



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
SECRETARÍA DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA**

**TRASPLANTE DE CÉLULAS PROGENITORAS
HEMATOPOYÉTICAS EN PACIENTES CON LEUCEMIA
MIELOIDE CRÓNICA EN PEDIATRÍA**

REPORTE DE 15 AÑOS

**TRABAJO DE INVESTIGACIÓN
QUE PRESENTA LA**

DRA. KARINA DEL CARMEN QUINTERO DELGADO

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN ONCOLOGÍA PEDIATRICA**

**DR. ALBERTO OLAYA VARGAS
TUTOR**

**DR. MARTIN PEREZ GARCÍA
CO - TUTOR**

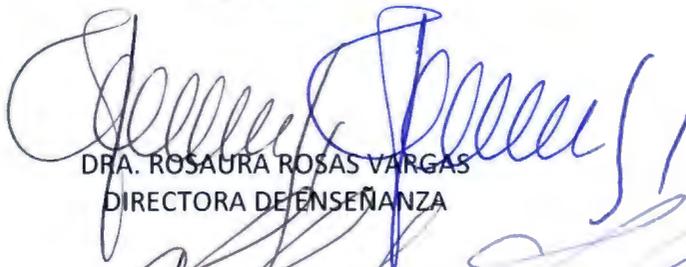


**INP
CENTRO DE INFORMACION
Y DOCUMENTACIÓN**

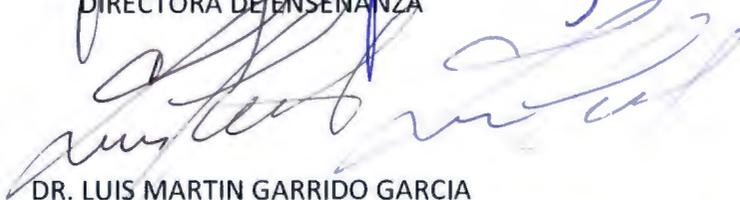
**CID
NO CIRCULA**

MÉXICO, D.F. FEBRERO 2013

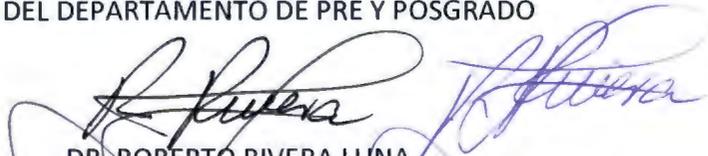
**TRASPLANTE DE CÉLULAS PROGENITORAS HEMATOPOYÉTICAS EN
PACIENTES CON LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA EN PEDIATRÍA, REPORTE DE
15 AÑOS**



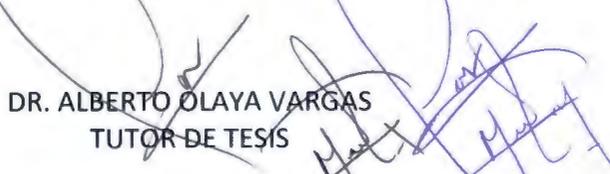
**DRA. ROSAURA ROSAS VARGAS
DIRECTORA DE ENSEÑANZA**



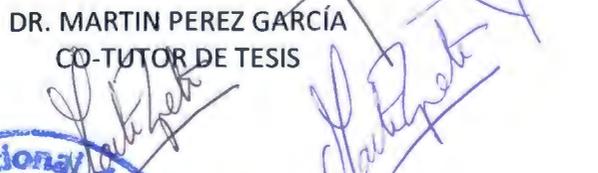
**DR. LUIS MARTIN GARRIDO GARCIA
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO**



**DR. ROBERTO RIVERA LUNA
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ONCOLOGIA PEDIATRICA**



**DR. ALBERTO OLAYA VARGAS
TUTOR DE TESIS**



**DR. MARTIN PEREZ GARCÍA
CO-TUTOR DE TESIS**



**DRA. MARTHA ZAPATA
ASESOR METODOLÓGICO**



**TRASPLANTE DE CÉLULAS PROGENITORAS HEMATOPOYÉTICAS EN
PACIENTES CON LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA EN PEDIATRÍA, REPORTE DE
15 AÑOS**

TESISTA:

Dra. Karina del Carmen Quintero Delgado
Médico Residente de Oncología Pediátrica

TUTOR

Dr. Alberto Olaya Vargas
Jefe de la Unidad de Trasplante de Células Progenitoras Hematopoyéticas. INP.

CO-TUTOR(a)

Dr. Martin Pérez García
Médico Adscrito de Oncología Médica Pediátrica. INP

COLABORADORES:

Dra. Martha Zapata
Médico Adscrito de Oncología Médica Pediátrica. INP.

Dr. Chiharu Murata
Maestro en Ciencias Médicas del Departamento de Metodología de la
Investigación. INP.

INDICE

1. Resumen	1
2. Marco Teórico.....	2
3. Justificación	6
4. Objetivos.....	7
5. Metodología	8
6. Resultados	13
7. Discusión	15
8. Conclusiones	16
9. Bibliografía	17
10. Anexo	19

I N P
CENTRO DE INFORMACION
Y DOCUMENTACIÓN

RESUMEN

INTRODUCCIÓN

La leucemia mieloide crónica (LMC) es un síndrome mieloproliferativo crónico de naturaleza clonal, originada en la célula madre, que resulta en un excesivo número de células mieloides en todos los estadios de maduración. El 95 por ciento de los enfermos de leucemia mieloide crónica (LMC) presentan una anomalía genética denominada cromosoma Filadelfia. Esta anomalía afecta a los cromosomas 9 y 22 que se rompen y cambian de posición. El gen ABL del cromosoma 9 se une al gen BCR del cromosoma 22 para formar el gen de fusión BCR-ABL. Los inhibidores de la tirocincinasa son el tratamiento de primera línea de elección, sin embargo el único tratamiento curativo es el trasplante de células progenitoras hematopoyéticas, por lo que es el tratamiento de elección en los niños en quienes desarrollan con el tiempo resistencia a los inhibidores de tirocincinasa o que no obtienen respuesta a este tratamiento.

METODOLOGÍA

Se incluyeron en el estudio todos los pacientes con diagnóstico de Leucemia Mieloide Crónica sometidos a trasplante de células progenitoras hematopoyéticas desde Enero de 1998 a Noviembre del 2012, con un total de 12 pacientes y 13 eventos. Se realizó un análisis descriptivo de edad, sexo, fase de la enfermedad, respuesta a el tratamiento, injerto mieloide buscando la media y rangos de las mismas. Se analizó la edad, sexo, periodo entre el diagnóstico y trasplante, quimerismo, acondicionamiento, dosis celular de CD34 con relación a la supervivencia, recaída y falla de injerto. Se realizó estimación de Kaplan Meier para la supervivencia Global y libre de enfermedad.

