



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO**

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

**TRASPLANTE HAPLOIDENTICO COMO OPCIÓN TERAPÉUTICA EN  
PACIENTES SIN DONADOR DISPONIBLE  
REPORTE DE UNA SERIE DE CASOS**

**TRABAJO DE INVESTIGACIÓN  
QUE PRESENTA LA**

**DRA. KARINA DEL CARMEN QUINTERO  
DELGADO**

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE  
ESPECIALISTA EN TRASPLANTE DE CELULAS  
PROGENITORAS HEMATOPOYETICAS EN PEDIATRÍA**

**DR. ALBERTO OLAYA VARGAS  
TUTOR**

**DR. MARTIN PÉREZ GARCÍA  
CO – TUTOR**



MÉXICO, D.F. FEBRERO 2013

**INP  
CENTRO DE INFORMACION  
Y DOCUMENTACIÓN**

**CID  
NO CIRCULA**

**TRASPLANTE HAPLOIDENTICO COMO OPCION TERAPEUTICA EN  
PACIENTES SIN DONADOR DISPONIBLE**

**REPORTE DE UNA SERIE DE CASOS**

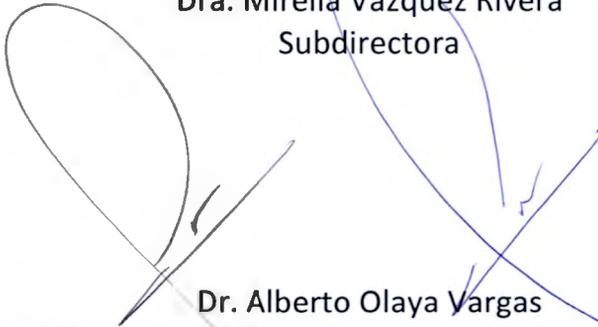
**JULIO 2009 A OCTUBRE DEL 2012**



**Dra. Rosaura Rosas Vargas**  
**Directora de Enseñanza**



**Dra. Mirella Vázquez Rivera**  
**Subdirectora**



**Dr. Alberto Olaya Vargas**  
**Profesor Titular del Curso de Alta Especialidad en Trasplante de**  
**Células Progenitoras Hematopoyéticas en Pediatría**  
**Tutor de Tesis.**

**TRASPLANTE HAPLOIDENTICO COMO OPCION TERAPEUTICA EN  
PACIENTES SIN DONADOR DISPONIBLE**

**REPORTE DE UNA SERIE DE CASOS**

**JULIO 2009 A OCTUBRE DEL 2012**

**TESISTA:**

Dra. Karina del Carmen Quintero Delgado  
Médico Residente del Curso de Alta Especialidad en Trasplante de Células Progenitoras Hematopoyéticas en Pediatría.

**TUTOR**

Dr. Alberto Olaya Vargas  
Jefe de la Unidad de Trasplante de Células Progenitoras Hematopoyéticas. INP.  
Profesor Titular del Curso de Alta Especialidad en Trasplante de Células Progenitoras Hematopoyéticas en Pediatría.

**CO-TUTOR(a)**

Dr. Martín 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.

**TITULO**

**TRASPLANTE HAPLOIDENTICO COMO OPCION TERAPEUTICA EN PACIENTES SIN DONADOR DISPONIBLE. REPORTE DE UNA SERIE DE CASOS.**

**JULIO 2009 A OCTUBRE DEL 2012.**

**ALUMNO**

KARINA DEL CARMEN QUINTERO DELGADO

**TUTOR**

ALBERTO OLAYA VARGAS (TUTOR)

MARTIN PEREZ GARCÍA (COTUTOR)

CHIHARU MURATA (ASESOR METODOLÓGICO)

MARTHA ZAPATA (ASESOR METODOLÓGICO)

## INDICE

1. Resumen .....	1
2. Marco Teórico.....	2
3. Justificación .....	5
4. Preguntas de Investigación.....	6
5. Objetivos.....	7
6. Metodología .....	8
7. Resultados .....	14
8. Discusión .....	17
9. Conclusiones .....	20
10. Bibliografía .....	22
11. Anexo .....	24

## INTRODUCCIÓN

El trasplante haploidéntico es una modalidad terapéutica tomada en cuenta en aquellos pacientes que no tiene un donador compatible a que presentaron falla a un trasplante anterior con un donador no compatible, se realiza entre uno de los progenitores más comúnmente sin embargo también se puede realizar entre hermanos ya que tiene que compartir la mitad de los genes de HLA con el enfermo. La poca disponibilidad en la población latina de Bancos de Cordones y la difícil de encontrar en esta población compatibilidades adecuadas además de las desventajas de este tipo de fuente como los altos índices de falla que se puede dar en un 20–28%, además de las bajas dosis celulares y la imposibilidad de una nueva infusión en caso de quimeras mixtas con esta fuente, hacen del trasplante haploidéntico una buena opción, debida a que con el mismo se pueden lograr mayores tasas de injerto, con las posibilidades de aumentar quimerismos con infusiones de linfocitos del donador con tasas bajas de enfermedad injerto contra huésped..

## METODOLOGÍA

Se incluyeron todos los pacientes sometidos a Trasplante Haploidéntico en el Instituto Nacional de Pediatría en el periodo de Julio del 2009 a noviembre del 2012, con un total de 20 pacientes enrolados en el protocolo Clínico de trasplante haploidéntico. Se realizó valoración para ingreso, se estudiaron los HLA del paciente y sus hermanos, de no encontrar compatibilidad se envió búsqueda de Cordón Umbilical, de no existir entraron a protocolo de TCPH Haploidéntico. El acondicionamiento fue con Fludarabina, Globulina Antitímocito, Radioterapia nodal y Melfalán. Se realizó leucoféresis de gran volumen utilizando COBE Spectra 7.0 Apheresis System. Las células mononucleares obtenidas de la sangre periférica del donador fueron procesadas inmediatamente.

## RESULTADOS

Entre Julio del 2006 a octubre del 2012, 20 pacientes (10 Hombres y 10 Mujeres) fueron ingresados en el protocolo de trasplante haploidéntico. La edad media fue de 6,6 años con un rango de 1 a 18 años. Los diagnósticos de los pacientes llevados a este protocolo fueron 9 con Leucemia Aguda Linfoblástica, 2 con Leucemia Aguda Mieloide, 1 con Anemia Aplásica y 8 con Inmunodeficiencias, de los cuales 4 tenían Inmunodeficiencia Combinada Severa, 1 Síndrome de Griscelli, 1 Déficit de Adhesión Leucocitaria, 1 Síndrome de Hiper Ig M y 1 Enfermedad Granulomatosa Crónica. Se realizó el trasplante Haploidéntico como rescate a una falla de trasplante anterior en 8 pacientes, que fueron sometidos anteriormente a trasplante de Cordón Umbilical. La Supervivencia Global (100% vs 42%,  $p=0,02$ ) y la Supervivencia Libre de Evento (60% vs 45% a 12 meses y 30% vs 15% a 40 meses,  $p=0,05$ ) mejoraron considerablemente en los pacientes que fueron sometidos a trasplante haploidéntico como rescate, demostrando que el trasplante haploidéntico es una mejor opción para pacientes que son sometidos a recate de trasplante anteriores. En tres casos se realizó trasplante de Cordón Umbilical con Haploidéntico, en los cuales en dos casos injertaron uno de ellos murió con recaída de la Leucemia Linfoblástica Aguda y el otro se encuentra vivo en remisión de su inmunodeficiencia y en el tercer caso no se logra injerto este paciente tenía con diagnóstico de Síndrome de Hiper IgM y se realizó el trasplante con donador paterno. La madre fue la donadora en 17 casos, en los otros tres casos fue el padre el donador. La media de células infundidas fue de  $10,9 \times 10^6/\text{kg}$  de peso, la media  $\text{CD}3+$  infundida fue de  $14,2 \times 10^5/\text{kg}$  y de  $\text{CD}19+ 3,4 \times 10^5/\text{kg}$  de peso. No se encontró significancia estadística con respecto a las dosis celulares. De los 20 pacientes 11 lograron injerto (55%). El injerto mielode se dio en el día 12. Cuatro pacientes desarrollaron EICH, afectándose más comúnmente la piel y Gastrointestinal. Solo uno de los casos desarrolló EICH pulmonar crónico. La Supervivencia global fue de un 70% a 40 meses, con una supervivencia global y supervivencia libre de evento para los niños con leucemia aguda linfoblástica de 70% y 40% respectivamente y para niños con inmunodeficiencias de 50% y 15% respectivamente a 40 meses. Seis pacientes fallecieron, tres de estos pacientes lograron injerto pero dos de ellos lo perdieron con recaída antes de su muerte uno a los cuatro meses posterior al trasplante y el otro a los seis meses posterior al trasplante. El otro caso murió de un Choque séptico por enterobacteria secundario al desarrollo de Linfoma B plasmocitoma como síndrome linfoproliferativo asociado a Epstein Barr. Los otros tres fallecieron por recaída de su enfermedad de base al no tener injerto, uno de ellos desarrollo zygomycosis con un aneurisma micótica cervical, Infartos pulmonares, meningoencefalitis e Infarto hipofisario

