



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

EXPERIENCIA DEL PROGRAMA DE TRASPLANTE DE CÉLULAS
PROGENITORAS HEMATOPOYÉTICAS EN EL HOSPITAL INFANTIL DE
MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

T E S I S

PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN:

ONCOLOGÍA PEDIÁTRICA

P R E S E N T A

DRA. MONICA MIER CABRERA



DIRECTOR DE TESIS : DR. JOSÉ FÉLIX GAYTÁN MORALES

ASESORES DE TESIS: DR. IVÁN CASTORENA VILLA
DRA. ELISA DORANTES ACOSTA



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

HOJA DE FIRMAS

DRA. REBECA GÓMEZ CHICO VELASCO
DIRECTORA DE ENSEÑANZA Y DESARROLLO ACADÉMICO



DRA. AURORA MEDINA SANSÓN
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE HEMATO-ONCOLOGÍA
PEDIATRICA HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ



DR. JOSÉ FÉLIX GAYTÁN MORALES
JEFE DE SERVICIO DE TRASPLANTE DE CÉLULAS
PROGENITORAS HEMATOPOYÉTICAS DEL HOSPITAL INFANTIL
DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

2.- DEDICATORIA

**A mis padres, Gloria y Javier,
por ser siempre un ejemplo y
por su apoyo incondicional
los amo.**

**Al amor de mi vida, Ricardo
gracias por recorrer a mi lado este camino
siempre incondicional, te amo cielo.**

**A los doctores Félix Gaytán,
Ivan Castorena y Elisa Dorantes
por su orientación y apoyo
para realizar éste trabajo**

INDICE

1. Firma de Tutor de Tesis.....	2
2. Dedicatoria.....	3
3. Introducción.....	5
4. Marco Teórico.....	6
5. Antecedentes.....	40
6. Planteamiento del problema.....	41
7. Pregunta de Investigación.....	42
8. Justificación.....	43
9. Objetivos.....	44
10. Hipótesis.....	45
11. Material y Métodos.....	46
12. Plan de análisis estadístico.....	50
13. Descripción de variables.....	51
14. Resultados.....	53
15. Discusión.....	58
16. Conclusiones.....	63
17. Cronograma de Actividades.....	64
18. Referencias Bibliográficas.....	65
19. Anexos.....	68

3. INTRODUCCIÓN

La historia del trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH) inicia bajo el concepto propuesto por Arthur Pappenheim en el siglo XIX, con existencia de una célula precursora de células hematopoyéticas. En 1951 los trabajos de Lorenz et al, mostraron que era posible evitar la muerte de ratones sometidos a dosis letales de radiación mediante administración de médula ósea (MO) de un ratón de la misma cepa, en 1956 se demostró que era por colonización de la MO del receptor por las células progenitoras hematopoyéticas (CPH) del donador (1).

Los primeros TCPH en humanos fueron realizados por E. Donnall Thomas en 1957. Las CPH fueron obtenidas de costillas de cadáveres, costillas resecadas en cirugías o aspiración de crestas iliacas de donadores sanos. Solo se logró injerto transitorio en 2 casos pero se demostró que se puede administrar MO por vía intravenosa (1).

En 1959 Mathé logró el primer trasplante alogénico, el paciente falleció por lo que hoy conocemos como enfermedad injerto contra hospedero (EICH). En los 60's Mathé y Thomas intentaron utilizar radiación corporal total (RCT), con dosis de 400-600cGy, posteriormente se demostró en perros que para lograr inmunosupresión suficiente para que se lograra el injerto, se necesitaban mínimo 800cGy (1).

Otro descubrimiento en el desarrollo de TCPH alogénico fue el de el complejo mayor de histocompatibilidad (HLA) descrito por Dausset y Payne, lo que hizo posible la selección de donadores compatibles y permitió en 1968 se llevara a cabo el primer trasplante exitoso en niños con inmunodeficiencia grave al utilizar donador HLA compatible. En 1969 el grupo de Seattle llevó a cabo con éxito, el primer trasplante HLA compatible en un paciente con leucemia utilizando RCT y Ciclofosfamida (CFM) como acondicionamiento. El mismo grupo publicó posteriormente 4 casos de Anemia aplásica grave (AAG) trasplantados de donador HLA idéntico utilizando CFM como acondicionamiento (1).

4. MARCO TEÓRICO

El TCPH es un procedimiento en el que las CPH son infundidas para restaurar la función de la MO, afectada parcial o completamente por enfermedades propias de la MO o como consecuencia de una alteración secundaria (1).

El TCPH tiene dos posibles objetivos:

a) Sustituir la hematopoyesis del paciente por ser total o parcialmente defectuosa, insuficiente o neoplásica.

b) Permitir un tratamiento antineoplásico con dosis muy elevadas que origina mielosupresión prolongada o definitiva. Esto último se fundamenta sobre el hecho de que algunos tumores precisan para su curación un tratamiento de intensidad superior a la que habitualmente se utiliza en sus tratamientos estándar, pero inferior a la que origina muerte por toxicidad extrahematológica (2).

TIPOS DE TRASPLANTE

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 idénticos se denominan trasplantes singénicos. En el caso de que el donador es un hermano consanguíneo que ha heredado ambos haplotipos del HLA idénticos a los del receptor el trasplante se denomina alogénico, HLA idéntico de donador relacionado, este modelo es el ideal, sin embargo la posibilidad de encontrar un hermano HLA idéntico está en proporción al número de hermanos y no es mayor al 20%, en algunos casos el donador puede ser un familiar no compatible o parcialmente histocompatible (mismatched), a este tipo se le conoce como alogénicos parcialmente compatibles, en ocasiones esta incompatibilidad se ha tratado de disminuir realizando una depleción selectiva de linfocitos T del donador a lo que ha

denominado trasplante haploidéntico (2).

FUENTES DE CÉLULAS PROGENITORAS HEMATOPOYÉTICAS

CORDON UMBILICAL

El potencial del uso del cordón umbilical (CU) como fuente de CPH fue propuesta en 1982, en una sesión encabezada por el Dr. Edward A. Boyse, Hal E. Broxmeyer y Judith Bard. El Dr. Broxmeyer comentó al Dr. Boyse, la posibilidad de que el CU podría contener células progenitoras y que podría utilizarse para fines de TCPH. El primer trasplante de CU fue realizado para un niño de 5 años de edad con anemia de Fanconi por el Dr. Gluckman y cols, en octubre de 1988. Un trasplante con sangre de CU nos permite una disparidad hasta en dos de los seis antígenos o haplotipos del HLA, representando esto una ventaja de éste tipo de trasplante (2).

La sangre de CU, ya sea in útero o ex útero es recolectada mediante una punción en cualquiera de los tres vasos del cordón umbilical. Para que las CPH puedan ser viables para su utilización en trasplantes, tienen que ser obtenidas, procesadas y criopreservadas mediante procedimientos realizados bajo rigurosos controles de calidad (2).

MÉDULA ÓSEA

Para obtener MO, se lleva al donador al quirófano, donde bajo condiciones estériles, y bajo anestesia, se realizan múltiples aspirados de médula ósea de las espinas iliacas, conforme se obtiene la médula se mezcla con heparina y un medio de cultivo tisular, se filtra y se transfiere a una bolsa de transfusion (2).

SANGRE PERIFERICA

Desde 1909 se suponía la presencia de células tallo en la sangre periférica pero la investigación científica inició en 1951. Las CPH residen en la fracción mononuclear de la sangre periférica, en una concentración de solo 1-10% de las encontradas en MO (1).

Las ventajas de las células tallo de sangre periférica (SP) sobre la MO que han favorecido el rápido incremento en su uso incluyen: colección fácil y barata, sin necesidad de

un procedimiento quirúrgico bajo anestesia general así como la posibilidad de recolectar las células en un paciente ambulatorio, menor periodo de citopenias después de la mieloablación y menor incidencia de complicaciones infecciosas (2).

Una desviación transitoria en la distribución de células progenitoras hematopoyéticas de la médula ósea a la sangre periférica es un proceso que se refiere como movilización y simplifica en forma importante la colección celular (2).

INDICACIONES DE TCPH EN PEDIATRÍA

Enfermedades hematológicas benignas

La AAG es un ejemplo en el que muchos tratamientos están disponibles los cuales pueden producir remisión e incluso curación sin embargo si fallan existe un riesgo de mielodisplasia o leucemia aguda subsecuente. EL TCPH alogénico es superior a todas estas alternativas terapéuticas ofreciendo con mayor frecuencia una recuperación hematológica persistente (1).

La anemia de Fanconi es una enfermedad autosómica recesiva caracterizada por malformaciones congénitas, falla medular y alto riesgo de desarrollar leucemias agudas y tumores solidos. En estos pacientes el TCPH también es una opción terapéutica (1).

Neoplasias hematológicas

La leucemia linfoblástica aguda (LLA) puede ser curada con quimioterapia hasta en un 80% de los casos. Después de una recaída a MO o extramedular la supervivencia libre de evento es de 40%. El TCPH autólogo no ha demostrado mejores resultados que los esquemas intensos de quimioterapia. El trasplante alogénico si ha demostrado beneficio especialmente en pacientes con recaída temprana y el donador relacionado es la mejor fuente de CPH (1).

En la leucemia mieloide aguda (LMA) ha mejorado el pronóstico de los pacientes con los esquemas de quimioterapia. El trasplante de donador relacionado en primera remisión puede mejorar la supervivencia, por lo que es una muy buena opción terapéutica para los pacientes con LMA de alto riesgo (1).

En el caso de los trastornos mieloproliferativos la leucemia granulocítica crónica (LGC) es la variante más común en niños. El TCPH alogénico se ha considerado principalmente para aquellos pacientes con cromosoma Philadelphia positivo (1).

Se sabe que los pacientes con Linfoma de Hodgkin y Linfoma no Hodgkin tienen en general un pronóstico bueno, no así los pacientes con enfermedad avanzada, los que fallan a la primera línea de tratamiento con quimioterapia y radioterapia o los que tienen enfermedad recurrente especialmente si se trata de recaídas tempranas. Estos casos pueden verse beneficiados de un trasplante autólogo (1).

Tumores sólidos

El trasplante autólogo es un método en el cual se otorgan altas dosis de terapia citorreductiva a pacientes con cáncer. La toxicidad hematológica con frecuencia limita la intensidad de muchos de los regímenes quimioterapéuticos disponibles para el tratamiento de este tipo de enfermedades (1).

En el tratamiento del neuroblastoma se han propuesto en la última década terapia con dosis muy altas de quimioterapia. Esta modalidad intensa ha permitido el desarrollo del trasplante autólogo y escalar la dosis de quimioterapia mejorando la supervivencia libre de enfermedad (1).

El Sarcoma de Ewing es otro tumor sólido con muy mal pronóstico a pesar del uso de quimioterapia, radioterapia y cirugía. Se han usado dosis altas de quimioterapia con rescate con trasplante autólogo en pacientes con factores de alto riesgo en primera remisión completa (1).

En cuanto a los tumores cerebrales se han hecho estudios utilizando radioterapia y quimioterapia seguido de trasplante autólogo con resultados similares al uso de solamente

quimioterapia con radioterapia por lo que se necesitan más estudios para demostrar un beneficio en la opción terapéutica de TCPH (1).

Inmunodeficiencias

Las patologías inmunológicas se podrían considerar como una emergencia, y se necesita tratamiento de inmediato una vez que el diagnóstico es confirmado. El tratamiento de elección es un trasplante alogénico (1).

Las inmunodeficiencias combinadas severas (SCID) son un grupo heterogéneo de desórdenes congénitos letales de los linfocitos B y T que tienen como resultado la falla de los linfocitos T para responder ante mitógenos, células alogénicas y antígenos específicos, con deficiencia de las células B para producir anticuerpos específicos.

Los niños con este grupo de enfermedades se han clasificado de acuerdo con el fenotipo y la función de los linfocitos circulantes, la forma de herencia y la presencia o deficiencia de alguna enzima, en:

1. SCID clásica, caracterizada por linfopenia tanto de linfocitos T como de linfocitos B y agamaglobulinemia.
2. SCID con linfocitos B, la más común, caracterizada por una cantidad normal o incrementada de células Ig+ circulantes y ausencia o presencia disminuida de linfocitos T, además de niveles variables de inmunoglobulinas en suero.
3. SCID secundaria a la deficiencia de adenosindeaminasa (ADA).
4. Disgenesia reticular, un raro desorden de la hematopoyesis que tiene como resultado una neutropenia severa con hipoplasia de la serie linfoide y serie eritroide y megacariocítica conservadas.
5. Síndrome de Ornen, en el cual los niños afectados presentan eritrodermia progresiva, leucocitosis, eosinofilia, hepatoesplenomegalia y linfadenopatía secundarias a la sustitución de linfocitos por células de Langerhans y células reticulares.

6. SCID asociada a extremidades cortas, enanismo y displasia ectodérmica.
7. SCID con linfocitos T no funcionales, defecto "Capping", carencia de expresión de CD7 o una expresión anormal de subunidades de CD3.
8. SCID asociado con deficiencia de CD8 y CD4 no funcionales.

Otra patología es el síndrome de Wiscott-Aldrich, un desorden recesivo ligado a X, con una inmunodeficiencia de linfocitos T, además de niveles disminuidos en suero de IgM y presencia de plaquetas pequeñas con niveles normales de IgG (3).

ACONDICIONAMIENTO

El término de acondicionamiento se refiere a la preparación del paciente para el trasplante, éste juega un papel central en el TCPH y cuenta con tres objetivos principales: crear un espacio, inmunosupresión y erradicar la enfermedad.

Al crear espacio nos referimos a los nichos que ocupan las células en el estroma medular para su proliferación y diferenciación, la inmunosupresión es necesaria para prevenir la reacción injerto contra huésped y su necesidad incrementa indirectamente con la compatibilidad del HLA, por último la erradicación de la enfermedad es la clave para el control de la enfermedad neoplásica a largo plazo.

