo T(27).
- Niños portadores de las traslocaciones t(4;11), t(9;22). - Leucemia T CD10 (-) o leucemia T con alteraciones citogenéticas de mal pronóstico. Estos pacientes, si disponen de un donante familiar HLA idéntico tienen indicación de trasplante de progenitores hematopoyéticos en la primera remisión completa (1aRC).(27)

La otra indicación completamente contrastada es la del trasplante alogénico en segunda remisión completa (La remisión que se logra después de una recaída, 2a RC) después de una recaída medular precoz (la que presentan los pacientes durante el tratamiento o hasta seis meses después de suspendido éste).(27)

Por otro lado, se consideran indicaciones opcionales los casos de recaída precoz en el sistema nervioso central (SNC) y en 2a RC después de una recaída tardía. Cuando el paciente no dispone de un donante familiar adecuado, el TMO con donante no emparentado estaría indicado en primera RC en pacientes de muy alto riesgo con traslocación t(4;11) y t(9;22) y en 2a RC tras una recaída medular temprana(27). Aunque los primeros trasplantes en esta enfermedad se realizaron en pacientes con enfermedad refractaria y en algunos se logró demostrar la efectividad de esta modalidad terapéutica, en el momento actual y salvo que se trate de protocolos de investigación (trasplante haploidéntico familiar), la evidencia de resistencia a los esquemas de quimioterapia convencionales no son indicación para realizar un trasplante en este grupo de pacientes(27).

Leucemia Linfoblástica en Primera Remisión Completa (LLA – RC-1)

Criterios para TPH alogénico en LLA-RC-1	Grupos de Trasplante			
	MSD	MD fa	MD SCU	MMD
BRP + t(9;22)	+	+	+	-
BRP + t(4;11)	+	-	-	-
MRP + M3 en MO día 15	+	+	+	-
MRP + LLA-T	+	+	+	-
MRP + LLA pro B	+	+	+	-
MRP + GB Iniciales $\geq 1000.000/\mu\text{L}$	+	+	+	-
MRP + t(9;22)	+	+	+	+
MRP + t(4;11)	+	+	+	-
NRd33	+	+	+	+
LLA lactante al diagnóstico edad < 6 meses + GB $\geq 300000+$ reordenamiento MLL	+	+	+	-
LLA lactante al diagnóstico edad < 6 meses + MRP + reordenamiento MLL	+	+	+	-

Tabla No 2.- Indicaciones de trasplante alo-TMO en pacientes pediátricos en 1aRC (27)

INDICACIONES EN LLA EN SEGUNDA Y TERCERA REMISION COMPLETA (RC-2 y RC-3)

Criterios para TPH alogénico en LLA-RC-2	Grupos de Trasplante			
	MSD	MD fa	MD SCU	MMD
Cualquier Recaída LLA con t(9;22)	+	+	+	+
Recaída muy precoz, medular o combinada antes de los 18 meses del diagnóstico (S4)	+	+	+	+
Recaída Medular Precoz o Tardía, con inmunofenotipo T, (S4)	+	+	+	+
Recaída Medular Precoz, no T, entre los 18 y 30 meses del diagnóstico, ó antes de 6 meses de terminar tratamiento (S3)	+	+	+	+
Recaída Medular o combinada, Tardía, después de 30 meses del diagnóstico, no T, con más de 1000 blastos en periferia al recaer (S2 B)	+	+	+	-
Recaída combinada, precoz, entre 18 y 30 meses del diagnóstico, no T, con más de 1000 blastos en periferia al recaer (S2 B)	+	+	+	-

Tabla No 3. Criterios para realizar aloTMO en pacientes pediátricos con LAL en 2ª RC. (27)

Criterios para TPH alogénico en LLA-RC-2	Grupos de Trasplante			MMD
	MSD	MD fa	MD SCU	
Recaída Medular Tardía, no T, con más de 10.000 blastos en periférica (S2 C)	+	+	+	-
Recaída combinada precoz y tardía, no T, con más de 10.000 blastos en periferia. (S2 C)	+	+	+	-
Recaída testicular bilateral, aislada, precoz o muy precoz antes 30 meses del diagnóstico (S2D)	+	+	+	-
Recaída aislada SNC, inmunofenotipo T, antes de 30 meses del diagnóstico (S2)	+	+	+	-

Tabla No 4. Criterios para realizar aloTMO en pacientes pediátricos con LAL en 2ª RC complementaria de la tabla No 3. (27)

1.5.2 Leucemias Agudas Mieloblásticas. (LAM)

Aunque no está totalmente aclarado cual es el mejor tratamiento postremisión, sí existe un relativo consenso de indicar el trasplante en la primera RC en todos aquellos pacientes que disponen de un donante familiar HLA idéntico. En caso de no existir un donante familiar adecuado en el momento actual esta indicado la búsqueda de un donador alternativo, ya que los resultados demuestran que cuando hay una indicación para realizar el trasplante, los resultados son superiores con un donador alternativo en comparación con la quimioterapia convencional(27)

Los pacientes en segunda RC tienen igualmente indicación de trasplante alogénico de donador relacionado o no relacionado, a continuación se especifican las indicaciones de trasplante de médula ósea en niños con LAM(27).

INDICACIONES DE TPH EN LMA LMA EN 1RC

Grupos de Trasplante	MSD	MD fa	MD SCU	MMD
M0, M1, M2 sin bastón de Auer, M4 sin inv(16), M5, M6, M7 no Down, cualquiera de ellas al diagnóstico	+	+	-	-
Todas excepto M3 y Down con >5% de blastos al día 15	+	+		
Pacientes con >10% blastos en MO después del HAM	+	+	+	+
Pacientes con aplasia post HAM >4 semanas	+	+	+	+
Leucemia secundaria	+	+	+	+

Tabla No 5. Indicaciones de alo-TMO en pacientes pediátricos con LAM en 1aRC. (27)

INDICACIONES DE TPH EN LMA LMA EN RC-2

Criterios para TPH alogénico LMA en RC-2	Grupos de Trasplante			
	MSD	MD fam	MD SCU	MMD
Primera recaída >1 año del diagnóstico inicial	+	+	-	-
Con primera recaída precoz <1 año del diagnóstico inicial ó recaída múltiple ó enfermedad refractaria	+	+	+2	+1

En pacientes, sin donante familiar, el trasplante autólogo es una tercera opción.

1: primera opción

2: segunda opción

Tabla No 6. Indicaciones de alo-TMO en pacientes pediátricos con LAM en 2aRC. (27)

1.5.3 Leucemia Mielocítica Crónica. (LMC)

En la década de los 80's la LMC era una enfermedad considerada incurable y finalmente fatal. El tratamiento a lo largo del tiempo ha incluido diversas estrategias aplicables de forma equiparable a la población adulta y pediátrica, estas incluían quimioterapia convencional (inicialmente busulfán e hidroxurea), posteriormente se desarrollaron inmunomoduladores (INF alfa) como tratamiento único o en combinación con bajas dosis de citarabina; al comparar la eficacia de INF contra hidroxurea se encontró que incrementaba la supervivencia a 5 años del 46% al 57%. A finales de los 80's un grupo de

pacientes recibieron tratamiento con trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos en la fase crónica del padecimiento, consiguiendo en la población pediátrica, supervivencia entre el 70 y 80% con donador relacionado y del 40-60% con donador no relacionado; a partir de entonces el trasplante fue considerado el tratamiento potencialmente curativo(28,29); sin embargo la falta de donadores compatibles, mortalidad del 20% principalmente por neumonitis por citomegalovirus y enfermedad injerto contra huésped así como el 17% de recurrencia postrasplante fueron las principales barreras para el tratamiento exitoso. A partir de la introducción de IM (un inhibidor específico de una tirosin quinasa) se iniciaron estudios fase III en adultos reportándose respuestas citogenéticas del 64% en pacientes que recibieron IM entre 2 y 19 meses. La alta efectividad, el bajo porcentaje de toxicidad que no compromete el índice de curación condicionó que se cuestionara su utilidad como tratamiento de primera línea en LGC de adultos y posteriormente en el paciente pediátrico . (28,29)

Sin embargo a pesar de estos adelantos, existe un 20% de los pacientes que desarrollan resistencia al uso de IM después de un periodo mayor al año de tratamiento y a pesar del incremento de las dosis (29). El único tratamiento curativo que existe para estos pacientes es el trasplante de progenitores hematopoyéticos, por lo que actualmente la tendencia de los diferentes grupos de estudio es la de trasplantar cuanto antes a aquellos pacientes con LMC con donador disponible que hallan desarrollado resistencia a la terapéutica blanco con antitirosin kinasas de primera o segunda generación (27).

INDICACIONES DE TPH EN LEUCEMIA MIELOIDE CRONICA

Criterios para TPH alogénico en LMC		Grupos de Trasplante			
		MSD	MD fa	MD SCU	MMD
LMC Fase Crónica	Antes del primer año del diagnóstico	+	+	-	-
LMC Fase Crónica	Sin respuesta Imatinib a 1 año y sin donante familiar	+	+	+	+
LMC 2ª Fase Crónica	sin donante familiar	-	-	+	+

Tabla No 7. Indicaciones de alo-TMO en pacientes pediátricos con LMC. (27)

1.6 COMPLICACIONES RELACIONADAS AL alo-TAMO

1.6.1 Infecciones

La mayor susceptibilidad de desarrollar infecciones es consecuencia de la profunda y prolongada inmunosupresión derivada del régimen de acondicionamiento utilizado en estos pacientes. Además, el desarrollo de EICH así como los fármacos utilizados en su prevención, añaden un mayor grado de inmunosupresión, lo que hace que virtualmente todos los pacientes sometidos a TPH padezcan infecciones en algún momento de su evolución.

Entre los factores predisponentes cabe destacar:

1) Pérdida de la integridad de la barrera cutáneo mucosa, como consecuencia de la mucositis y del uso sistematizado de catéteres venosos centrales, que favorece la penetración de la flora saprofita y patógena.

2) La granulocitopenia es un factor bien conocido, presentando una relación entre duración e intensidad de la neutropenia e infección.

3) La disminución del número y de la respuesta celular de los linfocitos lleva consigo un aumento en la reactivación de parásitos intracelulares (*Pneumocystis carinii*, *Toxoplasma gondii*, virus herpes, CMV).

Una deficiente inmunidad humoral condiciona una disminución en la producción de anticuerpos, lo que favorece repetidas infecciones por organismos encapsulados grampositivos, especialmente *Streptococcus pneumoniae*.

En la Tabla No 8 pueden verse los factores predisponentes y las infecciones que de ellos se derivan.

La incidencia de infecciones se ha dividido en tres etapas (Figura 3) (30,31):

1) Fase inmediata (desde el día 0 hasta el día +30) en esta fase, la neutropenia es la característica fundamental, favoreciendo una mayor incidencia de infecciones bacterianas y fúngicas. Durante esta fase además de la neutropenia, la mucositis y el uso de catéteres venosos centrales son los otros factores predisponentes. Históricamente fueron las bacterias gramnegativas las que representaron la mayor morbilidad y mortalidad durante este período, pero en el momento actual hay una mayor incidencia de infecciones por bacterias Gram positivas en relación al uso de catéteres venosos centrales (32).

2) Fase intermedia (desde el día +30 hasta el día + 100), en esta fase las infecciones están en relación con el estado de inmunodeficiencia y está condicionada con la aparición de EICH y su consiguiente tratamiento inmunosupresor. Las infecciones características de esta fase son las producidas por CMV y *Pneumocystis carinii*. La infección por CMV se desarrolla en, aproximadamente, el 70-80% de los pacientes y su manifestación más grave es la neumonía intersticial que representa el 15-20% de la mortalidad del TPH. Los factores de riesgo para desarrollarla son la edad del paciente, seropositividad del receptor previa al trasplante y desarrollo de EICH. Estudios controlados han demostrado que la mejor prevención en pacientes seronegativos, es el uso de productos sanguíneos CMV negativos (33). Algunos autores han comentado a utilizar ganciclovir como profilaxis con reducción significativa de las manifestaciones clínicas (33). No obstante, y como consecuencia de sus efectos secundarios (mielosupresión severa), parece recomendable utilizarlo exclusivamente en los pacientes de alto riesgo de desarrollar infección por CMV.

El tratamiento de elección de la neumonía intersticial por CMV es la administración de altas dosis de inmunoglobulinas con una alta titulación anti CMV y ganciclovir 5 mg/kg/12 h/iv (34,35).

3) Fase tardía, comprende desde el día + 100 en adelante. Las infecciones en este período se reducen de forma considerable y están en relación con la ausencia de recuperación de la inmunidad celular y humoral, así como del eventual desarrollo de EICH crónico y su tratamiento posterior. Las infecciones más frecuentes en este período son las producidas por bacterias encapsuladas, así como por la reactivación del virus Varicela-Zoster (33).

Factor	Gérmen
Mucositis	Enterobacterias Hongos Streptococcus mitis
Resistencia a Colonización	Clostridium difficile
Catéter Vascular	Estafilococo Coagulasa negativo Hongos
Neutropenia	Pseudomona aeruginosa Echerichia Coli Serratia marcescens Enterobacterias Kliensiella Candida sp Aspergillus Staphylococcus aureus Staphylococcus epidermidis
Linfopenia	Virus Herpes Pneumocystis carinni Toxoplasma gondii Mycobacterias Citomegalovirus
Inmunidad Humoral	Streptococcus pneumoniae
Desnutrición	Pneumocystis Carinni

Tabla 8. Factores que contribuyen al desarrollo de infecciones durante el trasplante de Progenitores Hematopoyéticos.

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12

I—Bacteria—I

I—Cándida ----- Aspergilus -----I
 ---I

I—Herpes simple ---I I-----virus Varicela zoster -----I

I-----Pneumocistis carinii-----I

I-----Citomegalovirus -----I

I-----bacterias encapsuladas -----I

I--EICH agudo-----I-----EICH crónico -----I

Profilaxis Anti-CMV Anti-VHS Descontaminación Intestinal	Profilaxis Anti-CMV Anti-VHS Descontaminación Intestinal	Sepsis Bacteriana o fúngica Infección CMV Neumonía Intersticial	Sepsis Bacteriana por neumococo Infecciones VVZ
Acondicionamiento Días -10 a 0	Días 0 a +30 Neutropenia	Día +30 a +100 EICH agudo	Día +100..... EICH cronico

Figura No 3. Etapas de riesgo para el desarrollo de procesos infecciosos durante el TPH.

1.6.2 ENFERMEDAD INJERTO CONTRA HUESPED

Fase Aguda

La enfermedad injerto contra huésped aguda es un síndrome el clinicopatológico en el que los órganos diana son la piel, el hígado y el tracto gastrointestinal.

El grado de severidad de la enfermedad, se evalúa mediante una clasificación que evalúa la afectación de cada órgano (Tabla 9) y por otro lado gradúa la afectación de los diferentes órganos (Tabla 10).

La afección cutánea suele ser la primera manifestación y puede variar desde un erupción maculo papuloso pruriginoso con una fuerte sensación de quemazón que afecta a palmas, plantas y orejas, hasta una epidermólisis ampollosa masiva. la intensidad de las lesiones histológicas de la piel puede verse en la Tabla 10.

La afección hepática es la segunda en orden de frecuencia. La forma más habitual de presentación es una ictericia colostática. Inicialmente se observa una elevación de la bilirrubina directa y de la fosfatasa alcalina y posteriormente se pueden alterar las transaminasas. La evolución a insuficiencia hepática grave con encefalopatía aunque posible es poco probable. Las lesiones histológicas más características son las alteraciones en los conductillos biliares con infiltración linfocitaria en los espacios porta (véase Tabla 10).

El diagnóstico diferencial debe de realizarse con otras entidades que producen disfunción hepática como son la enfermedad venooclusiva, hepática, hepatopatías tóxicas, siendo necesario en algunos casos recurrir a la biopsia hepática a pesar de los riesgos que ésta conlleva para el paciente. En algunos

casos la biopsia hepática puede ser realizada por vía transyugular con una menor morbilidad.

La afectación del tracto gastrointestinal puede ser en forma de náuseas y vómitos en relación con la afección gástrica pero la forma más frecuente de presentación es en forma de diarrea por afectación del intestino delgado y grueso. La diarrea es generalmente acuosa o sanguinolenta y su volumen puede alcanzar incluso varios litros al día. En los casos más severos puede producirse dolor e incluso íleo paralítico. La diarrea produce la pérdida de una gran cantidad de proteínas, produciéndose una enteropatía, perdedora de proteínas, la cual produce un descenso en los niveles plasmáticos de albúmina y de proteínas.

Algunos pacientes presentan además otras manifestaciones como son, afectación del estado general, fiebre, pérdida de peso, eosinofilia, retraso en la reconstitución inmunológica, anemia, trombocitopenia así como afectación ocular en forma de fotofobia y conjuntivitis hemorrágica.

El tratamiento incluye inicialmente metilprednisolona a dosis de 2-3 mg/Kg/día (36). En caso de obtener respuesta, deberá procederse a una retirada progresiva en el curso de 2-3 semanas. Cuando no se produce respuesta la dosis puede escalarse hasta alcanzar dosis de 20 mg/kg/día iv durante tres días, 10 mg/kg/día iv durante cuatro días y disminución gradual hasta una dosis de mantenimiento de 1 mg/kg/día (37). En los pacientes que no tienen respuesta a este tratamiento se han ensayado la administración de ATG a dosis de 10-15 mg/Kg/días alternos hasta 4-6 dosis, asociada a la administración de ciclosporina A 5 mg/kg/24 horas (38). Cuando tampoco existe respuesta se ha utilizado un anticuerpo monoclonal antireceptor de IL-2

(B-BIO; CD25) con respuestas en algunos pacientes (39). Recientemente se han publicado resultados esperanzadores en el tratamiento del EICH agudo resistente a esteroides con el inmunosupresor FK 506.

La respuesta al tratamiento se produce en un 30- -70% siendo habitualmente las formas menos graves las que mejor responden. El inicio precoz, la afectación del tracto gastrointestinal, el alto grado de disparidad donante receptor y, sobre todo, una falta de respuesta al tratamiento, son factores de reconocido mal pronóstico.

Estadio	Piel	Hígado	Intestino
I	Rahs maculopopular mayor del 24% de la superficie corporal	Bilirrubina 2-3 mg/dl	Diarrea 500-1000 ml/día
II	Rashs maculopapular mayor 25% de la superficie corporal	Bilirrubina 3-6 mg/dl	Diarrea 1000-1500 ml/día
III	Eritrodermia generalizada	Bilirrubina 6-15 mgs/dl	Diarrea \geq 1550 ml/día
IV	Descamación o bulla	Bilirrubinas >15mg/dl	Dolor o íleo

Tabla No 9. Estadios de la EICH aguda.