RESULTADOS

Se incluyeron un total de 12 pacientes, la edad promedio de los pacientes fue de 14 años (173 meses) con un rango de 4 o los 17 años. En cuanto al Sexo un total de 5 pacientes masculinos y 7 femeninos. El tiempo transcurrido en meses entre el momento del diagnóstico y lo realización del trasplante fue de un año en la mayoría de los casos. En un solo caso el tiempo fue de 162 meses, este fue el paciente en quien se realizó el trasplante en segunda ocasión. La dosis de CD34 fue en promedio de $5,7 \times 10^6$ /kg de peso del receptor. Cuatro de los 13 pacientes presentaron recaída posterior al trasplante (30%), pero todos las recaídas se presentaron posteriores al año y medio del trasplante, con un promedio de 40 meses y un rango de 20 o 64 meses. Tres pacientes que recayeron murieron posteriormente siendo el 23% de los pacientes con Leucemia Mieloide Crónica Trasplantados. En cuatro casos se desarrollo EICH aguda (30%), sin embargo en el 23% fue de Grado leve. De los tres pacientes que fallecieron en uno de los casos se desarrollo Hiperleucocitosis con el desarrollo de una LLA al entrar en fase blástica 20 meses posterior al trasplante, al abandonar el seguimiento, los otros dos casos desarrollaron choque séptico posterior a la recaída e inicio de nueva quimioterapia. La supervivencia global de los pacientes con Leucemia Mieloide Crónica es de un 65%, siendo significativamente mayor si se ajusta a la presencia de recaída en estos pacientes en los que disminuye a un 20%, con una $p = 0,029$.

CONCLUSIONES

Probablemente en el futuro de los medicamentos tirocincinasa se pueda reservar todavía más la opción de trasplante, sin embargo considerando lo larga expectativa de vida en los niños, no tenemos evidencia de que estos agentes solos o en combinación sostengan una cura molecular o prolongada, por lo que el trasplante de células progenitoras hematopoyéticas sigue siendo la elección en los pacientes con donadores 100% compatibles.

MARCO TEORICO

La leucemia mieloide crónica (LMC) es un síndrome mieloproliferativo crónico de naturaleza clonal, originada en la célula madre, que resulta en un excesivo número de células mieloides en todos los estadios de maduración. (1)

Fue la primera enfermedad maligna en que se demostró una anomalía genética adquirida y es en la actualidad el modelo molecular de leucemia mejor estudiado. En la LMC se expresa la translocación cromosómica t (9; 22) (q34; q11) que da lugar a la formación del cromosoma Filadelfia (Ph). A causa de esta translocación se producen 2 nuevos genes híbridos: el BCR-ABL en el cromosoma 22q- o cromosoma Ph y el gen recíproco ABL-BCR en el cromosoma derivado 9q+, el cual, aunque transcripcionalmente activo, no parece desempeñar ninguna actividad funcional en la enfermedad. (2)

La leucemia mieloide crónica ocupa el 3-5% de las leucemias de la infancia y tiene una incidencia de 1 en 100.000 habitantes, siendo menos frecuente en menores de 2 años. En los niños es caracterizada por las mismas características moleculares, citogenéticas, clínicas y morfológicas que en los niños. (3)

La causa de la LMC es desconocida. No hay evidencia de que tenga relación con fármacos o infecciones; los estudios de los efectos de las bombas atómicas y de los supervivientes del accidente nuclear de Chernobil demuestran que sólo grandes dosis de radiación pueden inducir la aparición de una LMC. Lo que sí se conoce es que aparece una traslocación genética de tipo t(9;22) que produce un reordenamiento de los genes BCR/ABL, produciendo el denominado cromosoma Filadelfia descubierta en 1960 por Newell y Hungerford. La proteína que resulta es una tirosinasa cuya alteración transforma el ATP en ADP, fosforilando un sustrato que altera la médula ósea y su funcionamiento.(4)

Tiene tres fases:

Fase crónica

Dura unos 4 a 5 años, aunque puede precederse de una fase previa asintomática, caracterizada sólo por la alteración genética.

Puede ser asintomática y detectarse en pruebas analíticas rutinarias, o presentar los siguientes síntomas:

- Síntomas de hipoxia tisular (astenia, decaimiento, palidez, pérdida de peso...) resultantes de la hiperviscosidad producida por el aumento de la masa celular total de la sangre.
 - Síntomas derivados de la esplenomegalia: pesadez postprandial, la saciedad precoz o fenómenos compresivos abdominales (típicamente en el hipocondrio izquierdo). Está en relación con las cifras leucocitarias, pero suele detectarse de forma más precoz.
 - Síntomas de hipercatabolismo celular (generalmente sólo en casos más avanzados): hiperuricemia, hiperkalemia, insuficiencia renal.
 - No suele haber adenomegalias (no existen granulocitos en los ganglios linfáticos).
-

El 80 - 85% de los pacientes son diagnosticados en esta fase.

En sangre periférica se ve leucocitosis, con menos de un 2% de blastos y en médula ósea proliferación de granulocitos, con disminución del tamaño de los precursores eritroides y megacariocíticos.

Fase acelerada

Dura unos 6 u 8 meses.

No se conocen bien los factores que promueven la transición a las siguientes fases de la enfermedad, pero los estudios citogenéticos y moleculares muestran nuevas alteraciones: la aparición de un segundo cromosoma Filadelfia, de una trisomía del cromosoma 8 o de una delección p17-.

El enfermo presenta fiebre, aumento de la anemia y sus consecuencias, dolores óseos y rápidamente progresa a la fase blástica.

En las pruebas analíticas aparece aumento de los basófilos (por aumento de blastos), hipereosinofilia, anemia y trombocitopenia. Como consecuencia, aparecen infecciones, trombosis y/o hemorragias.

Fase de transformación a leucemia aguda (crisis blástica)

Aparecen más de un >20% de blastos en médula ósea. Por alteración genética de la célula madre en estadios madurativos más precoces, la leucemia mieloide crónica da crisis clínicas similares a la leucemia aguda. El 80% de los casos evolucionan a leucemia mieloblástica aguda (LMA), y el 20% a leucemia linfoblástica aguda (LLA), con mejor pronóstico.

- La clínica es de curso tormentoso, con anemia severa, infecciones de repetición, hemorragias y trombos, alteraciones multiorgánicas por infiltración linfocítica, signos de leucostasia y de hiperviscosidad por hiperleucocitosis.
- La clínica es indistinguible de la de la leucemia aguda, y hay que hacer el diagnóstico diferencial por técnicas de biología molecular. La proteína resultante del gen híbrido presenta diferentes tamaños según la patología (190 KDa en la Leucemia Linfoblástica Aguda; 210 KDa en la crisis blástica de la Leucemia Mieloide Crónica; y 230 KDa en un tipo de síndrome mieloproliferativo crónico)

Diagnóstico

1. **Historia** **clínica:** anamnesis y exploración. Datos de leucocitosis, anemia, trombocitopenia y esplenomegalia.
2. **Pruebas analíticas:**
 - Hemograma con leucocitosis (basofilia y eosinofilia), anemia y trombocitopenia variables según la gravedad, eritroblastos y algún blasto.
 - Bioquímica con aumento de los niveles de LDH, hiperuricemia y disminución de los niveles de fosfatasa alcalina granulocítica (FAG).