Existen dos tipos de esquemas de acondicionamiento mieloablativo y no mieloablativo, éstos se usan con base a la patología de base así mismo se incluye RCT en algunos de los esquemas (4).

COMPLICACIONES DEL TCPH

Algunas de las complicaciones que se presentan posterior al trasplante son las infecciones, las cuales siguen siendo una causa importante de morbilidad y mortalidad. Algunos de los avances en el manejo de las infecciones se han dado tras entender los mecanismos complejos de inmunosupresión que se observan los primeros meses

posteriores al trasplante. Las muertes secundarias a infecciones en pacientes trasplantados ha disminuido gracias a las terapias de profilaxis (5).

Posterior al TCPH la secuencia de presentación de las infecciones se divide en tres fases:

1. La primera es la fase aplásica que sigue al acondicionamiento en lo que se recuperan los neutrófilos. En esta fase las complicaciones infecciosas no son diferentes a las de los pacientes con neutropenia profunda, con excepción en su mayoría a el daño a las mucosas especialmente posterior a RCT, lo que incrementa el riesgo de infecciones fúngicas incluso aspergilosis e infecciones virales especialmente herpes simple. Las infecciones relacionadas a mortalidad en esta etapa son sepsis, neumonía e infecciones por hongos.

2. La segunda fase corresponde a un periodo de injerto alrededor del tercer o cuarto mes y se caracteriza por deficiencia de inmunidad celular con disminución en la función de células citotóxicas. En esta fase el Citomegalovirus y su reactivación es la infección más frecuente. Otras infecciones virales frecuentes en esta etapa es el adenovirus y los virus respiratorios o entéricos. El factor mas importante que retrasa la recuperación inmunológica y favorece infecciones es el EICH.

3. La tercera fase inicia posterior al cuarto mes, aquí la reconstitución inmunológica es otra vez influenciada por la severidad del EICH crónico. Muchos pacientes tienen deficiencia de inmunoglobulina IgG2, la cual es responsable de una menor respuesta a los antígenos (polisacáridos). En este periodo los pacientes están vulnerables a infecciones por encapsulados (*S. pneumoniae*, *H. influenzae*). En caso de no haber EICH esta deficiencia se resuelve , si hay EICH persiste indefinidamente por lo que es importante la aplicación de vacunas (5).

En los pacientes con trasplante autólogo la morbimortalidad por complicaciones infecciosas es menor, la neutropenia dura por lo general no mas de 14 días y esto

disminuye el riesgo de sepsis bacteriana. El riesgo de enfermedades fúngicas es extremadamente bajo.

Las principales complicaciones infecciosas son:

a) Fiebre

Fiebre y neutropenia es una situación especial en donde las infecciones bacterianas tienen que ser el principal blanco de la terapia empírica, en la cual no hay mucha diferencia de los pacientes con fiebre y neutropenia secundaria a quimioterapia, con excepción de los pacientes que recibieron radiación corporal total los cuales tienen más riesgo de mucositis y de bacteremias por estreptococo. Si la fiebre persiste por 3-5 días con antibiótico empírico hay que considerar infección por hongo o virus, iniciando cobertura antifúngica con anfotericina B liposomal o caspofungina. En los pacientes con fiebre pero sin neutropenia o ideal es abordaje clínico en busca de foco infeccioso (5).

b) Neumonía

Esta complicación se presenta en el 50% de los pacientes post TCPH alogénico posterior a régimen de acondicionamiento convencionales. Existen muchas causas de infiltrado pulmonar pero en estos pacientes dos terceras partes son infecciosas. El estándar diagnóstico es realizar broncoscopia con lavado bronqueoalveolar, se debe realizar si es posible previo a la administración de antibióticos, aunque no es tan útil para etiología fúngica, es de suma importancia para el diagnóstico (5).

c) Infecciones bacterianas

En el caso de infecciones de origen bacteriano es de suma importancia tener en cuenta que la reconstitución inmunológica y el tiempo post TCPH son claves en hacer un diagnóstico infectológico estos pacientes. También así tomar en cuenta que son los

pacientes mas inmunocomprometidos por lo que tienen un riesgo elevado de infecciones nosocomiales.

La recuperación en la cuenta de neutrófilos marca una disminución en el riesgo de infecciones bacterianas para pacientes con trasplante autólogo, no así en pacientes con trasplante alogénico los cuales siguen corriendo el riesgo de infecciones nosocomiales incluso semanas después de la recuperación en la cuenta de neutrófilos, mas aun si cursa con EICH y continua con accesos intravenosos (5).

Profilaxis para infecciones bacterianas

El inicio de profilaxis en pacientes postrasplantados ha tenido un importante impacto en la morbimortalidad por lo que es esencial tomar tres medidas importantes :

1. Disminuir el riesgo de infección nosocomial como en cualquier paciente inmunocomprometido utilizando guantes, cubrebocas y bata. Control del aire en la habitación con filtros (HEPA) es la mejor manera de disminuir el riesgo de aspergilosis aunque no se sabe si disminuye el riesgo de neumonía bacteriana. El control del agua es una medida importante por lo que hay que evitar la contaminación de la misma por *Legionella sp* o *P. aeruginosa*.

2. La segunda medida de prevención es evitar la traslocación bacteriana con antibióticos orales y dieta baja en bacterias. En algunos centros se realiza descontaminación intestinal con quinolonas. Independientemente que se realice o no la descontaminación se debe agregar un antifúngico para disminuir el riesgo de sobreinfección.

3. La tercer medida es el manejo de los catéteres por personal capacitado. Durante la neutropenia es controversial la indicación de retiro de catéter en caso de presentar un hemocultivo positivo con excepción de patógenos meticilinoresistentes como *S. aureus*, *candida sp*, *Bacillus sp*, *corinebacterium* o biota hospitalaria como *P. aureginosa* o *acinetobacter sp* en los cuales es precisa la indicación de retiro del mismo (5).

d) Infecciones por hongos

Aspergilosis

Es la complicación infecciosa fúngica más importante posterior s TCPH y una importante causa de mortalidad la cual varía del 0 al 20% de los pacientes trasplantados. El sitio mas frecuente es pulmonar y el factor de riesgo mas importante el EICH. El primer pico de incidencia se da en el periodo de neutropenia, especialmente en pacientes con leucemia que pudieran haber estado colonizados previamente, el otro pico se da el segundo y tercer mes post TCPH y esta muy fuertemente relacionado con el EICH.

En pacientes previamente infectados por *Aspergillus* durante la inducción o consolidación, la recurrencia del hongo puede ocurrir en una tercera parte de los pacientes y un uso posterior de profilaxis esta justificado. Aunque han existido muchos avances en el tratamiento de infecciones fúngicas, la mortalidad por *aspergillus* en TCPH alogénico continua siendo mayor al 50%. La toma de antigenemia galactomananos puede ser útil para la detección temprana (5).

Otras infecciones por hongos

Las infecciones por *candida* son menos frecuentes y no tiene una presentación clínica especial en pacientes post TCPH, cada vez mas frecuente se reportan infecciones por hongos en pacientes postrasplante pero sin etiología de *candida* o *aspergillus*. La neumonía por hongos como *histoplasmosis* o *coccidiodomicosis* se presentan de forma endémica principalmente en Norteamérica (5).

Profilaxis de infecciones por hongos

La medida de protección más importante para prevenir infecciones fúngicas durante la fase de neutropenia es el uso de filtros de aire con presión positiva. Este tipo de aislamiento ha demostrado disminuir el riesgo de *aspergilosis* en TCPH alogénico.

Es importante mencionar que los filtros no proveen ninguna protección contra levaduras (5).

Tratamiento de infecciones por hongos

Voriconazol es un triazol antifungivo con espectro contra aspergillus y candida incluyendo non albicans candida, como primera línea para aspergilosis se han visto mejores resultados que con anfotericina B.

e) Infecciones virales

Son frecuentes posterior al TCPH y pueden comprometer la vida en especial cuando afectan pulmón, hígado o sistema nervioso central (SNC). Se ha logrado un adecuado control de infecciones por Herpes virus y un descenso en los casos de Citomegalovirus (CMV) pero han incrementado casos por adenovirus y virus respiratorios (5).

Herpes simple

Es una infección muy común que tiende a reactivarse en pacientes seropositivos. Las primeras manifestaciones son lesiones en mucosa, difíciles de distinguir de mucositis por quimioterapia. Estas lesiones son dolorosas y pueden ser la vía de traslocación bacteriana. Esta recomendada la profilaxis con aciclovir o valaciclovir para disminuir el riesgo de reactivación. En caso de infección el uso de Aciclovir es efectivo (5).

Citomegalovirus

Ha sido a través de la historia una importante causa de morbimortalidad en el paciente trasplantado excepto cuando el donador y el receptor son seronegativos. Debido a que se ha demostrado el muy mal pronostico de los pacientes con infección por CMV se han desarrollado estrategias profilácticas para reducir estos riesgos (5).

Epstein Barr Virus

Se ha asociado con enfermedad linfoproliferativa y es una complicación con alta morbilidad posterior a trasplante alogénico. La monitorización de la carga viral cuantitativa por PCR permite una temprana detección de una reactivación (5).

Infecciones por virus respiratorios

Estas infecciones incluyen el virus sincicial respiratorio, parainfluenza, rinovirus e influenza y suelen ser mas comunes que la neumonía por CMV. La mortalidad es variable según el tiempo post TCPH y el grado de inmunosupresión pero puede ser tan alto como hasta 80% en el caso de neumonía por VSR, el mejor tratamiento no se encuentra aun bien establecido (5).

Adenovirus

Puede ser la causa de infecciones diseminadas graves en pacientes postrasplante de CPH en especial aquellos que cursan con EICH, no hay estrategias establecidas para manejo y profilaxis por adenovirus. Se han hecho estudios utilizando Cidofovir o Rivabirina (5).

f) Otras infecciones

Toxoplasmosis

La seroprevalencia de toxoplasma es mas frecuente en Europa que en América, los pacientes de riesgo son aquellos que son seropositivos previo al trasplante independientemente de la serología del donador, la búsqueda por PCR permite una detección temprana. Todos los pacientes que desarrollan la enfermedad tenían PCR positiva previamente o en ese momento. La mayoría de estas reactivaciones ocurre en pacientes a quien se les suspende el TMP SMX como profilaxis de *P.jiroveci* por efectos adversos (5).

P. jiroveci

La neumonía por *P. jiroveci* se debe prevenir en los pacientes con TCPH y la mejor opción es utilizar TMP SMX en caso de efectos adversos utilizar dapsona o pentamidina (5).

OTRAS COMPLICACIONES NO INFECCIOSAS

Las altas dosis de radioterapia y quimioterapia recibidas en el acondicionamiento produce efectos secundarios de intensidad variable, dentro de ellos náusea, vómito y mucositis son los más frecuentes, pero existen otros efectos adversos que aunque no son muy frecuentes son una importante causa de morbimortalidad.

a) Cistitis Hemorrágica

La cistitis hemorrágica es causada por toxicidad directa del régimen de acondicionamiento sobre el urotelio o por infecciones virales que afectan el tracto urinario. Cuando la causa es el régimen de acondicionamiento, ésta aparece algunos días posteriores a la administración de CFM, busulfán (especialmente en combinación con CFM), Etopósido o RCT (ambos infrecuentes). La de causa viral aparece más tardíamente (usualmente posterior a 30 días) y es causada por polyomavirus humano de tipo BK o JC, adenovirus tipo 11(menos frecuente) o CMV (excepcional). La incidencia secundaria a quimioterapia va del 1 al 25% dependiendo de las medidas preventivas que se utilicen. La incidencia por causa viral no está bien establecida pero va del 5 al 25% de acuerdo al grado de inmunosupresión del paciente. La profilaxis se basa en la hiperhidratación con recomendación de 3000mlm2scd y el uso de Mesna a 1-1.5 veces la dosis diaria de CFM.

El tratamiento consiste en hidratación más soporte con hemoderivados (plaquetas), está contraindicado el uso de ácido aminocaproico. Otra medida es irrigación vesical con solución salina, está también descrita la irrigación con albúmina 1%, prostaglandina E2 o E1, Factor estimulante de colonias de granulocitos o cidofovir. Está descrito el uso de estrógenos u oxígeno hiperbárico. Existen otras medidas como embolización de arterias vesicales, cistostomía suprapúbica, cistoscopia con instilación de formalina, ligar arteria hipogástrica y como última opción cistectomía (6).

b) Complicaciones de origen vascular

El daño al endotelio vascular es un evento inicial muy importante en una gran variedad de complicaciones que se observan en los primeros 30-60 días postrasplante, algunas de estas complicaciones son: enfermedad venooclusiva hepática, síndrome de fuga capilar, hemorragia alveolar difusa, microangiopatía trombótica, neumonía idiopática o falla orgánica múltiple.

1) Enfermedad venooclusiva hepática

La enfermedad venooclusiva hepática se caracteriza por signos y síntomas que aparecen posterior al TCPH como consecuencia de la toxicidad hepática del régimen de acondicionamiento. Se caracteriza por ictericia, retención hídrica y hepatomegalia que aparece los primeros 35-40 días postrasplante. La fisiopatología de la enfermedad venooclusiva hepática radica en que el metabolismo de algunos fármacos por el citocromo P450 produce metabolitos tóxicos, los cuales son convertidos a metabolitos no tóxicos por el sistema enzimático glutatión y así mismo son eliminados. Cuando esto ocurre en pacientes con actividad disminuida del sistema enzimático glutatión aunado a alguna alteración hepática preexistente o a la acción del busulfán o RCT que reduce los niveles del sistema enzimático, los metabolitos tóxicos no son eliminados y predominan en el área 3 alrededor de las venas centrilobulares ya que esta área es rica en CP450 y pobre en glutatión. Como consecuencia, el daño a los hepatocitos y al endotelio sinusoidal ocurre predominantemente en esta zona anatómica (6).