Grados Clínicos	Grados de Afección a los Órganos
I	Rahs cutáneo, sin afectación intestinal; hígado normal; sin afectación del estado general.
II	Rhas cutáneo ++, afectación intestinal +, o hepática +(ambas), marcada afectación del estado general.
III	Rash cutáneo +++, afectación intestina +++, o hepática +++ (ambas), marcada afectación al estado general.
IV	Similar al grado III pero con ++++ afectación organica y extremada afectación al estado en su estado clínico.

Tabla No 10. Grados Clínicos de la afección a Órganos en la EICH aguda.

Fase crónica.

La forma crónica de la EICH es un síndrome clínico patológico que afecta fundamentalmente a la piel, boca, hígado, ojos, tracto respiratorio, sistema neuromuscular y tracto gastrointestinal (40). Cuando se trata de trasplantes de hermanos HLA idénticos la incidencia es del 13% en los niños menores de 10 años y del 28% cuando los pacientes tienen una edad comprendida entre 10 y 19 años (41). En los trasplantes HLA idénticos pero con donantes no emparentados o con donadores familiares parcialmente idénticos la incidencia se eleva hasta el 42-56% no existiendo diferencias con respecto a la edad del paciente (42). Los factores pronósticos más significativos son la disparidad HLA donante/receptor y el incremento de la edad del paciente. Suele desarrollarse a partir del día +100, pero se han descrito alteraciones clínicas y lesiones histológicas en algunos pacientes mucho más precozmente. La afectación cutánea aparece en el 80% de los niños con EICH crónica, las manifestaciones iniciales pueden recordar al liquen plano. En algunos niños estas lesiones evolucionan a una progresiva fibrosis dérmica y subcutánea que conduce a un cuadro de esclerodermia generalizada. La alopecia y afectación de las uñas así como una disminución de la sudoración, son también manifestaciones frecuentes.

En la biopsia de la piel podría verse depósitos de colágeno, atrofia de la epidermis y pérdida de los apéndices dérmicos.

La afectación del hígado es rara y se manifiesta en forma de ictericia colestática, con elevación de la bilirrubina y de la fosfatasa alcalina. Para llegar a este diagnóstico en muchos casos es necesario realizar una biopsia hepática, que muestre las lesiones en los conductillos biliares y la fibrosis portal, disfagia

y dolor retroesternal son los síntomas más frecuentes de la participación esofágica y el dolor abdominal y la diarrea son los síntomas de la localización abdominal.

La presencia de alteraciones en la boca, en forma de estrías blancas con apariencia de liquen plano, así como sequedad de la boca son frecuentes pueden presentarse aislada.

Los síntomas oculares son los de una querato-conjuntivitis seca e incluyen quemazón, irritación y fotofobia. El grado de afección puede medirse mediante la prueba de Schirmer. Debe tratarse mediante la utilización de lágrimas artificiales. La afección pulmonar en forma de bronquiolitis obliterante, así como la neumonía intersticio linfoide y la Fibrosis pulmonar también han sido descritas.

La alteración de la mucosa y la submucosa de la vagina puede producir vaginitis y estenosis vaginal.

La forma de evaluar el grado de afectación es mediante una clasificación clínico patológico que puede verse en la Tabla 11 .

A los pacientes de riesgo elevado deberá realizarse una serie de pruebas de tamizaje a partir del día + 100. Entre los estudios recomendados se encuentran (43):

- 1) Examen y biopsia de la piel;
- 2) Examen de la boca y biopsia del labio;
- 3) Examen ocular y prueba de Schirmer;
- 4) Estudios de la función hepática.

El tratamiento debe de realizarse precozmente y consiste en la administración de corticoides solos o en asociación de un segundo inmunosupresor

habitualmente ciclosporina A (41). Algunos autores utilizan azatioprina o ciclofosfamida en lugar de Ciclosporina (44,45). La terapia se mantendrá hasta un mínimo de 9 meses o hasta que haya evidencia de una regresión clínico patológico completa, para lo cual es necesario realizar una biopsia cutánea y labial.

La supervivencia actual de los pacientes con EICH crónica es de alrededor del 50%(42). Entre los factores de curso desfavorable se incluyen la presentación progresiva después de una EICH aguda, las lesiones de tipo liquenoide, la ictericia colestática, la trombocitopenia persistente y, sobre todo, la escasa o nula respuesta a los 9 meses de tratamiento.

La supervivencia en los pacientes que presentan dos o más factores desfavorables es inferior al 20%, por el contrario los pacientes sin ninguno de estos, la supervivencia puede ser del 75%(44)

Grado	Piel	Hígado	Intestino
I	Degeneración de vacuolas y/o necrosis en células basales	<25% de conductillo biliares con alteraciones (degeneración o necrosis)	Dilatación de las glandulas, necrosis de las células epiteliales.
II	Igual que el estadio I, más espongiosis, disqueratosis y necrosis eosinofílica en epidermis	Anormalidades en 25%-50% de los conductos biliares	Igual que en el estadio I, además de necrosis y descamación de las glandulas
III	Igual que el estadio I, además de separación de la unión	Anormalidades en 50-75% de los conductos	Denudación focal de la

	dermoepidérmica.	biliares	mucosa.
IV	Denudación de la epidermis	Anormaldades en más del 75% de los conductos biliares	Denudación difusa de la mucosa.

Tabla No 11. Estadificación y Grados Clínicos de afección en la EICH crónica.

EICH Crónico Limitado

Uno o ambos.

1. Afectación cutánea localizada.
2. Disfunción Hepática debida a EICH crónica

EICH Crónico Extenso

- 1) Afectación cutánea generalizada o
 - 2) Afectación cutánea localizada y/o disfunción hepática debido a EICH crónico, más :
 - a) La histología hepática muestra hepatitis crónica agresiva, necrosis o cirrosis o
 - b) Afectación ocular (Test de Schirmer con menos de 5mm de humedad) o
 - c) Afectación de las glándulas salivales o de la mucosa oral demostrada por biopsia o
 - d) Afectación de algún otro órgano diana.
-

Tabla No 12. Clasificación Clínico Patológica de la Extensión del EICH Crónica.

1.6.3 Enfermedad Veno-oclusiva Hepática.

Es un cuadro que se caracteriza por la presencia de ictericia (98%), hepatomegalia dolorosa (100%), ascitis aumento del peso por retención hídrica (9.3%)(60). Su incidencia varía según las distintas series, pero en el caso del trasplante alogénico puede llegar a presentarse del 25-50% siendo mortal en un 30% de los pacientes(46). En la patogenia está implicado el daño endotelial producido por el tratamiento de acondicionamiento, y la liberación de factor de necrosis tumoral alfa (TNF alfa) que determina una coagulación intravascular localizada, produciendo micro trombos con obstrucción de las vénulas y sinusoides hepáticos. Los factores de riesgo más asociados son la existencia de una hepatopatía previa y la intensidad de la terapia de acondicionamiento, algunos autores incluyen también el tipo de trasplante (TMO no relacionado o parcialmente idéntico), así como la administración de algunos fármacos como aciclovir, anfotericina B y vancomicina (47).

La lesión histológica consiste en una obstrucción de las venas centrolobulillares del espacio porta consecuencia del engrosamiento subendotelial (que contiene detritus y material fibrilar) con dilatación sinusoidal y con necrosis hepática.

Aunque el diagnóstico de la enfermedad venooclusiva Hepática (EVOH) es histológico, la dificultad en realizar una biopsia a estos pacientes, ha llevado a establecer una serie de criterios clínicos que tienen una adecuada correlación con el diagnóstico histológico (46). Se considera criterio de EVOH cuando un paciente presenta al menos dos de los siguientes criterios: 1) ictericia; 2) hepatomegalia dolorosa 3) aumento de peso por retención hídrica superior al 5%. Estos criterios deberán aparecer antes del día +30.

El tratamiento incluye un cuidadoso balance de líquidos y electrolitos, consiguiendo un balance negativo, manteniendo una buena perfusión hepática y renal mediante la administración de albúmina y dopamina a dosis bajas. No existe evidencia contrastada de que la administración de prostaglandinas (42), factor activador del plasminógeno tisular recombinante (48) y de bloqueantes del factor de necrosis tumoral alfa (pentofilina) se correlacione con un beneficio terapéutico.

Algunos grupos prefieren disminuir el riesgo del desarrollo de EVOH administrando de manera profiláctica heparina en infusión continua monitorizando al paciente con tiempos de coagulación.

Leve:

Si no hay efectos adversos por la enfermedad hepática, no requieren tratamiento diurético por excesiva retención hídrica y tienen completa resolución de los signos, síntomas y normalización de las alteraciones de laboratorio, se presenta en el 12% de los pacientes trasplantados (69)

Moderada:

Si el paciente tiene algún efecto adverso por la enfermedad hepática, requiere restricción de sodio y diuréticos, o analgésicos para aliviar el dolor por la hepatomegalia, y eventualmente se observa normalización de las alteraciones por el daño hepático, se presenta en el 26% de los trasplantados

Grave:

Cuando hay efectos adversos por el daño hepático, las alteraciones a la exploración física o de laboratorio no resuelven antes del día 100 o el paciente muere. Se presenta en el 15% de los trasplantados y la mortalidad es cercana al 100% (69). El realizar una biopsia hepática transvenosa ayuda a realizar un diagnóstico correcto, especialmente en aquellos casos dudosos.

Tabla No 13 Clasificación de la EVO.

Mc Donald y colaboradores encontraron en un estudio de regresión logística los siguientes factores de riesgo: (49)

FACTORES DE RIESGO	RIESGO RELATIVO (95% IC)
Elevación sérica AST pretrasplante	4.6 (2.2 a 9.8)
Tratamiento con aciclovir pretrasplante	4.8 (1.2 a 20.1)
Vancomicina durante el tratamiento de citoreducción	2.9 (1.4 a 6)
Tratamiento de citoreducción con ciclofosfamida mas radiación corporal total > 12 Gy, o busulfan mas ciclofosfamida, o BCNU, ciclofosfamida y etopósido	2.8 (1.2 a 6.5)
Donador no compatible o no relacionado	2.4 (1.1 a 4.9)
Radiación abdominal previa	2.2 (1.0 a 4.9)

1.6.4 Mucositis y Toxicidad gastrointestinal.

La mucositis se presenta principalmente en la región orofaríngea fundamentalmente, pero también el involucro del esófago y del estomago son muy frecuentes en los niños sometidos a TPH. Su comienzo es precoz, apareciendo, sobre todo, en las dos primeras semanas postrasplante. Clínicamente se caracteriza por la presencia de edema, úlceras, dolor y disfagia producido por la acción de la irradiación corporal total y la quimioterapia de acondicionamiento (VP16, ciclofosfamida y citarabina) así como por el uso del metrotexato incluido en la profilaxis de la EICH. (19)

La mucositis debe ser considerada como un factor predisponente de bacteriemia. El tratamiento es sintomático incluyendo una adecuada higiene bucal y, sobre todo, un correcto tratamiento del dolor. En los casos más leves se utilizarán enjuagues con anestésicos locales y en los casos más severos se administrará morfina. En los niños más pequeños mediante una perfusión intravenosa y a partir de los 5-6 años mediante bombas de PCA (analgesia programada por el paciente).

La toxicidad del tubo gastrointestinal suele ser muy variada y depende principalmente del momento en el que se presenta, en los primeros 25 días esta puede estar asociada a los esquemas de preparación y al cuadro de mielosupresión secundaria. La presencia de dolor abdominal, asociada a la presencia de neutropenia grado IV son suficientes para establecer el diagnóstico de colitis neutropénica, lo que incrementa el riesgo de translocaciones bacterianas y sepsis secundaria. El manejo del dolor así como el drenaje del contenido gastrointestinal es tan importante como la cobertura con antibióticos de amplio espectro que cubran tanto gérmenes Gram (-) como anaerobios. A partir del día +25 en adelante el riesgo del desarrollo de EICH aguda es inminente por lo que hay que considerar esta posibilidad, en la etapa tardía a partir del día 100 el tubo digestivo puede ser el blanco de infecciones por agentes intracelulares como CMV, presentando un cuadro caracterizado por evacuaciones diarreicas muco-sanguinolentas de difícil control debido al daño citopático del virus.(19)

Toxicidad cardíaca

La administración de ciclofosfamida en el régimen de acondicionamiento, así como el uso de ICT se ha correlacionado con el desarrollo de una cardiopatía fatal en algunos pacientes(50) Para tratar de prevenir esta complicación existe un relativo consenso en contraindicar el uso de alquilantes en los pacientes que tienen una fracción de eyección del ventrículo izquierdo inferior al 50%(19).

Cistitis hemorrágica

La administración de ciclofosfamida a dosis altas es la principal responsable de la aparición de esta complicación, aunque también otras drogas como busulfan y el VP16 también pueden ser urotóxicas.

La profilaxis mediante una adecuada hiperhidratación y la administración de 6-mercaptopurina (Mesna) o irrigaciones vesicales ha determinado una escasa incidencia de esta complicación (19).

En los casos en los que se presente aun y a pesar de una correcta profilaxis, deberán ser tratados con hiperhidratación, diuréticos y administración de analgésicos y espasmódicos para aliviar el dolor. Se indicarán transfusiones de concentrados plaquetarios para mantener tinas plaquetas por encima de $30 \times 10^9/L$. Cuando a pesar de estas medidas, la hematuria continúe y se produzcan coágulos en la orina, se realizará un sondeo vesical realizando frecuentes lavados.

1.7 COSTO EFECTIVIDAD:

Debido a las complicaciones hematológicas y no hematológicas del régimen de acondicionamiento, y a la enfermedad de injerto contra huésped, la toxicidad del trasplante es mayor que la de la quimioterapia, y puede suponerse un costo mayor que el de la quimioterapia ya que se requieren hospitalizaciones más prolongadas, múltiples agentes para profilaxis de infecciones, y múltiples transfusiones, con el objetivo de comparar costos se han realizado varios estudios. (50,51).

Welch y Larson, realizaron un estudio de costo efectividad del TMO en pacientes con LAM. La efectividad se midió como el número de años que el paciente vive después de la inducción, y el costo efectividad, se expresa por año adicional de vida, los resultados fueron extrapolados a 5 años, asumiendo que todos los pacientes que sobreviven por 5 años están curados, encontraron una supervivencia a 5 años de 26% en el grupo de quimioterapia y de 59% en

el de trasplante (p.05) Los grupos de trasplante y quimioterapia tuvieron un consumo similar de recursos (días de hospitalización, exámenes de laboratorio, productos sanguíneos, procedimientos radiólogos y quirúrgicos) en un periodo de 5 años, excepto por el uso 10 veces mayor de la unidad de cuidados intensivos en el grupo de pacientes trasplantados ($p < .001$) El costo total estimado en un periodo de 5 años fue de 193,000 dólares por paciente trasplantado y 136,000 dólares por paciente tratado con quimioterapia (p 0.02). A 5 años el costo por año de vida salvado fue de 62,500 dólares para el grupo de trasplante contra 64,000 dólares para el grupo de quimioterapia. Debido a que en pacientes jóvenes se pueden salvar más años de vida el costo-efectividad puede ser aun mayor (50)

De igual manera Dufoir y colaboradores, (51) realizaron un estudio retrospectivo para analizar el costo del autotrasplante, alotrasplante y la quimioterapia, y el costo efectividad en pacientes con leucemia aguda mieloblástica. Examinaron con detalle todos los recursos utilizados por cada paciente, evaluando 7 categorías básicas: Gastos de farmacia (medicamentos, y material desechable), productos sanguíneos, tratamiento médico técnico (pruebas de laboratorio, procedimientos radiológicos y quirúrgicos), gastos del personal médico y paramédico, alojamiento (alimentos, blancos), compensación por cuartos con flujo laminar y por hospitalización del donador (en los alogénicos)

La esperanza de supervivencia a 5 años fue de 69% para alotrasplante, 60% para autotrasplante y 41% para quimioterapia, y el riesgo acumulado de

recaída fue de 12% para alotrasplante, 42% para autotrasplante y 66% para quimioterapia.

Costo del procedimiento (sin recaída)

El costo promedio fue de 72,396 dólares para el alotrasplante, y de 72, 261 dólares para el autotrasplante y de 23,726 dólares para el grupo de quimioterapia que fue significativamente menor que para auto o alotrasplante (p.00001)

Costo de la recaída

El tratamiento de una recaída incrementa el costo en el tratamiento en forma significativa. El costo calculado después de una recaída es de 49,024 dólares para cualquiera de los 3 grupos. Cuando un paciente logra una 2ª RCC se planea un autotrasplante aunque no siempre es posible.

Costo total

Incluye el costo del tratamiento de recaída de acuerdo con la probabilidad de que ocurra en un periodo de 5 años, así el costo total fue de 78,144 dólares para el alotrasplante, 92 986 dólares para el autotrasplante, y de 56,091 dólares para la quimioterapia.

Costo efectividad

La duración estimada de la supervivencia a 5 años fue de 2.84 para los de quimioterapia, 3.58 para los de trasplante autólogo y 3.78 para el trasplante

alogénico, así a 5 años el costo promedio por año de vida salvado fue de 19 990 dólares para el grupo de quimioterapia, 26,263 dólares para el autotrasplante, y de 20,645 dólares para el alotrasplante. No hubo diferencia significativa en costo efectividad entre el alotrasplante y autotrasplante ($p>0.05$), ni entre alotrasplante y quimioterapia ($p>0.05$). La diferencia entre quimioterapia y autotrasplante fue estadísticamente significativa a favor de la quimioterapia ($p< 0.02$) (51). En este estudio los autores mostraron que el TMO alogénico tiene un costo-efectividad similar a la quimioterapia.

Es probable que en el futuro la quimioterapia se haga más intensiva y tenga un costo mayor, lo que puede contribuir a disminuir la diferencia de costos entre trasplante y quimioterapia.

Se pudo confirmar que el emplear áreas de flujo laminar, y el área de cuidado de protección incrementa significativamente el costo, debido a que el beneficio de utilizar cuartos con flujo laminar aun no esta bien determinado, el costo del trasplante puede disminuir al tratarlos en unidades de cuidado convencional.

