



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
HOSPITAL GENERAL DR. GAUDENCIO GONZALEZ GARZA
CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA**

**TESIS DE POSTGRADO PARA OBTENER EL TITULO
PARA LA ESPECIALIDAD DE PEDIATRIA**

**SOBREVIDA LIBRE DE ENFERMEDAD EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON
DIAGNÓSTICO DE SÍNDROME DE FALLA MEDULAR Y TRANSPLANTE DE
CÉLULAS PROGENITORAS HEMATOPOYÉTICAS, EN EL PERIODO
COMPRENDIDO DE ENERO DE 1990 A JUNIO DE 2015**

PRESENTA:

**DRA. METZERI SÁNCHEZ PREZA
RESIDENTE DE PEDIATRIA DE TERCER AÑO
U.M.A.E. HOSPITAL GENERAL DR. GAUDENCIO GONZALEZ GARZA
C.M.N. LA RAZA**

ASESOR:

**DRA. INÉS MONTERO PONCE
MEDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE HEMATOLOGIA PEDIATRICA
U.M.A.E. HOSPITAL GENERAL DR. GAUDENCIO GONZALEZ GARZA
C.M.N. LA RAZA**

CIUDAD DE MÉXICO, 2018



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

INVESTIGADORES

INVESTIGADOR PRINCIPAL

DRA. INES MONTERO PONCE

**MÉDICA ADSCRITA AL SERVICIO DE HEMATOLOGÍA PEDIÁTRICA EN LA UMAE
HOSPITAL GENERAL “DR. GAUDENCIO GONZALEZ GARZA” CMN LA RAZA, IMSS.**

MATRÍCULA: 9891668

CORREO ELECTRÓNICO: imonteroponce70@gmail.com

TELÉFONO. 57245900 EXTENSIÓN 23511

INVESTIGADORES ASOCIADOS

DRA. METZERI SANCHEZ PREZA

MÉDICA RESIDENTE DE PEDIATRÍA

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

CORREO ELECTRONICO. metzi_107@hotmail.com

TELÉFONO. (981)1636642

MATRÍCULA: 97360087

ÍNDICE

Investigadores.....	2
Resumen.....	4
Marco teórico.....	5
Justificación.....	9
Planteamiento del problema.....	9
Objetivos.....	10
Hipótesis.....	11
Materiales y métodos.....	11
Criterios de selección.....	11
Tamaño de muestra.....	12
Variables del estudio.....	13
Análisis estadístico.....	15
Aspectos éticos.....	15
Recursos, financiamiento y factibilidad.....	16
Difusión.....	16
Cronograma de trabajo.....	17
Resultados.....	20
Discusión.....	26
Conclusiones.....	27
Bibliografía.....	28
Anexos.....	30

RESUMEN

SOBREVIDA LIBRE DE ENFERMEDAD EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON DIAGNÓSTICO DE SÍNDROME DE FALLA MEDULAR Y TRANSPLANTE DE CÉLULAS PROGENITORAS HEMATOPOYÉTICAS, EN EL PERIODO COMPRENDIDO DE ENERO DE 1990 A JUNIO DE 2015

Antecedentes: El síndrome de falla medular se refiere al conjunto de enfermedades hematológicas, con alteración en el número y función de las células pluripotenciales hematopoyéticas o del microambiente medular, pueden ser hereditarios o adquiridos. Representan un reto diagnóstico, debido a su baja incidencia, se debe tener una alta sospecha diagnóstica, ante un paciente pediátrico con pancitopenia. A pesar de su baja incidencia, su morbilidad y mortalidad es elevada, resultando el tratamiento costoso, principalmente por complicaciones infecciosas y hemorrágicas. Por lo anterior se han hecho esfuerzos para el tratamiento multidisciplinario, de esta enfermedad, especialmente en el tratamiento de primera elección, que es el Transplante de Células troncales hematopoyéticas, con donador familiar o alternativo (Transplante de sangre de cordón umbilical o Transplante haploidéntico).

Objetivo general: conocer el tiempo de sobrevida libre de enfermedad, con diagnóstico de síndrome de falla medular y Transplante de células troncales hematopoyéticas en el periodo comprendido de enero de 1990 a junio de 2015.