Clínicamente la enfermedad venooclusiva hepática clásica ocurre días posteriores al acondicionamiento (desde el día -1 al +14) y se caracteriza por la presencia de ictericia en casi el 100% de los casos, hepatomegalia, dolor en el hipocondrio derecho y ganancia ponderal con edema y ascitis, no atribuible a administración hídrica. Si se presenta enfermedad venooclusiva hepática con falla orgánica múltiple, se presentaran las mismas manifestaciones más trombocitopenia refractaria, derrame pleural o infiltrado pulmonar, falla renal cardiaca o pulmonar, confusión encefalopatía y coma.

La incidencia de la enfermedad venooclusiva hepática varía del 3 al 54%, su variabilidad es la consecuencia de la presencia o ausencia de un número ya bien conocido de factores de riesgo para esta complicación que incluyen el tipo de trasplante, el esquema de acondicionamiento, el estado hepático previo al trasplante, el nivel de transaminasas previo al trasplante y medicamentos hepatotóxicos utilizados (6).

Los criterios diagnósticos se establecen clínicamente. Todos los grupos de TCPH utilizan alguno de los siguientes criterios diagnósticos:

Criterios de Seattle: en los primeros 20 días posteriores al TCPH, la presencia de dos o más de los siguientes: Bilirrubina mayor a 2mg/dl, hepatomegalia o dolor en el cuadrante superior derecho, ganancia ponderal (>2% del peso basal).

Criterios de Baltimore: en los primeros 21 días posteriores al TCPH presencia de bilirrubina mayor a 2mg/dl más 2 o más de los siguientes criterios: hepatomegalia con hepatalgia, ascitis, ganancia ponderal (>5% del peso basal) (6).

El tratamiento de primera línea es sintomático con restricción de líquidos con o sin uso de diuréticos y mantener adecuado volumen intravascular y perfusión renal con albúmina y expansores de plasma así como mantener un hematocrito mayor a 30%. El tratamiento específico es con defibrotide en infusión y factor activador de plasminógeno tisular recombinante (6).

2) Síndrome de fuga capilar

El daño al endotelio capilar produce fuga del líquido intravascular al espacio intersticial y las manifestaciones clínicas. Su incidencia es estimada ya que no existen criterios bien establecidos para el diagnóstico, clínicamente se presenta en los primeros 15 días post TCPH con ganancia ponderal (>3% peso en 24hrs) y edema generalizado (ascitis, derrame pleural, pericarditis) que no responde a manejo con diurético de asa (furosemide). En los diagnósticos diferenciales se encuentra la EICH, a diferencia de la cual este síndrome se desarrolla más tempranamente, no presenta rash y tiene pobre respuesta a corticoesteroide (6).

Los factores de riesgo que se han identificado es el uso de Factores estimulantes de colonias de granulocitos, altas dosis acumuladas de quimioterapia y que el trasplante sea de

donador no relacionado. El tratamiento consiste en suspender los factores estimulantes de crecimiento. La respuesta con esteroide es muy pobre. Se asocia a alta mortalidad si progresa a FOM (falla orgánica múltiple) (6).

3) Hemorragia alveolar difusa

Comparte fisiopatología con la enfermedad venooclusiva hepática pero afectando al pulmón, la incidencia varía de un 1 a 5% en trasplante autólogo y de 3-7% en alogénico. Algunos autores la han relacionado con infecciones e incluso se ha utilizado como sinónimo cuando hay hemorragia alveolar difusa asociada a infecciones.

Clinicamente se presenta usualmente los primeros 30 días post TCPH y las principales manifestaciones son: disfonía con tos no productiva y taquipnea, hipoxemia que puede requerir aporte suplementario de oxígeno, radiografía de tórax o tomografía con infiltrado alveolar o intersticial, focal o difuso localizado en región media o basal pulmonar y lavado bronquioalveolar hemorrágico no atribuible a infección, trombocitopenia o falla cardíaca.

Los factores de riesgo son radiación torácica previa, donador alogénico, acondicionamiento mieloablativo y EICH agudo severo. El tratamiento con altas dosis de metilprednisolona era considerado el tratamiento de elección pero en algunos estudios se ha observado pobre respuesta, El tratamiento con FVIIa recombinante se ha usado con buenos resultados en algunos casos sin embargo aun no existe un tratamiento estandar. Tiene una mortalidad elevada de hasta 75% a 60 días aunque no sea relacionada con la hemorragia (6).

4) Microangiopatía trombótica

Es un término utilizado para describir un síndrome hemolítico urémico y purpura trombocitopenica trombótica asociado a TCPH. La toxicidad relacionada al esquema de acondicionamiento aunada a otros factores no bien establecidos produce una disfunción endotelial generalizada con activación plaquetaria intravascular y formación de trombos ricos en plaquetas en la microcirculación. La incidencia es menor al 4% en trasplante autólogo y hasta del 15% en trasplante alogénico.

Las manifestaciones clínicas generalmente se presentan alrededor del día +60 de trasplante y son:

- Anemia hemolítica microangiopática (anemia, >2-5% esquistocitos, DHL y otros marcadores de hemólisis)
- Trombocitopenia o incremento de transfusiones
- Fiebre sin origen infeccioso
- Disfunción renal y/o alteraciones neurológicas (amaurosis, convulsiones)

Los criterios diagnósticos son:

Según el Blood and marrow transplant clinical trials network consensus:

- Fragmentación de glóbulos rojos y 2 esquistocitos por campo en frotis de sangre periférica
- Elevación de DHL sérica
- Falla renal (creatinina al doble del basal) y alteración neurológica
- Coombs directo e indirecto negativo

Los criterios diagnósticos del International Working Group son:

- Esquistocitos >4% en sangre periférica
- Trombocitopenia de novo, prolongada o progresiva
- Incremento súbito y persistente de DHL
- Disminución en la cifra de Hb o necesidad de transfusión de paquete globular
- Disminución en la concentración de hepatoglobulina sérica

Los factores de riesgo se han observado en pacientes que reciben RCT, inhibidores de calcineurina, sirolimus, infecciones por hongos o por CMV y pacientes con EICH.

El tratamiento consta en suspender inhibidores de calcineurina, agregando otro medicamento para el EICH. La plasmaféresis no se considera estándar de tratamiento ya que tiene una respuesta menor al 50% y una elevada tasa de mortalidad asociada (70-90%). Algunos autores refieren mejoría con infliximab, defibrotido, daclizumab, rituximab o ácido eicosapentanoico (6).

5) Neumonía idiopática

El término de neumonía intersticial ha ido cambiando ya que no corresponde a la patogénesis, ya que aparentemente es el resultado de daño pulmonar incluyendo los efectos tóxicos del acondicionamiento, daño inmunológico, citocinas inflamatorias y probablemente infecciones. La incidencia ha reducido hasta en un 10% debido a los nuevos métodos diagnósticos. Es poco común en trasplantes autólogos.

La presentación clínica se presenta alrededor del día +21 con fiebre, tos no productiva, taquipnea, hipoxemia, infiltrado difuso alveolar o intersticial en estudios de imagen. El diagnóstico se confirma con los datos clínicos previamente mencionados con: ausencia de infección, edema, hemorragia, embolismo o infiltración neoplásica.

Los factores de riesgo son el esquema de acondicionamiento, uso de RCT y EICH agudo GIII/IV. El tratamiento es de soporte combinado con profilaxis y tratamiento antibiótico, algunos pacientes mejoran con metilprednisolona y algunas mejorías se han descrito con uso de infliximab. Los pacientes evolucionan a ventilación mecánica en un 97% y del 50-70% fallecen por insuficiencia respiratoria (6).

c) Enfermedad injerto contra huésped

Cuando se realizaron los primeros trasplantes alogénicos, se demostró que los pacientes que recibieron células obtenidas de la médula ósea, desarrollaron la llamada "enfermedad de secundaria", un síndrome caracterizado por la presencia de diarrea, exantema, anormalidades de la función hepática y pérdida de peso, este padecimiento actualmente es definido como EICH (7).

La enfermedad injerto contra huésped es la principal complicación de los trasplantes de células hematopoyéticas. En esta entidad se conjugan una serie de eventos inmunológicos entre el tejido injertado y el receptor, disparados por sus diferencias antigénicas, lo cual produce diversas manifestaciones clínicas inflamatorias desde leves a muy severas, que pueden incluso comprometer la vida del paciente.

La denominación inicial de EICH fue propuesta por Billingham en 1966, quien enunció tres criterios para la presentación de esta entidad (8):

1. El injerto debe contener células inmunológicamente competentes.
2. Deben de existir antígenos tisulares del hospedero diferentes de los del donante.
3. El receptor debe estar inmunocomprometido e incapaz de rechazar el trasplante.

Estos criterios siguen teniendo vigencia y describen el carácter inmunológico de la enfermedad, y se fundamentan en un patrón de reacción del tejido injertado con características inmunológicas que le permiten montar una respuesta ante las diferencias antigénicas del receptor. (8)

La EICH tiene dos formas clínicas, la fase aguda y la crónica, con características clínicas, inmunológicas e histológicas diferentes.

1) Enfermedad injerto contra huésped aguda (EICHa)

Al principio clásicamente se ha definido que la EICHa se presenta en los primeros 100 días postrasplante, mientras que la EICH crónica (EICHc) es aquella que se manifiesta después de los 100 días. :

Fisiopatología y mecanismos de patogénesis

Bases genéticas

En este rubro se encuentra el sistema de antígenos leucocitarios humanos (HLA), y otros sistemas no-HLA como son los receptores de inmunoglobulina de la células natural killer (KIR), los receptores del domino de oligomerización de nucleótidos (NOD 2) y los genes polimórficos de citocinas. Como primer paso cuando las células del sistema inmune del donador se ponen en contacto con las del receptor si existen diferencias en la secuencia de genes, se activa la respuesta inmune y da inicio el proceso de inflamación de este padecimiento.

Compatibilidad de los Antígenos Leucocitarios Humanos (HLA): El rol más importante para el desarrollo de la EICH es la compatibilidad de sistema HLA, el cual está gobernado por el sistema de genes del Complejo Mayor de Histocompatibilidad (MHC) localizados en el brazo corto del cromosoma 6; estos están categorizados en antígenos HLA clase I y II.

Se sabe que los antígenos de clase I, son expresados en todas la células del organismo, mientras que los antígenos clase II se expresan principalmente el células del sistema hematopoyético (linfocitos B, monocitos, células dendríticas) estos antígenos también pueden ser expresados en otras células cuando existe un proceso inflamatorio o de daño al organismo. Por la tanto el desarrollo de EICH tanto aguda como crónica está directamente relacionada con la compatibilidad de del sistema HLA (7).

Antígenos menores de Histocompatibilidad (HLA Ag-m): A pesar de que exista una compatibilidad en el sistema HLA entre el receptor y el donante, existen antígenos que están presentes en el receptor pero no el donador y son denominados HLA Ag-m. Por lo cual un número considerable (aproximadamente 40%) de los pacientes que reciben injertos HLA-idénticos y profilaxis adecuada para prevenir la enfermedad, aun así, desarrollan EICHa debido a que existen diferencias en estos antígenos menores. (7)

Parece ser que diferentes genes polimórficos de citocinas desempeñan diversos roles dependiendo del tipo de donador (relacionado vs no relacionado), de la compatibilidad HLA (compatible o no compatible), y de la fuente de progenitores (sangre periférica, células de cordón umbilical, médula ósea), así como el tipo de régimen de acondicionamiento. (7)

Inmunobiología de la EICHa

La base fisiopatológica de la EICHa, esta basada en dos conceptos; el primero representa una respuesta inflamatoria aguda exagerada, pero normal contra aloantígenos por parte de los linfocitos del donador que se han infundido. El segundo concepto; se refiere a que los linfocitos del donador encuentran que los tejidos del receptor están dañados profundamente por los efectos de la enfermedad subyacente, por infecciones previas y también por la intensidad de régimen de acondicionamiento. (7)

El desarrollo y la evolución de la EICH aguda se puede conceptualizar en tres fases secuenciales (Figura 1):

1. Activación de las células presentadoras de antígeno (APC) y daño previo de los tejidos

2. Activación de células T del donador, diferenciación y migración
3. Fase efectora.

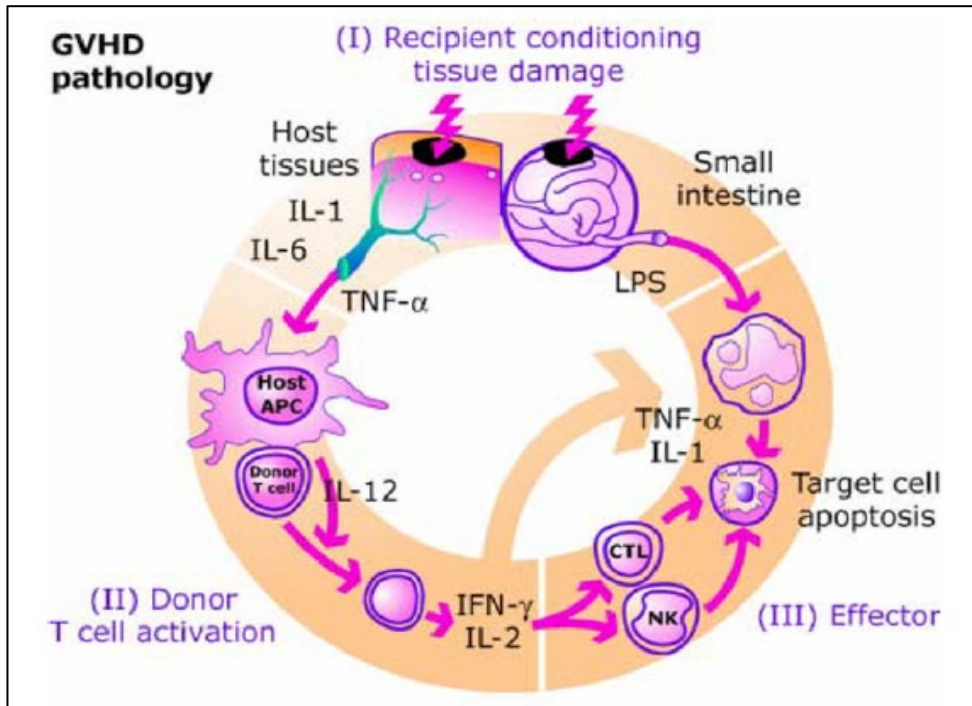


Figura 1. Fisiopatología de la EICHa

Primera fase: Activación de células presentadoras de antígenos (APC)

La primera fase de la EICH aguda se pone en marcha desde antes de la infusión de las CPH, y se debe al daño causado por la enfermedad de base y por las infecciones previas, ó las que se presentan en los primeros días del trasplante y se agrava aún más por los regímenes de acondicionamiento que incluyen irradiación corporal total (ICT) y/ó quimioterapia (QT) que se aplican antes de la infusión de las CPH del donador. (7, 9)

Segunda fase: activación, diferenciación y migración de las células T del donador.