El riesgo de recaída es alrededor de 5 veces mayor en el grupo de quimioterapia en comparación con el alotrasplante (66 contra 12%), y el costo promedio del tratamiento de recaída fue muy alto (2 veces el costo promedio del tratamiento con quimioterapia antes de la recaída). No hubo diferencia significativa entre el costo total del alotrasplante y autotrasplante, pero el autotrasplante da resultados clínicos inferiores y su costo marginal es mayor que el del alotrasplante. (51)

En estos estudios se concluye que en la actualidad la mejor opción terapéutica y económica para pacientes con LAM en primera remisión es el TMO alogénico. (50,51)

2.0 JUSTIFICACION

El alo-TMO es actualmente aceptado mundialmente como modalidad de tratamiento estándar para la curación y corrección de diferentes desordenes de la hematopoyesis y del sistema linfóide tanto adquiridas como congénitas, en muchas de estas entidades representa la única alternativa real de curación y para otras representa la posibilidad de abatir la presencia de clones resistentes al tratamiento convencional, por otro lado el desarrollo de cada vez más y mejores técnicas de biología molecular, permiten una selección más racional de los donadores lo que disminuye la posibilidad del desarrollo de enfermedad de injerto-vs-huésped y de la morbi-mortalidad asociada a esta entidad, el desarrollo de una mejor terapia de soporte y de quimioterapéuticos antivirales han permitido actualmente que esta opción terapéutica sea más segura y permita a los pacientes sometidos a este tipo de trasplante no solo la curación de su padecimiento sino a la vez la preservación de una adecuada calidad de vida.

En México el grupo de leucemias son la causa más común de cáncer en la infancia (52), a pesar de que las estrategias actuales de tratamiento han logrado que la supervivencia libre de evento (SLE) se hallan incrementado hasta en un 80% para el caso de la LAL y del 65% para las LAM y el uso de las anti tirosin quinasa han modificado la expectativa de vida de los pacientes con LGChasta en un 80%, se calcula que un 20% de los niños con algún tipo de leucemia presentan características clínicas y biológicas desde su diagnóstico o durante su tratamiento que le infieren una expectativa de curación menor al 25% con el uso de terapia convencional(27) por este motivo es indispensable conocer si el alo-TMO mejora las expectativas de curación para este grupo de pacientes con leucemias de alto riesgo.

3.0 OBJETIVOS

3.1 Objetivo General

Demostrar la eficacia y la seguridad del Trasplante alogénico de médula ósea en el tratamiento de las hematopatías malignas de alto riesgo.

3.2 Objetivos Específicos.

1. Determinar la eficacia y toxicidad de los diferentes regímenes preparativos en los pacientes sometidos a trasplante alogénico de médula ósea.
2. Establecer la seguridad y eficacia de la profilaxis de la enfermedad injerto-vs-huesped utilizada en este estudio

4.0 HIPOTESIS

1. Los niños sometidos a trasplante alogénico de médula ósea con leucemias de la infancia de alto riesgo presentaran un periodo libre de enfermedad mayor al 25% en un periodo de seguimiento de 2 años
2. El porcentaje de complicaciones asociadas a la realización del trasplante de médula ósea y sus procedimientos relacionados en niños mexicanos es menor al 45%.
3. La mortalidad asociada al trasplante es menor al 30%.

5.0 DISEÑO DEL ESTUDIO

Ensayo clínico abierto, Fase II.

6.0 MATERIAL Y METODO

Se realizó un ensayo clínico, fase II, en donde se incluyeron niños de 0 a 18 años de edad con hemopatías malignas que tuvieran una expectativa de

supervivencia libre de enfermedad menor al 25% con terapia convencional al momento del diagnóstico, o niños con hemopatías malignas después de la primera recaída si ésta sucedía durante el tratamiento o en los primeros 12 meses después del cese electivo de la quimioterapia. Todos los pacientes recibieron terapia convencional con quimioterapia, de acuerdo a los protocolos de primera o de segunda línea propios para cada neoplasia y establecidos por el servicio de oncología del INP (ver anexo No 1), se excluyeron a todos los niños con evidencia de enfermedad activa en médula ósea.

Todos los pacientes incluidos en el estudio fueron evaluados por aparatos y sistemas antes de la administración del esquema mieloablativo y del trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos para descartar disfunción orgánica grave que por sí sola pusiera en riesgo su vida. (Anexo 2). En todos los casos se evaluó la toxicidad relacionada al esquema de preparación con la escala de evaluación de la OMS para evaluar toxicidad secundaria a la aplicación de quimioterapia (19) (ver anexo 3)

En todos los casos se realizó búsqueda de donador familiar, determinando los antígenos de histocompatibilidad mayor clase I y II por medio de reacción en cadena de polimerasa (PCR) SSOP. (53-56) (ver anexo No 4)

En los casos en los que no existió donador HLA compatible en la familia, se solicitó búsqueda de donador no relacionado en el Banco de Células Progenitoras del Centro Nacional de la Transfusión Sanguínea. En el caso de donadores familiares relacionados se evaluó por aparatos y sistemas y se realizó panel viral para descartar procesos infecciosos activos.

6.1 Obtención Progenitores Hematopoyéticos.

Los progenitores hematopoyéticos se obtuvieron de médula ósea en quirófano bajo anestesia general a través de múltiples punciones en ambas crestas ilíacas posterosuperiores y de sangre periférica a través de aféresis con un equipo Baxter CS300 por medio de una vía central de doble lumen, previa movilización con factor estimulante de colonias granulocíticas a una dosis de 10 mcg./kg/día, durante los 5 días previos al inicio de la cosecha. En ambos

casos se realizó la cosecha de los progenitores hasta obtener una dosis de 3.5 a 4.5×10^6 células mononucleares por kilogramo de peso del paciente. Por medio de cartometría de flujo se estableció la dosis de CD34 para garantizar el injerto en un rango de 3×10^6 a 5×10^6 células CD34+/Kg. (9).

Las alteraciones hemodinámicas secundarias a la aféresis que pueden producirse en niños menores de 25 Kg de peso, se evitaron con la “purga” de la línea extracorpórea con paquete globular heterólogo radiado y desleucocitado (57).

Las células progenitoras de cordón umbilical de donador no relacionado fueron obtenidas y proporcionados por el Banco de Cordon Umbilical del Centro Nacional de la Transfusión Sanguinea, certificado por Net Cord, la dosis promedio de CD 34 requerida fue de 1×10^5 x Kg de peso del receptor.

Se evaluó la viabilidad celular posterior a la descongelación con azul de tripano y por citometría de flujo, midiendo la dosis de células CD34(+). (9,57)

6.2 Esquema de Mieloablación.

Los niños iniciaron un esquema de hidratación a 3000 ml/m²/ día del día -10 al día 0. Recibieron el esquema de mieloablación que consistió en Busulfan a 16mgs/m²/ vía oral, dividido en 4 días del día -9 al -6, Ciclofosfamida a 120mgs/Kg./IV, dividido en 2 días, los días -5 y -4. En el caso exclusivo de los pacientes con diagnóstico de Leucemia Aguda Linfoblástica se agregó en el día -3 Etoposido a una dosis de 1200 Mg./m²/IV en infusión de 24 hrs, los días -2 y -1 los pacientes recibieron solo hidratación.

6.3 Infusión de los Progenitores Hematopoyéticos.

La infusión se realizó el día 0 a través de una línea central en un tiempo promedio de 10 minutos, todos los pacientes recibieron premedicación con furosemide a 1mg/Kg/dosis única, ondansetron a 5 Mg./m²/dosis y metilprednisolona 2 Mg./m²/dosis, durante la infusión se monitorearon los signos vitales y se vigiló la uresis en las siguientes 24 hrs. En el caso de las unidades de cordón umbilical la descongelación se realizó en el laboratorio del

Banco de Sangre, las bolsas de las unidades descongeladas se mantuvieron a 8° C trasladándose inmediatamente a la unidad clínica de trasplante, en donde se infundieron con un sistema cerrado,

6.4 Terapia Profiláctica y Soporte Hematopoyético.

Todos los niños recibieron un esquema profiláctico a base de anfotericina de dispersión coloidal a una dosis de 0.5mg/Kg./día, Aciclovir 10mgs/Kg./dosis y gammaglobulina a 500 Mg./Kg./semanal, el cual se inició cuando la cuenta de neutrofilos disminuyó a 500 cel/ μ l y se mantuvo hasta el día +60. Todos los niños fueron egresados cuando se alcanzó una cuenta de neutrofilos mayor a 1000 cel/ml, cambiando la vía de administración a la vía oral e intercambiando el uso de anfotericina por fluconazol en vía oral, completando los 60 días. Una vez que los niños recuperaron más de 1000 neutrofilos totales/ μ l, se inició profilaxis con TMP/SMZ a 10 Mg/Kg./día, 3 veces por semana.

En todos los casos los pacientes recibieron factor estimulante de colonias granulocíticas a una dosis de 10 mcg/kg/dosis c/24 hrs por vía endovenosa a partir del día +3 hasta que el paciente recuperó más de 1000 neutrofilos/ml.

Los niños recibieron paquete globular a 10 ml/Kg. de manera profiláctica si la hemoglobina disminuyó a menos de 8 gr/dl y concentrado plaquetario si las plaquetas se encontraban por debajo de 10 000 Pls. / μ l o existía evidencia clínica de hemorragia.

La profilaxis de enfermedad injerto contra huésped se muestra a continuación.

6.5 Profilaxis de Enfermedad Injerto VS Huésped. (58)

Día	Ciclosporina	Metotrexate.
-2	5.0 mgs Kg IV	
+1		15 mgs m2 IV
+3		10 mgs m2 IV
+4	3.0 mgs Kg IV	
+6		10 mgs m2 IV
+7		
+11		10mgs m2 IV
+15	3.75 mgs Kg IV	SUSPENDER.
+29		
+36	5.0 mgs Kg VO	
+43		

+57	
+84	4.0 mgs Kg VO
+98	3.0 mgs Kg VO
+120	2.0 mgs Kg VO
+180	SUSPENDER

7.0 CONSIDERACIONES ÉTICAS

- El presente estudio esta fundado y basado en los contenidos de los artículos 6o,9o,10o,11o,12o,13o,14o,15o,16o,17o,21,24,25,26,27,29, y demás relativos y aplicables del registro de la Ley General de Salud en materia del control sanitario de la disposición de órganos, tejidos y cadáveres de seres humanos, en antecedente a lo anterior se presenta la siguiente carta de consentimiento informado que fue leída, llenada y autorizada por el padre o el tutor legalmente reconocido del menor, sometido a esta modalidad de tratamiento. (Ver anexo No 5)
- Los pacientes sometidos a esta modalidad terapéutica, así como sus padres o tutores recibieron asesoría y apoyo psicológico antes durante y después del trasplante ya que este tratamiento se lleva a cabo en aislamiento prolongado lo que condiciona un estado de ánimo particular en el paciente.
- El departamento de Trabajo Social se encargó de mantener una comunicación estrecha antes, durante y posterior al trasplante para evaluar las condiciones sociales del paciente y modificar las condiciones que serán inconvenientes en el ambiente del paciente sometido a alo-TMO.
- Se mantuvo un constante puente informativo entre el paciente y el equipo médico y de apoyo.
- Por otra parte se informo de la misma manera de los riesgos y efectos al donador de CPH (Padres o Tutores legalmente reconocidos en caso de menores de edad). (Ver anexo No 6)

8.0 Evaluación de los Resultados.

Se consideró injerto del trasplante cuando los niños recuperaron más de 500 neutrófilos totales/ μ l, y reticulocitos mayores al 2%, se realizó quimerismo por medio de secuenciación de DNA con VNTR,s cuando la cuenta de leucocitos en sangre periférica era mayor de 1000 cel/ μ l. (Ver Figura No 4)

Los datos fueron recolectados en un formato especialmente diseñado para el protocolo (ver anexo No 7), se analizaron los datos epidemiológicos por medio de medidas de tendencia central y de dispersión. Se evaluó la supervivencia de los pacientes al día +100 posterior al trasplante y a los 36 meses posterior al mismo con curvas de Kaplan-Meier. La toxicidad fue evaluada por aparatos y sistemas y clasificada de acuerdo a los criterios de la OMS, se evaluaron frecuencias y promedios para conocer el comportamiento de la toxicidad. Se comparó la diferencia en el día del injerto entre los pacientes trasplantados con médula ósea , sangre periférica y sangre de cordón umbilical con prueba de T de student. Con el objeto de evaluar el impacto de posibles factores capaces de modificar la evolución del paciente se efectuó análisis de riesgos proporcionales de Cox, considerando un valor de p significativo para cada análisis < 0.05 .

9.0 RESULTADOS.

Se incluyeron un total de 24 pacientes, 20 pacientes del género masculino (83.3%) y 4 del género femenino (17.7%), con un rango de edad, de 27 meses a 196 meses, y una mediana de 52 meses de edad. El diagnóstico más frecuente fue Leucemia aguda linfoblástica(LAL) en 9 pacientes(37.5%), Leucemia aguda Mieloblástica (LAM) en 8 casos (33.3%) y 7 (29.2%) de Leucemia Granulocítica Crónica(LGC).(ver tabla 1). De los pacientes con LAM 3 casos (3.33%) se encontraban en primera remisión, 4 casos (44.4%) en segunda remisión y 2 casos (22.2%) en 3ª remisión completa. 5 (55.5%) pacientes con M2, 3 casos con M1 (33.3%) y un caso con M3 (11.1%)

De los 8 pacientes con LAL, el 100% fueron de inmunofenotipo B, 6(75%) de los niños en segunda remisión después de una recaída temprana y en 2 casos (25%) después de la primera remisión por presentar t(9;22) en un caso asociada a carga leucocitaria de más de 100 000 leucocitos/ml al diagnóstico.

En el caso de los pacientes con LGC los 7 casos (100%), se encontraban en fase crónica de la enfermedad.

Se realizaron 25 trasplantes en 24 pacientes, en un paciente con LAL y t (9;22) se realizó un segundo trasplante después de 3 años del primero. Se utilizó médula ósea como fuente de progenitores hematopoyéticos en 9 pacientes (36%) y sangre periférica en 12 (48%), en promedio se requirieron de 2 aféresis para obtener la dosis de mononucleares adecuada con un rango de 1 a 3 aféresis; en 5 casos se utilizaron unidades de cordón umbilical (20%)

La cantidad promedio de células mononucleares obtenidas fue de 3.8×10^8 x Kg. de peso del receptor con un rango de 3.5 a 12.3×10^8 . La cantidad de células CD34(+) obtenidas en promedio fue de 4.2×10^6 CD34(+)/Kg. de peso del paciente. En el caso de las unidades de sangre de cordón umbilical en promedio las unidades contenían una concentración de mononucleares de 6×10^8 y de CD 34 de 1.1×10^5 por Kg. de peso del receptor.

En 2 (8%) casos no hubo evidencia de injerto El tiempo aproximado de injerto fue de 22 días; para los pacientes trasplantados con médula ósea fue de 24 días, mientras que para los pacientes trasplantados con sangre periférica fue de 14 días y para los pacientes trasplantados con unidades de cordón umbilical de 17 días con una diferencia estadísticamente significativa entre el tiempo de implante entre el grupo de médula ósea y el de sangre periférica ($p=0.0465$), sin diferencia entre la sangre periférica y el cordón umbilical.

La supervivencia global a los 100 días fue del 79 %, la supervivencia global a 48 meses con un rango de seguimiento de 5 meses a 96 meses fue del 46% (figura 5), la supervivencia libre de evento en el mismo periodo de seguimiento es del 41% (figura 6), la mortalidad asociada al protocolo de quimioterapia mieloablativa fue del 20%(n=5), en todos los casos por choque séptico

secundario a infección esto debido a que este estudio solo abarca el periodo inicial del programa de trasplante del INP. Cuatro pacientes (16.6%) presentaron recaída y progresión de la enfermedad después del trasplante.

La toxicidad más frecuente fue la hematológica, los 24 pacientes (100%) presentaron toxicidad grado IV de acuerdo a los criterios de la OMS, en promedio la toxicidad grado IV se presentó en el día +3, con un rango desde el día -3 al día +5. En promedio los pacientes requirieron de 5.8 transfusiones con paquete globular con un rango de 2 a 19 y una mediana de 4, Se infundieron en promedio 11.6 transfusiones de concentrados plaquetarios por paciente con un rango de 7 a 34 y una mediana de 16. Se administró factor estimulante de colonias granulocíticas en un promedio de 19 días con un rango de 11 a 32 días y una mediana de 24.

La toxicidad gastrointestinal fue la segunda causa, 12 pacientes presentaron mucositis (50%), 2 de los 12 grado IV (16.7%), 4 pacientes (33.3%) grado III y 6 pacientes grado II (50%). La colitis neutropénica se presentó en 11 pacientes (45.8%), el 100% de estos pacientes requirieron de soporte nutricional con alimentación parenteral.

La toxicidad infecciosa se presentó en 16(66.6%) pacientes, en 4 de los 16 pacientes(25%) la toxicidad fue grado IV, con sepsis grave, 3 pacientes (18.7%) con toxicidad grado III y 2 pacientes con toxicidad grado II (8.3%), 2 paciente más presentaron toxicidad grado I (8.3%). Los gérmenes aislados fueron enteterobacterias en el 43.7%(n=7), Staphilococo épidermidis en el 18.75% (n=3) y Candida albicans en el 18.75%(n=3), en 2 (12.5%) pacientes se aisló en el estudio postmortem Aspergillus sp.

La infección por CMV se identificó en un paciente el cual falleció 6 meses después del trasplante por complicaciones gastrointestinales asociadas.

La enfermedad de injerto contra huésped se presentó en 6 pacientes (25%), el diagnóstico se estableció en 5 casos por biopsia en la piel y en un caso por biopsia del colón, de los 6 caso, 5 casos se presentaron en trasplante de donador relacionado y un solo caso en trasplante de donador no relacionado, 5 casos (83.3%) fueron grado I o II y solo un caso (16.6%) se presentó grado IV, la mortalidad asociada a la EICH aguda fue del 16.6%. No se encontró

diferencia estadística al comparar la frecuencia de enfermedad injerto contra huésped aguda de acuerdo al tipo de progenitores utilizada, en este estudio no se comentan los casos de enfermedad injerto contra huésped crónica, por que algunos casos aún están siendo evaluados.

Se presento toxicidad hepática en 4 pacientes (16.6%), en los 4 pacientes fue grado II, determinada solo por laboratorio sin manifestaciones clínicas, no hubo casos de enfermedad veno-oclusiva hepática.