## Conclusiones:

Este estudio incluye una cantidad relativamente pequeña de pacientes con un seguimiento estrecho, nuestros resultados deben ser interpretados cautelosamente. Sin embargo estos resultados sugieren que el trasplante haploidéntico es factible en los países con recursos limitados y que ofrece una opción de tratamiento muy valiosa sobre todo para el rescate a una falla por trasplante anterior ya que estos pacientes tendrían una supervivencia extremadamente baja. Esta opción es especialmente ventajosa para la población de minoría étnica en donde no hay donadores internacionales.

## MARCO TEORICO

El trasplante haploidéntico es una modalidad terapéutica tomada en cuenta en aquellos pacientes que no tiene un donador compatible o que presentaron falla a un trasplante anterior con un donador no compatible, se realiza entre uno de los progenitores más comúnmente sin embargo también se puede realizar entre hermanos ya que tiene que compartir la mitad de los genes de HLA (antígeno de histocompatibilidad) con el enfermo. (1,2)

Las posibilidades de tener un hermano HLA compatible es de un 25% (3), lo que reduce las posibilidades de utilizar esta modalidad terapéutica entre los pacientes, además la posibilidad de encontrar un donador HLA compatible no relacionado en los bancos de cordones es menor ya que la probabilidad de encontrar un donador es de un 60%, más fácilmente encontrado en individuos caucásicos hasta en un 80% y en un 20% en los latinos y africanos (2, 3,4).

En cuanto el trasplante de Cordón se ha visto que la probabilidad de falla con el mismo es de hasta un 30%, lo que ocurre por las bajas cantidades celulares con relación al peso del paciente y la pérdida del mismo debido al largo periodo de recuperación hematológica posterior a este tipo de trasplante, lo que a ocasionado la búsqueda de nuevas alternativas para considerar rescatar a estos pacientes (5,6,7).

Es por esto que se ha buscado otras fuentes de obtención de células madres incluyendo donadores no relacionados no compatibles obteniendo supervivencias globales de 56% hasta 37% en casos de compatibilidades 8/8, 47% hasta 29% con compatibilidades 7/8 y 22% con 6/8. Con este tipo de fuente hay una alta probabilidad de identificar un donador con altas dosis celulares, con un tiempo de recobro hematológico considerable y disponibilidad de donador en caso de falla o injertos mixtos. Las desventajas es la poca disponibilidad de este tipo de donadores en la población latina y que la selección del donador puede demorar mucho tiempo (7,8,9).

En caso de utilizar donadores haploidénticos no manipulados existen altas tasas de desarrollo de EICH agudo grados II a IV hasta de un 43% y EICH crónico de un 53%, con mortalidades a tres años de 18% y un 15% a un 26 % de recaídas a dos años con SLE a tres años de 49% (10,11,12,13).

En cuanto a el trasplante haploidéntico manipulado, se a encontrado bajas tasas de EICH menores del 20%, observándose que con la depleción de CD3/CD19 hay una alta puricidad lo que contribuye a un injerto rápido y una reducción en las células T lo que disminuye la posibilidad de aparición de EICH. En este tipo de trasplante se ha encontrado SLE a un año de un 60% (14,15,16).

Este tipo de trasplante requiere un acondicionamiento no mieloablativo de intensidad reducida, seguido de una infusión de megadosis de CD34+ y reducidas en células T, lo que sobrepasa la barrera de histocompatibilidad con baja incidencia de falla de injerto y de EICH (17,18).

Las nuevas técnicas de selección inmunomagnética negativas (CliniMACS) infunde mayor número de células inmunocompetentes con eliminación de células T (CD3+) que son las responsables de

ocasionar EICH (Enfermedad de injerto contra el huésped) agudo y dejan las células CD34+ o células madres, las células CD56+ o NK con función antileucémica al realizar injerto contra leucemia atacando a células leucémicas alogénicas y se comportan como células aloreactivas , además de que se mantienen las células apropiadas para el homming o células dendríticas y facilitadoras. (17,19,20)

Los acondicionamientos que contengan Fludarabina aseguran este porcentaje de injerto. Los regímenes de acondicionamiento deben ser de baja intensidad pero altamente inmunosupresivo que incluyan globulina antitímocito (21).

Los Factores que afectan al injerto incluyen:

1. Bajas dosis de células madres
2. Regímenes de acondicionamiento reducido
3. Tipo de profilaxis para EICH
4. Desarrollo de infecciones

La desventaja de este tipo de trasplante se podría decir que es la reconstitución inmunológica lenta que pone en riesgo el desarrollo de infecciones muy severas y de infecciones como la reactivación del citomegalovirus.

Las complicaciones que se pueden ver con este tipo de trasplante en orden de aparición son:

1. Falla de injerto
2. Recaída o persistencia de la enfermedad
3. Infecciosas
4. EICH

El realizar un trasplante haploidéntico con selección de CD34 y la depleción de CD3, es lo que ha resultado en la mejoría de los injertos, Supervivencia Global y Supervivencia Libre de Enfermedad en los pacientes sometidos a este tipo de trasplante.

El desarrollo de EICH se ve aminorado en este tipo de trasplante, encontrándose en un 20% según lo reportado por HandsGREtinger et al (20), sobre todo limitado a piel, con un bajo desarrollo de EICH crónico.

La mortalidad relacionada al trasplante (mortalidad en los primeros 100 días posterior al trasplante) se reporta por Yoshira y Lang en un 45% y 19% respectivamente, y esto se debe probablemente al esquema de baja intensidad utilizado para el acondicionamiento (21).

Se ha utilizado este tipo de trasplante como técnica de rescate en pacientes anteriormente sometidos a otro tipo de trasplante con otras fuentes sobre todo por las altas fallas de trasplante de cordón umbilical, se ha utilizado el mismo como rescate ante estas fallas.

Las supervivencias libres de enfermedad con respecto a segundos trasplantes han variado considerablemente desde los estudios de Guardiola(23) quien analizó 82 pacientes en el periodo de 1985 a 1997, a quienes se les realizó un segundo trasplante con diagnósticos de LLA, LAM y AA, no haploidénticos donde las supervivencias se elevaron de un 8% sin trasplante a un 30% con trasplante, hasta los estudios de Yoshira (2012), Liu (2009) y Lang (2007) con supervivencias que alcanzaban 75%, 100% Y 72% utilizando trasplante haploidéntico con esquemas de acondicionamiento reducidos de intensidad. (20,25,26)

## JUSTIFICACION

El trasplante haploidéntico es una modalidad terapéutica recientemente instaurada para los pacientes en los que no está disponible un donador HLA (Antígeno de Histocompatibilidad) compatible, situación que se da solo en un 25% de los pacientes. (1,2,3)

La poca disponibilidad en la población latina de bancos de cordones y lo difícil de encontrar en esta población compatibilidades adecuadas además de las desventajas de este tipo de fuente como los altos índices de falla que se puede dar en un 20 – 28% (4-5), además de las bajas dosis celulares y la imposibilidad de una nueva infusión en caso de quimeras mixtas con esta fuente, hacen del trasplante haploidéntico una buena opción, debido a que con el mismo se pueden lograr mayores tasas de injerto, con las posibilidades de aumentar quimerismos con infusiones de linfocitos del donador acompañado de tasas bajas de enfermedad injerto contra huésped.(6,7)

El ofrecer rescate para fallas de injertos en pacientes sometidos anteriormente a trasplante de cordón umbilical, puede llegar a ser la solución definitiva para estos padecimientos, lo que hace que el trasplante haploidéntico se convierta en la opción que antes no existía en estos pacientes de difícil tratamiento (8).