1. **Biopsia de médula ósea:** hipercelular.
 2. **Citogenética:** cromosoma Filadelfia; t(9;22)(en un 95% de los casos). A partir de la fase acelerada se pueden detectar, asimismo trisomías 8 y 9.
 3. **Técnicas de biología molecular** que muestra el reordenamiento de los genes BCR/ABL.
-

Tratamiento

El 95 por ciento de los enfermos de **leucemia mieloide crónica (LMC)** presentan una anomalía genética denominada **cromosoma Filadelfia**. Esta anomalía afecta a los cromosomas 9 y 22 que se rompen y cambian de posición. El gen ABL del cromosoma 9 se une al gen BCR del cromosoma 22 para formar el gen de fusión **BCR-ABL**. (5-10)

El cromosoma 22 alterado que contiene el gen de fusión se llama **cromosoma Filadelfia**. La proteína híbrida producto de la fusión BCR-ABL tiene actividad leucemogénica, ya que su función tirosinasa se encuentra permanentemente activada.

Desde finales del año 1990, la farmacéutica **Novartis** identificó el fármaco STI-571, **Imatinib**, conocido comercialmente como **Glivec®** como un inhibidor de la tirosinasa de amplio espectro y rendimiento, demostrándose además que este fármaco inhibía la proliferación de las células hematopoyéticas que presentaban el gen **BCR-ABL**. A pesar de que ello no erradicaba las células de la LMC, limitaba de una forma importante el crecimiento de los clones tumorales y reducía el riesgo de la temida "crisis blástica". Esta pastilla naranja, que comenzó a comercializarse en 2001, permitió a pacientes con LMC dejar de lado el interferón por una terapia mucho más amable y efectiva. (10,11,12,13)

Diez años después, en la revista "**The New England Journal of Medicine**" se publican estudios que confirman el desarrollo de una nueva generación de fármacos inhibidores de **BCR-ABL**. Los nuevos fármacos **Dasatinib** y **Nilotinib** se emplean desde hace algunos años, cuando los pacientes en tratamiento con **Glivec®** han dejado de responder o han recaído; sin embargo, las nuevas evidencias se acumulan para que puedan empezar a emplearse ya de primera línea.(14)

Los estudios realizados y presentados recientemente demuestran que los nuevos fármacos **Dasatinib** y **Nilotinib**, no tardarán mucho en imponerse al **Glivec®** para tratar a los pacientes con leucemia mieloide crónica recién diagnosticada, gracias a que son más eficaces y tienen menos efectos secundarios que **Glivec®**.(15)

Aunque, apunta, habrá que esperar a disponer de resultados a más largo plazo, ya que sólo se ha realizado el seguimiento de un año y medio; frente a los casi once años que ya se tienen de experiencia con **Glivec®**.

En una de las sesiones del reciente congreso de la **Sociedad Americana de Oncología Clínica**, se presentaron ensayos clínicos en los que se demuestra que a los 12 meses, en el caso de **Nilotinib**, que se administró bien en dosis de 300 o 400 miligramos, las tasas de respuestas moleculares eran el doble que con **Imatinib (Glivec®)**, y los pacientes tardaron más tiempo en ver progresar su enfermedad. Una ventaja que se observó asimismo con dasatinib, que prácticamente duplicó la tasa de respuestas moleculares (de 28% a 46%). (15)

El trasplante de médula ósea (allogénico) es curativo. Sin embargo está limitado a aquellos pacientes jóvenes con donadores compatibles por lo que solo se realiza en el 15% de los pacientes con diagnóstico de LMC. (17)

La mayor causa de muerte posterior al trasplante se debe a causas relacionadas a trasplante, con porcentajes de mortalidad relacionada al trasplante de 7 a un 28%, por lo que se reserva a pacientes quienes tienen resistencia al tratamiento de primera línea o desarrollan mucha toxicidad a este tratamiento. (18)

En los países desarrollados el tratamiento con inhibidores de la tirocincinasa es parte del algoritmo fundamental, sin embargo en países en vías de desarrollo, el hecho de que el trasplante sea un único evento disminuye los costos que de otra manera acarrearía un tratamiento de por vida como el uso del imatinib.(13)

Las supervivencias globales van de 64 a 91%, con supervivencias libres de enfermedad de 41 a 88% con el trasplante de células progenitoras hematopoyéticas, muy similares a las logradas con el Imatinib, sin embargo a largo plazo en el 35% de los pacientes no hay respuesta con este último tratamiento por el desarrollo de resistencia al mismo. (19)

Las supervivencias libres de enfermedad se ven afectadas por el tiempo en que se realiza el trasplante con supervivencias muy bajas en la fase acelerada de un 26% y en fase blástica de 11%, por lo que se prefiere realizar el mismo en la fase crónica de la enfermedad.(20)

El porcentaje de EICH aguda es de un 51% y de EICH crónica de un 52% con afección a pulmón predominantemente. La recaída se da en un 8% de los casos, y el reporte de recaída más tardía es de 18 años posteriores al trasplante. (20)

JUSTIFICACIÓN

La Leucemia Granulocítica Crónica es una entidad rara en los pacientes pediátricos pero fatal, que a ameritado el desarrollo de nuevas drogas para su tratamiento, incluyendo los inhibidores de la tirosincinasa, los cuales son quimioterapéuticos muy costosos pero que han logrado el control de esta enfermedad que de otra manera causaría la muerte en los pacientes que la padecen al progresar a la temida fase blástica.

El Trasplante de Células Progenitoras en estos pacientes con LGC es un tratamiento curativo, que a largo plazo es más costo efectivo al permitir al paciente no utilizar quimioterapéuticos de por vida y a su vez impedir el desarrollo de la resistencia a los inhibidores de tirosincinasa, disminuyendo así el riesgo de crisis blásticas y posteriormente la muerte de estos pacientes.

En estos momentos el uso del trasplante de células progenitoras hematopoyéticas en esta entidad es controversial, ya que se considera que el someter a estos pacientes a un trasplante eleva la morbimortalidad que de otra manera no tendríamos al tratar con quimioterapéuticos específicos como los inhibidores de tirosincinasa, por lo que es necesario revisar los resultados que se han obtenido en nuestro centro para observar determinadas características en los pacientes que los hagan más aptos a recibir tratamiento con trasplante y en los que la morbimortalidad es muy baja y los beneficios son mayores.