La infusión de las células T del donador interactúan con las APC activadas del receptor lo cual induce la segunda fase de la EICH aguda. Esta fase incluye la

presentación del antígeno por las APC y la posterior activación, proliferación, diferenciación y migración de las células T aloreactivas del donador.

Los linfocitos T una vez que migran a los tejidos linfoides, reconocen aloantígenos presentados por las APC del donador y del huésped.

A continuación, migran hacia los órganos diana para causar daño tisular. Las citocinas juegan un papel fundamental en la migración de las células inmunes a los órganos linfoides secundarios y los tejidos diana.

Tercera fase: Fase efectora

Los mecanismos efectores de la EICHa se pueden agrupar en efectores celulares (linfocitos T citotóxicos o CD8+) y efectores inflamatorios como las citocinas.

Aunque los mecanismos exactos no están claros, a partir del reconocimiento de una célula diana a través de la interacción TCR-MHC, la perforina es secretada y se inserta en la membrana celular, formando "poros" que permiten a las granzimas entrar las células diana e inducir apoptosis a través de vías efectoras como la de las caspasas. La vía del ligando de Fas también induce a la apoptosis por vía de las caspasas. (7,9)

Los factores de riesgo

Existen numerosos factores de riesgo reconocidos que pueden desencadenar, o incrementar la frecuencia y severidad de presentación de la EICHa, algunos de ellos bien establecidos y otros que dependen de factores propios de la población estudiada, los factores mas reconocidos en los diversos estudios son los que se mencionan a continuación en la tabla 1:

Tabla 1. Factores de riesgo reconocidos para el desarrollo de EICHa (10)

Donador	Receptor
Compatibilidad HLA (relacionado/no relacionado)	Edad mayor

Diferencia de sexo (Donador femenino-receptor masculino)	Régimen de acondicionamiento (mieloablatoivo, no mieloablatoivo, Radioterapia)
Aloinmunización previa (embarazos, transfusiones)	Esquema de prevención de EICHa (durante el proceso previo e inmediato al trasplante)
Fuente de células progenitoras (PBSC > BM > CB)	

Manifestaciones clínicas

La EICHa comienza con mayor frecuencia entre los días +7 a +21 después de la toma del injerto; la toma del injerto se define por la presencia de un recuento de neutrófilos igual o mayor de 500/ μ L en sangre periférica durante 3 días consecutivos.

Compromiso cutáneo: El compromiso cutáneo es el más común y se manifiesta por prurito o sensación de dolor cutáneo y erupción maculo-papular. La aparición de pápulas perifoliculares, eritema palmar y plantar e incluso coloración violácea en los pabellones auriculares y cuello, son cambios clínicos altamente sugestivos de EICHa. (11)

Compromiso hepático: Es el segundo en frecuencia y se manifiesta por hepatomegalia, ictericia e incremento en los niveles de las transaminasas y de la bilirrubina conjugada. La ictericia colestásica es común, pero la falla hepática y la encefalopatía debida únicamente a la EICHa es rara. El diagnóstico diferencial incluye hepatotoxicidad por drogas, infecciones y enfermedad veno-oclusiva hepática (11)

Compromiso del tracto gastrointestinal: La EICHa afecta principalmente la porción distal del intestino delgado y colon, comprometiendo en menor frecuencia el estómago y el duodeno. Se manifiesta por diarrea, sangrado, dolor, íleo, náuseas, vómito, anorexia, dolor abdominal, ascitis y malabsorción. La diarrea es verdosa, mucoide, acuosa y mezclada con

restos de mucosa intestinal, que puede llevar a la necesidad de suspender la ingesta alimentaria para disminuir el volumen de las heces.

Otros sitios de compromiso: La EICHa puede comprometer los ojos y producir fotofobia, conjuntivitis hemorrágica, pseudomembranas y lagofthalmos. Otras manifestaciones son neumonía, derrame pleural estéril, cistitis hemorrágica, trombocitopenia, anemia y síndrome hemolítico urémico, entre otras. La EICHa se estadifica de acuerdo al número y extensión de los órganos involucrados.

El sistema actual de estadificación fue concebido por Glucksberg en 1974 y posteriormente modificado en la conferencia de Keystone en 1994 (Tabla 2), también existe un sistema de pronóstico (Tabla 3). (10,11)

TABLA 2. SISTEMA DE ESTADIFICACIÓN DEL EICH

Tabla 2. Extensión de los órganos involucrados					
	Estadio 0	Estadio 1	Estadio 2	Estadio 3	Estadio 4
Piel	Sin erupciones	Erupciones en la superficie de la piel <25%	25% - 50%	<50% con eritema generalizado	Valor mayor con descamación
Intestino	Adulto: <500mL/d Niños: <10 mL/Kg/d	Adulto: 500-1000 mL/d Niños: 10-19.9 mL/Kg/d	Adulto: 1001 – 1500 mL/d Niños: 20-30 mL/Kg/d	Adulto: >1500 mL/d Niños: >30 mL/Kg/d	Dolor abdominal severo ± íleon, sangre fresca o melena.
Intestino superior	-	Severas Nauseas / vomito	-	-	-
Hígado	Bilirrubinas ≤2	2.1 – 3 mg/dL	3.1 – 6 mg/dL	6.1 – 15 mg/dL	> 15 mg/dL

Tabla 3. Sistema de graduación para determinar el pronóstico de morbilidad de la EICHa				
Grado ^a	Piel ^b	Hígado	GI	GI superior
Consenso				
I	1-2	0	0	0
II	3	1	1	1
III	-	2-3	2-4	-
IV ^c	4	4	-	-
IBMRT ^d				
A	1	0	0	0
B	2	1-2	1-2	1
C	3	3	3	-
^a Cada grado se basa en el máximo estadio para cada órgano involucrado. ^b Cada columna identifica el mínimo estadio para cada órgano. ^c Grado IV también puede incluir un menor compromiso de un órgano pero con un gran decremento en la escala de valoración funcional. ^d Modificado para incluir el tracto GI superior.				

Profilaxis de la enfermedad injerto contra huésped

Varias estrategias se han desarrollado a lo largo de los años, tanto para la prevención y tratamiento de la EICHa. Una variedad de agentes se han utilizado en los últimos años, en monoterapia o en combinación.

Estos agentes están destinados principalmente a la reducción del número o función de las células T o en la modulación de las citoquinas por ejemplo metotrexate, esteroides, ciclosporina, mofetil micofenolato, tacrolimus, sirulimus.

Tratamiento de la EICHa establecida

Depende de el grado pero el tratamiento convencional de primera línea para los grados II a IV es con glucocorticoides sistémicos, que son linfocíticos y disminuyen

la inflamación causada por la cascada de citocinas. Las dosis convencionales de inicio es de 2mg/kg/día de metilprednisolona. En los pacientes que no responden al uso de esteroides después de 5-7 días, se recomienda ser tratados con terapia de segunda línea (12).

2) Enfermedad injerto contra huésped crónica

La EICH crónica (EICHc), es la principal causa de morbilidad y de mortalidad posterior al alo-TCPH (Trasplante de células progenitoras hematopoyéticas alogénico), no asociada a recaída en las enfermedades malignas. A pesar de que la frecuencia de EICHc tiende a ser mucho menor en niños (20-50%) que en adultos (60-70%), su incidencia ha aumentado de manera sustancial asociado al incremento en el uso de CPHSP (células progenitoras hematopoyéticas de sangre periférica) y de donadores no relacionados. De manera histórica a esta enfermedad se le ha caracterizado por una disregulación autoinmune y aloinmune que ocurre después de los primeros 100 días posteriores al alo-TCPH.

A diferencia de la EICHa, que involucra la piel, hígado y tracto gastrointestinal, la EICHc puede afectar casi cualquier órgano del cuerpo. La EICHc provoca una morbilidad significativa, disminución en la calidad de vida así como decremento en la supervivencia general (13, 14).

Incidencia de la EICHc en pediatría.

La frecuencia de la EICHc en población pediátrica depende de varias variables y puede ir desde el 6% en el caso de trasplante de cordón umbilical de donador relacionado hasta el 65% en TCPHSP de donador compatible no relacionado. En estudios realizados en población pediátrica, hasta un 25% de los pacientes desarrollaron EICHc, a una media de tiempo de 116 días (rango 80-600) (15).

Fisiopatología

Las bases científicas para el desarrollo de EICHc son poco entendidas y existe poca información específica de esta en pacientes pediátricos. Históricamente, las células T

alorreactivas del donador han sido el factor primario implicado en la patofisiología de la EICHc, sin embargo, existen estudios que no han sido capaces de demostrar que la depleción de células T reduzca la incidencia de EICHc (16). Por lo anterior, el papel en la respuesta inmune mediada por células T alogénicas en la EICHc no es clara. La similitud entre la EICHc y la respuesta inmunológica retardada, ha llevado a la hipótesis de que algunas de las manifestaciones de la EICHc es debido a los Linfocitos Th2 (linfocitos T cooperadores), los cuales producen citocinas, en especial IL-4, que da lugar a una mayor producción de anticuerpos, IL-5 que produce el aumento en la producción de eosinófilos e IL-10 que provoca inmunosupresión (17).

Las células B también participan en el desarrollo de la enfermedad. Tienen al menos dos funciones importantes: la producción de anticuerpos y la presentación de antígenos a las células T, situaciones que pueden contribuir al desarrollo de EICHc, al dar lugar a una respuesta inmunológica mediada por alo-antígenos del complejo menor de histocompatibilidad. Existe un número elevado de auto-anticuerpos asociados con la EICHc, en los que se incluyen: anticuerpos antinucleares, anticuerpos antimitocondriales, anticuerpos anticardiolipinas, anticuerpos antimúsculo liso, anticuerpos antiplaquetarios y anticuerpos antineutrófilos (18).

Factores de riesgo

Diferentes grupos han encontrado una diversa variedad de factores de riesgo para el desarrollo de EICHc, muchos de estos se repiten en varios estudios (19). Los factores asociados a un mayor riesgo de desarrollar EICHc incluyen: EICHa, previa, ya que hasta el 77% de los pacientes quienes presentan EICHa grado II o mas, lo presentan (20); EICHa de presentación temprana (antes de los 28 días post-alo-TCPH), donador no relacionado, donador no compatibleⁱ(18), sangre periférica como fuente de las CPH, edad en el receptor (en pacientes adultos \geq 36 años), donador de sexo femenino con receptor de sexo masculino, el uso de radioterapia corporal total, el uso de factor estimulante de colonias de granulocitos para favorecer el injerto temprano y que el diagnóstico de base por el cual se ameritó del TCPH sea una enfermedad maligna (21). **(TABLA 4).**

Tabla 4. Factores de Riesgo para EICHc

	Paciente	Donador/Injerto	Trasplante
Mayor riesgo de EICHc	Mayor edad Malignidad	Donador femenino a paciente masculino. No compatibilidad No relacionado Células Hematopoyéticas de sangre periférica. Infusión de Linfocitos del donador. Edad avanzada	EICHa Radiación corporal total en el régimen de acondicionamiento.
Posible riesgo de EICHc	CMV+ CMV reactivación	Dosis celular de CD34+	
Riesgo bajo de EICHc	Menor edad	Células de cordón umbilical.	Globulina antitimocito en el régimen de acondicionamiento.
Posible disminución en el riesgo de EICHc			Profilaxis con ciclosporina y metotrexate

Por mucho, el factor de riesgo más importante para el desarrollo de EICHc, es la gravedad con la que se presentó la EICHa (18). Por último, es importante mencionar que las infecciones virales pueden coexistir durante la EICHc y no solo esto, también pueden en algunos casos, precipitar su aparición (22).

Estadificación y grados

Los signos y síntomas de la EICHc habitualmente se presentan 6 a 18 meses después de un alo-TCPH y su inicio es descrito de acuerdo a la EICHa. Puede ser clasificado de acuerdo al tipo de inicio, a la necesidad de terapia inmunosupresora o al riesgo de mortalidad (23).

El grado de EICHc, históricamente ha sido definido como *limitado* o *extenso*, (Tabla 5), si bien existe un significado pronóstico en esta categorización, se ha intentado refinar las escalas de estadificación utilizando como extremo principal la supervivencia.