Al termino del presente estudio fallecieron 13 pacientes, de los cuales 5 fallecieron antes de los primeros 100 días del trasplante como consecuencia de la toxicidad, principalmente asociados a la mielotoxicidad grado IV y procesos infecciosos múltiples, principalmente por gérmenes gram negativos y sobre infectados en dos casos por hongos (*Aspergillus*), los cuales no fueron diagnosticados en vida los procesos fúngicos, si no que fueron diagnosticados en el estudio de autopsia. De los 8 pacientes que fallecieron después de los 100 días, uno falleció por sangrado masivo del tubo digestivo bajo secundario al daño enteropatico causado por una infección por CMV diagnosticada por biopsia. Un pacientes falleció como consecuencia de enfermedad injerto vs huésped aguda, el paciente fue trasplantado de un donador HLA relacionado, su hermano, sin embargo en el día 110 presento datos de enfermedad injerto contra huésped hepático con incremento progresivo de las bilirrubinas, desarrollando hiperamonemia y falla hepática fulminante. Cuatro pacientes con LAL todos ellos presentaron recaída y progresión de la enfermedad a pesar del intento de lograr reinducción a la remisión en 3 casos. En 2 casos los pacientes fallecieron como consecuencia a la falla de injerto, esto estos dos pacientes, ambas trasplantados con sangre de cordón umbilical, tuvieron recuperación autóloga posterior al trasplante, por lo que continuaron con tratamiento a base de quimioterapia y presentaron recaída medular y fallecieron como consecuencia de la progresión de su enfermedad-

De los 13 pacientes que fallecieron en 4 casos se realizo la autopsia, en dos casos en pacientes con LAL y en dos casos en pacientes con LAM (ver tabla 15), en todos los casos se trato de pacientes que fallecieron como

consecuencia a la aplasia medular secundaria al uso del esquema de mielosupresión, en 3 casos no se encontró evidencia de hematopoyesis en los órganos examinados (médula ósea, bazo y ganglios). En todos los casos había depleción linfocítica generalizada, la causa de la muerte en los 4 casos fue por infección, en dos casos como ya se mencionó el agente predominante fue micótico (aspergilosis masiva) la cual no fue detectada en vida.

Entre los factores que influyeron en la supervivencia global del grupo en estudio destacan: El tipo de leucemia fue el más importante ya que la supervivencia global para el grupo de pacientes leucemia aguda linfoblástica fue del 22%, en comparación con el grupo de pacientes con LAM que fue del 62% y con los pacientes con LGC en donde la supervivencia global fue del 75% con una $p= 0.0562$. (Figura 7)

El segundo factor que influyó fue la toxicidad infecciosa grado IV, ya que la supervivencia de este grupo al día 100 fue del 0% en comparación con la supervivencia al 100% para el resto de los grupos.

La sinergia entre la mielotoxicidad severa temprana y la toxicidad infecciosa grado IV se significaron el pronóstico más desfavorable, ya que los 4 pacientes que fallecieron presentaron una aplasia medular temprana y toxicidad infecciosa grado IV.

10.0 DISCUSIÓN.

La presente serie refleja de forma preliminar los resultados de los trasplantes realizados en nuestra institución en pacientes con hematopatías malignas de alto riesgo tratadas con trasplante alogénico de médula ósea en el periodo inicial del programa de trasplante nuestro Instituto, es importante contextualizar al lector tomando en cuenta que los pacientes incluidos en este estudio representan un verdadero reto para cualquier grupo que se dedique al tratamiento de estas entidades en la edad pediátrica, el primer criterio de selección fue elegir pacientes con un pronóstico desfavorable, por ejemplo los pacientes con leucemia aguda mieloblástica en la experiencia institucional presentan una supervivencia global alrededor del 45(52) mientras que las

leucemias granulocíticas crónicas contaban con solo tratamiento paliativo hasta el inicio de este protocolo dentro de nuestra institución, por lo que lograr expectativas de supervivencia mayores al 60% en el primero de los casos (LAM) y mayores al 70% en el segundo de los casos representa evidencia suficientemente clara para considerar actualmente al alo-TMO como una estrategia de tratamiento estándar para estas patologías como esta demostrado en otras series internacionales.(52)

10.1 Leucemia Aguda Mieloblástica

Los resultados parecen indicar que el trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos es la mejor terapéutica para la consolidación después de haber alcanzado la primera remisión en los pacientes con LAM sin embargo existe mucha controversia sobre la utilidad del trasplante posterior a la primera remisión, múltiples intentos se han realizado por contestar esta pregunta, en 1993 la Asociación Italiana de Hematología-Oncológica Pediátrica reportaron la supervivencia que obtuvieron en una serie de 161 pacientes en los que se realizó trasplante alogénico de MO en pacientes con LAM con una supervivencia global del 58% en comparación con el 21% con quimioterapia convencional, de la misma forma en 1996 El Grupo de Oncología Pediátrica (POG) en su protocolo 8821 reporto una supervivencia del 52% en los pacientes trasplantados en comparación con el 38% de supervivencia en los pacientes tratados con quimioterapia convencional(59), en ese mismo año el Children Cancer Group reportó una supervivencia del 70% en los pacientes con LAM con trasplante alogénico en comparación con el 40% de supervivencia de los pacientes tratados únicamente con quimioterapia(60), La Sociedad del Estudio para la Leucemia Aguda Mieloide reporto una supervivencia del 72% para los pacientes trasplantados sin tener grupo tratado solo con quimioterapia(61).

10.2 Leucemia Mielocítica Crónica

La LMC Filadelfia positiva (Ph+) supone sólo un 3 a 5% de las leucemias en el niño. El tratamiento actual de primera línea es el Imatinib, es un inhibidor específico de la ABL tirosin kinasa que puede inducir remisiones completas o cercana a la totalidad en mas del 80% de los pacientes. Bloquea el sitio de unión del ATP de la tirosin kinasa, previniendo la fosforilación del residuo tirosin y reduce la proliferación celular. BCR/ABL tiene una vida media prolongada que necesita la presencia continua del inhibidor para reducir su función de forma sustancial. La dosis recomendada es de 400 mg/día y si la enfermedad progresa o no hay respuesta hematológica en 3 meses la dosis se puede elevar a 600 mgm²sc. En el 2002 se señala como fármaco de primera línea para LGC con cromosoma Ph+. A partir del 2001⁸ la FDA aprueba el empleo de Imatinib mesylato (IM) para el tratamiento de niños con LGC y cromosoma Ph+. La indicación inicial es enfermedad en fase crónica, recurrencia después de trasplante de células progenitoras y pacientes resistentes al tratamiento con IM.

El trasplante alogénico es el tratamiento de elección en la fase crónica de la enfermedad cuando después de un año de tratamiento con IM no hay respuesta citogenética o molecular (62) . En el adulto el porcentaje de SLE oscila entre un 50-80% en los pacientes trasplantados en fase crónica, de un 30-40% cuando el trasplante se realiza en fase acelerada y de un 10-20% en los pacientes trasplantados en fase blástica (63).

Existen pocos trabajos exclusivamente pediátricos, pero los resultados parecen ser superiores, con SLE del 78 al 81%, resultados similares a los obtenidos en el presente trabajo, aunque se trata de series con un escaso número de pacientes (64,65). La recaída de la enfermedad constituye la principal causa del fracaso de esta modalidad terapéutica, en nuestra serie, hemos presentado, 2 recaídas una de ellas a 5 años postrasplante y la otra 3 años después.

10.3 Leucemia Aguda Linfoblástica.

De las tres hematopatías evaluadas en este estudio, los resultados obtenidos en los pacientes con LAL son los más desalentadores ya que solo el 20% lograron una supervivencia libre de evento, existen múltiples factores que pudieran explicar este hecho, el primero puede deberse al tipo de pacientes seleccionados para ser trasplantados, ya que en la mayoría de los casos el trasplante se utilizó después de haber presentado recaídas tempranas lo que determina una biología sumamente agresiva de la enfermedad, otro de los factores que aunado a este hecho pudo haber afectado los resultados del estudio es el hecho que el esquema de preparación seleccionado se basó solo en quimioterapia, tratando de disminuir los efectos deletéreos de la radioterapia corporal total, sin embargo existe evidencia sustentable que sugiere que en el caso particular de las LAL la radioterapia corporal total juega un papel preponderante para lograr un adecuado implante del injerto y una supervivencia prolongada.

Los resultados de los niños con trasplante alogénico en primera remisión completa son todavía difíciles de evaluar, por ser escasas las series, incluir un número limitado de pacientes y ser, en muchos casos, diferentes las indicaciones de TPH en primera remisión completa en cada serie.

Entre los estudios más significativos se encuentran los de Mc Carthy y cols. realizado en un solo centro(66). Analiza los resultados en pacientes menores de 16 años obteniendo una supervivencia del 90%, por el contrario en 55 pacientes con edades comprendidas entre 16 y 35 años la supervivencia fue tan solo del 35%. El grupo cooperativo francés realizó un estudio en 32 niños en primera remisión completa, acondicionados con ciclofosfamida y RCT, obteniendo una estimación de supervivencia libre de enfermedad a los 5 años del 84%(67).

El grupo cooperativo italiano realizó un estudio retrospectivo en 30 niños, la estimación de la supervivencia libre de enfermedad a los 4 años fue del 58,5% y la mortalidad atribuible al trasplante fue del 10%.

El grupo español para el trasplante de médula ósea en niños (CETMON), realizó un estudio retrospectivo en 84 niños con LLA de muy alto riesgo

trasplantados en primera remisión completa. En 42 casos se efectuó trasplante alogénico y en 42 autólogo. Las características de los paciente de ambos grupos eran similares. La mortalidad atribuida al trasplante fue del 12% en los alogénicos; del 5% en los autólogos y se presento en un 10% las recidivas. La supervivencia libre de enfermedad fue del $73\pm 8\%$ en los pacientes sometidos a trasplante alogénico y del $55\pm 0,08\%$ en los que recibieron un trasplante autólogo(68).

Por el contrario, hay una mayor información de los resultados obtenidos cuando los niños son trasplantados en segunda remisión, oscilando la supervivencia libre de enfermedad entre el 40-65%.(69).

Siendo la recaída la principal causa de fracaso terapéutico de los pacientes sometidos a trasplante, algunos autores han defendido la idea de utilizar una terapia postTMO para conseguir una remisión más prolongada. Un análisis del International Bone Marrow Transplant Registry. (IBMTR) mostró que el uso de metotrexato después del TPH como profilaxis de la EICH podría tener un efecto benéfico como tratamiento de mantenimiento al conseguir unas remisiones más prolongadas (70). Desde entonces se han realizado diversos estudios pero ninguno ha mostrado resultados concluyentes.

Otra posibilidad terapéutica es la utilización de agentes modificadores de la respuesta biológica como son el interferón α Interleucina-2 para estimular los mecanismos inmunológicos involucrados en la eliminación de la enfermedad mínima residual.

Como podemos observar es precisamente este grupo de pacientes con LAL en los que el efecto benéfico del alo-TMO es aun limitado, por lo que en conclusión de este estudio, los investigadores hemos concluido que en protocolos futuros, todos los pacientes con LAL deben recibir radioterapia corporal total como parte del esquema de preparación como consecuencia de los resultados de este estudio, nuestro programa ha iniciado un nuevo estudio en el que se esta evaluando las dosis subletales de RCT a 600 Gy para ofrecer a estos pacientes el beneficio de la RCT sin los efectos deletéreos de la misma y se incluirá algún tipo de terapia postrasplante para consolidar los efectos benéficos del alo-TMO en LAL.

11.0 Bibliografía.

1. Noowell PC, Cole IJ, HerbermeyesJG, Roan PL, Growth and function of rat marrow cells in x-radiated mice. *Cancer Res.* 1956; 16, 258-261.
2. Schafer UW, Beelen DW, Bone Marrow Transplantation . Karger 1991: 1-181.
3. Santos GW. History of Bone Marrow Transplantation, in Nathan T (ed). *Bone Marrow Transplantation.* Philadelphia, Saunders, 1983;611-639.
4. Martin PJ, Heansen JA. Storb R, Thomas ED. Human Marrow Transplantation: an immunological perspective, in Dixon FJ (ed): *Advances in immunology.* Orlando. Academic, 1987,vol 40:379-438.
5. Brown JH, Jaradetsky T, Saper MA, Samaroi B, Bjorkman PJ, Wiley DC. A Histocompatibility molecules. *Nature* 1988; 332:845.850.
6. Verfaillie C, Hurley R, Blatia R Role of the Bone Marrow Matrix in normal and abnormal hematopoiesis. *Crit. Rev. Oncol. Hematol* 1994;16:201-224.
7. Whitlock CA, Witte ON. Long-term of B lymphocytes and their precursors from murine bone marrow. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 1982;79:3608-3611.
- 8..Farrera LM, Diegg HJ, Borakoff SJ, Graft-vs-Host Disease. Edition of Congreso 2a edition, 1997.
- 9.- Verfaillie C, Hurley R, Blatia R. Role of the Bone Marrow Matrix in normal and abnormal hematopoiesis. *Crit. Rev. Oncol. Hematol* 1994;16:201-224.
- 10.- Diaz MA, Alegre A, Villa M, et al. Pediatric experience with autologous peripheral blood progenitor cells transplantation: influence of CD34+ cell dose in engraftment kinetics. *Bone Marrow Transplant* 1996; 18: 699-703.

11. Lyman SD, Williams DE: Biology and potential clinical applications of flt3 ligand. *Curr Op Hematol* 1995; 2:177-181.
12. Orlic D, Bodine DM. What defines a pluripotent hematopoietic stem cell (PHSC): Will the renal PHSC please stand up!. *Blood* 1994; 84:3991-3994.
13. Krause DS, Fackler MJ, Civin CI, et al. CD34: structure, biology, and clinical utility. *Blood* 1996;87:1-13.
14. Klein J. and Sato A. The HLA system. *N. Eng. J. Med* 2000; 343:702-709, 782-786 .
15. Bodmer JG. Nomenclature for factor of the HLA system,1998. *Tissue Antigens* 1996; 53: 407- 446.
16. Doyle,C. and Strominger,J.L. Interaction between CD4 and class II MHC molecules mediates cell adhesion. *Nature* 1987; 330:256-259.
17. Norematt AM, Salter RD, Parham P. Engelhard, V.H. and Litman DR. Cell-cell adhesion mediated by CD8 and MCH class I molecules. *Nature* 1988; 336:79-81.
18. Parham P. Deconstructing the MHC. *Nature* 1992; 360: 300-301.
- 19.- Olaya-Vargas A. Trasplante de Células Progenitoras Hematopoyéticas, en *Oncología Pediátrica*. Editor: Rivera Luna R. Primera Edición. México, D.F. Editores de Texto Mexicanos. 2006; 487 – 517-
20. Vilmer E, Sterkers G, Rahimy C, et al. HLA-mismatched cord blood transplantation in a patient with advanced leukemia. *Transplantation* 1992; 53:1155-57.
21. Vanlemmens P, Plouvier E, Amsallem D, et al. Transplantation of umbilical cord blood in neuroblastoma. *Nouv Rev Fr Hematolol* 1992; 34: 243-46.
22. Kernan NA, Scroeder ML, Ciavarella D, et al. Umbilical cord blood infusion in a patient for correction of Wiskott-Aldrich syndrome. *Blood Cells* 1994; 20: 242-4.
23. Kurtzberg J, Graham M, Casey J, et al. The use of umbilical cord blood in a mismatched related and unrelated hematopoietic stem cell transplantation. *Blood Cells* 1994; 20: 275-84.
24. Masini B, Guida S, Maurri M. Minor donor of bone marrow graft ; medico-legal aspects. *Recent Prog Med* 1991; 82: 500'506.
25. Mareau C. Conceiving a fetus for bone marrow donation: an ethical problem in prenatal diagnosis. *Prenat Diagn* 1989; 9: 329-332.

26. Diaz MA, Alegre A, Villa M, et al. Pediatric experience with autologous peripheral blood progenitor cells transplantation: influence of CD34+ cell dose in engraftment kinetics. *Bone Marrow Transplant* 1996; 18: 699-703.
27. Ljungman P, Urbano-Ispinzua A, Cavazzana M, Cal W, Demirer T, Dini G, et al. Allogeneic and autologous transplantation for hematological diseases. Definitions and current practice in Europe. *Bone Marrow Transplantation* 2006; 37:439-449.
28. Davies S.M., Treating children with chronic myeloid leukemia in the IMATINIB era: A therapeutic dilemma? EDITORIAL *Med Pediatr Oncol*; 41 p:115–117 2003
- 29 Pulsipher Michael A. Treatment of CML in pediatric patients: Should IMATINIB MESYLATE (STI-571, GLEEVEC) or allogeneic hematopoietic cell transplant be front-line therapy?. *Pediatr Blood Cancer* 2004;43: 523–533.
30. Brown R.A., Adkins D, Di Persio J, Goodnough T, Allogeneic peripheral blood stem cell transplantation (PBSC) is associated with an increased risk of chronic graft vs host disease. *Blood* 1997;90:225-236
31. Rubinstein P, Rosenfield RE, Adamson JW, Stevens CE: Stored placental blood for unrelated bone marrow reconstitution. *Blood* 1993; 81: 1679-1690
32. Burgio GR, Locatelli F, Transplant of bone marrow and cord blood hematopoietic stem cells in pediatric practice, revisited according to the fundamental principles of bioethics, *Bone Marrow Transplantation* 1997;(19):1163-1168
33. Copelan E, Biggs J, Thompson J, et al. Treatment for acute myelocytic leukemia with allogeneic bone marrow transplantation following preparation with BuCy2. *Blood* 1991;78:838:843
34. Yeager AM, Wagner Je, Graham ML, Jones RJ, Santos GW, Grochow LB. Optimization of busulfan dosage in children undergoing bone marrow transplantation: a pharmacokinetic study of dose escalation. *Blood* 1992;80:2425-8
- 35 De la Camara R, Tomas J, Figuera A, et al. High dose busulfan and seizures. *Bone Marrow Transplant* 1991; 7:363-4
36. Faucher C, Corroller Le AG, Chabannon C, et al. Administration of G-CSF can be delayed after transplantation of autologous G-CSF primed blood stem cells: a randomized study. *Bone Marrow Transplantation*, 1996;17:533-536
37. Ciernik, IF, Schanz U, Gmür J, Delaying treatment with granulocyte colony-stimulating factor after allogeneic bone marrow transplantation for hematological malignancies: a prospective randomized trial. *Bone Marrow Transplantation*, 1999;24:147-151