Por ser una modalidad terapéutica nueva no existe suficiente información sobre el uso de trasplante haploidéntico como modalidad de tratamiento en los pacientes pediátricos, por lo que es necesario informar sobre los datos obtenidos en esta técnica que se viene utilizando en el Instituto Nacional de Pediatría desde el 2009, así como reportar la casuística que fue sometida a este tipo de trasplante posterior a fallas de otras técnicas y trasplantes.

Esta revisión de casos nos ayudara a plantear nuevos protocolos dándole mayor importancia a el trasplante haploidéntico como herramienta fundamental para el tratamiento de los pacientes con enfermedades hematológicas benignas y malignas además de enfermedades inmunológicas.

## **PREGUNTAS DE INVESTIGACION**

1. ¿Cuáles son las características clínicas, complicaciones y eventos de muerte de los pacientes que fueron sometidos a trasplante haploidéntico?
2. ¿Cuál es la Supervivencia Global y Eventos Libres de Enfermedad del trasplante haploidéntico?

## **OBJETIVO GENERAL**

Describir las características clínicas, complicaciones y eventos de muerte en los pacientes sometidos a trasplante haploidéntico en el INP en el periodo de Julio del 2009 a octubre del 2012.

## **OBJETIVOS ESPECIFICOS**

1. Describir las características clínicas (edad, sexo, enfermedad de base, estatus de la enfermedad, estancia intrahospitalaria) de los pacientes en quienes se les realizó trasplante haploidéntico en el INP en el periodo de Julio del 2009 a noviembre del 2012.
2. Describir las dosis celulares utilizadas en los pacientes en quienes se les realizó trasplante haploidéntico en el INP en el periodo de Julio del 2009 a noviembre del 2012.
3. Describir el tiempo de injerto mieloide en los pacientes en quienes se les realizo trasplante haploidéntico en el INP en el periodo de Julio del 2009 a noviembre del 2012.
4. Describir las complicaciones (EICH agudo /crónico, falla de injerto, infecciones, recaída o muerte) en los pacientes en quienes se les realizó trasplante haploidéntico en el INP en el periodo de Julio del 2009 a noviembre del 2012.
5. Enumerar los pacientes y sus características (edad, sexo, enfermedad de base, estatus de la enfermedad e intervalo entre trasplantes) de quienes se les realizo trasplante haploidéntico como rescate a trasplante de cordón umbilical.
6. Enumerar los eventos de muerte en los pacientes en quienes se les realizó trasplante haploidéntico en el INP en el periodo de Julio del 2009 a noviembre del 2012.

## **METODOLOGIA**

Estudio descriptivo, analítico retrospectivo retrolectivo.

Se incluyeron todos los pacientes sometidos a Trasplante Haploidéntico en el Instituto Nacional de Pediatría en el periodo de Julio del 2009 a noviembre del 2012, enrolados en el protocolo Clínico de de trasplante haploidentico.

Selección y características de los pacientes:

### **POBLACIÓN OBJETIVO:**

Pacientes pediátricos con diagnósticos hematológicos benignos, inmunológicos y oncológicos quienes requieren de un trasplante de células progenitoras hematopoyéticas para su supervivencia atendidos en un hospital de 3er nivel de atención en México.

### **POBLACIÓN ELEGIBLE**

Pacientes pediátricos con diagnósticos hematológicos benignos, inmunológicos y oncológicos quienes requerían de un trasplante de células progenitoras hematopoyéticas y que carecían de donador relacionado o no relacionado compatible tratados en el servicio de trasplante del Instituto Nacional de Pediatría en el periodo comprendido de Julio del 2009 a Octubre del 2012.

### **CRITERIOS DE INCLUSIÓN**

1. Expedientes de pacientes de cualquier sexo.
2. Expedientes de pacientes que hayan acudido al servicio de trasplante del Instituto Nacional de Pediatría en el periodo comprendido de Julio del 2009 a Octubre del 2012.
3. Expedientes de pacientes que cuenten con los siguientes datos: edad ,sexo, diagnóstico, trasplante anterior y fecha, dosis celular infundida de CD34, dosis celular infundida de CD3, dosis celular infundida de CD19, días de injerto mieloide, infusión de linfocitos, complicaciones posterior a trasplante, 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 solicito en todos ellos estudios de HLA en hermanos y al no tener donadores relacionados se envió a búsqueda de

cordón, al no encontrarse cordón umbilical compatible se solicitó valoración por el comité de trasplante para ser considerado en el programa de trasplante haploidéntico.

Los costos del trasplante fueron solventados por el Seguro Popular de México y los reactivos para realizar el mismo fueron pagados por una fundación sin fines de lucro (Fundación Aquí Nadie Se Rinde).

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 con Fludarabina a 30 mg/m<sup>2</sup> por dos días, GALT a 1,5 mg/kg/día por tres días, RT nodal 7 GY y Melfalan 70 mg/m<sup>2</sup>/día por dos días. 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. Se realizaron determinaciones seriadas semanales hasta el día +100 de CMV y EBV, posteriormente cada 15 días por los siguientes 6 meses y luego mensualmente por un año, se determinaron por PCR utilizando LightCycler 2.0.

**Movilización del donador y selección celular:**

Se realizó movilización del donador administrando G-CSF una vez al día por tres días y en el cuarto día dos dosis a 10 mg/kg/dosis.

Se realizó leucoferesis de gran volumen utilizando COBE Spectra 7.0 Apheresis System. Las células mononucleares obtenidas de la sangre periférica del donador fueron procesadas inmediatamente.

Para remover las plaquetas se concentró y lavo el producto con un buffer de CliniMACS (salina de fosfato con 1 mM EDTA y 0,5% de albúmina). Para la depleción de células T se incubó el producto con IVIG por 5 minutos y posteriormente se incubó por 30 minutos con el reactivo de CD3 a temperatura ambiente. Se utilizó según las instrucciones del manual de manufactura un vial de reactivo de CD3 por cada 40x10<sup>9</sup> células nucleadas.

Finalmente procesamos el producto en el CliniMACS Plus usando un DTS tubing set y el programa CliniMACS 3.1.

**Quimerismo, Injerto y Reconstitución inmune:**

Se realizó determinación del DNA del paciente posteriormente al trasplante utilizando el protocolo de fenol:cloroformo:isoamyl alcohol y se amplificó con el AMPFLP-Identifier kit que incluye 15 locus cortos de repetición y el marcador de sexo amelogenin. Se determinó el Porcentaje de quimerismo del donador y se tomó como positivo todo aquel mayor de 95%.

El injerto fue definido como sigue: para los neutrófilos el tercer día de Conteo Absoluto de Neutrófilos > 500/mcl, para las plaquetas un conteo mayor de 50000/mcl sin transfusiones por una semana, para los glóbulos rojos el tercer día consecutivo de cuenta >1%.

**Análisis Estadísticos:**

Se incluirán en este Reporte de Casos, todos los casos que han sido sometidos a trasplante haploidéntico desde que se inicio esta modalidad terapéutica en el Instituto Nacional de Pediatría en Junio del 2009 hasta Noviembre del 2012, los que son un total de 20 casos, con diferentes diagnósticos.

No se realizó cálculo de la muestra por tratarse de un reporte de casos y se tomaran 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, enfermedad de base o diagnóstico, estancia intrahospitalaria) se evaluaran las medianas y rangos de los pacientes. En cuanto al trasplante anterior se realizará un cálculo de las medianas y sus rangos. En cuanto a los días de injerto mieloide se realizará un cálculo de la mediana. Se realizará un cuadro donde se incluyan las características más importantes de los pacientes que fueron sometidos a trasplante haploidéntico, incluyendo sus causas de muerte. Las variables de edad, sexo, enfermedad de base, realización de trasplante anterior, dosis celular de CD34 y CD3, se les realizará análisis estadístico para señalar si tienen significancia estadística en cuanto a la supervivencia, recaídas, desarrollo de EICH 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 evaluaran modas y medianas, rangos y desviación estandar, para evaluar el impacto de las variables independientes sobre la variable dependiente se realizara un analisis bi-variado para las variables cualitativas con X2 y para las numericas con T de Student. Se realizaran 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.

