



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

HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

TESIS

**Análisis de la supervivencia de pacientes con leucemia aguda
post-trasplante de células progenitoras hematopoyéticas en el
Hospital Infantil de México Federico Gómez**

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN:

PEDIATRÍA

PRESENTA

DRA. ANDREA MICHELLE ORDÓÑEZ CUETTO

TUTOR: DR. IVAN CASTORENA VILLA



Ciudad de México, Febrero 2020



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.

DR. SARBELIO MORENO
DIRECTOR DE ENSEÑANZA



DR. IVAN CASTORENA VILLA
TUTOR ACADEMICO



DR. FELIX GAYTAN-MORALES
TUTOR ACADEMICO



DRA. MARIA FERNANDA CASTILLA PEÓN
TUTORA METODOLOGICA

PARA MIS PAPAS QUE GRACIAS A ELLOS HE PODIDO CUMPLIR MIS SUEÑOS

PARA MI GENTE QUE AMO QUE NO ME HA DEJADO RENDIRME.

ÍNDICE

RESUMEN.....	3
INTRODUCCION.....	4
ANTECEDENTES.....	5
MARCO TEORICO.....	7
DEFINICIÓN VARIABLES.....	11
RESULTADOS.....	15
DISCUSIÓN DE RESULTADOS.....	21
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.....	25
ANEXOS.....	27

Análisis de la supervivencia de pacientes con leucemia aguda post-trasplante de células progenitoras hematopoyéticas en el Hospital Infantil de México Federico Gómez

RESUMEN

INTRODUCCIÓN: El trasplante de sangre y médula ósea (TMO) o trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH) es un procedimiento que consiste en sustituir el sistema hematopoyético del paciente por uno capaz de producir células hematopoyéticas sanas. Las leucemias agudas son el tipo de cáncer más común en la niñez. En México se estima que en la edad pediátrica las leucemias consisten en un 52% del cáncer infantil.

OBJETIVOS: Determinar la supervivencia global y libre de enfermedad a los 12 y 24 meses de los pacientes con leucemia aguda que recibieron TCPH. Así mismo se explorarán factores potencialmente asociados a supervivencia en niños con TCPH.

METODOLOGÍA: Se realizó una revisión de los expedientes clínicos de todos los pacientes con diagnóstico de leucemia aguda mieloide o linfóide que hayan sido sometidos a trasplante de células hematopoyéticas desde marzo 2011 a marzo 2018 en el Hospital Infantil de México Federico Gómez. Se construyeron curvas de Kaplan Meier para la supervivencia global, por subgrupos según tipo de leucemia y estado libre de enfermedad así como un estudio multivariable para valorar factores de riesgo.

RESULTADOS: En total se realizaron 53 trasplantes en pacientes con leucemia aguda. Se contó cada evento de trasplante como un evento único aunque fuera de un mismo paciente. 5 pacientes (11%) tuvieron falla primaria al injerto. La tasa de supervivencia global fue del 28% a dos años. Fallecieron 30 pacientes (67%), se encontró una mediana de supervivencia global de 11 meses así como una mediana de supervivencia para LMA de 8.9 meses y para LLA de 12.4 meses. Se encontró la edad >10 años al momento de trasplante tiene 5 veces más probabilidad de muerte o recaída OR 5.2 [1.07-25.12] , $p=0.04$ y el número de recaídas previas al trasplante OR 4.3 [1.2-15.07], $p=0.025$

CONCLUSIONES- En la mayoría de los estudios se reporta la tasa de supervivencia basada a los 5 años del evento sin embargo en nuestra institución aún no contamos con suficiente muestra para que sea significativa. Los pacientes que sobrevivieron un año libre de enfermedad tenían un mejor pronóstico en general. En estudios relacionados a TCPH no se ha reportado que exista un rango de edad de los receptores de trasplante que esté relacionado a mayor mortalidad, por lo cual es un dato significativo en nuestro análisis que se debe profundizar para valorar si es un factor de riesgo independiente.

INTRODUCCIÓN

En los últimos años se han hecho grandes avances en el tratamiento de los pacientes pediátricos oncológicos al comprender más la patología de base y las complicaciones de la misma y las relacionadas con su tratamiento con el único propósito de mejorar su pronóstico. En México se estima que en la edad pediátrica las leucemias consisten en un 52% del cáncer infantil. El trasplante de sangre y médula ósea (TMO) o trasplante de células hematopoyéticas (TCPH) es un procedimiento que consiste en una infusión de células madre/progenitoras hematopoyéticas para sustituir el sistema hematopoyético del paciente por uno capaz de producir células hematopoyéticas sanas. Las fuentes de estas células pueden ser de médula ósea, sangre periférica o del cordón umbilical. La supresión severa de la médula previa y después del trasplante nos predispone a riesgos inmunológicos, infectológicos que es lo que hace que este procedimiento sea de alto riesgo. Los tipos de trasplante pueden dividirse en : a) **Singénico**: se refiere cuando el donador proviene de un gemelo homocigoto b) **Alogénico** 100% compatible: donador relacionado o Alogénico parcialmente compatible en un 50% también llamado **haploidentico**. C) **Autólogo**: cuando el mismo receptor es el donador.

