

HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO
FEDERICO GOMEZ

DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA
PEDIÁTRICA

PROTOCOLO DE TRASPLANTE DE CÉLULAS
PROGENITORAS HEMATOPOYÉTICAS

MARZO 2011

COORDINADOR GENERAL

Dr. Félix Gaytán Morales

Responsable de la Unidad de Trasplantes de Células

Progenitoras Hematopoyéticas

Dra. Aurora Medina Sansón

Jefa del Departamento de Hemato-Oncología

Médicos Adscritos al Departamento de Oncología

Dr. Carlo Egysto Cicero Oneto

Dra. Elisa Dorantes Acosta

Dr. Luis Enrique Juárez Villegas

Dr. Miguel Ángel Palomo Colli

Dr. Antonio Perales Arroyo

Dra. Martha Zapata Tarres

HEMATOLOGIA

Dr. Abel Bello González

ENFERMERIA

Lic. Susana Nava Salgado

BANCO DE SANGRE

INFECTOLOGIA

TERAPIA INTENSIVA

NEUMOLOGIA

GASTROENTEROLOGÍA Y NUTRICIÓN

PSICOLOGÍA

LABORATORIO

TRABAJO SOCIAL

PROGRAMA DE TRASPLANTE DE CELULAS PROGENITORAS HEMATOPOYETICAS DEL HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO “FEDERICO GOMEZ”

Introducción

El trasplante hematopoyético, también denominado trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH), es una terapia relativamente nueva, útil en el tratamiento de diferentes enfermedades hematológicas y no hematológicas propias de la infancia. Los avances que han ocurrido en los últimos años han permitido lograr una tasa de respuesta de la enfermedad en 50-90% de los casos según la patología; sin embargo, hoy en día aún observamos complicaciones que pueden poner en peligro la vida del paciente o deteriorar su calidad de vida.

Con los avances en el diagnóstico y tratamiento de los tumores hematológicos, no hematológicos y tumores sólidos, se ha incrementado la supervivencia para los pacientes pediátricos, que ha mejorado considerablemente en los últimos años; sin embargo, existe un grupo de pacientes en los que la supervivencia libre de enfermedad ha permanecido baja pese a los adelantos terapéuticos.

Estudios en 1959 en modelos de ratón llevaron al reconocimiento de que células vivas de médula ósea podían ser trasplantadas de un animal a otro. A finales de los años 60 inició la época moderna del TCPH cuando se realizaron TCPH en leucemias avanzadas, Inmunodeficiencia severa, y Síndrome Wiskott Aldrich. En la actualidad ha incrementado la aceptación del TCPH para el tratamiento de enfermedades genéticas como aquellas que afectan la función del eritrocito (talasemia, enfermedad de células falciformes), la función de los granulocitos (agranulocitosis y enfermedad granulomatosa crónica), la función plaquetaria (Síndrome de Wiskott Aldrich, megacariocitosis congénita) y errores innatos del metabolismo.

Como la primera fuente tisular para la obtención de las células madre hematopoyéticas fue la médula ósea (MO), el trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH) fue llamado persistentemente trasplante de médula ósea (TMO), sin embargo, después de un largo tiempo, el término resultó inadecuado cuando esas células se obtuvieron de otras fuentes, como la sangre periférica (SP) y el cordón umbilical (CU). Con el avance del conocimiento y la purificación de diversos tipos de células madre, ese campo terapéutico creció y se denomina actualmente terapia celular. Esta rama de la medicina comprende, todos aquellos tratamientos que utilizan células madre para la reconstrucción estructural o funcional del organismo afectado. Con este nuevo enfoque, el TCPH es una terapia celular como también lo es la terapia celular de la reparación cardíaca, de la isquemia de miembros inferiores, de la sección medular, etc. Aunque la MO, SP y CU siguen siendo las fuentes principales de células madre, desde la perspectiva del TCPH, la terapia celular ha incorporado otras células, por ejemplo las células madre mesenquimatosas y de la misma manera se han incorporado otras fuentes de tejido adiposo.

Fundamentos del Trasplante de Células Progenitoras Hematopoyéticas

El trasplante tiene dos posibles objetivos:

a) Sustituir la hematopoyesis del paciente por ser total o parcialmente defectuosa, insuficiente o neoplásica.

b) Permitir un tratamiento antineoplásico con dosis muy elevadas que origina mielosupresión prolongada o definitiva. Esto último se fundamenta sobre el hecho de que algunos tumores precisan para su curación un tratamiento de intensidad superior a la que habitualmente se utiliza en sus tratamientos estándar, pero inferior a la que origina muerte por toxicidad extrahematológica.

Además en el trasplante de células progenitoras a partir de un donador sano, las células inmunocompetentes derivadas del injerto son capaces de establecer una potente respuesta inmunológica en contra de las células neoplásicas residuales, fundamento que se conoce como enfermedad injerto contra tumor.

El paciente es sometido a un régimen de acondicionamiento con radiación corporal total y/o quimioterapia, para disminuir la respuesta inmune, y en el caso de cáncer para destruir las células malignas, posteriormente la célula progenitora hematopoyética es infundida al receptor y se administra tratamiento inmunosupresor, más frecuentemente ciclosporina, para inhibir o modificar la reacción de enfermedad en contra del huésped (EICH), la cual si bien es una causa importante de morbi-mortalidad también tiene un efecto benéfico injerto contra leucemia, observando menor tasa de recaídas en pacientes que desarrollan EICH que en los que no lo presentan .

Se han establecido riesgos para el TCPH en relación con:

- Toxicidad por el régimen de acondicionamiento con citotóxicos y/o irradiación (vasculitis, mucositis, síndrome oclusivo sinusoidal hepático (SOSH), bronquiolitis obliterante, anemia microangiopática)
- Toxicidad por ciclosporina (insuficiencia renal, hipertensión, hirsutismo, crisis convulsivas, hiperplasia gingival)
- Enfermedad de injerto en contra del huésped (EICH) aguda y/o crónica
- Falla de injerto
- Inmunosupresión secundaria
- Infecciones graves bacterianas, virales, micóticas y parasitarias
- Efectos tardíos: Talla baja, múltiples deficiencias endocrinas, (insuficiencia gonadal, hipotiroidismo...) cardiomiopatía, leucoencefalopatía, osteonecrosis, cataratas, cáncer secundario a radioterapia y agentes alquilantes.

La mortalidad temprana puede ser tan alta como 20% dependiendo del acondicionamiento, la enfermedad y el estado del paciente. En el TCPH autólogo se eliminan los riesgos por EICH y el tratamiento inmunosupresor, sin embargo continúan los riesgos por el régimen de acondicionamiento, falla de injerto y aumenta la posibilidad de recaída.

El TCPH tiene un costo elevado y una morbimortalidad elevada, por esta razón se requiere la estimación del costo beneficio en comparación con otros tratamientos. Debe realizarse el TCPH sí sólo este ofrece la oportunidad de curación para una enfermedad mortal, cuando existe otro tratamiento que ofrece la misma oportunidad de curación, con menor riesgo se debe evitar el TCPH.

Definición de términos

Célula madre o “stem cell”

Es aquella célula que posee, bajo ciertas condiciones, la capacidad de reproducirse a sí misma por largos periodos y que puede dar origen, a células especializadas que forman los tejidos y órganos del cuerpo.

Célula madre pluripotente

Es aquella célula que tiene la capacidad de dar origen a células de las tres capas germinales (mesodermo, endodermo y ectodermo) de las cuales provienen todos los tipos celulares del organismo. Las únicas fuentes conocidas de células pluripotenciales humanas, son aquellas que son separadas y cultivadas de embriones humanos en la primera semana de vida, o del tejido fetal destinado a ser parte de las gónadas.

Células madre embrionaria

Es aquella célula que deriva de la masa celular interna, que es parte del embrión de 4 a 5 días, llamado blastocisto.

Progenitor o célula precursora

Es aquella que se encuentra en los tejidos fetales o adultos, está parcialmente especializada, se divide y da origen a células diferenciadas, pero ya no es capaz de autoreplicarse, pues se dice que está comprometida con una línea de diferenciación. Las células progenitoras o precursoras pueden reemplazar a las células dañadas o muertas, manteniendo la integridad y función de un tejido, así mismo, pueden dar origen a tipos celulares relacionados, como por ejemplo a células T, B y NK, pero en su estado normal no generan una amplia variedad de tipos celulares.

Célula madre

Este nombre resulta inapropiado, porque si bien, el material recolectado en cualquiera de sus diferentes etapas y fuentes, puede purificarse, hasta dejar solamente la fracción de células CD34+, dicho material será una mezcla de células madre hematopoyéticas, progenitores celulares y leucocitos de varios grados de madurez.

La caracterización y eventual purificación de las células madre hematopoyéticas humanas ha sido un proceso lento y difícil. Los estudios en ratones, gracias a su similitud inmunológica con el humano, han permitido identificar los marcadores de superficie de las células madre hematopoyéticas humanas que se asocian con el injerto del trasplante hematopoyético.

Inespecificidad

La presencia de un alto número de progenitores linfoides B (CD19+ y CD34+) pueden provocar un resultado falso-positivo en cuanto al contenido de células madre hematopoyéticas en un injerto.

Expresividad variable

Debido a que las células hematopoyéticas pueden ser CD34-, la expresividad de CD34 puede ser reversible en las células madre hematopoyéticas que retienen la capacidad de reconstitución secundaria, y también sabemos que la variación en los niveles de CD34 puede estar influenciada por la estimulación de citocinas e integrinas.

A pesar de todo, el CD34 constituye hasta el momento el marcador más útil y práctico para cuantificar la célula madre hematopoyética según lo confirman sus perfiles genéticos. Las células CD34 negativas, expresan

preferentemente genes de diferenciación neural, epitelial y muscular, en tanto que las Cd34 positivas expresan sobre todo genes responsables de su movilización y alojamiento en la médula ósea, tales como receptores de quimiocinas e integrinas. Esta evidencia molecular explica la mayor capacidad de injerto de estas células.

TIPOS DE TRASPLANTE

Los trasplantes hematopoyéticos pueden dividirse para su estudio de acuerdo a la relación del donador con el receptor, desde este punto de vista los trasplantes en los que los progenitores son obtenidos de un hermano gemelo univitelino (homocigoto), HLA idénticos se denominan trasplantes singénicos. En el caso de que el donador es un hermano consanguíneo que ha heredado ambos haplotipos del HLA idénticos a los del receptor el trasplante se denomina alogénico, HLA idéntico de donador relacionado, este modelo es el ideal, sin embargo la posibilidad de encontrar un hermano HLA idéntico está en proporción al número de hermanos y no es mayor al 20%, en algunos casos el donador puede ser un familiar no compatible o parcialmente histocompatible (mismatched), a este tipo se le conoce como alogénicos parcialmente compatibles, en ocasiones esta incompatibilidad se ha tratado de disminuir realizando una depleción selectiva de linfocitos T del donador a lo que ha denominado trasplante haploidéntico.

Un número muy importante de pacientes con indicación de un trasplante hematopoyético (TPCH) no cuentan con un donador familiar histocompatible por lo que se han organizado centros internacionales o nacionales constituidos en verdaderas redes internacionales que tienen como objetivo localizar donadores sin ninguna relación familiar que por situación étnica y azarosa pudiera ser total o parcialmente histocompatible con algún paciente sin donador en cualquier lugar del mundo, el primer grupo de estas instituciones son los bancos de donador de médula ósea y más frecuentemente los bancos de sangre de cordón umbilical. Esto nos permite realizar trasplantes total o parcialmente idénticos de donadores no relacionados. Por último cuando el mismo receptor de los progenitores hematopoyéticos es el donador, a este tipo de trasplante se conoce como autólogo. De acuerdo al origen de las células hematopoyéticas el trasplante puede ser de médula ósea, sangre periférica o de células de cordón umbilical.

FUENTES DE CÉLULAS PROGENITORAS HEMATOPOYÉTICAS

CORDON UMBILICAL

El potencial del uso del cordón umbilical como fuente de células progenitoras hematopoyéticas fue propuesta en 1982, en una sesión encabezada por el Dr. Edward A. Boyse, Hal E. Broxmeyer y Judith Bard. El Dr. Boyse, presentaba que los residuos del cordón umbilical no podrían ser utilizados, sin embargo esta idea no estaba descartada y las células maduras del cordón umbilical podrían utilizarse para otro tipo de situaciones, por ejemplo las transfusiones sanguíneas. El Dr. Broxmeyer comentó al Dr. Boyse, la posibilidad de que el CU podría contener células progenitoras y que podría utilizarse para fines de TCPH. Posteriormente estas sesiones entre los expertos Dr. Broxmeyer (células madre y hematopoyesis) y Dr. Boyse (Inmunología y genética) condujeron a realizar estudios in vitro en humanos y sangre de cordón de ratones in vivo para poder documentar esta teoría. Los estudios iniciales se realizaron en progenitores de sangre periférica para posteriormente comparar el número de células primitivas entre el CU vs. Médula ósea (MO). Se realizó un entrenamiento especial entre los gineco-obstetras para una adecuada obtención de las muestras de sangre de CU, las cuales deberían estar con un mínimo de contaminación y libres de bacterias. Posteriormente se contaría el número total de células nucleadas y progenitores hematopoyéticos en cultivos in vitro. Durante este tiempo un número importante de cordones umbilicales fueron criopreservados con nitrógeno líquido. La Indiana University School of Medicine fue pionera en utilizar sangre de cordón umbilical.

El primer trasplante de CU fue realizado para un niño de 5 años de edad con anemia de Fanconi por el Dr. Gluckman y cols, en octubre de 1988. La sangre de CU fue HLA idéntico y recolectada en Durham, NC, por el Dr. Gordon Douglas, de la New York University Medical Center y en la Universidad de Indiana fue

criopreservada por el Dr. Broxmeyers y enviada a París donde el paciente recibió su régimen de preparación para el trasplante. El paciente presentó injerto del donador, sin manifestaciones clínicas de la enfermedad hematológica que padecía. Los próximos 4 cordones umbilicales, (3 anemia de fanconi y 1 con leucemia mielomonocítica juvenil) fueron tratados con CU recolectados por el Dr. Douglas y criopreservados en la Universidad de Indiana. De estos 5 pacientes solo 1 paciente con Anemia de Fanconi presentó rechazo de injerto. En 1991, 2 niños con leucemia recibieron altas dosis de quimioterapia como régimen de preparación para trasplante de CU de donador relacionado. Para realizar un trasplante de células progenitoras hematopoyéticas es necesario realizar el estudio HLA en sus clases I y II, siendo de la clase I los haplotipos A y B los más importantes y de la Clase II el HLA DR es el más importante pero no el único. Debido a que de este sistema antigénico se hereda la mitad de la información genética del padre y la mitad de la madre, cada individuo cuenta con dos haplotipos A, dos B y dos DR, resultando un total de seis, y ya que puede haber una gran variedad de cada uno de estos haplotipos, las posibles combinaciones pueden ser muchas. Esto explica la dificultad para que se encuentren dos personas compatibles. Cuando se realiza un trasplante de médula ósea o de sangre periférica, para evitar el rechazo al tejido trasplantado o la enfermedad injerto contra huésped es necesario contar con un HLA igual entre donador y receptor. Por otro lado, un trasplante con sangre de cordón umbilical nos permite una disparidad hasta en dos de los seis antígenos o haplotipos del HLA, representando esto una ventaja de éste último tipo de trasplante.

OBTENCION DE LA SANGRE DEL CORDÓN UMBILICAL

La sangre de CU, ya sea in útero o ex útero es recolectada mediante una punción en cualquiera de los tres vasos del cordón umbilical. Previa asepsia del mismo, se extrae la sangre en un sistema cerrado que consta de una bolsa con anticoagulante ACD que tiene una capacidad suficiente para contener 250 ml de sangre. Gran parte del éxito de la recolección depende del volumen extraído de la sangre de cordón umbilical y de la placenta, ya que a mayor volumen sanguíneo aumenta la posibilidad de obtener un mayor número de células madre. Por esta razón, es necesario que al pinzar y, posteriormente al cortar el cordón umbilical, esto se realice en forma proximal al recién nacido para así dejar una mayor longitud en el cordón del lado placentario, y que esto a su vez tenga como consecuencia un mayor volumen obtenido. La punción deberá realizarse lo más distal posible a la placenta y dejar que la sangre fluya por gravedad, manteniendo la bolsa de recolección a un nivel más bajo que la mesa del parto. El volumen obtenido de sangre, la cuenta total de células nucleadas y el total de células CD 34+ es mayor empleando el método de recolección ex útero; sin embargo, las unidades formadoras de colonias de granulocitos y macrófagos se encuentran en mayor número cuando se utiliza el método in útero.

Existe una serie de requisitos que deben cubrir los candidatos a donar sangre placentaria y de cordón umbilical.

Tabla 1.

Factores de exclusión para donación de sangre de cordón umbilical.
Historia de exposición o infección previa con hepatitis o VIH.
Complicaciones durante el parto o cesárea o historia previa de nacimiento de alto riesgo.
Embarazo gemelar.
Problemas placentarios o del cordón umbilical.
Producto de bajo peso.

Problemas durante el procesamiento de las muestras.
Cantidad insuficiente de células CD34+.
Resultados positivos para infección.
Otros problemas.

CRIOPRESERVACIÓN DE LA SANGRE DE CORDÓN UMBILICAL

Para que las CPH puedan ser viables para su utilización en trasplantes, tiene que ser obtenidas, procesadas y criopreservadas mediante procedimientos realizados bajo rigurosos controles de calidad. El procesamiento de las unidades se puede iniciar dentro de las 48hr después de su obtención, tiempo en el cual la unidad recolectada debe permanecer en refrigeración entre 2 y 8°C como cualquier otra unidad de sangre total. La criopreservación requiere de la remoción del exceso de plasma y eritrocitos, lo cual se realiza por medio de centrifugación, de tal forma que se maneje un volumen final bajo, con la finalidad de obtener un producto concentrado de leucocitos. Este último se introduce en una bolsa de criopreservación especial para soportar temperaturas tan bajas como 200°C.

Posteriormente se agrega a la bolsa una mezcla fría hecha a base de 20% de dimetilsulfóxido (DMSO), 20% de albúmina humana y 60% de medio 199 en volumen semejante al de la capa de leucocitos obtenida.

Este proceso se realiza bajo condiciones estériles en una campana de flujo laminar, para evitar cualquier riesgo de contaminación.

El principio de la criopreservación se fundamenta en el uso de agentes crioprotectores, como el glicerol y el DMSO. Sin embargo, el más utilizado es el DMSO. A pesar de que se desconoce su mecanismo de acción, este compuesto hace impermeable a la membrana celular, hecho que resulta indispensable para evitar el intercambio de iones y soluciones iniciado al modificar la osmolaridad intra y extracelular durante la formación de cristales en el proceso de la congelación, lo que traduciría en muerte celular de no usar esta sustancia. El método de criopreservación de células progenitoras incluye el uso de una cámara computarizada de congelación programada donde el descenso de la temperatura se lleva a cabo por medio de nitrógeno líquido, a razón de 1°C por minuto hasta alcanzar -60°C y posteriormente 5°C por minuto hasta llegar a -90°C. Una vez que la muestra ha sido congelada a esta temperatura, se coloca en el tanque de almacenamiento donde permanecerá a temperatura de -180°C hasta que se utilice para un trasplante. Por otro lado, hay estudios que sugieren que alternativamente se puede congelar la muestra en forma directa a -86°C por espacio mínimo de 2 horas y después transferir las células madre a un congelador de nitrógeno líquido sin perder la viabilidad.

Debido a que las unidades de sangre de cordón umbilical se pueden intercambiar dentro de un país o incluso en todo el mundo, la transportación adecuada de la unidad es tan importante como la criopreservación misma, ya que ambas repercuten en la calidad y cantidad del contenido. El traslado tiene que ser llevado en tanques especiales de transportación, los cuales mantienen temperaturas inferiores a -135°C, por medio de nitrógeno en fase de vapor.

Perfil de laboratorio

Además de los estudios serológicos para detectar infecciones que en cualquier banco de sangre se hacen de forma extraordinaria (VIH, brucelosis, hepatitis B y C y sífilis), en la sangre de cordón umbilical se realiza la

detección de anticuerpos IgM contra citomegalovirus los que indicarían una infección reciente en el donador por este virus. Debido a la alta incidencia de anticuerpos IgG positivos en la población en general, éstos no se toman en cuenta para excluir una unidad. Los antígenos del HLA-A, y B pueden ser realizados por serología. Sin embargo, los alelos del HLA-DR deben ser determinados por RCP de alta resolución para poder identificar haplotipos discretamente diferentes dentro de un grupo con un determinante antigénico común. Se consideran como posibles candidatos a donación a las unidades que posean cuatro o más de seis antígenos del HLA en común con el receptor.

Se debe verificar que las muestras de cordón umbilical sean negativas para hemoglobinopatías y otras enfermedades genéticas, dependiendo de la historia familiar y grupo étnico de procedencia. Esto se realiza por medio de un interrogatorio a la madre del donador antes de proceder a la recolección de la sangre de cordón y se descarta al donador en caso de cualquier sospecha.

CARACTERISTICAS BIOLÓGICAS DEL CORDON UMBILICAL

Los diferentes tipos de células del cordón umbilical correlacionan con las células presentes en la médula ósea y sangre periférica, sin embargo hay una amplia diferencia en la composición de estas células dependiendo de la fuente celular. Cairo y cols., demostraron una reducción significativa en la expresión de mRNA, en la producción de la proteína de factor estimulante de colonias de granulocitos, IL3, factor de colonias de macrófagos, factor transformador de crecimiento β 1, IL1, IL15 e IL18 y demostró que hay un incremento en la producción de la proteína que produce IL 11, factor stem cell y trombopoyetina. (Ver tabla 2)

Se concluyo que el cordón umbilical tiene:

- Un número total de Células B normales pero tienen un fenotipo inmaduro (CD 5 y CD 19+)
- El CU tiene un número disminuído de CD 4, CD 8 y CD 3+, pero una alta relación CD4/CD8 vs la sangre periférica.
- La relación CD 4/CD45 en CU es menor y la respuesta a la estimulación es reducida si se compara con sangre periférica.
- Las células dendríticas contribuyen a la respuesta inmunitaria en el recién nacido y reducen la incidencia de enfermedad injerto contra huésped en el trasplante de CU.

En un estudio de The American Red Cross en donde se evaluaron a 1200 donadores se identificaron las siguientes características del cordón umbilical:

- Unidades con volumen grandes correlaciona con mayor número de células nucleadas, CD34+ y CFU-GM.
- No hubo efecto encontrado entre la edad materna, raza étnica u otro parámetro.
- Madres fumadoras tienen menor número de células CD34.
- Primeros bebes (1er hijo) y recién nacido con peso alto al nacer tienen mayor número de células nucleadas, CD34 y CFU-GM.

- En el análisis multivariado, el peso alto al nacimiento comparado con madres fumadoras, embarazos previos y la edad gestacional tuvieron un mayor efecto en el número de células nucleadas.
- Por cada 500gr de mayor peso correlaciona con un aumento del 10% en células nucleadas, 28% en CD34+ y 21% en CFU-GM.