## Definición de variables

Variable	Definición	Categoría	Unidad de medición
<b>Edad</b>	Tiempo transcurrido a partir del nacimiento de un individuo	Númerica Discreta	Meses
<b>Sexo</b>	Genero biológico del paciente	Cualitativa nominal dicotómica	Femenino /Masculino
<b>Diagnóstico</b>	Tipo de enfermedad confirmada por estudios paraclínicos	Cualitativa nominal	Leucemia Aguda Linfoblástica Leucemia Aguda mieloblástica Inmunodeficiencias Anemia Aplásica
<b>Trasplante anterior</b>	Paciente Sometido a trasplante de Cordón Umbilical o sangre periférica anteriormente	Cualitativa nominal	Si/No
<b>Periodo entre trasplantes</b>	Tiempo transcurrido en meses entre el primer trasplante y el haploidéntico	Númerica Discreta	Meses
<b>Dosis Celular de: CD34 CD3 CD19</b>	Conteo de células infundido	Númerica Discreta	Número de células entre los Kg de peso del paciente
<b>Injerto Mieloide</b>	Primer día en que presenta por tres días consecutivos cuenta de neutrófilos mayor de 500.	Númerica Discreta	Dias
<b>Infusión de Linfocitos</b>	Procedimiento de infusión de células del donador para rescate del trasplante	Cualitativa Nominal	Si/No
<b>Infecciones</b>	Enfermedades infecciosas posteriores al trasplante	Cualitativa Nominal	Infecciones bacterianas, viral o fúngicas que ameritó tratamiento.
<b>Recaída</b>	Aparición de las características clínicas de la enfermedad del diagnóstico	Cualitativa Nominal	Si / No
<b>Falla de Injerto</b>	Pérdida del Quimerismo en cualquier momento posterior al trasplante	Cualitativa Nominal	Si / No
<b>EICH Agudo Crónico</b>	Presencia de datos de afección a piel, hígado o Gastrointestinal posterior al trasplante.	Cualitativa Nominal	Si / No
<b>Muerte</b>	Cese de la vida de una persona	Cualitativa Nominal	Si / No
<b>Causa de la Muerte</b>	Causa directa del cese de la vida del paciente	Cuantitativa Nominal	Diagnóstico inscrito en el certificado de defunción / autopsia.
<b>Supervivencia Libre de Enfermedad</b>	Periodo trascurrido en meses desde el TCPH hasta la recaída	Númerica Discreta	Meses
<b>Supervivencia Global</b>	Periodo transcurrido en meses desde el TCPH hasta la última cita o muerte	Númerica Discreta	Meses

## INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS

### Registro:

Edad: \_\_\_\_\_ Sexo: Femenino \_\_\_ Masculino \_\_\_

Diagnóstico: \_\_\_\_\_

Estatus de la Enfermedad: Remisión \_\_\_\_\_ Recaída \_\_\_\_\_

### Acondicionamiento:

Profilaxis de EICH: Ciclosporina \_\_\_\_\_ MTX \_\_\_\_\_

Se realizó trasplante anterior: Sí \_\_\_ No \_\_\_ Fecha de primer trasplante: \_\_\_\_\_

Fecha de TCPH Haploidentico:

Dosis Celular de CD34

Dosis Celular de CD3

Dosis Celular de CD19

Día de injerto Mieloide:

Se realizó infusión de Linfocitos: Sí \_\_\_\_\_ No \_\_\_\_\_

### COMPLICACIONES:

- Infecciones: Sí \_\_\_\_\_ No \_\_\_\_\_
- Tipo de Infección / órgano:
- Recaída / Persistencia de la Enfermedad: Sí \_\_\_\_\_ No \_\_\_ Fecha: \_\_\_\_\_
- Falla de Injerto / Quimerismo: Sí \_\_\_\_\_ No \_\_\_\_\_
- EICH agudo: Sí \_\_\_\_\_ No \_\_\_\_\_  
Órgano y Grado:
- EICH crónico: Sí \_\_\_\_\_ No \_\_\_\_\_  
Órgano y Grado:
- Muerte: Sí \_\_\_\_\_ No \_\_\_\_\_
- Fecha: \_\_\_\_\_
- Causa de la muerte:

### **Consideraciones Éticas.**

Se trata de una revisión de casos, todos los pacientes sometidos al trasplante Hapoidenticos recibieron un proceso de educación informativa, verbal, en video y por escrito de los riesgos, beneficios y información sobre el proceso de trasplante haploidéntico.

El presente estudio esta basado sobre las guias de buenas Practicas Clinicas y la declaración de los derechos para individuos sometidos a protocolos de investigación Clinica de Helsinsky, garantizando los principios de no malefisencia, privacidad de la identidad de los participantes y respeto a sus usos y costumbres.

## RESULTADOS

### Características de los Pacientes

Entre Julio del 2006 a octubre del 2012, 20 pacientes (10 Hombres y 10 Mujeres) fueron ingresados en el protocolo de trasplante haploidéntico. La edad media fue de 6,6 años con un rango de 1 a 18 años.

Los diagnósticos de los pacientes llevados a este protocolo fueron 9 con Leucemia Aguda Linfoblástica, 2 con Leucemia Aguda Mieloide, 1 con Anemia Aplásica y 8 con Inmunodeficiencias, de los cuales 4 tenían Inmunodeficiencia Combinada Severa, 1 Síndrome de Griscelli, 1 Déficit de Adhesión Leucocitaria, 1 Síndrome de Hiper Ig M y 1 Enfermedad Granulomatosa Crónica.

Se realizó el trasplante Haploidéntico como rescate a una falla de trasplante anterior en 8 pacientes, que fueron sometidos anteriormente a trasplante de Cordón Umbilical, de los cuales en cuatro casos alcanzaron injerto, uno de ellos con pérdida del mismo luego de 21 meses con persistencia de su inmunodeficiencia y los otros cuatro se encuentran vivos pero sin datos de injerto. El tiempo de realización del segundo trasplante fue de 6,5 meses con un rango de 1 a 12 meses.

La Supervivencia Global (100% vs 42%,  $p=0,02$ ) y la supervivencia libre de evento (60% vs 45% a 12 meses y 30% vs 15% a 40 meses,  $p=0,05$ ) mejoraron considerablemente en los pacientes que fueron sometidos a trasplante haploidéntico como rescate, demostrando que el trasplante haploidéntico es una mejor opción para pacientes que son sometidos a recate de trasplante anteriores. (Gráficas 4 y 5)

En tres casos se realizó trasplante de Cordón Umbilical con Haploidéntico, en los cuales en dos casos injertaron uno de ellos murió con recaída de la Leucemia Linfoblástica Aguda y el otro se encuentra vivo en remisión de su Inmunodeficiencia y en el tercer caso no se logro injerto este con diagnóstico de inmunodeficiencia y se realizó el trasplante con donador paterno.

### Donador y características de cosecha.

La madre fue la donadora en 17/20 casos, en los otros tres casos fue el padre el donador. No se demostró significancia estadística entre las características de los donadores (Tabla 1). La media de células infundidas fue de  $10,9 \times 10^6/\text{kg}$  de peso con un rango de 2 a  $32 \times 10^6/\text{kg}$  de células mononucleadas CD34 positivas, para las CD3+ la media fue de  $14,2 \times 10^5/\text{kg}$  y de CD19+  $3,4 \times 10^5/\text{kg}$  de peso. No se encontró significancia estadística con respecto a las dosis celulares, con una supervivencia global para dosis celulares CD34 menores de  $10 \times 10^6/\text{kg}$  de peso de un 80% y para dosis celulares CD34 mayores de  $10 \times$

106/kg de peso de 60% a 40 meses, con una  $p=0,43$  (Gráfica 6), igualmente no se vio afectada significativamente las recaídas por las dosis celulares con una  $p=0,71$  (Tabla 2).

Se realizó selección de CD34 exclusivamente solo en tres pacientes en los demás pacientes se realizó selección y depleción CD3/CD19, lo que afecto parcialmente la supervivencia global aunque no estadísticamente significativa (25% vs 68%,  $p=0,13$ ) y tampoco se presentó aumento de las recaída con una  $p=0,30$ . (Gráfica 7 y Tabla 3)

### **Injerto.**

De los 20 pacientes 11 lograron injerto (55%), con quimerismo positivos mayores del 95%. De los cuales en dos casos presentaron pérdida del injerto por recaída de una Leucemia aguda linfoblástica a los 4 y 12 meses, y un tercer caso con pérdida del injerto por CMV a los 21 meses del trasplante.

Nueve pacientes presentaron falla del injerto, de los cuales no se logro injerto mieloide en tres casos y los otros seis presentaron falla secundaria temprana (menos de 100 días) por procesos infecciosos bacterianos en cinco casos y por micosis en uno de los casos.

El día del injerto mieloide se dio en el día 12 en la mayoría de los pacientes, con injerto plaquetario tres días posteriores. La mediana de los días intrahospitalarios fue de 35 días con un rango de 10 a 82 días.

### **Complicaciones posteriores al trasplante.**

De los 20 pacientes, cuatro desarrollaron enfermedad de injerto contra huésped, encontrándose tres de grado II y uno de Grado III, afectándose más comúnmente la piel y Gastrointestinal. Cinco pacientes requirieron de Infusión de Linfocitos en dos de ellos se logro el efecto deseado con recuperación del injerto ambos con diagnóstico de Leucemia Aguda linfoblástica y en tres de ellos no funciona, en estos el diagnóstico de base era en un caso de LAM y en los otros dos Inmunodeficiencia. Solo uno de los casos desarrolló EICH pulmonar crónico. En dos casos se presentaron Anemia Hemolítica Autoinmune que respondieron adecuadamente a altas dosis de esteroides.

### **Seguimiento.**

De los 20 pacientes 14 se encuentran vivos al momento del estudio, con un seguimiento de 40 meses, de los cuales 7 se encuentran en remisión de su enfermedad de base y 7 con recaída y falla de injerto.

Existe una supervivencia global de un 70% a 40 meses (Gráfica 1), con una supervivencia global y supervivencia libre de evento para los niños con leucemia aguda linfoblástica de

70% y 40% respectivamente y para niños con inmunodeficiencias de 50% y 15% respectivamente a 40 meses (3 años)(Gráfica 2 y 3).

Diez pacientes alcanzaron remisión de su enfermedad con quimerismo > 95%, dos presentaron recaída y fallecieron por la misma. Los otros siete se mantienen en remisión de su enfermedad con quimerismo del 100%.

Seis pacientes fallecieron, tres de estos pacientes lograron injerto pero dos de ellos lo perdieron con recaída antes de su muerte uno a los cuatro meses posterior al trasplante y el otro a los seis meses posterior al trasplante. El otro caso murió de un Choque séptico por enterobacteria secundario al desarrollo de Linfoma B polimorfo, síndrome linfoproliferativo asociado a Epstein Barr. Los otros tres fallecieron por Recaída de su enfermedad de base al no tener injerto, uno de ellos desarrollo zygomycosis con un aneurisma micótico cervical, infartos pulmonares, meningoencefalitis e infarto hipofisiario.

## DISCUSIÓN

El trasplante de células progenitoras hematopoyéticas es una opción terapéutica en pacientes con patologías hematológicas, oncológicas e inmunológicas, sobre todo debido a que todo paciente tiene un potencial donador, cuando usualmente el 70% de los pacientes no tienen donador HLA compatible.

La Supervivencia Global del 70% y las SG y SLE de las principales patológicas son muy similares a las encontradas en la literatura.

Los pacientes en quienes se realizó el trasplante haploidéntico como rescate se vieron beneficiados debido a los mayores porcentajes de SG (100%) y SLE (30%) lo que concuerda con lo reportado (14). El intervalo entre trasplante fue mayor de 80 días en el 60% de los pacientes lo que está descrito en la literatura como de mejor pronóstico con Supervivencias Globales a 3 años de 47% (22).

El realizar un trasplante haploidéntico con selección de CD34 y la celularidad así como también la depleción de CD3, es lo que ha resultado en la mejoría de los injertos, SG y SLE en los pacientes sometidos a este tipo de trasplante.

El desarrollo de EICH se ve aminorado en este tipo de trasplante, encontrando nosotros un 20%, similar a lo reportado por HandsGREtinger et al, sobre todo limitado a piel, con un bajo desarrollo de EICH crónica.

En este reporte de casos observamos un bajo porcentaje de mortalidad relacionado al trasplante (mortalidad en los primeros 100 días) con un 5% muy inferior a lo reportado por Yoshira y Lang (45% y 19% respectivamente), y esto se debe probablemente al esquema de baja intensidad utilizado para el acondicionamiento.

Este reporte de casos es un estudio pequeño por la cantidad de pacientes y por el tiempo de seguimiento tan limitado que sus resultados tienen que ser analizados de manera cuidadosa, sin embargo nos da una excelente panorámica de las mejoras en esta técnica y sobre todo de las indicaciones claras de el trasplante haploidéntico como modalidad de tratamiento en aquellos pacientes sin donador o en quienes falló el primer trasplante.

**TABLA 2. COMPLICACIONES Y ESTATUS POST TRASPLANTE DE LOS PACIENTES A QUIENES SE LES REALIZÓ TRASPLANTE HAPLOIDENTICO.**

PACIENTE	Sexo	Edad	Diagnóstico	Secundario a CU (meses)	EICH a (Grado y órgano)	EICHc	Estatus Actual (meses recaída)	Causa Muerte (meses recaída)	Seguimiento	ILD
1	F	10	LAM 2REM	SI (12 )	NO	-	Viva / Remisión		40	
2	M	1	ICS (Sd. Omen)	NO	NO	-	Falleció	Falla/Recaída (1) Choque Séptico	-	
3	F	18	LAL 3REM	NO	NO	-	Falleció	Falla/Recaída (3) Choque Séptico	-	
4	M	2	ICS	SI (7)	NO	-	Vivo Recída (21)		35	
5	M	4	LAL 2REM	NO	NO	-	Falleció	Recaída (4) Hemorragia IC	-	
6	F	8	LAL 2REM	NO	NO	-	Viva / Remisión		27	
7	M	3	LAL 2REM	NO	NO	-	Falleció	Falla/ Recída (3) Zygomycosis	-	
8	F	1	S.GRISCELLI	NO	NO	-	Falleció	Linfoma B Choque séptico	-	
9	M	3	LAL 4REM	SI (1)	GI III / PIEL II	PULMON	Vivo/Remisión		13	SI
10	F	11	AA	SI (11)	NO	-	Viva Falla de Injerto		19	
11	F	12	LAL 2REM	CU + HAPLO	NO	-	Falleció	Recaída	-	
12	F	4	LAL 4REM	SI (2)	NO	-	Viva Falla de Injerto		10	
13	M	3	DEF.ADHESION LEUCOCITARIA	SI (10)	NO	-	Vivo Falla de Injerto		10	SI
14	M	8	S.HIPER IGM	CU+HAPLO	NO	-	Vivo Falla de Injerto		9	
15	F	3	ICS	SI (9)	NO	-	Viva Falla de Injerto		9	SI
16	M	13	LAL 2REM	NO	PIEL II	-	Vivo/ Remisión		7	SI
17	M	1	ICS	CU+HAPLO	GI III/ PIEL II	-	Vivo/ Remisión		4	
18	F	6	LAM 2REM	NO	NO	-	Viva/ Recaída (1) Falla de Injerto		4	

19	M	16	LAL 3REM	SI (2)	NO	-	Vivo/ Remisión		3	
20	M	5	EGC	NO	GI IV / PIEL III	-	Vivo/Remisión		4	

LAL Leucemia Aguda linfoblastica. LAM Leucemia Aguda Mieloide. ICS Inmunodeficiencia Combinada Severa. GI Gastrointestinal. ILD Infusión de Linfocitos del Donador.