38. Vey N., Molnar S, Faucher C, et al. Delayed administration of granulocyte colony stimulating factor after autologous bone marrow transplantation: effect on granulocyte recovery. *Bone Marrow Transplantation* 1994;14:779-782
39. Khwaja A, Mills W., Leveridge K., Goldsotne AH, Linch DC, Efficacy of adelayed granulocyte colony-stimulating factor after autologous BMT. *Bone Marrow Transplantation* 1993;11:479-482
40. Nemunaitis J, Rabinowe SN, Singer J, et al: Recombinant granulocyte-macrophage colony stimulating factor after autologous bone marrow transplantation for lymphoid cancer. *N Engl J Med* 1991;25:1773
41. Bacigalupo A, VanLMT, Occhini D, et al.Increased risk of leukemia relapse with high-dose cycosporine A after allogeneic marrow transplantation for acute leukemia. *Blood* 1991;77:1423-8
42. Sullivan KM, Weiden PL, Storb R, et al. Influence of acute and chronic graft versus host disease on relapse and survival after bone marrow transplantation from HLA identical siblings as treatment of acute and chronic leukemia. *Blood* 1989;73:1720
43. Lazarus HM, Vogelsang GB,Rowe JM Prevention and treatment of acute graft versus host disease: The old and the new. A report from the Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG). *Bone Marrow Transplantation* 1997;(19): 577-600
44. Ruutu T, Niederwieser D, Gratwohl A, Apperley JF, A survey of the prophylaxis and treatment of acute GVHD in Europe: a report of the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Bone Marrow Transplantation* 1997;(19):759-64
- 45- Storb R, Deeg HJ, Farewell V et al. Marrow transplantation for severe aplastic anemia: methotrexate alone compared with a combination of methotrexate and cyclosporine for prevention of acute graft versus host disease. *Blood* 1986; 68: 119-125
46. Nash RA, Pepe MS. Storb R et al. Acute graft versus-host disease: analysis of risk factors after allogeneic marrow transplantation and prophylaxis with cyclosporine and methotrexate. *Blood* 1992;80:1838-1845
47. Storb R, Deeg HJ, Whitehead J et al. Methotrexate and cyclosporine compared with cyclosporine alone for prophylaxis of acute graft versus host disease after marrow transplantation for leukemia. *New Engl J.Med* 1986; 314:729-735
48. Storb R, Deeg HJ, Pepe M et al. Methotrexate and cyclosporine versus cyclosporine alaone for prophylaxis of graft versus host disease in patientes given HLA identical marrow gtrafts for leukemia: long term follow-up of acontrolled trial. *Blood* 1989, 73: 1729-1734

49. Shulman HM, Hinterberger W. Hepatic veno-occlusive disease-liver toxicity syndrome after bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplantation* 1992, 10:197-214
50. Gilbert Welch, Eric Larson. Cost effectiveness of bone marrow transplantation in acute nonlymphocytic leukemia. *N Engl J med* 1989;321(12):807-812
51. Dufour T, Saux MC, Terraza B, et al. Comparative cost of allogeneic or autologous bone marrow transplantation and chemotherapy in patients with acute myeloid leukemia in first remission. *Bone Marrow Transplantation* 1992, 10:323-329
52. Olaya-Vargas A. Principios de Oncología Pediátrica. En: Heriberto Medina Franco (ed.). Principios de Cirugía Oncológica. México: Editores de Textos Mexicanos 2005: 423-432
53. Glenn E Roday. HLA Beyond tears. Introduction to human histocompatibility. 2° Edition. De Novo Inc. 2000. Kam M Hui, Jeffrey L Bidwell. Handbook of HLA typing Techniques. CRC Press 1993
54. Bunce M. O'Neil C. Barnardo M. Morris P, Welsh K. Phototyping: Comprehensive DNA typing for HLA-A, B, C, DR β 3, DR β 4, DR β 5 and DQ β 1 by PCR with 144 primers mixes utilizing sequence specific primers (PCR-SSP). *Tissue Antigens* Vol 46; Nov 1995.
55. Arnett K.L. and Palmer P. HLA class I nucleotide sequences, 1995. *Tissue Antigens* 46: 217-257; 1995.
56. Olerup O, and Zetterquist H. HLA –DR typing by PCR amplification with sequence specific primer in 2 hours: An alternative to serological DR typing in clinical practice including donor-recipient matching in cadaveric transplantations. *Tissue Antigens* V 39; 225-235; 1992.
- 57- Alegre A, Diaz MA, Madero L, et al. Large volume leukopheresis for peripheral blood stem cell collection in children: a simplified single apheresis approach. *Bone Marrow Transplant* 1996 17: 923-927.
58. Martin PJ. Schoch G, Fisher L, et al. A retrospective analysis of therapy for acute Graft-versus-host disease: Initial treatment. *Blood* 1990; 76:1464-1472.
- 59- Rivandranath Y, Yerger AM, Chang MN. Autologous bone marrow transplantation versus intensive consolidation chemotherapy for acute myeloid leukemia in childhood. *N Engl J Med* 1996; 334: 1428-1434.
60. Wongs WG, Neufdor F, Gold J. Aggressive post remission (REM) chemotherapy is better than autologous bone marrow transplantation (BMT) and

allogeneic BMT is superior to both in children with acute myeloid leukemia (AML). Proc ASCO 1996; 15: 1091.

61.- Lie SO, Jonmunddsson G, Mellander L, Siimes MA, Yssing M, Gustaffson G. On behalf of the Nordic Society Of Pediatric Hematology and oncology (NOPHO). A population based study of 272 children with acute myeloid leukemia treated on two consecutive protocols with diferent intensity. Best outcome in girls, infants, and children wiht Down's syndrome. Br J Hematol. 1996; 94: 82-88.

62. Thomas ED, Clift Ra Indications for marrow transplantation in chronic myelogenous leukemia. Blood 1989; 73: 861-864

63. Goldman JM, Gale RP, Horowitz HM, et al Bone marrow transplantation for chronic myelogenous leukemia in chronic phase: increased risk of relapse associated with T-cell depletion. An intern Med 1988;108:806-814.

64. Klingebiel T, Creutzling U, Ehninger G, et al. Bone marrow Transplantation in comparison with conventional therapy in childern with adult type chronic myelogenous leukemia. Bone Marrow Transplant 1990; 5:317-320.

65. Muñoz A, Bureo E, Ortega JJ, eet al. Bone marrow transplantation in children with adult type of chronic myelogenous leukemia. Med pediat oncol 1992;20:450 (abstract p 237).

66. Mc Carthy DM, Barret AJ, Mc Donalds D, et al. Bone marrow transplantation for adults and children with poor risk acute lymphoblastic leukemia in first complete remission. Bone Marror Transplant 1988; 3: 315-322.

67. Bordigoni P, Varnant J, Sonillet G, et al. Allogeneic bone marrow transplantation for adults and childrens with poor risk acute lymphoblastic leukemia in first remmision : a cooperative study of the group d'étude de la Greffe de molle ossense. J Clin Oncol 1989; 7: 747-753.

68. Ortega JJ, Olive T, Bedell I, et al. Bone marrow transplant in first remmision in very high-risk. Acute Lymphoblastic Leukemia in children. Bone Marrow Transplant 1997: 19(suppl 1): 80 (Abstract No 0316).

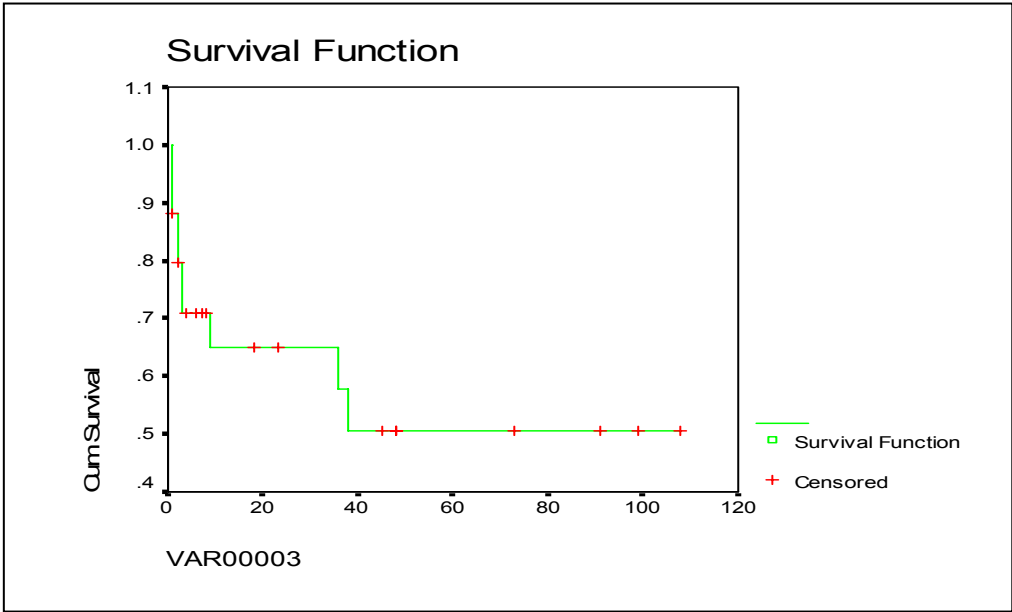
69. Barret AJ, Horowitz MM, Pollock BH, et al. Bone marrow transplants from HLA identical sibilings as compared with chemotherapy for children with acute lymphoblastic leukemia in a second remission. N engl J Med 1994; 331:1253-1258.

70. Horowits MM, Bortin MM. Results of bone marrow transplantation from human leukocyte antigen-identical sibling donors for treatment of childhood leukemias. A report from the International Bone Marrow Transplantetion 1993;15: 56-64.

Tabla No 1. Características de los pacientes y el tipo de trasplante realizado.

No	Indicación del trasplante	<u>Edad en años</u>	<u>Genero</u>	<u>Tipo de TCP</u>	<u>Fuente</u>	EICH	<u>Edo Actual</u>
1	LAM 1 ^a RC	7	M	Relacionado	MO	No	V
2	LAL 2 ^a RC	14	M	Relacionado	MO	No	M
3	LAM 2 ^a RC	11	M	Relacionado	MO	No	V
4	LAM 1 ^a RC	2	M	Relacionado	MO	No	V
5	LGC fase crónica	15	F	Relacionado	MO	Si	V
6	LAL en 2 ^a RCC	7	M	Relacionado	MO	No	M
7	LAM en 1 ^a RC	3	M	Relacionado	MO	No	V
8	LGC en fase crónica	2	M	Relacionado	MO	Si	V
9	LAL en 2 ^a RCC, RT	11	M	Relacionado	SP	No	M
10	LAM en 3 ^a RC	11	M	Relacionado	SP	No	M
11	LGC en fase Crónica	10	F	Relacionado	MO	No	M
12	LAL en 2 ^a	4	M	Relacionado	SP	No	M

	RC						
13	LAL en 2ª RC	8	M	Relacionado	SP	No	M
14	LGC en fase crónica	3	M	Relacionado	SP	Si	M
15	LAL 2ª RC	4	F	Relacionado	SP	No	M
16	LAM 2ª RC	10	M	Relacionado	SP	Si	M
17	LAL 1 1ª RC	12	M	No Relación	CU	No	M
18	LGC en fase Crónica	14	F	Relacionado	SP	No	V
19	LAL(Ph+) en 1ª RC	16	M	Relacionado	SP	No	V
20	LGC fase crónica	5	M	No Relación	CU	No	V
21	LGC fase crónica	11	M	No Relación	CU	No	V
22	LAM en 3ª RC	10	M	Relacionado	SP	No	M
23	LAM en 2ª RC	14	M	Relacionado	SP	Si	M
24	LAL(+200 000lucos al Dx, en 1ª RC	11	M	No Relación	CU (2)	No	V



Tiempo de seguimiento en meses

Figura No 5. Supervivencia Global de los pacientes con hemopatías malignas de alto riesgo tratados con trasplante alogénico de células progenitoras Hematopoyéticas.

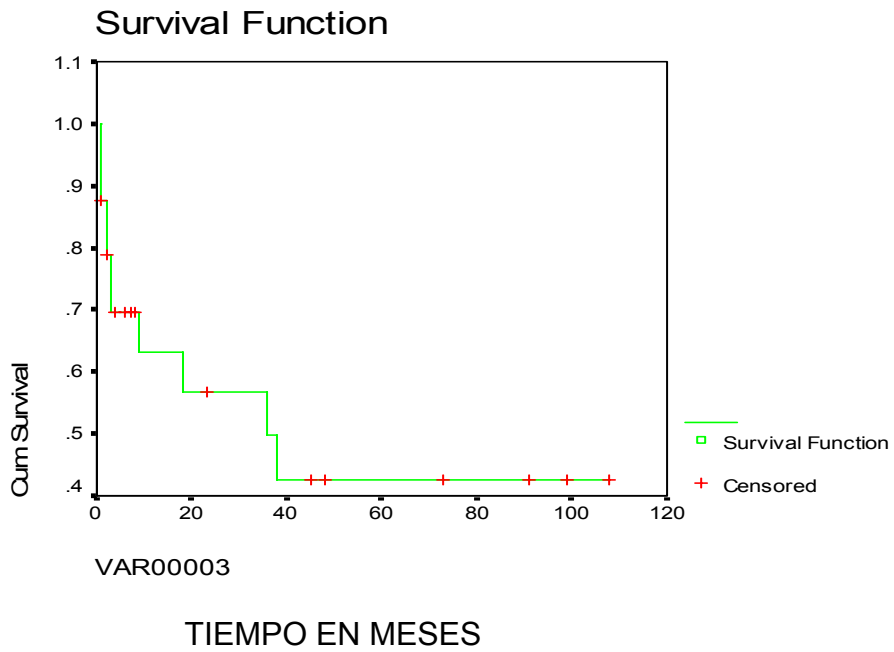
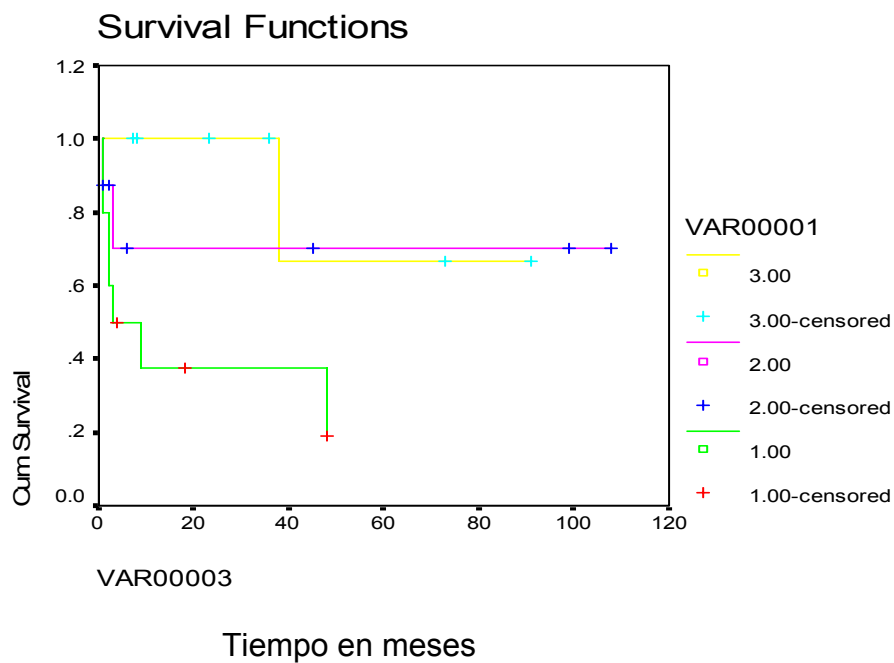


Figura No. 6. Supervivencia libre de evento de los pacientes con hematopatías malignas tratados con Trasplante Allogénico de Células Progenitoras Hematopoyéticas



Amarillo. LAM

Morado: LGC

Verde. LAL

Figura No 7. Comparación de la supervivencia global ajustada con prueba de Cox de acuerdo al diagnostico.

<u>AUTOPSIA EXPEDIENTE DEFUNCION</u>	<u>ENF PRIMARIA</u>	<u>MEDULA OSEA</u>	<u>TEJIDO LINFOIDE</u>	<u>INFLAM</u>	<u>INFECC BACT</u>	<u>INFECC OTRAS</u>	<u>CAUSA DE MUERTE</u>	<u>OBSERVACIONES</u>
A-99-73 403247MRAI 22-12-99	Leucemia aguda Linfobástica	Hipoplasia extrema Hematopoy<2% Hemosiderosis (vertebra, cresta iliaca, costilla)	Ausencia total en bazo ganglios Digestiv	NO Necrosis tisular sin inflam	SI Mucositis con vasculitis necrosante bacteriana P.aeruginosa	NO	Sepsis por P.aeruginosa de puerta de entrada de mucositis extensa	
A-01-88 416168MRR 22-12-01	Leucemia Aguda PreB Linfobástica Monosomia 7 y Ph+	Hipoplasia extrema Células estromales macrofagos Hematopoy <1	Bazo: Infartos Hemorra Focal Dism +++	NO Necrosis Tisular en bazo pulmon y mucositis	SI Mucositis con necrosis bacteriana (Gneg) en TD e Higado	Levaduras (i)	1.- Hemorragia cerebral y pulmonar 2.- Necrosis bacteriana extensa en TD 3.- Choque mixto	
A-05-59 440597PCD 19-12-05 ELC	LEUCEMIA AGUDA MIELOBLASTICA M4	Hipoplasia acentuada Células estromales Linfocitos focales Henmatopo <5% Fibrosis SI	Bazo: Dism++ FoLi Ocasionales Linfocitos escasos peritrabeculares Células endoteliales prominentes Hematopo?*** Ganglios FoLi NO Linfocitos paracosticales ++	NO Hemorragia, edema e infartos puilmonares	NO	ASPERGILOS	EDEMA Y HENORRAGIA PULMONAR ASPERIGOSIS PYULMONAR	Es el que tiene algo de hematopoyesis focal DUCOSA EN BAZO peritrabecular serie blanca y ocasional megacariocitod En ganglios la porcion T dependiente esta mas o menos poblada
A-06-02 437114LOE 12-1-06 ELC	LEUCEMIA AGUDA MIELOBLAS TICA M4	Hipoplasia extremo Celulas estromales Hematopo <5 Focos de linfocitos y c plasmaticas Fibrosis NO	Bazo : Dism +++ FoLi NO Peritrab Infartos Focos Infil NO Hemosiderosis +++ Gamglio Noexa	NO Necrosis pulmonar con hemorragias edema DAD inmfartos	NO	ASPERGILOS CANDIDA	ASPRGILOSIS DISEMINADA EDEMA Y HEMOTRRAGIA PULMONAR	No hay datos de injerto vs huespe El dx se hizo en biopsia de piel antes de la autopsia

Tabla No 15. Estudios de Autopsia de los pacientes que fallecieron durante alo-TMO.

