



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**FACULTAD DE MEDICINA, DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE
POSGRADO E INVESTIGACIÓN**

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD**

**CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA
HOSPITAL GENERAL "DR. GAUDENCIO GONZALEZ GARZA"**

***SOBREVIDA LIBRE DE ENFERMEDAD EN PACIENTES
PEDIÁTRICOS CON DIAGNÓSTICO DE LEUCEMIA AGUDA
LINFOBLÁSTICA Y TRASPLANTE DE CÉLULAS
PROGENITORAS HEMATOPOYÉTICAS, EN EL PERIODO
COMPRENDIDO DE ENERO DE 1990 A JUNIO DE 2015***

TESIS DE POSGRADO

***PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN PEDIATRÍA***

**PRESENTA
JAVIER PÉREZ MENDOZA**

**DIRECTOR DE TESIS
DRA. INES MONTERO PONCE**

CD DE MÉXICO NOVIEMBRE 2016





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.



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS
UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN Y POLÍTICAS DE SALUD
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD

DRA.
DIRECTORA DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN

DRA. SILVIA GRACIELA MOYSEN RAMIREZ
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE PEDIATRÍA

DR. FRANCISCO CRUZ OLIVO
ASESOR DE TESIS

DR. JAVIER IVÁN AGUILAR HERNÁNDEZ
RESIDENTE DE PEDIATRÍA

INVESTIGADORES

INVESTIGADOR PRINCIPAL

DRA. INES MONTERO PONCE

**MÉDICO DE LA UNIDAD DE TRASPLANTES DE CÉLULAS PROGENITORAS
HEMATOPOYÉTICAS EN LA UMAE HOSPITAL GENERAL “DR. GAUDENCIO
GONZALEZ GARZA” CMN LA RAZA, IMSS.**

MATRÍCULA: 9891668

TELÉFONO: 55 1928 8118

CORREO ELECTRÓNICO: imonteroponce70@gmail.com

INVESTIGADORES ASOCIADOS

DR. JAVIER PEREZ MENDOZA

MÉDICO RESIDENTE DE PEDIATRÍA

**UMAE HOSPITAL GENERAL “DR. GAUDENCIO GONZALEZ GARZA” CMN LA RAZA,
IMSS.**

MATRÍCULA: 98367583

TELÉFONO: 5532500844

CORREO ELECTRÓNICO: JAVIER_P_M@HOTMAIL.COM

M. EN C. FRANCISCO CRUZ OLIVO

ADSCRITO AL SERVICIO DE MEDICINA INTERNA PEDIÁTRICA

UMAE HG CMN LA RAZA, IMSS.

TELÉFONO: 57821088 EXT. 23498

CORREO ELECTRÓNICO: OLIVOF@GMAIL.COM

ÍNDICE

Investigadores.....	3
Resumen.....	4
Marco teórico.....	6
Justificación.....	17
Planteamiento del problema.....	18
Objetivos.....	18
Hipótesis.....	19
Materiales y métodos.....	19
Criterios de selección.....	19
Tamaño de muestra.....	20
Variables del estudio.....	21
Análisis estadístico.....	24
Aspectos éticos.....	24
Recursos, financiamiento y factibilidad.....	24
Difusión.....	25
Cronograma de trabajo.....	26
Bibliografía.....	27

RESUMEN

SOBREVIDA LIBRE DE ENFERMEDAD EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON DIAGNÓSTICO DE LEUCEMIA AGUDA LINFOBLÁSTICA Y TRASPLANTE DE CÉLULAS PROGENITORAS HEMATOPOYÉTICAS, EN EL PERIODO COMPRENDIDO DE ENERO DE 1990 A JUNIO DE 2015

Antecedentes: Las leucemias son un grupo heterogéneo de enfermedades que se distinguen por infiltración de la medula ósea, sangre y otros tejidos por células neoplásicas del sistema hematopoyético. Los tumores del sistema hematopoyético han aumentado paulatinamente conforme pasa el tiempo, en 2004 sumaron 9722 registros (8.43%) y para 2006, 14340 registros (13.50%). Se ha convertido en la tercera causa de mortalidad en México. Siendo la leucemia aguda el tipo de cáncer más recurrente en menores de 15 años.

Objetivo general: conocer el tiempo de sobrevida libre de enfermedad,

Objetivos particulares: conocer las complicaciones y causas de muerte en pacientes pediátricos con diagnósticos de leucemia linfoblástica aguda (LLA) que fueron trasplantados de células troncales hematopoyéticas de 1990-2015 en UMAE CMN La Raza.

Material y métodos: Se realizará un estudio observacional, retrospectivo y transversal en el que se revisarán los expedientes de los pacientes con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda y se registrarán las complicaciones, causas de defunción y duración en años de la sobrevida libre de enfermedad en el paciente trasplantado de células troncales hematopoyéticas

Tiempo a desarrollarse: Junio 2016- Julio 2016.

MARCO TEÓRICO

Leucemias Se define como la proliferación neoplásica de células hematopoyéticas en una estirpe celular con posterior proliferación y expansión, corresponde a un grupo heterogéneo de enfermedades que se distinguen por infiltración de la medula ósea, sangre y otros tejidos por células neoplásicas del sistema hematopoyético **(1)**. La leucemia linfoblástica es una neoplasia de células precursoras (linfoblastos) comprometidas a un linaje ya sea B o T. Por morfología se define como linfoblasto aquella célula de tamaño pequeño a mediano, con escaso citoplasma, cromatina dispersa y en ocasiones con nucléolo visible **(2)**.