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

1. Describir las Características clínicas, complicaciones y supervivencia libre de enfermedad y Global en los pacientes con Leucemia Mieloide Crónica (LMC) sometidos a Trasplante de Células Progenitoras Hematopoyéticas (TCPH) en el Instituto Nacional de Pediatría (INP) desde 1998 a 2012.
-

OBJETIVOS ESPECIFICOS

1. Describir las características clínicas (edad, sexo, enfermedad de base, periodo entre diagnóstico y trasplante, fase en la que se encuentra la enfermedad) de los pacientes con LMC sometidos a TCPH en el INP desde 1998 a 2012.
 2. Enumerar las complicaciones (eventos de muerte, progresión hematológica, EICH aguda y crónica) de los pacientes con LMC sometidos a TCPH en el INP desde 1998 a 2012.
 3. Señalar la Supervivencia Libre de Enfermedad y supervivencia Global de los pacientes con LMC sometidos a TCPH en el INP desde 1998 a 2012.
-

MATERIALES Y METODOS

Tipo de Estudio: Descriptivo, transversal retrospectivo

Se incluyeron todos los pacientes sometidos a Trasplante de Células Progenitoras hematopoyéticas en el Instituto Nacional de Pediatría en el periodo Enero de 1998 a noviembre del 2012.

SELECCIÓN DE PACIENTES:

POBLACIÓN OBJETIVO:

Pacientes pediátricos con diagnóstico de Leucemia Mieloide Crónica atendidos en un hospital de 3er nivel de atención en México.

POBLACIÓN ELEGIBLE

Pacientes pediátricos con diagnóstico de Leucemia Mieloide Crónica quienes requerían de un trasplante de células progenitoras hematopoyéticas tratados en el servicio de trasplante del Instituto Nacional de Pediatría en el periodo comprendido de Enero de 1998 a Noviembre del 2012.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

1. Expedientes de pacientes con Leucemia Mieloide Crónica de cualquier sexo.
2. Expedientes de pacientes que hayan acudido al servicio de trasplante del Instituto Nacional de Pediatría en el periodo comprendido de Enero de 1998 a Noviembre del 2012.
3. Expedientes de pacientes que cuenten con los siguientes datos: edad , sexo, fecha del diagnóstico, tratamiento anterior, fecha del trasplante, acondicionamiento, día de injerto mieloide, fecha de última consulta, recaída y fecha de recaída, muerte, causa y fecha de muerte.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

1. Que el expediente no se encuentre físicamente en el archivo.
2. Que el expediente no cuente con más del 80% de los datos requeridos.

Los pacientes fueron valorados por el comité de trasplante como candidatos, se solicitó en todos ellos estudios de HLA en hermanos y si no tenían donadores relacionados se envió a búsqueda de cordón y al encontrarse fuente de obtención se realizaron valoraciones pre trasplante y preparación.

Los costos del trasplante fueron solventados por el Seguro Popular de México .

Los HLA del paciente y del donador (padres) fueron obtenidos en todos los casos y se realizó secuenciación de HLA-A, B, Cw, DRB1 y DQB1 determinando con una resolución de cuatro dígitos utilizando PCR-SSP (Primer de secuenciación específica).

Se utilizó en todos los casos esquema de acondicionamiento. Se utilizó como profilaxis para EICH ciclosporina a 6mg/kg/día a partir del día -1 y en algunos casos MTX en los días +1,+3,+6 y +11. Como profilaxis para infecciones oportunistas se utilizó en todos los casos Fluconazol, Aciclovir y TMP-SMZ.

I N P
CENTRO DE INFORMACIÓN
Y DOCUMENTACIÓN

Definición de Variables:

Variable	Definición	Categoría	Unidad de medición
Edad	Tiempo transcurrido a partir del nacimiento de un individuo	Númerica Discreta	Meses
Sexo	Genero biológico del paciente	Cualitativa nominal dicotómica	Femenino /Masculino
Tratamiento Inicial	Medicamentos quimioterapéuticos instauradas luego de la confirmación del diagnóstico, que pueden ser inhibidores de tirocin cinasa, Interferón e hidroxiurea	Cualitativa nominal	Interferón Busulfan Inhibidor de Tirocincinasa: Imatinib, Dasatinib, Nilotinib Hidroxiurea
Respuesta al Tratamiento	Remisión clínica, hematológica (Biometría hemática) y molecular (tras locación 9,22) al tratamiento inicial instaurado.	Cualitativa nominal	Sí/No
Periodo entre diagnóstico y Trasplante	Tiempo en meses transcurrido entre el diagnóstico y el Trasplante.	Númerica Discreta	Meses
Dosis Celular de: CD34	Conteo de células infundido	Númerica Discreta	Número de células entre los Kg de peso del paciente
Injerto Mieloide	Primer día en que presenta por tres días consecutivos cuenta de neutrófilos mayor de 500.	Númerica Discreta	Días
Recaída	Aparición de las características clínicas de la enfermedad del diagnóstico	Cualitativa Nominal	Sí / No
Falla de Injerto	Pérdida del Quimerismo en cualquier momento posterior al trasplante	Cualitativa Nominal	Sí / No
EICH Agudo Crónico	Presencia de datos de afección a piel, hígado o Gastrointestinal posterior al trasplante.	Cualitativa Nominal	Sí / No
Muerte	Cese de la vida de una persona	Cualitativa Nominal	Sí / No
Causa de la Muerte	Causa directa del cese de la vida del paciente	Cuantitativa Nominal	Diagnóstico inscrito en el certificado de defunción / autopsia.
Supervivencia Libre de Enfermedad	Periodo transcurrido en meses desde el TCPH hasta la recaída	Númerica Discreta	Meses
Supervivencia Global	Periodo transcurrido en meses desde el TCPH hasta la última cita o muerte	Númerica Discreta	Meses

Análisis estadísticos:

Se incluirán en este Reporte de Casos, todos los casos que han sido sometidos a Trasplante de células progenitoras hematopoyéticas desde Enero de 1998 a Noviembre del 2012, los que son un total de 13 casos.

No se realizó cálculo de la muestra por tratarse de un reporte de casos y se tomaron a consideración todos los casos para el análisis.

Se recolectarán datos en hojas de recolección y se pasaran a una base de datos realizada en el programa SPSS 16.

Para las características clínicas (edad, sexo, fase de la enfermedad en que se lleva a trasplante, tratamiento anterior, respuesta al tratamiento, injerto mieloide) se evaluarán las medianas y rangos de los pacientes. Las variables de edad, sexo, periodo entre el diagnóstico y el trasplante, quimerismo, acondicionamiento, dosis celular de CD34 y enfermedad de injerto contra huésped se les realizará análisis estadístico para señalar si tienen significancia estadística en cuanto a la supervivencia, recaídas y falla de injerto. Se realizará un análisis con curvas de supervivencia para las recaídas y muertes en los pacientes.

Se realizará estadísticas descriptivas con porcentajes para las variables numéricas con distribución no normal, se evaluarán modas y medianas, rangos y desviación estándar, para evaluar el impacto de las variables independientes sobre la variable dependiente se realizará un análisis bi-variado para las variables cualitativas con χ^2 y para las numéricas con T de Student. Se realizarán curvas de supervivencia global y libre de evento con la estimación de Kaplan Meier de supervivencia Global y de supervivencia libre de enfermedad utilizando el SPSS 16.