Tabla 2 Características biológicas del cordón umbilical:

CÉLULAS	ESTADO	CÉLULAS	ESTADO
TNFα	Disminuido	Células T secundarias	Disminuido
IFNα			
G-CSF,GM-CSF, M-CSF	Disminuído	Citotoxicidad aloantígeno	Disminuído
IL 4,8,12, 15,18	Disminuído	Número Cel B	Normal
IL 11, stem cell factor, trombopoyetina	Incremento	Función de células B	Fenotipo inmaduro
Células T CD3, CD 4, CD8	Disminuido	Número de células NK	Normal
CD 45RA+	Incremento	Actividad NK	Disminuido
CD45 RO+	Disminuido	Imunofenotipo	Normal
		CD	
Células T primarias	Normal	Función CD	Disminuido

RESULTADOS CLÍNICOS

Los datos publicados en relación con el trasplante de células progenitoras de cordón umbilical son limitados. Wagner y colaboradores publicaron el primer reporte de donadores idénticos de cordón umbilical. En este estudio se analizaron 44 pacientes donadores y se reportó que la probabilidad de injerto con HLA idéntico o 1 HLA mismatched fue en 34 pacientes (85%) a los 50 días postrasplante. (Ver tabla 3). Una serie de 76 pacientes con CU relacionado para enfermedad maligna (46), falla de médula ósea (17), hemoglobinopatía (8), errores del metabolismo (7), (60 HLA idéntico, 18 mismatched de 1 a 3 antígenos, de 45 centros de Europa) entre 1988 y 1996, demostraron que el injerto está relacionado con el peso, edad y el número de células nucleadas infundidas por kilogramo de peso. Los pacientes que recibieron menos de 3.7×10^7 de células nucleadas por kg, presentaron un injerto tardío de neutrófilos y plaquetas vs una dosis mayor de 3.7×10^7 . El tiempo de injerto de neutrófilos fue de 35 días vs 25 días y de las plaquetas fue de 53 vs 45 días. Se analizó el seguimiento de aquellos niños con diagnóstico de LLA con este tipo de trasplante reportado en el Eurocord Registry, donde el factor más importante relacionado con el injerto de neutrófilos fue la cantidad

de células nucleadas infundidas mayor de 3.7×10^7 . The International BMT Registry and Eurocord, reportan una supervivencia a 2 años de 61%, en aquellos pacientes con 0-1 mismatched HLA hermano. Un seguimiento de Eurocord de 145 trasplantes de CU (114 HLA idénticos, 24 mismatched 1-3 antígeno) de Octubre 1998-2000, reportaron una supervivencia global de: a) 46% a 2 años para enfermedades malignas) 76% para anemia aplásica, c) 100% para hemoglobinopatías, d) 79% para enfermedades del metabolismo.

Tabla 3. TRASPLANTE DE CORDÓN UMBILICAL DONADOR RELACIONADO

	Wagner	Eurocord Experience
Pacientes	44	78
Edad media	4	5
Células Nucleadas x kg de peso	5.2×10^7	3.9×10^7
CD34+	No se reporto	3.8×10^6
CFU-GM x kg peso	2.4×10^4	4.4×10^4
Injerto		
NT ≥ 500	22d	30d
Plaq ≥ 50000	56d	No se reporto
Promedio de injerto	36/44	62/78
HLA disparity		
0	34	60
1	4	3
2	1	5
3	5	9

Médula Osea

Para obtener médula ósea, se lleva al donador al quirófano, donde bajo condiciones estériles, y bajo anestesia, se realizan múltiples aspirados de médula ósea de las espinas iliacas, conforme se obtiene la médula se mezcla con heparina y un medio de cultivo tisular, se filtra y se transfiere a una bolsa de transfusión. El volumen aspirado de médula ósea es entre 10-20ml por kilo de peso del donador o receptor dependiendo quien sea más pequeño. Niños tan pequeños como d 4 meses han sido en forma segura y exitosa donadores de médula ósea. La dosis celular es de 2.5×10^8 de células nucleadas por kilo de peso del receptor. La médula ósea obtenida es administrada inmediatamente en forma intravenosa al paciente o criopreservada para un uso posterior.

Por lo general, el donante permanece en el hospital durante 12 horas, durante este tiempo, el donante se recupera de la anestesia y el dolor en los sitios de inserción de la aguja. De ser necesario, las células medulares cosechadas pueden congelarse y conservarse para usarlas posteriormente. La médula puede congelarse durante años y permanecer apta para un trasplante de células madre. Por ejemplo, la congelación es un paso previo habitual la infusión de l médula autóloga. En esta circunstancia, la médula proviene del mismo paciente durante un período de remisión de la enfermedad, y puede ser el receptor si más adelante padece una recaída y se requiere un tratamiento intensivo.

Sangre Periférica

Desde 1909 se suponía la presencia de células tallo en la sangre periférica pero la investigación científica inició en 1951. Las células progenitoras hematopoyéticas residen en la fracción mononuclear de la sangre periférica, en una concentración de solo 1-10% de las encontradas en médula. Posterior a la mielosupresión inducida por quimioterapia y al uso de factores de crecimiento se incrementa el número de progenitores hematopoyéticos, la colección de gran número de células mononucleares en sangre periférica es posible gracias al desarrollo de procedimientos de afección.

Las ventajas de las células tallo de sangre periférica (CTSP) sobre la médula ósea que han favorecido el rápido incremento en su uso incluyen:

1. Colección fácil, barata, sin necesidad de un procedimiento quirúrgico bajo anestesia general
2. Posibilidad de recolectar las células en un paciente ambulatorio
3. Aplicable a pacientes con enfermedad que afecta la médula ósea o con antecedente de radiación pélvica.
4. Menor periodo de citopenias después de la mieloablación
5. Menor incidencia de complicaciones infecciosas.

Inicialmente se esperaba que las CTSP tuvieran menor cantidad de células tumorales que las de médula ósea, pero estudios in vitro no lo han confirmado, ni se ha observado una disminución en la tasa de recaídas, se ha sugerido el beneficio de una reconstitución inmune más rápida cuando se utilizan CTSP, pero aun no se ha probado.

Adicionalmente a las potenciales ventajas médicas, varias ventajas técnicas permiten una colección segura y eficiente de CTSP:

1. Separadores de células sanguíneas automatizados capaces de recolectar un gran número de células mononucleares
2. La cosecha puede mejorar al asociar quimioterapia con colección de CTSP durante el rebote del periodo de recuperación
3. La disponibilidad de factores de crecimiento hematopoyético que aumentan la concentración de células tallo en sangre periférica
4. La posibilidad de criopreservar y combinar los componentes de múltiples colecciones en sistemas estériles de bolsas de plástico

Las CTSP no están libres de ciertas desventajas:

1. Efectos adversos de la quimioterapia y de las citocinas
2. Necesidad de un periodo más largo para una cosecha adecuada.
3. Un mayor volumen total de transfusión
4. Frecuentemente en niños se requiere de un acceso venoso central que predispone a complicaciones trombóticas e infecciosas relacionadas con el catéter

Caracterización fenotípica:

En 1984, Civin y colaboradores (36) utilizaron anticuerpos monoclonales para identificar el antígeno CD34 como un marcador de precursores hematopoyéticos, lo encontraron en un 1-3% de las células mononucleares de médula ósea y en una fracción menor de las de sangre periférica, observando que correspondía a células hematopoyéticas inmaduras que morfológicamente parecían blastos y células linfoides inmaduras.

Las células CD34 + generan:

1. Unidad formadora de brote eritroides
2. Unidad formadora de colonias eritroides
3. Unidad formadora de colonias de granulocito-macrófago
4. Unidad formadora de colonias de megacariocitos
5. Unidad multipotencial formadora de colonias de granulocito-eritrocito-macrófago-megacariocito

Los linfocitos B y T primitivos también expresan este antígeno, estudios posteriores mostraron que una subpoblación más inmadura de células CD34 + expresaban bajos niveles del antígeno Thy-1 pero no de CD38, HLA DR o antígenos de linaje específico (CD5, CD10, CD33, CD71), estas células representan el 5-20% del total de células progenitoras CD34+ de la médula ósea. Estos hallazgos en forma colectiva indican que el antígeno CD34+ identifica progenitores de células hematopoyéticas en varios estadios de maduración y que la verdadera célula tallo pluripotencial reside en una subpoblación CD34 +, Thy 1+, CD38 -, HLADR -, y linaje negativa.

La concentración de células CD34 + en la circulación periférica del adulto esta en equilibrio dinámico con la concentración en médula ósea. En un estado basal la fracción mononuclear CD34+ en sangre periférica típicamente no excede el 10% de la fracción en médula ósea. La sangre de cordón umbilical es más comparable a la médula ósea en contenido de células progenitoras hematopoyéticas, sin embargo existe un estudio realizado por Bender en el que se observó, un menor contenido de células CD34 + en sangre de cordón en comparación con médula ósea, ya que la fracción de células CD 34+ fue de 1.7% del total de células mononucleares en médula ósea, 83% en sangre de cordón umbilical y .15% en sangre periférica. Las células CD34+ de sangre periférica y de cordón umbilical expresan antígenos CD45, CD33, CD71, más frecuentemente que las de médula ósea.

Weiner y colaboradores demostraron una correlación cuantitativa entre los progenitores hematopoyéticos y la cantidad de células mononucleares. Una total de $4-6 \times 10^8$ por kg. de peso del paciente de células mononucleares, generalmente es indicativo de una cosecha adecuada. El estudio de células CD34+ y de UFC-GM requiere mayores recursos pero proveen información adicional. Bender y colaboradores observaron que las recolecciones que generaban 0.5 a 2×10^5 UFC-GM o contienen $0.5-2 \times 10^6$ células CD34+ por kg. de peso del paciente permiten un injerto rápido y sostenido.

Movilización celular:

Una desviación transitoria en la distribución de células progenitoras hematopoyéticas de la médula ósea a la sangre periférica es un proceso que se refiere como movilización y simplifica en forma importante la colección celular.

La quimioterapia además de reducir la carga tumoral induce una movilización eficaz de células progenitoras a la sangre periférica, dicha movilización esta en relación directa con el grado de mielosupresión, los factores de crecimiento hematopoyético pueden mejorar en forma independiente el grado de movilización. Un régimen combinado es más efectivo.

Debido a que las células progenitoras están presentes en la circulación periférica en bajas concentraciones, su colección selectiva en número adecuado requiere del uso de separadores de células sanguíneas automatizados. Por las características de sedimentación de estas células durante la centrifugación, no es posible separar las células tallo de otras células mononucleares, por lo que la cosecha está contaminada con linfocitos maduros, Es necesario procesar 1 a 3 volúmenes sanguíneos lo cual se efectúa en un periodo de 2 a 5 horas realizando un procedimiento diario por 2 a 5 días. La leucocitosis periférica permite procesar más células por volumen sanguíneo y por lo tanto una colección más eficiente.

La dosis optima de FEC-G para la movilización en donadores normales no está bien establecida, habiéndose utilizado dosis de 2-60 mcgr/kg/día, la mayoría de los centros utilizan 10 mcgkdía, las células CD34 + alcanzan un pico en sangre periférica 24 hrs después de la cuarta dosis de 10mcgkdía de FEC-G, y después de 7-8 dosis ya no hay incremento ni se sostiene esta movilización. La dosis de 10mcgr/kg/día permite obtener cosechas adecuadas de células CD34, y es bien tolerada por la mayoría de los donadores, los efectos adversos más frecuentes son dolor óseo, mialgias, cefalea, que se observan en el 50% de los donadores, estos síntomas son leves y generalmente se controlan con acetaminofen. La posibilidad de efectos adversos tardíos en la hematopoyesis aun no son conocidos y aunque la experiencia es relativamente corta (5 a 6 años), los estudios de MO de donadores movilizados con FEC-G 5 años antes, no muestran anomalías morfológicas o citogenéticas, además se ha utilizado otros factores de crecimiento por periodos prolongados como la eritropoyetina en pacientes con insuficiencia renal crónica sin que se hayan observado efectos hematológicos adversos. En un congreso en Génova donde se reunieron los grupos de trasplante, auspiciados por el grupo Europeo de TMO en octubre de 1995 para establecer aspectos éticos y prácticos del trasplante, se llego al consenso de que no existe evidencia clínica ni de laboratorio para sospechar de algún efecto adverso tardío posterior a un curso corto de FEC-G, sin embargo se debe continuar vigilando y reportar los efectos secundarios que se lleguen a presentar. Por otra parte la cosecha de médula ósea no es un procedimiento exento de riesgos, tiene una incidencia de 0.4% de complicaciones mortales, generalmente relacionadas con la anestesia general, y también ocasiona morbilidad por daño a tejidos blandos y a hueso secundario a las múltiples punciones. Es probable que si se les diera la oportunidad de elegir, muchos donadores preferirían movilización de sangre periférica para evitar la anestesia general.

Cuando se utilizan CTSP el injerto de neutrófilos y plaquetas es más temprano, con menor tiempo de hospitalización y menor uso de antibióticos con lo que disminuye el costo del trasplante. Faulkner y colaboradores observaron una fuerte correlación entre el aumento de neutrófilos totales y disminución de los niveles de FEC-G ($p < .0003$) probablemente debido a una depuración mayor de FEC G por unión a receptores en neutrófilos como un mecanismo de autoregulación. Una dosis de 25 mcgr puede ser adecuada para una

cuenta de neutrófilos menor de 500-1000 mientras que debe incrementarse a 10 mcgr/kg/día cuando la cuenta es mayor. Algunos autores recomiendan dar la dosis total fraccionada en dos y administrada cada 12 hrs, con lo que se ha obtenido mayor cuenta de células CD34, y se requiere menor número de aferesis.

En el congreso en Génova, se establecieron los siguientes criterios que pueden servir como guía para los centros de TMO.

1. Se recomienda que los donadores sean movilizados con FEC-G a dosis de 10 mcgr/kg/día e iniciar la leucaferesis al día siguiente de la 4ª dosis.
2. La leucaferesis debe realizarse en un separador de células de flujo continuo usando vena periférica y procesar arriba de 15 lts de sangre por leucaferesis
3. Una dosis mínima de $2-3 \times 10^6$ células CD34+ por Kg de peso del receptor se considera como adecuada. Si se obtiene un número insuficiente de células CD34 en la primer leucaferesis una dosis posterior de FEC-G debe ser administrada y una segunda aféresis se realiza al día siguiente.
4. Las células tallo de sangre periférica se deben dar sin criopreservar siempre que sea posible.
5. Los receptores deber recibir el régimen de acondicionamiento y la profilaxis para EICH que se utiliza habitualmente para TCPH en ese centro de trasplante. El día de trasplante (día 0) en el caso de infusiones repetitivas será el día en el cual la médula ósea debe de administrarse.
6. Se debe realizar el seguimiento tanto del donador como del receptor y reportarse a un registro internacional.

El procedimiento de leucoferesis y el acceso venoso central que frecuentemente es necesario, no están libres de riesgos. Se presenta en raras ocasiones hipocalcemia sintomática por la administración de citrato como un anticoagulante extracorpóreo e hipotensión reversible, la oclusión del catéter e infecciones relacionadas con el catéter pueden observarse con mayor frecuencia (60 y 14% respectivamente) la movilización incrementa el riesgo de trombosis.

Experiencia clínica:

La composición en sangre periférica de las células progenitoras movilizadas difiere de la de médula ósea y de la de sangre periférica en estado de reposo, cuando la movilización se hace con ciclofosfamida no se observa CD 19, cuando se hace con melfalan se observa con mayor frecuencia CD33, CD10 y CD5 y con menor frecuencia CD38 que en médula ósea, Esto sugiere que la movilización recluta a progenitores comprometidos.

El riesgo teórico de mayor EICH grave al utilizar CTSP por el mayor número de linfocitos maduros ya que contiene 10 veces más células T que las de médula ósea en reposo, limitó el uso inicial de CTSP, sin embargo la incidencia de EICH agudo es similar que cuando se utiliza médula ósea, aunque estudios preliminares sugieren que la incidencia y la gravedad del EICH crónico puede ser mayor.

Actualmente el uso de CTSP en trasplante autólogo está indicado cuando existe alguna de las siguientes condiciones:

1. Enfermedad que invade la médula ósea
2. Enfermedad que es sensible a altas dosis de quimioterapia mieloablativa
3. Pacientes que han tenido radiación pélvica o son muy obesos
4. Pacientes que pueden movilizar progenitores hematopoyéticos a la circulación

INDICIONES DE TRASPLANTE DE CÉLULAS PROGENITORAS HEMATOPOYÉTICAS

ENFERMEDADES HEMATOLOGICAS BENIGNAS

La **Anemia Aplástica Grave** es un ejemplo en el cual varios tratamientos están disponibles, pero el TCPH alogénico es superior, con una recuperación hematológica persistente más frecuente. El uso de corticoesteroides, andrógenos, globulina antilinfocito (GAL) y ciclosporina A (CsA), solos o en combinación pueden alcanzar la remisión y en ocasiones la curación, sin embargo, aún cuando estos tratamientos sean exitosos existe un riesgo sustancial de mielodisplasia o leucemia aguda subsecuente, especialmente en niños. Además durante estos tratamientos se requiere apoyo transfusional intenso que compromete el éxito de un trasplante posterior.

En la **Anemia de Fanconi** (Anemia Aplásica Constitucional) es una enfermedad autosómica recesiva caracterizada por anomalías congénitas, falla medular y un alto riesgo de desarrollar leucemias agudas y otros tipos de tumores sólidos. La inestabilidad cromosómica especialmente a agentes alquilantes es un rasgo característico de estos pacientes y la base para su diagnóstico. Se estima que se presenta un caso por millón de individuos por año. La proporción varón/mujer es de 3:1. Al menos se han asociado ocho mutaciones genéticas con el desarrollo de la anemia de Fanconi. Estos genes han sido designados FAA, FAB, FAC etc., hasta FAH. La mayoría de los pacientes tiene la mutación FAA o FAC. Clínicamente estos pacientes pueden tener malformaciones tales como anomalías óseas (ausencia de radio, implantación baja del pulgar, microgntia,), hipopigmentación y/o hiperpigmentación, estatura baja, microftalmía, malformaciones del tracto urinario (agenesia renal), retraso mental, malformaciones gastrointestinales (agenesia rectal, duodenal), anomalías cardíacas, sordera, hipogonadismo y síndrome de falla medular. La insuficiencia medular se presenta generalmente entre los 5 y 10 años de edad, aunque puede aparecer entre el nacimiento y los 30 años de vida. Casi la totalidad de los pacientes (98%) presentan alteraciones hematológicas graves antes de los 40 años.

La trombocitopenia puede preceder al desarrollo de la granulocitopenia y anemia. Más de la mitad de los pacientes debutan con trombocitopenia aislada y una tercera parte con pancitopenia. Un pequeño grupo de pacientes inician sus alteraciones hematológicas con la presentación de hemopatías graves, fundamentalmente síndromes mielodisplásicos (SMD) y leucemias mieloblásticas agudas. Una vez iniciada las alteraciones hematológicas, los pacientes evolucionan hacia la pancitopenia en un promedio de tiempo de 3 años (intervalo 3 meses a 15 años). La tendencia a presentar hemopatías malignas en el curso de la evolución es muy alta, alrededor de 50% con una media de tiempo para su aparición de siete años. En enfermos de mayor edad, es frecuente la aparición de carcinomas de células escamosas de cabeza y cuello y en las mujeres, tumores ginecológicos. El diagnóstico no puede basarse solo en las manifestaciones clínicas, por lo que se realiza la exposición cromosómica a diepoxibutano o mitomicina, donde hay un incremento de las rupturas de los cromosomas de estos pacientes.

La **enfermedad beta talasemia mayor** puede ser una indicación de TCPH alogénico, Lucarelli y colaboradores encontraron en una serie de 222 niños con talasemia que recibieron TCPH alogénico que el

18% murieron a un año, 10% rechazaron el injerto, y el 75% sobrevivieron sin talasemia, observaron muerte temprana en el 39% de los que tenían hepatomegalia y fibrosis, en el 20% de los que tenían alguno de los 2 eventos y en el 6% en los que no tenían ninguno. Dado que es el único tratamiento que ofrece la posibilidad de curación a pacientes con talasemia homocigótica, es el tratamiento de elección para pacientes jóvenes con un hermano HLA idéntico no afectado. Recientemente se ha reportado que pacientes menores de 5 años y sin enfermedad hepática, son un grupo de buen pronóstico con una supervivencia libre de enfermedad del 94%, esto se atribuye a que al realizar el TCPH en pacientes más jóvenes el riesgo de EICH es menor y hay menor daño orgánico preexistente.

En la Enfermedad de **células falciformes** el TCPH alogénico es el único tratamiento curativo. Su indicación es controversial debido a que estos pacientes, en contraste con los que tienen leucemia o anemia aplásica grave no están en peligro de muerte inminente, y el trasplante conlleva riesgos como es una mortalidad de 10%, una recidiva de la enfermedad o riesgo de presentar EICH del 15% y un 70% de probabilidades de curación. Se debe considerar como el tratamiento de elección en pacientes de 16 años o menores, con enfermedad homocigota, que tienen un hermano HLA compatible, no afectado, y uno de los siguientes signos y síntomas, episodios recurrentes de dolor, manifestaciones pulmonares, (Síndrome torácico agudo, o estadio I o II de una enfermedad pulmonar crónica), osteonecrosis, déficits neurológicos transitorios, o problemas con el tratamiento médico futuro (disponibilidad limitada a los servicios médicos, o a la terapia transfusional) y se debe realizar en pacientes jóvenes en quienes el riesgo de EICH es mínimo y cuando no tenga complicaciones en fase terminal por vasculopatía, o sobrecarga de hierro.

En el síndrome de Diamond-Blackfan (**aplasia selectiva de la serie eritroide**), es una enfermedad hereditaria y se presenta de 2-7 casos por millón de nacimientos vivos por año. Usualmente se presenta en los primeros meses de vida. Reportes del The Diamond-Blackfan Anemia Registry of North America, establecido en 1993, la media de presentación clínica en los pacientes de de 2 meses de vida, cerca de 90% de los casos ocurren durante el primera año de vida. Las anomalías clínicas incluyen talla corta, anomalías del tracto genitourinario, malformaciones óseas y de cara. No está aclarado el patrón de herencia de la enfermedad, aunque en algunas familias se ha identificado un patrón dominante y en otros casos recesivo. Los criterios diagnósticos aceptados son:

- 1.-Anemia normocítica normocrómica, macrocítica o normocítica, de aparición en la infancia.
- 2.-Reticulocitopenia
- 3.-Médula ósea normocelular con alteración selectiva de los precursores eritroides.
- 4.-Recuentos leucocitarios y plaquetarios generalmente normales.

El tratamiento habitual se realiza por medio de corticoesteroides con los que la respuesta al tratamiento es de 80%. La indicación de trasplante está restringida a pacientes refractarios, o que presenta efectos secundarios importantes a los esteroides y que tengan un donador familiar HLA-compatible. La supervivencia cuando se utiliza un donante familiar fue de 87.5% y 14.1% con donante no familiar.

Disqueratosis congénita, es un trastorno hereditario considerado como recesivo ligado al cromosoma X en 90% de los casos y 10% autosómico dominante. Se caracteriza por una tríada clásica de pigmentación cutánea reticular, leucoplaquia mucosa y distrofia ungueal. Otras anormalidades que también pueden presentarse incluyen epifora, retraso mental, enfermedad pulmonar, talla corta, membranas esofágicas, anomalías dentales, pérdida de cabello y presentación temprana de cabello gris. La mitad de los pacientes desarrollan

una aplasia medular que suele aparecer dentro de la primera década de la vida. El tratamiento es poco satisfactorio, se han descritos respuestas transitorias a oximetolona, así como la utilización de factores estimulantes de colonias. Los resultados de los primeros trasplantes fueron malos, la mayoría fallecieron por infecciones micóticas y complicaciones pulmonares. Se han obtenido los mejores resultados disminuyendo la intensidad del régimen de acondicionamiento y con HLA idéntico de donador relacionado.