12.0 ANEXOS

12.1 ANEXO No 1.

Esquemas de tratamiento convencional para LAL de alto riesgo en el servicio de hemato-oncología del INP

<p>Abordaje.</p>	<p>Estudios de laboratorio y gabinete Citología hemática completa Depuración de creatinina Grupo sanguíneo ABO y RH, pruebas de función hepática, deshidrogenasa láctica, amilasa pancreática (opcional), tiempo de protrombina, tiempo de tromboplastina parcial, glucosa, urea, creatinina, ácido úrico, examen general de orina.</p> <p>Aspirado y biopsia de médula ósea. Punción lumbar con citoquímico de líquido cefalorraquídeo.</p> <p>Radiografía de tórax PA y lateral Ecocardiograma o Fracción de eyección ventricular. Ultrasonido abdominal y testicular.</p>		<p>Reactivos de laboratorio específicos para cada prueba.</p> <p>Agujas desechables para punción lumbar y para aspirado de médula ósea. Tinciones citoquímicas para médula ósea. Anticuerpos monoclonales para inmunoclasificación. Estudio citogenético en médula ósea y de biología molecular.</p> <p>Equipo de Rayos X. Equipo de ultrasonido y transductores apropiados.</p>
------------------	--	--	--

Etapa de tratamiento	Intervenciones	Medicamentos	Infraestructura, equipamiento y otros insumos
Inducción.	Quimioterapia.	Vincristina 1.5 mg/m ² s.c./día, semanal por 4 semanas (dosis máx 2 mg) i.v. en bolo. Prednisona 40 mg/m ² s.c./día v.o. diario cada 8 hrs. del día 4 al 28. Doxorubicina 25 mg/m ² s.c./día, i.v. días	Material y equipos necesarios para administración de la Quimioterapia.

<p>Líquido Cefaloraquídeo en Sistema Nervioso Central 3.</p>	<p>Quimioterapia. Intratecal En remisión todos recibirán 1 por semana cada 4 semanas.</p> <p>RADIOTERAPIA Cráneo y neuroeje de la semana 56 a la 59.</p>	<p>1 y 8. L asparginasa 10,000 UI/m² s.c./día, i.m., días 2,4,6,8,10,12, agregar día 15, 17 si hay mas de 5% de blastos en médula ósea día 15.</p> <p>Etoposido 300 mg/m² s.c /día i.v., semanal para pasar en 2 hrs., días 22, 25, 29.</p> <p>Arabinósido de Citosina 300 mg/m² s.c./día, i.v., semanal, días 22, 25 y 29. Ondansetron 5 mg/m²/dosis en función previo a quimioterapia, cada 6 hrs. de acuerdo a respuesta.</p> <p>Quimioterapia intratecal dosis por edad. Días 5 y 26, si el Líquido cefaloraquídeo es + se agrega días 12 y 19.</p> <p>24 Gy en 16 fracciones.</p>	<p>Material y equipos necesarios para administración de la Quimioterapia.. Agujas desechables para punción lumbar.</p> <p>Bomba de cobalto o acelerador lineal.</p>
--	--	--	---

Etapa de tratamiento	Intervenciones	Medicamentos	Infraestructura, equipamiento y otros insumos
<p>Fase de consolidación.</p> <p>Terapia pos remisión duración 120 semanas.</p>	<p>Quimioterapia.</p>	<p>Metotrexate 2 gr/m² s.c./día, i.v. en infusión de 24 hrs. con rescate de leucovorin 10 mg/m² s.c./dosis i.v. cada 3 hrs. a las 42 hrs. después de iniciado el Metotrexate hasta alcanzar niveles séricos de Metotrexate de 0.03 micromoles / lt los días 47 y 54.</p> <p>Ondansetron 5 mg/m²/dosis en función previo a quimioterapia., cada 6 hrs. de acuerdo a respuesta.</p> <p>6 Mercaptopurina 75 mg/m² s.c./día del día 47 al día 61 v.o. por las noches.</p> <p>Etopósido 300 mg/m² s.c./día semana 1 i.v. en 2 hrs.</p> <p>Ciclofosfamida 300 mg/m² s.c./día semana 1 i.v. en 1 hr.</p> <p>Ondansetron 5 mg/m²/dosis en función previo a quimioterapia, cada 6 hrs. de acuerdo a respuesta.</p> <p>Metotrexate 40 mg/m² s.c./día semana 2 i.m.</p> <p>6 Mercaptopurina 75 mg/m² s.c./día por 7 días semana 2.</p> <p>Metotrexate 40 mg/m² s.c./día i.m. semana 3.</p> <p>Arabinoso de citosina 300 mg/m² s.c./día i.v. para 2 horas en semana 3.</p> <p>Ondansetron 5 mg/m²/dosis en función previo a quimioterapia, cada 6 hrs. de acuerdo a respuesta.</p> <p>Vincristina 1.5 mg/m² s.c./día i.v. en bolo semana 4.</p> <p>Dexametasona 8 mg/m² s.c./día, v.o. por 7 días semana 4.</p>	<p>Material y equipos necesarios para administración de la Quimioterapia.</p>

Etapa de tratamiento	Intervenciones	Medicamentos	Infraestructura, equipamiento y otros insumos
<p>Terapia pos remisión duración 120 semanas.</p> <p>Tratamiento de reinducción .</p>	<p>Quimioterapia.</p>	<p>Etopósido 300 mg/m²s.c./día, i.v. semana 5. Ciclofosfamida 300 mg/m²s.c./día, i.v. semana 5. Ondansetron 5 mg/m²/dosis en función previo a quimioterapia, cada 6 hrs. de acuerdo a respuesta. Metotrexate 2 mg/m² s.c./día i.v. en infusión de 24 hrs. con leucovorin a 30 mg/m² s.c./dosis i.v. cada 3 hrs. a las 42 hrs. de iniciado el Metotrexate. Semana 6. 6 Mercaptopurina 75 mg/m² s.c./día, v.o a diario durante la semana 6. Ondansetron 5 mg/m²/dosis en función previo a quimioterapia, cada 6 hrs. de acuerdo a respuesta. Etopósido 300 mg/m² s.c./día, i.v. semanal, Semana 7. Arabinoso de citosina 300 mg/m² s.c./día, i.v., semanal, Semana 7. Ondansetron 5 mg/m²/dosis en función previo a quimioterapia, cada 6 hrs. de acuerdo a respuesta. Vincristina 1.5 mg/m² s.c./día, semanal Semana 8. Dexametasona 8 mg/m² s.c./día, diario por 7 días durante Semana 8. (La quimioterapia semanal con medicamentos apareados se repite hasta completar las 120 semanas) Por 5 semanas de la 16 a la 21, se suspenden en esta fase los medicamentos semanales.</p>	<p>Material y equipos necesarios para administración de la Quimioterapia.</p>

ESQUEMA DE TRATAMIENTO CONVENCIONAL PARA LAM DE ALTO RIESGO

Etapa de tratamiento	Intervenciones	Medicamentos	Equipamiento y otros insumos
Abordaje	<p>Estudios de laboratorio y gabinete Citología hemática completa, Depuración de creatinina, Grupo sanguíneo ABO y RH, pruebas de función hepática, deshidrogenasa láctica, amilasa pancreática (opcional), tiempo de protrombina, tiempo de tromboplastina parcial, glucosa, urea, creatinina, ácido úrico, examen general de orina.</p> <p>Aspirado y biopsia de médula ósea Punción lumbar con citoquímico de líquido cefalorraquídeo.</p> <p>Radiografía de tórax PA y lateral. Ecocardiograma o Fracción de eyección ventricular. Ultrasonido abdominal y testicular.</p> <p>Quimioterapia. Fase de Inducción. Ciclo 1.</p>	<p>Dexrazoxane 500 mg/m² s.c./dosis i.v. en 30 minutos días 1, 3 y 5, pasar 45 minutos antes de Daunorrubicina (cuando el paciente haya recibido antracíclicos previos o haya alcanzado el 75% de la dosis tope de antracíclico).</p>	<p>Reactivos de laboratorio específicos para cada prueba.</p> <p>Agujas desechables para punción lumbar y para aspirado de médula ósea. Tinciones citoquímicas para médula ósea. Anticuerpos monoclonales para inmunoclasificación. Estudio citogenético en médula ósea y de biología molecular.</p> <p>Equipo de Rayos X. Equipo de ultrasonido y transductores apropiados.</p> <p>Material y equipos necesarios para administración de la quimioterapia.</p>

Etapa de tratamiento	Intervenciones	Medicamentos	Equipamiento y otros insumos
	<p>(Continua) Quimioterapia. Fase de Inducción. Ciclo 1.</p> <p>En caso de diarrea o dolor abdominal grave que indique la presencia de colitis neutropénica o pancreatitis, deberá suspenderse el Arabinoso de citosina.</p> <p>Evaluación Al día 14 o día 21 deberá realizarse aspirado de médula ósea para valorar respuesta. La determinación de enfermedad residual mínima se realizará cuando haya recuperación de las cuentas leucocitarias o inmediatamente antes del ciclo 2.</p>	<p>Arabinoso de citosina 100 mg/m² s.c./dosis cada 12 hrs. días 1 a 10 en una hora. Etoposido 100 mg/m² s.c./dosis, i.v. en infusión de 3 hrs. días 1, 2, 3,4 y 5. Ondansetron 5 mg/m²/dosis en función previo a quimioterapia, cada 6 horas de acuerdo a respuesta.</p> <p>Quimioterapia intratecal triple. (DEPENDIENDO DE LA EDAD VER ANEXO 1)</p>	<p>Material y equipos necesarios para administración de la quimioterapia.</p> <p>Material y equipos necesarios para administración de la quimioterapia. Agujas desechables para punción lumbar.</p>

Etapa de tratamiento	Intervenciones	Medicamentos	Equipamiento y otros insumos
	<p>Quimioterapia. Fase de Inducción. Se administra a los 21 días, o al tener recuperación medular o, si no hay remisión con el ciclo 1, no se esperará recuperación medular.</p>	<p>Ciclo 2 Daunorrubicina 50 mg/m² s.c./dosis, i.v. en una hr., días 1,3 y 5, cubrir de la luz. Dexrazoxane 500 mg/m² s.c./dosis i.v. en 30 minutos días 1, 3 y 5, pasar 45 minutos antes de Daunorrubicina (en caso de antracíclicos previos o de haber alcanzado el 75% de la dosis tope de antracíclicos). Arabinoso de citosina 100</p>	<p>Material y equipos necesarios para administración de la quimioterapia.</p>

	<p>Evaluación Se realizará nueva determinación de enfermedad residual mínima inmediatamente antes del ciclo 3 en caso de que haya sido positiva en el punto 1. *Si el paciente no alcanza remisión completa después del 2o. ciclo, sale del protocolo para entrar al protocolo de LMA refractaria. *El paciente con donador compatible y los medios para transplantarse, si consigue la remisión completa deberá transplantarse después del ciclo 4, deberá iniciar su estudio pretrasplante en cuanto se documente la remisión.</p>	<p>mg/m² s.c./dosis i.v. cada 12 hrs. en una hora días 1 a 8. Etoposido 100 mg/m² s.c./dosis i.v. para 4 hrs. días 1^a 5. Ondansetron 5 mg/m²/dosis en función previo a quimioterapia, cada 6 hrs. de acuerdo a respuesta. Quimioterapia intratecal. (DEPENDEN DE LA EDAD VER ANEXO 1).</p>	<p>Material y equipos necesarios para administración de la quimioterapia Agujas desechables para punción lumbar.</p>
--	--	---	--

Etapa de tratamiento	Intervenciones	Medicamentos	Equipamiento y otros insumos
	<p>Fase de Mantenimiento. Riesgo bajo o estándar.</p> <p>Riesgo Alto.</p>	<p>Ciclo 3 Etoposido 100 mg/m² s.c./dosis i.v. para pasar en 4 hrs. cada 24 hrs. días 1, 2, 3, 4 y 5. Arabinosido de citocina 2 g/m²s.c./ dosis, i.v., cada 12 hrs. para pasar en una hr. días 1,2 y 3. Quimioterapia Intratecal triple (DEPENDEN DE LA EDAD, VER ANEXO 1) Ondansetron 5 mg/m²/dosis en función previo a quimioterapia, cada 6 hrs. de acuerdo a respuesta. Ciclo 3 Etopósido 100 mg/m² s.c./dosis, i.v., para pasar en 4 hrs. cada 24 hrs. días 1, 2, 3, 4 y 5. Arabinósido de citocina 3 g/m² s.c./ dosis, i.v. cada 12 hrs. para pasar en una hr. días 1, 2 y 3. Ondansetron 5 mg/m²/dosis en función</p>	<p>Material y equipos necesarios para administración de la quimioterapia.</p> <p>Material y equipos necesarios para administración de la quimioterapia. Agujas desechables para punción lumbar.</p>

		<p>previo a quimioterapia, cada 6 hrs. de acuerdo a respuesta</p> <p>Dexametasona oftálmica 2 gotas cada 8 hrs. durantes la citarabina.</p> <p>Quimioterapia Intratecal (DEPENDE DE LA EDAD VER ANEXO 1)</p>	
Etapa de tratamiento	Intervenciones	Medicamentos	Equipamiento y otros insumos
	<p>Fase de Mantenimiento.</p> <p>PACIENTES CON LMA CD33+ CON EMR + EN EL PUNTO 1.</p>	<p>Arabinósido de citosina 2 g/m² s.c./dosis cada 12 hrs. para pasar en 1 hr. días 1, 2 y 3.</p> <p>Ondansetron 5 mg/m²/dosis en función previo a quimioterapia, cada 6 hrs. de acuerdo a respuesta.</p> <p>Gentuzumab oazogamycin 3 mg/m² s.c./dosis para pasar en frasco de solución fisiológica de cristal, cubierto de la luz en dos horas los días 1, 4 y 7, premedicar con difenhidramina, clorfeniramina e hidrocortisona.</p> <p>Quimioterapia Intratecal triple (DEPENDE DE LA EDAD VER ANEXO 1)</p> <p>Ciclo 4</p> <p>RIESGO ESTANDAR O BAJO</p> <p>Mitoxantrona 10 mgm²/dosis i.v. días 1 a 5.</p> <p>Dexrazoxane 100 mg/m²/dosis i.v. días en 30 minutos 1 a 5, pasar 45 minutos antes de Mitoxantrona</p> <p>Arabinosido C 1 g/rm²/dosis cada 12 hrs. para pasar en una hr. días 1 a 3.</p> <p>Quimio terapia intratecal triple (DEPENDE DE LA EDAD, VER ANEXO 1)</p>	<p>Material y equipos necesarios para administración de la quimioterapia</p> <p>Agujas desechables para punción lumbar.</p>

Etapa de tratamiento	Intervenciones	Medicamentos	Equipamiento y otros insumos
<p>Riesgo Bajo y estándar terminan 4 ciclos: Vigilancia.</p> <p>Alto Riesgo.</p> <p>LCR positivo. Imagen (TAC/IRM) de SNC positiva.</p>	<p>Fase de Mantenimiento. RIESGO ALTO (DE ACUERDO A LA TOXICIDAD PREVIA).</p> <p>Evaluación al recuperar BH. AMO, Biopsia de médula ósea, LCR y enfermedad residual mínima.</p> <p>Trasplante de progenitores hematopoyéticos alogénico.</p> <p>Quimioterapia intratecal triple dos veces por semana hasta obtener líquido cefalorraquídeo negativo. Se aplicarán dos punciones más y luego se vuelve al programa inicial.</p> <p>Además recibirán. Radioterapia.</p>	<p>CICLO 4 Mitoxantrona 10 mg/m²s.c./dosis, i.v., cada 24 horas días 1, 2, 3, 4 y 5.</p> <p>Arabinósido de citosina 2 g/m² s.c./ dosis, i.v., cada 12 hrs. para pasar en una hr. días 1, 2 y 3.</p> <p>Ondansetron 5 mg/m²/dosis en función previo a quimioterapia, cada 6 hrs. de acuerdo a respuesta.</p> <p>Quimio terapia intratecal (DEPENDEN DE LA EDAD, VER ANEXO 1).</p> <p>2400 Gy a cráneo y 1800 cGy a médula espinal al recuperarse del ciclo 4 de quimioterapia.</p>	<p>Material y equipos necesarios para administración de la quimioterapia Agujas desechables para punción lumbar.</p> <p>Acelerador lineal o Bomba de cobalto.</p>

REGISTRO

NOMBRE DEL PACIENTE.

FECHA DE NACIMIENTO-

12.2 ANEXO No 2

INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA.

EVALUACION DEL CANDIDATO A TRANSPLANTE DE MEDULA OSEA.

NOMBRE DEL PACIENTE: _____.

HLA: _____.

NOMBRE DEL DONADOR: _____.

HLA: _____.

EVALUACION POR APARATOS Y SISTEMAS. (Marque con una X).

Aparato o Sistema Especifique.	Alterado	Normal
Hepático	()	() _____
Renal	()	() _____
Gastrointestinal Y Nutricional	()	() _____
Cardiovascular	()	() _____
Respiratorio	()	() _____
ONG	()	() _____
Estomatología	()	() _____
SNC y SNP	()	() _____
Endocrino	()	() _____

EVALUACIÓN POR PSICOLOGIA

EVALUACION POR TRABAJO SOCIAL

A) CRITERIOS DE TOXICIDAD DE LA OMS.

Criterios de Toxicidad para ALLOTMO.

Grado 0 significa carente de toxicidad, grado 4 toxicidad fatal.

a) Hematológica.

- 4 Muerte debida a infecciones bacterianas o micóticas, o hemorragia asociada con neutrófilos de menos de 500/ml o plaquetas por debajo de 10 000/ml
- 3 Neutrófilos mayores de 500 y menores de 1000, plaquetas mayores de 10 000/ml, requiere transfusión de paquete globular.
- 2 Neutrófilos mayores de 1000 y menores de 1500, plaquetas mayores de 10 000/ml, Hb de 5 a 8 g/%
- 1 Neutrófilos mayores de 1500 y menores de 2000, plaquetas menores de 10 000/ml, Hb mayor de 8 y menor de 10 g/%.
- 0 Neutrófilos mayores de 2000, plaquetas por arriba de 100 000/ml, HB mayor de 10 g/%.

b) Hepático.