ANTECEDENTES

En un estudio internacional, retrospectivo de cohorte realizado por Vrooman, L, et.al (1), se analizaron los pacientes reportados en el Centro de Investigación Internacional de Trasplante de medula ósea y sangre periférica (CIBMTR por sus siglas en inglés) entre los años 1987 y 2012 se estudió la sobrevida y efectos adversos a los 12 meses sin recaída de los pacientes menores de 3 años que recibieron trasplante de células hematopoyéticas alogénico. Los resultados fueron favorables con una sobrevida de más del 80%, sin embargo la primera causa de muerte es la recaída 43%, infección del 18%. También reportaron complicaciones asociadas como cataratas, alteraciones de la hormona de crecimiento y disfunción gonadal como las más importantes. Concluyen que existen muy pocos estudios mundialmente que analicen la sobrevida en los primeros años luego del trasplante. En el estudio hecho en Estocolmo (3) comparan dos protocolos realizados para trasplante de células hematopoyéticas alogénico en <18 años en los años 1992-2013. Se estudiaron 389 pacientes sin discriminar por compatibilidad de donador ni fuente del trasplante. Se dividieron los grupos por décadas; P1(1992-2002) P2 (2003-2013); entre cada grupo existían diferencias de tipo de malignidad, compatibilidad de trasplante, malignidad de la enfermedad de base y el condicionamiento previo al trasplante. En el P2 se observó una tasa de mortalidad del 12% en el primer año post trasplante en comparación P1 de 18% ($p=0.03$). A los 5 años post trasplante, se observó una tasa de mortalidad de 21% para P1 y de 14% para P2 ($p=0.03$). Concluyen algunos cambios en una mejor prevención de la enfermedad injerto contra huésped (EICH) así como un condicionamiento menos agresivo previo al trasplante.

En el 2010, el grupo Europeo de trasplante de medula ósea y sangre (EBMT) publicaron un estudio acerca de la experiencia de trasplante de células hematopoyéticas haploidentico en pacientes pediátricos con leucemia aguda linfoblástica (LLA) de alto riesgo en los años 1995-2004. En total fueron 127 pacientes en donde cambiaba el estado de la remisión de su leucemia entre ellos previo al trasplante, reportaron que los pacientes que estaban con enfermedad activa al momento de trasplante murieron todos, no se incluyeron en el estudio lo que llama la atención. Reportaron que la incidencia de recaída a los 5 años fue de 36%, la tasa de supervivencia libre de enfermedad a los 5 años fue de

27%, la tasa de supervivencia global a los 5 años fue de 29%. Se evidenció que a los pacientes con tasa de mortalidad de más de 80% eran los que no habían alcanzado remisión completa de la leucemia. La primera recomendación y conclusión más importante a la que llegaron fue de no someter a los pacientes al trasplante hasta haber conseguido la remisión completa. Recomiendan hacer distintos estudios dependiendo cuantas veces el paciente ha alcanzado remisión completa de la enfermedad ya que si el paciente presentaba una segunda o tercera remisión y era sometido a trasplante, la sobrevida reducía >10%.

MARCO TEORICO

Se han descrito a lo largo de los años muchas enfermedades tratadas con TCPH. Dentro de las enfermedades que pueden requerir el TCPH dependiendo criterios establecidos para cada enfermedad se puede emplear como primera línea o segunda línea en adelante. Algunas enfermedades que se pueden mencionar : 1) Enfermedades Hematológicas benignas como Anemia Aplásica Grave, Anemia de Fanconi, Enfermedad Beta talasemia mayor, Enfermedad de Células Falciformes, Síndrome de Diamond-Blackfan por nombrar algunos 2) Enfermedades Hematológicas Malignas como Leucemia Linfoblástica aguda (LLA), Leucemia Mieloblástica Aguda (LMA), Leucemia Granulocítica Crónica (LGC), Linfoma de Hogkin y NoHodgkin, Síndrome Mielodisplásico 3) Enfermedades Inmunológicas como Inmunodeficiencia severa , Síndrome de Wiskott Aldrich 4) Tumores Sólidos como Neuroblastoma y Sarcoma de Ewing.

Las leucemias agudas son el tipo de cáncer más común en la niñez. La leucemia Linfoblástica aguda (LLA) es 5 veces más común que la leucemia mieloide aguda (LMA). Las tasas de supervivencia a nivel mundial han mejorado desde 1980, estimando una tasa de supervivencia de >85% a los 5 años. El tratamiento de las leucemias agudas involucra principalmente un esquema de quimioterapia que se divide en fase de Inducción, consolidación y mantenimiento, así mismo incluye terapia dirigida al Sistema Nervioso Central (SNC). Las leucemias se dividen en riesgos basándose en varios factores como: cuenta leucocitaria inicial, género, edad, citogenética, subtipo inmunológico, morfología basado en la clasificación dada por la French-American-British (FAB), masa mediastinal, nivel de hemoglobina, cuenta plaquetaria, respuesta a la inducción, estado de infiltración a nivel del SNC. En el Hospital Infantil de México se utilizan ciertos indicadores clínicos y paraclínicos para clasificar riesgo de la enfermedad (*Anexo 1*). Usualmente el TCPH no se considera hasta después de una recaída de la enfermedad o inclusive más de una remisión para algunos grupos de riesgo. Para los pacientes con muy alto riesgo se ha descrito el TCPH para los pacientes en primera remisión, sin embargo el número de pacientes es reducido. La mayoría de los estudios reportados en la actualidad toman en cuenta la cantidad de recaídas que ha tenido el paciente, el momento de las recaídas si son tempranas o tardías, así como la cantidad de veces que ha entrado en remisión de la enfermedad. Existen factores de riesgo genético para la evolución del TCPH como el cromosoma filadelfia (translocación 9:22), monosomías e hiperdiploidias que creen que

pueden llegar a delimitar también el porcentaje de supervivencia post TCPH sin embargo no se tomaran en cuenta para este estudio.

Los pacientes con Leucemia Aguda Mieloide (LMA) representan alrededor del 15% de las leucemias en la infancia. La estadificación del riesgo en este tipo de Leucemia se ha basado en citogenética y en características moleculares (ANEXO 2). Ha mejorado en las últimas décadas la tasa de supervivencia hasta un 65% ya que se ha sometido usualmente a protocolos de estudio. En 1980 fue la primera vez que St. Jude reportó un estudio de pacientes con LMA en primera remisión que fueron sometidos a TCPH dando un menor riesgo de recaída comparándolo con quimioterapia sola aunque al final los resultados no fueron estadísticamente significativos. Desde ahí se han continuado haciendo múltiples estudios para poder comparar los tratamientos y decidir que es lo mejor para este tipo de leucemia y mejorar sus tasas de supervivencia. Las conclusiones que se han llegado en la mayoría de los meta-análisis es que se debe realizar TCPH para los pacientes con LMA en primera remisión que tienen factores de riesgo medio y alto.