En la **osteopetrosis** infantil, se ha descrito dos formas principales, una grave autosómica recesiva y una forma leve autosómica dominante. En muchos pacientes con la forma recesiva se detectan alteraciones de la función de los osteoclastos que se debe a mutaciones en un gen que codifica una subunidad específica de los osteoclastos de la bomba de protones vacuolar. La forma dominante de la osteopetrosis se ha localizado genéticamente en el cromosoma 1p21.

La mayoría de las manifestaciones se debe al fracaso de la remodelación de los huesos en crecimiento. Esto conduce a un estrechamiento del agujero de los pares craneales y a la invasión de los espacios medulares, lo que produce complicaciones secundarias, como disfunción del nervio óptico y del facial, y anemia acompañada de hematopoyesis extramedular compensadora en el hígado y en el bazo.

Parece que el defecto básico afecta a la diferenciación de los osteoclastos, debido a que en algunas personas el trasplante de células progenitoras hematopoyéticas con reconstitución de los osteoclastos de 4 a 6 meses a partir de las células donadas ha sido un éxito.

El **síndrome de Hurler**, es una enfermedad progresiva grave, con afectación de múltiples órganos y tejidos que causa muerte prematura, generalmente hacia los 10 años de edad. El lactante con síndrome de Hurler es normal al nacer. El diagnóstico se hace entre los 6 y 24 meses con signos de hepatoesplenomegalia, deformidad esquelética, rasgos faciales toscos, opacificación corneal, macroglosia, frente prominente, rigidez articular y talla baja.

El trasplante de células progenitoras hematopoyéticas produce una mejoría clínica significativa de la enfermedad somática en la MPS I y aumenta la supervivencia a largo plazo. La curación o mejoría se observa en los siguientes signos y síntomas: hepatoesplenomegalia, rigidez articular, aspecto de la cara, apnea obstructiva del sueño, cardiopatía, hidrocefalia comunicante e hipoacusia. El trasplante de médula ósea se recomienda en los casos de síndrome de Hurler con menos de 24 meses de edad y sin enfermedad neurológica significativa en el momento del trasplante.

En pacientes con **defectos en la función de neutrófilos**, como en la deficiencia grave de la adhesión leucocitaria, en el síndrome de Chediak Higashi y en el síndrome de Kostmann (agranulocitosis hereditaria) se ha observado curación con TCPH, en este último el éxito reciente con FEC-G sugiere que es un tratamiento superior que evita las complicaciones del trasplante.

ENFERMEDADES HEMATOLOGICAS MALIGNAS

Leucemia Aguda Linfoblástica

La LAL es la leucemia más frecuente en niños, y también la más exitosamente tratada con quimioterapia, aproximadamente 80-90% de estos pacientes son curados con regímenes intensivos de inducción y 2-2.5 años de tratamiento de mantenimiento, por lo tanto para la mayoría de los niños con LAL el TCPH no se considera hasta después de una recaída en tratamiento, ya que aunque se logra generalmente una segunda remisión la supervivencia a largo plazo es baja. Se ha observado que la supervivencia en pacientes trasplantados es mayor cuando se realiza en pacientes sin infección, sin altos requerimientos transfusionales y que tienen una buena condición clínica, por lo que se debe realizar en forma temprana, en segunda remisión cuando el niño tiene una buena condición clínica, pero con muy baja posibilidad de curación con la quimioterapia convencional. Se ha reportado una supervivencia libre de enfermedad a 2-10 años entre 40-50% cuando se realiza el trasplante en segunda remisión con una posibilidad de recaída de 40-75% , estos resultados son superiores a los obtenidos con quimioterapia en los que se obtiene una supervivencia libre de evento a 10 años de 20%, y una probabilidad de recaída de 87%. Niños trasplantados en recaída refractaria tienen una supervivencia de 10-15% con recaídas de 75-80%.

La evolución del paciente trasplantado se correlaciona con la presencia de factores de riesgo al diagnóstico, y la duración de la primera remisión.

El TCPH en primera remisión se reserva para un grupo seleccionado de pacientes con LAL, con factores de mal pronóstico al momento del diagnóstico como son translocaciones cromosómicas específicas t(9:22), t (4:11), alta carga leucocitaria ($\geq 100\ 000$), leucemia híbrida, respuesta lenta al tratamiento de inducción a la remisión.

La incidencia de la t (9:22) (cromosoma Filadelfia) en niños con LAL es de 2-6%. Los niños con cromosoma Filadelfia + tienen una edad promedio de 9.6 años y los niños sin esta alteración de 4.8 años ($p < 0.001$). Los pacientes se presentan con mayor carga leucocitaria, mayor cuenta plaquetaria, Se atribuye el mal pronóstico que tienen estos pacientes a la asociación con alta carga leucocitaria y la edad mayor de 10 años que son factores pronósticos ya establecidos, sin embargo se ha observado que el cromosoma Filadelfia es un factor de mal pronóstico independiente de los otros dos factores mencionados. Fletcher y colaboradores observaron una supervivencia extremadamente corta en pacientes con LAL con cromosoma Filadelfia aun con cuentas leucocitarias bajas o normales. Se ha reportado una supervivencia libre de recaída a 4 años de 0%, y una supervivencia global a 4 años de 15% a pesar de esquemas intensivos de quimioterapia. Los pacientes con cromosoma Filadelfia +, con monosomía 7, pertenecen a un subgrupo con un peor pronóstico. Debido a que pocos niños con la t (9; 22) o la fusión de BCR-ABL tienen una remisión completa duradera con quimioterapia se recomienda realizar TCPH alogénico temprano, en primera remisión en niños con LAL con cromosoma Filadelfia positivo.

El papel del TCPH en niños con recaída extramedular es más difícil de definir. Johnson recomienda el trasplante en primera remisión hematológica en pacientes que a pesar de una profilaxis óptima a SNC presentan recaída a SNC, o en los que presentan más de una recaída extra medular aislada, mientras reciben tratamiento de mantenimiento. También es controversial si los pacientes que recaen después del cese de quimioterapia deben de ser tratados con quimioterapia o TCPH, los pacientes que recaen dentro de los primeros 6- 12 meses después del cese electivo de quimioterapia tienen peor pronóstico que los que recaen más tardíamente, obteniendo una mayor supervivencia en el grupo de pacientes trasplantados.

Debido a que sólo una tercera parte de los pacientes tienen un hermano HLA compatible se han buscado otras alternativas como el trasplante autólogo, sin embargo tiene una tasa de recaída del 70-75% con una supervivencia libre de enfermedad de 20%. La alta tasa de recaídas se debe a que pueden haber células

leucémicas residuales y que no se tiene el efecto de injerto contra leucemia. El TCPH de donadores no relacionados en niños y adultos jóvenes se debe tomar en el contexto de protocolos de investigación.

Leucemia Aguda Mieloblástica

Con quimioterapia intensiva 60-86% de los niños obtienen remisión completa y 30-50% son curados, con TCPH alogénico en primera remisión se logra una supervivencia duradera de 45-64% y tasas de recaída menor de 20%. Diversos estudios han mostrado una supervivencia libre de enfermedad significativamente mejor en pacientes trasplantados que en los tratados con quimioterapia, y los resultados son mejores cuando se realiza el TCPH en primera remisión, por lo que el TCPH es el tratamiento de elección para niños con LAM en primera remisión.

Solo 10-45% de aquellos pacientes que recaen posteriores a la quimioterapia pueden ser curados con TMO en recaída o segunda remisión.

Se han establecido factores pronósticos para seleccionar pacientes de riesgo alto para TCPH y de riesgo habitual para consolidación con quimioterapia. G Dini y colaboradores estudiaron 59 niños con LAM en primera remisión que recibieron un TCPH HLA compatible de un hermano, realizaron análisis univariado y multivariado para supervivencia global, libre de evento, y recaída, basados en las siguientes variables independientes: sexo, cuenta leucocitaria al diagnóstico, clasificación de la FAB, tiempo en que se logro la remisión completa (RC), tiempo entre RC y TCPH, edad al TCPH, régimen de acondicionamiento, incompatibilidad de sexo, edad del donador. No encontraron ninguna diferencia estadísticamente significativa en estas variables entre los pacientes que recayeron y los que no recayeron. Cuando se estudio la supervivencia libre de evento encontraron que una cuenta leucocitaria mayor de 14,000 y los subtipos M4-M7 de la FAB tuvieron una supervivencia libre de evento significativamente menor. Esto sugiere que el TCPH es un procedimiento curativo capaz de reducir el impacto de la mayoría de los factores pronósticos adversos al diagnóstico, que influyen cuando se utiliza tratamiento citotóxico, resultados similares fueron encontrados por otros investigadores.

Otros estudios encontraron que una cuenta leucocitaria al diagnóstico mayor de 20,000, y morfología M4 y M5 de la FAB eran predictivos de peor pronóstico.

El grupo cooperativo alemán identificó retrospectivamente dos clasificaciones por riesgo con una supervivencia de 91% para los de riesgo bajo y de 42% para los de riesgo alto, la mayoría de los niños (63%) se encontraban en el grupo de alto riesgo, para estos pacientes los autores recomiendan el TCPH. Se deben realizar más estudios para investigar si los factores de riesgo al diagnóstico tienen una influencia en la evolución de pacientes trasplantados. Así como ha mejorado la supervivencia libre de evento con trasplante, también ha mejorado con protocolos más intensivos de quimioterapia, y un mejor tratamiento de soporte. Diversos estudios han demostrado superioridad del TCPH sobre quimioterapia. El CCSG reportó un 49% de supervivencia en 92 niños que recibieron TCPH contra 36% en 255 niños tratados con quimioterapia (p: 0.03). Dahl y colaboradores reportaron una supervivencia de 43% contra 31% y tratados con quimioterapia respectivamente (p: 0.06)

Existe controversia sobre si se deben trasplantar los pacientes en primera remisión o hasta después de una recaída Se ha sugerido que el esperar a que ocurra una recaída mejora los resultados globales al rescatar solo los pacientes en quienes se ha fracasado con la quimioterapia, sin embargo realizar el TCPH en primera

recaída tiene las desventajas de que la recaída puede ser de difícil controlar con riesgo de muerte temprana antes de poder realizar el trasplante y se expone a pacientes con un riesgo elevado de recaída a la necesidad de realizar un trasplante urgente en lugar de realizar un procedimiento electivo con menos complicaciones. Ha disminuido la mortalidad no relacionada con recaída, lo que mejora la supervivencia libre de evento. Finalmente el costo de un TCPH alogénico por año de supervivencia no es superior que el costo con quimioterapia. Por estas razones los autores concluyen que el TCPH se debe considerar como un tratamiento de consolidación para niños con LAM en primera remisión completa que tienen un hermano HLA compatible, debido a que la LAM M3 tiene buen pronóstico con tratamiento convencional y ácido retinoico, su recomendación para TMO es controversial.

Leucemia Granulocítica Crónica (LGC).

Corresponde a menos del 5% de los casos de leucemia en niños, se presenta en dos variedades, que difieren en sus características e historia natural.

Variedad juvenil es un desorden maligno fatal en niños de 1 a 4 años de edad en el que la respuesta a quimioterapia y radiación es incompleta, transitoria e insatisfactoria. El TCPH alogénico es el tratamiento de elección para estos pacientes con una supervivencia libre de enfermedad a largo plazo del 30 al 50%.

Variedad adulto se caracteriza por presentar altas cuentas de leucocitos, y cromosoma Filadelfia. Tiene una fase crónica que requiere mínimo tratamiento por varios años, pero todos los pacientes finalmente evolucionan a una fase aguda que es fatal, el tratamiento convencional no altera la evolución de la LGC. El trasplante en fase crónica ha mostrado que el 50-85% de los pacientes pueden ser curados, los mejores resultados se obtienen cuando se realiza dentro del primer año posterior al diagnóstico, se observan recaída en el 15-30%, cuando el trasplante se realiza en fase blástica la recurrencia de la enfermedad es un problema frecuente. Para pacientes que no tienen un hermano HLA compatible se han utilizado otras opciones como: trasplante autólogo, sin embargo los resultados han sido desalentadores, se pueden utilizar otras alternativas como familiares parcialmente compatibles o un donador HLA compatible no relacionado, el tratamiento con interferon alfa puede lograr remisión hematológica y citogenética duradera, con relativa baja toxicidad.

Linfoma Hodgkin y No Hodgkin

Con la excepción del linfoma de Hodgkin, aquellos pacientes pediátricos con linfoma quienes no se logra la remisión completa o tienen una recaída, raramente son curados con quimioterapia a dosis convencionales. El trasplante autólogo ha sido utilizado en conjunto con un amplio rango de medicamentos efectivos contra este tipo de tumores. Los regímenes de acondicionamiento incluyen agentes alquilantes con o sin radioterapia. Los más frecuentes regímenes son CBV (ciclofosfamida, carmustina y etopósido), BEAM (carmustina, etopósido, ara-c y melfalan) BEAC (carmustina, etopósido, ara-c y ciclofosfamida), BUCY (busulfán y ciclofosfamida). Ninguno de estos regímenes ha demostrado mejor supervivencia en el seguimiento en este tipo de pacientes y los más utilizados han sido CBV y BEAM. El uso de radioterapia corporal total como parte del régimen de acondicionamiento no es recomendado por su incremento en la toxicidad. Pero la radioterapia local, antes o después del trasplante no esta tan bien definido. Muchos estudios de trasplante autólogo para LNH y LH incluidos pacientes adultos y pediátricos han reportado una supervivencia libre de enfermedad de 50% y los factores predictivos que se han observado en este tipo de pacientes es la carga tumoral al momento del diagnóstico y la respuesta a la quimioterapia. Los pacientes con linfoma con características favorables tienen una SLE de más de 60% posterior al TCPH.

El papel del trasplante alogénico ha sido investigado para este tipo de tumores. La EBMT realizó un estudio retrospectivo de 1185 pacientes con linfoma y trasplante alogénico comparándolo con los 14687 pacientes con trasplante autólogo en el mismo periodo. La supervivencia actuarial fue de 40% para pacientes con LNH y 25% para pacientes con LH. Posterior al análisis estadístico se observó una mejor supervivencia para pacientes con trasplante autólogo. Estos mismo resultados se han obtenido en otros grupos de investigación, donde no se ha logrado aumentar la supervivencia global para pacientes con trasplante alogénico pero si ha incrementado la toxicidad por el tipo de régimen de acondicionamiento. Sin embargo el BFM ha reportado sus resultados de 20 pacientes con ALCL con trasplante alogénico con un régimen de acondicionamiento con RTC/CFM y etopósido con una supervivencia libre de evento de 75%+-10% a 3 años del trasplante.

Síndrome Mielodisplásico:

Pueden evolucionar a leucemia con mala respuesta a la quimioterapia, el TCPH es el único tratamiento que ha obtenido una remisión duradera y curación. Se considera como el tratamiento de elección en pacientes con síndrome Mielodisplásico o leucemia Mieloblástica aguda secundaria, obteniendo los mejores resultados cuando el trasplante se realiza en estadios tempranos de la enfermedad (anemia refractaria, o anemia refractaria con exceso de blastos), ó si el paciente es trasplantado en remisión completa después de quimioterapia.

Linfocitosis hemofagocítica familiar

Es una enfermedad congénita caracterizada por fiebre elevada, hepatoesplenomegalia, adenomegalias, afección del sistema nervioso central, en la que los estudios de laboratorio muestran pancitopenia, hipertrigliceridemia, hipofibrinogenemia y ferritina elevada. Así mismo, cursa con alteraciones inmunológicas con disfunción de los linfocitos T, deficiente actividad de las células NK y una proliferación anómala no clonal de macrófagos. Estudios recientes revelan defectos en el gen de la perforina. El curso clínico es progresivo y los pacientes fallecen por infecciones, hemorragia o encefalopatía. El tratamiento es con corticosteroides, etopósido, quimioterapia intratecal y agentes inmunosupresores como ciclosporina y globulina antilinfocito, que consiguen alargar la vida, pero el tratamiento definitivo es el trasplante hematopoyético, de otra forma la evolución es fatal.

El trasplante hematopoyético es el único tratamiento curativo de la enfermedad. Como en los casos no familiares, en niños pequeños no es fácil distinguir las LHH congénitas de las secundarias. Se han empleado donantes familiares, así como donantes no familiares y trasplante de sangre de cordón umbilical.

ENFERMEDADES INMUNOLOGICAS

Las inmunodeficiencias primarias son un grupo heterogéneo de enfermedades hereditarias caracterizadas por alteración cuantitativa y/o funcional de distintos mecanismo implicados en la respuesta inmunológica, lo cual habitualmente es causa e complicaciones letales. El trasplante hematopoyético ofrece curación en este tipo de patologías. Las formas más graves se agrupan bajo la denominación de inmunodeficiencias combinadas severas (IDCS). Con excepción de las formas no graves de déficit de adenosina-deaminasa (ADA), las cuales se tratan con tratamiento sustitutivo a base de PEG-ADA, el trasplante es el tratamiento curativo de elección. Así mismo, el trasplante también puede ser de utilidad en otras enfermedades que afectan gravemente el número y función de los linfocitos. Con el trasplante hematopoyético, se origina un nuevo sistema inmunológico y hematopoyético, lo cual forma la base para la curación de estas enfermedades.

Inmunodeficiencia severa combinada

Agrupar una serie de defectos genéticos cuya consecuencia es deficiencia muy grave en el momento y función de las células T, así como prácticamente ausencia de la formación de anticuerpos. Existe una hipoplasia o aplasia de los órganos linfoides centrales y periféricos (timo no visible radiológicamente, ausencia de ganglios periféricos y de amígdalas y adenoides). Analíticamente es frecuente la linfopenia, que debe considerarse siempre con respecto a los valores absolutos de linfocitos propios de la edad del paciente. El estudio inmunológico inicial debe incluir, además de la cifra de linfocitos circulantes, el estudio de poblaciones y subpoblaciones de linfocitos T y B, así como el de las células citotóxicas naturales (NK). Debe incluir también estudios de activación de estas células mediante ensayos de proliferación con mitógenos, citometría de flujo para el estudio del complejo TCR/CD3 de las células T. Deben cuantificarse las inmunoglobulinas y en algunos casos estudiar los anticuerpos inducidos después de vacunación.

El régimen de acondicionamiento en este tipo de pacientes para trasplante alogénico de donador compatible no es requerido, así como tampoco se requiere la profilaxis para injerto contra huésped y la función de células T se recupera en pocas semanas y la función de las células B en pocos meses. El curso clínico es favorable en 90% de los casos, el estadio clínico previo al procedimiento es el principal factor pronóstico.

El síndrome de Wiskott Aldrich, es una enfermedad caracterizada por eccema, trombocitopenia e infecciones de repetición. El patrón de herencia está ligado al sexo. El hallazgo más frecuente es la trombocitopenia que origina sangrados a nivel de la piel, púrpura y con menor frecuencia hematemesis o melena. Las plaquetas son de tamaño pequeño y de vida media reducida. Una gran parte de los enfermos (80%) presenta eccema, que casi siempre se presenta en el primer trimestre de vida. Las infecciones más frecuentes son la otitis media, neumonía y diarrea infecciosa. Son también frecuentes las infecciones herpéticas. Casi 40% de los pacientes sufren de enfermedades autoinmunes, siendo la más común la anemia hemolítica. La incidencia de tumores linforeticulares en estos enfermos es alta (15%). En el estudio inmunológico, suele encontrarse aumento de IgA e IgE séricas, así como disminución de IgM. La formación de anticuerpos en contra de polisacáridos está especialmente alterada. Es frecuente la linfopenia debida a disminución de las células CD8+. La proliferación con mitógenos suele estar disminuida. La causa principal de este síndrome reside en alguna alteración del gen WAS, cuyas mutaciones producen defectos en el citoesqueleto de las células derivadas de la célula madre hematopoyética. En ausencia de tratamiento corrector, el pronóstico es fatal, pues ocurre la muerte de estos pacientes no tratados en promedio después de 9 años de vida.

La supervivencia global cuando se cuenta con donador familiar compatible es de aproximadamente 90% y con donador HLA compatible no familiar es de 70%.

TUMORES SÓLIDOS

Neuroblastoma

El Neuroblastoma (Nb) es un tumor de las células de la cresta neural que se desarrolla a partir de sistema nervioso simpático, es el tumor sólido más común de la infancia fuera del sistema nervioso central con una incidencia anual de aproximadamente 8 por millón de niños en los Estados Unidos. Los pacientes con tumor completamente localizado o aquellos con cualquier diseminación a tejidos adyacentes o nódulos linfáticos tienen un excelente pronóstico cuando se tratan con resección quirúrgica con o sin quimioterapia. Esto incluye pacientes con estadio I y estadio II de acuerdo a la clasificación de Evans. Los pacientes

diagnosticados con menos de un año de edad y mayores con estadio IVS también tienen un excelente pronóstico. 40-70% de pacientes con estadio III quienes han tenido marcadores biológicos buenos como solo una copia de N myc y tumores hiperdiploides pueden también ser curados por terapia convencional dependiendo en parte de la posibilidad de resección quirúrgica. Desafortunadamente entre una tercera parte y la mitad de los neuroblastomas son estadios IV en niños mayores de un año de edad.

Estos niños se presentan con enfermedad avanzada con diseminación a sitios distantes como hígado, médula ósea y esqueleto o con otros datos desfavorables como amplificación del oncogén N myc.

Los estadios IV de neuroblastoma en niños mayores de un año al diagnóstico es la neoplasia maligna más común en la infancia antes de los 5 años de edad. A pesar de que los nuevos tratamientos y regímenes de terapia han incrementado la posibilidad de sobrevida inicial para niños con estadio IV de Neuroblastoma, la sobrevida libre de enfermedad a largo plazo se mantiene baja. En los años 50's y primeros años de los 60's cuando no se disponía aún de quimioterapia como vincristina y ciclofosfamida el evento libre de enfermedad era de aproximadamente 5%; En los últimos años de los 60's y los 70's, posterior a la introducción de quimioterapia con múltiples agentes junto con la cirugía radical y radioterapia el porcentaje se incremento 10 a 20%. Asimismo desde mediados de los años 80's una terapia multimodal más agresiva que incluye cirugía extensa para erradicar el tumor primario y sitios de enfermedad voluminosa además de radioterapia a tumor localizado en combinación con incremento de la dosis de quimioterapia intensa ha permitido que los porcentajes de respuesta sean de más del 80% en los niños afectados y la sobrevida global se haya incrementado de unos cuantos meses a varios años en varios pacientes aunque la sobrevida global a largo plazo se mantiene baja.

Dentro de las nuevas estrategias investigadas en la última década es la terapia con muy altas dosis la cual ha surgido como una esperanza, ya que tanto el porcentaje como la calidad de la respuesta puede mejorar al incrementar las dosis de algunos de los componentes anti cancerígenos administrados solos o en combinación.

Esta modalidad de terapia múltiple agresiva ha permitido el desarrollo del trasplante autólogo de médula ósea, más aún el cuidado de soporte con trasplante autólogo ha permitido escalar las dosis de terapia cito tóxica contra neuroblastoma resultando en una sobrevida libre de enfermedad de entre 25 y 50% en pacientes de 2 años y una mejoría en general comparada a la experiencia con quimioterapia convencional.

Los niños con neuroblastoma diseminado con riesgo, que respondían a una terapia de primera línea y recibían consolidación con mega dosis de terapia y trasplante autólogo de médula ósea tienen 40 a 45% de sobrevida a 2 y 5 años respectivamente. Otro reporte establece que la consolidación con terapia intensa mieloablativa seguida de trasplante autólogo ha resultado en porcentajes a tres años libres de enfermedad de más de 44%. Una actualización reciente enfocada a pacientes con estadio IV y pacientes de más de un año de edad confirman que las dosis altas de melfalán y trasplante autólogo prolonga la duración de la remisión 23 meses versus 6 meses sin una terapia más intensa posterior a la inducción pero no la sobrevida a largo plazo. Las razones para una baja tasa de sobrevida a largo plazo podrían estar asociadas a una vascularización irregular del tumor que resulta en un flujo inadecuado de quimioterapia y desarrollo de resistencia a drogas, toxicidad y recurrencia local de la enfermedad en sitios donde existió enfermedad previamente además de recurrencia en nuevos sitios.