EPIDEMIOLOGÍA

El cáncer es la principal causa de muerte a escala mundial, se le atribuyen 8,2 millones de defunciones ocurridas en todo el mundo en 2012. En México, entre el año 1922 y 2001, la proporción de muertes por cáncer paso de 0.60% a 13.1 % de la población. En el 2002 existieron 110,094 casos de cáncer de los cuales 34.9% se presentaron en hombres y el 65.1% en mujeres. **(3)**

Los tumores del sistema hematopoyético y otros fueron aumentando paulatinamente conforme pasa el tiempo, en 2004 sumaron 9722 registros siendo el 8.43% del total de ese año y para 2006, 14340 registros (13.50%). Durante 2008 el 82.4% de los pacientes afectados que fueron ingresados a un hospital fue dado de alta por mejoría y el 6.7% por defunción **(3)**, convirtiéndose en la tercera causa de mortalidad en México. La leucemia aguda es el tipo de cáncer más frecuente en menores de 15 años; en la ciudad de México representa alrededor de 40% de todas las neoplasias, mientras que en otros países constituye entre 30 y 34%. De 1980 al 2008 en el país se observa una tendencia a la alza de la mortalidad, con tasas por 100 000 habitantes de 25 a 62.8 lo que representa un incremento en la tasa de mortalidad del 140%.

Durante 2008 se observa que el problema comienza en niños menores de un año incrementándose con la edad. La razón hombre-mujer es de 1.2 a 1. **(3)** A nivel nacional la

leucemia representa el 5.6 % de las muertes por tumores malignos y el 0.7% sobre el total de defunciones. **(3)**

CUADRO CLÍNICO

Las manifestaciones clínicas son diversas y dependerán del tipo de leucemia: aguda o crónica. Sin embargo, ambas comparten manifestaciones inespecíficas como: fatiga, astenia, adinamia e hipoactividad. Puede integrarse el llamado síndrome infiltrativo que corresponde a implantación anómala en cualquier tejido, aunque lo frecuente es hepatomegalia o esplenomegalia, adenomegalia (local o generalizada), cutis leucémica, dolor óseo por expansión de la médula ósea y afección a tejidos blandos (sarcoma granulocítico), testículos y SNC. Los trastornos metabólicos resultan de la hiperproducción anormal de células malignas y el aumento de apoptosis en: acidosis, aumento de la deshidrogenasa láctica (DHL), hipercalemia, hiperuricemia y aumento de la $\beta 2$ microglobulina. **(4)**

BASES MOLECULARES Y FISIOPATOLOGIA DEL CÁNCER

Las leucemias agudas (LA) son el resultado de una mutación somática en una única célula madre hematopoyética, que desencadena una proliferación clonal de células leucémicas inmaduras. La célula en la que se produce la transformación leucémica es un precursor que pierde la capacidad de seguir su proceso normal de maduración. **(5)**

Los estudios de citogenética de LLA comenzaron en 1958. Las hipótesis que consistían en translocaciones “pinpoint” de segmentos cromosómicos que contenían genes críticos involucrados en la transformación de LLA resultaron en la identificación de numerosos oncogenes por estudios de genética molecular. No es de sorprender que los primeros genes identificados fueran genes de inmunoglobulinas o genes de la cadena de receptores de antígenos, el precio de la diversidad inmunológica. **(6)**

Tabla 1. Avances en el estudio de la biología de la leucemia aguda

Año	Avance biológico
1958	Primer estudio citogénico de LLA.
1970	Primer reporte de cromosoma Filadelfia positivo en LLA.
1973	Primera identificación de LLA de células T por formación espontánea de roseta con eritrocitos de carnero.
1978	Clasificación de LLA por el número de cromosomas >50 hiperploidades en

	asociación, con duración de la remisión prolongada.
1981	Monitorización inmunológica de la leucemia residual.
1984	Primera identificación de inmunofenotipos de translocaciones cromosómicas específicas: t(11:14) en LLA de células T y t(1:19) en LLA de células pre B.
2002	Primer perfil de todo el genoma de expresión genómica.
2007	Primer estudio del genoma de cambios en el número de DNA.
2009	Genética de la línea germinal asociada con el desarrollo de LLA.
2012	Primer estudio de secuenciación completa del genoma para identificar mutaciones tempranas en LLA de células T.

Tomada de A 50 year journey to cure Childooh Acute Lymphoblastic Leukemia

TRATAMIENTO

En 1948 Farber et al. describieron “remisiones temporales” inducidas por aminopterín, un antagonista de ácido fólico, en cinco niños con leucemia linfoblástica aguda, iniciando la era de la quimioterapia para esta enfermedad. En 1962 en el recién abierto St Jude Children’s Research Hospital, iniciaron una novedosa terapia (“terapia total”) que incluía múltiples componentes de terapia de inducción a la remisión, terapia directa a sistema nervioso central con radiación craneal y metotrexate intratecal, terapia de intensificación (consolidación) y tratamiento de continuación, cuatro componentes que aún son parte del tratamiento de LLA.

(6)

Tabla 2. Avances en la evolución de la terapia para leucemia linfoblástica aguda en niños

Avances en la evolución de la terapia para leucemia linfoblástica aguda en niños	
Año	Avances terapéuticos
1948	Remisiones transitorias inducidas por aminopterina.
1971	Combinación de quimioterapia y CNS-dirigida curan aproximadamente 50% de pacientes.
1981	Tratamiento de reinducción mejora el resultado.
1982	Triple terapia intratecal con metotrexato, hidrocortisona y citarabina puede sustituir efectivamente la radiación craneal profiláctica en algunos pacientes.
1983	Posterior a la remisión, asparginasa semanal a dosis alta mejora el resultado.
1983	Dosis intermedia de metotrexato con leucovorin de rescate disminuye recaídas sistémicas y testiculares.
1991	Dexametasona es más efectiva que prednisona en prevenir recaídas a sistema nervioso central.
1995	Polimorfismos genéticos heredados en determina la toxicidad mercaptopurina.
1998	Dosis individualizadas de metotrexato mejoran el resultado.
2009	Quimioterapia sistémica efectiva e intratecal puede eliminar la necesidad de radiación intratecal en todos los pacientes.
2009	Imatinib mejora los resultados del tratamiento temprano en leucemia linfoblástica aguda positivo al cromosoma filadelfia