- 4 Muerte asociada a falla hepática.
- 3 Coma o ascitis sintomática que no responde a tratamiento médico y no se encuentra relacionada a tumor, hipoalbuminemia. Insuficiencia cardiaca congestiva secundaria, hipertensión porta con varices esofagicas sangrantes que ponen en peligro la vida del paciente.
- 2 Pruebas de función hepática 5 veces por arriba de lo normal.
- 1 Pruebas de función hepática 2 a 5 veces por arriba de lo normal.
- 0 Pruebas de función hepática menos de 2 veces por arriba de lo normal, o normales, paciente asintomático.

c) Pulmonar (no se relaciona a infección, enfermedad cardíaca o anemia)

- 4 Muerte por falla pulmonar.
- 3 Disnea en reposo, de pequeños esfuerzos (no puede realizar actividades cotidianas de cuidado personal).
- 2 Disnea con actividad o disminución al 50% de la pruebas de funcionamiento pulmonar.
- 1 Cambios radiológicos sin síntomas o alteraciones de la pruebas de función pulmonar en un 25 a 49%.
- 0 Paciente asintomático sin cambios radiológicos. Grado II: Acentuación de los datos en piel, diarrea, ictericia, bilirrubinas en

d) Gastrointestinal.

- 3 Vomito incohercible, úlceras en el tracto gastrointestinal, incapacidad para la alimentación por vía oral, diarrea con sangre.
- 2 náusea y vomito, puede alimentarse por vía oral, el paciente presenta deshidratación.
- 1 náusea, ardor, sin deshidratación.
- 0 asintomático.

e) Genitourinario.

- 4 Uremia sintomática, uropatía obstructiva.
- 3 Nitrógeno ureico >60 mg/% , creatinina >4.0, proteinuria 4+, hematuria macroscópica con presencia de coágulos.
- 2 Nitrogeno ureico de 41 a 60 mg/%, creatinina de 2.1 a 4.0, proteinuria 2+, hematuria macroscópica.
- 1 Nitrógeno ureico de 21 a 40 mg/%, creatinina de 1.3 a 2.0, proteinuria 1+, hematuria microscópica.
- 0 Nitrógeno ureico < ó = 20mgs/%, creatinina < ó = 1.2, proteinuria negativa, hematuria negativa.

f) Cardiovascular.

- 4 Insuficiencia cardíaca congestiva severa o refractaria, taquicardia ventricular o tamponade.
- 3 Insuficiencia cardíaca congestiva leve, pericarditis, C.V.P multifocal.
- 2 Arritmia auricular, C.V.P. unifocales.
- 1 Cambios en el segmento ST, taquicardia sinusal, frecuencia cardíaca > 110 /min.
- asintomático, EKG normal.

g) Sistema Nervioso Periférico.

- 4 Respiración disfuncional secundaria a debilidad muscular, parálisis de alguna extremidad, constipación.
- 3 Alteraciones en la sensibilidad debilidad severa, disfunción vesical, dolor en extremidades.
- 2 Reflejos osteotendinosos ausentes, parestesias severas, debilidad mínima.
- 1 Reflejos osteotendinosos disminuidos, parestesias mínima, constipación mínima.
- 0 Asintomático.

h) Sistema Nervioso Central.

- 4 Estado epiléptico, estado eléctrico, coma.
- 3 Confusión, sopor o estupor, cefalea severa.
- 2 Ansiedad severa, depresión moderada, cefalea moderada, somnolencia.
- 1 Ansiedad mínima, depresión mínima, cefalea mínima, letargo.

- 0 Asintomático.

i) Piel y Faneras.

- 3 Ulceración, necrosis.
- 2 Presencia de vesículas, fibrosis subepidérmica, alopecia severa.
- 1 Eritema transitorio, pigmentación, alopecia mínima.
- 0 Asintomático.

J) Alergia.

- 4 anafilaxia.
- 3 Broncoespsmo severo.
- 2 Urticaria, fiebre secundaria, broncoespasmo severo.
- 1 Rash transitorio.
- 0 asintomático.

El grado de toxicidad reflejará el grado de mayor severidad en un periodo de 24 hrs, cuando se obtienen 2 criterios para el mismo aparato, utilizar el de mayor severidad, anotar aparte la toxicidad no mencionada.

12.4 ANEXO 4. DESCRIPCIÓN DE LA TECNICA DE TIPIFICACIÓN DE HLA

Título	Genes de Histocompatibilidad A/B/DR/DQ Molecular
Clave:	<i>PT-LGH-01.</i>
Tipo de Procedimiento:	<i>Procedimiento Técnico.</i>
Área:	<i>Laboratorio de Histocompatibilidad.</i>

	Nombre	Cargo	Firma	Fecha
Elaboró	M en C Francisco Juárez Nicolás	Dirección Histocompatibilidad		Dic.29,2003

	<i>Responsable</i>	<i>Firma</i>	<i>Fecha</i>
Control de Documentos:			<i>Dic.29,</i>
Revisión			
La firma indica que la versión se mantiene SIN modificaciones			
	Nombre	Firma	Fecha
Revisó			
Aprobó			
Revisó			

INDICE

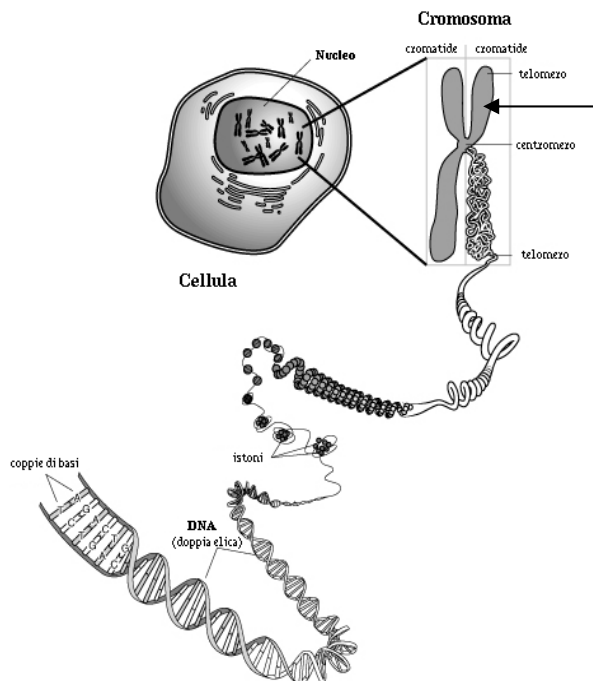
1.0 INFORMACIÓN DE LA PRUEBA.....	2
2.0 APLICACIÓN CLINICA	4
3.0 NOTACIONES Y DEFINICIONES.....	4
4.0 PRINCIPIO DEL MÉTODO.....	4
5.0 REQUERIMIENTOS DE LA MUESTRA.....	5
6.0 EQUIPO INSTRUMENTACIÓN Y MATERIAL.....	6
7.0 REACTIVOS.....	7
8.0 CALIBRACIÓN.....	10
9.0 CONTROL DE CALIDAD.....	10
PROCEDIMIENTO DE LA PRUEBA.....	11
11.0 RESULTADOS.....	14
12.0 INTERVALOS DE REFERENCIA.....	15
13.0 INTERVALO REPORTABLE.....	15
14.0 CRITERIOS DE REPETICIÓN.....	15
15.0 VALORES CRÍTICOS.....	15

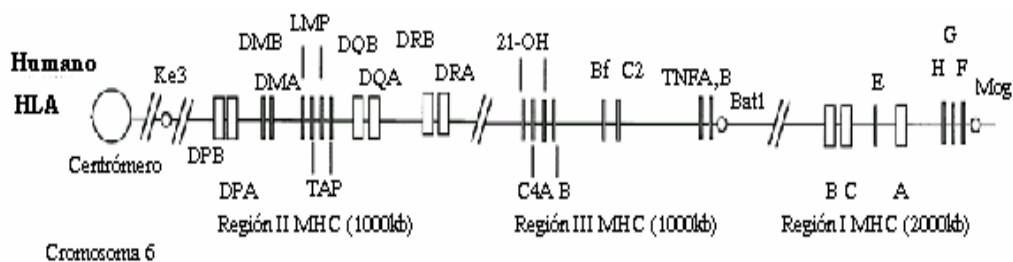
16.0 INTERPRETACIÓN DE LA PRUEBA.....	15
17.0 ESPECIFICACIONES DE DESEMPEÑO.....	15
18.0 INTERFERENCIAS.....	16
19.0 LIMITACIONES DEL MÉTODO.....	16
20.0 SEGURIDAD.....	16
21.0 DOCUMENTOS RELACIONADOS.....	17
22.0 DOCUMENTOS ANEXADOS.....	17
23.0 REFERENCIAS.....	18
24.0 MODIFICACIONES.....	18

1.0 INFORMACIÓN DE LA PRUEBA

La prueba para la determinación los genes del sistema HLA de un individuo, emplea un panel de oligonucleótidos específicos de las secuencias HLA a determinar, del locus A, B, DR y DQ , que en presencia de una enzima que facilita su amplificación , sí como de los cuatro deoxinucleótidos de timina, adenina , citosina y guanina que son necesarios para generar una gran cantidad de DNA de la región estudiada previa amplificación.

La región del DNA que se amplifica es la del brazo corto del cromosoma numero 6 que es donde se encuentra este grupo de genes y que se muestra en la siguiente figura.





2.0 APLICACIÓN CLÍNICA

Los resultados obtenidos de la tipificación molecular de los genes del sistema HLA, así como de otros estudios son importantes en vista de alto porcentaje de éxito alcanzado en la actualidad y que colocan al trasplante de órganos y células progenitoras como la medida terapéutica de elección en el tratamiento del paciente con insuficiencia renal o de alguna alteración de tipo Inmunológica y Hematológica.

En la actualidad la sobrevivencia de los pacientes que reciben trasplante renal es de 85 a 95% a 2 años y de 80-90% de éxito en relación a la función del injerto y rehabilitación físico-social.

Lo cual se refleja en la disminución en el tiempo de hospitalización del paciente y la disminución en el uso de terapia de inmunosupresión.

3.0 NOTACIONES Y DEFINICIONES

NCCLS.- National Clinical Control Laboratory Standard.

ISO.- International System Organization.

NOM.- Norma Oficial Mexicana.

HLA.- Human leucocyte Antigen

PCR.- Reacción en cadena de la polimerasa

4.0 PRINCIPIO DEL MÉTODO

Primeramente se debe iniciar con la separación del material genético del individuo del cual se parte para realizar el proceso de amplificación de la región deseada del sistema genético HLA. Este material genético se somete a un proceso de amplificación específico denominado reacción en cadena de la polimerasa (PCR) con los reactivos necesarios para su realización, Taq DNA polimerasa, deoxinucleótidos, agua estéril, amortiguador para PCR y con temperaturas específicas en donde se pretende abrir la cadena de DNA del paciente para iniciar así la generación de nuevas copias a partir de esta cadena "madre" hasta obtener un número importante de ellas con el objetivo de visualizarlas en un proceso de electroforesis en un gel de agarosa (un polímero de algas marinas) y poder así interpretar la prueba con la ayuda de un

patrón de específico de fragmentos de DNA amplificados y asignar así los genes encontrados en el individuo.

5.0 REQUERIMIENTOS DE LA MUESTRA

5.1.1 PREPARACIÓN DE LOS PACIENTES.

Paciente: En ayuno y sin haber recibido transfusiones de paquete celular

Al menos en las últimas tres meses

Donadores: En ayuno, clínicamente sanos

5.1.2 PREPARACIÓN DE LA MUESTRA.

Paciente: sangre total con anticoagulante de preferencia con ACD o con EDTA

Donadores: sangre total con anticoagulante con ACD o con EDTA

5.2 CONDICIONES DE LA MUESTRA

5.2.1 TIPO DE MUESTRA.

Sangre total con anticoagulante

5.2.2 VOLUMEN REQUERIDO.

Paciente: Tomar 5ml de sangre total con anticoagulante de preferencia con ACD o con EDTA

Donadores: 5ml de sangre total con anticoagulante con ACD o con EDTA

5.2.3 RECIPIENTE DE RECOLECCIÓN.

Tubos con anticoagulante tapón color lila

Tubos con anticoagulante ACD tapón color amarillo

5.2.4 CRITERIOS DE RECHAZO

Muestras coaguladas

Cantidad insuficiente de muestra

Paciente con reciente transfusión sanguínea esperar cuando menos

120 días después de realizada la transfusión.

5.2.5 RECEPCIÓN DE LA MUESTRA

8.00 - 14.00 hrs en formato FR-TMG-03(formato toma de muestra GenoMA 03)

5.3 CONDICIONES DE MANEJO Y ALMACENAMIENTO

Se recomienda que los análisis de las muestras para HLA clase I y clase II se efectúen dentro de las primeras 72 horas posteriores a la obtención de la muestra. Las muestras se manejan a temperatura ambiente.

6.0 EQUIPO, INSTRUMENTACIÓN Y MATERIAL

6.1 INSTRUMENTOS

Centrifuga con selector de rpm y marcador de tiempo (LGH-CENT-01)

Agitador de tubos (LGH-AGIT-01)

Microcentrifuga (LGH-CENT-02)

Pipetas automáticas: LGH-PIPE-01 de 0.5 a 10 μ L

LGH-PIPE-02 de 5 a 40 μ L.

LGH-PIPE-03 de 40 a 200 μ L

LGH-PIPE-04 de 200 a 1000 μ L.

Termociclador LGH-TERM-01

Horno de microondas LGH-HORN-01

Incubadora LGH-INCUB-01

Vortex LGH-VORT-01

Espectrofotometro LGH-ESPE-01

Cámara de

Electroforesis LGH-CAMA-01

Electroforesis LGH-CAMA-02

Transiluminador LHN-TRAN-01

Fuente de poder LHN-FUEN-01

Balanza LHN-BALZ-01

Computadora LGH-COMP-01

Impresora láser LGH-IMP-01

6.2 MATERIAL

Gradillas para 72 tubos

Tubos Falcon de 15ml estériles

Puntas de 100 a 1000 μ L

Tubos eppendorf de 1.5 ml

Matraz Elenmeyer 250 ml

7.0 REACTIVOS

7.1 NOMBRE Y FORMULA QUÍMICA

Extracción del DNA

Solución lisis de células rojas

Solución de lisis de células blancas

Solución precipitadora de proteínas

Agua tridestilada y estéril

Tipificación HLA

Placa de 96 con oligonucleoidos de secuencia de DNA (Pel-Freez)

Amortiguador de PCR (Roche)

Agua Estéril

Taq DNA polimerasa de 500U

DNA del paciente

Electroforesis

Agarosa (Libre de DNAsa y RNAsa)

Buffer TBE 0.5X

Bromuro de etidio (10 mg/dl)

VOLUMENES POR ENSAYO

Volumen de la muestra (paciente)	2 ml de sangre periférica
Sol. Lisis de células rojas	6 ml
Sol. Lisis de células blancas	1 ml
Sol precipitadora de proteínas	520µl
Placa de HLA clase I y II	1 por paciente
Amortiguador de PCR	580 µL

Taq DNA polimerasa	9.3 µl
Agua estéril	280 µl
DNA	80 µl
Azarosa	2 g o 3.2 g
Bufer TBE 0.5X	150 ml
Bromuro de etidio	2µl o 3.2 µl

INGREDIENTES

CONSTITUYENTES DEL REACTIVO	CONCENTRACION EN LA REACCION
Sol. Lisis células rojas	1X
Sol. Lisis células blancas	1X
Sol. Precipitadora de proteínas	1X
Placa HLA	
Taq DNA polimerasa	500 UI
DNA	100 ng/µl
Azarosa	2%
Buffer TBE	
Tris Base	5.39 g
Ac. Bórico	2.75 g
EDTA	0.372
Bomuro de etidio	10 mg/ml

7.2 PREPARACIÓN DEL REACTIVO

No aplica para la placa HLA, reactivos de extracción de DNA, buffer de PCR

Taq DNA polimerasa.

El buffer TBE 0.5X se prepara a partir de la solución 10X de la misma con las siguientes sustancias diluidas en 1 litro de agua destilada o bien del reactivo comercial de Roche

Tris Base (107.8 g)

EDTA (7.44 g)

Ac. Bórico (55 g)

7.3 ALMACENAMIENTO Y ESTABILIDAD

Placas HLA	-70°C	1 año
Buffer PCR	-70°C	1 año
Taq DNA pol	-70°C	1 año
Bromuro de etidio	Temperatura ambiente	5 años
Soluciones para extracción		
De DNA	Temperatura ambiente	No aplica
Agarosa	Temperatura ambiente	No aplica

Buffer TBE 10X

Temperatura ambiente

No aplica

8.0 CALIBRACIÓN.

No aplica

9.0 CONTROL DE CALIDAD

9.1 NOMBRE Y DESCRIPCIÓN DE CONTROLES

Control Positivo interno región no polimorfica del DNA equivalente a 796 pares de bases.

Control Negativo Todos los reactivos menos el DNA del paciente.

Ambos son controles propios para cada placa HLA.

9.2 PREPARACIÓN DEL CONTROL

No aplica

9.3 FRECUENCIA DEL USO DE CONTROLES

Se emplea para cada ensayo de prueba HLA.

9.4 ALMACENAMIENTO

Se debe almacenar en congelación. (LHN-CONG-01). Hasta la fecha de caducidad.

9.5 PROCEDIMIENTO DE USO DE CONTROLES

No aplica

9.6 LIMITE DE ACEPTABILIDAD Y ACCIONES CORRECTIVAS

Los controles positivos deben amplificar en cada reacción indicándonos que tanto el DNA estudiado como los procedimientos de la prueba se han realizado satisfactoriamente

El control negativo no deberá tener ningún patrón de amplificación.

9.7 REGISTRO Y ALMACENAMIENTO DE LOS DATOS DE CONTROL DE CALIDAD.

Al procesarse cada muestra de cualquier paciente los resultados de los controles como de la prueba son registrados en el formatos para HLA que vienen con cada lote de placas HLA y quedan registrados en la bitácora del laboratorio y son archivados en el expediente del paciente y sus donadores en el laboratorio de Histocompatibilidad.

Los resultados se guardan por un periodo de 5 años cuando menos posteriores a su emisión.

9.8 EVALUACIÓN EXTERNA DE LA CALIDAD

Actualmente se trabaja en un convenio con el Laboratorio de Histocompatibilidad del Instituto Nacional de Pediatría con el intercambio de muestras que ya tiene la tipificación HLA por métodos de Biología Molecular, La muestra se procesa y se envían los resultados a este laboratorio (Insurgentes Sur 3700C Insurgentes-Cuicuilco Delegación Coyoacán, C.P. 04070 Cd. de México y en 2 semanas se reciben los resultados.

9.9 ALTERNATIVAS EN AUSENCIAS DE CONTROLES

No aplica.