A pesar de que los resultados no son concluyentes puede determinarse que los pacientes pueden beneficiarse de trasplante autólogo de médula ósea en términos de prolongar la vida. Los resultados para la sobrevida sin enfermedad se mantienen aún sin incrementar las tasas de sobrevida y curar lo que eventualmente parece una enfermedad con poca esperanza.

RESULTADOS

Esta sección se enfocará a comparar y revisar los resultados de diferentes abordajes y tratamientos en el combate al neuroblastoma por diferentes investigadores.

O' Hartmann et al. reportaron su experiencia con 15 pacientes con neuroblastoma avanzado (1 con estadio III y 14 con estadio IV). Los pacientes fueron tratados con dosis altas de melfalán (HDM) y posteriormente recibieron trasplante autólogo. Antes de las altas dosis de melfalán todos los pacientes habían sido tratados extensamente con terapia multimodal con una duración media de 9 meses. La resección quirúrgica se intentó en 9 de 15 pacientes de las cuales 6 resecciones fueron completas y 2 resecciones incompletas y una en biopsia de un tumor el cual se mantuvo como irreseccable. Como resultado de la terapia primaria 7 pacientes tuvieron médula ósea citológicamente normal aunque con enfermedad medible en el sitio primario y ganglios linfáticos regionales o en sitios metastásicos. Como resultado de la terapia primaria estos 7 pacientes (grupo 1) quienes persistieron con enfermedad voluminosa fueron considerados como pacientes con respuesta parcial (PR). De los otros 8 pacientes, 4 fueron catalogados con remisión parcial buena (GPR) y los 4 restantes en remisión completa (CR). 1 de los 15 pacientes murió a causa de toxicidad temprana y 14 fueron evaluables para valorar la duración de la respuesta. 8 de 14 se mantuvieron vivos y 2 tuvieron enfermedad estable a los +33 y +49 meses posterior al trasplante, 2 de 14 recayeron a los +17 y +44 meses posteriores al trasplante y uno está vivo con enfermedad estable en el mes +50 mientras que 1 más murió 31 meses después del trasplante. Cinco pacientes se mantuvieron libres de enfermedad hasta los meses +29 y +54. Estos 5 pacientes no tenían enfermedad mínima residual antes de las dosis altas de melfalán.

Las altas dosis de melfalán seguido de trasplante de médula ósea son tolerables en pacientes con neuroblastoma avanzado. Estos resultados sugieren que la quimioterapia incluyendo las altas dosis de melfalán con trasplante de médula ósea es adecuada cuando se usa como terapia de consolidación en pacientes con Respuesta completa o con buena respuesta parcial después de terapia convencional.

Un estudio hecho por Kushner et al. presenta un seguimiento de largo plazo de 28 pacientes quienes fueron diagnosticados con neuroblastoma con pobre pronóstico con edad de más de 12 meses y quienes recibieron altas dosis de melfalán como terapia de consolidación seguido de trasplante de médula ósea. 6/28 pacientes recibieron melfalán a 180 mg/m² y 22/28 pacientes recibieron 240 mg/m². Los 24 pacientes recibieron también dianhidrogalactitol 180 a 240 mg/m² y 11 recibieron radiación corporal total. El trasplante se llevó a cabo con médula ósea no purgada (2/28) y purgada en 26/28 con hidroxidopamina 20 mcg/ml. 17 pacientes (grupo 1) estaban en primera remisión con una media de duración de 7 meses posterior al diagnóstico y 11 pacientes (grupo 2) tenían enfermedad refractaria o estaban en segunda remisión. De los 17 pacientes del grupo 1 uno se encuentra libre de recaída con más de 6.5 años posterior al trasplante, 3 murieron de toxicidad asociada al trasplante de médula ósea y 13 tuvieron progresión de la enfermedad desde los 2 hasta los 23 meses, dentro de los 13, 11 recayeron a hueso y/o médula ósea. El evento libre de enfermedad fue de 29% a 12 meses, 18% a los 18 meses y 6% a los 24 meses post trasplante. Todos los pacientes del grupo 2 murieron un paciente en segunda remisión con muy buena respuesta recayó 32 meses posterior al TAMO. 8 pacientes tenían progresión de la enfermedad dentro de los 5 meses posterior al trasplante y 2 pacientes murieron de toxicidad. Estos resultados contradicen los obtenidos por Hartmann et al. sugiriendo que para el neuroblastoma las altas dosis de melfalán no son capaces de abatir la enfermedad residual o salvar a pacientes con tumores refractarios. Asimismo el patrón de recaída en varios pacientes sugiere que la 6 hidroxidopamina como agente utilizado para purgar podría no ser completamente eficiente.

El estudio LCME 1 hecho por Philip T et al. es único debido a el proceso no selectivo y porque la estrategia de tratamiento se mantuvo por 6 años sin cambiar para la mega terapia y trasplante de médula ósea. 72 pacientes entraron al estudio LCME 1 entre 1982 y 1987. La respuesta a los regímenes de inducción fue para 18 pacientes Remisión completa, 8 en muy buena respuesta parcial y 42 en respuesta parcial y 4 con

progresión de la enfermedad. 62 de los 72 pacientes fueron tratados con un régimen de consolidación con terapia intensa que consistía en vincristina 4 mg/m², altas dosis de melfalán 180 mg/m² y radioterapia corporal total seguida de trasplante de médula ósea. 57 tuvieron trasplante de médula ósea y 5 tuvieron trasplante alogénico. La sobrevida libre de progresión de la enfermedad para los pacientes no trasplantados fue de 20% a 2 años y de 0% a 4 años. La sobrevida libre de progresión de la enfermedad de los 62 trasplantados fue de 40% a 2 años y 20% a 4 años y 13% a 7 años. Comparando la sobrevida no hay una diferencia significativa en remisión completa vs parcial y muy buenos respondedores vs remisión parcial. Sin embargo hay un subgrupo definido por la normalización de metástasis óseas antes del trasplante en los cuales la sobrevida libre de progresión a largo plazo no pudo ser obtenida. Este grupo tenía un 30% de sobrevida libre de enfermedad a 5 años. Este estudio demuestra definitivamente mejoría en el manejo de la enfermedad en estadio IV y aísla a un grupo de pacientes que pueden ser potencialmente curables.

En un estudio de seguimiento, el LCME 2 usa una doble cosecha con dos diferentes regímenes de terapia. Al observar que la mayoría de las recaídas ocurrían en los primeros 2 años después del trasplante usando un curso único de mega terapia como en el LCME 1. Esta nueva investigación se diseñó para probar el papel del incremento de la dosis en el estatus de la respuesta, patrón de recaída y sobrevida global. 33 pacientes con enfermedad refractaria, en respuesta parcial posterior a una segunda línea de tratamiento para neuroblastoma en estadio 4 o recaída, o en recaída a partir de enfermedad en estadios 3 o 4 fueron sometidos a este régimen. El primer régimen de quimioterapia consistía en una combinación de Teniposido, Carmustina y Cisplatino, el segundo régimen consistía en vincristina, melfalán y radiación corporal total. La primera cosecha fue realizada 4 semanas posteriores a la última dosis de quimioterapia y la segunda 60 a 90 días posterior a la mega terapia. Las tasas de respuesta fueron de 65% (16% Respuesta completa) para MGT 1 y 60% (25% Respuesta completa) para MGT 2. La sobrevida global fue de 36% a 2 años y 32% a 5 años. A pesar de que estos resultados eran esperanzadores para pacientes con enfermedad refractaria o con recaída de la enfermedad, el grado de toxicidad es alto (24%) y la tardanza en la doble cosecha puede apoyar el uso de una única cosecha. Este estudio muestra sin embargo que el incremento en la intensidad de la dosis podría mejorar el pronóstico de algunos pacientes. Otros procedimientos con altas dosis de quimioterapia deben ser investigados.

Un estudio piloto reciente realizado por Corbett R et al investiga la eficacia y toxicidad de un régimen de consolidación con dosis altas de múltiples agentes. OMEC (Vincristina 4 mg/m² Melfalán 180 mg/m², Etopósido 1 g/m² y Carboplatino 1.0 a 1.75 g/m²) seguido de trasplante autólogo de médula ósea. Se estudiaron a 20 pacientes con neuroblastoma de pobre pronóstico. 18 pacientes recibieron OMEC después de la terapia de inducción y 2 después de la recaída, 4 pacientes murieron de toxicidad asociada al tratamiento, 65% (13/20) han recaído con una media de 10 meses después de recibir OMEC. En general 4 pacientes siguen vivos después de 24-35 meses después de recibir OMEC, 2 de estos pacientes tienen enfermedad. A pesar de que estos resultados fueron desilusionantes, este abordaje fue realizado debido a que la terapia con múltiples agentes con dosis muy altas debe de incluir agentes que sean activos individualmente contra el neuroblastoma, que exhiban una curva dosis respuesta adecuada, que no tengan resistencia cruzada y que preferentemente sean sinérgicos con efectos secundarios tolerables y mielotóxicos no superpuestos a las dosis administradas.

El melfalán ha demostrado que mantiene una fracción de células asenadas con el incremento de la dosis in vitro. El Etopósido en combinación con el cisplatino produce 55% de tasa de respuesta en pacientes con neuroblastoma, una infusión continua de 5 días ha documentado su eficacia en tumores sólidos y en combinación con dosis altas de melfalán y radiación corporal total fue bien tolerada.

Desafortunadamente a pesar del razonamiento para la combinación de este régimen multi agente estos resultados son muy desilusionantes. El régimen OMEC es más efectivo que las altas dosis de melfalán por sí solo y el nivel de toxicidad es mucho más alto.

El grupo italiano Cooperativo para neuroblastoma (ICGND) publicó un artículo en 1992 comparando dos estudios en 181 niños con 1 año o mayores con neuroblastoma diseminado recientemente diagnosticado de enero de 1982 a noviembre de 1989 los cuales recibieron altas dosis de quimioterapia. 75 pacientes (gpo NB82) se enrolaron de 1982 a 1984 y fueron tratados con dosis estándar de quimioterapia de consolidación y 106 pacientes (gpo NB85) se enrolaron de 1985 a 1989 y recibieron dosis altas de quimioterapia. En ambos grupos la terapia de inducción incluyó peptiquimio (una mezcla de 6 oligopeptidos de n-1-fenilalanina que actúa en dos formas alquilante y antimetabolito) más Cisplatino a dosis estándar o altas dosis respectivamente. En el NB82 los niños quienes lograron a cabo remisión parcial del tumor o completa recibieron dosis estándar de terapia de consolidación y en el estudio NB85 recibieron tres ciclos de melfalán a altas dosis y un ciclo de quimioterapia mieloablative seguida de trasplante de médula ósea autólogo. Comparando los 2 protocolos el grupo NB85 tenía significativamente menos fallas (sin respuesta del tumor o progresión de la enfermedad) contra el NB82 después de peptoquimio (9 vs 31%), tenía respuesta completa y respuesta parcial; después del tratamiento con cisplatino (60% vs 43%) y después de la cirugía (76% vs 46%). La supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad a 5 años fue de 11 % y 9% para el NB 82 y de 27% y 18% para el grupo NB85. Los pacientes quienes lograron respuesta completa para el grupo NB85 que fueron consolidados con 3 ciclos de dosis altas de quimioterapia vs aquellos con terapia mieloablative seguida de trasplante de médula fue de 24 a 32%. Estos resultados muestran que la intensificación del tratamiento para neuroblastoma mejora la tasa de respuesta e incrementa la supervivencia. La terapia mieloablative con trasplante de médula ósea es también efectiva para producir los mismos resultados.

En una experiencia institucional Kletzel et al. estudiaron la toxicidad y la eficacia de quimioterapia multi agente más radiación corporal total en niños con neuroblastoma. Siete niños con neuroblastoma con muy buena remisión parcial se sometieron a un régimen mieloablative multiagente que incluía altas dosis de ciclofosfamida, infusión continua de vincristina y dosis escaladas de VP-16-213 y RCT y posteriormente trasplante autólogo de médula ósea no purgada. La toxicidad limitante de la dosis fue mucositis observada cuando la dosis de VP-16-213 era escalada a 2400 mg/m² de dosis total. 4/7 respondieron a este tratamiento con remisión completa a 23 -48 meses post trasplante. El uso de la médula ósea no purgada no contribuyó a la recaída, ya que el sitio de la recaída fue el tumor primario y la médula ósea se mantuvo libre al momento de la recaída.

Esto es interesante porque al momento del diagnóstico 6/7 pacientes tenían metástasis a médula ósea, sin embargo debido al pequeño número de pacientes más pruebas tienen que llevarse a cabo para determinar su valor terapéutico. Estos resultados demuestran que este régimen es tolerado y parece ser benéfico.

Lam Po Tang et al. reportaron su experiencia con trasplante de médula ósea con una versión modificada de VAM – TBI (Tenipósido- doxorubicina- Melfalán –cisplatino y TBI) en un grupo de 12 pacientes tratados entre 1985 y 1992. Los 12 pacientes están vivos y en remisión clínica con una media de seguimiento de 42 meses a partir del trasplante autólogo. Estos datos confirman que el trasplante de médula utilizando VAMP TBI modificado fue seguro, prolongó la supervivencia y parece incrementar las tasas de curación. Este estudio fue realizado con una muestra pequeña y más estudios con un mayor número de pacientes deben ser hechos para confirmar estos resultados.

Preguntas acerca de las ventajas y desventajas del trasplante autólogo sobre el alogénico fueron investigadas por Matthay et al en su estudio de 56 pacientes con neuroblastoma de alto riesgo. El trasplante alogénico presenta el problema de enfermedad Injerto Contra huésped (EICH) y el de depender de la disponibilidad de donante. Sin embargo, evita la re infusión de células tumorales posibles que se supone en el autólogo. En este

estudio comparativo 2 grupos de pacientes recibieron idéntica quimioterapia de inducción, cirugía y radiación local. Los pacientes quienes se mantuvieron sin progresión al final de la inducción recibieron quimioterapia mieloablativa con Etopósido, melfalán, cisplatino y RCT seguido de trasplante de médula ósea alogénico (20 pacientes) o autólogo (36 pacientes). El tiempo de injerto para neutrófilos y para plaquetas fue significativamente más corto después del alogénico en comparación con el autólogo. La frecuencia de recaída en pacientes con trasplante alogénico fue de 69% comparado con el 46% del autólogo y la frecuencia estimada de sobrevida libre de enfermedad a 4 años fue de 25% para el alogénico y de 49% para el autólogo. A pesar de que estos resultados son diferentes no lo son significativamente desde el punto de vista estadístico.

En conclusión los abordajes terapéuticos más estudiados han sido la quimioterapia con y sin radiación corporal total seguidos de rescate con trasplante de médula ósea. Los abordajes y métodos de los estudios son diferentes pero el objetivo es determinar que un incremento en la intensidad de la terapia mejora el pronóstico en pacientes con neuroblastoma. El pronóstico de los niños con terapia intensa seguido de trasplante de médula ósea autólogo, está aún en un camino largo y sinuoso, eleva las frecuencias de sobrevida y eventualmente cura pacientes con neuroblastoma.

CONTROVERSIAS

PURGA

El papel de la purga en trasplante de médula ósea autólogo en neuroblastoma es aún controversial. A pesar de que la intensificación de la terapia cito tóxica permite el auto trasplante, la recaída o la enfermedad refractaria sigue siendo una fuente de falla importante. El 30 a 50% de los pacientes con neuroblastoma estadio 4 tienen enfermedad metastásica detectable en la médula antes del auto trasplante. Marcadores de genes en la médula ósea proveen un método sensible y eficaz para valorar el tema de si el trasplante contiene o no células tumorales que contribuyan a la recaída debida a que el gen transferido está presente en igual concentración en toda la progenie de células marcadas por cada generación. Con el uso de un gen de resistencia a la Neomicina (Neo R) como marcador Brenner et al demostraron que las células marcadas en remisión en la médula y la progenie de estas células contribuía a las células clonogénicas detectadas en la recaída. En estos pacientes las células resurgían conteniendo el marcador Neo R. Por lo tanto hay una necesidad del uso de la purga, sin embargo la controversia descansa en si la recaída es causada por otros factores como falla para erradicar el tumor primario y cuales métodos de purga actuales son adecuados para remover dichas células neoplásicas en forma eficiente in vivo al igual que in vitro. Además, considerando que el número de células requeridas para la reconstitución y una médula contaminada con 1% de células 2 mil a 20 mil células tumorales podrían mantenerse y ser infundidas a un paciente de 20 kg.

Hay un número de métodos que pueden ser útiles al remover células de neuroblastoma de la médula ósea tales como separación farmacológica y física, además de técnicas inmunológicas.

El uso de toxinas para destruir células de neuroblastoma en médula ósea no han sido estudiados en forma extensa. La droga 4 hidroxiperoxi clofosfamida (4-HC) ha demostrado que destruye líneas celulares humanas de neuroblastoma in vitro, pero la vida media de la 4 HC es muy corta y las células que no estén en ciclo celular podrían no ser destruidas. La droga 6 hidroxidopamina ya mencionada previamente en los resultados de Kushner podría también ser un método de purga ineficiente asociado al patrón de recaída en el estudio.

Gradientes de densidad también han sido utilizados para intentar separar las células malignas de las células madre. Métodos de centrifugación usando un rotor para remover los neuroblastos de la médula ósea han sido desarrollados pero la efectividad es baja, solo el 95% de los neuroblastos pueden ser removidos de la médula ósea contaminada artificialmente.

Métodos inmunológicos de purga como el uso de anticuerpos monoclonales y micro esferas inmunomagnéticas han sido ampliamente utilizados. Los anticuerpos monoclonales han sido experimentados con éxito, sin embargo en un artículo reciente realizado por Moss estableció que sus anticuerpos se fijaron a no más del 87% de las células cultivadas. La separación magnética por dispositivos puede remover células de neuroblastoma recubiertas con micro esferas magnéticas usando magnetos permanentes con un gran campo de fuerza. Las células tumorales removidas no pueden ser detectadas a niveles inferiores de 1/10000. Estos problemas han provocado que los investigadores trabajen en métodos utilizando análisis múltiples combinados. Recientemente Moss et al desarrollaron un sistema de análisis múltiple consistente en microscopia fluorescente, inmunocitología y análisis de colonias tumorales. 8 experimentos fueron llevados a cabo en dos diferentes líneas celulares de neuroblastoma con 2 a 5% de contaminación. Moss et al demostraron que más de 3 log se remueven con 1 ciclo de tratamiento con anticuerpos y más de 1 log con un segundo ciclo. La sensibilidad de este método detecta 1/30,000 a 1/100,000 cels sobre cuatro log de cels tumorales removidas.

A pesar de que las técnicas de purga han sido mejoradas en forma importante su utilidad in vivo y su efecto en células madre sanas se mantiene como una preocupación mayor. Parece ser importante la pérdida de las células mono nucleares con purga inmunomagnética con un rango de recuperación mono nuclear de 35% y ha habido preocupación acerca del injerto lento o falla del injerto en algunos estudios utilizando médula ósea purgada con anticuerpo monoclonal o agentes farmacológicos. La aparición de recaída temprana en médula a pesar de la purga debe ser tomada como indicación de que la purga no es completamente efectiva. La mayoría de las técnicas pueden demostrar tener actividad in vitro a pesar de que las limitaciones de los análisis en neuroblastoma tienen su problema, la mayor dificultad es demostrar la efectividad in vivo cuando el principal obstáculo para la sobrevida libre de enfermedad es la incapacidad de desarrollar regímenes de terapia ablativa tumoral adecuados.

Los pacientes quienes han recibido médula ósea no purgada o purgada inadecuadamente han desarrollado enfermedad metastásica en un patrón sugestivo de embolización tumoral como metástasis pulmonares. Sin embargo, en general el patrón de recurrencia en médula purgada o no purgada ha sido similar en el sitio primario del tumor o enfermedad macroscópica en el hueso o médula ósea sugiriendo la incapacidad para erradicar el tumor con terapia cito toxica, Asimismo al comparar trasplante alogénico vs autólogo la frecuencia de recaída no es significativamente diferente.

El papel de la purga en neuroblastoma es un tema controversial. El aumento de la sensibilidad y especificidad ha mejorado la eficacia de técnicas de purga. La investigación ahora debe de tomar la dirección de proveer purgas eficaces in vivo.

RADIACION CORPORAL TOTAL (RCT)

Los argumentos del beneficio de la radiación corporal total en contra de su toxicidad es aun un tema de debate. El neuroblastoma es un tipo de cáncer, muy radio sensible en el cual se usa una radioterapia para sitios con enfermedad residual que son evaluables. A pesar de que la mayoría de los pacientes con neuroblastoma son jóvenes, el papel de la RCT es importante. Hay una resistencia incomprensible a usar dicha terapia en niños muy pequeños debido a la considerable toxicidad a largo plazo.

Algunos investigadores sugieren que hasta que el radiotrazador Meta yodo bencil guanidina (MIBG) hay probado su eficacia uno debería de omitir la radiación externa. A pesar de los efectos indeseables que tiene, al igual que la quimioterapia es un tratamiento efectivo en el tratamiento del neuroblastoma y su inclusión

podría ser responsable de la ausencia de recaídas tardías encontradas en algunos estudio. En un estudio T Philip et al, un grupo que fue el primero en utilizar RCT asociado al régimen de altas dosis de melfalán, la frecuencia de recaída en pacientes quienes usaron HDM mas RCT fueron mejores que aquellos con HDM solamente o en combinación con otras drogas.

Sin embargo otras revisiones demuestran resultados opuestos. Una revisión de más de 300 trasplantes de médula ósea autólogos en Europa mostró una constante de 15% de frecuencia de muerte asociada a toxicidad. No hubo diferencia entre estado del paciente al trasplante, régimen de acondicionamiento e incluso programas de trasplante único o doble en frecuencia de muerte asociada a toxicidad. Un régimen que incluya RCT no es estadísticamente más tóxico y la sobrevida libre de enfermedad no es mejor. Por lo tanto un régimen de quimioterapia con RCT debe de ser usado con precaución, especialmente en pacientes jóvenes.

En un estudio Kremens et al establecieron que aunque la RCT parece útil contra tumores neuroblasticos radio sensibles y diseminados no se pudo encontrar una clara ventaja en la sobrevida al comparar regímenes que contengan RCT contra regímenes sin RCT.

Los argumentos contra o a favor de la RCT ambas son fuertes. Como los niños tienen un desarrollo rápido de tejido normal la toxicidad a largo plazo es una preocupación mayor para cualquier régimen de altas dosis particularmente con RCT, la cual pudiera limitar el crecimiento y desarrollo y posiblemente presentar carcinogénesis secundaria. Por lo tanto cada paciente debe de ser cuidadosamente evaluado de acuerdo a su pronóstico, las más recientes revisiones revelan que la RCT podría no ser tan efectiva y por lo tanto otros métodos como radiación local y terapia con radio isotopos dirigida como ¹³¹I- MIBG deben ser investigados.

RECOMENDACIONES/DIRECCIONES FUTURAS

El autotrasplante es más efectivo en niños con neuroblastoma con estadio avanzado quienes hayan tenido una importante respuesta a la combinación de quimioterapia, junto con la cirugía y radioterapia localizada cuando este indicada y antes de la progresión de la enfermedad. La terapia intensa seguida de trasplante de médula ósea autólogo ha mostrado por si mismo ser tan efectiva en incrementar la frecuencia de sobrevida en comparación al pasado. Desafortunadamente la ausencia de un plateau en las curvas de sobrevida y reportes recientes sobre recaída muy tardía impiden hacer conclusiones en cuanto a la frecuencia de la eventual cura.