Ilustración 1 tomada de A 50 year journey to cure Childooh Acute Lymphoblastic Leukemia

Con el venir de los años, los estudios mostraron la necesidad de “Personalizar las dosis” en el tratamiento del cáncer, estableciendo que es posible que algunos pacientes no fueran curados debido a que las células leucémicas eran expuestas a concentraciones subóptimas de agentes anti-leucémicos y no porque las células leucémicas fueran resistentes a la quimioterapia. Finalmente se ha observado el potencial oncogénico del tratamiento de LLA, y proporciona un paradigma para el futuro diseño de tratamiento en esta enfermedad. **(6)**

La probabilidad de cura de un niño con leucemia linfoblástica con los tratamientos actuales supera el 80%. **(7)** Aunque algunos factores de pronósticos adversos han perdido su significado clínico con la implementación de terapia adaptada al riesgo, existen otros que persisten asociados a una mala respuesta. **(8)** Los algoritmos actuales de estratificación de riesgo consideran un rango limitado de información genética (ej. aneuploidias y ciertos rearrreglos) edad, conteo inicial de células blancas, inmunofenotipo, respuesta temprana a prednisona y afección del sistema nervioso central. **(9)** Se considera como riesgo habitual (SR) niños de 1 a 9.9 años de edad, conteo leucocitario < 50.000/mm³, fenotipo precursor de células B, ausencia de masa mediastinal, líquido cefalorraquídeo sin células blásticas, y buena respuesta a la ventana esteroidea. Si uno de estos criterios se altera, se considera al paciente en alto riesgo y en muy alto riesgo, a pacientes con edad menor de 1 año de edad, conteo leucocitario > 100.000/mm³ o cromosoma Filadelfia positivo t(9; 22).

En la ciudad de México hay una alta prevalencia de rearrreglo genético TCF PBX1 (asociado con pobre respuesta) y una baja prevalencia de fusión de gen ETV 6RUNX1(asociado con mejor respuesta) en comparación con países desarrollados, lo cual parece ser más debido a factores étnicos que ambientales. Lo cual puede ayudar a explicar la alta mortalidad observada en niños mexicanos. **(11)**

Etapas de quimioterapia

Reconocer que la LLA es una enfermedad heterogénea ha permitido dirigir el tratamiento de acuerdo al fenotipo, genotipo y riesgo. Para todos los pacientes el tratamiento específico difiere, pero consiste en terapia de inducción a la remisión, seguida de intensificación o

consolidación, y tratamiento de continuación para eliminar leucemia residual. La terapia dirigida al SNC que inicia tempranamente en el curso clínico es proporcionada por diferentes periodos de tiempo.

Inducción a la remisión: la meta de la terapia de inducción a la remisión es erradicar más del 99.9% de la carga inicial de células leucemicas y restaurar la hematopoyesis al estado normal. Esta etapa normalmente incluye la administración de glucocorticoides (prednisona, prednisolona, dexametasona), vincristina y al menos uno de otros agentes (normalmente asparginasa y antraciclina o ambos). (7)

Intensificación (consolidación): cuando la hematopoyesis se ha restaurado, los pacientes en remisión se convierten en candidatos para terapia de intensificación; los regímenes usados comúnmente para niños con LLA incluyen altas dosis de metotrexato con mercaptopurina y altas dosis de asparginasas, dadas por un periodo extendido y tratamiento de reinducción, el cual es esencialmente la repetición de la terapia de inducción inicial administrada durante los primeros meses de remisión. (7)

Tratamiento de continuación: los pacientes con LLA generalmente requieren terapia de continuación prolongada, por razones aún poco entendidas. Intentos por acortar la duración de quimioterapia de intensidad moderada de 12-18 meses o menos han derivado en peores resultados. Una combinación de metotrexato administrado semanalmente y mercaptopurina administrada diariamente constituye la base de los regímenes de continuación. (7)

Para hacer un diagnóstico de remisión completa se requiere una médula en M1 y signos inequívocos de regeneración medular. Otros grupos incluso incluyen hematopoyesis de 3 líneas celulares. (12)

FALLA AL TRATAMIENTO

La principal causa de falla en el tratamiento es la recaída, para lo cual se han identificado un número de factores de riesgo, de los cuales una terapia inadecuada es el más importante. Los pacientes que han sido afectados por falla en la remisión, se han considerado en un

subgrupo de muy alto riesgo y se les ha ofrecido el trasplante de células troncales hematopoyéticas (TCTH) como tratamiento de elección. **(12)** El TCTH es la última forma de tratamiento de intensificación.

La definición más común de falla a la inducción es la presencia de blastos leucémicos en médula ósea (médula M2 con 5-24% de blastos; médula M3 con más de 25% de blastos; médula M1 definida con menos de 5% de blastos) o blastos leucémicos encontrados en sitios extramedulares al final de la terapia de inducción. Definiciones más estrictas de falla en la inducción son: médula M3 a los días 28 o 29 después de iniciado el tratamiento o médula M2 o M3 después de terapia ampliada a la inducción, a los 43 días. **(12)**

Tratamiento después de la falla en la inducción

El tratamiento después de falla en la inducción difiere en los diferentes grupos, dentro de los cuales el trasplante de células troncales HLA compatibles es generalmente el método preferido entre varias alternativas a la simple quimioterapia. **(12)**

Sobrevida se define como el tiempo desde el diagnóstico a la muerte por cualquier causa o la pérdida de seguimiento. Los pacientes con altas hiperdiploidias tiene el mejor resultado con sobrevida a 10 años del 71 %. **(12)** La proporción de supervivencia es menor entre los paciente con medula M3 al final de la inducción a la terapia que entre los que tienen M1 o enfermedad extramedular o médula M2. Los pacientes con peor pronóstico incluyen los pacientes de 6 años de edad o más con medula en M3 (supervivencia a los 10 años del 22%) y los paciente con LLA de células T de cualquier edad y médula M3.