Objetivos particulares: conocer las complicaciones y causas de muerte en pacientes pediátricos con diagnóstico de Síndrome de Falla Medular (SMD) 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 Síndrome de Falla medular 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: Marzo – Agosto 2018.

MARCO TEÓRICO

SINDROMES DE FALLA MEDULAR

Falla medular comprende un grupo heterogéneo de trastornos caracterizados por una incapacidad de la médula ósea para producir uno o más de los linajes hematopoyéticos.

La hematopoyesis es una interacción ordenada de células progenitoras, factores de crecimiento, elementos estromales, reguladores celulares y humorales, por tanto la falla medular puede ocurrir en varios puntos del linaje hematopoyético.

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.

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).

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 toxicas por bombas de ATP, por lo tanto la quimioterapia puede destruir el tumor completamente, pero las células troncales dispersas, permiten la recaída.

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).

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.

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 ilíacas. 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.

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.

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.

-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.

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.

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.

Existe además, el riesgo de elevación de transaminasas secundario al uso de metrotexato, 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.

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 neutropenico, 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*.

Efectos del trasplante en la supervivencia

Desde 1980 se han implementado múltiples avances en el tratamiento del paciente trasplantado, 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%.

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)

JUSTIFICACION

El síndrome de falla medular son un conjunto de enfermedades hematológicas, con alteración en el número y función de las células pluripotenciales hematopoyéticas o del microambiente medular. A pesar de su baja incidencia, su morbilidad y mortalidad es elevada. Por lo que se han hecho esfuerzos para el tratamiento multidisciplinario, de ésta enfermedad, especialmente en el tratamiento de primera elección, que es el Trasplante de Células troncales hematopoyéticas, con donador familiar o alternativo

Así mismo, se reporta en la literatura que la mortalidad relacionada a trasplante en pacientes con diagnóstico de síndromes de Falla medular, se incrementa en pacientes que reciben trasplante de donadores no relacionados hasta en un 30% y en donador relacionado de un 10%. Por lo que se realizará un estudio retrospectivo a fin de revisar, evaluar y comparar la

experiencia de trasplante de células progenitoras hematopoyéticas en pacientes con síndrome de falla medular, tanto con trasplante de células troncales de donador familiar como trasplante de donador alternativo, (Sangre de cordón umbilical).

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Los síndromes de falla medular en pediatría son un grupo de patologías poco comunes donde el tratamiento de elección es el trasplante de células troncales hematopoyéticas, siendo el tratamiento de primera línea y definitivo. En el siguiente trabajo se plantea la revisión de la experiencia de un centro de referencia Centro Médico Nacional La Raza donde se cuenta con la mayor experiencia a nivel nacional respecto a dicho tratamiento.

Sin embargo el principal problema que se presenta en este grupo de pacientes es la falta de donador familiar relacionado por lo que se tiene que utilizar donador no relacionado como uso de sangre placentaria.

Este trabajo se basa en revisar y comparar la experiencia de trasplante de células hematopoyéticas en pacientes con falla medular tanto trasplante de células troncales de donador familiar como trasplante de sangre de cordón umbilical y evaluar la sobrevida libre de enfermedad en cada uno de ellos.

OBJETIVOS

OBJETIVO PRINCIPAL:

Conocer la sobrevida libre de enfermedad, en pacientes pediátricos con diagnóstico de síndrome de falla medular 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

1. Identificar características demográficas (edad, genero) de los pacientes pediátricos con diagnósticos de Síndrome de Falla Medular que fueron sometidos a trasplante de células troncales hematopoyéticas de 1990-2015
2. Conocer las complicaciones en pacientes pediátricos con diagnóstico de Síndrome de Falla Medular que recibieron trasplante de células troncales hematopoyéticas de 1990-2015

3. Distinguir la causa de muerte, en pacientes pediátricos con diagnóstico de Síndrome de Falla Medular que fueron trasplantados de células troncales hematopoyéticas de 1990-2015
4. Comparar la sobrevida libre de enfermedad de pacientes con síndrome de Falla medular que recibieron Transplante de Células troncales Hematopoyéticas de cordón umbilical versus células periféricas

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 de Síndrome de Falla medular 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

Diagnostico confirmado de Síndrome de Falla Medular (con base a los criterios internacionales) que hayan sido trasplantados de células troncales hematopoyéticas.

Que se encuentren en la base de datos del servicio.