Consideraciones Éticas.

Se trata de una revisión de casos por lo que no aplica someterlo a comité de ética, sin embargo, todos los pacientes sometidos al trasplante recibieron un proceso de educación informativa, verbal, en video y por escrito de los riesgos, beneficios y información sobre el proceso de trasplante de células progenitoras hematopoyéticas.

El presente estudio está basado sobre las guías de buenas Prácticas Clínicas y la declaración de los derechos para individuos sometidos a protocolos de investigación Clínica de Helsinki, garantizando los principios de no maleficencia, privacidad de la identidad de los participantes y respeto a sus usos y costumbres.

INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Registro:

Edad : ___ meses

Sexo: Masculino ___ Femenino ___

Fecha del diagnóstico inicial:

Tratamiento Quimioterapéutico Inicial:

Respuesta al tratamiento inicial: Sí ___ No ___

Fase de la enfermedad en la que se realizó el trasplante:

___ Crónica ___ Acelerada ___ Crisis Blástica

Acondicionamiento:

Fecha de TCPH:

Dosis Celular de CD34:

Día de Injerto Mieloide:

Estado Actual del paciente:

- Vivo sin enfermedad _____
- Vivo con enfermedad _____
- Muerto sin enfermedad _____
- Muerto con enfermedad _____

COMPLICACIONES:

- Recaída : Sí ___ No ___ Fecha de la Recaída: _____

- Falla de Injerto sin quimerismo inicial: ___ Sí ___ No

- EICH

EICH agudo: Sí ___ No ___

Órgano y Grado:

EICH crónico: Sí ___ No ___

Órgano y grado:

- Muerte: Sí ___ No ___

Fecha:

Causa de la muerte:

RESULTADOS

Se incluyeron un total de 12 pacientes con diagnóstico de Leucemia Mieloide Crónica sometidos a trasplante de células progenitoras hematopoyéticas. En uno de los casos se realizó un segundo trasplante a los 12 años posterior al primero.

La edad promedio de los pacientes fue de 14 años (173 meses) con un rango de 4 a los 17 años.

En cuanto al Sexo un total de 5 pacientes masculinos fueron sometidos a trasplante, de los cuales en uno se realizó un segundo trasplante y 7 femeninos, con ligera predominancia de este sexo.

El tratamiento inicial comprendió Busulfan con Interferon en dos de los casos, Interferon con Hidroxiurea en tres casos, Hidroxiurea con Imatinib en dos casos y con Imatinib en 5 casos. En 11 de los casos no se presentó respuesta al tratamiento sin lograr remisión clínica ni molecular de la Leucemia por lo que fueron sometidos a trasplante. En el caso número 7 si presentó respuesta al tratamiento sin embargo recayó luego de tres meses por lo que se realizó el trasplante 22 meses después con donador compatible no relacionado (unidad de Cordón Umbilical).

El tiempo transcurrido en meses entre el momento del diagnóstico y la realización del trasplante fue de un año en la mayoría de los casos. En un solo caso el tiempo fue de 162 meses, este fue el paciente en quien se realizó el trasplante en segunda ocasión. No hubo diferencia significativa entre el periodo del diagnóstico y el trasplante y la SG. (Gráfico 2)

Todos los pacientes fueron sometidos a trasplante en fase crónica de la Leucemia.

Todos Fueron acondicionados con Busulfan y Ciclofosfamida, en cuatro casos se utilizó Busulfán Intravenoso y en el resto el mismo fue proporcionado vía oral.

Dos de los 13 eventos fueron trasplantados con donador compatible no relacionado, uno de ellos falleció cuatro años posterior a el trasplante por pérdida de el mismo con recaída 5 meses antes de la muerte.

La dosis de CD34 fue en promedio de $5,7 \times 10^6/\text{kg}$ de peso del receptor, con un rango de 1,49 a $10 \times 10^6/\text{kg}$ de peso del receptor en los 11 eventos en los que se realizó con donador relacionado 100% compatible. (Tabla 1)

El día de Injerto mieloide fue en promedio de 15 días, con un rango de 10 a 25 días. (Tabla 1)

Cuatro de los 13 pacientes presentaron recaída posterior al trasplante (30%), pero todas las recaídas se presentaron posteriores al año y medio del trasplante, con un promedio de 40 meses y un rango de 20 a 64 meses.

En dos pacientes no se logró quimerismo (caso 3 y caso 6), desarrollando ambos recaída posteriormente a los 20 y 41 meses respectivamente con posterior muerte. La supervivencia Global es de un 65% en los niños que si presentaron quimerismo vs los que no presentaron con supervivencias por debajo de 50%, con una $p=0,046$ significativa. (Gráfico 3)

En uno de los pacientes (caso 2) se le realizó un segundo trasplante de donador relacionado 12 años posteriores al primer trasplante por recaída (caso 12) y este paciente se encuentra vivo al momento de cerrar este reporte. (Tabla 2)

Los otros tres pacientes que recayeron murieron posteriormente siendo el 23% de los pacientes con Leucemia Mieloide Crónica Trasplantados (caso 3,4 y 6), con un promedio de 3 meses entre la recaída y la muerte, siendo al mes, 3 meses y 5 meses donde se presentó la recaída. (Tabla 2)

En cuatro casos se desarrollo EICH aguda (30%), en tres de las cuales se presentó EICH Hepático Grado II (caso 9,10 y 13) y solo un caso presentó EICH severa (7%) a Piel en Grado IV (caso 12) que requirió manejo con esteroides intravenosos por 14 días (metilprednisolona a 2mg/kg/día) y ciclosporina con resolución del cuadro.

Un solo caso (caso 10) desarrollo EICH Crónico Pulmonar (7%) y el factor que presentó para su desarrollo fue el requerimiento de entubación endotraqueal posterior a TCPH por sepsis grave y con infección por Citomegalovirus. (Tabla 2)

De los tres pacientes que fallecieron en uno de los casos se desarrollo Hiperleucocitosis con el desarrollo de una LLA al entrar en fase blástica 20 meses posterior al trasplante, al abandonar el seguimiento (caso 3), los otros dos casos desarrollaron choque séptico posterior a la recaída e inicio de nueva quimioterapia (caso 4 y 6). (Tabla 2)

La supervivencia global de los pacientes con Leucemia Mieloide Crónica es de un 65% (Gráfico 1), siendo significativamente mayor si se ajusta a la presencia de recaída en estos pacientes en los que disminuye a un 20%, con una $p = 0,029$. (Gráfico 4)

DISCUSION

En los estudios donde se busca investigar el rol del Trasplante de Células Progenitoras Hematopoyéticas en los pacientes con Leucemia Mieloide Crónica, los niños son incluidos en las series de los adultos y representan una proporción muy pequeña en estos estudios.