TRASPLANTE DE CELULAS TRONCALES HEMATOPOYETICAS

En 1959 Thomas fue pionero en el uso del trasplante al conseguir la remisión durante 3 meses en pacientes con leucemia que recibieron radiación corporal total y posteriormente trasplante de “medula” de sus gemelos idénticos. El trasplante alogénico se volvió posible en 1960 después de la identificación y tipificación del HLA. Los genes del HLA están vinculados al cromosoma 6 y son heredados como haplotipos, por lo que 2 hermanos tienen 1 oportunidad en 4 de ser HLA idénticos. **(13)**

El trasplante alogénico de células hematopoyéticas (HCT) es una terapia efectiva para varias enfermedades malignas y no malignas. Sin embargo, conlleva un riesgo significativo

para la mortalidad relacionada con el tratamiento, derivado principalmente de la infección, toxicidad relacionada con el régimen de acondicionamiento y enfermedad de injerto contra hospedero (EICH). **(14)**

PRINCIPIOS DEL TRASPLANTE DE CELULAS TRONCALES

Las células sanguíneas maduras son producidas continuamente por precursores menos diferenciados, que a su vez provienen de precursores más primitivos: las células troncales hematopoyéticas; éstas células son las únicas capaces de producir algunas descendientes que no se especializan y permanecen auto-renovándose, siendo una fuente de vida de células sanguíneas. Los tumores se originan de células troncales malignas que normalmente provienen de una célula troncal normal que conserva la capacidad de autorenovación. El resto de las células leucémicas tienen una capacidad limitada de proliferación y continuamente son remplazadas. La quimioterapia usada para tratar cánceres actúa principalmente en las células proliferativas. Las células troncales normales y malignas son quiescentes y por lo tanto, insensibles a la quimioterapia ya que reparan eficientemente su DNA, resisten la apoptosis y excretan las drogas tóxicas por bombas de ATP, por lo tanto la quimioterapia puede destruir el tumor completamente, pero las células troncales dispersas, permiten la recaída. **(15)**

El trasplante de células troncales hematopoyéticas implica trasplantar células progenitoras hematopoyéticas de un donador a un receptor, las cuales son capaces de autorenovarse y terminar su diferenciación hasta células mieloides, linfocitos, eritrocitos y plaquetas. La fuente donadora de estas células troncales puede ser el mismo receptor (autólogo) u otro individuo (alogenico). **(13)**

PROCEDIMIENTO DE TRASPLANTE

Régimen de acondicionamiento: el propósito del régimen de acondicionamiento es múltiple. En casos de enfermedades malignas proporciona citoreducción y/o erradicación de la enfermedad. En adición a esto, el régimen debe ser inmunosupresivo en el trasplante alogénico para permitir a las células infundidas establecerse en la cavidad medular y sobrevivir al rechazo del huésped. Los procedimientos de acondicionamiento incluyen quimioterapia sola o en combinación con radiación. **(13)**

Recolección, cosecha y criopreservación de células troncales. Las células troncales pueden ser obtenidas de médula ósea o de sangre periférica. La médula ósea es generalmente aspirada en las crestas iliacas. La cantidad de médula ósea tomada depende del tamaño del receptor. Las células troncales pueden ser movilizadas a la sangre periférica proporcionando citosinas como G-CSF y recolectarse usando máquinas de aféresis. (13)

Reinfusión: el día de la infusión, se refiere como el día 0 para el periodo de trasplante. Las células troncales son infundidas en condiciones de esterilidad a través de un catéter venoso central. Estas células son capaces de migrar a la médula ósea por sí solas. El procedimiento dura de 10 min - 4 h dependiendo del volumen de las células infundidas.

Periodo de recuperación: después de la infusión el paciente espera para recuperar el conteo celular, lo que puede durar de 4-6 semanas.

COMPLICACIONES DEL TRASPLANTE DE CELULAS TRONCALES

Infección, enfermedad de injerto contra huésped (GVHD), complicaciones hepáticas, renales y pulmonares han sido asociadas con alta mortalidad después del trasplante de células troncales hematopoyéticas, desde su introducción hace 40 años. (16)

Complicaciones cardíacas: pueden aparecer tan tempranamente como en el momento de la infusión o tan tarde como las secuelas en sobrevivientes. Existen múltiples factores adversos, como tratamientos cardiotoxicos previos, terapias con antraciclinas y sobrecarga de hierro por transfusiones de células rojas frecuentes, que pueden predisponer a un subsecuente daño. Además, las terapias de hiperhidratación y la transfusión de productos hemáticos pueden terminar en situación de estrés cardíaco. Las complicaciones tempranas son raras en la etapa postrasplante. Las manifestaciones de enfermedad cardíaca incluyen isquemia miocárdica, disritmias, efusión pleural. Puede clasificarse en 4 grados. **(16)**

-Grado I. Cardiomegalia en la radiografía de tórax, sin síntomas.

-Grado II. Cambios moderados en el electrocardiograma, pericarditis, falla cardíaca congestiva

-Grado III. Graves: anormalidad en electrocardiograma con respuesta parcial a intervención médica, falla cardíaca congestiva que requiere tratamiento inotrópico, disminución en el voltaje QRS.

-Grado IV. Toxicidad fatal.

Complicaciones pulmonares: La incidencia de complicaciones pulmonares se ha reportado entre 12-25%, siendo la necesidad de ventilación mecánica la causa más frecuente de admisión a unidades de terapia intensiva. Las complicaciones pulmonares se pueden dividir en tempranas y tardías. Las complicaciones tempranas ocurren en los primeros 100 días después del trasplante e incluyen infección, hemorragia alveolar difusa, edema pulmonar y síndrome de neumonía idiopática. Las complicaciones tardías ocurren después de 3 meses e incluyen bronquiolitis obliterante, bronquiolitis obliterante neumónica y síndrome de neumonía idiopática. **(16)**

Complicaciones hepáticas: incluyen infecciones por virus, hongos y bacterias, colestasis, toxicidad por medicamentos y reacción injerto contra hospedero. Las hepatitis virales incluyen CMV, Epstein Barr, adenovirus, herpes simple y varicela zóster; el diagnóstico se basa en manifestaciones clínicas, con identificación del virus por histología y por cultivo.