CRITERIOS DE NO INCLUSION

Pacientes con edad mayor o igual a 16 años, con diferente diagnóstico a los síndromes de falla medular, 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
SINDROMES DE FALLA MEDULAR			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	nomin al	Presente Ausente
FIEBRE Y NEUTROPENIA	Se define como fiebre la presencia única de temperatura igual o mayor de 38,5 °C o mayor de 38 °C en dos o más ocasiones durante un período de 12 horas Neutropenia es el conteo absoluto de neutrófilos, incluso neutrófilos y células en banda, menor de 500/mm ³ o un conteo menor de 1.000 células/mm ³ (21)	Presencia de fiebre mayor o igual a 38.5 °C en una ocasión o mayor de 38°C en dos ocasiones corroborada por instrumentos habituales y reportada en hojas de enfermería. Acompañada de neutrófilos menor a 500 mm ³	cualitativa	nomin al	Presente Ausente
ENFERMEDAD INJERTO CONTRA HOSPEDERO	Complicación frecuente y destructiva del trasplante de células hematopoyéticas, utilizado principalmente en las enfermedades neoplásicas hematológicas	Datos clínicos o de laboratorio sugerentes de daño a órgano blanco asociado al trasplante	Cualitativa	nomin al	Presente Ausente

	Los principales órganos blanco son la piel, el hígado y el tubo digestivo, con inflamación selectiva del epitelio (16)				
EVENTOS DE INFECCION BACTERIANA	Manifestación clínica de la invasión de una bacteria patógena en un órgano o sistema del organismo. Corroborado por reportes de cultivos de laboratorio. (16)	Hemocultivo positivo a bacterias	Cuntlitativa	Ordinal	Numero de eventos
EVENTOS DE INFECCION MICOTICA	Manifestación clínica de la invasión de un hongo en un órgano o sistema del organismo. Corroborado con los cultivos de laboratorio.(16)	Exámenes de laboratorio o imagen sugerentes de proceso infeccioso de tipo micotico	cuantitativa	Ordinal	Numero de eventos
EVENTOS DE INFECCION VIRAL	Manifestación clínica de la invasión viral en un órgano o sistema del organismo. Corroborado con los reportes de carga viral en el laboratorio. (16)	Carga viral con reporte positivo	cuantitativa	Ordinal	Numero de eventos
EVENTOS DE INFECCION ASOCIADA A CATETER	Manifestación clínica de la invasión de un hongo o bacteria alojado en un catéter venoso central (16)	Cultivo de punta de catéter o hemocultivo de catéter con crecimiento positivo a hongos o bacterias.	Cuantitativa	ordinal	Numero de eventos
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	Número de muertes	cuantitativa	Ordinal	Numero de casos

	mueren en un lugar y en un período de tiempo determinados en relación con el total de la población (20)	relacionadas al trasplante o como consecuencia de alguna de sus complicaciones			
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	nomin al	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	Nomin al	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.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

Este trabajo de investigación se realizará a través de la revisión de expedientes clínicos de los pacientes, la información e identidad de pacientes será conservada bajo confidencialidad.

CONFIDENCIALIDAD

A cada paciente le será asignado un número de identificación y con éste setá capturado en una base de datos. La base de datos sólo estará a disposición de los investigadores o de las instancias legalmente autorizadas en caso de así requerirlo. Los investigadores se comprometen a mantener de manera confidencial la identidad y datos de los pacientes participantes y a hacer un buen uso de las bases de datos que resulten de la investigación omitiendo los datos como nombre y número de seguridad social de cada uno de los pacientes.

CONSENTIMIENTO INFORMADO

De acuerdo a lo estipulado en el Artículo 17.1 del reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la salud, el presente trabajo de investigación se clasifica sin riesgo, tratándose de investigación documental retrospectiva, donde no se realizará ninguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participan en el estudio.

Este protocolo de investigación cumple con las consideraciones emitidas en el Código de Núremberg, la Declaración de Helsinki, promulgada en 1964 y sus diversas modificaciones incluyendo la actualización de Fortaleza, Brasil 2013, así como las pautas internacionales para la investigación médica con seres humanos, adoptadas por la OMS y el Consejo de Organizaciones Internacionales para Investigación en Seres Humanos; en México, cumple con lo establecido por la Ley General de Salud y el IFAI, en materia de investigación para la salud y protección de datos personales.

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.