TABLA 5. Clasificación de la EICHc en limitada o extensa.

a) EICH crónica limitada (1 y/o 2)

Afectación cutánea localizada (<50% de la superficie corporal) y/o afectación hepática limitada (alteración de las pruebas de función hepática con bilirrubina total < 3 mg/dL).

b) Se considera EICHc extensa:

Afectación cutánea extensa (\geq 50% de la superficie corporal), o

Afectación cutánea y/o hepática limitada asociada a la presencia de \geq 1 de los siguientes criterios:

- Biopsia hepática con histología compatible con EICHc (hepatitis crónica agresiva, puentes de necrosis, cirrosis hepática), con bilirrubina \geq 3 mg/dL.
- Prueba de Schirmer positivo (<5 mm).
- Biopsia de mucosa oral o glándula salivar con histología diagnóstico de EICHc.
- Alteración pulmonar compatible con bronquiolitis obliterante sin evidencia de causa viral en el estudio histológico.
- Afectación intestinal: malabsorción y/o pérdida de peso >15% debido a anorexia sin causa evidente excepto la presencia de EICHc.

Manifestaciones clínicas

La EICHc con frecuencia involucra la piel, ojos, cavidad oral, tracto gastrointestinal, hígado y pulmones (Tabla 6). Otros órganos o sistemas, como los riñones o el corazón, también pueden afectarse, aunque con menor frecuencia. Las manifestaciones pueden incluir propiedades inflamatorias y del tipo agudo como rash eritematoso, mucositis, diarrea, transaminasemia e infiltrados pulmonares, o pueden ser mas fibróticas y crónicas como lesiones escleróticas o de liquen plano en piel, fascitis, síndrome de Sicca, constricción esofágica y bronquiolitis obliterante.

Tabla 6. Manifestaciones de la EICHc

Órganos	Signos	Síntomas
Piel, uñas, cabello	Esclerosis, esclerosis liqueniforme, liquen plano. Imposibilidad para sudar. Ictiosis. Queratosis pilaris. Hipo-, Hiper-, despigmentación. Eritema, poiquiloderma. Rash maculopapular. Distrofia de las uñas. Pterigion unguis Alopecia Despigmentación del pelo. Lesiones papuloescamosas en cuero cabelludo	Prurito Resequedad Desprendimiento de las uñas. Adelgazamiento del cabello. Encanecimiento prematuro.
Vulvovaginal	Liquen plano Estenosis vaginal Erosiones, fisuras, úlceras	Dispareunia Resequedad vaginal
Musculo, fascia, articulaciones	Fasciitis Esclerosis Miositis o polimiositis Edema	Entumecimiento de las articulaciones Calambres musculares Artralgia o artritis Debilidad
Ojos	Conjuntivitis cicatrizales Queratoconjuntivitis sicca Queratopatía punctata Blefaritis	Resequedad, lagrimeo o dolor en ojos Fotofobia
Tracto Gastrointestinal	Constricción esofágica Insuficiencia pancreática exógena Vómito Diarrea	Anorexia Nausea Pérdida de peso, falla para crecer Cólicos abdominales
Hígado	Hiperbilirrubinemia Transaminasemia	Ictericia
Pulmón	Bronquiolitis obliterante	Disnea
Hematopoyesis/sistema inmune	Anemia, plaquetopenia, eosinofilia Hipo- o hiper- gamaglobulinemia Autoanticuerpos (AHAI, PTI)	
Otros	Neuropatía periférica Síndrome nefrótico Miastenia gravis	Varios

Anormalidades en el sistema de
conducción cardíaco
Cardiomiopatía
Fibrosis coronaria

Pronóstico

La supervivencia a tres años de la EICHc varía de acuerdo a la clasificación de los Institutos Nacionales de Salud (*National Health Institutes* o *NHI*) y resulta del 93% para la forma leve, 79% para la moderada y 62.5% para la forma severa (24). La supervivencia en pacientes con EICHc severa es de aproximadamente 30 meses (25).

Tratamiento

Una decisión importante a tomar cuando se ha diagnosticado EICHc, es la necesidad de dar tratamiento, tópico o sistémico. Precisamente, la estadificación de la EICHc ha sido utilizada como herramienta para así determinar quien requiere de tratamiento sistémico al dividir a la enfermedad en limitada o extensa. Los pacientes con enfermedad limitada presentan compromiso localizado a piel y/o hígado, con excepción de una histología más avanzada en hígado (hepatitis crónica, necrosis o cirrosis). La enfermedad extensa requiere de inmunosupresión sistémica y se define como aquella en la cual hay involucro de dos o más órganos por la EICHc.

El tratamiento de la EICHc en pediatría es variado y más que nada es el resultado de la extrapolación de la experiencia en adultos. Aunque no hay una terapia estándar, la prednisona (1-2 mg/Kg/día), por dos semanas y después en días alternos, por 6 a 8 semanas siempre y cuando los síntomas estén estables o haya mejoría y mantener así la dosis por 2 a 3 meses o continuar con la supresión del 10 al 20% por mes junto con ciclosporina A, son los medicamentos utilizados de primera línea (26). La duración del tratamiento puede ser tan prolongado como 3 a 5 años. El tratamiento se continúa hasta 3 meses después de la resolución de los signos y síntomas, teniendo la precaución de llevar a cabo un seguimiento estrecho, ante el riesgo de recurrencia de la EICHc (27).

RECONSTITUCION INMUNOLOGICA POST TCPH

El potencial curativo del trasplante depende hoy en día no tanto de la cantidad de quimioterapia durante el acondicionamiento, sino de la potente respuesta inmunológica fundamentada en la reconstitución tanto humoral como celular del sistema inmunológico implantado. Esta potente reconstitución es la encargada del control de la enfermedad mínima residual.

Los estudios muestran que la reconstitución celular inicia por los linfocitos NK en las primeras 4 semanas posteriores al trasplante, de lo que depende en gran medida el establecimiento de la enfermedad injerto contra tumor. La recuperación es seguida de los linfocitos TCD3 desde el primer mes post TCPH. En los linfocitos CD4 su recuperación es lenta en las etapas tempranas y su recuperación depende de la fuente de trasplante. Por el contrario los linfocitos CD8 que tienen función citotóxica la recuperación inicia aproximadamente un mes posterior al trasplante alcanzando valores normales alrededor de los 6 meses post TCPH. La recuperación de los CD19 es lenta y también depende de la fuente del TCPH siendo entre los primeros 3 a 6 meses (28).

La reconstitución del sistema inmune es caracterizada por:

La transferencia clínicamente significativa de una respuesta inmune derivada de la respuesta inmune y humoral del donante. Después de la quimioterapia y la radioterapia pretrasplante, toda la hematopoyesis normal del receptor, la respuesta celular y la mayoría de la respuesta humoral son eliminadas.

La respuesta de linfocitos T antígeno-específica es necesaria para el control de infecciones virales, protozoarios y hongos y a través de la producción de anticuerpos específicos por linfocitos B, los T también son necesarios para el control de infecciones bacterianas.

El aumento en la producción de anticuerpos post TCPH puede ser debido a:
Linfocitos B inmunes del donante
Células presentadoras de antígeno del donante antígeno-sensibilizadas

Linfocitos T inmunes del donante que cooperan con cualquiera de los linfocitos VB antígeno-específicos del donante o del receptor.

La administración rutinaria de inmunoglobulina intravenosa en los receptores de TCPH enmascara la producción de anticuerpos normales para los antígenos capsulares polisacáridos de las bacterias respiratorias encapsuladas por un periodo prolongado post TCPH. Defectos en la producción de anticuerpos pueden ser detectados en todos los receptores de TCPH (28).

LINFOCITOS TCD4+

Los linfocitos T CD4+ o colaboradores representan una subpoblación de células T y tienen como una de sus principales funciones la regulación de todas las respuestas inmunitarias frente a los antígenos proteicos y ayudan, en su calidad de células efectoras, a la eliminación de microorganismos intracelulares. Sus precursores provienen de la médula ósea y después migran y maduran en el timo. Las moléculas de superficie CD4+ son glicoproteínas de cadena ligera de la superfamilia de las inmunoglobulinas. Se expresan en forma de monómero en la superficie de células T periféricas y timocitos. En el hombre también están presentes en monocitos y macrófagos en menor cantidad. Son aproximadamente dos tercios de las células T circulantes y en mayor proporción en ganglios linfáticos y menores en el bazo. Estos linfocitos solo reconocen antígenos a través del receptor de la célula T (TCR) y en combinación con moléculas del complejo principal de histocompatibilidad (MCH) de clase II. En respuesta a la estimulación antigénica, las células T colaboradoras secretan diversas proteínas llamadas citocinas, cuya función es promover la proliferación y diferenciación de células T, así como de otras células, entre ellas, las células B y los macrófagos. Las citocinas también atraen y activan a los leucocitos inflamatorios incluyendo macrófagos y granulocitos, proporcionando importantes conexiones entre la inmunidad específica de las células T y los mecanismos efectoras de la inmunidad natural (28).

LINFOCITOS T CD8+

Los linfocitos TCD8+ o citotóxicos también representan una subpoblación de células T, regulan las funciones de todas las respuestas inmunitarias frente a los antígenos proteicos y ayudan a la eliminación de microorganismos intracelulares. Son células clave en el periodo inmediato post TCPH participan en la lisis de las células infectadas por virus u células tumorales. Su maduración y selección también se realiza en el timo. Las moléculas CD8+ son glicoproteínas transmembranales y también son miembros de la superfamilia de las inmunoglobulinas. Constituyen un subgrupo de células T que reconocen antígenos a través de TCR y en el contexto de moléculas MCH de clase I, destruyendo a las células que expresan antígenos peptídicos. La función biológica esencial de los linfocitos T citotóxicos es la vigilancia de las infecciones virales asociadas al reconocimiento y lisis directa de células extrañas del injerto en el rechazo celular agudo y la inmunovigilancia y destrucción de las células que tienen genes mutados capaces de producir o asociarse a una transformación maligna (28).

CELULAS NK

Las células NK o citotóxicas naturales representan una subpoblación de linfocitos que se encuentran cerca del 10% en sangre periférica como en tejido linfoide. Tienen como marcador específico CD16+ y CD56+. Derivan de la médula ósea, son linfocitos grandes con numerosos gránulos citoplasmáticos. Son capaces de destruir algunas células tumorales, sobre todo de origen hematopoyético, y células normales infectadas por virus sin previa estimulación antigénica (28).

LINFOCITOS B CD19+

Los linfocitos B CD19+ representan la mayoría de las células B, La molécula CD19+ aparece en diversos estadios de diferenciación de células B. Son las únicas células capaces de producir anticuerpos, participando así en la inmunidad humoral. Son encontrados 10-15% en sangre, 20-25% en ganglios linfáticos y 40-45% en el bazo. La función fisiológica de los anticuerpos es neutralizar y eliminar el antígeno que ha inducido su formación (28).

5. ANTECEDENTES

En México la historia de los TCPH se divide en dos etapas. La primera en 1980 cuando el Dr. Ricardo Sosa y su grupo de médicos llevaron a cabo el primer TCPH en el Instituto Nacional de la Nutrición en la ciudad de México. La segunda en 1995 con el entrenamiento de médicos mexicanos en el extranjero.

Los programas de trasplante han evolucionado gracias a varios puntos: primero se sustituyó el uso de células progenitoras hematopoyéticas de médula ósea por células progenitoras hematopoyéticas de sangre periférica, se simplificaron los métodos para llevar a cabo el trasplante y se iniciaron alotrasplantes con esquemas de acondicionamiento no mieloablativos.

En el Hospital Infantil de México Federico Gómez (HIMFG) el primer trasplante de CPH fue realizado en Octubre 1989 por médicos del servicio de Hematología en una niña de 12 años con diagnóstico de AAG, no hubo buenos resultados por lo que el procedimiento no volvió a realizarse hasta 10 años después.

De 1998 a 2005 se realizaron en el HIMFG 35 trasplantes de CPH. 11 autólogos (25.72%) y 24 alogénicos (74.28%), de éstos 35 trasplantes 23 fueron de MO, 4 de sangre periférica y 3 de cordón umbilical, 5 de ellos se desconoce la fuente. Con hasta el momento SLE (supervivencia libre de evento) de 45%.

Del año 2007 al 2010 se realizaron 9 trasplantes, 6 alogénicos de donador relacionado (66%) y 3 de cordón umbilical (33%) con SLE de 56.44%.

El programa de TCPH se suspendió por más de un año reiniciandose en agosto de 2011 hasta la fecha (Junio 2014) (1).

6. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El Hospital Infantil de México Federico Gómez como Instituto Nacional de Salud tiene uno de los principales programas de trasplante de órganos y tejidos mas activos del país, uno de éstos es el que corresponde al trasplante de células progenitoras hematopoyéticas.

Esta maniobra de tratamiento es útil para algunas enfermedades malignas como opción para mejorar la tasa de supervivencia cuando la estrategia de terapia estándar ha fallado , o bien para consolidar el tratamiento de neoplasias de alto riesgo.

Sin embargo existen los síndromes de falla medular y las inmunodeficiencias primarias que tienen en el TCPH la opción curativa del padecimiento. También las enfermedades metabólicas se ven beneficiadas de esta estrategia terapéutica.

Esto hace necesario que se realice un estudio actual que informe los resultados del programa de TCPH en el HIMFG.

7. PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN

1. ¿Cuál es la supervivencia global en los pacientes pediátricos sometidos a TCPH atendidos en el Departamento de Hemato-Oncología del HIMFG en el periodo de 01 de Marzo 2011 al 01. Junio 2014?
2. ¿Cuál es la supervivencia libre de enfermedad por tipo de trasplante en los pacientes pediátricos sometidos a TCPH atendidos en el Departamento de Hemato-Oncología del HIMFG en el periodo de 01 de Marzo 2011 al 01. Junio 2014?
3. ¿Cuál es la patología más frecuente en los pacientes pediátricos sometidos a TCPH atendidos en el Departamento de Hemato-Oncología del HIMFG en el periodo de 01 de Marzo 2011 al 01. Junio 2014?
4. ¿Cuáles son las principales complicaciones en los pacientes pediátricos sometidos a TCPH atendidos en el Departamento de Hemato-Oncología del HIMFG en el periodo de 01 de Marzo 2011 al 01. Junio 2014?