**I N P**  
**CENTRO DE INFORMACION**  
**Y DOCUMENTACIÓN**

## CONCLUSIONES

En el protocolo de trasplante Haplodéntico se incluyeron 20 pacientes en el periodo de Julio del 2009 a Octubre del 2012, la edad media de los mismos fue de 6,6 años, de estos 10 eran hombres y 10 mujeres, en su mayoría con diagnóstico de LAL (9), Inmunodeficiencias (8), LAM (2) y Anemia Aplásica (1). De los 20 pacientes 14 se encuentran vivos al momento del estudio, siete en remisión con quimerismos >95% (50%), 6 fallecieron , cinco con recaída de la enfermedad y uno de ellos con Linfoma B polimorfo secundario a síndrome linfoproliferativo por Epstein Barr (caso número 8).

La Supervivencia Global de los pacientes sometidos a trasplante haploidéntico fue de un 70%, con SLE para Leucemia de 40% y para Inmunodeficiencias de 15% a 40 meses.

Dentro de los factores analizados que pudieron influir en la SG y SLE, el único que demostró ser estadísticamente significativo fue el antecedente de trasplante de cordón umbilical con una SG 100% y SLE 30% a 40 meses.

La dosis media de células mononucleadas CD34 fue de  $10,9 \times 10^6/\text{kg}$ , con una dosis de CD3 de  $14,2 \times 10^5/\text{kg}$  y de CD19 de  $3,4 \times 10^5/\text{kg}$ , siendo estas dosis muy similares a las reportadas en la literatura.

El tiempo de injerto mieloide fue de 12 días, con un tiempo de injerto plaquetario de tres días mas.

Solo cuatro pacientes de los 20 (20%) presentaron enfermedad injerto contra huésped agudo (los casos 9, 16,17 y 20) muy similar a lo reportado por la literatura internacional, con afección gastrointestinal y a piel de grados leves II. Uno de los casos desarrolló enfermedad de injerto contra huésped Pulmonar crónico (el caso 9).

Se presentó falla de injerto en 9 pacientes , de los cuales fallecieron tres pacientes (los casos 2,3 y 7), los otros seis se encuentran vivos con la enfermedad de base y en tres casos no se presentó injerto mieloide ( los casos 10,12 y 18), incluso en el caso número 10 se realizó un tercer recate con cordón umbilical sin éxito .

Los pacientes que fallecieron fueron por recaída en cinco de ellos, choque séptico en tres casos, uno por zygomycosis a sistema nervioso central, uno por hemorragia intracerebral y el caso número 8 por linfoma B como síndrome linfoproliferativo secundario a Epstein Barr post trasplante.

Debido a que este estudio incluye una cantidad relativamente pequeña de pacientes, nuestros resultados deben ser interpretados cautelosamente. Sin embargo estos

resultados sugieren que el trasplante haploidéntico es factible en los países con recursos limitados y que ofrece una opción de tratamiento muy valiosa sobre todo para el rescate a una falla por trasplante anterior ya que estos pacientes tendrían una supervivencia extremadamente baja. Esta opción es especialmente ventajosa para la población de minoría étnica en donde no hay donadores internacionales.

**BIBLIOGRAFIA**

1. Gluckman E, Rocha V, Arcese W, et al. Factors associated with outcomes of unrelated cord blood transplant: Guidelines for donor choice. *Exp Hematol* 2004;32:397–407.
2. Hough R, Cooper N, Veys P. Allogeneic haemopoietic stem cell transplantation in children: What alternative donor should we choose when no matched sibling is available? *Br J Haematol* 2009;147: 593–613.
3. Lanino E, Sacchi N, Peters C, et al. Strategies of the donor search for children with second CR ALL lacking a matched sibling donor. *Bone Marrow Transplant* 2008;41:S75–S79.
4. Eapen M, Rubinstein P, Zhang MJ, et al. Comparable long-term survival after unrelated and HLA-matched sibling donor hematopoietic stem cell transplantations for acute leukemia in children younger than 18 months. *J Clin Oncol* 2006;24:145–151.
5. Dahlke J, Kroeger N, Zabelina T, et al. Comparable results in patients with acute lymphoblastic leukemia after related and unrelated stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2006;37: 155–163.
6. Barker JN, Rocha V, Scaradavou A. Optimizing unrelated donor cord blood transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2009;15:154–161.
7. Sauter C, Barker JN. Unrelated donor umbilical cord blood transplantation for the treatment of hematologic malignancies. *Curr Opin Hematol* 2008;1:568–575.
8. Palma J, Mosso C, Paris C, et al. Establishment of a pediatric HSCT program in a public hospital in Chile. *Pediatr Blood Cancer* 2006;46:803–810.
9. Lange P, Greila J, Bader P, et al. Long-term outcome after haploidentical stem cell transplantation in children. *Blood Cells Mol Dis* 2004;33:281–287.
10. Klingebiel T, Lang P, Schumm M, et al. Experiences with haploidentical stem cell transplantation in children with acute lymphoblastic leukemia. *Pathol Biol (Paris)* 2005;53:159–161.
11. Sacchi N, Costeas P, Hartwell L, et al. Haematopoietic stem cell donor registries: World Marrow Donor Association recommendations for evaluation of donor health. *Bone Marrow Transplant* 2008;42:9–14.
12. Stern M, Ruggeri L, Mancusi A, et al. Survival after T cell-depleted haploidentical stem cell transplantation is improved using the mother as donor. *Blood* 2008;112:2990–2995.
13. Bethge WA, Faul C, Bornhauser M, et al. Haploidentical allogeneic hematopoietic cell transplantation in adults using CD3/CD19 depletion and reduced intensity conditioning: An update. *Blood Cells Mol Dis* 2008;40:13–19.
14. Gordon PR, Leimig T, Mueller I, et al. A large-scale method for T cell depletion: Towards graft engineering of mobilized peripheral blood stem cells. *Bone Marrow Transplant* 2002;30:69–74.
15. Schumm M, Handgretinger R, Pfeiffer M, et al. Determination of residual T- and Bcell content after immunomagnetic depletion: Proposal for flow cytometric analysis and results from 103 separations. *Cytotherapy* 2006;8:465–472.
16. Barfield RC, Otto M, Houston J, et al. A one-step large-scale method for T- and Bcell depletion of mobilized PBSC for allogeneic transplantation. *Cytotherapy* 2004;6:1–6.
17. Leung W, Iyengar R, Turner V, et al. Determinants of antileukemia effects of allogeneic NK cells. *J Immunol* 2004;172:644–650.
18. Aversa F, Terenzi A, Felicini R, et al. Mismatched T cell-depleted hematopoietic stem cell transplantation for children with high-risk acute leukemia. *Bone Marrow Transplant* 1998;22:S29–S32.

19. Olson JA, Leveson-Gower DB, Gill S, et al. NK cells mediate reduction of GVHD by inhibiting activated, alloreactive T cells while retaining GVT effects. *Blood* 2010;115:4293–4301.
20. Lang P, Handgretinger R. Haploidentical SCT in children: An update and future perspectives. *Bone Marrow Transplant* 2008;42:S54–S59.
21. Wong Y, Liu DH, Xu LP. Long Term follow up of haploidentical hematopoietic stem cell transplantation without in vitro depletion for the treatment of Leukemia. *Cancer* 2012, Oct 23.
22. Vázquez – Meraz JE, Arellano Galindo J. Haploidentical bone marrow transplantation in Mexico. *Pediatric Blood and Cancer*. 2012 Nov; 59(5): 950 – 2.
23. Guardiola, Labopin M, 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. *Blood* 2010;115:3437–3446.
24. Anasetti C, Aversa F, Brunsten LG. Back to the Future: mismatched unrelated donor haploidentical related donor or unrelated umbilical cord blood transplantation?. *Biol Blood Marrow Transplant* 2012, Jan 18. (1 Suppl).
25. Palma J, Salas L, Carrión F. Haploidentical Stem Cell transplantation for children with high risk Leukemia. *Pediatric Blood and Cancer* 2012, Nov 59 (5): 895 – 901.
26. Yoshihara S, Ikejama K, Taniguchi K. Salvage haploidentical transplantation for graft failure using reduced intensity conditioning. *Bone Marrow Transplantation* 2012 47, 369–373.
27. Liu H, Stock W, Bishop MR. Expanded indications for allogeneic stem cell transplantation in patients with malignancies. *Curr Opin Hematol* 2013 Mar;20(2):115-22.