La litiasis vesicular, causa más frecuente de colestasis, se debe a la poca ingesta por vía oral y la terapia citorreductiva que causa exfoliación de la mucosa de la vesícula biliar e incremento en la secreción de material precipitable. **(16)**

La enfermedad veno oclusiva posterior al trasplante, actualmente se considera la mayor causa de morbi-mortalidad en los primeros 100 días postrasplante. Se cree que su fisiopatología se debe al daño sinusoidal y a nivel de vénulas hepáticas. Ocurre necrosis hepática, deposición de colágeno en los sinusoides y esclerosis de la pared de vénulas con deposición de colágeno en el lumen que son las manifestaciones de progresión. Clínicamente los pacientes desarrollan síntomas entre el día 6-7 postrasplante. La presencia de enfermedad veno oclusiva se ha asociado a un mayor número de casos de falla multiorgánica. **(16)**

Existe además, el riesgo de elevación de transaminasas secundario al uso de metotrexato, como profilaxis de la enfermedad injerto contra hospedero.

Complicaciones hematológicas y mielosupresión: el trasplante de células troncales resulta en un largo periodo de neutropenia, anemia, y trombocitopenia. El injerto de neutrófilos se define como un conteo de neutrófilos mayor o igual a $0.5 \times 10^3/\text{UL}$ en 3 días consecutivos. La duración del tiempo hasta el injerto depende de la intensidad del acondicionamiento, el tipo de trasplante, la fuente y dosis de células troncales, aunque habitualmente ocurre entre 2-4 semanas. El injerto plaquetario ocurre 1-2 semanas después

del injerto de neutrófilos, pero puede tomar de semanas a meses. Un conteo plaquetario menor de 100 000 en el día 100 se ha asociado con una pobre respuesta. El injerto de neutrófilos no significa la reconstitución completa del sistema inmune. **(16)**

Complicaciones infecciosas: los pacientes bajo trasplante de células troncales tienen susceptibilidad incrementada a varias infecciones debido a la combinación de neutropenia, pérdida de barreras físicas (mucositis, cateterismos) y defectos en la inmunidad celular y humoral como resultado de regímenes de acondicionamiento inmunosupresivo. Durante las dos primeras semanas de trasplantado, mientras el paciente se encuentra neutropénico, las infecciones bacterianas abarcan el 90% de las infecciones. Los bacilos gram negativos puede causar rápidamente inestabilidad hemodinámica. Las infecciones por gram positivos son frecuentes debido a la presencia de catéteres venosos, por ello, la terapia empírica antimicrobiana para eventos febriles durante este periodo debe ser de amplio espectro y proveer una cobertura adecuada a estos microorganismos. Las infecciones micóticas han ido incrementándose conforme mejora el tratamiento y profilaxis para infecciones bacterianas y virales; las infecciones oportunistas incluyen *Candida*, *Aspergillus* y *Coccidioides*. **(16)**

Efectos del trasplante en la supervivencia

Desde 1980 se han implementado múltiples avances en el tratamiento del paciente trasplantado**(14)**, lo que ha modificado la evolución de la enfermedad. Si hacemos una comparación a lo largo de diferentes épocas (1993-1997 vs 2003-2007), observamos un decremento del 60% en la mortalidad no precedida de recaída al día 200 y del 52% en mortalidad general, así como una tasa de recaída o progresión a malignidad de 21%. **(17)**

Se considera que la supervivencia pos trasplante varía de un centro a otro y está influenciada por varios factores, incluyendo la edad del paciente, el tipo de donante y la intensidad del régimen de acondicionamiento.

MORTALIDAD RELACIONADA A TRASPLANTE

El riesgo de mortalidad relacionada a trasplante (TRM) varía de 10% en niños menores de 10 años que reciben trasplante de donador relacionado con HLA compatible (MRD), a 30% o mayor en adolescentes y adultos que reciben trasplantes de donadores no relacionados (URD) **(14)**.

Las mejoras en el tratamiento pediátrico de la leucemia linfoblástica aguda (LLA) en ensayos clínicos de colaboración, han logrado tasas de curación del 85% y supervivencia a los 5 años libre de enfermedad (SLE) de 80%. Sin embargo, la recaída sigue siendo la causa más común de muerte por cáncer pediátrico. (18)

Un estudio de cohorte que analizó 136 trasplantes durante 25 años, reportó sobrevida libre de evento a 5 años del 45.8%, sobrevida general de 53% y sobrevida libre de leucemia de 58.8%. Respecto al origen del trasplante, reportó una sobrevida de 53.4% para hermano donador compatible, 42.9% para donador familiar, 50.6% para donador no relacionado y 68.4% para cordón de donador no relacionado. La mortalidad relacionada a trasplante fue más alta para donador familiar con 39.2%, en comparación con el rango de 15 a 25% para las otras fuentes de células troncales. (18)

En el mismo estudio, se observaron cambios en las causas de mortalidad relacionadas a trasplante, siendo en los primeros años por neumonitis intersticial, infección y enfermedad injerto contra hospedero; y en etapas más recientes, por infecciones bacterianas y virales (no por CMV) en su mayoría (18).

Otros estudios reportan en población general, sobrevida a 8 años de 48%, sobrevida libre de enfermedad de 36% y mortalidad no relacionada a recaída de 19%; dentro de estos resultados se encontró diferencia entre trasplante autólogo y alogénico, con mayor mortalidad no relacionada a recaída (13 vs 30%), menor incidencia de recaída (53 vs 33%) y mayor sobrevida libre de enfermedad (35 vs 37%), para trasplante alogénico. (17)

Factores pronósticos para la supervivencia

Los factores asociados con mal pronóstico incluyen conteo leucocitario de 100.000/mm³ o mayor (relacionado con muy alto riesgo de recaída), edad de 6 años o más y otros tipos de trasplante.