8. JUSTIFICACION

El TCPH es una opción terapéutica para muchos pacientes con distintas patologías, para el cuál actualmente existe un programa en el Hospital Infantil de México Federico Gómez. De acuerdo a la patología, en cáncer aproximadamente un 15% de los niños van a requerir de un evento de TCPH, con respecto a los las enfermedades hematológicas benignas como los síndromes de falla medular todas requieren de un TCPH, en las inmunodeficiencias primarias el 50% de los casos son curables con un trasplante y finalmente en las enfermedades metabólicas el trasplante es una opción que corrige el metabolito afectado y disminuye síntomas y detiene la enfermedad pero aun no se ha demostrado una curación efectiva.

En el HIMFG actualmente se está viviendo una nueva etapa en TCPH desde Marzo 2011 cuando se reanudó este programa y hasta ahora no se encuentran descritos ni reportados sus resultados. Así mismo se desconoce la frecuencia de complicaciones y de sobrevida.

Conocer esto en el servicio de Trasplante de Células progenitoras hematopoyéticas nos permitirá en un fututo tomar medidas para brindar un mejor servicio y mejorar los resultados con este tratamiento en nuestros pacientes.

También tiene como finalidad la divulgación de los resultados mediante su publicación en la literatura médica.

9. OBJETIVOS

General

- Calcular la sobrevida global y sobrevida libre de enfermedad de TCPH en pacientes pediátricos del HIMFG en el periodo del 1 de Marzo de 2011 al 30 de Mayo de 2014

Específicos

- Calcular la supervivencia de pacientes según el tipo de TCPH en los pacientes pediátricos del HIMFG en el periodo del 1 de Marzo de 2011 al 30 de Mayo de 2014.
- Identificar los diagnósticos que con mayor frecuencia reciben un TCPH en el HIMFG
- Describir la frecuencia de las principales complicaciones en los pacientes post TCPH en el HIMFG.

10. HIPÓTESIS

La supervivencia global en los pacientes pediátricos sometidos a TCPH atendidos en el Departamento de Hemato-Oncología del HIMFG será de un 50% a 40 meses.

La supervivencia libre de enfermedad por tipo de trasplante en los pacientes pediátricos sometidos a TCPH atendidos en el Departamento de Hemato-Oncología del HIMFG a 40 meses es de 55% en pacientes con trasplante alogénico de donador relacionado, 60% en pacientes con trasplante autólogo y 40% en trasplante haploidentico.

La patología más frecuente en los pacientes pediátricos sometidos a TCPH atendidos en el Departamento de Hemato-Oncología del HIMFG es la Leucemia linfoblástica aguda.

Las principales complicaciones en los pacientes pediátricos sometidos a TCPH atendidos en el Departamento de Hemato-Oncología del HIMFG son las infecciones y la EICH.

11. MATERIAL Y METODOS

Diseño del estudio

Se realizó un estudio descriptivo, transversal y analítico.

Población de estudio

Objetivo: Pacientes pediátricos de cualquier sexo de 1 a 18 años que cumplan con los criterios para ser sometidos a TCPH en un hospital de tercer nivel del Distrito Federal.

Población elegible: Todos los pacientes pediátricos de cualquier sexo de 1 a 18 años de edad que cumplen con criterios de TCPH y son atendidos y/o referidos al servicio de TCPH del Departamento de Hemato-Oncología del HIMFG en el periodo del 01 Marzo 2011 al 01 Junio 2014.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN

I. CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- 1) Pacientes que tengan un donador compatible en los antígenos de histocompatibilidad al 100% por estudio serológico y de ser posible molecular. Se considerará de riesgo alto si tienen un antígeno diferente. En caso de no tener donador se tomará en cuenta la posibilidad de realizar trasplante haploidentico de donador materno o paterno.
- 2) Que el potencial donador acepte donar células progenitoras hemtopoyética.
- 3) Que el receptor acepte en trasplante
- 4) Diagnósticos:
 - a) LAL con t (9; 22), t (4; 11) en 1a remisión
 - b) LAL con respuesta lenta al tratamiento de inducción
 - c) LAL en segunda remisión completa continua

- d) LAM en 1a remisión completa continua
- e) Leucemia granulocítica crónica. Variedad juvenil y variedad adulto
- f) Síndrome Mielodisplásico.
- g) Linfocitosis hemofagocítica familiar
- h) Anemia aplásica grave
- i) Anemia de Fanconi
- j) Talasemia homocigótica
- k) Enfermedad de células falciformes homocigótica complicada
- l) Aplasia pura de serie roja refractaria a esteroides
- m) Osteopetrosis
- n) Defectos de la función de neutrófilos (Síndrome de Chediak Higashi, deficiencia grave de la adhesión leucocitaria)
- o) Inmunodeficiencia combinada severa
- p) Síndrome de Wiskott Aldrich
- q) Enfermedades por almacenamiento (Gaucher, mucopolisacaridosis, leucodistrofia)

Se considera que los pacientes se encuentran en remisión completa si están asintomáticos, con una biometría hemática normal y en el aspirado de médula ósea o biopsia de hueso, la morfología es normal y con menos del 5% de blastos.

La remisión se requerirá que tenga por lo menos 30 días antes del TCPH.

II CRITERIOS DE EXCLUSION

- 1) Debido a la leucemia:
 - a) Leucemia secundaria a citotóxicos, etc.
 - b) Crisis blástica de leucemia mieloide crónica

2) Presencia de enfermedades en el ámbito cardiaco, renal, hepático, pulmonar o metabólico que podrían comprometer la supervivencia post-trasplante, de acuerdo a los siguientes criterios:

- a) Cardiaca, una fracción de eyección de ventrículo izquierdo menor del 50%
- b) Renal, una creatinina sérica mayor de 1.5 mg/dl y/o depuración de creatinina menor de 80 ml/min
- c) Hepática, un nivel de aminotransferasas y fosfatasa alcalina dos veces por arriba de lo normal y una bilirrubina directa mayor de 1.5 mg/dl
- d) Pulmonar, la capacidad vital y el FEV1 menor del 80% del esperado como normal
- e) Metabólica: Diabetes mellitus complicada

3) Debido a causas infecciosas

- a) Pacientes con el antígeno de superficie de Hepatitis C o con el virus de inmunodeficiencia humana
- b) Infección activa por hongos

4) Circunstancias psicosociales que establezcan que el enfermo no llevará el régimen de acondicionamiento o su seguimiento en forma adecuada.

Recursos humanos:

Residente de Oncología Médica Pediátrica : realizó el protocolo de investigación y el análisis de datos obtenidos bajo la asesoría del tutor metodológico, recolectó la información de los expedientes clínicos y bases de datos así como la búsqueda de la literatura para elaboración de marco teórico.

Investigador responsable: elaboró el protocolo y marco teórico.

Asesor metodológico: asesoró el diseño del protocolo de investigación así como la redacción del mismo y apoyó en el análisis de la información para la presentación de resultados.

Recursos materiales:

Expediente clínico

Hoja de recolección de datos

Base de datos de análisis EXCEL

Descripción de método:

Se realizó la revisión de 27 expedientes clínicos de los pacientes que habían recibido trasplante de células progenitoras hematopoyéticas en el periodo previamente descrito.

Durante el periodo de revisión de expedientes se recabaron los datos en la hoja de recolección diseñada para este fin y posteriormente se extrapolaron en hoja de cálculo EXCEL con el fin de obtener las variables previamente establecidas para el estudio. Se capturaron en un periodo de 2 meses mediante revisión de expediente clínico en el archivo del HIMFG.

12. PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se analizaron con estadística descriptiva los datos generales y se expresan como promedio y desviación estándar. Se calculó la sobrevida global de los pacientes con medias y medianas de tiempo de supervivencia con intervalo de confianza del 95%. Para todo el plan de análisis estadístico se utilizó el programa STATA.

13. VARIABLES DE ESTUDIO

Variable	Tipo de variable	Definición
INDICACIÓN DE TCPH	Cualitativa nominal	Diagnóstico para indicación de TCPH
EDAD	Cuantitativa continua	Medición en años y meses en el que se realizó el TCPH
PESO	Cuantitativa continua	Medición en kilogramos de paciente en EL MOMENTO DEL TCPH
GENERO	Cualitativa Dicotómica	Describiendo si el paciente es femenino o masculino
HOSPITAL DE REFERENCIA	Cualitativa nominal	Mencionando el hospital en donde inicio tratamiento de la enfermedad de base
LUGAR DE PROCEDENCIA	Cualitativa Nominal	Menciona el lugar de residencia del paciente
FECHA DEL TRASPLANTE	Cuantitativa discreta	Menciona la fecha en la que se realizó la infusión de células progenitoras hematopoyéticas
ESQUEMA DE ACONDICIONAMIENTO	Cualitativa Nominal	Describe los fármacos utilizados previamente a la infusión de células progenitoras hematopoyéticas con o sin radioterapia.
TIPO DE TRASPLANTE	Cualitativa Nominal	Describe la fuente de obtención de las células progenitoras hematopoyéticas
DOSIS DE CD34+	Cuantitativa continua	Cantidad de células CD34+ infundidas por kg de peso por 1 000 000
DOSIS DE CD3+	Cuantitativa continua	Cantidad de células CD3+ infundidas por kg de peso por 100 000 000
FECHA DE INJERTO	Cualitativa Discreta	Fecha en la cual el paciente mostró recuperación medular sin factor estimulante de colonias de granulocitos

DIA DE INJERTO	Cuantitativa discreta	Numero de días posteriores al trasplante en el cuál el paciente mostró datos de injerto
FECHA DE DEFUNCIÓN	Cuantitativa discreta	Fecha en la cuál el paciente fallece
EICH AGUDO	Cualitativa dicotómica	Hace referencia a si el paciente presentó la patología en los primeros 100 días posterior al TCPH así como el sitio de presentación
EICH CRÓNICO	Cualitativa dicotómica	Hace referencia a si el paciente presentó la patología posterior al día 101 de TCPH y al sitio de presentación
COMPLICACIONES INFECCIOSAS	Cualitativa dicotómica	Hace referencia a si el paciente presento infecciones en el periodo post TCPH
CAUSA DE DEFUNCIÓN	Cualitativa nominal	Describe el evento que llevó al paciente a la muerte

14 . RESULTADOS

Descripción de la población

Durante el período del 1° de Marzo del 2011 al 30 de Mayo del 2014, se analizaron las variables consideradas en la hoja de recolección de datos con un total de 27 pacientes que ingresaron a la Unidad de Trasplante de Células Progenitoras Hematopoyéticas para recibir un trasplante como tratamiento.

Al ser nuestro Hospital un centro de referencia nacional, se encontró que el 29.6% (8/27) de los pacientes de nuestra población de estudio fueron enviados de otras unidades hospitalarias para recibir tratamiento con TCPH.

La edad promedio de esta población fue de 10 años 9 meses \pm 4 años, siendo el paciente menor de 2 años 2 meses y el mayor de 17 años 10 meses.

Haciendo referencia al diagnóstico que los pacientes tenían como indicación de TCPH, de los 27 pacientes trasplantados, el 81.4% de ellos (22/27) tenían un diagnóstico oncológico y el 18.5% (5/27) de los pacientes tenían un diagnóstico hematológico benigno.

De los 22 pacientes con diagnóstico oncológico el 90.9% (20/22) tenían una neoplasia hematológica siendo las más frecuente leucemia linfoblástica aguda con 12 casos (54.5%), seguida por 6 casos con leucemia mieloide aguda (27.2%) y 2 casos de leucemia granulocítica crónica (9%). Se trasplantaron 2 pacientes con tumor solido (9%) de los cuales las patologías de base fueron neuroblastoma y sarcoma de Ewing.

De los 5 pacientes con diagnóstico hematológico benigno el 100% (5/5) tenían diagnóstico de anemia aplástica grave.

Tomando en cuenta el género podemos mencionar que el 59.2% (16/27) de los pacientes fueron del sexo masculino y el 40.8% (11/27) de los pacientes fueron sexo femenino.

El esquema de acondicionamiento que se utilizó fue en un 95% de los casos mieloablatoivo y solo en un caso se utilizó esquema no mieloablatoivo.

Los tipos de trasplante que se realizaron fueron en un 55.5% (15/27) alogénico de donador relacionado, seguido por haploidéntico en un 29.6% (8/27), autólogo en un 7.4% (2/27), así como un caso con TCPH singénico y un caso de TCPH donador no relacionado (cordón umbilical).

La dosis celular infundida fue en promedio de 6.32 ± 3.13 millones de CD34+/kg peso. Dosis mínima de 2.25 millones de células/kg peso y la máxima 11.8 millones de células/kg peso. En dos de los pacientes se realizó un segundo trasplante.

El injerto del TCPH se documentó en un promedio de 21.2 ± 15.5 días, siendo el más temprano a los 10 días y el más tardío a los 69 días.

Como una de las principales complicaciones que se evaluó, fue la presencia de EICH, la cual se presentó en su forma aguda en 13 casos (48.1%) y en 8 casos (29.6%) en su forma crónica, tomando en cuenta que algunos pacientes con EICH agudo presentaron posteriormente forma crónica o extensa. En 2 casos se documentó EICH extensa.

De los pacientes sometidos a TCPH en un 81.4% (22/27) presentaron fiebre y neutropenia. En un caso se documentó aspergilosis pulmonar.

En cuanto a la supervivencia de los pacientes se obtuvo una sobrevivida global de 39% a 39.3 meses. (Tabla 7 y gráfica 1).