El trasplante alogénico es también una opción viable para niños con neuroblastoma. Sin embargo la disponibilidad de donadores compatibles HLA y DR 100% es muy limitada restringiendo este tipo de trasplante de médula a menos de 1 de cada 5 niños. La existencia de un efecto antitumoral inmunológico ha sido establecida como una herramienta terapéutica en el trasplante de médula alogénico. Sin embargo este beneficio no es significativo en forma global en términos de sobrevida debido a una mayor mortalidad asociada al trasplante, resultado a largo plazo de la enfermedad injerto contra huésped. Una alternativa es el uso de células progenitoras de sangre periférica (PBSC). Los primeros estudios describiendo el uso de células progenitoras de sangre periférica autólogo fueron reportados en 1985 y 1986. Estos pacientes fueron sometidos a trasplante de células progenitoras de sangre periférica y no de médula ósea debido a que la recolección a partir de una médula ósea fibrótica o con enfermedad residual era un campo de cultivo celular inadecuado. Las células progenitoras de sangre periférica han venido ganando apoyo debido a que este tipo de trasplante tiene un número de ventajas sobre el trasplante de medula ósea autólogo como el de no requerir anestesia para la recolección y el de reducir el riesgo probable de contaminación por células tumorales. Desafortunadamente los experimentos concluyen que la cosecha de células progenitoras de sangre periférica está contaminada con un número significativo de células tumorales. En un estudio realizado por Moss et al la

cosecha de células progenitoras obtenida de 31 pacientes con neuroblastoma diseminado tenían 75% de células neoplásicas al diagnóstico y 36% durante la terapia y 14% al momento de la cosecha. 6/13 pacientes con enfermedad mínima o sin enfermedad en médula tenían muestras de sangre positivas.

En otra experiencia reportada por Di Caro et al nueve pacientes con neuroblastoma fueron tratados con altas dosis de quimioterapia sin RCT y trasplante autólogo de sangre periférica. El análisis inmunocitogenético de la cosecha demostró la presencia de células neoplásicas circulantes en 3/9 pacientes. Un niño está aún vivo sin evidencia de enfermedad a cinco años. Los otros murieron con una media de 14 meses posterior al trasplante. En su estudio no hubo evidencia concluyente de que el trasplante de células de sangre periférica produjera una recuperación más rápida.

En contraste un reporte de Kletzel et al demuestra resultados muy positivos usando células progenitoras de sangre periférica como rescate en 6 pacientes con neuroblastoma en estadio avanzado. Todas las muestras de médula y sangre periférica fueron evaluadas y negativas para la presencia de neuroblastoma concluyendo que el riesgo de contaminación tumoral en sangre periférica parece disminuir con la terapia. Solamente un paciente ha recaído mientras que los otros se encuentran libres de enfermedad en los días +150 y + 450. En esta evaluación las células de sangre periférica injertaron más rápido que en los pacientes con trasplante autólogo de médula.

El rescate con trasplante alogénico o con sangre periférica es definitivamente una alternativa al trasplante autólogo. Estos abordajes terapéuticos al igual que el rescate con médula ósea autólogo son utilizados como métodos para sobreponerse de los efectos tóxicos de los regímenes de mega terapia. Asimismo han provisto de un incremento en la respuesta de los pacientes con neuroblastoma, pero los problemas de toxicidad y recaída aun se mantienen. Los regímenes con múltiples agentes con toxicidades que se sobreponen en neuroblastoma avanzado parecen inadmisibles con las muertes asociadas a toxicidad.

La mayoría de los estudios documentan recaídas en aproximadamente 45 a 60% usualmente dentro del primer año posterior a la infusión. Los niños con neuroblastoma tienen una supervivencia sin enfermedad baja, a pesar de ello uno no puede obviar el progreso definitivo que ha ocurrido con la quimioterapia intensa que se ha hecho factible por el uso de trasplante autólogo.

En el futuro nuevos abordajes terapéuticos como inmunoterapia con el uso de IL-2 deberán de ser investigados. Mientras que nuevos tipos de abordajes curativos sean descubiertos, un mejor entendimiento de la biología de la proliferación y comportamiento metastásico de las células de neuroblastoma deben ser investigados en un futuro.

SARCOMA DE EWING

El Sarcoma de Ewing es un tumor maligno primario de hueso, el cual se presenta en niños y adolescentes. Pacientes con enfermedad multifocal o recaída temprana y/o múltiple, el pronóstico es malo aún a pesar del uso de quimio y radioterapia más cirugía.

La introducción de terapia multimodal en la última parte de la década de los 60's y principios de los 70's fue mejorando el pronóstico. Sin embargo para 1980 un grupo de pacientes de alto riesgo con falla al tratamiento fueron identificados.

Pocos de estos pacientes, con enfermedad metastásica al diagnóstico o con enfermedad localizada pero extensa o con tumores primarios irresecables del tronco, fueron curados. La mayoría respondió inicialmente al tratamiento pero eventualmente sufrían de recaída principalmente en pulmón, hueso o médula ósea y murieron con enfermedad diseminada. Los tratamientos mieloablativos con rescate con médula ósea fueron usados por varios investigadores para mejorar el pobre pronóstico de los pacientes con Sarcoma de Ewing.

RESULTADOS

Resultados prometedores iniciales fueron obtenidos por Cornbleet et al en 1981 usando altas dosis de melfalán con rescate con trasplante de medula ósea. Los pacientes tenían una respuesta inicial buena pero generalmente recaían cuando eran tratados con una respuesta parcial. En 1984 el Grupo Europeo de Trasplante de Médula Ósea (EBMT) revisó 35 casos y de forma similar demostró un porcentaje de respuesta de 66% en los pacientes evaluados. El análisis en 1992 del Grupo europeo mostró una sobrevida a dos años de 31% para 14 pacientes con Sarcoma de Ewing metastásico trasplantados en primera remisión completa y una frecuencia de 37% para pacientes trasplantados en segunda remisión completa. Para 28 pacientes trasplantados con enfermedad medible la sobrevida a 2 años fue de 25%. En recaída la sobrevida a dos años fue de 33% para 19 pacientes con recaída sensible al tratamiento y 10% con resistencia a tratamiento.

Burdach et al investigaron la eficacia y factibilidad de un régimen mieloablativo como terapia de consolidación. El estudio incluía 17 pacientes, todos ellos sometidos a quimioterapia para inducir la remisión y tratamiento local antes de la quimioterapia mieloablativa. Siete tenían Sarcoma de Ewing con enfermedad primaria multifocal y diez tenían recaída temprana o múltiple. El régimen consistía en Radioterapia Corporal hiper fraccionada con dosis de 12 Gy (2 dosis de 1.5 Gy x 4 días) más dosis altas de melfalán fraccionado (30-45 mg/m² x 4 días) seguidos de altas dosis de etopósido (40-60 mg/kg) y posteriormente rescate con células madre hematopoyéticas (cualquiera alogénico, autólogo o sangre periférica). Los resultados fueron una mejoría de 2 a 45% en la frecuencia de sobrevida libre de enfermedad en comparación a los grupos previos a este estudio. Ocho de 17 pacientes están vivos y en remisión completa con una media de vigilancia de 49 meses.

Miser et al han usado el trasplante de medula ósea en Sarcoma de alto riesgo en 68 pacientes diagnosticados con sarcomas de alto riesgo sometidos al trasplante después de haber alcanzado la primera remisión. El diagnóstico de los pacientes incluyeron 30 pacientes con Sarcoma de Ewing, 18 con rhabdomyosarcoma, 10 con Sarcomas primarios, 9 con Neuroepitelioma periférico y 1 con neuroblastoma. La terapia cito reductiva incluía Vincristina, Adriamicina, Ciclofosfamida y RCT, seguidos de infusión de médula ósea congelada no purgada. 5/68 pacientes tuvieron muerte asociada al tratamiento y 32/68 recayeron. La sobrevida libre de enfermedad global a 24 meses fue de 40%.

Horowitz et al exploró el uso de RCT mas TAMO como terapia de consolidación. Los pacientes de alto riesgo (25 con Rhabdomyosarcoma, 44 con Sarcoma de Ewing y 17 con Neuroepitelioma periférico, 4 con Sarcoma de hueso y 1 con ectomesenquimoma, quienes respondieron a la terapia de consolidación que consistía en Radioterapia corporal total fraccionada de 8 Gy y Trasplante de médula ósea. 19/91 fallaron en alcanzar la remisión completa a la terapia de inducción y 7/91 elegidos para intensificar la consolidación. 20/65 pacientes son sobrevivientes libres de enfermedad a largo plazo. Hubo 14% de tasa de sobrevida en pacientes con Sarcoma de Ewing. Este régimen no tuvo el mínimo impacto en el pronóstico de los pacientes con Sarcoma de Ewing metastásico o localizado comparado con los protocolos de no trasplantados.

El papel de la RCT es aún cuestionable en Sarcoma de Ewing. A pesar que la RCT ha mostrado resultados promisorios en estudios in vitro de líneas celulares de Sarcoma de Ewing, hay una diferencia en la respuesta a la radiación en tumores in vivo. Las líneas celulares in vitro sufren de 3 a 4 log de muerte celular posterior a una fracción de 4 Gy de Radioterapia. Por tanto una vez que los pacientes alcanzaron remisión completa la terapia combinada pueden tener 10⁸ a 10⁹ log de células tumorales, menos que las 10¹¹ y 10¹² que tienen al momento de la presentación. No es sorprendente que la radioterapia pudiese no beneficiar a pacientes de alto riesgo a pesar de que las células tumorales del Sarcoma de Ewing son radio sensibles.

Al revisar estos estudios parece que la terapia mieloablativa con rescate con trasplante de medula ósea beneficia a pacientes con Sarcoma de Ewing de pobre pronóstico. El papel del trasplante de medula ósea debe

de investigarse más en esta enfermedad. A pesar de que las respuestas iniciales parecen prometedoras la sobrevida libre de enfermedad a largo plazo es aun cuestionable.

RABDOMIOSARCOMA

El Rbdomiosarcoma es un tumor de musculo estriado, es el sarcoma de tejidos blandos más común y representa del 5 al 15% de los tumores malignos en niños. La mayoría de los niños con Rbdomiosarcoma son curados con terapia convencional, mientras que un número pequeño con enfermedad metastasica o con histología desfavorable tienen pobre pronóstico. El papel del trasplante de médula ósea en esta enfermedad se desconoce sobre todo por el pequeño número de pacientes trasplantados y la falta de resultados.

RESULTADOS

En 1985 Houghton et al demostraron la actividad del melfalán en una serie de 7 pacientes pediátricos con Rbdomiosarcoma, cada espécimen estudiado derivado de un paciente diferente el Xenoinjerto se mantuvo in vivo en ratones inmunosuprimidos. La administración única de melfalán ocasionó remisiones completas en tumores avanzados en 6 de 7 linajes. La actividad del melfalán fue más activa que la de vincristina, ciclofosfamida, doxorubicina, actinomicina D en este modelo.

Los estudios de fase II en niños con recaída o con RM resistente han demostrado una alta tasa de respuesta a dosis altas de melfalán seguido de trasplante de medula ósea confirmando los datos obtenidos con los modelos de xenoinjerto. La duración de la respuesta fue casi invariablemente breve con muy pocos sobrevivientes a largo plazo.

Basados en el régimen de altas dosis de melfalán, Pinkerton et al agregó radioterapia, debido a que la sobrevida a largo plazo de los pacientes con estadio IV se mantiene pobre. La terapia mieloablativa podría ser considerada como tratamiento de consolidación una vez que la remisión completa haya sido obtenida. 7 pacientes (4 recibieron terapia mieloablativa en primera remisión completa los cuales debutaron con enfermedad avanzada involucrando metástasis Oseas, 1 estaba en segunda remisión completa posterior a recaída a ganglios linfáticos y 2 tuvieron enfermedad residual posterior a una respuesta parcial a terapia de salvamento) se sometieron a tratamiento que consistía en vincristina en infusión de 4 mg/m² x 5 días más melfalán 140 mg/m² y RCT 12 Gy en 6 fracciones seguida de trasplante de médula ósea purgada con Asta-X o melfalán 120-140 mg/m² y Radioterapia con médula no purgada. En los 2 pacientes que se sometieron a trasplante de médula con enfermedad uno murió con septicemia por cándida y 1 murió en recaída en el día 75 posterior a lograr la remisión completa. 5 pacientes se mantuvieron libres de enfermedad, todos ellos en remisión completa al momento de la terapia con altas dosis pero el seguimiento en estos casos es corto con una media de 8 meses.

En un reporte del grupo Europeo de trasplante de Médula Ósea 7/20 pacientes con rbdmiosarcoma metastásico están vivos en remisión completa a 12-100 meses desde el diagnostico. En este grupo heterogéneo a pesar de la terapia ablativa no puede considerarse que haya ventaja de la RCT o programas de doble trasplante hasta este momento. Por lo tanto la sobrevida libre de enfermedad de 40% a 2 años parece muy favorable con el mejor régimen de quimioterapia disponible.

El papel del trasplante de médula ósea no está claro hasta ahora los resultados son positivos pero no el éxito a largo plazo. Los estudios para clínicos y clínicos revelan los beneficios de la terapia mieloablativa y muestran la necesidad de más estudios con dosis elevadas de quimio y radioterapia con rescate de células madre.

TUMORES CEREBRALES

Los tumores del Sistema Nervioso Central son un grupo heterogéneo de neoplasias que ocurren en 16% a 20% de todas las neoplasias en los pacientes pediátricos y son únicamente rebasados en frecuencia por la leucemia como el cáncer más frecuente en el grupo de edad de menores de 15 años. La sobrevida a cinco años en pacientes con tumores del SNC es de aproximadamente 50%. Los tumores más frecuentes son astrocitomas de bajo grado o tumores embrionarios como meduloblastoma o ependimomas. Los tumores malignos cerebrales en los niños tienen un mal pronóstico. La sobrevida libre de enfermedad para los más frecuentes son: para meduloblastoma y ependimomas no más de 40-60%. Tumores malignos de alto grado gliales son usualmente fatales con terapia convencional. A pesar de la adición de la radiación y quimioterapia extiende la sobrevida, menos del 10% de los pacientes se encuentran vivos por más de 3 años. La cirugía y la radioterapia han sido usadas para el tratamiento de los tumores cerebrales malignos por muchos años. Sin embargo, asociado a las bajas tasas de curación, las cuales no parecen mejorar con el tiempo, nuevos abordajes como quimioterapia agresiva han sido utilizados en el tratamiento de los tumores cerebrales. Para prevenir la mielosupresión característica asociada a altas dosis de quimioterapia, el TAMO ha sido utilizado en el tratamiento de los tumores cerebrales. Los resultados de las investigaciones clínicas usando altas dosis de quimioterapia seguida de rescate con trasplante de médula son presentados.

Los pacientes con gliomas los cuales progresan después de una terapia inicial tienen un pronóstico muy malo, con una sobrevida media de 7 meses. Gianone y Wolff condujeron un estudio con 16 pacientes con gliomas del SNC con progresión previamente tratados con radiación máxima y quimioterapia. Los pacientes entraron a un estudio de fase II con altas dosis de etopósido seguidas de trasplante de médula ósea. 19% (3/16) experimentaron respuesta tumoral. Los pacientes respondedores fueron tratados con 2 ciclos más de altas dosis de etopósido. La media de sobrevida para los 16 pacientes fue de 4 meses con tres respondedores que vivieron a los 9, 10 y 54 meses pos trasplante. Estos resultados correlacionan con los resultados usando dosis estándar de etopósido. La severa mielosupresión asociada con este régimen y su modesta actividad sugiere que este régimen no es eficiente. Mas pruebas deben realizarse con etopósido solo o en conjunto con otros agentes cito tóxicos.

Ningún estudio de fase III aleatorizados han demostrado una ventaja de la quimioterapia en adición a la radioterapia. Sin embargo la efectividad de los agentes únicos o en conjunto ha sido claramente observada (80,81). Una razón para la falla de la quimioterapia podría ser la mala penetración al sistema nervioso central (74,82). Los agentes alquilantes como el busulfán y thiotepa muestran un efecto de acuerdo a la dosis sin sobrelapar la toxicidad medular. Por lo cual Kalifa et al (83) diseñó un estudio en el tratamiento de los niños con tumores cerebrales medibles con busulfán y thiotepa, 2 drogas que son conocidas por su excelente distribución al sistema nervioso central en humanos. 20 pacientes fueron tratados con 150mg/m²/día x 4 días de busulfán y 350 mg/m².día x 3 días de thiotepa seguidos de TAMO, La respuesta en general fue de 26%. Un paciente murió con toxicidad temprana. Los 19 restantes, 5 con respuesta parcial, tres con respuesta, 10 con enfermedad estable y uno con enfermedad progresiva fueron evaluados. Estos resultados son alentadores debido a que parece ser efectivo en algunos tumores cerebrales refractarios a terapias convencionales.

Kedar et al evaluaron la quimioterapia a altas dosis con re infusión de médula ósea en pacientes con tumores cerebrales de reciente diagnóstico con riesgo alto para falla al tratamiento estándar. 9 pacientes (6 con tumores de tallo tipo glioma, 1 con oligodendroglioma de alto grado, 1 con astrocitoma anaplásico y uno con glioma parietal de alto grado) los cuales fueron tratados con altas dosis de thiotepa/ciclofosfamida seguidos de trasplante autólogo de médula ósea. Cinco pacientes murieron, 2 con toxicidad asociada con tratamiento y 3 asociados a la enfermedad. 2 pacientes están en remisión completa a los meses +22 y +24 posterior al diagnóstico. 2 pacientes se encuentran vivos con enfermedad. La respuesta en general no es mejor que con quimioterapia convencional. Sin embargo los resultados y la respuesta de los 2 pacientes con Remisión

completa son muy buenos lo cual puede sugerir que existe un selecto grupo de pacientes que pueden beneficiarse de este tipo de régimen. Más estudios deben realizarse para continuar investigando.

A pesar de ello respuestas transitorias han sido reportadas en varios estudios con altas dosis de quimioterapia con apoyo de trasplante de células madre en niños con tumores malignos de SNC recurrentes. Los alquilantes clásicos bifuncionales en combinación parecen ser benéficos aunque temporalmente. El uso de altas dosis de quimioradioterapia a campos extendidos en niños muy pequeños debe de ser contrapesado con las consecuencias a largo plazo como el compromiso para el crecimiento y el desarrollo mental. Este tipo de quimioterapia a altas dosis parece ser valido especialmente para pacientes con tumores cerebrales irrecesables. La mayoría de los estudios acerca del tratamiento en tumores cerebrales con rescate con células madre tiene una muestra muy pequeña de pacientes sin un seguimiento muy extenso. Mas estudios deben proveer un argumento determinante para el uso de terapia mieloablativa seguida de trasplante autólogo con médula ósea en el tratamiento de pacientes pediátricos con tumores cerebrales.

TUMOR DE WILMS

El tumor de Wilms representa 6% de las neoplasias en la población pediátrica. Este tumor es la más curable de las neoplasias en la infancia con más del 80% de pacientes con remisión completa. Asociado a la alta tasa de curación, la terapia con altas dosis con rescate con células madre es considerado en forma ocasional, sin embargo nuevos abordajes y estrategias deben de tomarse en cuenta para aquellos pacientes en quienes la primera línea de tratamiento ha fallado así como la terapia de rescate, trabajando ahora en la reducción de la toxicidad asociada al tratamiento.

Resultados iniciales del Grupo Royal Marsden, usando altas dosis de melfalán solamente con Wilms de alto riesgo, demostró que 6/6 respondían con recaída de la enfermedad y dos sobrevivientes a largo plaz. En un reporte reciente del EBMT en tumores sólidos, 25 pacientes con Tumor de Wilms en recaída o resistente sometidos a quimioterapia con altas dosis asociado a TAMO en el periodo de junio de 1984 a diciembre de 1991, 17 pacientes estaban en remisión completa y 8 tenían enfermedad medible al momento de la quimioterapia con altas dosis. Tres pacientes murieron de neumonitis temprana, 2 desarrollaron una falla renal transitoria y uno falla renal crónica. De los 8 pacientes con enfermedad medible, 2 murieron de toxicidad, 5 lograron Respuesta completa y uno Remisión parcial y solamente uno se mantiene vivo en remisión completa posterior a TAMO. De los 17 niños trasplantados en remisión completa, 8 se encuentran libre de enfermedad a los meses +14+ 90 desde el trasplante de médula. 7 recayeron a los 3-23 meses y uno murió de toxicidad, a uno se le perdió el seguimiento en remisión completa a los 12 meses. A pesar de las toxicidades renal y pulmonar parecen ser elevadas, los resultados de los pacientes quienes recibieron terapia de consolidación en remisión completa es positiva. La quimioterapia con altas dosis con trasplante de médula en pacientes con enfermedad medible puede inducir una respuesta del tumor, pero los resultados a largo plazo son malos. Este estudio revela que la quimioterapia con altas dosis con trasplante autólogo en niños con tumor de Wilms resistente o en recaída de pronóstico malo es benéfico y de interés. Desde este estudio el cual es pequeño y selectivo, deben desarrollarse nuevos estudios más grandes y aleatorizados. Actualmente el Grupo de Estudio Nacional de Tumor de Wilms 5 (NWTS5) ha propuesto un estudio donde los pacientes con tumor de Wilms sean tratados con TAMO posterior a terapia con altas dosis consistentes en thiotepa y VP 16. Estudios como este son necesarios para determinar el papel definitivo del TAMO en Tumores de Wilms.

OTROS TUMORES

Estudios pequeños acerca de tumores sólidos han sido llevados a cabo usando TAMO. En un estudio en 24 pacientes con osteosarcoma, Miser usó un régimen citoreductivo consistente en metotrexate, Vincristina, ciclofosfamida, doxorubicina, dacarbazina, melfalán y altas dosis de cisplatino seguido de TAMO. 12 pacientes respondieron y estuvieron libres de enfermedad 6.5 meses post trasplante.

El Trasplante autólogo de médula ha sido también utilizado en tumores germinales malignos. Con un régimen de melfalán y etopósido con trasplante autólogo de médula ósea, los registros del EBMTR confirmaron que los pacientes con enfermedad refractaria no se beneficiaban del trasplante, mientras que el papel del trasplante autólogo de médula ósea como consolidación en remisión completa inicial o con respuesta parcial fue cuestionable.

Los estudios en estos tumores son pequeños y más investigación con diferentes regímenes de mieloablación deben de llevarse a cabo para descifrar el papel del trasplante en el tratamiento de estos tumores.

REGIMEN DE ACONDICIONAMIENTO

Los regímenes básicos incluyen ciclofosfamida combinada con Busulfán o irradiación corporal total. El propósito de este tratamiento es eliminar las células malignas residuales, dar una inmunosupresión adecuada para permitir que el paciente acepte la nueva médula trasplantada, y hacer un espacio en la médula para permitir el injerto del trasplante. Las dosis de quimioterapia o quimio-radioterapia administrada son intencionalmente ablativas o letales para la futura producción de células hematopoyéticas normales, por lo que no se deben administrar sin la garantía de tener el trasplante para la restauración de la función hematopoyética.

RADIACION CORPORAL

En estudios tempranos se utilizó una sola dosis de radiación corporal total de 1000 cGy, una de las principales complicaciones fue la neumonía intersticial. Dosis fraccionadas administradas una a dos veces al día hasta completar la cantidad total de la radiación se han utilizado ya que con esta técnica las células leucémicas son exitosamente destruidas mientras que los tejidos normales son reparados entre las dosis, observando menor incidencia de neumonitis intersticial; este es el método actualmente utilizado en la mayoría de los regímenes de acondicionamiento que utilizan radiación corporal. En algunos centros se han utilizado dosis hiperfraccionadas, esto implica dosis aun menores que se administran en más de tres veces al día, permitiendo una mejor protección a los tejidos normales e incrementar la dosis total de radiación. La mayoría de los protocolos incluyen dosis entre 900 a 1320 cGy en 5 a 11 fracciones. Se han utilizado dosis de 1575 cGy para disminuir el riesgo de recaída, sin embargo se ha observado que aunque se disminuye la probabilidad de recaída, la supervivencia no es mayor ya que se aumenta la mortalidad por toxicidad (SOS, infecciones).

SUSTITUTOS DE LA RADIOTERAPIA

La radiación corporal tiene algunas limitaciones en niños ya que se requiere personal especializado que puede no estar disponible en cada centro, sedación de los niños pequeños, y más importante aún, puede haber complicaciones tardías significativas en el crecimiento y en el desarrollo del sistema nervioso.

Un régimen alternativo ampliamente adoptado es el Busulfan como remplazo de la radiación corporal total, administrado con ciclofosfamida. Se eligió Busulfan por la capacidad que tiene de dañar la hematopoyesis permanentemente, también tiene la ventaja que puede alcanzar niveles en LCR más altos que los observados en plasma. En estudios iniciales que utilizaron dosis total de ciclofosfamida de 200 mg/kg se disminuyó la tasa de recaídas, pero no mejoró la supervivencia libre de enfermedad en comparación con los regímenes con radioterapia, debido a un incremento en la toxicidad. En estudios subsecuentes en adultos, la dosis de ciclofosfamida se disminuyó de 200 a 120 mg por kg, que es la dosis actualmente utilizada. En estudios que incluyen niños y adultos los resultados de Busulfan y ciclofosfamida son comparables con ciclofosfamida y radiación corporal total, sin embargo en un estudio pediátrico se encontró que el régimen de Busulfán /ciclofosfamida 120, es inferior que Ciclofosfamida /RCT y que Busulfán /ciclofosfamida 200, parece que los niños son capaces de tolerar dosis mayores de ciclofosfamida. Otro estudio pediátrico retrospectivo mostró que Busulfán/ciclofosfamida 200 previene de igual forma las recaídas que Ciclofosfamida/RCT.

Una farmacocinética dependiente de la edad puede explicar la mejor tolerancia al Busulfán en niños, la absorción es muy variable, la depuración plasmática es 2 a 4 veces mayor que en adultos, y la exposición sistémica es 2 veces menor en niños menores de 15 años y 4 veces menor en niños menores de 3 años en comparación con los adultos. Puede ser más apropiado administrar dosis de Busulfán en niños de acuerdo a la superficie corporal más que al peso en kilogramos. En un estudio de farmacocinética se utilizó a dosis de 600 mg/m² en 4 días y se demostró un aumento significativo en la exposición sistémica en comparación con la dosis de 16 mg/kg. Las crisis convulsivas son un efecto secundario bien reconocido, y generalmente se pueden prevenir con la administración de anticonvulsivos durante la administración de Busulfán continuando hasta 48 horas después de suspender la administración de Busulfán.

Los pacientes tratados con Busulfán tienen mayor incidencia de SOS hepática, cistitis hemorrágica, crisis convulsivas y EICH grave que los tratados con RCT. Se ha reportado que los pacientes tratados con Busulfan tienen una supervivencia a 3 años de 62% que es menor que la de 76% que tienen los pacientes tratados con CFM/RCT ($p < .03$), la incidencia de recaídas no es diferente entre los dos grupos.

Se han utilizado otros esquemas como altas dosis de Arabinosido de Citosina, solas o en combinación con ciclofosfamida, etopósido (VP16), y melfalan, estos fármacos se pueden agregar a la radiación corporal total o al Busulfan. Es importante el desarrollo de regímenes de acondicionamiento que tengan un efecto terapéutico similar o mejor con menores efectos colaterales para permitir un adecuado crecimiento y desarrollo de los niños.

TRASPLANTE DE MEDULA OSEA

Después de un régimen de acondicionamiento de 7-10 días se transfunde la médula ósea, o células progenitoras del donador. Durante las 2-4 semanas siguientes hasta que se logre el injerto estos pacientes deben recibir tratamiento intensivo de soporte con paquete globular, plaquetas y antibióticos de amplio espectro como profilaxis o tratamiento de infecciones bacterianas, así como profilaxis con Aciclovir por el alto riesgo de infecciones virales.

FACTORES DE CRECIMIENTO

Los factores de crecimiento (FEC-G o FEC-GM) disminuyen el periodo de neutropenia severa al estimular la proliferación y acelerar la diferenciación de los precursores granulocíticos. Se ha reportado que los pacientes que reciben factores de crecimiento tienen un injerto más temprano (hasta 7 días antes) que los que reciben placebo con diferencia estadísticamente significativa, así como presentar menor frecuencia de infecciones requiriendo menos días de antibióticos y de hospitalización. No se observó diferencia en la supervivencia a un año, ni en incidencia o severidad de EICH o recaída. En otros estudios estos resultados no han sido consistentes.

El tiempo óptimo para iniciar la administración de factor estimulante posterior al trasplante no está bien establecido, inicialmente se administró desde el primer día y recientemente se han realizado diversos estudios en los que se administra tardíamente (día 6 a 8), obteniendo los mismos resultados, sin disminución de su eficacia en el injerto de neutrófilos, serie roja, con una disminución en el tiempo de exposición al fármaco, e incluso se ha reportado que con la administración tardía se utiliza FEC-G 5-7 días menos que cuando se inicia en día 1, (p.0017), lo que representa una reducción del costo por FEC-G entre un 26.3% a 43.4%, estos buenos resultados se han atribuido a que el FEC se administra en un periodo en que las células se están dividiendo activamente y están comprometidas para la diferenciación granulocítica, lo que lo hace más efectivo que la administración temprana.

Se ha utilizado la dosis de 5-10 mcg/día hasta alcanzar una cuenta de neutrófilos mayor de 0.5×10^9 por 3 días consecutivos.

PROFILAXIS PARA EICH

La incidencia y gravedad del EICH en niños es menor que la observada en adultos, sin embargo continúa siendo una de las principales causas de morbilidad en receptores HLA compatibles. El grupo de Seattle ha demostrado que la profilaxis con una combinación de ciclosporina y Metotrexate es superior que con cualquiera de las dos drogas en forma aislada. La intensificación de la profilaxis para EICH incrementa el riesgo de recaídas, sin embargo la EICH grave se asocia con mayor morbilidad sin mejoría en la supervivencia libre de evento.

La depleción de células T de la médula ósea del donador disminuye en forma importante la EICH moderada y grave pero se asocia con mayor riesgo de recaída.

El EICH se ha dividido en dos síndromes agudo y crónico, El agudo se presenta en 30-60% de los receptores de médulas compatibles, con una mortalidad del 50%. Los pacientes más jóvenes o con donadores más jóvenes desarrollan EICH con menor frecuencia que los pacientes mayores, el riesgo es mayor cuando se utilizan donadores parcialmente compatibles, o compatibles no relacionados. El EICH crónico se presenta en 35 a 50% de los pacientes después del trasplante, ya sea como una extensión de EICH agudo (inicio progresivo), posterior a la resolución de un EICH agudo (inicio insidioso) o sin EICH previo (inicio de novo).

El EICH agudo se presenta dentro de los primeros 100 días post trasplante y afecta a piel, hígado y aparato gastrointestinal, según su gravedad se divide en estadios de acuerdo a los criterios de Glucksberg. El EICH crónico se presenta después de 100 días del trasplante y tiene un patrón clínico diferente, existe daño a mesénquima más que a tejido epitelial, es una alteración multiorgánica, en la que la gravedad de la afección a un órgano no se correlaciona directamente con la supervivencia global. El estado funcional del paciente es un mejor indicador de supervivencia. Se divide en limitado y extenso.

Limitado

Afección a piel localizada

Disfunción hepática por EICH crónico

Extenso

- 1) Afección generalizada a piel ó
- 2) Afección localizada a piel y/o disfunción hepática por EICH

más uno de los siguientes criterios:

- Histología hepática que muestra hepatitis crónica agresiva, necrosis en puente o cirrosis
- Afección ocular (prueba de Schirmer con menos de 5 mm de humedad)
- Afección de una glándula salival menor, o de la mucosa oral demostrada por biopsia
- Afección de cualquier otro órgano blanco (Thomas)

Al inicio se percibió el EICH como una infiltración de linfocitos T inmunoreactivos a los tejidos blanco del huésped con destrucción de los mismos, se ha demostrado que el EICH agudo es iniciado por linfocitos T citotóxicos aloreactivos (CD8+, CTLs) y por linfocinas secretadas por linfocitos T cooperadores (HTL2, CD4+). El estudio por inmunohistoquímica ha sugerido que estas células son natural-killer. El grado de incompatibilidad entre el donador y el receptor, la presencia de aloreactividad, las células T específicas del receptor, y el número de linfocitos T en el inóculo se correlacionan con la incidencia y gravedad del EICH.

Los datos actuales sugieren que el EICH es una tormenta de citocinas que ocasiona daño tisular a múltiples tejidos. Durante el régimen de acondicionamiento son liberadas citocinas inflamatorias como el factor de necrosis tumoral alfa, la interleucina 1 (IL-1), que inician una respuesta autoreactiva y aloreactiva como una autorregulación positiva ya que las citocinas de inflamación incrementan la expresión de antígenos de clase I y II del HLA y estimulan ligandos y moléculas de adhesión, las citocinas causan proliferación de las células efectoras lo que lleva a mayor daño tisular y mayor liberación de citocinas. Se han implicado en esta tormenta de citocinas las siguientes: IL1, IL2, IL3, IL4, IL6, IL11, FNT alfa, interferon beta, interferon gama, lipopolisacáridos, FEC-M.

PROFILAXIS

La prevención de EICH incluye histocompatibilidad entre el donador y el receptor, medicamentos inmunosupresores post trasplante y depleción de linfocitos de la médula ósea del donador, Los agentes disponibles en la actualidad son más efectivos en prevenir el EICH que en tratarlo una vez que se presenta.

Hasta la introducción de la ciclosporina A, el metotrexate o ciclofosfamida en pulsos de bajas dosis después de la infusión de la médula ósea fueron el pilar de la profilaxis de EICH y se asociaron con una frecuencia de EICH de 25-50%. Existen múltiples evidencias de que la ciclosporina, especialmente cuando se da en combinación con otros agentes, disminuye la incidencia y gravedad del EICH agudo. La

combinación de Metotrexate y ciclosporina disminuye significativamente la incidencia de EICH grado II-IV en comparación con la administración de estos medicamentos en forma aislada (15-18% contra 41-53%). El efecto antiproliferativo del MTX puede ser más efectivo en eliminar las clonas que responden a los antígenos del huésped después del trasplante de médula ósea en comparación con el efecto linfofítico de los esteroides, lo que hace superior la combinación de CsA con MTX que la de CsA y metilprednisolona. La incidencia de EICH crónico no ha disminuido a pesar de disminuir el EICH agudo, y el riesgo de recaída es mayor.

Aunque la CsA puede tener importantes efectos adversos, especialmente daño renal y requiere vigilancia de los niveles sanguíneos, la mayoría de los grupos de trasplante utilizan como profilaxis para EICH ciclosporina mas cursos cortos de MTX. Se puede producir toxicidad aditiva al asociar estos medicamentos, el tiempo de injerto aumenta, se exacerbaban la mucositis, la hepatotoxicidad y la neumonitis; cuando se adiciona ácido fólico a este régimen mejora la tolerancia, disminuye la toxicidad y la necesidad de reducir las dosis de MTX, sin disminuir la capacidad para prevenir EICH.

El grupo Europeo de TMO realizó en 1997 un estudio en 87 centros de trasplante sobre la profilaxis y tratamiento del EICH encontrando marcadas diferencias entre todos los centros, por lo que se establece la necesidad de estandarizar la política de profilaxis y tratamiento de EICH sin embargo, de acuerdo a la práctica más ampliamente utilizada se hacen las siguientes recomendaciones:

Iniciar la profilaxis contra EICH en el día 1 con CsA 3 mg/kg iv o 6mg/kg día VO dividido en dos dosis diarias, en ausencia de complicaciones gastrointestinales, las dosis subsecuentes se ajustan para mantener los niveles sanguíneos entre 250-400 mcg/lit. Se administra el tratamiento profiláctico por 6 meses, posteriormente la dosis se reduce gradualmente hasta suspender. El MTX se administra por vía intravenosa a una dosis de 15 mg/m² en el día +1, y a 10 mg/m² los días +3, +6 y + 11. La administración de ácido fólico no está indicada como de rutina.

Se ha utilizado como profilaxis en grupos de alto riesgo la Inmunoglobulina IV por su efecto inmunomodulador y anti-infeccioso, sin embargo tiene un costo elevado, y no se ha observado diferencia en la supervivencia a largo plazo por lo que su uso ha sido limitado.

Una segunda línea para prevenir el EICH es la depleción de linfocitos T del injerto, lo cual se puede realizar por varias técnicas incluyendo anticuerpos monoclonales y métodos físicos y químicos de separación, se asocia con falla o retardo de injerto debido a pérdida de células tallo durante el proceso o por una menor respuesta inmunológica para defenderse de las defensas del huésped, también se asocia a una mayor incidencia de recaídas, especialmente en el caso de LGC.

TRATAMIENTO DEL EICH AGUDO

A pesar de la profilaxis contra el EICH la mayoría de los pacientes desarrollan EICH agudo o crónico. Si se desarrolla EICH agudo \geq grado II el tratamiento de primera línea es con corticoesteroides, existen varios esquemas, por ejemplo el equivalente a 1 mg/kg día de prednisona para EICH cutáneo limitado ó altas dosis de esteroides para EICH sistémico o afección extensa a piel. Múltiples centros utilizan metilprednisolona a 2 mg/kg día IV dividido en dos dosis, y en caso de progresión se incrementa la dosis a 10 mg/kg día, dosis más altas incrementan el riesgo de infección, una vez que se observa respuesta al tratamiento se inicia reducción de la dosis cada 4-7 días. Cuando el EICH es resistente al tratamiento con esteroides la respuesta a otros esquemas es pobre, un tratamiento de segunda línea es la globulina antitímocito o

antilinfocito a dosis de 10-15 mg/kg cada tercer día por 7-14 días. Se encuentra en investigación el tratamiento con anticuerpos monoclonales contra células T y citocinas (IL 1, IL-2, FNT α).

La talidomida se utiliza por su efecto antiinflamatorio, inmunosupresor, inhibidor de la producción de FNT α , e inhibición de la inducción de células supresoras de antígeno específica, como efectos secundarios se observan sedación en casi todos los pacientes, y neuropatía periférica que resuelve al suspender el tratamiento.

SÍNDROME OBSTRUCTIVO SINOSUIDAL HEPÁTICO (SOSH)

Los esquemas de acondicionamiento con dosis altas de citotóxicos disminuyen la frecuencia de recaídas pero incrementan la toxicidad y complicaciones. A nivel hepático se presenta la SOS una lesión hepatotóxica en la que el daño principal es en la vénula hepática terminal que ocasiona obstrucción de las vénulas intrahepáticas pequeñas y daño centrolobulillar de los hepatocitos y sinusoides, el daño endotelial desencadena la cascada de la coagulación, se ha demostrado depósito de factor VIII, factor von Willebrand y fibrinógeno entre la interface de las vénulas hepáticas y los sinusoides, además se ha observado una disminución en los anticoagulantes naturales (proteína C, S y antitrombina III). El SOS tiene una mortalidad mayor del 50%, es la tercera causa de mortalidad después de EICH e infecciones en pacientes con trasplante alogénico, y la segunda causa después de infecciones en trasplante autólogo. McDonald y colaboradores, observaron un incremento en la incidencia de 21% en 1980 a 54% en 1993, utilizando los mismos criterios diagnósticos lo que se atribuye a los regímenes de acondicionamiento utilizados en la actualidad.

En la mayoría de los estudios se utilizan los criterios clínicos propuestos por Mc Donald en los que se establece el diagnóstico de SOS cuando se presentan dos de los siguientes 3 criterios clínicos, dentro de los 20 días post trasplante:

- Hiperbilirrubinemia > 2mg/dl
- Hepatomegalia o dolor en el cuadrante superior derecho de origen hepático
- Aumento de peso mayor del 2% del peso basal, por retención hídrica. o ascitis,

Si solo está presente uno de estos criterios o existe una condición agregada que explique estas alteraciones (EICH, sepsis, infiltración tumoral, insuficiencia cardiaca) ó si el incremento de las bilirrubinas es menor a 2 mg/dl y el aumento de peso es menor del 2% del peso basal, el diagnóstico de SOS es dudoso.

El SOS hepático se clasifica como:

Leve:

Si no hay efectos adversos por la enfermedad hepática, no requieren tratamiento diurético por excesiva retención hídrica y tienen completa resolución de los signos, síntomas y normalización de las alteraciones de laboratorio, se presenta en el 12% de los pacientes trasplantados.

Moderado:

Si el paciente tiene algún efecto adverso por la enfermedad hepática, requiere restricción de sodio y diuréticos, o analgésicos para aliviar el dolor por la hepatomegalia, y eventualmente se observa normalización de las alteraciones por el daño hepático, se presenta en el 26% de los trasplantados

Grave:

Cuando hay efectos adversos por el daño hepático, las alteraciones a la exploración física o de laboratorio no resuelven antes del día 100 o el paciente muere. Se presenta en el 15% de los trasplantados y la mortalidad es cercana al 100%. El realizar una biopsia hepática transvenosa ayuda a realizar un diagnóstico correcto, especialmente en aquellos casos dudosos.

El SOS generalmente se presenta entre la segunda y tercera semana posterior al día del trasplante, sin embargo cuando se realizan estudios prospectivos se reporta un inicio más temprano, incluso durante la administración del régimen de acondicionamiento. Esta complicación es menos frecuente en niños probablemente por la absorción variable de busulfan, sin embargo su incidencia incrementa en niños que reciben dosis más altas de busulfan, corregidas para su depuración plasmática mayor.

Otros factores de riesgo diferentes de las altas dosis de quimioterapia se han implicado en la patogénesis del SOS, ya que esta complicación no se presenta en todos los pacientes que reciben esquemas similares de quimioterapia, estos factores riesgo se dividen en :

1. **Pretrasplante:** La hepatitis pre-trasplante definida como un incremento de AST arriba de los límites normales es uno de los factores de riesgo más fuertes con un riesgo relativo de 4x, sin embargo esto no se ha corroborado en los lugares donde la hepatitis es endémica, se cree que la hepatitis incrementa el riesgo de SOS ya que el metabolismo de fármacos es anormal, lo que resulta en altos niveles de metabolitos citotóxicos en la zona 2-3 de los acinos hepáticos o por insuficiencia para detoxificar estos metabolitos. Otros factores de riesgo pretrasplante han sido el uso de vancomicina, y aciclovir en el periodo de acondicionamiento, el sexo femenino se ha asociado a un riesgo relativo 3x probablemente debido al uso de anticonceptivos para evitar el sangrado menstrual.
2. **Condiciones durante el trasplante:** Aquellos regímenes que incluyen ciclofosfamida y radiación corporal total, busulfan, melfalan, etopósido, nitrosureas, dacarbazina y mitomicina. La farmacocinética del busulfan varía con la edad, los niños tienen menores concentraciones plasmáticas y mayor depuración que los adultos, no está bien determinado si esta variabilidad en los niveles plasmáticos se debe a menor absorción intestinal o por mayor metabolismo hepático. El busulfan, la radiación corporal y el BCNU son los tres agentes mas hepatotóxicos encontrados en el estudio de McDonald y colaboradores. No se ha podido establecer si el trasplante alogénico o la incompatibilidad en HLA se asocian con mayor riesgo de SOS.
3. **Factores de riesgo durante el curso clínico:** Se ha visto también mayor incidencia de SOS cuando se utiliza como profilaxis de EICH CsA con MTX (70%) que cuando se utiliza CsA y metilprednisolona (18%) ($p > .0001$), debido a que el SOS se presenta a los pocos días del día de trasplante, el uso de CsA y MTX puede ser no causal pero si relacionarse con la gravedad de la enfermedad.

Mc Donald y colaboradores encontraron en un estudio de regresión logística los siguientes factores de riesgo:

FACTORES DE RIESGO	RIESGO RELATIVO (95% IC)
Elevación sérica AST pretrasplante	4.6 (2.2 a 9.8)
Tratamiento con aciclovir pretrasplante	4.8 (1.2 a 20.1)
Vancomicina durante el tratamiento de citoreducción	2.9 (1.4 a 6)
Tratamiento de citoreducción con ciclofosfamida mas radiación corporal total > 12 Gy, o busulfan mas ciclofosfamida, o BCNU, ciclofosfamida y etopósido	2.8 (1.2 a 6.5)
Donador no compatible o no relacionado	2.4 (1.1 a 4.9)
Radiación abdominal previa	2.2 (1.0 a 4.9)

TRATAMIENTO DEL SOS:

Una vez que se ha establecido el SOS el tratamiento está dirigido a mantener el volumen intravascular, disminuir el tercer espacio y mejorar la perfusión renal infundiendo paquete globular, coloides y albúmina. Se requiere un balance hidro-electrolítico cuidadoso para evitar la pérdida de potasio por diuréticos, en ocasiones se requiere hemodiálisis para el control de líquidos y de la función renal. Se ha realizado trasplante hepático en casos graves de SOS.

Debido a que la necrosis hepatocelular ocurre hasta varios días después del daño endotelial inicial, el tratamiento anticoagulante profiláctico puede preservar el flujo venoso y la función hepática. Se ha demostrado que se puede administrar heparina en forma segura sin complicaciones de sangrado si el TTP no excede 1-2 veces el valor basal, con lo que disminuye la incidencia de SOS de 14% a 2.5% ($p < 0.01$).

Se utilizan dosis bajas de **heparina** a 100 unidades/kg/día en infusión intravenosa continua, que se inicia al comenzar el régimen de acondicionamiento y se continua hasta el día 30 post trasplante o al egresar al paciente del aislamiento (lo que ocurra primero), La heparina se suspende si se presenta sangrado grave (a SNC, o que cursa con inestabilidad hemodinámica, o disminución en el hematocrito). En un grupo control que no recibió heparina se presentó SOS en el 13.7% que ocurre a los 13.5 días post-trasplante. En el grupo que recibió heparina se presentó en el 2.4% y ocurrió entre los días 22 y 28 post trasplante, en estos pacientes se había suspendido la heparina en el día 20 y 17 respectivamente por egreso del aislado. En conclusión se encontró que la heparina profiláctica es altamente efectiva en prevenir SOS durante el primer mes post trasplante ($p < .01$).

Las **prostaglandinas del grupo E** tienen efecto vasodilatador y antitrombótico, en algunos estudios se han utilizado con éxito para profilaxis de SOS a dosis de 2.5-10 ng/kg/min en infusión continua desde el

inicio del acondicionamiento hasta el día 15 post trasplante. Los efectos secundarios pueden ser importantes e incluyen: eritema doloroso, bulas, edema, e hipotensión postural.

El **factor tisular activador del plasminógeno recombinante** es una serin proteasa trombolítica, que activa en forma local la conversión de plasminógeno a plasmina con la consiguiente lisis del coagulo, se ha utilizado en infarto agudo al miocardio, tromboembolia pulmonar y como trombolítico en oclusión arterial periférica, se administra junto con la heparina para prevenir la oclusión hepática. Las ventajas sobre otros agentes trombolíticos son una vida media corta, que su actividad se limita a la superficie del coagulo, la especificidad por fibrina y menor anafilaxia.

INFECCIONES

Las infecciones contribuyen en forma importante a la morbilidad y mortalidad en los receptores de TMO alogénico, el riesgo de infección no se limita al periodo de granulocitopenia previo al injerto, sino que persiste hasta que ocurre la reconstitución inmune que se presenta 12-24 meses posteriores al trasplante. El EICH crónico y su tratamiento retardan la recuperación de la función inmune prolongando el periodo de riesgo. La mayoría de las infecciones bacterianas y micóticas son causadas por microorganismos que colonizan la piel, boca, intestino, región perianal y tracto respiratorio, las infecciones virales son el resultado de la reactivación de un virus latente o por adquisición del virus a través de la transfusión de hemoderivados seropositivos a un receptor seronegativo.

Las estrategias para la prevención de infecciones incluyen: aislamiento del paciente en cuartos con flujo laminar, filtración de alta eficiencia de partículas aéreas HEPA (por sus siglas en ingles: High Efficiency Particle Air) ingestión de alimentos estériles, uso de inmunoglobulina IV, factores de crecimiento hematopoyético, y agentes antimicrobianos.

En la siguiente figura se muestran las infecciones más frecuentes en receptores de TMO y el tiempo en meses posterior al trasplante en el que habitualmente se presentan

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12

I—Bacteria—I

I—Cándida ----- Aspergilus -----I

I—Herpes simple ---I I-----virus Varicela zoster -----I

I-----Pneumocistis carinii-----I

I-----Citomegalovirus -----I

I-----bacterias encapsuladas -----I

I--EICH agudo-----I-----EICH crónico -----I

INFECCIONES BACTERIANA

Los receptores del TCPH tienen un periodo prolongado de granulocitopenia después del régimen mieloablatoivo del acondicionamiento, las infecciones graves que se presentan más frecuentemente son por grampositivos y gramnegativos aeróbicos. La eliminación de los patógenos endógenos potenciales de la flora intestinal ha minimizado la incidencia de infecciones por gramnegativos en pacientes neutropénicos, la descontaminación intestinal total elimina tanto bacterias aeróbicas como anaeróbicas, mientras que la selectiva erradica solo bacterias aeróbicas, y la flora anaeróbica permite la resistencia a la colonización y previene la adquisición de infecciones por la flora aeróbica. Los antibióticos orales no absorbibles (gentamicina, neomicina) se han utilizado para la descontaminación intestinal profiláctica con éxito variable, la tolerancia del paciente, la emergencia de microorganismos resistentes y el costo limitan su utilización. Estudios hechos con antibióticos absorbibles como el TMP SMX, han mostrado emergencia de bacterias gramnegativas resistentes, pobre actividad contra pseudomonas y riesgo de mielosupresión. Estudios recientes han mostrado que las quinolonas son bien toleradas, seguras y efectivas durante la neutropenia en pacientes con cáncer, reducen en forma estadísticamente significativa la incidencia de infección por gramnegativos, pero no se ha observado mejoría en la supervivencia, y se ha asociado con un aumento en la frecuencia de infecciones por bacterias grampositivas, por lo que en centros donde es frecuente la infección por estreptococo alfa hemolítico se pueden asociar con penicilina o macrólidos.

INFECCIONES BACTERIANAS TARDIAS

Las infecciones que se presentan posteriores al injerto dependen de la cinética de la reconstitución hematopoyética y de la presencia de EICH, con riesgo de infecciones bacterianas tardías por el uso continuo de inmunosupresión. Los patógenos comunes incluyen bacterias encapsuladas, especialmente pneumococo y menos frecuentemente estafilococo y bacterias gramnegativas, la profilaxis diaria con penicilina oral o trimetropim disminuye la incidencia de infecciones por pneumococo, aunque se ha presentado resistencia a estos agentes, Los autores inician la profilaxis con penicilina oral después del injerto y se continúa mientras se de tratamiento inmunosupresor.

INFECCIONES VIRALES

CMV

La infección por citomegalovirus se define como una viremia por el citomegalovirus o aislamiento del virus de las secreciones o tejidos en un paciente asintomático, mientras que enfermedad es cuando el paciente esta sintomático. El receptor de trasplante que es seropositivo para CMV tiene un 70% de riesgo de reactivación, la infección por CMV generalmente se presenta entre 1-4 meses después del trasplante, las manifestaciones clínicas son desde un paciente asintomático hasta neumonía intersticial grave que pone en peligro la vida. Otras manifestaciones incluyen gastroenteritis, colitis, hepatitis, encefalitis, retinitis, enfermedad diseminada, e insuficiencia medular (falla de injerto). La utilización de productos sanguíneos negativos para CMV elimina el riesgo de infección primaria por CMV en un receptor seronegativo, y en el receptor seropositivo la utilización de antivirales previene la reactivación de una infección latente. Existen dos conductas para profilaxis contra CMV: 1) tratamiento preventivo temprano para receptores asintomáticos de TCPH alogénico y 2) profilaxis en todos los receptores seropositivos, no se ha confirmado una mayor supervivencia y tiene como inconvenientes neutropenia relacionada con el aciclovir, riesgo de mayor resistencia así como un alto costo.

HERPES SIMPLE

Es el responsable de la mayor parte de las infecciones virales en TCPH. Se reactiva después del trasplante en el 70-80% de los receptores seropositivos, causa lesiones orales, genitales, esofagitis y neumonía. El tiempo promedio de inicio de la infección por herpes simple es a los 8 días del trasplante. El aciclovir IV a una dosis de 125-250 mgm² cada 8 hrs desde el día del trasplante hasta el injerto previene la reactivación del herpes virus en pacientes seropositivos.

VARICELA ZOSTER

Es causa de morbilidad entre los 2-10 meses (mediana 5 meses) en la mitad de los pacientes que tienen EICH, generalmente se presenta como infección localizada a un dermatoma y en el 30% en forma diseminada con una mortalidad del 50%. El tratamiento temprano con dosis altas de aciclovir IV 500 mgm²sc c/8 hrs reduce la mortalidad. Por lo general no se administra tratamiento profiláctico ya que la enfermedad tiene una evolución satisfactoria en la mayoría de los casos, se requeriría tratamiento por tiempo prolongado con un alto costo y pueden emerger virus resistentes.

INFECCIONES POR HONGOS

La neutropenia persistente, el tratamiento inmunosupresor con CsA o esteroides, el uso de antibióticos de amplio espectro, la hospitalización por periodos prolongados, el EICH y el uso de catéteres son factores predisponentes para la colonización e infección por hongos. Alrededor del 40% de los pacientes desarrollan infección por hongos cuando el periodo de neutropenia es mayor de tres semanas, la mortalidad es de 40% para los pacientes con candidemia aislada y de 90% para los que tienen invasión tisular. Cándida y Aspergillus son los agentes más frecuentes. Los sitios de colonización por cándida son: cavidad oral, tracto gastrointestinal, genitourinario y catéteres intravenosos, mientras que el Aspergillus coloniza vías respiratorias. Los brotes de aspergillosis se han asociado con áreas de construcción o contaminación de los sistemas de ventilación.

Una higiene personal meticulosa, el cuidado adecuado de catéteres y la ingestión de alimentos estériles disminuyen la colonización por cándida. El utilizar filtros HEPA (filtración de alta eficiencia de

partículas aéreas), flujo laminar, y evitar la presencia de plantas en la habitación del paciente ayudan a la prevención de aspergilosis.

Se ha reportado que la administración profiláctica de anfotericina B IV o intranasal, desde que se inicia el régimen de acondicionamiento hasta el injerto, disminuye en forma significativa la incidencia de aspergilosis invasiva y la mortalidad.

También se ha utilizado fluconazol profiláctico, 100–400 mg/día hasta el injerto. Se ha reportado candida *Krusei* resistente a fluconazol en pacientes tratados con profilaxis. El Itraconazol tiene mayor actividad contra el *Aspergillus* que el fluconazol.

Los tres azoles, ketoconazol, fluconazol e itraconazol incrementan la concentración de CsA, requiriéndose una vigilancia estrecha de los niveles séricos.

INFECCIONES POR PROTOZOARIOS

El *Pneumocystis carinii* es responsable del 6% de las neumonías no bacterianas en receptores de TCPH alogénico dentro de los primeros 6 meses postrasplante. El consenso general es que la profilaxis con Trimetopim y sulfametoxazol (TMP y SMX) es benéfica en los receptores de trasplante, se puede administrar dos veces a la semana o diario desde el injerto hasta los 6 meses o hasta que se suspenda la inmunosupresión, puede causar mielosupresión que requiera suspender el tratamiento.

Se ha reportado toxoplasmosis en receptores de trasplante, generalmente como reactivación en pacientes seropositivos previo al trasplante, las manifestaciones clínicas más frecuentes incluyen encefalitis, miocarditis y neumonía, la incidencia más alta es entre el segundo y tercer mes.

INMUNOGLOBULINA EN EL TMO

La indicación inicial del uso de inmunoglobulina en TCPH fue para disminuir la infección por CMV, posteriormente se observó que disminuye el EICH y todo tipo de infección relacionada con el trasplante.

Bass y colaboradores en 1993 realizaron un metanálisis con 12 de 25 estudios publicados entre 1982 y 1991 con el fin de evaluar el efecto de la inmunoglobulina en el TCPH y llegaron a las siguientes conclusiones:

Para pacientes CMV seronegativos con un donador CMV negativo, el transfundir productos CMV negativos o filtrados es la mejor medida preventiva por lo que la inmunoglobulina no está indicada. En los receptores CMV negativos con un donador de médula CMV positivo, el uso de productos sanguíneos CMV negativos también disminuye la infección por CMV al 15-25%. El uso de inmunoglobulina no previene la reactivación de CMV en receptores seropositivos, aunque si es útil en el tratamiento de una neumonía intersticial por CMV.

Después del trasplante los pacientes están inmuno-comprometidos por un periodo de un año o mayor en el caso de EICH crónico, tienen mayor riesgo de adquirir infecciones virales, bacterianas y micóticas durante los 3-4 meses posteriores al trasplante, en este periodo la función de los granulocitos es subóptima y los niveles de inmunoglobulina están disminuidos, en el meta-análisis se observó una reducción significativa de la mortalidad por neumonía intersticial no causada por CMV con el uso de inmunoglobulina, aunque no hubo significancia en los estudios individuales.

Se ha reportado una disminución de la incidencia de EICH grado II-IV en pacientes que reciben inmunoglobulina de 0.5-1 gr/kg cada 1-2 semanas hasta el día 100 y después cada mes hasta el día 360. En uno de los estudios esta mejoría sólo fue significativa en pacientes mayores de 20 años.

En ninguno de los estudios se observó un efecto significativo de la inmunoglobulina IV en disminución de la mortalidad, ya que aunque disminuye la mortalidad peritrasplante no mejora la supervivencia a largo plazo, la mortalidad observada es por toxicidad relacionada al trasplante y no como podría esperarse a un mayor número de recaídas por disminución del EICH.

El mecanismo de acción de la inmunoglobulina se atribuye a una modulación de la inmunidad celular por los siguientes mecanismos:

- Bloqueo del receptor Fc de los macrófagos lo que disminuye la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos
- Mejora la función supresora de las células T CD8+, disminuyendo la función de las células “Natural Killer”
- Inhibe la respuesta de proliferación linfocítica antígeno y no antígeno específica
- Estudios por inmunofluorescencia han mostrado que la inmunoglobulina se une a la superficie de las células e inhibe su proliferación
- Interfiere con las citocinas y es una explicación probable de los efectos en la EICH

TRANSFUSION EN TCPH

Los productos sanguíneos contienen una cantidad considerable de leucocitos contaminantes que pueden estimular la producción de aloanticuerpos contra antígenos HLA, ocasionan reacciones febriles transfusionales no hemolíticas, refracteriedad a la transfusión plaquetaria y rechazo de trasplante, los linfocitos del donador pueden ocasionar EICH por transfusión, los pacientes inmunocomprometidos tienen el riesgo de desarrollar infecciones virales asociadas a leucocitos tales como infección por CMV, EBV.

Aproximadamente hay $2-5 \times 10^9$ glóbulos blancos por cada unidad de paquete eritrocitario. La reducción de la cuenta leucocitaria en 1-2 logaritmos (90-99%) a menos de 5×10^8 previene la mayoría de las reacciones febriles no hemolíticas asociadas a transfusión, esta reducción se logra al lavar el paquete globular con solución salina, con paquetes congelados deglicerados o con filtros de 2ª generación. Con los filtros de 3ª generación se logra una reducción de 3 logaritmos (99%) o más de los leucocitos.

Con el almacenamiento incrementa la cantidad de citocinas (IL1, Factor de necrosis tumoral, IL6, IL8, aumentando la incidencia de reacciones febriles no hemolíticas, esta acumulación de citocinas disminuye con la reducción leucocitaria pre almacenamiento.

La refracteriedad plaquetaria ocurre en el 30%-70% de los pacientes multi-transfundidos debido a aloinmunización contra antígenos HLA Clase I. Las plaquetas son inmunogénicas débiles ya que solo expresan antígenos HLA clase I pero no de clase II, y se requiere que ambos tipos estén expresados en la misma célula para estimular el desarrollo de aloanticuerpos. La respuesta inmune a aloantígenos incluye el procesamiento de proteínas extrañas por las células presentadoras de antígeno (monocitos, macrófagos, linfocitos B, células dendríticas) seguido de la presentación de los fragmentos proteicos antigénicos a los linfocitos CD4 a través de sus moléculas Clase II. El procesamiento de antígenos se previene al remover los

leucocitos asociados a antígenos clase II. Para prevenir la refracteriedad debe haber menos de 15×10^6 leucocitos por unidad.

Varios estudios de costo beneficio han demostrado un menor costo con el uso de productos sanguíneos reducidos de leucocitos ya que disminuyen las necesidades de transfusión plaquetaria, tipificación HLA, días de hospitalización y de estudiar para CMV todas las unidades.

La leucoreducción previene las infecciones virales transmitidas por transfusión de virus celulares (CMV, HTLV, EBV) pero no previene la transmisión de virus que se encuentran tanto en el plasma como en los leucocitos, además se evita la transmisión durante el periodo de ventana.

En receptores de TCPH seropositivos para CMV no existe diferencia entre los que reciben productos seropositivos o seronegativos para infección por CMV, aunque la reactivación se correlaciona con el número de transfusiones recibidas.

La leucoreducción pre-almacenamiento se debe realizar entre 2-12 hrs. después de la extracción, disminuye la contaminación bacteriana de los productos sanguíneos al reducir la proliferación bacteriana por eliminación de leucocitos que han ingerido bacterias, además se ha observado que productos que contienen leucocitos son estériles al inicio, pero varias semanas después del almacenamiento crece *Yersinia*, probablemente por liberación de bacterias viables de leucocitos desintegrados.

Adicionalmente los filtros pueden remover en forma directa algunas bacterias como estafilococo, yersinia y algunas otras bacterias gramnegativas, esta eliminación directa puede ser dependiente de complemento.

Prevención de la enfermedad de Injerto en contra del hospedero

El injerto de linfocitos T inmunocompetentes del donador puede ocasionar EICH, debido a que los linfocitos del donador atacan los tejidos del receptor como extraños y ocasionan fiebre, rash maculo-papular eritematoso, enfermedad hepática y gastrointestinal.

De manera similar los linfocitos viables del donador en productos sanguíneos pueden causar en pacientes inmunocomprometidos EICH asociado a transfusión, el cual se presenta entre 2-30 días pos transfusión, y aunque es raro (0.1 a 1%) es extremadamente grave con una mortalidad del 80-100%, lo cual se ha atribuido a la ausencia de un tratamiento inmunosupresor, al reconocimiento tardío de la enfermedad y a la pancitopenia con que cursan estos pacientes como consecuencia de supresión medular por el EICH.

El EICH asociado a transfusión puede ocurrir cuando un donador (frecuentemente un familiar) es homocigoto para un alelo HLA que el receptor es heterocigoto, en esta situación el receptor inmunocompetentes no reconoce al donador como extraño, pero los linfocitos del donador pueden reaccionar en contra del receptor, por esta razón es importante irradiar todos los productos sanguíneos celulares provenientes de familiares aun cuando se transfundan a pacientes inmunocompetentes.

Una dosis de 10^4 linfocitos por kg. puede producir EICH asociado a transfusión, este umbral no está bien establecido y aunque podría esperarse una reducción adecuada con filtros de alta tecnología, existen reportes de casos de EICH en pacientes que solo han sido transfundidos con productos filtrados, por lo que la leucoreducción no se debe utilizar como un sustituto de la irradiación gama que es el método aceptado para la prevención de EICH por transfusión.

La radiación elimina la capacidad proliferativa de los linfocitos presentes en paquetes globulares, concentrados plaquetarios y plasma fresco. Los fotones liberados de la radiación forman partículas cargadas eléctricamente o electrones secundarios que dañan el DNA de los linfocitos por interacción directa o por formación de radicales libres al reaccionar con el agua celular. Los linfocitos dañados son incapaces de proliferar en el huésped y por lo tanto de causar EICH asociado a transfusión.

La prevención del EICH por transfusión se logra con irradiación gamma de los productos celulares, inicialmente la dosis recomendada era de 1,500 cGy, pero se han observado algunos casos de EICH al utilizar productos radiados con dosis entre 1500 y 2000 cGy, por lo que se han incrementado las dosis. Se logra una disminución de los linfocitos T de 2-3 logaritmos con 1,500 cGy, de 4.5 logaritmos con 2,000 cGy y no se observa crecimiento de células T en cultivos después de una exposición a 2,500 cGy, lo que representa una disminución de más de 5 logaritmos basado en estos estudios la FDA recomendó una dosis de 2,500 cGy en la porción central, con una dosis mínima de 1500 cGy en cualquier otro punto.

Se deben irradiar todos los productos que puedan contener linfocitos T, estos incluyen sangre total y componentes celulares (glóbulos rojos, plaquetas, granulocitos) ya sea preparado de sangre total o por aferesis. Se ha establecido que el plasma fresco congelado no requiere ser irradiado rutinariamente porque el proceso de congelamiento y descongelamiento destruye los linfocitos T que están presentes en el plasma, sin embargo en los últimos años se ha reportado en algunos artículos que puede haber progenitores inmunocompetentes en el plasma congelado-descongelado motivo por el que algunos autores sugieren que también el plasma congelado-descongelado sea radiado. Cuando se utiliza plasma no congelado debe radiarse ya que tiene un contenido de linfocitos viables de aproximadamente 1×10^7 . La vida media de los glóbulos rojos radiados es de 28 días pos-radiación sin exceder la fecha límite del producto no radiado. Los glóbulos rojos radiados tienen salida de potasio durante el almacenamiento, sin embargo no se requiere lavar el producto ya que hay dilución postinfusión que previene el incremento del potasio plasmático. En neonatos puede requerirse el lavado del producto. La vida media de los concentrados plaquetarios no se afecta por la radiación. Estudios recientes sugieren que la luz ultravioleta puede ser utilizada para prevenir el EICH sin embargo la longitud de onda de la luz ultravioleta que inactiva los linfocitos no penetra en forma consistente el material de las bolsas de plástico utilizadas, y la eficacia para prevenir EICH no está bien establecida por lo que se considera como en etapa de investigación.

INCOMPATIBILIDAD ABO

Se observa en el 20-30% de los trasplantes de médula ósea, no es una contraindicación para un trasplante exitoso, se divide en:

Incompatibilidad mayor: Es cuando el receptor tiene en su plasma isohemaglutininas en contra de los antígenos del glóbulo rojo del donador

Incompatibilidad menor: El plasma del donador contiene isohemaglutininas en contra de los antígenos de los glóbulos rojos del receptor

Incompatibilidad ABO bidireccional: Tanto el donador como el receptor tienen isohemaglutininas en contra de los antígenos del glóbulo rojo del receptor y donador respectivamente.

A continuación se describe la incompatibilidad ABO y acciones a realizar

INCOMPATIBILIDAD ABO

TIPO	DONADOR	RECEPTOR	PROCEDIMIENTO RECOMENDADO
MAYOR	A, B, AB, AB AB	O A B	<p>Determinación de isohemaglutininas IgM e IgG</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ < 256 Deseritrocitación, glóbulos rojos residuales no > 10 ml ▪ > 256 Deseritrocitación, plasmaferesis o inmunoabsorción el día -1 y 0 para disminuir títulos a ≤ 16 <p>Posterior al TMO:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Realizar pruebas inmunohematológicas para vigilar la aparición de GR del donador o cambios en la titulación de isohemaglutininas ▪ Transfundir con glóbulos rojos del grupo O hasta que el receptor cambie al grupo sanguíneo del donador ▪ Transfundir plaquetas del grupo sanguíneo del donador y si no hay plaquetas de ese grupo disminuir el volumen de plasma incompatible ▪ Pacientes con títulos altos de isohemaglutininas previo al trasplante tienen una alta probabilidad de formar nuevos anticuerpos por lo que se debe realizar titulación semanal, valorar plasmaferesis con títulos > 1:16
MENOR	O A B	A, B, AB AB AB	<p>Titulación de isohemaglutininas IgG e IgM en el donador</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Título > 128 es indicativo de remover plasma del AMO previo al trasplante <p>Para prevenir hemólisis tardía:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Realizar recambio de glóbulos rojos en el receptor si este va a recibir tratamiento inmunosupresor sólo con ciclosporina sin metotrexate ▪ El recambio se hará con sangre grupo O ▪ Toda transfusión en el pretrasplante se hará con sangre grupo O ▪ Coombs y titulación de anticuerpos cada 2 días por las 3 primeras semanas ▪ La transfusión de paquete globular será grupo O ó lavado ▪ Para evitar la transfusión de volumen significativo de plasma incompatible: transfundir concentrados plaquetarios del grupo del receptor o lavados
BIDIRECCIONAL	A	B	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Titulación de anticuerpos en el donador y receptor ▪ Depletar la médula ósea de glóbulos rojos y plasma antes de la infusión

	B	A	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Recambio eritrocitario en el receptor antes del trasplante de médula ósea ▪ Recambio plasmático en el receptor con títulos de IgG > 236 ▪ El apoyo transfusional en el pre y post trasplante se debe realizar con paquete globular grupo O y plasma de grupo AB
--	---	---	--

COMPLICACIONES TARDIAS

Se debe vigilar a los pacientes trasplantados para detectar efectos tardíos que pueden aparecer varios años después del trasplante.

Relacionadas con la leucemia

Puede ocurrir recaída de la enfermedad inicial, es sitio más frecuente es a médula ósea, la mayoría de las recaídas ocurren dentro de los primeros dos años posteriores al trasplante, las opciones terapéuticas incluyen:

Quimioterapia de salvamento con la cual es más probable que se logre remisión en pacientes que recayeron después de 3 meses del TCPH, sin embargo la posibilidad de curación es muy baja.

Infusión de linfocitos del donador con la intención de ocasionar el efecto de injerto contra leucemia, esto es efectivo en las leucemias mieloides crónicas pero la utilidad es más limitada en la leucemia aguda Mieloblástica.

El segundo trasplante es otra opción terapéutica, dos factores son determinantes en el éxito de un segundo trasplante:

1. El tipo de acondicionamiento utilizado puede afectar la evolución del segundo trasplante en término de recaída y toxicidad. Los pacientes que reciben radiación corporal total para el primer trasplante y busulfan para el segundo tienen menor probabilidad de curación que los que tienen la situación inversa. Es 3 veces más frecuente la toxicidad grave como SOS y neumonitis intersticial cuando en el segundo trasplante se utiliza busulfan.
2. El tiempo transcurrido a la recaída después del primer trasplante es otro factor determinante, los pacientes que recaen en los primeros 6 meses tienen una supervivencia menor del 10%, Se ha observado que niños menores de 10 años tienen un pronóstico mejor que pacientes mayores.