Hace 10 años el EBMT evaluó a 314 niños trasplantados con LMC entre 1985 y 2001, en este estudio la SG y SLE fue de 66 y 55% respectivamente, comparable con nuestra SG obtenida de un 65%. Se observo en este estudio que había una mejor respuesta cuando estos pacientes eran trasplantados en primera remisión, lo que si era notorio es que en mas de un tercio de los pacientes estaban vivos y sin enfermedad a los tres años posteriores al trasplante. En este estudio se observo que SLE menores son observadas en niños trasplantados en mas de seis meses del diagnóstico, esto era comparable con lo ya encontrado en los adultos en donde la SLE es peor después de los 12 meses del diagnóstico. En nuestro estudio no se encontró significancia estadística en cuanto al periodo entre el diagnóstico y el trasplante. (4)

La mortalidad relacionada al trasplante fue mayor en los niños en quienes no se utilizó donador relacionado con un 35%, que en quienes se utilizó donador compatible 100% relacionado con un 20%. Nuestra mortalidad relacionada al trasplante fue de un 0%.

En un estudio realizado en Alemania se encontró una SG de 87% a 5 años en los niños en quienes se trasplantaban con un donador 100% compatible, también se observaron mejores supervivencias en aquellos que se trasplantaron a menos de 6 meses del diagnóstico (74%), entre los 10 y 12 meses (62%) y mas de 12 meses del diagnóstico (60%). La probabilidad de recaída luego de 5 años fue de 20%, comparada con el 10% en nuestro reporte. (21)

En el estudio realizado en niños en Japón se encontró una SG y SLE a 5 años de 60 y 55% respectivamente, todavía muy similares a las nuestras. Los factores considerados como no favorables fueron una dosis celular menor de 3×10^6 /kg de peso del receptor, la cual no fue estadísticamente significativa en nuestro reporte, fases avanzadas que se observo en uno de nuestros casos y falta de respuesta citogenética al momento de realizar el trasplante, lo que se observo en todos los casos de nuestra serie de casos. (22)

El porcentaje de EICH aguda es de un 51% y de EICH crónica de un 52% con afección a pulmón predominantemente. En nuestro reporte el 30% de los pacientes desarrollaron EICH, sin embargo en la mayoría (23%) el mismo fue muy leve (20).

La recaída se reporta en la literatura en un 8% de los casos, en nuestro reporte si es mayor de un 30%, con un reporte de recaída tardía de 20 a 64 meses (20)

El trasplante de células progenitoras es el tratamiento de rescate para aquellos pacientes quienes presentan resistencia al tratamiento con Imatinib, es indicado en aquellos pacientes que tienen respuesta clínica y hematológica, sin respuesta molecular. Los datos hasta ahora obtenidos indican que el TCPH es curativo en la mayoría de los pacientes con LMC, con bajo porcentajes de mortalidad relacionada al trasplante

CONCLUSIONES

Un total de 13 eventos de trasplante de células progenitoras hematopoyéticas fueron realizados en el Instituto Nacional de Pediatría entre enero del 1998 a Noviembre del 2012.

La edad promedio de estos pacientes fue de 14 años, el sexo en 5 era masculino y 7 femenino. El periodo entre el diagnóstico y el trasplante fue de 12 meses aproximadamente, sin encontrarse significancia estadística para la Supervivencia en estos pacientes.

El tratamiento inicial fue con Busulfan e Interferon en dos casos, Interferon e hidroxiurea en tres casos, hidroxiurea e Imatinib en 2 casos e imatinib en un caso. En 12 de los casos no hubo respuesta molecular por lo que se sometieron a trasplante, en el otro caso presento recaída y se sometió a trasplante en segunda remisión.

La dosis de CD34 fue de $5,7 \times 10^6/\text{kg}$ de peso, con un promedio de injerto mieloide a los 15 días.

La recaída se presentó en 4 pacientes (30%), de los cuales en dos casos no se había logrado quimerismo. La Supervivencia Global es mucho menor en los pacientes en quienes no tienen quimerismo donde es de un 20%, con una $p=0,029$. Se presentó quimerismo en el 84% de los pacientes.

La mortalidad relacionada al trasplante fue de 0%. Fallecieron 3 pacientes, sin embargo en dos de ellos no presentaron injerto, por lo que la mortalidad fue de un 23%.

La EICH aguda en su mayoría fue leve (23%), con un solo caso que desarrolló EICH grave (7%) y un caso de EICH a pulmón.

La Supervivencia Global de los pacientes sometidos a TCPH fue de 65%.

Probablemente en el futuro de los medicamentos tirosincinasa se pueda reservar todavía más la opción de trasplante, sin embargo considerando la larga expectativa de vida en los niños, no tenemos evidencia de que estos agentes solos o en combinación sostengan una cura molecular o prolongada, por lo que el trasplante de células progenitoras hematopoyéticas sigue siendo la elección en los pacientes con donadores 100% compatibles.

BIBLIOGRAFÍA

1. Grier HE, Civin CI. Myeloid Leukemias, myelodysplasia and myeloproliferative disease in children. *Hematology of Infancy and Childhood*. Saunders WB, 1998: 1300 – 1308.
2. Hall GW. Cytogenetic and molecular genetic aspects of childhood myeloproliferative disorders. *Acta Haematol* 2002; 108: 171 – 179.
3. Goldman JM, Apperly JF, Jones L. Bone marrow transplantation for patients with CML. *N Engl J Med* 1986; 314: 202 – 207.
4. Cwynarski K, Roberts IAG, Iacobelli S. Stem cell transplantation for CML in children. *Blood* 2003; 102: 1224 – 1231.
5. Oehler VG, Gooley T, Snyder DS, Johnston L, Lin A, Cummings CC et al. The effects of imatinib mesylate treatment before allogeneic transplantation for chronic myeloid leukemia. *Blood* 2007; 109: 1782–1789.
6. O'Brien SG, Guilhot F, Larson RA. Imatinib compared with interferon and low dose cytarabine for newly diagnosed chronic phase myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2003; 348: 994 – 1004.
7. Perz JB, Khorashad JS, Marin D, Apperley JF, Olavarria E. Imatinib preceding allogeneic stem cell transplantation in chronic myeloid leukemia. *Haematologica* 2006; 91: 1145–1146.
8. Deininger M, Schleuning M, Greinix H, Sayer HG, Fischer T, Martinez J et al. The effect of prior exposure to imatinib on transplant-related mortality. *Haematologica* 2006; 91: 452–459.
9. Bornhauser M, Kroger N, Schwerdtfeger R, Schafer-Eckart K, Sayer HG, Scheid C et al. Allogeneic haematopoietic cell transplantation for chronic myelogenous leukaemia in the era of imatinib: a retrospective multicentre study. *Eur J Haematol* 2006; 76: 9–17.
10. Zaucha JM, Prejzner W, Giebel S, Gooley TA, Szatkowski D, Kalwak K et al. Imatinib therapy prior to myeloablative allogeneic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2005; 36: 417–424.
11. Shimoni A, Kroger N, Zander AR, Rowe JM, Hardan I, Avigdor A et al. Imatinib mesylate (STI571) in preparation for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation and donor lymphocyte infusions in patients with Philadelphia-positive acute leukemias. *Leukemia* 2003; 17: 290–297.
12. Tiribelli M, Marin L, Calistri E, Geromin A, Damiani D, Fanin R. Imatinib mesylate (Glivec) pre-treatment does not have a negative effect on outcome of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in Philadelphia-positive leukemias. *Bone Marrow Transplant* 2004; 34: 827–828.
13. Wassmann B, Pfeifer H, Scheuring U, Klein SA, Gokbuget N, Binckebanck A et al. Therapy with imatinib mesylate (Glivec) preceding allogeneic stem cell transplantation (SCT) in relapsed or refractory Philadelphia-positive acute lymphoblastic leukemia (Ph+ALL). *Leukemia* 2002; 16: 2358–2365.
14. Kantarjian H, Giles F, Wunderle L, Bhalla K, O'Brien S, Wassmann B et al. Nilotinib in imatinib-resistant CML and Philadelphia chromosome-positive ALL. *N Engl J Med* 2006; 354: 2542–2551.