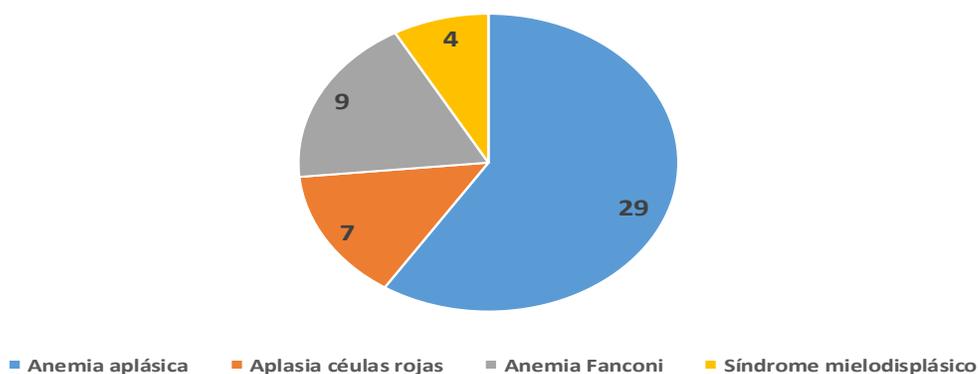
CRONOGRAMA DE TRABAJO

	MARZO	ABRIL	MAYO	JUNIO	JULIO	AGOSTO	SEPTIEMBRE	OCTUBRE	NOVIEMBRE
ELABORACION DEL PROTOCOLO									
REGISTRO EN SIRELCIS DEL PROYECTO DE INVESTIGACIÓN									
REALIZACION DEL PROYECTO									
ANALISIS DE RESULTADOS									
PRESENTACION GRAFICA									
PUBLICACION									

RESULTADOS DESCRIPTIVOS

Se estudiaron 49 pacientes sometidos a trasplante de células progenitoras hematopoyéticas de la Unidad de Trasplantes de Células Progenitoras Hematopoyéticas del Hospital General “Dr. Gaudencio González Garza” del Centro Médico Nacional “La Raza”, todos los cuales recibieron trasplante alogénico. Por tipo de enfermedad que ocasionó falla medular, la mayoría (n=29, 59.2%) tenía anemia aplásica, seguido de anemia de Fanconi (18.4%), anemia pura de la serie roja (14.3%), y de pacientes con síndrome mielodisplásico (8.1%). (Figura 1).

Fig. 1. Tipo de enfermedad de los 49 pacientes incluidos.



Las características generales de los pacientes con anemia aplásica se presentan en el Cuadro 1. Se observa que fueron un poco más mujeres que hombres, cuya edad varió de cinco hasta 16 años, siendo mayor el porcentaje de adolescentes, y con excepción de cinco pacientes, casi todos tenían enfermedad avanzada (82.7%). La fuente del trasplante en la mitad de los casos fue de sangre tanto de médula ósea como de sangre periférica. En todos los casos el donante fue algún familiar.

Cuadro 1. Características generales de 29 pacientes con **anemia aplásica** sometidos a trasplante.

Característica	n	%
Sexo		
Masculino	13	44.8
Femenino	16	55.2
Edad		
Escolar	7	24.1
Adolescente	22	75.9
Estado de la enfermedad		
Avanzada	24	82.7
Menor a 6 meses del diagnóstico	5	17.2
Fuente del injerto		
Médula ósea	13	44.8
Sangre periférica	15	51.7
Ambas	1	3.4
Donador familiar	29	100

En el Cuadro 2 se observan las características de los nueve pacientes con anemia de Fanconi. La proporción fue mayor de pacientes masculinos que femeninos; la edad el momento del trasplante tuvo una variación de tres hasta 11 años de edad, siendo la mayoría pacientes en edad escolar. Siete de los nueve pacientes todos tenían enfermedad avanzada (77.7%). Mientras que la frecuencia de la fuente del trasplante fue similar entre médula ósea, sangre periférica y sangre de cordón umbilical; pero el tipo de donante fue mitad familiar y la otra de persona no relacionada con el paciente.

Cuadro 2. Características generales de 9 pacientes con **anemia de Fanconi** sometidos a trasplante.