La historia de TCPH en México usualmente la describen en 2 etapas. La primera se describe en 1980 en el Instituto Nacional de Nutrición donde se obtuvieron resultados muy pobres por lo que el procedimiento se volvió prácticamente anecdótico hasta 1995 cuando médicos entrenados específicamente en esta área llegaron; así como los conocimientos en esta área evolucionaron a nivel internacional. El primer TCPH en el Hospital Infantil de México Federico Gómez (HIMFG) fue realizado en octubre de 1989 siendo el resultado poco favorable, la práctica se retoma 10 años después. Desde 1998 se han realizado más de 50 trasplantes en la unidad de TCPH. Ha variado la supervivencia libre de enfermedad oscilando entre 50-80% a los 18 meses.

Conforme aumenta el número de sobrevivientes post trasplantados, aumenta la importancia de entender las complicaciones enfrentadas por dichos sobrevivientes para mejorar su cuidado. Una de las complicaciones más importantes luego de TCPH es la Enfermedad Injerto Contra Hospedero (EICH) y de las que más afectan la mortalidad y morbilidad de este procedimiento. Se ha asociado al tipo de trasplante alogénico. Esta enfermedad puede ser aguda o crónica; comprende de una enfermedad multisistémica que ocurre cuando las células inmunológicas trasplantadas del donador no completamente compatible reconoce las células del receptor como ajenas e inicia una reacción inmune hacia ellas. Clásicamente se presenta en el periodo temprano post-trasplantado. Los órganos más afectados son la piel, el tracto gastrointestinal y el hígado. Existen grados para determinar la severidad y pronóstico. En este estudio únicamente se

mencionara si el paciente presentó o no esta enfermedad en el periodo post trasplantado, aunque no es el objetivo principal del estudio, se debe mencionar la existencia de la enfermedad al analizar la sobrevida dado que es de las complicaciones principales que llevan a la muerte en estos pacientes.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

A nivel internacional el TCPH alogénico ofrece una posibilidad de mejorar la supervivencia en los pacientes que padecen leucemias agudas cuando estas tienen factores de alto riesgo o recaída ya que en estos casos la expectativa de supervivencia es menor del 20%.

La supervivencia del TCPH también depende del momento y tipo número de remisión en que se encuentra el paciente así como también el tipo de TCPH (Donador compatible relacionado, donador compatible no relacionado, Haploidéntico) y de la Fuente de células Hematopoyéticas (sangre de cordón umbilical, sangre periférica o médula ósea), actualmente se está aplicando un mayor énfasis en el soporte post TCPH y los rangos de supervivencia de acuerdo a estas variables del TCPH van de 35 a 65% según los reportes.

En el 2014 el Grupo Latinoamericano de Trasplante de Médula Ósea (LABMT) realizó encuestas para ver cuánto hay de entrenamiento y de práctica en Latinoamérica buscando mejorar las condiciones en donde se realiza este procedimiento. Los datos disponibles en Latinoamérica son parciales y sesgados, no se sabe con certeza el número de trasplante y todos los grupos que lo realizan. No se cuenta con datos reportados sobre la supervivencia de los pacientes con leucemias agudas receptores de células hematopoyéticas en el Hospital Infantil de México Federico Gómez.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

- ¿Cuál es la supervivencia de los pacientes con leucemias agudas a los 12 y 24 meses de haber recibido trasplante de células hematopoyéticas en los últimos 7 años (2011 al 2018) en el Hospital Infantil de México Federico Gómez?

JUSTIFICACIÓN

- Exponer el primer reporte acerca de la experiencia que se ha tenido acerca del trasplante en pacientes con leucemias agudas en esta Institución en 7 años, Marzo 2011 a Marzo 2018

- El analizar la evolución de estos pacientes, nos ayudará a identificar áreas de mejora en los cuidados de pacientes post trasplantados

OBJETIVO PRINCIPAL

- Describir la supervivencia global a los 12 y 24 meses de los pacientes con leucemia aguda que recibieron TCPH
- Describir la supervivencia libre de enfermedad a los 12 y 24 meses de los pacientes que recibieron TCPH

OBJETIVOS SECUNDARIOS

- Explorar la tasa de sobrevida en diferentes subgrupos de leucemia mieloide y linfoblástica
- Explorar la tasa de supervivencia en pacientes que recibieron un TCPH en primera remisión, segunda y tercera remisión.
- Explorar cuales son las complicaciones más prevalentes que llevan a la defunción del paciente post TCPH.
- Explorar factores potencialmente asociados a sobrevida en sujetos con TCPH

METODOLOGÍA

Se procederá a realizar una revisión de los expedientes clínicos de todos los pacientes con diagnóstico de leucemia aguda mieloide o linfocítica que hayan sido sometidos a trasplante de células hematopoyéticas en los últimos 7 años (2011 al 2018).

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Pacientes con leucemia aguda sometidos a trasplante de células progenitoras Hematopoyéticas en el periodo de Marzo 2011- Marzo 2018

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Pacientes con tumores sólidos u otras patologías no malignas sometidos a TCPH

DEFINICIÓN DE VARIABLES

EDAD CRONOLÓGICA AL MOMENTO DE TRASPLANTE

- Definición operacional: Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta el día de la realización del trasplante.
- Tipo de Variable: Cuantitativa, continua
- Unidad de Medición: Meses, años

SEXO

- Definición operacional: Características físicas que definen como hombre o mujer
- Tipo de Variable: Cualitativa, Nominal
- Categoría: Hombre o mujer

CLASIFICACIÓN DE LA LEUCEMIA AGUDA

- Definición operacional: Clasificación de la estirpe celular del tipo de leucemia aguda que tiene el paciente.
- Tipo de Variable: Cualitativa
- Categoría: Mieloide o Linfoide