La recaída se produce en el 15 a 20% de los niños con LLA y las tasas de curación son mucho más bajas después ésta. Los factores pronósticos para la vida, son el tiempo hasta que se presenta, el inmunofenotipo y el sitio de recaída, ya que un tiempo más corto, el inmunofenotipo de células T y la enfermedad de la médula ósea (en comparación con enfermedad extramedular) se asocian con un peor pronóstico .

Además, se han identificado factores económicos por país y específicos del centro médico en el que se realiza el trasplante alogénico o autólogo de células troncales, que

modifican el resultado de cada paciente. La supervivencia mejora significativa y consistentemente cuando se realiza en un centro con mayor volumen de pacientes y mayor duración del programa de trasplantes, ya que no es un proceso aislado y los resultados dependen de la historia pre-trasplante, el paciente y la selección del donador, así como de la experiencia en la enfermedad y manejo de las complicaciones. (19)

JUSTIFICACION

El cáncer es la principal causa de muerte a escala mundial. Se le atribuyen 8,2 millones de defunciones ocurridas en todo el mundo en 2012. Durante 2008 el 82.4 % de los pacientes afectados que fueron ingresados a un hospital fue dado de alta por mejoría y el 6.7% por defunción, convirtiéndose en la tercera causa de mortalidad en México. La leucemia aguda es el tipo de cáncer más recurrente en menores de 15 años. Desde hace 50 años la quimioterapia indujo la remisión (desaparición de la evidencia clínica de leucemia y la restauración de la hematopoyesis normal) en 80 a 90% de los niños con ALL. Sin embargo, la recaída de la enfermedad en casi todos estos niños, por lo general en el SNC, afecta la supervivencia.

La recaída se produce en el 15 al 20% de los niños con LLA, y las tasas de curación son mucho más bajas después de la recaída. Los factores pronósticos en la recidiva incluye el tiempo hasta la recaída (un tiempo más corto se asocia con un peor pronóstico), inmunofenotipo (inmunofenotipo de células T se asocia con un peor pronóstico), y el sitio de la recaída (enfermedad de la médula ósea se asocia con un pronóstico peor que la enfermedad extramedular. El trasplante alogénico de células hematopoyéticas se utiliza mucho más comúnmente después de la recaída (en $\geq 50\%$ de los pacientes) que durante la terapia primaria (en 5 a 10% de los pacientes).

Los pacientes que han sido afectados por falla en la remisión se han considerado en un subgrupo de muy alto riesgo y se les ha ofrecido el trasplante de células troncales hematopoyéticas como tratamiento de elección. El trasplante de células troncales HLA compatibles es generalmente el método preferido entre varias alternativas a la simple quimioterapia. (12) en pacientes con LLA, en primera remisión, donde han fallado a la Inducción a la remisión y cuando ha presentado una recaída.

Este se ha convertido en la terapia preferida para pacientes con enfermedades hematopoyéticas. Anualmente se realizan aproximadamente 55 000 trasplantes a nivel mundial. El trasplante de células troncales es un tratamiento altamente especializado, actualmente se ha clasificado dentro de los 10 procedimientos que más costos generan en un hospital. Se ha reportado mejoría en la supervivencia y en el riesgo de recaída, cuando el trasplante se realiza en centros con alto número de pacientes y con programas de larga duración, aunque no se ha encontrado asociación con mortalidad no relacionada a recaída.

(18)

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Cuál es la supervivencia libre de enfermedad, en pacientes pediátricos con diagnósticos de leucemia linfoblástica que fueron trasplantados de células troncales hematopoyéticas de 1990-2015.

OBJETIVOS

OBJETIVO PRINCIPAL:

Conocer la supervivencia libre de enfermedad, en pacientes pediátricos con diagnósticos de leucemia linfoblástica que fueron sometidos a trasplante de células troncales hematopoyéticas de en la UMAE HG DGGG en el periodo comprendido de 1990 a 2015.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

Identificar características demográficas (edad, género) de los pacientes pediátricos con diagnósticos de leucemia linfoblástica que fueron sometidos a trasplante de células troncales hematopoyéticas de 1990-2015

Conocer las complicaciones en pacientes pediátricos con diagnósticos de leucemia linfoblástica que recibieron trasplante de células troncales hematopoyéticas de 1990-2015

Distinguir la causa de muerte, en pacientes pediátricos con diagnósticos de leucemia linfoblástica que fueron trasplantados de células troncales hematopoyéticas de 1990-2015

HIPÓTESIS

Al tratarse de un estudio transversal no se requiere de hipótesis

MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio retrospectivo del servicio de trasplante de células troncales hematopoyéticas, en el que se incluirán los pacientes que cuenten con diagnóstico por aspirado de medula ósea de Leucemia linfoblástica aguda y que hayan recibido trasplante de células troncales hematopoyéticas.

Se recabarán la información en hojas elaboradas exprofeso (anexo 1) a partir de la base de datos con la que se cuenta en el servicio de trasplantes de células troncales hematopoyéticas.

CRITERIOS DE SELECCIÓN

CRITERIOS DE INCLUSION

Edad de recién nacidos a 16 años

Género masculino y femenino

Diagnóstico confirmado de LLA (con base a los criterios internacionales) que hayan sido trasplantados de células troncales hematopoyéticas como tratamiento para la LLA.

Que se encuentren en la base de datos del servicio.

CRITERIOS DE NO INCLUSION

Pacientes con edad mayor o igual a 16 años, sin leucemia linfoblástica aguda, que no hayan recibido trasplante de células troncales hematopoyéticas.

CRITERIOS DE ELIMINACION

Pacientes con expedientes incompletos, de quien no se cuente con seguimiento posterior al trasplante o cuyos datos no se encuentren completos en la base de datos

TAMANO DE MUESTRA

Se incluirán a todos los pacientes que se encuentren en la base de datos del servicio de trasplantes de células trocales hematopoyéticas de 1990 a 2015. El tamaño de muestra calculado con intervalo de confianza de 95% con una P de 0.05 es de 39 pacientes trasplantados para el quinquenio comprendido de 2005-2010.

VARIABLES DE ESTUDIO

VARIABLE	DEFINICION CONCEPTUAL	DEFINICION OPERACIONAL	UNIDAD DE ANALISIS	ESCALA	MEDICION
Edad	Tiempo que ha transcurrido desde el nacimiento de un ser vivo(REF)	Meses cumplidos desde el nacimiento hasta la fecha	Cuantitativa	ordinal	Años, meses días
FUENTE DEL TRASPLANTE	se refiere al sitio de obtención de células progenitoras hematopoyéticas (14)	Sitio de obtención de células progenitoras	Cualitativa	Nominal	Sangre de Cordón umbilical Medula ósea
TIPO DE TRASPLANTE	Se refiere al origen de las células progenitoras hematopoyéticas (14)	Origen de células progenitoras	Cualitativa	Nominal	Autólogo Heterólogo
GENERO	Conjunto de características biológicas y genéticas que distinguen a los individuos en hombres y mujeres	Genero del paciente registrado en el expediente clínico	Cualitativa	Nominal	Hombre mujer
LLA	Enfermedad maligna caracterizada por una proliferación descontrolada de células linfoides inmaduras, que invaden la médula ósea bloqueando la hematopoyesis normal (1)	Enfermedad maligna caracterizada por una proliferación descontrolada de células linfoides inmaduras, diagnosticada por métodos estandarizados.	Cualitativa	Nominal	Presente Ausente
SOBREVIDA LIBRE DE ENFERMEDAD	es la tasa de pacientes vivos sin enfermedad; ésta refleja mucho mejor el éxito del tratamiento, (20)	Tiempo durante el cual no hay evidencia de actividad tumoral detectable por medios actuales	Cuantitativa	ordinal	Años, meses y días
SOBREVIDA LIBRE DE EVENTO	Tiempo que transcurre desde el inicio del tratamiento hasta la progresión de la enfermedad o muerte (20)	Tiempo durante el cual no hay datos de progresión de enfermedad o sus complicaciones	Cuantitativa	ordinal	Años, meses y días
SEPSIS	Fiebre (> 38,3°C) Hipotermia (temperatura base < 36°C) Frecuencia cardíaca > 90/min-1 o más de dos sd por encima del valor normal según la edad Taquipnea Estado mental alterado Edema importante o equilibrio positivo de fluidos (> 20mL/kg ml/kg durante más de 24h) Hiperglucemia (glucosa en plasma > 140mg/dL o 7,7 mmol/l) en ausencia de diabetes (21)	Datos clínicos compatibles con sepsis con base en las definiciones internacionales	Cualitativa	nominal	Presente Ausente
ENFERMEDAD	Complicación frecuente y destructiva del trasplante de	Datos clínicos o de laboratorio sugerentes de	Cualitativa	nominal	Presente Ausente

INJERTO CONTRA HOSPEDERO	células hematopoyéticas, utilizado principalmente en las enfermedades neoplásicas hematológicas Los principales órganos blanco son la piel, el hígado y el tubo digestivo, con inflamación selectiva del epitelio (16)	daño a órgano blanco asociado al trasplante			
Sobrevida	proporción de pacientes que sobreviven, del total de pacientes afectados por la enfermedad en un lapso determinado (20)	Tiempo vivido posterior a la realización de trasplante.	Cuantitativa	Ordinal	Años, días y meses
Mortalidad	Cantidad de personas que mueren en un lugar y en un período de tiempo determinados en relación con el total de la población (20)	Número de muertes relacionadas al trasplante o como consecuencia de alguna de sus complicaciones	Cuantitativa	Ordinal	Numero de casos
Mortalidad relacionada a trasplante	Muerte debida a complicaciones (diferentes a recaída) posteriores al trasplante	Complicación secundaria a trasplante que ocasiona la muertes del paciente, diferente a la recaída.	Cualitativa	nominal	Causa de muerte
Trasplante de células	Procedimiento que consiste en una infusión de células madre hematopoyéticas (células progenitoras hematopoyéticas) para reconstituir el sistema hematopoyético del paciente. (14)	Infusión de células madre hematopoyéticas (células progenitoras hematopoyéticas).	Cualitativa	Nominal	Presente o ausente

ANALISIS ESTADISTICO

Se realizara el análisis de supervivencia a través del método no paramétrico de Kaplan-Meier para medir la sobrevida global y la sobrevida libre de enfermedad. Para comparar si las diferencias observadas en las curvas de supervivencia con cada tratamiento pueden ser explicadas o no por el azar y describir cuáles son aquellos factores pronósticos que otorgan mayor sobrevida se utilizaron las pruebas de Logrank y Wilcoxon.

Todos los datos se almacenarán en formato Excel de Microsoft Office versión 2007 y se analizaron utilizando el paquete estadístico SPSS 20.0.0.

Se realizaran medidas de tendencia central y dispersión.

Dados los cambios demográficos, económicos y en materia de tratamiento, el análisis se realiza por intervalos de 5 años.

ASPECTOS ÉTICOS

El presente estudio de investigación contempla los aspectos bioéticos de la declaración de Helsinki en 1975, actualizada en 2013.

Se analizará información existente en base de datos, no se llevará a cabo alguna intervención, además se garantizara la confidencialidad de los datos, por lo que no se requiere carta de consentimiento informado.

El estudio se someterá a su aprobación por el comité local de investigación en salud de la UMAE DR GGG CMN LA RAZA.

RECURSOS, FINANCIAMIENTO Y FACTIBILIDAD

Se cuenta con los recursos técnicos y humanos necesarios para la realización del trabajo. La factibilidad es totalmente aceptable para el periodo de investigación.

DIFUSION

El presente trabajo se presentara en congresos nacionales e internacionales.

CRONOGRAMA DE TRABAJO

	Enero	Febrero	Marzo	Abril	Mayo	Junio	Julio	Agosto	septiembre	Octubre
ELABORACION DEL PROTOCOLO										
REGISTRO EN SIRELCIS DEL PROYECTO DE INVESTIGACIÓN										
REALIZACION DEL PROYECTO										
ANALISIS DE RESULTADOS										
PRESENTACION GRAFICA										
PUBLICACION										

BIBLIOGRAFIA

1. Ortega M, Osnaya M, Rosas J. Leucemia linfoblastica aguda. Med Int Mex. 2007; 23: 26-33
2. Labardini J, Cervera E, Lopez O, Corrales C, Balbuena M, Barbosa A, and Et al. Onco guía Leucemia linfoblastica aguda. Cancerología 6; 2011: 111 – 115.
3. SINAVE/DGE/SALUD/Perfil epidemiológico de cáncer en niños y adolescentes en México disponible en http://www.epidemiologia.salud.gob.mx/doctos/infoepid/publicaciones/2011/monografias/P_EPI_DEL_CANCER_EN_NI%C3%91OSyADOLESCENTES_MEXICO.pdf
Consultado en 24 febrero de 2016
4. Hurtado R, Solano B, Vargas P. Leucemia para el medico general. Rev Fac Med UNAM 2001UNAM. 2012; 55 (2): 11-25
5. Jordan C, Guzman M, Noble M. CANCER STEM CELLS. N Engl J Med. 2006 sep 21; 355: 1253-1261.
6. Pui Ching-Hon, Evans W. A 50 year journey to cure childhood acute lymphoblastic leukemia. Seminars in hematology, 2013 Jul;. 50 (3); 185-196
7. Pui Ching-Hon, Evans W. Treatment of acute Lymphoblastic leukemia. N. Engl. J. Med, 2006; 354: 166-178
8. Salami K., Alkayed K., Halalsheh H., Ahmed A., Riziq M., Madan F. Hematopoietic Stem cell transplant versus chemotherapy plus tyrosine kinase inhibitor in the treatment of pediatric Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia (LLA). Hematol Oncol Stem Cell Ther. 2013; 6(1): 34-41
9. Hunger S, Mullighan C., Redefining LLA Classification: Toward detecting High Risk LLA and implementing precision medicine. Blood. 25 June 2015. 125 (26) 3977-3987.
10. Jimenez-Hernandez E., Jaimes-Reyes E., Arellano-Galindo J., Garcia-Jimenez X., Tiznado-Garcia H., Dueñas-Gonzalez M., Martinez O., et al. Survival of Mexican Children with acute Lymphoblastic Leukemia under Treatment With the Protocol From Dana-Farber Cancer Institute 00-01. Bio Med Research International. 2015.
11. Bekker-Mendez V., Mirand-Peralta E., Nuñez-Enriquez J., Olarte-Carrillo I., Guerra-Castillo J., Pompa-Mera E., et al. Prevalence of gene rearrangements in Mexican Children with acute Lymphoblastic leukemia: a population study- report from the Mexican Interinstitutional Group for the identification of the causes of childhood leukemia. Bio Med Research International. 2015.
12. Schrappe M., Hunger S., Pui Ching-hon, Saha V., Gaynon P., Baruchel A., et al. Outcome after induction failure in Childhood acute lymphoblastic leukemia. N Engl J Med. 2012. 366;137-181.
13. Copelan E., Hematopoietic Stem-Cell Transplantation. N Engl J Med. 2006; 354: 1813-1826.
14. Horan, J., Logan B., Agovi-Johnson M., Lazarus H., Bacigalupo A., Ballen K. y et al Reducing risk for transplantation-related Mortality after Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation: How Much Progress Has been made. J Clin Oncol. 29:805-813
15. Pui Ching-hon, Carroll W, Meshinchi S. y Arceci R. Biology, Risk Stratification, and Therapy of Pediatric Acute Leukemias: An Update. JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY. 2011 Feb 10; 29 (5)551-565.

16. McArthur J., Bambach B., Duncan C., Talano J. y Robert T Critical Illness Involving Children Undergoing Hematopoietic Progenitor Cell Transplantation. PEDIATR CRIT CARE ME. 2010
17. Gooley T., Chien J., Pergam E., Hingorani S., Sorro M., Boeckh M., et al. Reduced Mortality after Allogenic Hematopoietic-Cell Transplantation. N Engl J Med. 2010. 363; 2091-101.
18. Mateos M., O'Brien T., Oswald C., Gabriel M., Ziegler D., Cohn R., et al. Transplan-related Mortality Following Allogenic Hematopoietic Stem Cell Transplantation for pediatric acute lymphoblastic leukemia: 25-year retrospective review
19. Gratwohl A., Sureda A., Baldomero H, Gratwohl M., Dreger P., Kröger N. et al. Economics and outcome after Hemtopoietic stem cell Transplantation a retrospective cohort Study. E BioMedicine. 2 (2015); 2101-2109.
20. Instituto Nacional del Cáncer de los Institutos Nacionales de la Salud de EE. UU Diccionario de cáncer. <http://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionario>
21. Dellinger, P., Herwing G., Douglas I., Townsend S., Angus D., Rubenfeld G., Et al campaña para sobrevivir a la sepsis: recomendaciones internacionales para el tratamiento de sepsis grave y choque séptico, Critical Care Medicine. 2012 Febrero 2013 • Volumen 41 • Número 2

ANEXOS

ANEXO 1 HOJA DE RECOLECCION DE DATOS