**I N P**  
**CENTRO DE INFORMACION**  
**Y DOCUMENTACIÓN**

ANEXO

GRÁFICOS

GRÁFICO 1

**SUPERVIVENCIA GLOBAL DE NIÑOS SOMETIDOS A TRASPLANTE DE  
CÉLULAS PROGENITORAS HEMATOPOYÉTICAS HAPLOIDENTICAS  
INP 2009-2012**

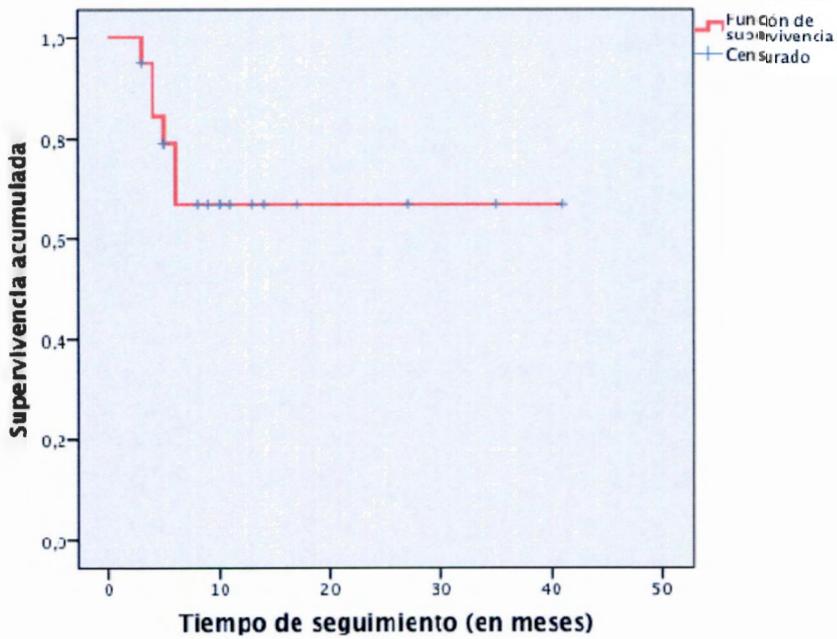
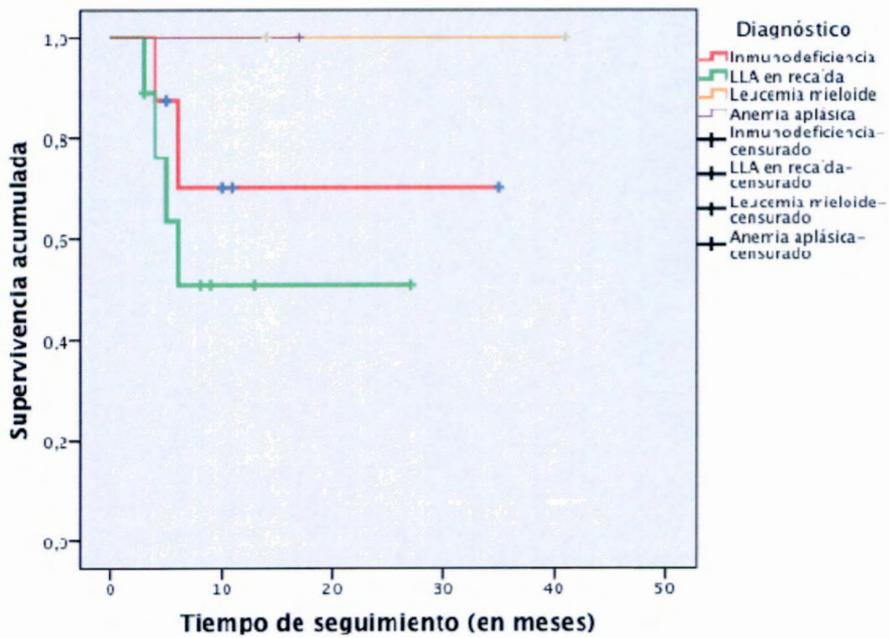


GRÁFICO 2

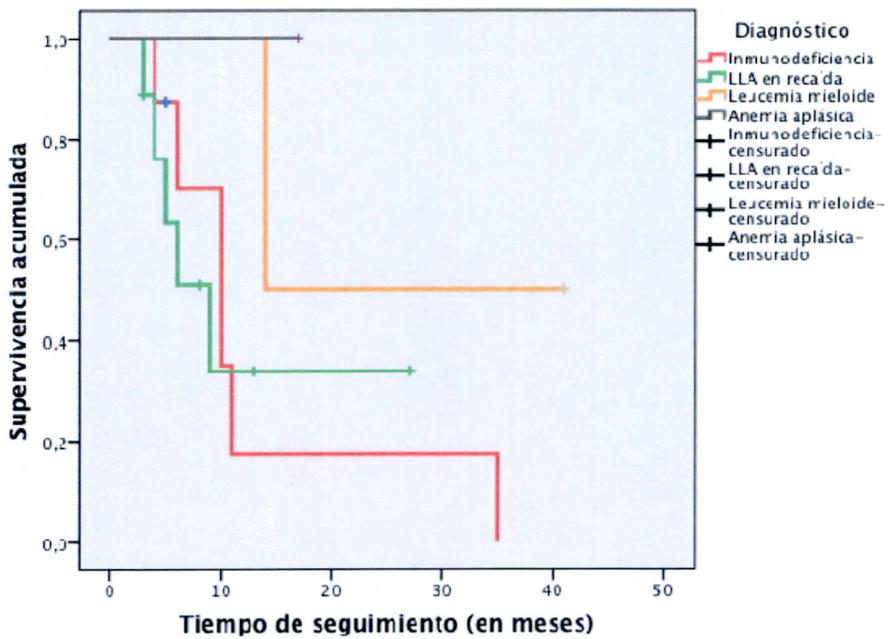
**SUPERVIVENCIA GLOBAL DE NIÑOS SOMETIDOS A TRASPLANTE DE CÉLULAS PROGENITORAS HEMATOPOYÉTICAS HAPLOIDENTICAS DE ACUERDO AL DIAGNÓSTICO**



P=0,48

GRÁFICO 3

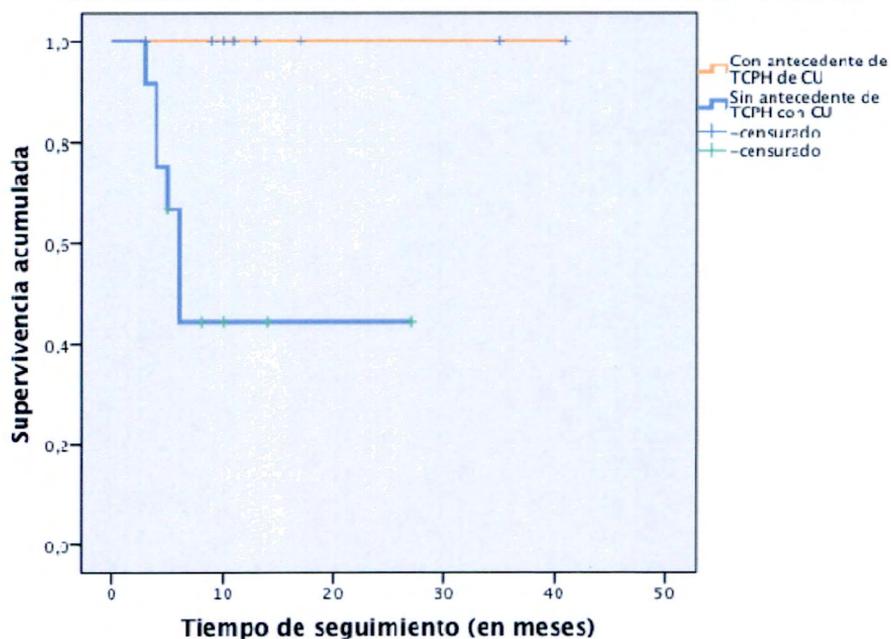
**SUPERVIVENCIA LIBRE DE EVENTO DE NIÑOS SOMETIDOS A TRASPLANTE DE CÉLULAS PROGENITORAS HEMATOPOYÉTICAS HAPLOIDENTICAS DE ACUERDO AL DIAGNÓSTICO**