CLASIFICACIÓN DEL RIESGO DE LA LEUCEMIA

- Definición operacional: De acuerdo a criterios establecidos en el HIMFG mencionados en Anexo 1 y 2, la clasificación de riesgo que tenía la leucemia del paciente previo al trasplante
- Tipo de Variable: Cualitativa
- Categoría: Bajo, Alto, Muy Alto, Mieloide riesgo bajo, intermedio , alto

NUMERO DE RECAIDAS

- Definición operacional: Si el paciente se encuentra en recaída especificar que numero de recaída es previo al trasplante.
- Tipo de Variable: Cuantitativa discreta
- Unidad de medición: Ninguna, primera, segunda, tercera

SITIO DE LA RECAIDA

- Definición operacional: El órgano a donde la leucemia presentó su recaída
- Tipo de Variable: Cualitativa policotómica
- Categoría: ninguno, médula osea, SNC, etc

NUMERO DE REMISIÓN

- Definición operacional: Número de veces que el paciente ha sido clasificado como estar en remisión de la enfermedad de base
- Tipo de Variable: Cuantitativa discreta
- Unidad de medición: 0-10

TIPO DE TCPH

- Definición operacional: Tipo de TCPH dependiendo de la fuente de donde se extrae el injerto y del tipo de donador
- Tipo de Variable: Cualitativa
- Categoría: Haploidentico, singénico, autólogo

FUENTE DE CÉLULAS HEMATOPOYÉTICAS

- Definición operacional: método de obtención de las células para trasplante
- Tipo de Variable: Cualitativa
- Categorías: Sangre de cordón umbilical, sangre periférica , médula ósea

ENFERMEDAD DE INJERTO CONTRA HOSPEDERO AGUDA

- Definición operacional: Determinar si existió o no la enfermedad que se produce cuando la médula ósea o las células madre de un donante atacan al receptor (hospedero)
- Tipo de Variable: Cualitativa
- Categoría: Sí o No

INGRESO A TERAPIA INTENSIVA

- Definición operacional: Si se documentó ingreso a Terapia de Cuidados intensivos en algún momento después del trasplante.
- Tipo de Variable: Cualitativa
- Categoría: Si o No

INGRESOS A URGENCIAS

- Definición operacional: Número de veces que ingresa a Urgencias después de darse de alta post TCPH
- Tipo de Variable: Cuantitativa
- Unidad de medición: 0-100

EVENTOS DE SEPSIS O CHOQUE SEPTICO

- Definición operacional: Número de veces que se documentó en el expediente clínico el diagnostico de sepsis o choque séptico posterior a TCPH
- Tipo de Variable: Cuantitativa
- Unidad de medición: 0-100

VIVO A LOS 12 MESES

- Definición operacional: Si el paciente se encuentra vivo a los 12 meses después de haber recibido TCPH independiente del estado de la enfermedad de base
- Tipo de Variable: Cuantitativa
- Categoría: Si o No

VIVO A LOS 24 MESES

- Definición operacional: Si el paciente se encuentra vivo a los 24 meses después de haber recibido TCPH independiente del estado de la enfermedad de base
- Tipo de Variable: Cuantitativa
- Categoría: Si o No

TIEMPO DE SEGUIMIENTO

- Definición operacional: Días transcurridos desde el TCPH hasta la fecha de muerte o hasta la última nota en expediente en vida del paciente en caso de que no se conozca la fecha de muerte.
- Tipo de Variable: cuantitativa discreta
- Unidad: días

AUSENCIA DE ENFERMEDAD A LOS 12 MESES

- Definición operacional: Si el paciente no tiene registro de tener recaída de la enfermedad 12 meses posterior a TCPH
- Tipo de Variable: Cualitativa
- Categoría: Si o No

AUSENCIA DE ENFERMEDAD A LOS 24 MESES

- Definición operacional: Si el paciente no tiene registro de tener recaída de la enfermedad 24 meses posterior a TCPH
- Tipo de Variable: Cualitativa
- Categoría: Si o No

RECAIDA

- Definición operacional: Recaída de la enfermedad posterior al trasplante corroborado por medio de sintomatología, aspirado de medula ósea y quimerismo
- Tipo de Variable: Cualitativa
- Categoría: Si o No

TIEMPO TCPH-RECAIDA

- Definición operacional: Tiempo transcurrido desde el día de la realización del trasplante hasta el día que se evidencia recaída/ fallo de injerto
- Tipo de Variable: Cuantitativa
- Unidad de Medición: Días

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Reporte de medias o medianas y desviación estándar y rango intercuartilar para variables cuantitativas dependiendo la distribución de los datos. Analizar las Frecuencias relativas para variables cualitativas. Se construirán curvas de Kaplan para analizar la supervivencia global y libre de enfermedad en total y por subgrupos según tipo de leucemia y según estado de la enfermedad antes del trasplante

Los análisis se realizarán con el programa STATA

RESULTADOS

TABLA 1

Características de los Pacientes	n	%
Número de Pacientes	45	100
Sexo		
Femenino	21	46
Masculino	24	53
Edad al momento de trasplante		
Mediana	9.8	
0-24m	4	8
2 a- 5 años	8	18
5.1 años - 12años	14	31
> 12 años	19	42
Diagnóstico de base		
LLA (Leucemia linfoide aguda)	31	69
LMA (Leucemia Mieloide aguda)	14	31
Riesgo de Leucemia		
Habitual	5	11
Alto Riesgo **	35	78
Muy alto Riesgo	5	11
Estado de la enfermedad previo a TCPH		
Falla a primera inducción	10	22
1 Recaída	25	56
>1 recaída	10	22

** Todos los pacientes con diagnóstico de LMA se consideraron de alto riesgo

Características de los Pacientes

Se revisaron expedientes de 45 pacientes con leucemia aguda a quienes se realizó un TCPH entre marzo 2011 y marzo 2018. No fueron incluidos los pacientes que tengan de diagnóstico de base tumores sólidos, enfermedades metabólicas o hematológicas benignas, aunque hayan tenido un trasplante durante los años que se estudiaron. Durante la recolección de los datos se pudo documentar la mayoría de la información requerida por el estudio para la inclusión de los pacientes.

Algunas características de los pacientes están resumidas en la tabla 1. Se observó predominancia por el género masculino. Se encontró que 10 pacientes (22%) se encontraban en falla a su primera inducción y 35

pacientes (78%) presentaron una o más recaídas previas a la realización del trasplante, siendo importante mencionar que de los pacientes con recaídas, 29 pacientes (64%) presentaron recaídas aisladas a medula ósea (MO).

Características de los Trasplantes

En total se realizaron 53 trasplantes en pacientes con leucemia aguda. Se contó cada evento de trasplante como un evento único aunque fuera de un mismo paciente. El tiempo transcurrido entre el diagnóstico de base y la realización de trasplante se reportó con una mediana de 21.5 meses con rango intercuartil de 12.2 meses y 39.3 meses.

Se encontraron 5 pacientes (11%) con falla primaria al injerto o recaída por lo que se realizó más de un trasplante en los años estudiados: a un paciente se le realizaron 4 trasplantes (3 trasplantes haploidenticos de donador materno y 1 trasplante alogenico de donador no relacionado), a un paciente se le realizaron 3 trasplantes (1 paciente haploidentico de donador materno y 2 trasplantes alogénicos de hermano no gemelo), a 2 pacientes se le realizaron 2 trasplantes (2 trasplantes haploidenticos de donador materno), a un paciente se le realizaron 2 trasplantes (1 trasplante alogenico de cordón umbilical de donador no relacionado y un trasplante haploidentico de donador materno).

El promedio de días de hospitalización post trasplante fue de 44 días, mediana de 31 días (18 días- 141 días). Durante los años estudiados se tomó en cuenta si estos pacientes requirieron ingreso a la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos (UTIP) en alguna ocasión luego de haber recibido el trasplante. Dieciséis pacientes (35%) tuvieron un único ingreso a UTIP. Se reportaron 2 pacientes (4%) de los que tuvieron 2 ingresos a UTIP de los cuales los 2 pacientes tuvieron más de un trasplante. Hubo un paciente que recibió dos trasplantes que tuvo 6 ingresos a UTIP durante los años de estudio. Para

TABLA 2

Características de TCPH	n	%
No de Trasplantes*	53	100
Tipo de TMO		
Haploidéntico	25	47
Alogénico	27	51
Singénico	1	2
Donador		
Madre/padre	26	49
Hermano/a no gemelo	20	38
No relacionado	6	11
Gemelo monocigótico	1	2
Enfermedad de Injerto contra Huésped		
No	20	38
Sí	33	62

**El número de trasplantes es mayor al número de pacientes ya que al haber pacientes que recibieron más de un trasplante se*

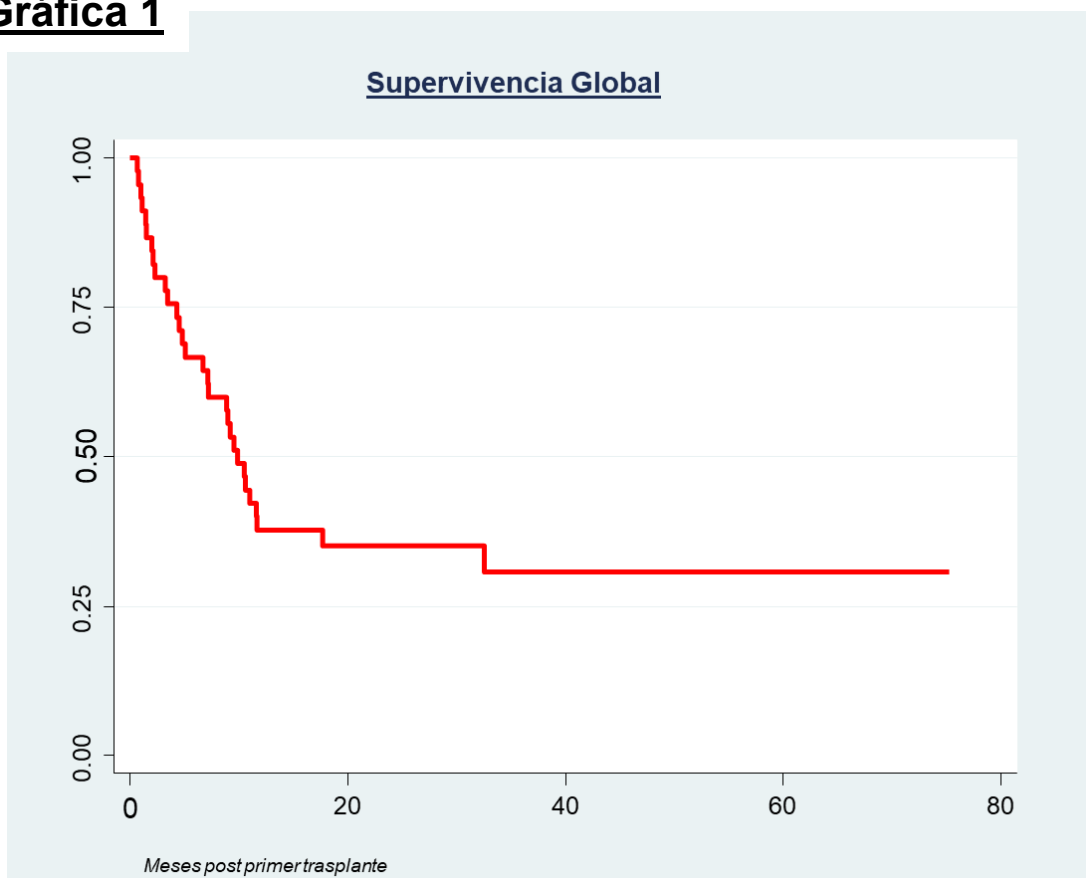
toma como un evento único cada trasplante.

fines de este estudio, no se documentó la razón del ingreso a UTIP siendo un factor de riesgo importante para explorar.

Supervivencia y Recaída

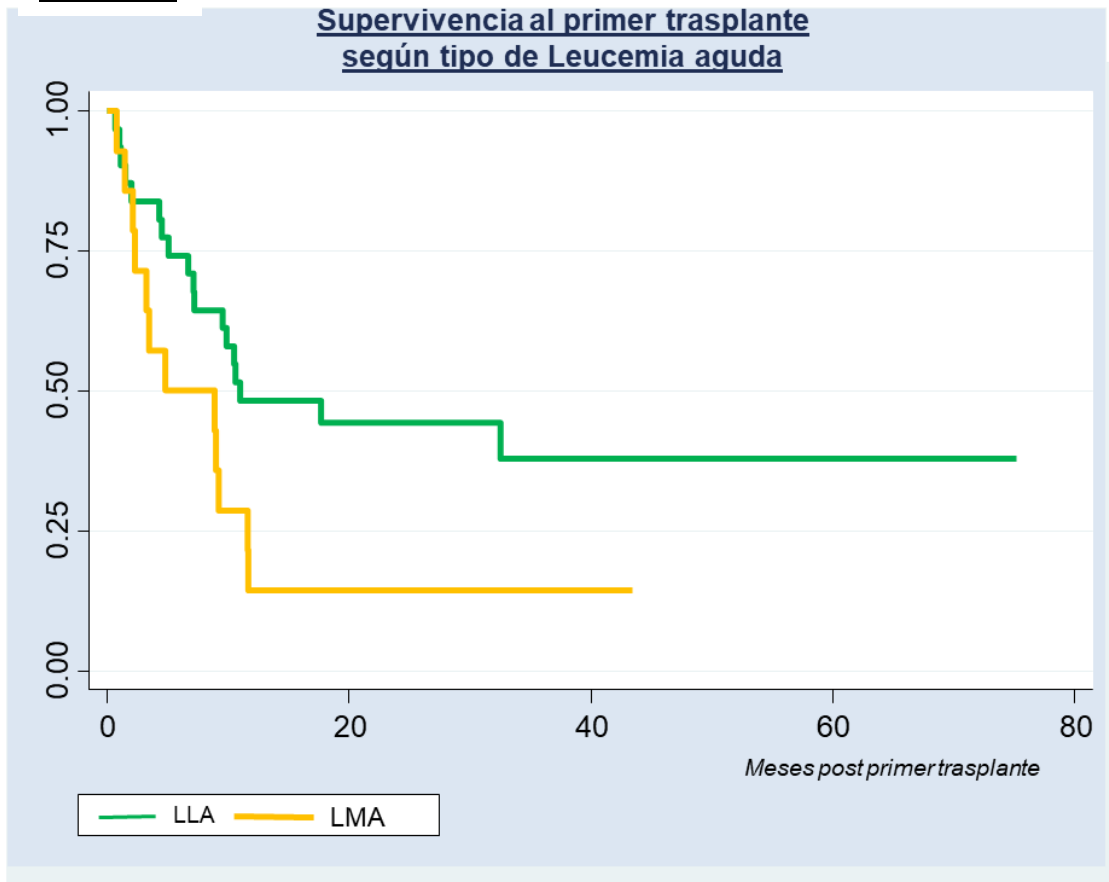
De los 45 pacientes estudiados, fallecieron 30 pacientes (67%). Los pacientes que requirieron más de un trasplante fallecieron 4 pacientes (80%). Se documentaron 9 pacientes con recaída post trasplante de los cuales el 100% falleció. El tiempo transcurrido entre la realización del trasplante y la documentación de la recaída de la enfermedad tuvo una media de 6.6 meses, mediana de 3.17 rango intercuartilar (4.5- no datos para 75%) siendo el 60% que recayeron antes de los 6 meses post-TCPH.

Gráfica 1



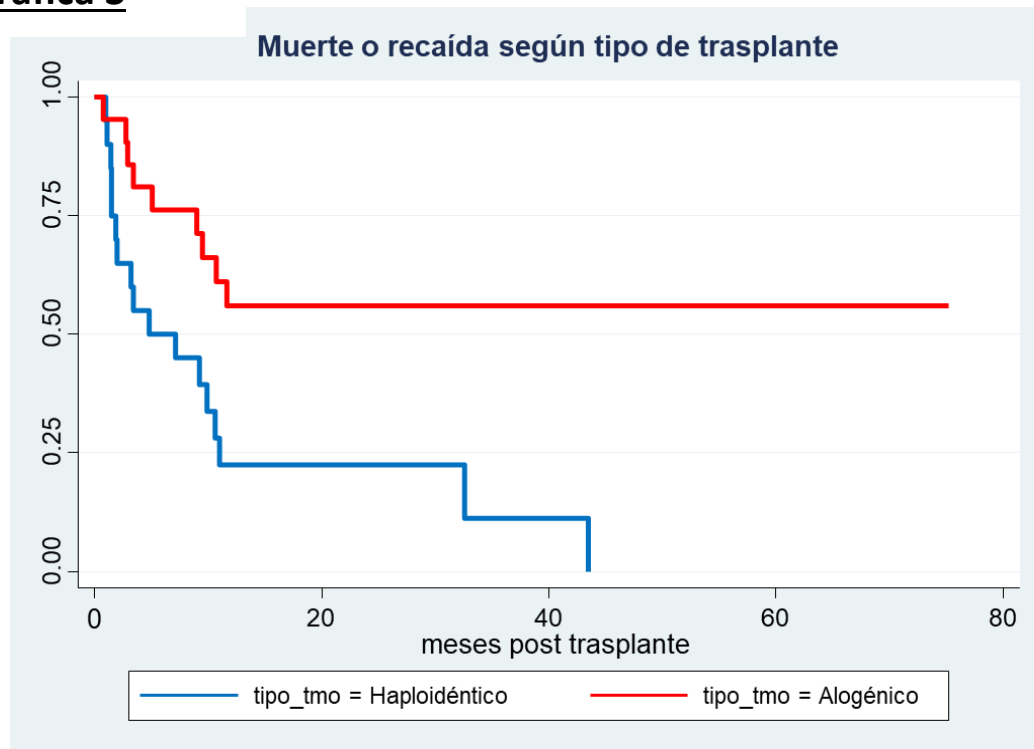
La supervivencia global al primer trasplante tomando en cuenta el fin de la supervivencia la muerte o la falla primaria al trasplante tuvo una mediana de 11 meses (gráfica 1). Cabe mencionar que 3 pacientes aún no cumplen 12 o 24 meses de la fecha de trasplante