Característica	n	%
Sexo		
Masculino	6	66.6
Femenino	3	33.3
Edad		
Preescolar	3	33.3
Escolar	5	55.5
Adolescente	1	11.1
Estado de la enfermedad		
Multitransfundido	7	77.7
Menor a 6 meses del diagnóstico	2	22.2
Fuente del injerto		
Médula ósea	2	22.2
Sangre cordón umbilical	4	44.4
Sangre periférica	3	33.3
Donador		
Familiar	5	55.5
No relacionado	4	45.5

En cuanto a los siete pacientes con aplasia pura de la serie roja (Cuadro 3), casi no hubo diferencia entre hombres y mujeres, pero la mayoría la edad fue un tanto menor que los otros dos padecimientos, ya que la mediana de edad fue de 6 años (mínimo 3, máximo 11 años). Todos los pacientes en el momento del trasplante la enfermedad se consideró avanzada y el donante fue algún familiar. Seis de los siete la fuente del trasplante fue médula ósea, y solo un caso de sangre periférica.

Cuadro 3. Características generales de 7 pacientes con **aplasia pura serie roja** sometidos a trasplante.

Característica	n	%
Sexo		
Masculino	3	42.9
Femenino	4	57.1
Edad		
Preescolar	5	71.4
Escolar	1	14.3
Adolescente	1	14.3
Estado de la enfermedad		
Multitransfundido	7	100
Fuente del injerto		
Médula ósea	6	85.7
Sangre periférica	1	14.3
Donador familiar	7	100

Finalmente, el Cuadro 4 se describen los cuatro pacientes con síndrome mielodisplásico, siendo la mayor parte masculinos. La edad varió de 5 a 11 años. En todos recibieron trasplante de sangre de cordón a partir de un donante relacionado con el paciente.

Cuadro 4. Características generales de 4 pacientes con **síndrome mielodisplásico** sometidos a trasplante.

Característica	n	%
Sexo		
Masculino	3	75.0
Femenino	1	25.0
Edad		
Preescolar	1	25.0
Escolar	1	25.0
Adolescente	2	75.0
Fuente del injerto		
Sangre periférica	4	100
Donador familiar	4	100

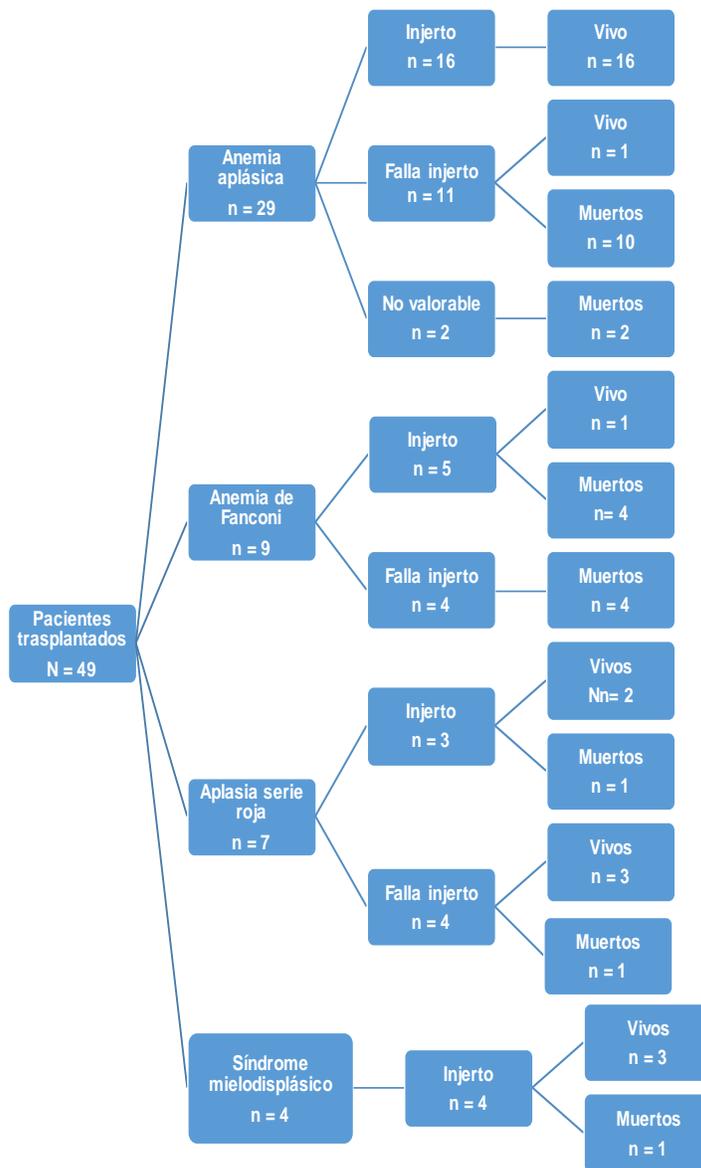
En el Cuadro 5 y Figura 2 se presenta la evolución de los pacientes, a partir del trasplante. Se observa que en cuanto a lograr injerto, los pacientes con síndrome mielodisplásico fue en todos los casos, mientras que en el resto fue alrededor del 50%. La EICH solo se presentó en menos del 20%, pero en estos últimos pacientes fue del 75%.