Tabla 7. Tabla de supervivencia

Paciente	Tiempo	Estado	Proporción acumulada que sobrevive hasta el momento		Nº de eventos acumulados	Nº de casos que permanecen
			Estimación	Error típico		
1	1.4	1	0.96	0.04	1	26
2	1.5	1	0.93	0.05	2	25
3	2.0	1	0.89	0.06	3	24
4	2.1	1	0.85	0.07	4	23
5	2.4	0			4	22
6	2.8	1	0.81	0.08	5	21
7	3.6	0			5	20
8	3.7	0			5	19
9	3.9	1	0.77	0.08	6	18
10	4.3	1	0.73	0.09	7	17

11	5.1	1	0.68	0.09	8	16
12	6.6	1	0.64	0.10	9	15
13	6.6	0			9	14
14	8.1	0			9	13
15	8.9	0			9	12
16	9.9	1	0.59	0.10	10	11
17	10.3	0			10	10
18	10.6	0			10	9
19	11.0	1	0.52	0.11	11	8
20	11.6	1	0.46	0.11	12	7
21	15.5	1	0.39	0.11	13	6
22	18.8	0			13	5
23	20.7	0			13	4
24	22.7	0			13	3
25	29.5	0			13	2
26	34.7	0			13	1
27	39.3	0			13	0

Gráfica 1. Supervivencia global en pacientes con TCPH con método de Kaplan-Meier

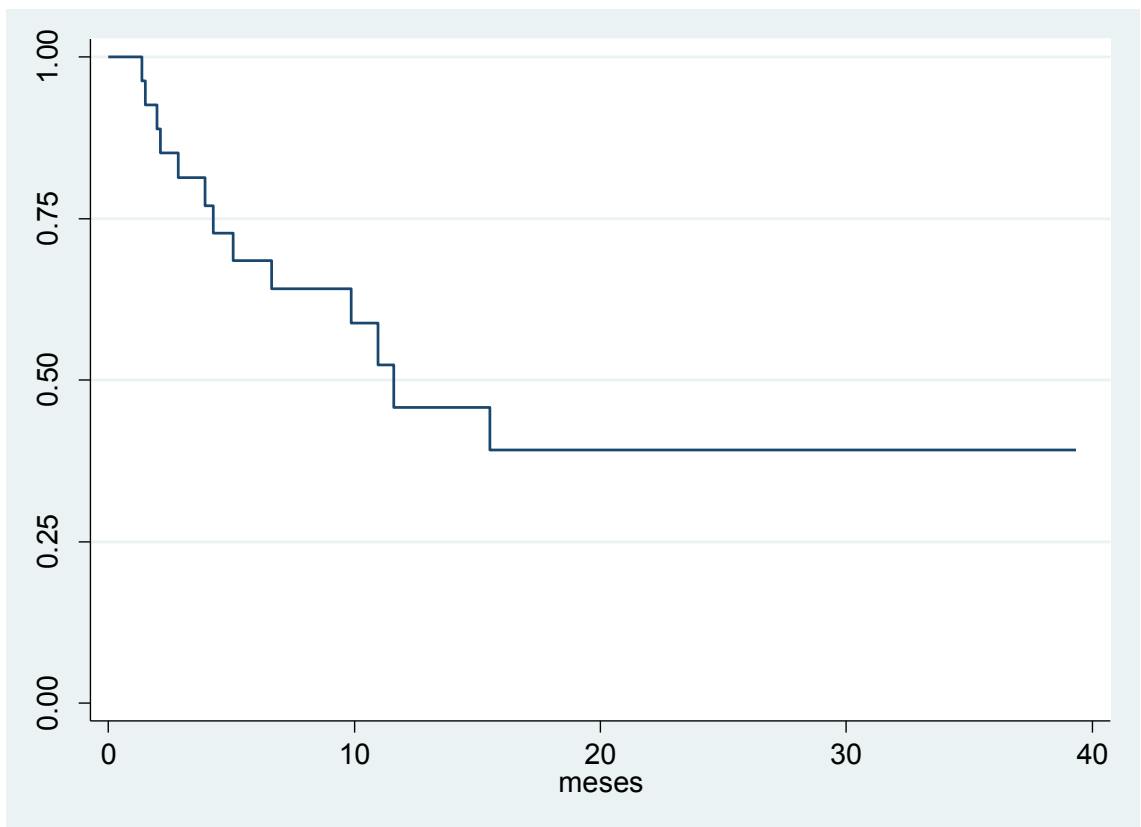
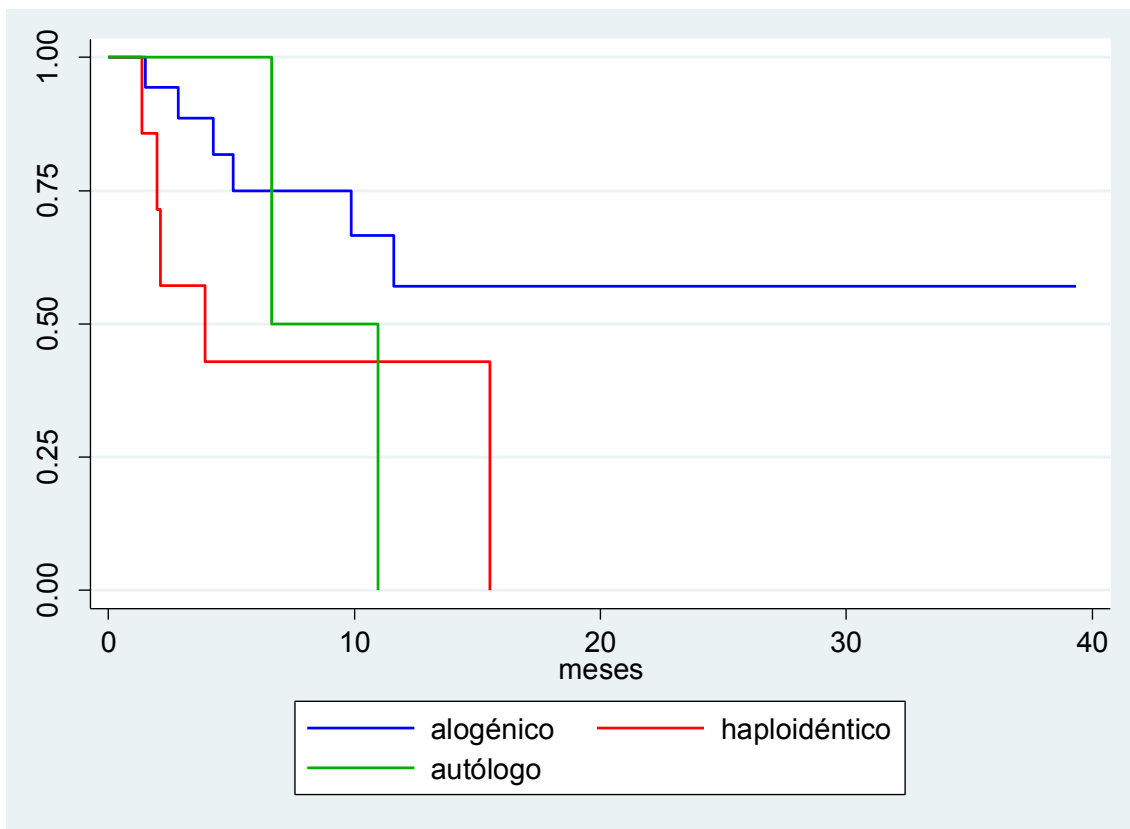


Tabla 8. Tabla de supervivencia

Tipo	Paciente	Tiempo	Estado	Proporción acumulada que sobrevive hasta el momento		Nº de eventos acumulados	Nº de casos que permanecen
				Estimación	Error típico		
Alogénico	1	1.5	1	0.94	0.05	1	17
	2	2.4	0			1	16
	3	2.8	1	0.89	0.08	2	15
	4	3.6	0			2	14
	5	3.7	0			2	13
	6	4.3	1	0.82	0.10	3	12
	7	5.1	1	0.75	0.11	4	11
	8	6.6	0			4	10
	9	8.9	0			4	9
	10	9.9	1	0.67	0.13	5	8
	11	10.6	0			5	7
	12	11.6	1	0.57	0.14	6	6
	13	18.8	0			6	5
	14	20.7	0			6	4
	15	22.7	0			6	3
	16	29.5	0			6	2
	17	34.7	0			6	1
	18	39.3	0			6	0
Haploidéntico	1	1.4	1	0.86	0.13	1	6
	2	2.0	1	0.71	0.17	2	5
	3	2.1	1	0.57	0.19	3	4
	4	3.9	1	0.43	0.19	4	3
	5	8.1	0			4	2
	6	10.3	0			4	1
	7	15.5	1	0.00	0.00	5	0
Autólogo	1	6.6	1	0.50	0.35	1	1
	2	11.0	1	0.00	0.00	2	0

Según el tipo de trasplante podemos observar una supervivencia de 57% a 39.3 meses en el caso de los TCPH alogénicos, 43% a 15.5 mese en los haploidénticos y 0% a 11 meses en los autólogos (Tabla 8 y Gráfica 2)

Gráfica 2. Supervivencia global según tipo de trasplante con método Kaplan-Meier



15. DISCUSIÓN

El trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH) se ha consolidado como una alternativa terapéutica para una gran variedad de enfermedades. En relación a la fuente de progenitores empleada, estos pueden ser de médula ósea, de sangre periférica o de sangre de cordón umbilical. Por otro lado los TCPH se dividen en autólogos, cuando el trasplante se realiza a partir de células del propio paciente o alogénico cuando se realiza a partir de células de otra persona, sea esta un familiar (trasplante alogénico emparentado) o un donante no relacionado (trasplante alogénico de donante no emparentado).

Solo el 25-30% de los pacientes que necesitan un trasplante alogénico tendrán un donador familiar compatible. Por este motivo se han creado y se tiene en proyecto en México registros nacionales de donantes no emparentados y de unidades de sangre de cordón umbilical (SCU), de tal forma que cuando se llegue a necesitar un trasplante y el paciente no tiene donador familiar compatible se pueda recurrir a estos registros y bancos de unidades de células progenitoras, situación que se realiza comúnmente en Europa, estados Unidos y algunos países de America del Sur.

Probablemente las características más importantes de la actividad de donación de órganos incluyendo células progenitoras hematopoyéticas y órganos sólidos sean las de compartir e integrar. Hoy en día está claro que mientras no se cuente con personal médico capacitado en atender el proceso de la donación como un servicio médico más, no se dispondrá del suficiente número de órganos para atender los requerimientos de la población.

En México, a partir de su creación en el año 2000, el Centro Nacional de Trasplantes (CENATRA) un organismo desconcentrado de la Secretaría de salud es responsable del desarrollo y la rectoría de un Sistema Nacional de Salud en el país. Su principal actividad ha sido definir y establecer un modelo de donación y trasplantes que se adecúe y responda a la necesidad del sistema de salud mexicano, el cual está integrado por diferentes instituciones públicas, sociales y privadas, que realizan actividades de donación de órganos y trasplantes, con diferentes visiones y mecanismos en la aplicación de este terapéutica.

Según las estadísticas nacionales (CENATRA) se encuentran en espera 18448 pacientes para un trasplante (órganos sólidos), y en lo que corresponde al año 2014, se han realizado

1414 trasplantes de cornea, 1229 de riñón, 68 trasplantes de hígado, 31 de corazón, desafortunadamente no hay datos nacionales con relación a trasplante de células progenitoras, y actualmente se está trabajando en conjunto con los responsables de trasplante de las diferentes instituciones públicas-privadas y el Centro Nacional de la Transfusión Sanguínea, para tener un registro nacional así como una norma oficial mexicana sobre el uso terapéutico de las células progenitoras hematopóyeticas. De aquí parte la importancia de tener un registro y análisis interno institucional para colaborar en este proyecto que dará información valiosa con relación a la estadística nacional con relación al este tipo de trasplante.

Cabe mencionar que existen organismos internacionales como European Bone Marrow transplantation (EBMT), que fue creado desde 1974, integrado por personal multidisciplinario para el desarrollo de estudios clínicos básicos y de investigación, educación, control de calidad y acreditación para nuevas unidades de trasplante, y que en México es actualmente referencia para el Grupo Mexicano de Trasplante de células progenitoras y terapia celular en pediatría, organismo creado en 2012.

Como ya se menciona anteriormente, en el Hospital Infantil de México Federico Gómez (HIMFG) el primer trasplante de CPH fue realizado en Octubre 1989 por médicos del servicio de Hematología en una niña de 12 años con diagnóstico de AAG, no hubo buenos resultados por lo que el procedimiento no volvió a realizarse hasta 10 años después.

De 1998 a 2005 se realizaron en el HIMFG 35 trasplantes de CPH. 11 autólogos (25.72%) y 24 alogénicos (74.28%), de éstos 35 trasplantes 23 fueron de MO, 4 de sangre periférica y 3 de cordón umbilical, 5 de ellos se desconoce la fuente. Con hasta el momento SLE (supervivencia libre de evento) de 45%. Del año 2007 al 2010 se realizaron 9 trasplantes, 6 alogénicos de donador relacionado (66%) y 3 de cordón umbilical (33%) con SLE de 56.44%, desafortunadamente no tenemos muchos datos para poder realizar un análisis completo de estos pacientes, ya que también influye la edad, debido a que por la suspensión temporal del servicio no se dio un seguimiento y ha sido difícil localizar a muchos de ellos, así como la falta de datos específicos en los expedientes revisados.