15. Talpaz M, Shah NP, Kantarjian H, Donato N, Nicoll J, Paquette R et al. Dasatinib in imatinib-resistant Philadelphia chromosome-positive leukemias. *N Engl J Med* 2006; 354: 2531–2541.
 16. Baccarani M, Cortes J, Pane F, Niederwieser D, Saglio G, Apperley J et al. Chronic myeloid leukemia: an update of concepts and management recommendations of European Leukemia Net. *J Clin Oncol* 2009; 27: 6041–6051.
 17. Saussele S, lauseker M, Gratwohl A. Allogenic hematopoietic stem cell transplantation for CML in the imatinib era: evaluation of its impact within subgroup of the randomized Grmna CML Study IV. *Blood* 2010;115;1880 – 1885.
 18. Weisdorf D, Spellman S, Haagenson M. Classification of HLA-matching for retrospective analysis of unrelated donor transplantation: revised definitions to predict survival. *Biol Blood Marrow Transplant* 2008; 14:748 – 758.
 19. Gratwohl A, Hermans J, Goldman JM. Risk assessment for patients with chronic myeloid leukemia before allogenic blood or marrow transplantation. *Lancet* 1998;352:1087 – 1092.
 20. Passweg JR, Walker I, Sococinski KA, Klein JP. Validation and extension of the EBMT Risk score for patients with CML receiving allogenic haematopoietic stem cell transplants. *Br J Haematol* 2004; 125:613 – 620.
 21. Suttrop M, Millot F. Treatment of Pediatric CML in the year 2010: use of tyrosine kinase inhibitors and stem cell transplantation. *Klin Paediatric* 2009; 351 – 357.
 22. Muramatsu H, Kojima S, Yoshimi A. Outcome of 125 childrens with CML who recived trasnplants. *Biol Blood Marrow Transplant* 2010; 16: 231 – 238.
-

I N P
CENTRO DE INFORMACION
Y DOCUMENTACIÓN

TABLA 1

**CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LOS PACIENTES CON LEUCEMIA MIELOIDE
CRÓNICA SOMETIDOS A TRASPLANTE DE CÉLULAS PROGENITORAS
HEMATOPOYÉTICAS**

INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

1998 - 2012

EDAD	14 AÑOS (4 – 17 AÑOS)
SEXO	5 MASCULINOS 7 FEMENINOS
TRATAMIENTO INICIAL	BUSULFAN/INTERFERON 2 INTERFERON / HIDROXIUREA 3 HIDROXIUREA / IMATINIB 2 IMATINIB 5
PERIODO ENTRE DIAGNOSTICO Y TRASPLANTE	<6 MESES 0 6-12 MESES 8 >12 MESES 5
ACONDICIONAMIENTO	BUSULFÁN (ORAL)/CICLOFOSFAMIDA 9 BUSULFÁN (INTRAVENOSO) / CICLOFOSFAMIDA 4
CD34	5,7 X 10 ⁶ /Kg de peso del receptor
INJERTO MIELOIDE	15 días

TABLA 2
COMPLICACIONES DE LOS PACIENTES CON LEUCEMIA MIELOIDE
CRÓNICA SOMETIDOS A TRASPLANTE DE CÉLULAS PROGENITORAS
HEMATOPOYÉTICAS

INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

1998 – 2012

CASO	FALLA DE INJERTO	RECAIDA (MESES)	MUERTE	EICH
1	NO	NO	NO	NO
2	NO	SI (64 MESES)	NO	NO
3	SI	SI (20 MESES)	SI (1 MES)	NO
4	NO	SI (35 MESES)	SI (3 MESES)	NO
5	NO	NO	NO	NO
6	SI	SI (41 MESES)	SI (5 MESES)	NO
7	NO	NO	NO	NO
8	NO	NO	NO	NO
9	NO	NO	NO	SI (HEPÁTICA GRADO II)
10	NO	NO	NO	SI (CRÓNICA PULMONAR)
11	NO	NO	NO	SI (HEPÁTICA GII)
12	NO	NO	NO	SI (PIEL GRADO IV)
13	NO	NO	NO	SI (HEPÁTICA GII)

EICH: Enfermedad Injerto contra Húesped.

GRAFICO 1

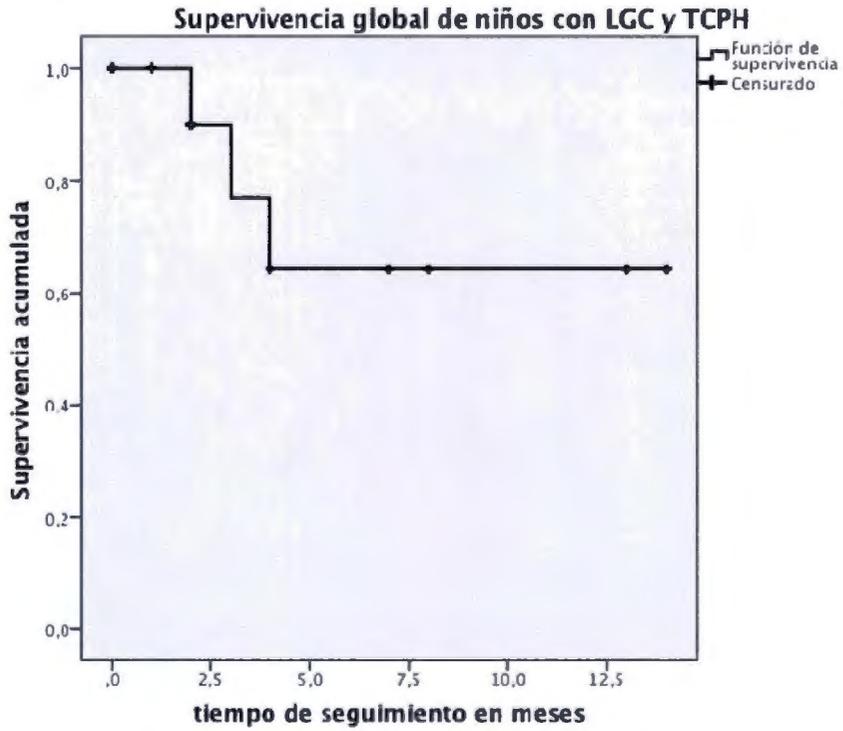
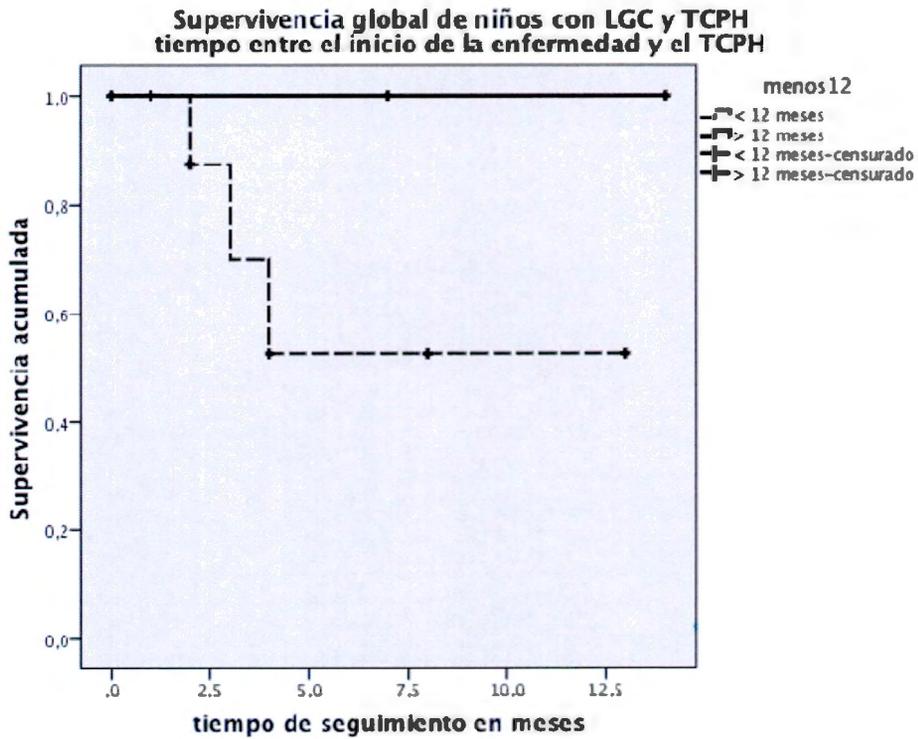


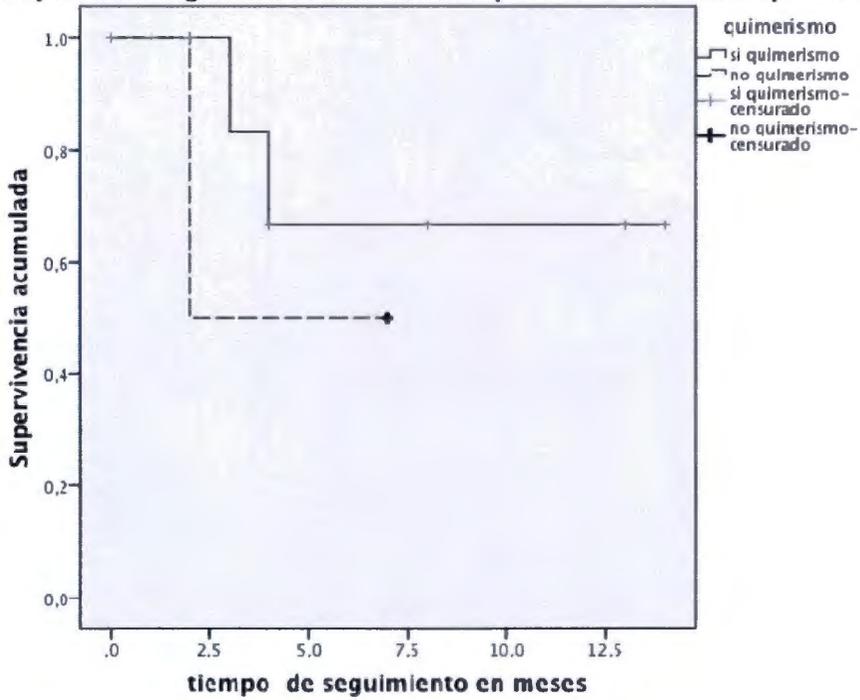
GRAFICO 2



P= 0,28

GRAFICO 3

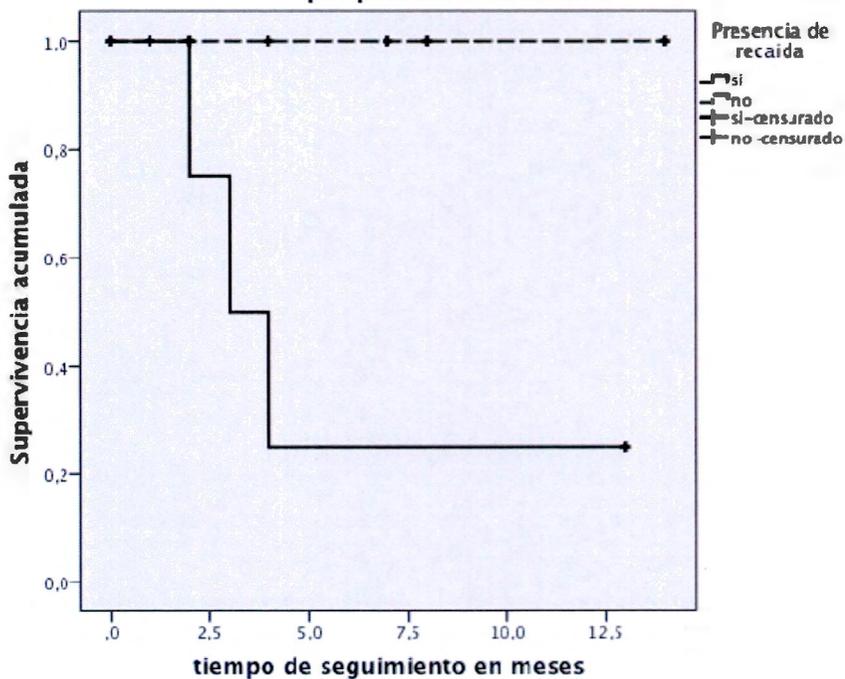
Supervivencia global de niños con LGC y TCPH de acuerdo al quimerismo



P=0,046

GRAFICO 4

Supervivencia global de niños con LGC y TCPH ajustado por presencia de recaída



P=0,029