En cuanto a la supervivencia, fue de 59.2% de manera global en los 49 pacientes, pero fue menor en los pacientes con anemia aplásica y anemia de Fanconi (aproximadamente del 50%). Siendo la mejor en los de síndrome mielodisplásico.

Cuadro 5. Pronóstico de los 49 pacientes trasplantados de acuerdo con su enfermedad e base

Enfermedad	n	Injerto	Enf. injerto contra huésped	Mortalidad
		n (%)	n (%)	n (%)
Anemia aplásica	9	16 (55.2)	2 (7)	12 (41.4)
Anemia de Fanconi	9	5 (55.5)	2 (22.2)	5 (55.5)
Aplasia de serie roja	7	3 (42.9)	0	2 (28.6)
Síndrome mieolodiplásico	4	4 (100)	3 (75.0)	1 (25.0)
Total		28 (57.1)	7 (14.3)	20 (40.8)

Figura 2. Evolución de los pacientes trasplantados, de acuerdo con la enfermedad de base



DISCUSIÓN

El trasplante células progenitoras hematopoyéticas (TCPH) es una modalidad muy eficaz en el tratamiento de un creciente número de enfermedades de elevada mortalidad, no siendo su excepción en los Síndromes de Falla Medular.

El pronóstico en pacientes sometidos a TCPH ha mejorado gradualmente en los últimos años debido a la suma de varios factores que incluyen: la mejor selección de pacientes, la introducción de regímenes de intensidad reducida, el mejor control de calidad en bancos de sangre, la introducción de factores de crecimiento hematopoyéticos, el uso de nuevos agentes antimicrobianos, antimicóticos, antivirales, así como el desarrollo de estrategias para optimizar su uso.

Desafortunadamente, a pesar de ello, el trasplante hematopoyético está relacionado a un amplio número de serias complicaciones, en las que se incluye procesos relacionados a la respuesta inmune inmediata, enfermedad injerto contra huésped, toxicidad resultante al régimen de acondicionamiento, infecciones debidas a neutropenia y deficiencia inmunitaria posterior al trasplante.

Fue calculada la supervivencia posterior al TCPH en paciente con síndrome de falla medular, la cual se reporta en un 59.2% de manera global en los 49 pacientes estudiados, pero fue menor en los pacientes con anemia aplásica y anemia de Fanconi (aproximadamente del 50%). Siendo la mejor en los de síndrome mielodisplásicos.

Se presenta la evolución de los pacientes, a partir del trasplante. Se observa que en cuanto a lograr injerto, los pacientes con síndrome mielodisplásico fue en todos los casos, mientras que en el resto fue alrededor del 50%. Se analizó la enfermedad injerto contra huésped la cual sólo se presentó en menos del 20% de los casos.