p=0,34

GRÁFICO 4

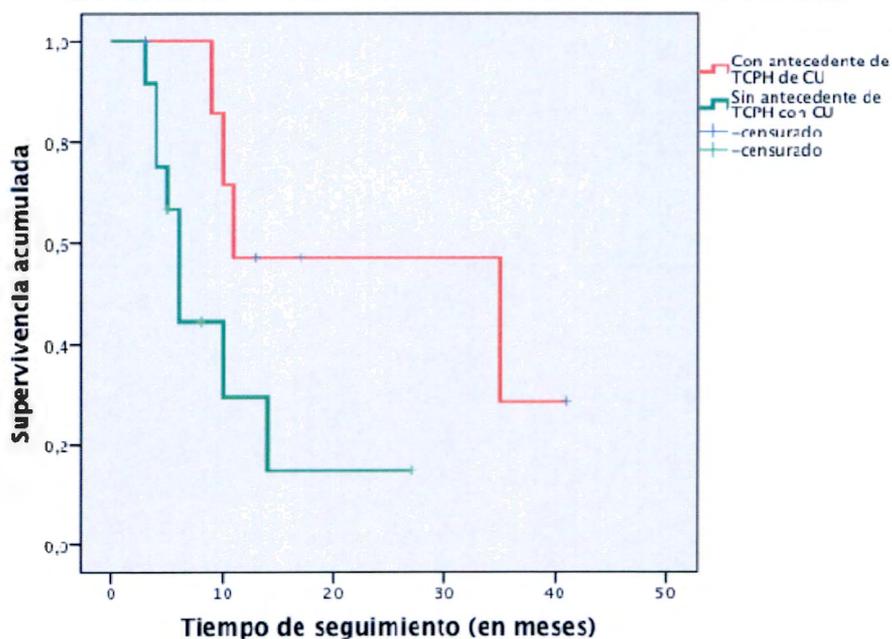
**SUPERVIVENCIA GLOBAL DE NIÑOS CON TRASPLANTE DE CÉLULAS PROGENITORAS HEMATOPOYÉTICAS HAPLOIDÉNTICAS DE ACUERDO AL ANTECEDENTE O NO DE TRASPLANTE CON CÉLULAS DE CORDON**



P=0,02

GRÁFICO 5

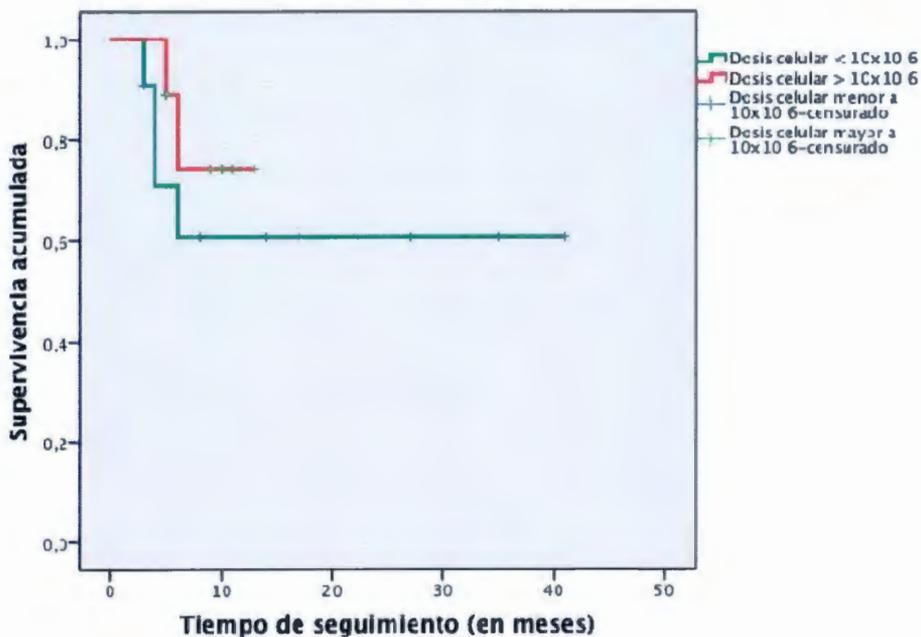
**SUPERVIVENCIA LIBRE DE EVENTO DE NIÑOS CON TRASPLANTE DE CÉLULAS PROGENITORAS HAPLOIDÉNTICAS DE ACUERDO A LA PRESENCIA DE ANTECEDENTE DE TRASPLANTE CON CÉLULAS DE CORDÓN**



p=0,05

GRÁFICO 6

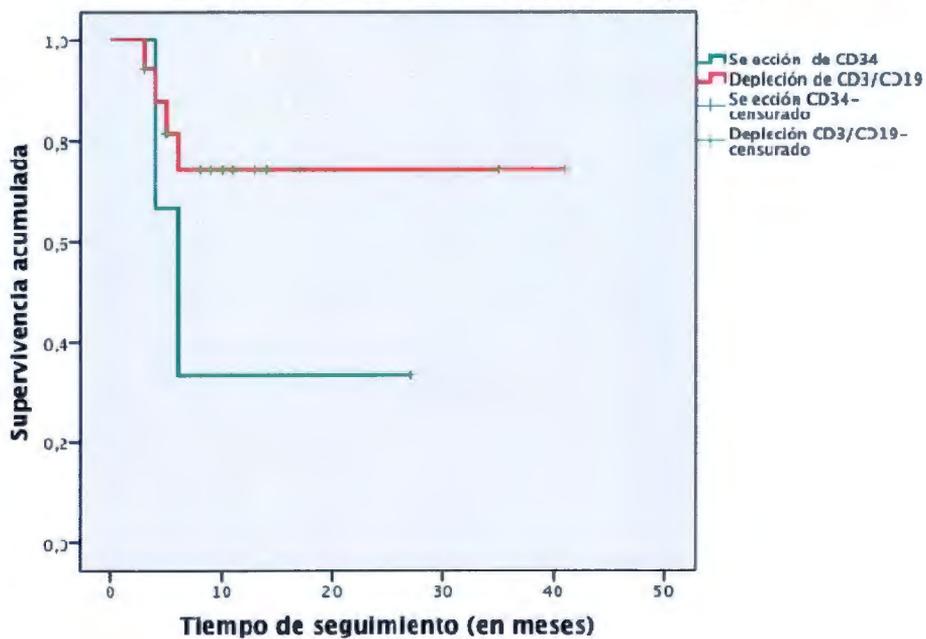
**SUPERVIVENCIA GLOBAL DE NIÑOS SOMETIDOS A TRASPLANTE DE CÉLULAS PROGENITORAS HEMATOPOYÉTICAS HAPLOIDÉNTICAS Y DOSIS DE CD34**



P=0,43

GRÁFICO 7

**SUPERVIVENCIA GLOBAL DE NIÑOS SOMETIDOS A TRASPLANTE DE  
CELULAS PROGENITORAS HEMATOPOYÉTICAS HAPLOIDÉNTICAS CON  
SELECCION CD34 O DEPLECIÓN DE CD3/CD19**



p=0,13

TABLAS

TABLA 1

**SUPERVIVENCIA GLOBAL - DONADOR**

Recuento

		ESTADO ACTUAL		Total
		VIVO	MUERTO	
DONADOR	Madre	11	6	17
	Padre	3	0	3
Total		14	6	20

p= 0,21

TABLA 2

**ASOCIACION ENTRE DOSIS CELULAR Y RECAIDA**

				Total
		Dosis celular menor a 10x10 <sup>6</sup>	Dosis celular mayor a 10x10 <sup>6</sup>	
RECAIDA	SI	7	5	12
	NO	4	4	8
Total		11	9	20

p=0,71

**TABLA 3**

**ASOCIACION ENTRE RECAIDA VERSUS SELECCION CD34/DEPLECION CD19-CD3**

Recuento

				Total
		Selección CD34	Depelción CD3/CD19	
RECAIDA	SI	1	11	12
	NO	2	6	8
Total		3	17	20

**p=0,30**

**I N P**  
**CENTRO DE INFORMACION**  
**Y DOCUMENTACIÓN**