10.0 PROCEDIMIENTO DE LA PRUEBA

10.1 PREPARACIÓN DEL DNA PARA LA PCR HLA

El DNA hidratado se tiene que cuantificar en un espectro de región ultravioleta (LNN-ESPE-01) a una longitud de onda de 260 nm para lo cual el DNA original se le realiza a una dilución 1:100 con agua desionizada y estéril ésta se lee en el espectro, el resultado se multiplica por 50 (factor de conversión) y finalmente por 100 (que es el valor de la dilución que se realizó) esto nos da el valor en nanogramos por microlitro de DNA en nuestra muestra y se ajustará a la concentración deseada que es de 75-100 ng/μl para la PCR del HLA.

10.3 REACCION DE LA PCR DE HLA.

Una vez que el DNA se cuantifica y ajusta este esta listo para la reacción junto con los oligonucleótidos específicos de secuencia, la enzima de amplificación Taq DNA polimerasa, el amortiguador de PCR y los desoxinucleotidos trifosfatados de Timina, Adenina, Citosina y Guanina, las temperaturas de reacción que emplea el termociclador (LHN-TERMO-01) son las siguientes:

Paso 1	1 minuto 96°C
Paso 2 5 ciclos	96°C 25 segundos
	70°C 50 segundos
	72°C 45 segundos
Paso 3 21 ciclos	96°C 25 segundos
	65°C 50 segundos
	72°C 45 segundos
Paso 4 4 ciclos	96°C 25 segundos
	55°C 60 segundos
	72°C 120 segundos
Hola	4°C por tiempo indefinido

En este perfil de amplificación se realiza la reacción de síntesis de nuevas cadenas de DNA de la región seleccionada. Finalizados el proceso de amplificación se procede a la visualización del producto por medio de una electroforesis en gel de agarosa al 2%. Esto se realiza en un volumen de 100 ml del amortiguador TBE 0.5X y 2µl de bromuro de etidio en la cámara de electroforesis (LHN-CAMA-01) y a un voltaje de 120V durante 10 minutos.

Posterior a este tiempo se visualiza el gel en el transiluminador de luz ultravioleta para observar que la amplificación se halla realizado sin problemas, tanto de las regiones control como la de los alelos de los pacientes. Estos datos se registran en la hoja de interpretación que viene con el juego de reactivos para HLA y según el patrón de bandeo de la amplificación estos son interpretados.

11.0 RESULTADOS

Según los resultados de interpretación de cada uno de los pacientes y donadores se procede a asignar los Haplotipos y designar así a los donadores Histocompatibles para cada receptor siguiendo los criterios de que estos genes se heredan siguiendo la segunda ley de Mendel y que también se considera que tiene cierto desequilibrio de enlace con algunos otros alelos (sobre todo los de clase II HLA-DR y DQ)

11.3 REPORTE DE RESULTADOS

El reporte se hace en el formato FR-LGH-04
Y se entrega de manera personal al médico solicitante o al cliente.

12.0 INTERVALOS DE REFERENCIA

No aplica

13.0 INTERVALO REPORTABLE

No aplica

14.0 CRITERIOS DE REPETICIÓN

1. Cuando el control interno positivo y su producto de amplificación no dan la reacción positiva.
2. Cuando el control negativo presenta un producto amplificado de cualquier peso molecular lo que indica contaminación en alguno de los materiales o reactivos empleados.
3. Cuando no exista amplificación en toda la placa

15.0 VALORES CRÍTICOS

No aplica.

16.0 INTERPRETACIÓN DE LA PRUEBA

Dependiendo del patrón de amplificación y de su resultado en la hoja de datos de alelos empleados se asignaran los alelos HLA A, B, DR, DQ específicos para ese paciente.

17.0 ESPECIFICACIONES DE DESEMPEÑO

No aplica

SENSIBILIDAD

La prueba puede emplearse con una concentración de DNA de 75 a 100 ng/μl .

PRECISIÓN

18.0 INTERFERENCIAS

	Fuente	Nivel probado	Efecto observado
Sensibilización por Otros genes	Transfusiones por paquete globular		Amplificación de otros alelos
No amplificación	Uso de Heparina como anticoagulante		No amplificación

19.0 LIMITACIONES DEL MÉTODO

Cantidad de DNA empleado

20.0 SEGURIDAD

20.1 PERSONAL

La mencionada en el manual de seguridad personal y de desechos peligrosos en el

20.2 REACTIVOS

La mencionada en el manual de seguridad personal y de desechos peligrosos en el DACEE

20.3 DESECHOS

La mencionada en el manual de seguridad personal y de desechos peligrosos en el DACEE

21.0 DOCUMENTOS RELACIONADOS

- Inserto HLA-A/B/ DR/DQ UniTray™ Kit
 - Electro fast® gel Documentation form
 - HLA-A/B/DR/DQ SSP Unitray™ Worksheet.
-
- NOM-087-ECOL-SSA12002. Protección ambiental-Salud ambiental-Residuos peligrosos biológico infecciosos. Clasificación y especificaciones de manejo.

 - NOM-166-SSA-1997. Para la organización y funcionamiento de los Laboratorios Clínicos.
 - Guía para el manejo integral de residuos químicos peligrosos en los Institutos de Salud.
 - Guía general para la elaboración de un protocolo de pruebas preoperatorias de sistemas de tratamiento de residuos peligrosos biológico infecciosos (RPBI).
 - PNT-AC-04.- Control de calidad interno
 - PNT-AC-01.- Instructivo para elaborar documentos
-
-

12.5 Anexo 5.

**CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO
TRANSPLANTE ALOGENEICO DE MEDULA OSEA.**

**Instituto Nacional de Pediatría
P R E S E N T E.**

_____ y
_____ por Nuestro propio derecho, en nuestro
caracter de _____ del (a) menor
_____, internado en la cama _____ y
No. de Registro _____, de este Instituto, por nuestro derecho, de
manera libre voluntaria e informada, con apoyo en lo previsto en los artículos
314,315,316,319,321,322,323,324,325,326,330,331,332 y demás artículos
relativos y aplicables de la ley general de salud, en relación a lo previsto en los
artículos 6o,9o, 10,11,12,13,14,15,16,17,21,24,25,26,27,29 y demás artículos
aplicables del registro de la ley general de salud de materia de control sanitario
de la disposición de órganos. Tejidos y cadáveres de seres humanos Y
DESPUÉS DE QUE CADA UNO DE ESTOS ARTICULOS NOS FUE
CLARAMENTE EXPLICADOS, otorgamos nuestro consentimiento para que el
menor de referencia sea receptor (a) de médula ósea alogeneico del
donador _____ formando parte del protocolo de
investigación registrado en este Instituto con el No. _____.

Para dichos efectos y bajo protesta de decir la verdad indicamos:

1. Que aceptamos que el menor reciba la medula ósea donada por _____.
2. Que forma parte del protocolo de transplante la aplicación de dosis altas de terapia mieloablaptiva.
3. Que como consecuencia de dicha terapia el paciente tiene riesgo de sufrir durante el transplante las siguientes complicaciones: infecciones, sangrados,

anemia y efectos secundarios adjudicados a la administración de la propia quimioterapia.

4. Que dichos riesgos implican la posibilidad como en todo tratamiento de ser causa de múltiples complicaciones e incluso la muerte del paciente sometido al trasplante.

5. Que entendemos se deriva del trasplante los siguientes beneficios: La posibilidad de curar la presencia de una enfermedad avanzada en el menor que a corto mediano o largo plazo condicione la muerte del mismo.

5. Que hemos sido enterados suficientemente del objetivo y clase de intervención y de las probabilidades de éxito terapéutico.

6. Que somos libres de retirarnos de este programa y revocar nuestro consentimiento hasta antes de que se practique el trasplante y que de hacerlo durante el mismo asumimos la responsabilidad de las consecuencias de este acto.

7. Que podemos solicitar información adicional acerca de los elementos constituyentes del presente programa de investigación.

México, D.F. a _____ de _____ del 200_

PROTESTAMOS LO NECESARIO:

TESTIGOS

12.6 Anexo 6

**CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO
TRANSPLANTE ALOGENEICO DE MEDULA OSEA**

DONADOR

**INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA
P R E S E N T E.**

_____ y _____

por nuestro propio derecho, con nuestro carácter de _____ del menor _____, y con amplio conocimiento del protocolo de investigación No _____, referente al transplante alogeneico de médula ósea, concede su autorización para que el menor antes suscrito sea el donador del paciente _____ con registro _____.

Del mismo modo hacemos de nuestro conocimiento los riesgos a los que será sometido el menor, los cuales son:

1. Los inherentes a toda anestesia general o local.
2. Dolor en los lugares de punción necesarios para obtener la médula ósea.
3. Infección de los lugares de punción.
4. Anemia secundaria a la obtención de la médula ósea.

Declaramos que somos libres de retirarnos de este programa y revocar nuestro conocimiento hasta antes que se practique el transplante y que podemos solicitar información adicional acerca de los elementos constituyentes del presente programa.

Mèxico D.F. a _____ de _____ del 200__

POTESTAMOS LO NECESARIO.

TESTIGOS

NOMBRE DEL PACIENTE

REGISTRTO

FECHA DE NACIMIENTO.

12.7 ANEXO 7

PROGRAMA DE TRASPLANTE DE MEDULA OSEA.

INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA

Hoja de recolección de datos y Evolución hospitalaria.

Fecha _____ . Día _____ .

Fecha del Tranplante: _____ . Fecha del
Injerto _____ .

Fecha de Egreso hospitalario _____ .

Quimioterapia preparativa (indique únicamente las
iniciales) _____

Datos Clínicos: Tem: _____ FC _____ FR _____ TA _____
Peso _____ Balance Hídrico _____ .

Interrogatorio: (Solo datos positivos)

Exploración Física: (Solo datos positivos)

Datos de Laboratorio: Hb _____ Leucocitos _____
Plaquetas _____ .

*TGO _____ *TGP _____ *Bil dir _____ * Bil
ind _____ .

*Ac Ur _____ *Gluc _____ Na _____
*K _____ .

*Ca _____ *Cr _____ *Nitrógeno Ureico _____ .

**Balance Nitrogenado _____ .

- Se toman cada 3er día
- Se toma una vez por semana.

Se toma diario.

Profilaxis (Marque con una X).

Trimetropin con Zulfametoxazol () Ganciclovir () Fluconazol () Anfo B ()
Otros _____.

Soporte Nutricional.

Dieta de _____ calorías. % de Consumo _____.
Vía Oral (). Vía parenteral (). (marque con una X)
Peso: _____. Talla _____. Déficit para la
edad _____.
Déficit para la talla _____.

Soporte Hematológico. (Marque con una x el producto que se transfundirá el día evaluado).

Paquete Globular () Concentrados plaquetarios () Plasma Fresco ().
Otros _____.

Estimulación de la Hematopoyesis. (Marque con una X).

GFC G-M () GFC G () IL1 ().
Otros _____.

Toxicidad por Quimioterapia. (Marque del 1 al 4 de acuerdo al grado de toxicidad).

Alergia () Piel () Hígado () Pulmón () Cardíaco () Vascular Per ()
Renal () SNC () SNP () Gastrointestinal () Infeccioso ()
Hematológico ()

En caso de infección anote el agente aislado _____.

Tratamiento
indicado _____

Enfermedad Injerto contra Huésped.

Día de la profilaxis _____. Ciclosporina () Metotrexate ()
Dexametasona ().

Datos clínicos (marque con una A si los datos son agudos y con una C si son
crónicos, y del 1 al 4 de acuerdo al grado de afectación).

Piel () () Hígado () () Gastro Intestinal () () Pulmón () ().

ESTADO ACTUAL(Marque con una x).

Respuesta Completa () Respuesta Parcial () Sin Respuesta ()

**PROGRAMA DE TRANSPLANTE DE MEDULA OSEA.
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA.
REPORTE DEL PROCESO DE LABORATORIO DE LA MEDULA OSEA.**

REGISTRO
NOMBRE DEL PACIENTE.
FECHA DE NACIMIENTO-

Nombre del Paciente: _____ No de
Exp _____.

Peso del paciente: _____ Kg

Nombre del Donador: _____ No de
Exp _____.

Peso del Donador: _____ Kg

Diagnostico: _____. Fecha de la
cosecha _____.

Grupo sanguineo del receptor _____ Grupo sanguineo del
donador _____.

MEDULA OSEA NO FRACCIONADA

Volumen: _____ ml.

Mononucleares _____ x10⁶/ml

Hematocrito: _____ % Mononucleares
Totales _____ x10⁸

Mononucleares totales/Kg _____ x10⁸/Kg.

Viabilidad _____ %

MEDULA OSEA FRACCIONADA

Volumen _____ ml Mononucleares
(1:10) _____ x10⁶/ml

Hematocrito _____ % Mononucleares
Totales _____ x10⁸
Mononucleares totales/Kg _____ x10⁸/Kg.
Monoclonales totales _____ x 10⁸/kg/Bolsa.
Mononucleares totales _____ % de Viabilidad.
Plaquetas _____ G. Plasma _____ ml P.Globular _____ ml

TECNICA DE SEPARACION(Marque con una X).

Manual ()

Automatizada por Feresis ()

TRANSPLANTE AUTOLOGO

Purga in vitro _____.

Fecha de Criopreservación: _____.

Ubicación: Arco No _____. Canastilla _____. No de Bolsas _____.

Fecha del descongelamiento: _____.

Mononucleares post descongelamiento: _____ x10⁸/kg

Viabilidad: _____ %.

DEPLESION DE LINFOCITOS T.

% de Linfocitos T: CD 3 _____. CD 5 _____. CD 4 _____.
CD8 _____.

Tecnica: Radioterapia () Ultravioleta () Anticuerpos monoclonales ()

% de Linfocitos post depleción.

CD 3 _____. CD 5 _____. CD 4 _____. CD
8 _____.

AUTORIZACION.

13.0 APENDICE A. AGENTES TERAPEUTICOS.

Citocina de Arabinocido.

Nombre Químico: 1-B arabinofuranosyl-citosina.

Grupo: Antimetabolito.

Presentación: Frascos de 100 ó 500 mg, requieren refrigeración.

Manufactura: Upjohn.

Mecanismo de acción: Inhibe a la DNA polimerasa, se incorpora al DNA e inhibe la iniciación de nuevas unidades de replicación del DNA durante los primeros 30 minutos, posterior a los 30 minutos disminuye el rango de elongación de las cadenas de DNA.

Toxicidad: Leucopenia, trombocitopenia, anemia, supresión de la médula, nausea, vomito, megaloblastosis, disfunción hepática, diarrea, fiebre, rash, en altas dosis produce fotofobia, conjuntivitis y alteraciones cerebrales que ban desde crisis convulsivas hasta el coma, necrosis intestinal.

Ciclofosfamida.

Nombre químico: Ciclofosfamida.

Grupo: Alquilante.

Presentación: Frascos de 100, 200, 500 mg con diluyente, después de realizada la dilución requiere de refrigeración.

Manufactura: Mead-Johnson.

Mecanismo de acción: Alquila el nitrógeno en posición 7 de la guanina, inhibiendo la síntesis de DNA, por lo tanto el crecimiento celular, la actividad mitotica y la diferenciación celular, su mecanismo de acción no es específico de alguna fase celular, es una prodroga que requiere de activación hepática por el citocromo p53.

Toxicidad: Supresión de la médula ósea, nausea, vomito, alopecia, hepatitis tóxica, cistitis hemorrágica, en altas dosis produce necrosis cardiaca y enfermedad hepática venoclusiva.

Etoposido (VP 16).

Nombre químico: 4'-dimetilepipodofilotoxina-B-D-etilidene glucosido.
(C₂₉H₃₂O₁₃).

Grupo: Epipodofilotoxinas.

Presentación: Ampulas de 10 mls con 100 mgs, se debe diluir en solución dextrosa al 5% a solución salina al 0.9% con una concentración máxima de 1mg/ml e infundirla a 1 hora de su preparación, la concentración final de 0.4mgs/ml tiene una vida máxima después de prepararse de 48 hrs.

Manufactura: Laboratorios Bristol.

Mecanismo de Acción: Inhibe la topoisomerasa II, es específico de la fase G₂.

Toxicidad: mielosupresión severa, estomatitis, esofagitis, fiebre, hepatitis tóxica, neuropatía periférica, hipotensión, náusea, vómito, palpitaciones en altas dosis el diluyente glicol polietileno causa acidosis metabólica.

Busulfán.

Nombre químico: Busulfán.

Presentación: Tabletas de 2 mgs.

Grupo: Alquilantes

Manufacturado: Wellcome.

Mecanismo de acción: Es un agente alquilante (ácido ester alcalinosulfónico), que alquila el N en posición 7 de la guanina, además de alquilar el grupo metilsulfonato, inhibiendo la síntesis del DNA, detiene el mecanismo de crecimiento celular la, actividad mitótica y de diferenciación.

Toxicidad: Mielosupresión, Náusea, vómito, diarrea, impotencia, esterilidad, amenorrea, pigmentación generalizada de la piel, ginecomastia, queilosis, glositis, anhidrosis, a dosis altas puede producir fibrosis pulmonar y crisis convulsivas.

Tiotepa.

Nombre Químico: N,N',N'', trietilene tiofosforamida.

Grupo: Alquilante.

Presentación: Ampulas de 15 mg, reconstituido con 15 ml de agua estéril resulta una solución isotónica que puede diluirse en dextrosa al 5%, solución salina al 0.9% o Ringer lactato, después de preparada la droga estable hasta por 5 días.

Manufactura: Lederle.

Mecanismo de Acción: Tiotepa es polifuncional, es un agente alquilante similar a la mostaza nitrogenada, comparte el mismo mecanismo de acción que esta familia, es metabolizado en el hígado y rebasa la barrera hematoencefalica.

Toxicidad: Mielosupresión, náusea, vómito, reacciones alérgicas (broncoespasmo), en altas dosis rash y confusión.

BCNU.

Nombre químico: 1,3- bis (- cloroetil)- 1 nitrosurea.

Grupo: Nitrosureas (alquilantes).

Presentación: Se encuentra en un liofilizado sin preservativo, es insoluble en agua o soluciones acuosas, debe ser reconstituido en alcohol y una vez reconstituido, diluir en agua bidestilado, después de la reconstitución es estable por 6 horas a temperatura ambiente y 24 hrs refrigerado, debe aislarse de la luz.

Manufacturado: Laboratorios Bristol.

Mecanismo de acción: Agente liposoluble con un mecanismo de acción similar al resto de los agentes alquilantes.

Toxicidad: Mielosupresión, toxicidad hepática, náusea, vómito, fibrosis pulmonar, altamente vesicante.