De nuestros datos reportados, por el momento se ha realizado TCPH en 27 pacientes, siendo el 81.4% diagnóstico oncológico (22 pacientes), siendo el padecimiento más frecuente con indicación LLA en un 54.5% de los casos (12). Con respecto a esta

información podemos concluir que hace falta una difusión sobre este procedimiento a nivel institucional, ya que siendo un centro de referencia a nivel nacional y de Latinoamérica, hay muchas otras enfermedades que se benefician con este procedimiento y que aumenta la supervivencia de manera considerable, como por ejemplo las inmunodeficiencias, que si se detecta a tiempo y se trasplanta en una edad menor a 1 año se reporta hasta supervivencia de 95%, por lo que se termino ya de elaborar nuestro manual de procedimiento interno y estamos realizando difusión a otros servicios como medicina interna, neurología e inmunología sobre los padecimientos específicos que pueden entrar a protocolo de trasplante y se puedan beneficiar con este procedimiento.

Está documentado internacionalmente que existen varios factores que influyen en éxito del trasplante, siendo los más importantes la histocompatibilidad y la dosis celular, en nuestra experiencia la supervivencia en el trasplante alogénico es de 57% a 39.3 meses, sin embargo nos falta analizar el tipo de enfermedad y el status actual en el momento del trasplante, ya que hay pacientes que ingresaron con indicación de LLA en 3ra. remisión y esto les confiere un peor pronóstico. A nivel internacional lo reportado es aumentar a un 60-65% de supervivencia a 5 años en pacientes con LLA en primera remisión con indicación de trasplante (por ejemplo Cr Ph+, falla a la inducción ó recaída temprana a médula osea). En el caso de síndromes de fallas medulares como anemia aplástica con donador relacionado se reporta en más de 90% de supervivencia, y en nuestra experiencia los pacientes con estas características están en 100% de supervivencia hasta el momento.

Es muy importante como se ha mencionado, también la fuente celular, está reportado padecimientos que se benefician con un trasplante de cordón umbilical, en nuestra experiencia solo hemos realizado 1 trasplante con doble cordón umbilical, en un niño con LLA con Cr Ph+ y recaída temprana a médula osea, cabe mencionar que el paciente se encuentra vivo y sin enfermedad, pero nos encontramos en una urgencia de tener acceso y posibilidad de poder realizar este tipo de trasplantes para el beneficio de los pacientes, ya que por ejemplo el procedimiento actual es buscar una unidad solo en el centro nacional de la transfusión sanguínea, existiendo otras organizaciones y bancos de cordón, donde se podría encontrar un probable donador, esto comparado por ejemplo con el INP donde han reportado en un estudio de pronóstico de enfermedad injerto contra huésped aguda y crónica, mencionan que de un total de 114 pacientes se trasplantaron 55 pacientes (48.2%),

desde 1998 hasta 2013, sin embargo y debido como se menciono anteriormente debido a la accesibilidad el número por año de trasplantes con esta fuente ha ido disminuyendo, por la ventajas biológicas de la sangre periférica en ciertos padecimientos, sin embargo falta estudiar la supervivencia por enfermedad para poder corroborar la situación actual en nuestro país con la reportada internacionalmente.

Con respecto a los trasplantes autólogos, tenemos solo 2 pacientes (neuroblastoma IV con recaída a sitio primario y Sarcoma de Ewing metastásico en 2da remisión), los cuales fallecieron a 6 meses de realizarse el trasplante, por complicaciones infecciosas ya que se reinició quimioterapia por recaída a sitio primario en el caso de la paciente con neuroblastoma y recaída pulmonar en el caso de la niña con sarcoma de Ewing, lo que hace reflexionar en la referencia temprana y momento idóneo del trasplante autólogo, ya que en el caso de neuroblastoma está documentado que este padecimiento en etapas avanzadas y con recaídas, aún con el trasplante no se alcanza una supervivencia mayor de 50%, y en el caso de Sarcoma de Ewing la indicación de trasplante es al momento del diagnóstico metastásico y en primera remisión, ya que lo reportado a nivel internacional es que posterior a una 2da. remisión la curva Kaplan-Meier baja a menos del 5%.

Mención específica merece el trasplante haploidéntico, situación estudiada solo en algunos hospitales de Estados Unidos y algunos centros en Europa, debido a que las múltiples complicaciones que se presentan por la fuente celular y compatibilidad (sangre periférica 50% compatible), ha hecho que sea estudiado en diversos centros internacionales con una alta infraestructura para el manejo de dichas complicaciones. El gran problema radica que de los candidatos a trasplante, el 20-30% tendrán un donador compatible, otro 25% tendrá una fuente de cordón umbilical, por lo que aproximadamente 50% de los pacientes requieren este tipo de trasplante (haploidéntico). En México, este tipo de trasplante solo se realiza en nuestro hospital, INP, Hospital civil de Guadalajara y de forma privada en Hospital Angeles Interlomas, con un protocolo idéntico para poder valorar resultados y posteriormente ser analizados. En nuestra experiencia se tiene una supervivencia hasta el momento de 43% a 15.5 meses en este tipo de haploidénticos, siendo la principal causa de muerte la enfermedad injerto contra hospedero crónico extenso.

Con respecto a las complicaciones, la enfermedad injerto contra hospedero aguda se encuentra reportada internacionalmente desde un 15 hasta 75%, según los diferentes

factores de riesgo para esta complicación (edad, tipo de donador, fuente celular, dosis celular, régimen de condicionamiento, etc), en nuestra experiencia reportamos EICH aguda en un 48%, esto comparado con el INP donde se ha reportado EICHa en un 38.3% siendo la más frecuentes el Grado III en un 53.5%, por lo que nos encontramos dentro de lo reportado tanto nacional como internacionalmente, y nos encontramos analizando factores pronósticos desfavorables como bilirrubinas mayor de 5mg/dl y una puntuación menor de 50 en la escala de karnofsky/lansky.

16. CONCLUSIONES

La supervivencia global en los pacientes que recibieron como tratamiento TCHP en el HIMFG en el periodo del 01 Marzo 2011 al 30 Mayo 2014 fue de 39% a 39.3 meses.

La supervivencia en los pacientes que recibieron un TCPH alogénico fue de 57% a 39.3 meses, 43% a 15.5 meses en haploidéntico y 0% a 11 meses en autólogo.

La patología más frecuente en los pacientes pediátricos sometidos a TCPH atendidos en el Departamento de Hemato-Oncología del HIMFG es la Leucemia linfoblástica aguda con un 74% (20/27) de los pacientes.

Las principales complicaciones en los pacientes pediátricos sometidos a TCPH atendidos en el Departamento de Hemato-Oncología del HIMFG son las infecciones en un 84% y la EICH con un 62.9%.

El trasplante de células progenitoras hematopoyéticas es una forma alternativa de tratamiento bien establecida en algunos padecimientos (en general oncológicos) y es fuente de investigación en muchos otros padecimientos (oncológicos y no oncológicos). En nuestro hospital por diversos factores no ha existido un seguimiento del programa de forma continua, lo que ha hecho que no se tenga hasta el momento datos completos para poder realizar un análisis completo a tan importante procedimiento. Este es un primer reporte – análisis desde que se reinició el programa de TCPH en nuestro hospital (2011), por lo que es de suma importancia estar realizado este corte para el análisis actual y tomar medidas necesarias en ciertas condiciones que se salgan de lo reportado a nivel nacional e internacional, y también ayuda a ser parte activa de los proyectos a corto, mediano y largo plazo por parte del grupo mexicano de trasplante y terapia celular y del centro nacional de la transfusión sanguínea. Queda muy claro que seguirá siendo parte fundamental la referencia y contra-referencia de aquellos pacientes con una indicación precisa de trasplante de células progenitoras, ya que al igual que en la estadificación de los tumores, una intervención temprana le confiere un mejor pronóstico y en nuestro caso y según lo reportado a nivel internacional un mayor éxito en la supervivencia libre de enfermedad.

17. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

	ABRIL 2013	Ago-Oct 2013	Nov-Dic 2013	Ene-May 2014	Jun 2014
Selección de tema de tesis					
Revisión bibliográfica					
Realización del protocolo					
Revisión de expedientes					
Análisis de los resultados					
Elaboración del reporte final (discusión y conclusiones)					
Entrega de tesis completa					

18. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

1. Gaytan F, Trasplante de células progenitoras hematopoyéticas en pediatría; *Gaceta Mexicana de Oncología* 2013; 12(3):174-181.
2. Gaytan F, Protocolo de trasplante de células progenitoras hematopoyéticas, Departamento de Oncología; HIMFG 2011: 6-14.
3. Olaya A, Coronel R; Trasplante de células progenitoras hematopoyéticas en pediatría, una alternativa de tratamiento en inmunodeficiencias primarias, *Rev Inv Clínica* 2005, 57(2): 324-332.
4. Gratwohl A, EBMT 2008, Principles of conditioning, Chapter 6: 129-143.
5. Gratwohl A, EBMT 2008, Principles of conditioning, Chapter 10: 198-217.
6. Gratwohl A, EBMT 2008, Principles of conditioning, Chapter 9: 180-127.
7. Yaping Sun, Isao Tawara, Tomomi Toubai, and Pavan Reddy. Pathophysiology of Acute Graft-vs-Host Disease: Recent Advances. *Transl Res.* 2007 October ; 150(4): 197–214.
8. Billingham RE. The biology of graft-versus-host reactions. *Harvey Lec* 1966;62:21–78.
9. Reddy P, Ferrara JL. Immunobiology of acute graft-versus-host disease. *Blood Rev* 2003;17:187– 94.
10. Carpenter P, MacMillan M. Management of Acute Graft-Versus-Host Disease in Children. *Pediatr Clin N Am* 57 (2010) 273–295
11. Kline MR, Moore T, Feig S. Chapter 3: Acute Graft-Versus-Host Disease. *Pediatric Hematopoietic Stem Cell Transplantation.* pp 65-84. 2006.
12. Bertz H, Afting M, Kreisel W et al. Feasibility and response to budesonide as topical corticosteroid therapy for acute intestinal GVHD. *Bone Marrow Transplant* 1999;24(11): 1185–1189
13. Baird K, Cooke K y Schultz KR. Chronic Graft-Versus-Host Disease (GVHD) in Children. *Pediatr Clin N Am* 2010; 57:297–322.
14. Fraser CJ, Bhatia S, Ness K, Carter A, Francisco L y cols. Impact of chronic graft-versus-host disease on the health status of hematopoietic cell transplantation survivors: a report from the Bone Marrow Transplant Survivor Study. *Blood* 2006; 108 (8):2867-2873.

15. Wagner JE, Kernan NA, Steinbuch M, et al. Allogeneic sibling umbilical-cordblood transplantation in children with malignant and non-malignant disease. *Lancet* 1995; 346: 214–9.
16. Gilmana AL y Serody J. Diagnosis and Treatment of Chronic Graft-Versus-Host Disease. *Semin Hematol* 2006; 43:70-80.
17. Vogelsang BG. Chronic graft versus host disease. *Br J Haematol* 2004; 125: 435–454.
18. Atkinson K, Horowitz MM, Gale RP, van Bekkum DW, Gluckman E y cols. Risk factors for chronic graft-versus-host disease after HLA-identical sibling bone marrow transplantation. *Blood* 1990; 75 (12): 2459-2464.
19. Joseph RW, Couriel DR, Komanduri KV. Chronic Graft-Versus-Host Disease After Allogeneic Stem Cell Transplantation: Challenges in Prevention, Science, and Supportive Care. *J Support Oncol* 2008; 6:361–372.
20. Moon JH, Kim SN, Kang BW, Chae YS, Kim JG y cols. Early onset of acute GVHD indicates worse outcome in terms of severity of chronic GVHD compared with late onset. *Bone Marrow Transplantation* 2010; 45, 1540–1545.
21. Holler E. Cytokines, viruses, and graft-versus-host disease. *Curr Opin Hematol* 2002; 9:479-484.
22. Wolff D, Gerbitz A, Ayuk F, Kiani A, Hildebrandt GH. Consensus Conference on Clinical Practice in Chronic Graft-versus-Host Disease (GVHD): First-Line and Topical Treatment of Chronic GVHD. *Biol Blood Marrow Transplant* 2010; 16: 1611-1628.
23. Silva F, Pérez-Simón JA, Caballero-Velázquez F, Sánchez-Guijo FM, Villanueva-Gómez F y cols. Effect of vitamin D treatment in chronic GVHD. *Bone Marrow Transplantation* advance online publication, 17 January 2011; doi:10.1038/bmt.2010.317.
24. Kuzmina Z, Eder S, Böhm A, Pernicka E, Vormittag L y cols. Significantly worse survival of patients with NIH-defined chronic graft-versus-host disease and thrombocytopenia or progressive onset type: results of a prospective study. *Leukemia* advance online publication, 16 September 2011; doi:10.1038/leu.2011.257.

25. Arai S, Jagasia M, Storer B, Chai X, Pidala J y cols. Global and organ-specific chronic graft-versus-host disease severity according to the 2005 NIH Consensus Criteria. *Blood*. 2011;118 (15):4242-4249.
 26. Wolff D, Gerbitz A, Ayuk F, Kiani A, Hildebrandt GH. Consensus Conference on Clinical Practice in Chronic Graft-versus-Host Disease (GVHD): First-Line and Topical Treatment of Chronic GVHD. *Biol Blood Marrow Transplant* 2010; 16: 1611-1628.
 27. Filipovich A, Weisdorf D, Pavletic S, Socie G, Wingard JR y cols. National Institutes of Health Consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: I. Diagnosis and staging working group report. *Biol Blood Marrow Transplant* 2005; 11: 945-955.
 28. Pérez GM, Olaya A. Reconstitución inmunológica en niños receptores de trasplante de células progenitoras hematopoyéticas; *Alergia, Asma e Inmunología Pediátricas* 2012; 21(2): 72-79.
-

19. ANEXO 1

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Nombre del paciente:

Registro:

Diagnóstico:

Fecha de nacimiento:

Hospital de Procedencia:

Edad al trasplante:

Fecha de Trasplante:

Tipo de Trasplante:

Esquema de acondicionamiento:

Dosis celular infundida:

Día de injerto:

Complicaciones:

Fecha y causa de defunción: