



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

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIVISIÓN DE EDUCACION MÉDICA E INVESTIGACIÓN
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
HOSPITAL GENERAL “DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA”
CENTRO MÉDICO NACIONAL “LA RAZA”

“SOBREVIDA LIBRE DE ENFERMEDAD EN PACIENTES SOMETIDOS A TRASPLANTE DE CÉLULAS TRONCALES HEMATOPOYÉTICAS DE TIPO AUTÓLOGO Y ALOGÉNICO CON LEUCEMIA AGUDA MIELOBLÁSTICA EN EL PERÍODO COMPRENDIDO DE ENERO DE 2000 A SEPTIEMBRE DE 2015 EN EL HOSPITAL GENERAL DEL CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA.”

T E S I S

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN PEDIATRÍA

PRESENTA:

DR. FELIPE HERRERA MONTIEL

ASESORA DE TESIS

DRA. INÉS MONTERO PONCE

MÉDICA PEDIATRA HEMATOLOGA
ADSCRITA AL SERVICIO DE HEMATOLOGÍA PEDIÁTRICA



CIUDAD DE MÉXICO FEBRERO 2018



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.

“SOBREVIDA LIBRE DE ENFERMEDAD EN PACIENTES SOMETIDOS A TRASPLANTE DE CÉLULAS TRONCALES HEMATOPOYÉTICAS DE TIPO AUTÓLOGO Y ALOGÉNICO CON LEUCEMIA AGUDA MIELOBLÁSTICA EN EL PERÍODO COMPRENDIDO DE ENERO DE 2000 A SEPTIEMBRE DE 2015 EN EL HOSPITAL GENERAL DEL CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA.”

DRA. MARÍA TERESA RAMOS CERVANTES

DIRECTORA DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN EN SALUD
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
HOSPITAL GENERAL DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA
CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA.

DRA. SANDRA ALICIA SÁNCHEZ FÉLIX

JEFA DE LA DIVISIÓN DE PEDIATRÍA
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
HOSPITAL GENERAL DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA
CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA.

DRA. SILVIA GRACIELA MOYSEN RAMÍREZ

PROFESORA TITULAR DE LA ESPECIALIDAD DE PEDIATRÍA MÉDICA
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
HOSPITAL GENERAL DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA
CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA.

DRA. INÉS MONTERO PONCE

MÉDICA ADSCRITA AL SERVICIO DE HEMATOLOGÍA PEDIÁTRICA
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
HOSPITAL GENERAL DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA
CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA.

DR. FELIPE HERRERA MONTIEL

RESIDENTE DEL TERCER AÑO DE PEDIATRÍA MÉDICA
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
HOSPITAL GENERAL DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA
CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA

ÍNDICE

Investigadores.....	03
Resumen.....	04
Marco teórico.....	05
Justificación.....	30
Planteamiento del problema.....	30
Objetivos.....	31
Hipótesis.....	31
Materiales y métodos.....	32
Tamaño de muestra.....	32
Criterios de selección.....	32
Aspectos éticos.....	33
Recursos, financiamiento y factibilidad.....	34
Finalidad del proyecto.....	34
Cronograma de trabajo.....	37
Variables del estudio.....	38
Análisis estadístico.....	38
Descripción general del estudio.....	38
Bibliografía.....	39

“SOBREVIDA LIBRE DE ENFERMEDAD EN PACIENTES SOMETIDOS A TRASPLANTE DE CÉLULAS TRONCALES HEMATOPOYÉTICAS DE TIPO AUTÓLOGO Y ALOGÉNICO CON LEUCEMIA AGUDA MIELOBLÁSTICA EN EL PERÍODO COMPRENDIDO DE ENERO DE 2000 A SEPTIEMBRE DE 2015 EN EL HOSPITAL GENERAL DEL CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA.”

Montero-Ponce I.¹ Herrera-Montiel F.²

RESUMEN

Antecedentes: El trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCTH) es un procedimiento en el que las células progenitoras hematopoyéticas son infundidas para restaurar la función de la médula ósea (MO), afectada parcial o completamente por enfermedades propias de la médula ósea o como consecuencia de una alteración secundaria.

Objetivo: Evaluar la sobrevida libre de enfermedad en pacientes sometidos a trasplante de células troncales hematopoyéticas de tipo autólogo y alogénico con leucemia aguda mieloblástica en el período comprendido de enero de 2000 a septiembre de 2015.

Material y Métodos: Estudio retrospectivo, observacional descriptivo y analítico, *Diseño de estudio:* serie de casos, que comprende la revisión de una base de datos epidemiológica de pacientes de la unidad de trasplantes de células troncales hematopoyéticas del Hospital General Dr. Gaudencio González Garza del Centro Médico Nacional La Raza, de Pediatría, sometidos a Trasplante de Células Troncales Hematopoyéticas en el periodo comprendido de enero de 2000 a septiembre 2015.

Análisis estadístico: se realizará análisis de tendencia central y estadística inferencial con chi cuadrada, prueba de Kruskall-Wallis en Chi cuadrada, análisis anova.

Palabras clave: Leucemia Mieloblástica Aguda, Síndrome mielodisplásico, trasplante de células troncales hematopoyéticas, sobrevida libre de enfermedad, Trasplante alogénico, trasplante autólogo.

¹ HGP 3^a, Epidemiología. ² U.M.A.E HG Gaudencio González Garza CMN La Raza, Pediatría, ³U.M.A.E HG Gaudencio González Garza CMN La Raza.

MARCO TEÓRICO

Leucemia: Se define como la proliferación neoplásica de células hematopoyéticas en una estirpe celular con posterior proliferación y expansión, cuya acumulación se acompaña de una disminución del tejido hematopoyético normal en médula ósea y posterior invasión de sangre periférica y otros tejidos. En las leucemias agudas la población celular predominante ésta formada por células inmaduras (blastos), y en las crónicas la celularidad presenta un mayor estadio madurativo.¹ (1)

Leucemia Mieloide Aguda: Se caracteriza por un bloqueo en la diferenciación y una proliferación no regulada de células progenitoras mieloides. Aunque la causa de la Leucemia Mieloide Aguda en niños es desconocida, los factores de riesgo que se han identificado incluyen la exposición a toxinas tales como etanol, pesticidas e inhibidores de la topoisomerasa II dietaria, quimioterapia previa con agentes alquilantes o inhibidores de topoisomerasa II, trastornos constitucionales tales como síndrome de Down, Neurofibromatosis tipo I y síndromes de falla hematopoyética como la anemia de Fanconi y la neutropenia congénita grave. Con la quimioterapia intensiva, incluida la dosis alta de Ara-C, seguido en muchos casos de trasplante de médula ósea, la tasa de supervivencia actual se aproxima al 50%.² **(2)** LMA se define como Médula ósea con presencia de células blásticas en 20% o más, determinado como porcentaje de todas las células nucleadas medulares, y con la confirmación de diferenciación mieloide de dichos blastos: $\geq 3\%$ mieloperoxidasa, ó $>20\%$ positividad de esterasas no específicas con patrón monocítico.

Antecedentes históricos del TCTH: La historia del TCTH inicia con el concepto propuesto por Arthur Pappenheim en el siglo XIX, de la existencia de una célula precursora de la que se originan todas las células hematopoyéticas. Los trabajos realizados por Lorenz et al. en 1951, mostraron que era posible evitar la muerte de ratones sometidos a dosis letales de radiación, mediante la administración de células de MO de un ratón de la misma cepa, y en 1956 se demostró que esto era debido a la colonización de la MO del ratón receptor por las células progenitoras hematopoyéticas (CTH) del donador. Los primeros TCTH en humanos fueron realizados por E. Donnall Thomas en 1957, quien realizó 6 trasplantes a pacientes

con diversas patologías. Las CTH fueron obtenidas de costillas de cadáveres, costillas resecadas de pacientes durante cirugía y mediante la aspiración de crestas ilíacas de pacientes y de donadores sanos. Esta primera experiencia demostró que es posible administrar cantidades relativamente grandes de MO por vía intravenosa sin toxicidad. En 1959, Mathé logró llevar a cabo el primer trasplante alogénico, aunque el paciente falleció por múltiples complicaciones de lo que ahora conocemos como enfermedad de injerto contra hospedero (EICH) crónica. En la década de los 60's, Mathé y Thomas intentaron infructuosamente realizar trasplantes alogénicos en pacientes con leucemia aguda usando radiación corporal total (RCT), con dosis de 400- 600cGy. Posteriormente, estudios en perros mostraron que se requerían dosis superiores a 800cGy para lograr una inmunosupresión suficiente, que permitiera que la MO alogénica se injertara. Un descubrimiento crítico en el desarrollo del trasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas fue el reconocimiento del complejo mayor de histocompatibilidad en humanos (HLA), descrito por Dausset y Payne. Este descubrimiento hizo posible la selección donadores compatibles, que permitieran un injerto duradero sin el riesgo de Enfermedad de Injerto Contra Hospedero letal, en 1968 se llevaron a cabo los primeros trasplantes exitosos al utilizar MO alogénica de un donador HLA compatible. En marzo de 1969, el grupo de Seattle llevó a cabo con éxito, el primer trasplante HLA compatible en un paciente leucémico, empleando Radiación Corporal Total y ciclofosfamida (CFM) como esquema de acondicionamiento. Estos estudios demostraron que los pacientes con Anemia Aplásica Grave pueden ser trasplantados exitosamente, y que aquellos con leucemia aguda de mal pronóstico pueden ser curados con Trasplantes de Células Troncales Hematopoyéticas utilizando Radiación Corporal Total y Ciclofosfamida.³ **(3)**

Una causa que influyó en el desarrollo de los programas de TCTH fue la evolución de los conocimientos en esta área: a) se sustituyó el uso de Células Troncales Hematopoyéticas de médula ósea por Células Troncales Hematopoyéticas de sangre periférica; b) se simplificaron los métodos para llevar a cabo los trasplantes, y c) se iniciaron los alotrasplantes con esquemas de acondicionamiento no mieloablativos.⁴ **(4)**. La utilización del trasplante de células de médula ósea está

umentando exponencialmente y actualmente más de 60.000 TCTH se realizan anualmente en todo el mundo. Para el año 2030, se proyecta que el número de supervivientes con Trasplante de Células Troncales Hematopoyéticas se incrementará 5 veces. La mayoría de los supervivientes ahora viven más allá de los primeros 2 años después del TMO.⁵ **(5)**

EPIDEMIOLOGIA:

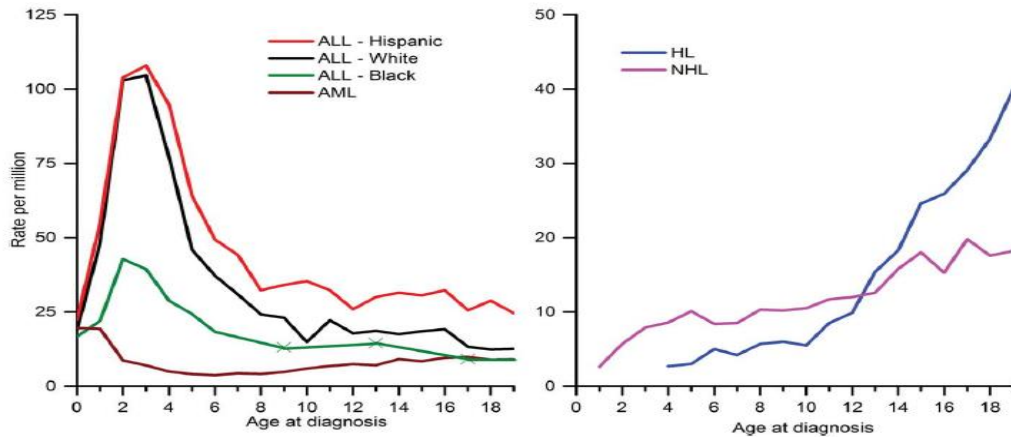
Las enfermedades neoplásicas en la población pediátrica son muy raras: en los países industrializados sólo 0.5 % de todas las neoplasias ocurren en niños menores de 15 años. Paradójicamente, se encuentran entre las primeras causas de muerte en la población pediátrica en el mundo. Entre la población estadounidense de 1 a 19 años de edad, es la segunda causa de muerte, sólo superada por los accidentes. En México, el cáncer en niños pasó del decimotercer lugar como causa de muerte en 1971, al segundo lugar entre la población de 1 a 14 años a partir del año 2000.⁶ **(6)**

La incidencia de LMA es más alta en el primer año de vida. Las tasas de incidencia de LMA son ligeramente más altas en los niños hispanos en comparación con otros grupos raciales / étnicos. La exposición a la radiación es un factor de riesgo establecido para la leucemia infantil, y algunos estudios han encontrado asociaciones entre la leucemia en la niñez y las sustancias químicas específicas como el benceno y fármacos utilizados para tratar el cáncer, tales como agentes alquilantes e Inhibidores de la topoisomerasa II; estos están más fuertemente asociados con LMA que LLA.

En nuestro país, conforme el registro Global de Cáncer (Globocan 2008), la incidencia de leucemias es de aproximadamente 5.2 casos por 100 habitantes. La variedad linfoide es la más frecuente (60 % de los casos). En México, Buitrón Santiago et al. encontraron que el subtipo M2 es el más frecuente (30.1 %), seguido del M4 (28.3 %).⁷ **(7)**.

Juan Manuel Mejía-Aranguré y colaboradores realizaron un estudio en la ciudad de México y la zona metropolitana del valle de México entre 2010 y 2104. Se incluyeron 190 pacientes menores de 15 años con diagnóstico de novo de LMA, donde se encontró un predominio del sexo masculino (57.1%) y el subtipo de LMA más frecuente fue la M3 (25.3%). La Tasa Anual Promedio Ajustada para la Ciudad de México y la Zona Metropolitana del Valle de México fue de 8.18 y de 7.74 casos por millón de niños menores de 15 años de edad, respectivamente. ⁸ **(8)** En diversos estudios se puede apreciar una incidencia similar con otras regiones del país y con otros países además de que se puede observar un claro aumento en la incidencia de los casos de leucemia en menores de 15 años, en los últimos años debido a una variedad de factores de riesgo como son la polución, el uso de agroquímicos, la exposición a radiación entre otros.

Los 2 tipos más comunes de leucemia en niños y los adolescentes son la LLA y la LMA. Las Leucemias crónicas son muy raras en este grupo de edad. Aproximadamente el 80% de los casos de leucemia en niños y el 56% casos de leucemia en adolescentes son debidas a LLA. La Leucemia Mieloide Aguda es menos común en niños que la Leucemia Linfoblástica Aguda, y comprende aproximadamente el 15% de los casos de leucemia en niños y 31% de los casos en adolescentes. El Linfoma Hodgkin representa aproximadamente el 38% de los casos de linfoma en niños y aproximadamente el 65% de los casos en adolescentes. El Linfoma No Hodgkin representa el 62% de los casos de linfoma en niños y aproximadamente el 35% de los casos de linfoma en adolescentes.⁹ **(9)**



Tasa de incidencia específica por edad de la leucemia linfocítica aguda (izquierda) por raza / grupo étnico y enfermedad mieloide aguda Leucemia (LMA) para todas las razas combinadas y linfoma no Hodgkin (derecho) y linfoma de Hodgkin (HL), 2001 Hasta 2010. Tomado de: CA Cancer J Clin. 2014;64:83–103

TRASPLANTE AUTÓLOGO

El Trasplante de células troncales hematopoyéticas (TCTH) utilizando células progenitoras del paciente se denomina trasplante autólogo. La leucemia mieloide aguda (AML) constituye una porción menor de todos los cánceres pediátricos, pero sigue siendo un desafío terapéutico, con tasas bajas de supervivencia libre de enfermedad (EFS) y una alta incidencia de recaída cuando se trata con quimioterapia citotóxica tradicional. La incidencia de LMA en niños menores de 15 años es de 7 por 1 millón, y la enfermedad representa una cuarta parte de los casos de la leucemia aguda pediátrica. Los ensayos clínicos recientes en cuanto a tratamiento de la LMA pediátrica han alcanzado del 49% al 63%, de supervivencia libre de enfermedad con un porcentaje de recaída del 30%. Es importante destacar que los resultados en niños con riesgo alto siguen siendo significativamente inferior a los resultados en aquellos con enfermedad de riesgo favorable a pesar de la intensificación de la terapia y el trasplante de células madre hematopoyéticas (HSCT).¹⁰(10) A pesar de que el trasplante hematopoyético ofrece una probabilidad de curación (hasta 67%) su uso en la remisión primaria en grupos de riesgo no es recomendable, debido a su morbilidad y porque su uso no ha demostrado mejores resultados que la quimioterapia sola.¹¹ (11)

TRASPLANTE ALÓGENICO

El tratamiento de los niños con leucemia mieloide aguda (LMA) ha mejorado considerablemente. Esto se logró principalmente mediante la quimioterapia. Actualmente, hasta el 90% De todos los pacientes alcanzan la remisión y del 60% al 65% serán supervivientes a largo plazo. El tratamiento de la LMA consiste en un período de inducción con diversos regímenes quimioterapéuticos intensivos basados en citarabina y una antraciclina seguida de consolidación. Las posibilidades para mantener la consolidación, son el trasplante alogénico de células madre (allo-SCT), trasplante autólogo de células madre (auto-SCT) y quimioterapia. El Allo-SCT es un procedimiento en el cual el paciente recibe células madre de un donante. Actualmente, los pacientes y los donantes son sometidos para determinar presencia de antígeno de leucocito humano (HLA) clase I y II. Un donante bien emparentado coincide con al menos 9 de 10 alelos A HLA-A, -B, -C, DRB1 y -DQB1. El donante puede ser un (MRD), la mayoría de las veces tienen hermanos emparentados (MSD). Si no hay MRD disponible, un donante no vinculado pareado (MUD) Puede estar disponible. Un MUD se utiliza a veces en alto riesgo (HR) Pacientes en primera remisión completa (CR) o después de la recaída, y más estudios sugieren que MUD-allo-SCT proporciona resultados similares MSD - allo - SCT. Para los niños que carecen tanto de MSD como de MUD, un donante relacionado o un donante de sangre haploidéntico puede ser utilizado.¹² **(12)**

INDICACIONES PARA TRASPLANTE AUTÓLOGO Y ALOGÉNICO DE CÉLULAS TRONCALES HEMATOPOYÉTICAS

El Trasplante de células troncales hematopoyéticas (TCTH) utilizando células progenitoras del paciente (autólogo TCTH) o un donante (TCTH alogénico) es una práctica terapéutica potencialmente curativa. Aproximadamente 20.000 TCTH se realizan en los Estados Unidos cada año. Se prevé que aumentará debido a avances en el TCTH, como el uso rutinario de regímenes de acondicionamiento de intensidad reducida, nuevas indicaciones para TCTH; y la introducción de fuentes alternativas de injerto.¹³ **(13)**

SOBREVIDA PROMEDIO Y RECURRENCIA

A pesar de los avances en el tratamiento de la leucemia mieloide aguda (LMA), la recaída postinducción sigue siendo la principal causa de fracaso del tratamiento. Con el trasplante de células troncales hematopoyéticas (TCTH) ha mejorado el pronóstico de los pacientes con LMA, pero la recidiva post-trasplante se produce en el 20% a 60% de los pacientes. Las opciones de tratamiento para los pacientes que recaen después de TCTH son limitadas. La quimioterapia de reinducción y la infusión de linfocitos donantes pueden resultar en remisión completa en una proporción de estos pacientes, pero en menor porcentaje. En un estudio de pacientes adultos y pediátricos sometidos a un segundo trasplante de médula ósea para la leucemia recurrente, se demostró una menor mortalidad, en contraste con pacientes adultos, los 19 pacientes pediátricos en el estudio tuvieron una mortalidad significativamente menor relacionada con el régimen. El porcentaje libre de enfermedad para los 9 pacientes con LMA en este estudio fue del 44%. Estos datos sugieren que el segundo HSCT puede ser una opción en pacientes jóvenes con LMA. Este estudio examina los resultados de 25 pacientes <18 años de edad con LMA recurrente después de un TCTH inicial con un régimen preparatorio de busulfán (BU) y ciclofosfamida (CY) y que recibieron un segundo TCTH con preparación de CY y un régimen de irradiación corporal total (TBI)¹⁴ **(14)**.

La edad y el estado de remisión se asocia con la supervivencia. La mortalidad fue mayor en niños mayores y en aquellos que se sometieron a un segundo trasplante después de una remisión completa de corta duración (12 meses). A los tres años las probabilidades de supervivencia global fueron del 62% (Incidencia acumulada CI del 95%, 54% 68%), 57% (IC del 95%, 40% a 70%) y 22% (IC del 95%, 9% 39%) para los niños con segundo trasplante con remisión completa, después de una primera remisión completa larga y en el segundo trasplante después de una primera remisión completa corta, respectivamente. Ciento veintisiete pacientes murieron. La recaída de leucemia fue la causa de muerte más frecuente, (69% de las muertes), otras causas fueron infección(10%), neumonitis intersticial (8%), insuficiencia orgánica multisistémica (8%), segunda malignidad (1%) y otras causas (5%).¹⁵ **(15)**

La Intensificación de la quimioterapia ha mejorado la supervivencia de niños con leucemia mieloide aguda (AML). Con la inducción intensiva de quimioterapia, de un 80% a 90% de los niños logra la remisión y con la terapia adicional, casi el 50% son supervivientes a largo plazo. En Norteamérica, el trasplante de células troncales hematopoyéticas (TCTH) de un hermano HLA idéntico es el tratamiento de elección para los niños con LMA en el primer cuadro clínico para una remisión completa (CR). Sin embargo, un donante familiar idéntico HLA ésta disponible para menos de un tercio de los pacientes. En la ausencia de una combinación adecuada de HLA de un donante familiar, las opciones de tratamiento incluyen quimioterapia, TCTH autóloga o donante no relacionado TCTH. Pocos pacientes sobreviven a largo plazo.

BASES MOLECULARES Y FISIOPATOLOGÍA DEL CÁNCER

Las alteraciones genéticas que acompañan a la transformación leucémica de una célula suelen ser alteraciones cromosómicas adquiridas. En las Leucemias Agudas las células blásticas proliferan en la médula ósea y reemplazan a la celularidad normal de la misma, lo que provoca una disminución de las 3 series hematopoyéticas en sangre periférica (anemia, neutropenia y trombocitopenia). En consecuencia, las Leucemias Agudas suelen acompañarse de infección y/o hemorragia. La proliferación de células blásticas en otros órganos se traduce en la presencia de hepatomegalia y/o esplenomegalia o adenopatías. En las neoplasias, las alteraciones moleculares suelen afectar a genes claves implicados en el control del ciclo celular, o en los mecanismos de apoptosis. También pueden ser secundarias a la fusión de genes normales y a la formación de genes nuevos que dan lugar a proteínas oncogénicas. El resultado de las alteraciones moleculares es un desequilibrio del ciclo celular o la abolición de los mecanismos de apoptosis, que tiene como consecuencia la prolongación de la vida celular¹⁶ **(16)**

TRATAMIENTO

El tratamiento de la LMA consiste en quimioterapia de inducción, la profilaxis del Sistema Nervioso Central y la terapia postremisión, las tasas de supervivencia de la LMA han aumentado en los últimos quinquenios permaneciendo más bajas que para LLA; La tasa de supervivencia a 5 años para la LAM entre los niños diagnosticados entre 2003 y 2009 fue de 64%. Se recomienda el trasplante alogénico de células madre para niños con enfermedad de alto riesgo (citogenética desfavorable o enfermedad residual / refractaria después de la inducción). La toxicidad del tratamiento y los efectos a largo plazo para pacientes con LMA son similares a los de los pacientes con LLA; la LMA requiere un tratamiento de menor intensidad o de profilaxis del SNC y por lo tanto, los efectos secundarios no son tan comunes. En un estudio de seguimiento de 5 años de supervivientes de LMA tratados de 1970 a 1986 se encontró una prevalencia relativamente baja de enfermedad cardíaca.¹⁷

(17)

El tratamiento estándar para la LMA es la poliquimioterapia inmediatamente después del diagnóstico. El tratamiento se divide en dos fases: inducción a la remisión, seguido por el de post-remisión (consolidación). El objetivo del tratamiento es erradicar el clon leucémico y así alcanzar la remisión completa, que se manifiesta por el recuento normal de sangre periférica y por la celularidad normal de la médula ósea, con menos de un 5% de mieloblastos. Esto no demuestra que haya leucemia en sangre y el estadio de remisión debe mantenerse durante 4 semanas. La remisión con quimioterapia de inducción, en las LMA, es del 60-70%. A pesar del estado de remisión aparente, pueden encontrarse células leucémicas indetectables, que forman lo que se denomina enfermedad residual mínima, que necesitará ciclos posteriores de consolidación para alcanzar la curación.¹⁸ **(18)**

TERAPIA ACORDE A LA ESTRATIFICACIÓN DEL RIESGO

Es importante proporcionar una adecuada estratificación del riesgo en pacientes con LMA a fin de diseñar estrategias óptimas de tratamiento, incluyendo el TCTH, debido a que las complicaciones tardías y la mortalidad relacionada con el tratamiento se verían incrementadas por la intensificación uniforme del tratamiento.

La quimioterapia para la LMA consiste en uno o dos ciclos de terapia de inducción, seguida de terapia postremisión (incluyendo TCTH) con estratificación del riesgo en base a las anomalías cromosómicas de las células leucémicas, y a la respuesta a la terapia de inducción inicial.¹⁹(19)

Riesgo	Alteración citogenética/molecular	ELN
Favorable (RF)	t(8;21)(q22;q22);RUNX1-RUNX1T1 inv(16)(p13.1q22) o t(16;16)(p13.1;q22); CBFB-MYH11, NPM1 mutado sin FLT3-ITD (CN) CEBPA mutado(CN)	Favorable
Intermedio (RI)	NPM1 mutado y FLT3-ITD (CN) NPM1 no mutado y FLT3-ITD (CN) NPM1 no mutado, sin FLT3-ITD (CN)	Intermedio I
	t(9;11)(p22;q23); MLLT3-MLL citogenético anormal sin ser clasificado como favorable o adverso	Intermedio II
Desfavorable (RD)	inv(3)(q21q26.2) o t(3;3)(q21;q26.2); RPN1-EVI1 t(6;9)(p23;q34); DEK-NUP214 t(v;11)(v;q23); MLL rearrreglado -5 o del(5q); -7; abn.(17p); cariotipo complejo (CC)	Desfavorable

ESTRATIFICACIÓN DE RIESGO tomado de estudio y tratamiento de la leucemia mieloide aguda en pediatría, grupo de leucemias de las sociedades españolas de hematología y oncología pediátricas) tomado de: www.recerca.com/shop/entrar/prot_pdf/LMA2007_PROTOCOLO.pdf

ETAPAS DE LA QUIMIOTERAPIA

INDUCCION A LA REMISION

El tratamiento de la LMA pediátrica consiste en quimioterapia con múltiples agentes, especialmente con citarabina y antraciclinas. Además, se utiliza a menudo una tercera clase de agentes quimioterapéuticos, como el etopósido, aunque no está claro si esto proporciona beneficios adicionales. El régimen para la terapia de inducción se basa en un sistema de "3 más 7", que consiste en una infusión continua de citarabina a 100-200mg/ m² durante 7 días y daunorrubicina (DNR) 45-60 mg/m² durante 3 días, el cual fue establecido en la década del 70. El régimen ADE (citarabina 200 mg/m² [IV cada 12 h] durante 10 días combinada con DNR y etopósido), se convirtió en el estándar para los niños con LMA en el Reino Unido y EE.UU, debido a su eficacia en el estudio MRC AML10. En Japón, el régimen de

ECM se ha utilizado en los estudios ANLL91, AML99 y JPLSG AML05 y se ha establecido como estándar para la LMA pediátrica. **(19)** takashi

La citarabina (arabinosido de citosina: Ara-C) es el principal citostático utilizado en la quimioterapia de inducción a la remisión. Las dosis de citarabina son de 100-200 mg/m², por vía intravenosa y en infusión continua durante 7 días. A ésta se añade una antraciclina: la daunorubicina a dosis de 30-60 mg/m² o la idarubicina 12 mg/m², por vía intravenosa los primeros 3 días, siguiendo el acrónimo 7+3. Aún se desconoce la dosis óptima de antraciclina. Estudios randomizados que comparaban daunorubicina e idarubicina sugieren que esta última es más eficaz en pacientes jóvenes; pero que la duración de la aplasia de la idarubicina es más prolongada que con daunorubicina. También se ha probado toxantrone, una antracenodiona, pero aún no hay estudios que definan su papel real. La adición a la citarabina de otros citostáticos como la 6-tioguanina, etopósido y mitoxantrone no mejora la supervivencia si se compara con el 7+3.

TRATAMIENTO DE CONTINUACION (POSTREMISION)

El tratamiento de inducción no produce la muerte celular total, no consiguiéndose la curación, por este motivo se han desarrollado varias estrategias para intensificar la quimioterapia y así eliminar las células leucémicas que sobreviven a la inducción. De forma similar a la inducción, la citarabina es el principal citostático de la terapia post-remisión de la LMA, si comparamos con la inducción que utiliza dosis de 100 mg/m², en el tratamiento post-remisión se administran dosis del orden de 2-3 g/m², en combinación con una antraciclina o etopósido durante dos ciclos sucesivos para alcanzar la erradicación de la patología residual mínima y alcanzar la curación. Esta hipótesis fue valorada por un estudio del grupo cooperativo CALGB (Cancer and Leukemia Group B), que mostró una supervivencia libre de enfermedad de un 40% de pacientes, durante 4 años, comparado con el 20% usando dosis más bajas de citarabina. Las dosis altas de citarabina, se asocian con toxicidad mayor respecto a las dosis bajas de inducción. Esta toxicidad incluye efectos cerebelosos, conjuntivitis química, náuseas y vómitos, diarrea, descamación palmar y alteración hepática.

TERAPIA DE INDUCCIÓN POSTREMISIÓN (TERAPIA DE INTENSIFICACIÓN)

La terapia de inducción post-remisión, incluyendo el TCTH alogénico, es estratificada por grupo de riesgo de acuerdo a características citogenéticas específicas y a la respuesta al tratamiento de inducción. Para los pacientes con leucemia CBF, que se considera de buen pronóstico, se realiza sólo quimioterapia. Para los pacientes con mala respuesta a la terapia de inducción, o con citogenética de AR como monosomía 7, y 5q entre otros, considerados como de mal pronóstico, se indica TCTH alogénico en la primera remisión.

Al igual que la terapia de inducción, la terapia de intensificación para la LMA pediátrica consiste en quimioterapia con múltiples agentes como citarabina y antraciclina, que por lo general consta de cuatro a seis cursos incluyendo la terapia de inducción. Desde la década de 1990, el uso de Citarabina en ciclos de intensificación ha sido un estándar para el tratamiento de la LMA. Está demostrado que la Citarabina ha contribuido a una mejor tasa de supervivencia en la leucemia CBF, especialmente en niños y adultos jóvenes. **(19)** takashi

FALLA AL TRATAMIENTO

RECAIDA

Los resultados para los niños con LMA recién diagnosticada están mejorando, pero una vez que vuelven a recaer, su pronóstico sigue siendo pobre, con un porcentaje de supervivencia libre de enfermedad reportadas del 24-36%. En Japón, se analizaron retrospectivamente 71 pacientes que recayeron después del tratamiento de primera línea en el marco del protocolo AML99. Sesenta y seis pacientes recibieron quimioterapia de reinducción y 33 (50%) lograron remisión completa. Veintinueve pacientes RC2 y 35 pacientes noRC2 fueron sometidos a trasplante alogénico. El porcentaje de supervivencia libre de enfermedad a 5 años después de la recaída fue del 37%. El porcentaje de supervivencia libre de enfermedad a 5 años fue significativamente mayor en los pacientes que se sometieron a TCTH en RC2 en comparación con los de noRC2. **(19)**

La leucemia mieloide aguda pediátrica (AML) constituye una porción menor De todos los cánceres pediátricos, pero sigue siendo un desafío terapéutico, Con tasas inaceptablemente bajas de supervivencia libre de enfermedad (EFS) y una alta Incidencia de recaída cuando se trata con quimioterapia citotóxica tradicional. Los ensayos clínicos recientes sobre tratamiento de la LMA pediátrica han alcanzado porcentajes de sobrevida libre de enfermedad de 49% al 63%, con una tasa de recaída del 30%. Es importante destacar que los resultados en niños con características de alto riesgo (HR) siguen siendo significativamente inferiores a los resultados en aquellos con enfermedad de riesgo favorable a pesar de la intensificación de la terapia, del trasplante de células troncales hematopoyéticas (TCTH).

El uso de métodos altamente sensibles de detección de enfermedad mínima residual, y la mayor sofisticación de la estrategia de TCTH, incluyendo expansión del grupo de donantes, antígeno leucocitario humano (HLA), manejo de la toxicidad, profilaxis de la enfermedad injerto contra huésped (EICH), han sido claves para obtener mejores resultados en el TCTH.²⁰ **(20)**

TRATAMIENTO DESPUES DE LA FALLA DE INDUCCION

Se evalúa la respuesta al tratamiento de inducción el día +21 (desde el primer día de quimioterapia) realizando un aspirado de MO:

- Si en MO se observa > 5% de blastos, se administrará sin demora un segundo ciclo igual al primero, siempre que las condiciones físicas del paciente lo permitan.
- Si no se observan blastos, pero la celularidad es escasa, no valorable para la remisión, deberemos esperar hasta la recuperación hematológica para repetir el aspirado y confirmar la remisión completa. El momento óptimo para realizar este segundo aspirado se sitúa entre los días +28 y +40. La no recuperación hematológica el día +40 debe hacer sospechar que no se ha conseguido la remisión, por lo que es recomendable realizar el aspirado de MO, sin más demora.
- Si encontramos una médula rica y sin blastos (muy improbable) consideraremos el paciente en remisión completa siempre que exista recuperación clínica y hematológica (neutrófilos > 1 x 10⁹/L y plaquetas >50 x 10⁹/L).

Deberemos administrar el 2º ciclo (2º AIE) en cuanto el paciente esté en condiciones.²¹ **(21)**

Los pacientes con LMA que recaen, tienen un pronóstico pobre. La reinducción con citarabina y otros citostáticos a dosis convencionales no producen la curación. El trasplante autólogo y el trasplante alogénico de médula ósea son los estándares del tratamiento y han demostrado largos periodos de supervivencia sin enfermedad, en alrededor de un 30-40% de pacientes. **(21)**

TRASPLANTE DE CELULAS TRONCALES HEMATOPOYETICAS

PRINCIPIOS DE TRASPLANTE DE CELULAS TRONCALES

El éxito de la intensificación con citarabina a dosis altas ha abierto la posibilidad de utilizar, como tratamiento curativo, dosis más altas de citostáticos, si después se realiza un alo-trasplante de médula ósea (TMO). El TMO se realiza después del tratamiento mieloablativo y el acondicionamiento o bien con irradiación corporal total combinado con dosis altas de ciclofosfamida o bien una combinación de ciclofosfamida y busulfán. Una vez erradicada la MO, se infunden las células progenitoras hematopoyéticas del mismo donante o de un donante compatible con antígeno leucocitario humano (HLA) no relacionado. Las células hematopoyéticas del donante producen unos efectos inmunológicos que contribuyen a la reconstitución hematológica del huésped. La enfermedad del injerto contra el huésped (EICH) es una complicación habitual donde las células-T atacan a los epítopes en el tejido huésped, ya sea piel, mucosa gastrointestinal o hígado, produciendo una morbilidad y mortalidad asociada a esta población trasplantada. Las complicaciones del EICH, las infecciones, la toxicidad del régimen de acondicionamiento y la hemorragia dan una mortalidad del 40%, en el día 100 del trasplante. Un fenómeno inmunológico que procede de las células del donante es el ataque de estas contra las células de leucemia residual que sobreviven al régimen de acondicionamiento llamada enfermedad residual mínima, a la que se refiere como injerto contra leucemia (ICL), y que es la responsable de la baja recaída, de un 10 a un 20% de los alo-TMO.

Las células troncales autólogas pueden obtenerse por dos vías. La opción tradicional es extraer del propio paciente una muestra de médula cuando este está en Remisión Completa. Una segunda opción es utilizar la quimioterapia en combinación con factores estimulantes de colonias que movilizan a las células troncales pluripotenciales de la médula ósea en sangre periférica, permitiendo recoger estas células por aféresis. La desventaja de estos dos métodos es el poder contaminar el injerto autólogo (células troncales) con células leucémicas indetectables. Los estudios que se han hecho trabajando con genes marcados han confirmado la contaminación del injerto autólogo. Se utilizan varias técnicas para la descontaminación del injerto, como el purgado de la médula ósea con sustancias citotóxicas, como la 4-hidroxíciclofosfamida, técnicas inmunológicas o procedimientos más específicos con que obtener células troncales que reduzcan el riesgo de re-infundir un autoinjerto contaminado. **(21)**

PROCEDIMIENTOS DE TRASPLANTE

REGIMEN DE ACONDICIONAMIENTO

Cumple 2 funciones:

- A. Tratar de eliminar toda la enfermedad cuando se trata de una neoplasia y
- B. Permitir que injerten las células hemopoyéticas trasplantadas al suprimir la médula y el sistema inmunitario del paciente.

El tratamiento estándar desde los años 80 ha sido la asociación de irradiación corporal total (ICT) con dosis altas de ciclofosfamida. En 1983 se introdujo un régimen que incluía sólo quimioterapia, sustituyendo la Irradiación Corporal Total por busulfán a dosis altas. Posteriormente se han ido modificando los regímenes de acondicionamiento, incluyendo nuevos fármacos y nuevas combinaciones en un intento de mejorar la eficacia antitumoral sin incrementar la toxicidad.

En los últimos años se ha desarrollado con éxito una modalidad de trasplante que utilizan tratamientos de acondicionamiento de intensidad reducida (también llamados trasplantes no mieloablativos o mini-trasplantes estos trasplantes se basan en los efectos que los linfocitos T del donante tienen frente al tumor y su

objetivo es lograr suficiente inmunosupresión del paciente para que no rechace el injerto, pero sin tratar de erradicar toda la enfermedad, confiando en que el efecto injerto contra tumor sea el responsable de su curación. Tienen la ventaja de su menor toxicidad inmediata, lo que permite realizarlos en personas con enfermedades concomitantes que contraindicarían un trasplante convencional.²²

(22)

RECOLECCION, COSECHA Y CRIOPRESERVACION DE CELULAS TRONCALES, REINFUSION, PERIODO DE RECUPERACION

La recolección de células troncales derivadas de médula ósea históricamente, fue la primera fuente de células troncales para el trasplante experimental y clínico. Una cosecha de médula ósea es la misma para un donante alogénico que para un paciente autólogo. Las células troncales se recogen mediante múltiples aspiraciones desde la parte posterior de la cresta ilíaca y (rara vez) el esternón. La cresta ilíaca posterior proporciona el sitio más rico de médula. Con el fin de proporcionar el número necesario de células nucleadas (TNC), que es $\geq 3 \times 10^8/\text{kg}$ de masa corporal (kgbm), se requieren alrededor de 200 aspiraciones, en las que la aspiración individual el volumen es de 2-5 ml. Inmediatamente después de la recogida, el aspirado de células debe ser filtrado con el fin de eliminar partículas de tejido óseo y lípido y/o agregados celulares.

La anticoagulación se proporciona utilizando una solución que contiene citrato y heparina diluida en solución salina (5000 UI/500 ml), utilizando plasma autólogo o uno de los cultivos celulares en un medio con suspensión de las células recogidas. La dosis objetivo de la médula recolectada es de 10-15 ml por kgbm. Así, el volumen de aspirado es relativamente grande (800-1000 mL) y contiene un alto recuento de células. En consecuencia, con el fin de prevenir la anemia en los donantes, la sangre para la transfusión autóloga (Para llevar a cabo durante la recolección de células troncales) deben recogerse alrededor de una semana antes.

Por otro lado, del volumen de aspiración, precisa un numero de eritrocitos y se requiere una reducción de la cantidad de plasma (por procesamiento), especialmente para trasplantes incompatibles ABO (mayor y/o menor) o cuando sea

por criopreservación (Configuración autóloga). Un objetivo mínimo comúnmente utilizado (después del procesamiento) del recuento de células nucleadas, tanto para trasplantes autólogos y alogénicos-es de $2 \times 10^8/\text{Kgbm}$.

Estos procedimientos de purificación de células troncales (procesamiento y purga o selección) son hechos para la reducción del volumen de aspiración, es decir, reducción de eritrocitos alrededor de 80-90%, o incluso más; precisamente, el agotamiento de los indeseados (malignos o células T) con eficacia $\geq 3-4 \text{ Log}_{10}$.²³

(23)

Las células troncales hematopoyéticas tiene la capacidad de diferenciarse a células hematopoyéticas maduras y nos brindan la posibilidad de utilizarlas para regenerar la médula ósea. Posterior a ciertos estímulos, las células tallo (CD34+) migran a sangre periférica facilitando su recolección de la circulación a través de la realización de aféresis. El trasplante de células progenitoras hematopoyéticas de sangre periférica (TCTHSP), es una alternativa de tratamiento para pacientes con determinadas enfermedades de tipo maligno o hemopatologías benignas y ofrece ventajas como facilidad en la recolección cuando se realiza por personal experto, riesgo bajo durante el procedimiento, recuperación hematológica más rápida. Las células troncales hematopoyéticas (stem-cell) son células precursoras, pluripotenciales que pueden dar origen a diversos tejidos del organismo, son las precursoras de todas las células sanguíneas. Las CTH se encuentran en la población CD34+ de la médula ósea y sangre de cordón umbilical, en mínimos porcentajes en sangre periférica. Cuando dichas células se encuentran ya comprometidas con un linaje específico se denominan células progenitoras.

Movilización de Factores de crecimiento hematopoyético: Los factores de crecimiento hematopoyético estimulan la producción de células progenitoras y son utilizados para su movilización de la médula ósea, a sangre periférica con el objetivo de obtenerlas mediante leucoaféresis, ya que en condiciones normales éstas se encuentran en la circulación en cantidades mínimas (0.06%). Las células progenitoras circulantes en sangre periférica se encuentran en la capa linfomonocitaria y pueden extraerse mediante procedimientos de leucoaféresis con

separadores celulares (procedimientos de aféresis). Se recomienda monitorizar la cifra de células CD34+ como control de la movilización para iniciar las aféresis cuando se detecte el pico máximo de CD34+ con el método de movilización empleado. Desde el primer día de inicio de la movilización se toman muestras sanguíneas para cuantificación de células mononucleares y de células CD34+ mediante citometría de flujo. Un mínimo de 5-10 células CD34+/mL preaféresis se observa entre el día 4 y 5 día de la movilización. La dosis mínima recomendada de CD34+ es de $1.5-2 \times 10^6$ CD34+/Kg de peso del paciente. Dosis mayores de 5×10^6 CD34+/Kg aceleran el injerto leucocitario y plaquetario reduciendo las transfusiones y la hospitalización, considerándose por tanto la dosis óptima.

Procedimiento de recolección de células progenitoras hematopoyéticas de sangre periférica:

La obtención o recolección de las células progenitoras hematopoyéticas de sangre periférica (RCPH-SP), tiene como objetivo disponer de estas células en cantidad suficiente a dosis terapéutica (DT) y recolectadas mediante procedimientos de aféresis de la sangre de un donador sano (alógeno) que generalmente es un familiar (relacionado) o del mismo paciente (autólogo) y que, al infundirse ayuden a la recuperación de la hematopoyesis perdida como consecuencia de la quimioterapia mielosupresiva empleada durante el acondicionamiento.

FASE DE PRE-RECOLECCIÓN

1) Condiciones de donador/paciente:

A). Peso del donador: En los pacientes pediátricos es necesario establecer estrategias para disminuir o evitar riesgos de descompensación hemodinámica durante los procedimientos de recolección, si el paciente/ donador tiene un peso menor a 20 kilos o con niveles de hematócrito (Hto) menores de 30%. Se debe realizar un segundo cebado del equipo desechable con concentrado eritrocitario (CE) el que deberá ser ABO y RH compatible, leucorreducido, radiado y con

serología CMV negativa. Esto con el objetivo de evitar complicaciones como hipotensión arterial y/o datos de hipoxia tisular.

B). Grupo sanguíneo del donador y del paciente para detectar una posible incompatibilidad sanguínea. En caso de ser una Incompatibilidad mayor se deberá realizar la titulación de isoaglutininas A, B si se reportan = 1: 256 se deberá realizar un recambio plasmático en el receptor el día (-1) y otro el día 0 con el propósito de disminuir los niveles de las isoaglutininas y con ello el riesgo de hemólisis con la infusión de las CPH.

C). Valorar accesos venosos: éstos son fundamentales para la realización de cualquier procedimiento de aféresis. El procedimiento de recolección de CPH –SP abarcan periodos de tiempos prolongados (4-6 hr) y existe la posibilidad, sobre todo en donadores y/o pacientes en edad pediátrica, de realizarse varios procedimientos para alcanzar la Dosis Terapéutica. Por lo que es fundamental valorarlos para decidir cuál será la mejor vía de acceso de acuerdo a la edad y peso del paciente: periféricos en el caso de donadores adultos o adolescentes con peso mayor de 50 k y centrales a través de catéteres venosos rígidos, de 2 lúmenes con calibre adecuado al peso, por ejemplo < de 10 K de 7 Fr, de 8 Fr para pacientes entre 10 y 20 k, de 9-10 Fr cuando el peso está entre 20-50 k y de 9 a 13 Fr en mayores de 50 k.

2). Características del separador celular: en el que se realizará el procedimiento, como son:

A) tipo de flujos (continuo, intermitente, discontinuo) de los cuales los recomendados sobre todo en pacientes pediátricos son de flujo continuo pues se espera que el retorno del volumen sanguíneo y principalmente de la masa eritrocitaria sea por poco tiempo y lograr evitar de esta manera los riesgos de presentar efectos adversos secundarios como hipotensión y/o de hipoxia

B). Volumen extracorpóreo (VEC) que maneja el desechable, se refiere al volumen de sangre total del paciente/donador que permanece en el circuito durante la fase de procesamiento que no debe exceder del 15% del volumen sanguíneo total (VST), se corre el riesgo descompensación hemodinámica por hipovolemia o de hipoxia por retención de masa eritrocitaria. Las características del CE deberán reunir las

necesarias para limitar el riesgo secundario a la transfusión sanguínea en un paciente o en un donador sano que nunca se ha transfundido y sobre todo que no requiere de una transfusión, como son: enfermedad injerto contra huésped (EICH), infección por CMV y sensibilización a antígenos eritrocitarios y/o leucocitarios, que deberán compatibles a grupo ABO y Rh, leucorreducido, radiados y CMV (IgM) negativos.

C). Velocidades de extracción/retorno (flujos en mL/min) fácilmente modificables para adecuarlas a las condiciones físicas y a su comportamiento hemodinámico durante el procedimiento y a las características de los accesos venosos

D). Vías adicionales para administración de soluciones: albúmina sangre, etc., preferentemente dentro del mismo equipo desechable.

FASE DE RECOLECCIÓN:

A. Inicio de la recolección. Los criterios para predecir el momento de inicio de la recolección son varios, siendo los más recomendados:

- 1) Por calendario: entre el 4-6 día de inicio de la movilización.
- 2) Se considera el incremento mínimo de la cuenta total de leucocitos por arriba de 10,000/mL en relación a la cuenta inicial y cuentas de 50,000/mL coinciden con el pico máximo de CPH-SP, y
- 3). La cuenta de células CD34+ en sangre periférica. Se considera que la determinación de 5-20 eventos por microlitro de células CD34+ indican el inicio de la recolección, pero estudios han determinado que cuando las cuentas son cercanas a 40 células CD34+ predicen mejores cosechas.

Anticoagulación: se dispone de ACD-A (citrato) para la aféresis estándar (AE) y para la aféresis de gran volumen (AGV) se recomienda la combinación de ACD-A con Heparina con el propósito de disminuir los efectos adversos relacionados a toxicidad por el citrato. Para disminuir los efectos relacionados a uso de citrato se recomienda la infusión continua de Gluconato de calcio (1 gr por cada 10 k de peso del donador) durante todo el procedimiento). El número de procedimientos necesarios es variable y dependerá del éxito de la movilización, de la dosis final de la cosecha calculada en relación al peso del paciente, lo que significa que es posible que se realicen 2 ó

3 procedimientos incluso hasta un segundo ciclo, como suele suceder en las recolecciones autólogas, es decir las recolecciones se concluirán hasta tener reportes de cosecha final y se haya obtenido la dosis terapéutica.²⁴ **(24)**

COMPLICACIONES DEL TRASPLANTE DE CELULAS TRONCALES HEMATOPOYETICAS

Los niños con LAM y los altos recuentos de leucocitos pueden desarrollar síntomas debido a la (leucostasis). Muchos pacientes con LMA son propensos a sangrado excesivo o trombosis debido a trombocitopenia y otros trastornos de la coagulación de la sangre. La muerte ocurre dentro de las primeras 2 semanas después del diagnóstico en el 2% a 4% de niños con LAM por hemorragia o leucostasis. **(17)**

En líneas generales las complicaciones del TCTH se clasifican atendiendo al periodo de presentación, considerándose tres fases:

1. Fase de acondicionamiento y aplasia medular. Dura aproximadamente unas 3 semanas (10-12 días si se utilizan progenitores de sangre periférica o hasta 4 semanas si se usa sangre de cordón umbilical) que es el tiempo que tarda en recuperarse la función medular. Las complicaciones incluyen las directamente derivadas del tratamiento de acondicionamiento y las producidas por la situación de aplasia.

2. Fase postrasplante inmediata. Esta fase incluye el periodo comprendido entre la recuperación de la función medular y los 3 meses postrasplante y se caracteriza fundamentalmente por dos tipos de complicaciones:

- Infecciones
- Enfermedad injerto contra huésped

3. Fase tardía. Es la que va desde los 3 meses postrasplante hasta el año, que es cuando se reconstituye el sistema inmunitario del paciente.

COMPLICACIONES DERIVADAS DEL ACONDICIONAMIENTO

Dependen del tipo de acondicionamiento y su intensidad, y son las siguientes:

- Toxicidad gastrointestinal: mucositis, esofagitis, gastroenteritis, pancreatitis, sobre todo por la radioterapia, aunque también la producen la mayoría de los citostáticos a dosis altas.
- Toxicidad pulmonar: neumonitis, fibrosis pulmonar, por radioterapia, BCNU, busulfán.
- Toxicidad cardíaca: miocardiopatía por ciclofosfamida, adriamicina,
- Toxicidad neurológica: Ara-C, busulfán.
- Toxicidad hepática: enfermedad veno-oclusiva por busulfán, BCNU.
- Toxicidad urológica: cistitis hemorrágica por ciclofosfamida.

La mucositis es un problema muy frecuente y que causa molestias importantes a los pacientes. La afectación orofaríngea provoca dolor, dificultad para la alimentación, infecciones secundarias, etc. La afectación gastrointestinal causa náuseas, vómitos, diarrea, dolor y hemorragias. Ambas pueden requerir medidas de soporte importantes como uso de analgésicos potentes y nutrición parenteral. El uso de factor recombinante de crecimiento de queratinocitos (KGF) disminuye la incidencia y severidad de la mucositis de pacientes sometidos a autotrasplante, por lo que está recomendado en los pacientes sometidos a regímenes de acondicionamiento más mucotóxicos.

El “síndrome de obstrucción sinusoidal” tradicionalmente llamado enfermedad veno-oclusiva hepática, es un cuadro clínico caracterizado por hepatomegalia dolorosa, ictericia y retención de líquidos. Está producido por daño endotelial de sinusoide hepático. Es más frecuente tras el trasplante alogénico y tras determinados acondicionamientos, sobre todo los que incluyen irradiación corporal total, ciclofosfamida y busulfán. Su incidencia se ve claramente disminuida si se usan regímenes no mieloablativos y también se ha demostrado recientemente que la utilización del busulfán a dosis ajustadas condiciona una menor incidencia de este cuadro.

COMPLICACIONES DERIVADAS DE LA APLASIA

Son las debidas a la falta de células sanguíneas hasta la recuperación hematopoyética, fundamentalmente anemia, hemorragias e infecciones. La anemia es corregida mediante la transfusión de concentrados de hematíes, en algunas situaciones se puede usar eritropoyetina para acelerar la recuperación de la serie roja. Las hemorragias pueden constituir un problema muy grave, por ello debe ser evitadas en la medida de lo posible, utilizando transfusiones profilácticas de plaquetas. El uso de sangre periférica como fuente de progenitores acorta de forma importante la recuperación plaquetaria y disminuye los requerimientos transfusionales. Todos los productos celulares sanguíneos que se transfundan deben ser previamente irradiados para evitar la enfermedad injerto contra huésped postransfusional, que es ocasionada por los linfocitos que contiene el producto transfundido.

INFECCIONES

Constituyen la complicación más importante durante este primer periodo, causando la mayor parte de las muertes que se producen en la fase temprana del TCTH. Son la consecuencia de la neutropenia y del daño a las barreras mucosa y cutánea producida por el tratamiento de acondicionamiento y medidas invasivas como la colocación de catéteres endovenosos, además influye la inmunodeficiencia ocasionada por la enfermedad de base y el uso de inmunosupresores en los trasplantes alogénicos. Las infecciones son generalmente ocasionadas por gérmenes oportunistas, aunque los agentes causales pueden ser muchos:

- Bacterias: sobre todo Gram - como pseudomona, klebsiella, E. coli, aunque cada vez son más frecuentes las infecciones por Gram positivos como estafilococo, estreptococo y otros, debido a la profilaxis antibiótica (selectiva frente a Gram negativos y al uso de catéteres venosos permanentes.
- Virus: sobre todo Herpes simple.
- Hongos: Cándida y Aspergillus
- Protozoos: *Pneumocystis jirovecii*.²⁵ **(25)**

FUTURO PARA LA LMA DE NOVO PEDIÁTRICA

Como se ha mencionado, las tasas de SLE y SG para la LMA infantil se acercan al 60% y 70%, respectivamente. Esto se ha logrado con la intensificación de la quimioterapia con múltiples medicamentos como citarabina y antraciclinas, la indicación óptima para el TCTH por la estratificación del riesgo, y los avances en el tratamiento de sostén. Para mejorar aún más, es necesario el desarrollo de un sistema de estratificación de riesgo más definitivo, la intensificación de la quimioterapia actual para la LMA, y la introducción de nuevas opciones de tratamiento, incluyendo medicamentos dirigidos a nivel molecular. Nuevas anomalías genéticas han sido descubiertas como resultado de los recientes avances en genética molecular. Recientemente, se ha puesto mucha atención en la enfermedad residual mínima (ERM) como factor pronóstico en niños con LMA. La detección de ERM implica la búsqueda de transcripciones quiméricas o anomalías genéticas específicas por reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y/o antígenos de superficie específicos por citometría de flujo de las células leucémicas residuales en la remisión morfológica. **(19)**

La intensificación de la quimioterapia actual para la LMA, especialmente el aumento del uso de citarabina y antraciclinas, sería otra estrategia clave para mejorar el pronóstico de la LMA pediátrica. La intensificación del uso de antraciclinas, sin embargo, puede conducir a un aumento de la cardiotoxicidad tardía, lo que no sería aceptable para los niños con LMA, ya que tienen una mayor susceptibilidad a las antraciclinas, y pueden experimentar secuelas significativas toda la vida. **(19)**

ENFERMEDAD DE INJERTO CONTRA HUÉSPED AGUDA

La enfermedad de injerto contra huésped aguda (EICH) es una complicación específica del trasplante de progenitores hemopoyéticos, y constituye uno de los mayores problemas del mismo. Está producida por los linfocitos T del donante tras su activación en varias fases. Las células dendríticas del receptor presentan aloantígenos en el contexto del sistema HLA, a los linfocitos T helper del donante, que se activan y liberan IL-2, que a su vez activan linfocitos T citotóxicos. Éstos son

los responsables del daño sobre las células del receptor que expresan antígenos HLA de clase I. Este mecanismo está reforzado por el daño tisular que produce el tratamiento de acondicionamiento, sobre todo en la mucosa digestiva, que libera antígenos celulares y lipopolisacáridos (LPS). También intervienen las células NK y los macrófagos que participan en la reacción liberando citocinas. Los linfocitos T activados liberan también Interferón-g, que aumenta la expresión de antígenos HLA de clase II, lo que aumenta el estímulo a linfocitos T y NK.²⁶ **(26)**

ENFERMEDAD RESIDUAL MÍNIMA

Los pacientes con 5% al igual que en la LLA, la cuantificación de la Enfermedad Residual mínima (ERM) mediante citometría de flujo es predictiva de recaída. En estudios con análisis multivariable se demuestra que los pacientes que mantienen evidencia de leucemia por citometría de flujo tras el inicio del tratamiento tendrían casi cinco veces más probabilidades de recaer y tres veces más de morir que aquellos sin enfermedad detectable.²⁷ **(27)**.

El logro de la remisión hematológica completa (CR) es un requisito previo para la curación en la leucemia mieloide aguda (LMA). La definición convencional de RC, basada en el reconocimiento morfológico del 5% de las células blásticas leucémicas en la médula ósea. No proporcionan suficiente información sobre la calidad de la respuesta. A pesar de las tasas de RC de 50% -80% (dependiendo de la edad), la mayoría de los pacientes con recaída de LMA dentro de 3-5 años desde el diagnóstico. La enfermedad residual mínima (MRD), definida como cualquier enfermedad mensurable o Leucemia detectable por encima de un cierto umbral (definido por la metodología aplicada), predice la falla de recuperación morfológica de Remisión Completa y afecta negativamente la supervivencia. Aproximadamente la mitad de los pacientes con LMA carecen de un objetivo molecular adecuado para vigilancia de MRD.

MRD tiene 2 papeles potenciales en el tratamiento de la LMA:

- (1) Como un pronosticador post-terapia utilizado para asignar a los pacientes a la postinducción óptima / terapia de consolidación, y
- (2) como un punto final sustituto temprano para la evaluación de la eficacia de la terapia.

JUSTIFICACION

Las enfermedades hematológicas son padecimientos graves con una alta morbi-mortalidad. El trasplante de células Troncales hematopoyéticas (TCTH) se ha convertido en las últimas décadas en una alternativa de tratamiento para un grupo cada vez mayor de enfermedades tanto benignas como malignas. A pesar de que la mayor parte de las indicaciones de TCTH en pediatría se comparten con las del adulto, existe un grupo de padecimientos característicos de la infancia en los que el TCTH es la única alternativa real de curación, mejorando no sólo la esperanza de vida de estos niños, sino también su calidad de vida.

La LMA ha aumentado la incidencia en los últimos años, siendo en México la segunda causa de muerte solamente por debajo de los accidentes, La LMA representa el segundo tipo más frecuente de leucemia en la infancia. Si bien no afecta un gran número de pacientes, la letalidad de esta enfermedad es mucho más elevada que la reportada para la leucemia linfoblástica aguda, que es el tipo de leucemia más común. la incidencia de la LMA en el mundo ha sido reportada generalmente entre 5 y 8 casos nuevos por cada millón de niños menores de 15 años. Se han reportado en diversos estudios en México en el IMSS y en SSA frecuencias de LMA que van del 13.1 al 17.2%^{8,9} de los casos de leucemia infantil.²⁸

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En México, hay pocos estudios al respecto. Algunos estudios de sobrevida trasplante de células Troncales hematopoyéticas (TCTH) se han realizado en centros hospitalario como es el caso del Hospital Infantil de México Federico Gómez, al igual que en el Hospital General CMN La Raza.

Con este trabajo se pretende conocer la sobrevida en pacientes trasplantados con TCTH, realizado en la unidad de trasplantes de células troncales hematopoyéticas del Hospital General Dr. Gaudencio González Garza del CMN La Raza, lo cual servirá de muestra para determinar la sobrevida que tienen los pacientes postrasplantados con células troncales hematopoyéticas, de tipo autólogo y alogénico.

OBJETIVO GENERAL

Determinar la sobrevida libre de enfermedad en pacientes sometidos a trasplante de células troncales hematopoyéticas de tipo autólogo y alogénico con leucemia aguda mieloblástica en el período comprendido de enero de 2000 a septiembre de 2015 en el Hospital General del Centro Médico Nacional la Raza.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Evaluar la sobrevida en pacientes con Leucemia Mieloblástica Aguda tratados con trasplante de células troncales hematopoyéticas de tipo autólogo y alogénico.
- Comparar la sobrevida entre pacientes trasplantados con células troncales hematopoyéticas, sangre de cordón umbilical, trasplante de células troncales hematopoyéticas de donador-HLA compatible.
- Evaluar la mortalidad en pacientes sometidos a trasplante de células troncales hematopoyéticas con Leucemia Mieloide Aguda

HIPOTESIS

Los índices de sobrevida libre de enfermedad en pacientes sometidos a trasplante de células troncales hematopoyéticas de tipo autólogo y alogénico con leucemia Mieloide Aguda en el período comprendido de enero de 2000 a septiembre de 2015 en el Hospital General del Centro Médico Nacional la Raza, es similar al de otros grupos internacionales comparando los registros de estudios realizados en otros países.

TAMAÑO DE LA MUESTRA

Todos los pacientes incluidos en base de datos de 2000-2015.

MATERIALES Y MÉTODOS

Tipo estudio: retrospectivo, transversal, observacional y analítico. Diseño de estudio: Serie de casos, en la delegación norte del Instituto Mexicano del Seguro Social en la Ciudad de México. Se realizará un análisis de la base de datos epidemiológica de los pacientes trasplantados con Células troncales hematopoyéticas en el Hospital General Dr. Gaudencio González Garza del CMN La Raza.

PERÍODO DE ESTUDIO

Comprendido de enero de 2000 a septiembre de 2015.

RECURSOS E INFRAESTRUCTURA

Base de datos de sobrevida libre de enfermedad de pacientes postrasplantados de CTH, obtenida del servicio de hematología pediátrica y unidad de trasplante de células troncales hematopoyéticas del Hospital General del CMN La Raza delegación norte del IMSS.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizarán medidas de tendencia central y medidas de asociación tipo chi cuadrada. Prueba de Kruskal-Wallis en chi cuadrada y análisis anova, se utilizará paquetería SPSS 15.

TIPO DE MUESTREO

No probabilístico

CRITERIOS DE SELECCIÓN

Criterios de inclusión:

1. Pacientes ambos sexos.
2. Pacientes menores de 15 años
3. Pacientes con Leucemia Mieloide Aguda, postrasplantados con células troncales hematopoyéticas desde enero de 2000 a septiembre de 2015 en la unidad de trasplantes de CTH del CMN La Raza

Criterios de exclusión:

Pacientes con base de datos incompleta por diversas causas como gravedad, pérdida de derechohabiencia, trasplantados en otras unidades hospitalarias, no se localizó al paciente.

ASPECTOS ÉTICOS

El presente estudio se considera de mínimo riesgo para la afección a la integridad del paciente. La realización de este estudio, no interfiere con los aspectos éticos señalados por la Ley General de Salud de los Estados Unidos Mexicanos, ya que no le confiere lesión o daño al paciente. Nos mantendremos apegados a los principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos de la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial.

Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial

Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos

Adoptada por la 18ª Asamblea Médica Mundial, Helsinki, Finlandia, junio 1964 y enmendada por la 29ª Asamblea Médica Mundial, Tokio, Japón, octubre 1975 35ª Asamblea Médica Mundial, Venecia, Italia, octubre 1983 41ª Asamblea Médica Mundial, Hong Kong, septiembre 1989 48ª Asamblea General Somerset West, Sudáfrica, octubre 1996 52ª Asamblea General, Edimburgo, Escocia, octubre 2000 Nota de Clarificación, agregada por la Asamblea General de la AMM, Washington 2002 Nota de Clarificación, agregada por la Asamblea General de la AMM, Tokio 2004 59ª Asamblea General, Seúl, Corea, octubre 2008 64ª Asamblea General, Fortaleza, Brasil, octubre 2013

RECURSOS, FINANCIAMIENTO Y FACTIBILIDAD

Se cuenta con bases de datos, recursos técnicos y humanos necesarios para la realización del trabajo. Los gastos que pudiesen derivarse serán afrontados por el grupo de investigadores participantes. La factibilidad es posible, ya que se cuenta con la información suficiente en la base de datos generada para pacientes postrasplantados en el periodo estudiado.

FINALIDAD DEL PROYECTO

El presente proyecto se realiza con la finalidad de obtener el título de médico Especialista en Pediatría del Dr. Felipe Herrera Montiel, se publicará y se presentará en foros de investigación relacionados con el tema.

CUADRO DE OPERACIONALIZACION DE LAS VARIABLES

VARIABLE	DEFINICION CONCEPTUAL	DEFINICION OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	NIVEL DE MEDICION
Trasplante de Células Troncales Hematopoyéticas	Procedimiento que consiste en una infusión de células madre hematopoyéticas (células progenitoras hematopoyéticas) para reconstituir el sistema hematopoyético del paciente(l)	El investigador colaborador realizará una revisión en el la base de datos donde obtendrá los diagnósticos.	Cualitativa nominal	<ul style="list-style-type: none"> • Cordón umbilical • Médula ósea
Leucemia Mieloide Aguda	enfermedad neoplásica que resulta de una proliferación clonal no controlada de células precursoras anormales de linaje mieloide, eritroide, monocítico, megacarioblástico y en menor frecuencia mastocítico, basofílico y dendrítico. Infiltra la médula ósea, produce un grado variable de citopenias, compromete diferentes órganos y/o sistemas(l)	El investigador colaborador realizará una revisión en el la base de datos donde obtendrá los diagnósticos.	Cuantitativa Nominal	<ul style="list-style-type: none"> • Presente • Ausente
Sobre vida libre de enfermedad	Supervivencia libre de progresión, SLP (en inglés Progression-free survival - PFS) es un tipo de tasa de supervivencia que mide la cantidad de tiempo durante y después de la medicación o tratamiento en el que la enfermedad que está siendo tratada (generalmente cáncer) no empeora (XXIV)	El investigador colaborador realizará una revisión en el la base de datos donde obtendrá los diagnósticos.	Cualitativa nominal	<ul style="list-style-type: none"> • Tiempo, días, meses, años
Determinación de muestras	Pacientes sometidos a trasplante, de células troncales hematopoyéticas.	El investigador colaborador realizará una revisión en el la base de datos donde obtendrá los diagnósticos.	Cualitativa nominal	<ul style="list-style-type: none"> • Número de Pacientes
HLA Antígenos Leucocitarios Humanos (HLA Compatible)	Los Antígenos Leucocitarios Humanos - HLA son moléculas que se encuentran en los glóbulos blancos (o leucocitos) de la sangre y en la superficie de casi todas las células de los tejidos de un individuo. Cumplen con la función de reconocer lo propio y lo ajeno y aseguran la respuesta inmune, capaz de defender al organismo de algunos agentes extraños que generan infecciones(l)	El investigador colaborador realizará una revisión en el la base de datos donde obtendrá los diagnósticos.	Cualitativa nominal	<ul style="list-style-type: none"> Presente Ausente
Trasplante de sangre de cordón umbilical	Inyección de sangre del cordón umbilical propio para restaurar el sistema de producción de sangre en una persona, si este sistema se encuentra suprimido por los medicamentos contra el cáncer, la radioterapia o ambos. La sangre del cordón contiene concentraciones altas de células madre (células de las que se forman todas las células sanguíneas). (X)	El investigador colaborador realizará una revisión en el la base de datos donde obtendrá los diagnósticos.	Cualitativa nominal	Número de pacientes
Número de Trasplante	Número de trasplantes llevados a cabo en un paciente	El investigador colaborador realizará una revisión en el la base de datos donde obtendrá los diagnósticos.	Cualitativa nominal	Número de pacientes
Enfermedad Injerto contra hospedero	La enfermedad de injerto contra huésped (EICH) puede ocurrir después de un trasplante de médula ósea o de células madre en el cual alguien recibe tejido de médula ósea o células de un donante. Este tipo de trasplante se denomina alogénico. Las nuevas células trasplantadas toman al cuerpo del receptor como extraño. (XXIV)	El investigador colaborador realizará una revisión en el la base de datos donde obtendrá los diagnósticos.	Cualitativa nominal	<ul style="list-style-type: none"> Presente Ausente
Fuente de Células Troncales hematopoyéticas	<p>Autólogo o autotrasplante: las células provienen de usted mismo.</p> <p>Alogénico o alotrasplante: las células provienen de un donante compatible con o sin parentesco con el paciente.</p> <p>Singénico o isotrasplante: las células provienen de su hermano(a) gemelo(a) o trillizo(a) idéntico(a) (l)</p>	El investigador colaborador realizará una revisión en el la base de datos donde obtendrá los diagnósticos.	Cualitativa nominal	<ul style="list-style-type: none"> Autólogo Alogénico
Diagnóstico Complementario	Enfermedades relacionadas o no a la patología base, que están presentes en el paciente en un momento dado y pueden determinar la evolución y pronóstico de la enfermedad (XXIV)	El investigador colaborador realizará una revisión en el la base de datos donde obtendrá los diagnósticos.	Cualitativa nominal	Número de Pacientes

Estado Actual	Estado del paciente en un determinado momento, que lo ubica con presencia o ausencia de la enfermedad en estudio (XXIV)	El investigador colaborador realizará una revisión en el la base de datos donde obtendrá los diagnósticos.	Cualitativa nominal	Número de Pacientes
Sexo	Género al que pertenece el paciente en estudio.	El investigador colaborador realizará una revisión en el la base de datos donde obtendrá los diagnósticos.	Cualitativa nominal	a) Femenino b) Masculino
Edad	Años de vida que tiene el paciente en estudio.	El investigador colaborador realizará una revisión en el la base de datos donde obtendrá los diagnósticos.	Cuantitativa discreta	Años
Sobrevida libre de evento	Tiempo que transcurre desde el inicio del tratamiento hasta la progresión de la enfermedad o muerte (XXIV)	Tiempo durante el cual no hay datos de progresión de enfermedad o sus complicaciones	Cuantitativa Nominal	Años, meses y días
Mortalidad	Cantidad de personas que mueren en un lugar y en un período de tiempo determinados en relación con el total de la población (XXIV)	Número de muertes relacionadas al trasplante o como consecuencia de alguna de sus complicaciones	Cuantitativa Ordinal	Número de casos

“SOBREVIDA LIBRE DE ENFERMEDAD EN PACIENTES SOMETIDOS A TRASPLANTE DE CÉLULAS TRONCALES HEMATOPOYÉTICAS DE TIPO AUTÓLOGO Y ALOGÉNICO CON LEUCEMIA AGUDA MIELOBLÁSTICA EN EL PERÍODO COMPRENDIDO DE ENERO DE 2000 A SEPTIEMBRE DE 2015 EN EL HOSPITAL GENERAL DEL CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA.”

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

	PARAMETRO	ENERO 2017	FEBRERO 2017	MARZO 2017	ABRIL 2017	MAYO 2017	JUNIO 2017	JULIO 2017	AGOSTO 2017	SEPTIEMBRE 2017	OCTUBRE 2017	
1	DEFINIR EL PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN				X							
2	INVESTIGACIÓN BIBLIOGRÁFICA				X							
3	CONSTRUCCIÓN DEL PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN				X	X	X					
4	PRESENTACIÓN Y REVISIÓN DEL PROYECTO						X					
5	SOLICITAR REGISTRO ANTE EL COMITÉ LOCAL DE INVESTIGACIÓN						X					
6	INTEGRACIÓN DE MUESTRA Y RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN							X	X	X		
7	ELABORACIÓN DE LA BASE DE DATOS								X	X		
8	ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE LA INFORMACIÓN Y ELABORACIÓN DE RESULTADOS									X		
9	ANÁLISIS, DISCUSIÓN DE RESULTADOS Y CONCLUSIONES									X	X	
10	DIFUSIÓN DE RESULTADOS										X	

DESCRIPCION GENERAL DEL ESTUDIO

Estudio de tipo retrospectivo, transversal, observacional y analítico. Diseño: serie de casos en el Hospital General del CMN La Raza del IMSS en Ciudad de México. Analizando base de datos de sobrevivencia de pacientes con Trasplantes de Células Troncales Hematopoyéticas tipo autólogo y alogénico con Leucemia Mieloide Aguda, ubicado en Av. Jacarandas s/n, colonia La Raza, Delegación Azcapotzalco, Ciudad de México, Ciudad de México. Durante el periodo comprendido de enero 2000 a septiembre 2015. Con búsqueda orientada a determinar la sobrevivencia posterior a trasplante de células troncales hematopoyéticas tipo autólogo y alogénico en pacientes con Leucemia Mieloide Aguda. Criterios de inclusión: todos los niños y niñas menores de 15 años, sometidos a trasplante de células troncales hematopoyéticas durante el periodo enero de 2000 a septiembre de 2015 los cuales se llevaron a cabo en la unidad de trasplantes del Hospital General Dr. Gaudencio González Garza del CMN La Raza. Descartando a aquellos con base de datos incompleta, no localizados por diversas causas como cambio de domicilio, pérdida de derechohabiencia, paciente trasplantados en otras unidades.

Análisis estadístico: Se realizarán medidas de tendencia central y medidas de asociación tipo chi cuadrada. Prueba de Kruskal-Wallis en chi cuadrada y análisis anova Se utilizará paquetería SPSS 15.

Tipo de muestreo: No probabilístico

Tamaño de la muestra: Todos los pacientes incluidos en base de datos de 2000-2015.

Referencia Bibliográfica

-
- ¹ Ana Isabel Rosell Mas. Leucemias, Manual de urgencias 1-25
Disponibile en: www.medynet.com/usuarios/jraguilar/.../leucemia.pdf
- ² P. B. Langmuir et al. Acute myeloid leukaemia in children. Best Practice & Research Clinical Haematology 2001 Vol. 14, No. 1, pp. 77-93, Disponble en: <http://www.idealibrary.com>
- ³ Teresa Marín-Palomares. Perlas en transplante de células troncales hematopoyéticas (TCTH) en pediatría, Rev Hematol Mex. 2017 Supl 1;18:S1-S52. Disponibile en: <http://www.amehac.org/categorias/archivos/revista/>
- ⁴ Félix Gaytán-Morales. Trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH) en Pediatría. Gaceta Mexicana de Oncología (GAMO). 2013; 12(3): 174-181. Disponibile en: <http://www.elsevier.es>
- ⁵ Shahrukh Hashmi, Paul Carpenter, et al. Lost in Transition: The Essential Need for Long-Term Follow-Up Clinic for Blood and Marrow Transplantation Survivors, Biol Blood Marrow Transplant, 2015. Vol 21, Issue 2, Pag 225–232. Disponibile en: [www.bbmt.org/article/S1083-8791\(14\)00402-9/pdf](http://www.bbmt.org/article/S1083-8791(14)00402-9/pdf)
- ⁶ Juan Manuel Mejía Aranguré et al. Epidemiología de las leucemias en niños. Rev Med IMSS 2005; 43 (4): 323-333
- ⁷ Santoyo-Sánchez A et al. Leucemias agudas y patrón estacional. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2014;52(2):176-81. Disponibile en: <http://www.mediagraphic.com/pdfs/imss/im-2014/im142o.pdf>
- ⁸ J.M. Mejía-Aranguré, et al. Epidemiología descriptiva de la leucemia mieloide aguda (LMA) en niños residentes de la Ciudad de México: reporte del Grupo Mexicano Interinstitucional para la Identificación de las Causas de la Leucemia en Niños. Gac Med Mex. 2016;152:66-77. Disponibile en: http://www.anmm.org.mx/GMM/2016/s2/GMM_152_2016_S2_66-77.pdf
- ⁹ Elizabeth Ward, et al. Childhood and Adolescent Cancer Statistics, 2014. CA Cancer J Clin. 2014 ;64:83-103. Disponibile en: <http://cacancerjournal.com>
- ¹⁰ Allyson Flower, MD, et al. The Evolution of Allogeneic Stem Cell Transplant for Children and Adolescents With Acute Myeloid Leukemia Clinical Advances in Hematology & Oncology 2017 January January Volume 15, Issue 1 Pag 52-62 2017. Disponibile en: <http://www.hematologyandoncology.net/archives/january-2017/the-evolution-of-allogeneic-stem-cell-transplant-for-children-and-adolescents-with-acute-myeloid-leukemia/>

-
- ¹¹ Jiménez-Hernández E, Dueñas-González MT, Arellano-Galindo J, et al. Survival of Mexican children with acute myeloid leukaemia who received early intensification chemotherapy and an autologous transplant. *Biomed Res Int.* 2015;2015:940278.
- ¹² Denise Niewerth, et al. A review on allogeneic stem cell transplantation for newly diagnosed pediatric acute myeloid leukemia. *Blood*, 30 september 2010 Volume 116, number 13. Disponible en: <http://www.bloodjournal.org/content/bloodjournal/116/13/2205.full.pdf>.
- ¹³ N.S. Majhail et al. Indications for Autologous and Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation: Guidelines from the American Society for Blood and Marrow Transplantation/ *Biol Blood Marrow Transplant* (2015) 21, 1863-869. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1083879115005121>
- ¹⁴ Soheil Meshinchi et al. Survival after Second Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Recurrent Pediatric Acute Myeloid Leukemia. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 2015 Noviembre Volume 21, Issue 11, Pages 1863-1869 Disponible en: www.sciencedirect.com/science/article/pii/S108387910300291X
- ¹⁵ Kamar Godder. Et al, Autologous Hematopoietic Stem-Cell Transplantation for Children With Acute Myeloid Leukemia in First or Second Complete Remission: A Prognostic Factor Analysis. *J Clin Oncol* 2004 22:3798-3804. Disponible en: ascopubs.org/doi/full/10.1200/jco.2004.12.142
- ¹⁶ Anna Merino. Clasificación de las leucemias agudas mieloides. *Rev Lab Clin.* 2010;3(3):139–147. Disponible en: <http://www.elsevier.es/es-revista-revista-del-laboratorio-clinico-282-linkresolver-clasificacion-las-leucemias-agudas-mieloides-S1888400810000358>
- ¹⁷ Elizabeth Ward, et al. Childhood and Adolescent Cancer Statistics, 2014. *CA Cancer J Clin.* 2014 ;64:83-103. Disponible en: <http://cacancerjournal.com>
- ¹⁸ M. L. SALA. Et al. Hematología Clínica. Leucemias Agudas. Disponible en: <https://www.sefh.es/bibliotecavirtual/fhtomo2/CAP10.pdf>
- ¹⁹ Takashi Taga, Daisuke Tomizawa, Hiroyuki Takahashi and Souichi Adachi Acute myeloid leukemia in children: Current status and future directions *Pediatrics International* (2016) 58, 71–80: disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/ped.12865/abstract>
- ²⁰ Allyson Flower, The Evolution of Allogeneic Stem Cell Transplant for Children and Adolescents With Acute Myeloid Leukemia. *Clinical Advances in Hematology & Oncology* 2017 January Volume 15, Issue 1 January page 52-62. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/labs/journals/clin-adv-hematol-oncol/>

-
- ²¹ Andrea Bacigalupo. Defining the Intensity of Conditioning Regimens: Working Definitions. Biol Blood Marrow Transplant 2009. 15:1628-1633. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1083879109003231>
- ²² Andrea Bacigalupo. Defining the Intensity of Conditioning Regimens: Working Definitions. Biol Blood Marrow Transplant 2009. 15:1628-1633. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1083879109003231>
- ²³ Pavlovic M, et al, Normal Stem Cells: Biology, Collection/ Harvesting, and Ex Vivo Manipulations. Bio Engineering and cáncer stem cell concept, 2015 XIII 144
- ²⁴ Aguilar Escobar D y col. Recolección de células progenitoras en niños. Rev Mex Med Tran, Vol. 3, Supl. 1, pp S71-S74 • Mayo - Agosto, 2010. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/transfusional/mt-2010/mts1011.pdf>
- ²⁵ J. J. Rifón. Transplant of hemopoietic progenitors. An. Sist. Sanit. Navar. 2006; 29 (Supl. 2): 137-152. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1137-66272006000400013
- ²⁶ Steven Neudorf, et al. Allogeneic bone marrow transplantation for children with acute myelocytic leukemia in first remission demonstrates a role for graft versus leukemia in the maintenance of disease-free survival. Blood, 15 may 2004. Volume 103, Number 10. Disponible en: <http://www.bloodjournal.org/content/bloodjournal/103/10/3655.full.pdf?sso-checked=true>
- ²⁷ Goulden N, Virgo P, Grimwade D: Minimal residual disease directed therapy for childhood acute myeloid leukaemia: the time is now. Br J Haematol. 2006;134(3):273-82. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2785493/pdf/nihms-160693.pdf>
- ²⁸ Rivera-Luna R et al. El niño de población abierta con cáncer en México. Consideraciones epidemiológicas. An Med (Mex) 2015; 60 (2): 91-97