CONCLUSIONES

La supervivencia posterior al trasplante de células progenitoras hematopoyéticas de la Unidad de Trasplantes de Células Progenitoras Hematopoyéticas del Hospital General “Dr. Gaudencio González Garza” del Centro Médico Nacional “La Raza”, en la revisión de 25 años (enero de 1990 a junio de 2015) se documentó en el 59.2% de los casos estudiados. Todos los cuales recibieron trasplante alogénico. La falla de injerto se asoció con mayor frecuencia en los pacientes con enfermedad avanzada y que recibieron células troncales de médula ósea. Las complicaciones observadas fueron similares a las reportadas por otros grupos. La enfermedad de Injerto contra huésped tanto agudo como crónica, es una complicación muy grave, en el grupo de pacientes la frecuencia observada, tanto con la fuente de progenitores de médula ósea como de sangre periférica, no mostraron diferencia. Uno de los factores pronósticos más importantes en los pacientes con Síndromes de falla medular, es realizar el procedimiento de Trasplante Hematopoyético, antes de que el paciente presente comorbilidades como sobrecarga de hierro, alo sensibilización a componentes sanguíneos e infecciones. Estas complicaciones contribuyen a la falla de injerto, que fue una de las complicaciones más graves en el presente estudio. El procedimiento de Trasplante Hematopoyético se retrasa, generalmente por la falta de un donador compatible, por lo que se debe buscar donadores alternativos, en el grupo de pacientes estudiados, se utilizó sangre de cordón umbilical, sin embargo los resultados no fueron favorables, presentando falla de injerto, en todos los pacientes. La falla de injerto se atribuye porque fueron pacientes con enfermedad avanzada y multitransfundidos. Resultados favorables se observaron en pacientes que recibieron trasplante de progenitores hematopoyéticos de sangre periférica de donador familiar compatible. También se observó falla de injerto en pacientes que no recibieron globulina antilinfocito, y que tuvieron que recibir irradiación nodal total. En el presente estudio, se observó una sobrevida libre de enfermedad, comparable con los resultados reportados por otros grupos, siendo factores pronósticos favorables recibir un trasplante de donador familiar compatible, que se realice el procedimiento de forma temprana, fuente de progenitores de sangre periférica y que se incluya en el régimen de acondicionamiento medicamentos inmunosupresores como Globulina antilinfocito.

BIBLIOGRAFIA

- Ferdman N., Sakamoto, K. The genetic basis of bone marrow failure síndromes in children. *Molecular Genetics and metabolism*. 2005. 86, 100-109
- Leguit, R. Van den Tweel J. The pathology of bone marrow failure. *Histopatology*. 57. 655-670
- Mehta, P. Locatelli, F. Bone Marrow transplantation for inherited bone marrow failure syndromes. *Pediatric Clinic Am*. 2010. 57; 147-170
- Alter B. Inherited Bone Marrow failure syndromes. Considerations Pre and post transplant. *Blood*. 2017. 2257-2264
- Shimamura A, Alter BP. Pathophysiology and management of inherited bone marrow failure syndromes. *Blood Rev*. 2010;24(3):101-122.
- Wegman-Ostrosky T, Savage SA. The genomics of inherited bone marrow failure: from mechanism to the clinic. *Br J Haematol*. 2017;177(4):526-542
- Dietz AC, Duncan CN, Alter BP, et al. The Second Pediatric Blood and Marrow Transplant Consortium International Consensus Conference on Late Effects After Pediatric Hematopoietic Cell Transplantation: Defining the unique late effects of children undergoing hematopoietic cell transplantation for immune deficiencies, inherited marrow failure disorders, and hemoglobinopathies. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2017;23(1):24-29.
- Dietz AC, Mehta PA, Vlachos A, et al. Current knowledge and priorities for future research in late effects after hematopoietic cell transplantation for inherited bone marrow failure syndromes: consensus statement from the Second Pediatric Blood and Marrow Transplant Consortium International Conference on Late Effects After Pediatric Hematopoietic Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2017;23(5):726-735.
- Khan NE, Rosenberg PS, Alter BP. Preemptive bone marrow transplantation and event-free survival in Fanconi anemia. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2016;22(10):1888-1892.
- Anur P, Friedman DN, Sklar C, et al. Late effects in patients with Fanconi anemia following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation from alternative donors. *Bone Marrow Transplant*. 2016;51(7):938-944.

- Peffault de Latour R, Peters C, Gibson B, et al; Pediatric Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation; Severe Aplastic Anemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation Recommendations on hematopoietic stem cell transplantation for inherited bone marrow failure syndromes. *Bone Marrow Transplant.* 2015;50(9): 1168-1172.
- Calado RT, Clé DV. Treatment of inherited bone marrow failure syndromes beyond transplantation. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2017;2017:96-101.
- Alabbas F et al. Underlying undiagnosed inherited marrow failure syndromes among children with cancer. *Pediatr Blood Cancer.* 2017;64(2):302-5.
- Alter BP, Giri N, Savage SA, et al. Malignancies and survival patterns in the National Cancer Institute inherited bone marrow failure syndromes cohort study. *Br J Haematol.* 2010;150(2): 179-188.
- Tsangaris E et al. Genetic analysis of inherited bone marrow failure syndromes from one prospective, comprehensive and population-based cohort and identification of novel mutations. *J Med Genet.* 2011;48(9):618-28.
- Foglesong J. Bannon S. Inherited bone failure síndromes, focus on the hematological manifestations: a review. *European Medical Journal.* 2017;2[3]:105-112