Gráfica 2



Para los pacientes con LMA tuvieron una mediana de supervivencia de 8.9 meses vs 12.4 meses para los pacientes con LLA, en promedio los pacientes con LLA sobrevivieron 3.5 meses más. (Gráfica 2). Según el tipo de trasplante, que en nuestra población únicamente un paciente tuvo un trasplante singénico se observó una mejor supervivencia con el tipo de trasplante alogénico independiente si el donador era relacionado. (Gráfica 3).

Gráfica 3



Se comparó la supervivencia global vs la supervivencia libre de enfermedad a los 6, 12 y 24 meses post- TCPH. Para los pacientes que recibieron más de un trasplante se tomó en cuenta el último evento y si se encontraba vivo. (Tabla 3) Hay 3 pacientes que aún no cumplen el tiempo estudiado post- TCPH por lo que se agregó la medición de 6 meses como una medida de tiempo para los pacientes.

Tabla 3

POST-TCPH	6 MESES	12 MESES	24 MESES
SUPERVIVENCIA GLOBAL	31 (68%)	18 (40%)	13 (28%)
SUPERVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD	28 (62%)	18 (40%)	13 (28%)

DISCUSIÓN DE RESULTADOS

El Trasplante de células progenitoras hematopoyéticas es un procedimiento que utiliza células alogénicas o autólogas para reconstituir el sistema hematopoyético, en el caso de las leucemias, esta restitución conlleva a un efecto nuevo que se denomina actividad injerto contra leucemia, con el objetivo de eliminar biológicamente a través de la actividad de los linfocitos T y NK del donador los blastos de la leucemia residuales del receptor.

Debido a que se tiene que utilizar una terapia mieloablativa intensa con quimioterapia y radioterapia previa al trasplante, la susceptibilidad para desarrollar complicaciones infecciosas e inmunológicas es elevada, por lo que este procedimiento, se recomienda para padecimientos de cáncer que no tienen posibilidad de curación con una terapia estándar con quimioterapia. Para pacientes con leucemia aguda linfoblástica, de acuerdo a la literatura (13), dentro de las indicaciones para TCPH, se incluyen pacientes que presentaron un evento de recaída o leucemias con criterio de alto riesgo de recaída en primera remisión.

De acuerdo a diversos estudios internacionales, el beneficio de realizar un trasplante en pacientes con recaída a médula ósea y en segunda remisión completa, ha demostrado ser superior en comparación de los pacientes que solo reciben quimioterapia. El 78% de los pacientes en el estudio se encontraban en su primera recaída. Se ha demostrado recaídas aisladas a medula ósea tienen un peor pronóstico que cuando existe una recaída combinada con sitios extramedulares. La mejor explicación para esto es que la recaída extramedular se puede originar de células que sobrevivieron la terapia de primera línea que fueron menos expuestas o que sea otra línea celular, por otra parte cuando es aislada a MO significa que las células cancerígenas están proviniendo del sitio de origen de la enfermedad y probablemente sean quimiorresistentes. Vale la pena mencionar que el 64% de los pacientes estudiados presentaban una o más recaídas aisladas a MO por lo que equivale a un peor pronóstico.

El riesgo de recaída postrasplante es de 20-60% para los pacientes con LLA [13]. Según nuestros resultados el 26% de los pacientes con LLA sufrieron una recaída después de TCPH. En varios protocolos previos [1,14] se ha mencionado que la recaída postrasplante es de las principales causas de muerte.

La enfermedad injerto contra hospedero (EICH) es una complicación que se puede dividir de acuerdo al tiempo de evolución (aguda, crónica) y en grados de severidad en su fase aguda I a IV y en extenso y limitado en su fase crónica, dependiendo del sitio afectado. En este estudio únicamente se tomó en cuenta de forma cualitativa la presencia de enfermedad injerto contra hospedero, ya que por falta de información en los expedientes no se pudo hacer la clasificación específica por órgano afectado ni por gravedad de todos los casos por lo cual solo se tomó como una variable cualitativa. Más de la mitad de los pacientes presentaron algún grado de EICH. Se sabe que el grado de EICH está proporcionalmente relacionado a un aumento de morbilidad/mortalidad por lo que es importante hacer la clasificación y analizar en nuevo estudio en nuestros pacientes para determinar qué tipo de pronóstico pueden tener. Así mismo convendría valorar si al igual que en literatura internacional, un factor de riesgo para desarrollar EICH es la edad del donador.

En la mayoría de los estudios se reporta la tasa de supervivencia basada a los 5 años del evento sin embargo en nuestra institución aún no contamos con suficiente muestra para que sea significativa. De acuerdo al estudio multicéntrico realizado Klingebiel, Thomas, et al. (4) reportaron que para los centros pequeños con una n de aproximadamente 45 pacientes como fue el caso de nuestro, la tasa de supervivencia a los 5 años fue de 18%, por lo cual nuestros resultados son comparables con la literatura internacional.

Según Watkins,et.al (15) reportaron que la edad > de 12 años presenta un riesgo importante para desarrollar EICH crónico. En la literatura se ha reportado principalmente la comparación de la edad del donador vs la edad del receptor y las consecuencias que puede haber con tener un donador de edad avanzada, en la mayoría recomendando un donador joven. En nuestro estudio la edad del receptor del trasplante mayor a 10 años de edad estuvo asociada con una mayor mortalidad de los pacientes. Según la literatura para leucemia linfoblástica aguda, la edad >10 años es un criterio para clasificar la

leucemia cómo de alto riesgo, sin embargo, no se ha reportado en estudios relacionados a TCPH que indique que exista un rango de edad de los receptores relacionado a mayor mortalidad, por lo cual es un dato significativo el que se obtuvo en nuestro análisis.

CONCLUSIÓN

Como se mencionó en los antecedentes y discusión de resultados, el TCPH es un procedimiento indispensable para mejorar los porcentajes de supervivencia en los pacientes con leucemias agudas que fallaron al tratamiento estándar en la edad pediátrica. La mejor supervivencia está ligada a realizar un TCPH con un donador 100% compatible, (gráfica2) compatible de nuestro estudio, sin embargo, la posibilidad de que un paciente receptor disponga de un donador compatible es apenas del 20%, lo que obliga a realizar trasplantes haploidénticos

Es relevante señalar que en otras series reportadas la mortalidad está relacionada a la recaída postrasplante, sin embargo, en nuestro análisis, la recaída posterior al trasplante se encuentra en el límite inferior de lo reportado internacionalmente, por lo tanto, se tiene como objetivo explorar y atender las causas de muerte postrasplante no relacionadas a la recaída y con esto mejorar el soporte, el cual tiene gran importancia, debido a que en los países con alto desarrollo económico disponen de tecnología (fotoféresis extracorpórea) y medicamentos innovadores que mejoran la supervivencia aunque tienen un elevado costo. Si se trata de países con medianos recursos como el nuestro, no es tan simple tener a disposición esta tecnología. Actualmente en nuestra Institución se ha logrado conseguir en algunas ocasiones poder trabajar con fotoféresis extracorpórea y terapia celular con células mesenquimales estromales para mejorar las condiciones clínicas de los pacientes que padecen enfermedad injerto contra hospedero logrando disminuir la inmunosupresión sistémica con esteroide que eleva el riesgo de infecciones y la morbimortalidad de los pacientes. Sin embargo, cómo fue mencionado previamente, se necesitaría de un gran apoyo económico para poder ofrecerlo a todos los pacientes. Recomendamos realizar un estudio similar multiinstitucional para obtener una mayor muestra con otras instituciones a nivel nacional.

LIMITACIONES DEL ESTUDIO

- Expedientes incompletos
- Perdida de seguimiento de los pacientes
- Que los pacientes aún no hayan completado 12 o 24 meses post-TCPH

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Vrooman, L. M., Millard, H. R., Battiwalla, M., Flowers, M. E., & Brazauskas, R. (2017). Survival and Late Effects after Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation for Hematologic Malignancy at Less than Three Years of Age. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, 23(8), 1327-1334.
2. Gaytán-Morales, F. (2013). Trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH) en Pediatría. *Gaceta Mexicana De Oncología*, 12(3), 174-181.
3. Svenberg, P., et al. "Improved Overall Survival for Pediatric Patients Undergoing Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation – A Comparison of the Last Two Decades." *Pediatric Transplantation*, vol. 20, no. 5, 2016, pp. 597–728..
4. Klingebiel, Thomas, et al. "Results and Factors Influencing Outcome after Fully Haploidentical Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Children with Very High-Risk Acute Lymphoblastic Leukemia: Impact of Center Size: an Analysis on Behalf of the Acute Leukemia and Pediatric Disease Working Parties of the European Blood and Marrow Transplant Group." *Blood*, vol. 115, no. 17, 2010.
5. Niewerth, Denise, et al. "A review on Allogeneic Stem Cell Transplantation for Newly Diagnosed Pediatric Acute Myeloid Leukemia." *Blood*, vol. 116, no. 13, 30 Sept. 2016, pp. 2205–2214.
6. Margolin, Judith F., et al. "Acute Lymphoblastic Leukemia." *Principles and Practice of Pediatric Oncology*, 6th ed., Lippincott Williams & Wilkins, 2011, pp. 518–566.
7. Chao N., Negrin, R., "Clinical Manifestations, diagnosis, and grading of acute graft-versus-host disease" In I. Alan Rosmarin (Ed), *UpToDate*. https://ezproxy.ufm.edu:2166/contents/clinical-manifestations-diagnosis-and-grading-of-acute-graft-versus-host-disease?search=graft%20versus%20host%20disease&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1
8. Gaytán-Morales, F. Medina A., et al. "Protocolo de Trasplante de Células Progenitoras Hematopoyéticas" Departamento de Oncología, Hospital Infantil de México Federico Gómez, Marzo 2011
9. Wayne, Alan S., et al. "Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Leukemia." *Pediatric Clinics of North America*, vol. 57, no. 1, Feb. 2010, pp. 1–25.

10. Ruiz AG. Historia del trasplante de médula ósea en México. Rev Biomed 2005;vol.16 pp 207-213.
11. Dorantes, E, Medina A. “ Protocolo de tratamiento con el esquema NOPHO-AML83 modificado en pacientes pediátricos del HIMFG con leucemia mieloide aguda” Hospital Infantil de Mexico Federico Gómez, Julio 2007
12. Departamento de Oncología “Protocolo de Manejo para pacientes pediátricos con Leucemia Aguda Linfoblastica no tratados previamente” Hospital Infantil de México Federico Gomez.
13. Piu, Ching-Hon. Childhood Leukemias. 3rd ed., Cambridge University Press, 2012.
14. Locatelli F, Masetti R, Rondelli R, et al. Outcome of children with high-risk acute myeloid leukemia given autologous or allogeneic hematopoietic cell transplantation in the AIEOP AML-2002/01 study. Bone Marrow Transplant. 2015;50:181-188.
15. Watkins, B. K, et al. “Recipient and Donor Age Impact the Risk of Developing Chronic GvHD in Children after Allogeneic Hematopoietic Transplant.” Bone Marrow Transplantation, vol. 52, 19 Dec. 2016, pp. 625–626
16. Gratwohl, Alois, et al. “Risk Score for Outcome after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation.” Cancer, vol. 115, no. 20, 15 Oct. 2009, pp. 4715–4726., doi:10.1002/cncr.24531.