ANEXOS



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN
Y POLITICAS DE SALUD
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO
(NIÑOS Y PERSONAS CON DISCAPACIDAD)

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN EN PROTOCOLOS DE INVESTIGACIÓN

Nombre del estudio:	Sobrevida libre de enfermedad en pacientes pediátricos con diagnóstico de síndromes de falla medular y trasplante de células progenitoras hematopoyéticas, en el período comprendido de enero de 1990 a junio de 2015
Patrocinador externo (si aplica):	No aplica
Lugar y fecha:	Ciudad de México, Agosto de 2018
Número de registro:	
Justificación y objetivo del estudio:	Se le invita a participar en este estudio de investigación, ya que su hijo (a) cuenta con una enfermedad de la sangre, para la cual fuè necesario que se realizará un Transplante de células progenitoras hematopoyéticas. El propósito de este estudio es conocer la supervivencia libre de enfermedad para obtener mayor información respecto a la respuesta en pacientes que fueron trasplantados con el diagnóstico de su hijo
Procedimientos:	En este estudio, se revisarán expedientes clínicos y estudios de laboratorio de su hijo (a)
Posibles riesgos y molestias:	En esta investigación, no existe ningún riesgo ya que los datos se obtendrán del expediente clínico y en ningún momento se le realizarán nuevos estudios de laboratorio como parte de este estudio
Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio:	Le ofrecemos la garantía de recibir respuestas a cualquier pregunta y aclaración acerca de los procedimientos, riesgos, beneficios y otros asuntos relacionados con la investigación.
Información sobre resultados y alternativas de tratamiento:	En este estudio no se evalúan alternativas de tratamiento. La información sobre resultados será confidencial.
Participación o retiro:	Si decide retirarse del estudio, no afectará el tratamiento y seguimiento de su paciente ya que su participación es voluntaria
Privacidad y confidencialidad:	CONFIDENCIALIDAD La información que se obtenga de su participación en el estudio se mantendrá en forma confidencial y su identidad no será revelada. Los resultados del estudio, pueden ser publicados con propósitos científicos sin que su identidad sea revelada. CONSENTIMIENTO He leído o me han leído esta forma de consentimiento informado, la cual describe el propósito y la naturaleza de este estudio. He tenido tiempo para revisar esta información y se me han brindado la oportunidad para hacer preguntas. He recibido respuestas que satisfacen plenamente mis preguntas. Entiendo que mi participación en este estudio es completamente voluntaria.
Beneficios al término del estudio:	Mejorar la información respecto a la respuesta en pacientes trasplantados con el diagnóstico de su hijo
En caso de dudas o aclaraciones relacionadas con el estudio podrá dirigirse a:	
Investigador Responsable:	Dra. Inés Montero Ponce jmonteroponce70@gmail.com Tel. 57245900 ext. 23511
Colaboradores:	Dra. Metzger Sánchez Preza. Metzi_107@hotmail.com Tel. (981)1636642

En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a: Comisión de Ética de Investigación de la CNIC del IMSS: Avenida Cuauhtémoc 330 4° piso Bloque "B" de la Unidad de Congresos, Colonia Doctores. México, D.F., CP 06720. Teléfono (55) 56 27 69 00 extensión 21230, Correo electrónico: comision.etica@imss.gob.mx y/o al Comité de Ética en Investigación en Salud de UMAE Hospital General Dr. Gaudencio Gonzalez Garza, CMN La Raza. Av. Jacarandas s/n, col La Raza. Delegación Azcapotzalco, CdMx. Y a la Dirección de Educación e Investigación en Salud. Tel 57245900 ext 24428

Nombre y firma de ambos padres o tutores o representante legal

Testigo 1

Nombre, dirección, relación y firma

Nombre y firma de quien obtiene el consentimiento

Testigo 2

Nombre, dirección, relación y firma