Relacionadas con el procedimiento de trasplante:

1) Pérdida de Injerto

La mayoría de los pacientes con supervivencia prolongada tienen un injerto estable con presencia de células de origen del donador en todas las líneas celulares hematopoyéticas. La reaparición de linfocitos del receptor frecuentemente es seguida de rechazo del injerto y reaparición de células de mieloides del receptor y recaída leucémica.

2) EICH Crónico:

Ocurre en 30% de los niños que sobreviven más de 100 días, sus características clínicas, patológicas y de laboratorio semejan varias de las enfermedades autoinmunes. Los órganos y sistemas principalmente involucrados incluyen piel, hígado, boca, ojo y mucosas, el diagnóstico y tratamiento temprano con inmunosupresores como prednisona, azatioprina y ciclosporina son necesarios para promover la resolución de las anomalías y el desarrollo de inmunotolerancia, una vez que no hay evidencia de EICH se inicia dosis de reducción hasta suspender. Los pacientes que no reciben tratamiento temprano tienen una supervivencia libre de discapacidad de 20%, mientras que con la administración de un tratamiento adecuado 70% sobreviven sin discapacidad.

3) Recuperación inmunológica:

Todos los receptores de TMO tienen una profunda insuficiencia de la mayoría de las funciones inmunes durante los primeros 6 meses después del trasplante. Los pacientes que no desarrollan EICH crónico tienen una función inmune normal en aproximadamente 1 año. Sin embargo aquellos con EICH crónico tienen una reconstitución inmune retardada, y con riesgo de desarrollar infecciones potencialmente graves y fatales, la profilaxis con inmunoglobulina IV y antibióticos ha disminuído la incidencia de infecciones.

Se puede transferir inmunidad del donador al receptor, la respuesta inmune de memoria para difteria y tétanos puede proteger por algún tiempo pero se deben evaluar los niveles de anticuerpos en pacientes después del año de trasplantados para determinar si se requiere inmunización primaria o de refuerzo.

Relacionados con el régimen de acondicionamiento:

1) Función neuro-endócrina:

La función tiroidea después de regímenes de acondicionamiento con altas dosis de quimioterapia generalmente es normal, pero después de irradiación corporal total aproximadamente 25 a 56% desarrollan hipotiroidismo entre 1 a 10 años post trasplante. Los niños que han recibido radiación fraccionada en vez de en una sola dosis tienen menos anomalías en la función tiroidea.

La velocidad de crecimiento en niños que reciben radiación corporal total generalmente está disminuida, especialmente en la adolescencia. Se han reportado niveles de hormona de crecimiento por debajo de los valores normales en 87% de los niños que recibieron previamente radiación craneal e irradiación corporal total, y en el 50% de los niños que sólo recibieron radiación corporal total. El tratamiento

con hormona del crecimiento logra una mejoría en la talla, pero la velocidad de crecimiento por año es menor que la observada en pacientes con deficiencia de hormona de crecimiento no secundaria a irradiación.

El inicio de la pubertad es retardado en niños que han recibido regímenes de acondicionamiento con radiación corporal total. Los niveles de gonadotropina indican que es resultado de una insuficiencia gonadal primaria, los estudios preliminares sugieren que los niños que reciben altas dosis de busulfan como régimen de acondicionamiento también pueden tener insuficiencia gonadal. Estos pacientes requieren el uso apropiado de suplementos hormonales para promover el desarrollo de las características sexuales secundarias. A pesar de que ocurre azoospermia en la mayoría de los hombres posterior al acondicionamiento con busulfan y ciclofosfamida, es posible que algunos se recuperen, el efecto a largo plazo en la actividad reproductora en mujeres aun no es bien conocido.

2) Ojo:

Formación de cataratas en pacientes que recibieron radiación o que fueron tratados con esteroides

3) Anormalidades odontológicas:

Niños que han recibido 10 Gy en el régimen de acondicionamiento han desarrollado alteraciones en el desarrollo dental y crecimiento facial. Los niños que son menores de 6 años al momento de la radiación tienen una disminución en el desarrollo de la raíz, cierre apical prematuro, hipoplasia del esmalte y microdoncia, Aquellos que son mayores de 7 años generalmente solo tienen disminución en el desarrollo de la raíz.

4) Anormalidades del sistema nervioso central:

Se han observado déficits neuropsicológicos, especialmente si se utilizó radiación craneal en el tratamiento. Niños menores de 8 años al momento de la irradiación tienen coeficientes intelectuales menores, con mayor déficit en las áreas: motora, visual, movimientos finos, pensamiento abstracto, y procesamiento espacial. Se debe prestar atención en el aprovechamiento escolar para identificación temprana de aquellos niños que pueden necesitar educación especial.

Los efectos neuropsicológicos del busulfan son desconocidos y como este cruza la barrera hematoencefálica, es posible que se observen efectos secundarios tardíos cuando se realicen estudios adecuados.

5) Neoplasias secundarias:

El desarrollo de una neoplasia secundaria después de curar la malignidad primaria se observa en el 1.75% de los pacientes trasplantados y se presenta entre 6 meses a 10 años post trasplante. Los factores de riesgo más importantes identificados son EICH, tratamiento inmunosupresor y radiación corporal total.

ASPECTOS ETICOS, ECONOMICOS Y SOCIALES:

El costo del TCPH es mayor que el de quimioterapia, sin embargo el riesgo de recaída es cinco veces mayor con quimioterapia que con el TMO alogénico.

Aunque el TCPH no es tan complejo técnicamente como lo son los trasplantes de otros órganos, sin embargo es muy caro, con un costo del doble que el del trasplante renal, y similar al trasplante cardiaco, además de que los supervivientes sufren una variedad de efectos adversos tardíos.

Es complejo el análisis del costo, muchos estudios no consideran los gastos previos y posteriores a la hospitalización para el trasplante, como son: la tipificación HLA, pérdida del ingreso económico ya sea por un paciente adulto o por el padre que cuida al niño, y otros gastos como transporte, modificaciones al hogar, alimentos especiales. Tampoco está bien definido cuanto tiempo después del procedimiento del trasplante los costos deben ser atribuidos al TCPH más que a un seguimiento. Por otra parte, en pacientes no trasplantados generalmente no se toma en cuenta lo caro que es el tratamiento paliativo, las hospitalizaciones frecuentes y transfusiones.

Algunos de los incentivos para proponer el trasplante son:

- Ausencia de opciones más económicas para tratar el cáncer refractario
- Búsqueda de especialización y tecnología
- La leucemia se ve como una tragedia ante una víctima inocente y no como el desenlace inevitable de una conducta culpable, (ej. se duda más en ofrecer un trasplante hepático a un alcoholico con cirrosis).
- Aspectos éticos que obligan al médico a hacer todo lo que esté en su poder para ayudar a su paciente.

El TCPH se enfrenta a varios problemas:

- Escepticismo en cuanto a los beneficios de una nueva técnica costosa y a que la tecnología puede minimizar o ignorar los efectos adversos de su propia intervención.
- Prioridades de salud, existe el problema que los cuidados de primer nivel, y el tercer nivel de atención compiten por el mismo presupuesto y el costo de un solo trasplante excede los gastos anuales de una clínica de primer nivel de atención.

Los donadores del trasplante de células progenitoras hematopoyéticas

El procedimiento es muy seguro para el donador, no se debe ejercer presión en el individuo para donar. Los menores de edad pueden donar bajo la guía de un abogado que no sea familiar. No se ha establecido cual es la edad mínima para donar, y aunque niños menores de 2 años no serian buenos candidatos para receptores adultos, niños de 3 meses han sido donadores para receptores recién nacidos. Personas menores de 18 años no pueden estar incluidas en los programas de registro de donadores no relacionados.

Las circunstancias legales alrededor de una donación en un paciente incompetente mentalmente son más complicadas y las decisiones legales han sido contradictorias.

El donador tiene la obligación moral de informar cualquier condición médica o conducta de riesgo que pueda contraindicar la donación.

Limitaciones para realizar el trasplante de médula ósea

Puede haber limitaciones biológicas, técnicas y psicosociales que contraindiquen el procedimiento. Las limitaciones biológicas incluyen falta de compatibilidad entre el donador y el receptor, toxicidad al régimen de acondicionamiento, riesgo de infección por donadores drogadictos u homosexuales y control inadecuado de algún proceso infeccioso. Las limitaciones técnicas incluyen una limitada disposición de personal y recursos económicos, y un volumen del tejido extraído. Las limitaciones psicológicas no están bien definidas, criterios de exclusión son inestabilidad emocional, ausencia de apoyo familiar, déficit intelectual que impida al receptor comprender el tratamiento o cooperar con las indicaciones médicas.

Limitación de los donadores de médula ósea

A pesar de que el número de donadores relacionados esta biológicamente limitado por el tamaño de la familia, también está influenciado por factores económicos y culturales. Cuando se utilizan donadores no relacionados mediante registros, se tiene como limitación que el posible donador puede ya no estar dispuesto a donar su médula, además en ciertos grupos étnicos hay pocos voluntarios lo que limita la oportunidad de encontrar un donador compatible no relacionado.

EL HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO. "DR. FEDERICO GOMEZ"

Con algunos de los miembros de la Sociedad Mexicana de Pediatría se inició el primer proyecto del Hospital Infantil de México en el año de 1933, el Dr. Mario Torroella, fue quien guió a los artífices del proyecto del Hospital Infantil, realizaba reuniones científico-literarios con los doctores Cárdenas de la Vega, Federico Gómez, Rigoberto Aguilar, Pablo Mendizábal y el arquitecto José Villagrán García, y de estas reuniones, en 1933, surgió el primer proyecto para la construcción y la organización del Hospital Infantil, las discusiones plantearon un Hospital de 400 a 500 camas, se ofrecerían servicios de hospitalización con secciones de medicina, cirugía y padecimientos mentales con lesiones orgánicas. Se inicio la construcción después de que la administración de la Beneficencia Pública otorgó un terreno de 20 000m², situada en una zona cercana al Hospital General de México, muchas causas retrasaron la edificación, principalmente los hundimientos de la obra y no es, sino hasta 1940 cuando inició la última etapa de la construcción, para esta fecha el Dr. Federico Gómez ya contaba con el nombramiento de director de este hospital.

En su discurso original, el Dr. Gómez afirmó; "el hospital desempeñará tanto las labores asistenciales propias de los más modernos representantes de su género, como funciones de enseñanza e investigación encaminadas a preparar pediatras a que conozcan a fondo los problemas patológicos que afectan a la niñez mexicana".

¿POR QUE DESARROLLAR UN PROGRAMA DE TCPH EN EL HOSPITAL INFANTIL FEDERICO GOMEZ

Actualmente se desarrolla el proyecto para la construcción y el equipamiento de la unidad de Hemato-Oncología e investigación, que proporcionará un servicio integral a padecimientos hemato-oncológicos y de inmunodeficiencias de alta complejidad, con el propósito de convertirse en un modelo de atención a nivel nacional e internacional; además de constituirse como una unidad de investigación trasnacional en el área de trasplante de progenitoras hematopoyéticas.

INFRAESTRUCTURA

Se cuenta en la actualidad con 2 camas dentro de la unidad de trasplante de células progenitoras hematopoyéticas, las cuales se encuentran censables y funcionales, nuestro objetivo y de acuerdo a estadísticas internacionales y nacionales, y con la infraestructura que cuenta el hospital, se contempla se realicen de 10 a 12 trasplantes por año, y que a la posterioridad y conforme nuestro servicio se expande, así como también aumente el sistema de referencia y contra-referencia y se cuente también con la nueva unidad

de hematología-oncología y de investigación, aumentaremos el número de pacientes en protocolo de trasplante a un número aproximado de 20-25 trasplantes por año.

PLAN DE TRABAJO

El objetivo inicial es consolidar en el Hospital Infantil de México un programa clínico de TCPH:

MISION: Desarrollar modelos de atención a la infancia y a la adolescencia a través de la investigación científica aplicada a las prioridades del programa nacional de salud a través de la formación, de recursos humanos, para la salud, así como la asistencia de alta especialidad con calidad y clase mundial.

VISION: Impactar en indicadores de salud de la infancia y la adolescencia, disminuir la carga de la enfermedad, y proporcionar un financiamiento integral y una atención incluyente para la familia en ámbitos que toca a la enfermedad.

Ser líder en la gerencia de conocimientos de las causas y los determinantes de la enfermedad en el rubro del trasplante de células progenitoras hematopoyéticas en pediatría, así como anticipar soluciones a problemas con servicios científicos con calidad internacional.

Política de calidad:

Comprometidos en implementar en aplicar y mejorar sistemas médicos, técnicos y administrativos que conlleven a la obtención del cumplimiento de los objetivos en las áreas de investigación, enseñanza y asistencia, basando en la obtención y atención ejecutiva y trato digno del paciente con patología de alta complejidad que permite tener modelos interdisciplinarios que proyecten a la institución a nivel internacional.

PARA LO ANTERIOR SE DESARROLLARA UN PROGRAMA DE TRABAJO EN TRES VERTIENTES

A) Desarrollo del Programa Clínico

Como primer objetivo se establece iniciar con el trasplante de pacientes de forma inmediata, a través de un programa que conlleve inicialmente las formas más sencillas en relación a la infraestructura y a las complicaciones tanto inmediatas y tardías del trasplante, como lo es el trasplante autólogo y de donador relacionado, hasta poder ofrecer trasplante de donador no relacionado y haploidéntico una vez que el área clínica este bien consolidada y habiendo contado con la experiencia necesaria de por lo menos 10 trasplantes autólogos y 10 trasplante alogénicos de donador HLA idéntico.

B) Programa de Capacitación.

Se diseñará un programa de capacitación a corto y mediano plazo para las áreas prioritarias de la unidad como son: enfermería, cuerpo médico, trabajo médico social, psicología, etc., tanto a nivel intramuros como en capacitación activa por medio de la rotación en programas nacionales y en el extranjero, lo que culminará con el desarrollo del subcomité de trasplante de CPH.

C) Investigación.

Desde su origen el programa estará concebido como un área para el desarrollo de investigación en todas y cada una de las áreas de oportunidad, clínica, básica y transicional que permita la evaluación de resultados para establecer programas de mejora constante y por consiguiente constituirnos como un modelo de atención y de investigación.

PROTOCOLO DE TRASPLANTE DE MEDULA OSEA
HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO FEDERICO GOMEZ

I CRITERIOS DE INCLUSION

- 1) Pacientes que tengan un donador compatible en los antígenos de histocompatibilidad al 100% por estudio serológico y de ser posible molecular. Se considerará de riesgo alto si tienen un antígeno diferente.
- 2) Que el potencial donador acepte donar célula progenitoras hemtopoyética.
- 3) Que el receptor acepte en trasplante
- 4) Diagnósticos:
 - a) LAL con t (9; 22), t (4; 11) en 1ª remisión
 - b) LAL con respuesta lenta al tratamiento de inducción
 - c) LAL en segunda remisión completa continua
 - d) LAM en 1ª remisión completa continua
 - e) Leucemia granulocítica crónica. variedad juvenil y variedad adulto
 - f) Síndrome Mielodisplásico.
 - g) Linfocitosis hemofagocítica familiar
 - h) Anemia aplásica grave
 - i) Anemia de Fanconi
 - j) Talasemia homocigótica
 - k) Enfermedad de células falciformes homocigótica complicada
 - l) Aplasia pura de serie roja refractaria a esteroides
 - m) Osteopetrosis
 - n) Defectos de la función de neutrófilos (Síndrome de Chediak Higashi, deficiencia grave de la adhesión leucocitaria)
 - o) Inmunodeficiencia combinada severa
 - p) Síndrome de Wiskott Aldrich
 - q) Enfermedades por almacenamiento (Gaucher, mucopolisacaridosis, leucodistrofia)

Se considera que los pacientes se encuentran en remisión completa si están asintomáticos, con una biometría hemática normal y en el aspirado de médula ósea o biopsia de hueso, la morfología es normal y con menos del 5% de blastos.

La remisión se requerirá que tenga por lo menos 30 días antes del TCPH.

II CRITERIOS DE EXCLUSION

- 1) Debido a la leucemia:
 - a) Leucemia secundaria a citotóxicos, etc.
 - b) Leucemia aguda promielocítica (LAM M3)
 - c) Crisis blástica de leucemia mieloide crónica
- 2) Presencia de enfermedades en el ámbito cardíaco, renal, hepático, pulmonar o metabólico que podrían comprometer la supervivencia post-trasplante, de acuerdo a los siguientes criterios:
 - a) Cardíaca, una fracción de eyección de ventrículo izquierdo menor del 50%
 - b) Renal, una creatinina sérica mayor de 1.5 mg/dl y/o depuración de creatinina menor de 80 ml/min
 - c) Hepática, un nivel de aminotransferasas y fosfatasa alcalina dos veces por arriba de lo normal y una bilirrubina directa mayor de 1.5 mg/dl
 - d) Pulmonar, la capacidad vital y el FEV1 menor del 80% del esperado como normal
 - e) Metabólica: Diabetes mellitus complicada
- 3) Debido a causas infecciosas
 - a) Pacientes con el antígeno de superficie de la hepatitis B, o Hepatitis C o con el virus de inmunodeficiencia humana
 - b) Infección activa por hongos
- 4) Circunstancias psicosociales que establezcan que el enfermo no llevará el régimen de acondicionamiento o su seguimiento en forma adecuada.

III CONSENTIMIENTO POR ESCRITO

Los riesgos y beneficios para cada paciente serán explicados en detalle por lo menos dos veces en las visitas como pacientes externos, y otra vez en el día de admisión. Después de esto el consentimiento por escrito es obtenido de los padres o tutor del paciente.

IV EVALUACION PRE TRASPLANTE

Todos estos estudios deben llevarse a cabo una vez identificado el donador

- 4.1 Se realizará historia clínica y examen físico completos.
- 4.2 Se tomara Biometría hemática completa (BH) *
- 4.3 Tiempos de protrombina y tiempo de tromboplastina parcial activada (TP y TTPa)*
- 4.4 Grupo sanguíneo y Rh, así como fenotipo de serie roja y rastreo de anticuerpos.
- 4.5 Glucosa, urea, creatinina y ácido úrico*
- 4.6 Depuración de creatinina en orina de 24 hrs
- 4.7 Colesterol, triglicéridos, proteínas totales, albúmina, globulina, bilirrubinas directa e indirecta, aminotransferasas de aspartato y alanina, fosfatasa alcalina, deshidrogenasa láctica
- 4.8 Electrolitos séricos: sodio. Potasio, cloro, magnesio, fósforo, calcio
- 4.9 Determinación de inmunoglobulinas
- 4.10 Examen general de orina

- 4.11 Serología para los virus de la hepatitis B, y C, Epstein Barr, herpes simple y zoster, virus de inmunodeficiencia humana y virus citomegálico
- 4.12 Aspirado de médula ósea, biopsia de hueso y cariotipo
- 4.13 Cuando se requiera punción lumbar con aplicación de quimioterapia intratecal
- 4.14 Radiografía de tórax PA y lateral
- 4.15 Senos paranasales
- 4.16 Tomografía axial computarizada toraco-abdominal y pélvica
- 4.17 Electrocardiograma y ecocardiograma con la determinación de la fracción de eyección de ventrículo izquierdo (FEVI)
- 4.18 Pruebas de función respiratoria
- 4.19 Valoración por servicios interconsultantes (Inhaloterapia, cardiología, cirugía maxilo-facial, ginecología, andrología (banco de espermatozoides en su caso) Angiología o cirugía general para la instalación de un catéter de tipo Hickman de doble o triple lumen en aurícula derecha.

V ÓRDENES ESPECIALES Y PROCEDIMIENTOS

- 5.1 Se ingresará al enfermo un día antes de iniciar el régimen de acondicionamiento
- 5.2 Se iniciará aislamiento protector cuando los neutrófilos absolutos sean menores de $1.0 \times 10^9/l$
- 5.3 Dieta baja en bacterias sin lácteos
- 5.4 Baño diario
- 5.5 Profilaxis antibacteriana y antimicótica
 - a) cuidados de boca con agua y solución salina 1:5 6 veces al día
 - b) Ciprofloxacino 20 mg/kg/día entre dos dosis. Dosis tope 250 mg c/12 hrs en mayores de 16 años
 - c) Itraconazol 5 mg/kg día VO c/24 hrs ó
 - d) Anfotericina B .15 mg/kg en infusión de 1 hora inicia el día +1, y se continua mientras presente neutropenia
- 5.6 Profilaxis antiviral
 - a) Aciclovir 5 mg/kg cada 12 hrs a partir del día -1 hasta el día +30
- 5.7 Profilaxis de neumonía por P. Carinii
 - a) Trimetopim con sulfametoxazol 5-10 mg/kg día en dos dosis 3 días a la semana inicia en la admisión y su última dosis es el día -3, reiniciar una vez que se obtiene el injerto y continuar mientras reciba tratamiento inmunosupresor
- 5.8 Todos los productos sanguíneos deberán ser radiados con 2,500 cGy y deben ser filtrados para reducir los leucocitos en el producto a transfundir
- 5.9 La menstruación en mujeres que ya presentaron su menarca debe ser evitada con agentes anovulatorios antes del inicio del régimen de acondicionamiento (Clormadinona 5 mg VO c/24 hrs)
- 5.10 Un día antes del inicio del régimen de acondicionamiento
 - a) Iniciará hidratación
 - b) Alopurinol 10 mg/kg c/8 hrs VO por 6 días
 - c) Difenilhidantoína 5 mg/kg dosis de impregnación dividido en 3 dosis y posteriormente 5 mg/kg día dividido en 2 dosis durante la aplicación de busulfan
- 5.11 Al ingreso debe tomarse BHC, QS, ES, PFH y EGO

- 5.12 La nutrición parenteral total se iniciará cuando el paciente sea incapaz de consumir oralmente sus requerimientos calóricos

VI EVALUACION DEL SEGUIMIENTO

- 6.1 Revisión médica diaria
- 6.2 Biometría hemática. Leucocitos con diferencial, cuantificación de plaquetas cada día hasta que los neutrófilos totales sean igual o mayores de $.5 \times 10^9/\text{lt}$ por tres días consecutivos y entonces por lo menos dos veces por semana y como este indicado hasta el egreso de la Unidad.
- 6.3 Tiempo de protrombina (TP) y tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPa) cada martes.
- 6.4 Electrolitos, glucosa, urea diario durante el acondicionamiento y después cada lunes, miércoles y viernes.
- 6.5 Creatinina diariamente
- 6.6 AST, ALT, Bilirrubinas (total, directa e indirecta), fosfatasa alcalina, calcio, fósforo, magnesio y albúmina cada lunes y jueves
- 6.7 Reticulocitos cada semana a partir del día +21
- 6.8 Cultivos virales de orofaringe semanal (cada martes) en los pacientes con mucositis oral
- 6.9 Cultivos bacteriológicos de vigilancia cada martes mientras los neutrófilos sean igual o menor de $5 \times 10^9/\text{lt}$.
- 6.10 Cultivos de sangre y orina para virus citomegálico, cuando se sospeche infección.
- 6.11 Aspirado de médula ósea
- 6.12 Radiografía de tórax cada semana en lunes
- 6.13 Electrocardiograma cuando este clínicamente indicado
- 6.14 Muestra de sangre para pruebas cruzadas cuando sea necesario para el soporte transfusional

VII REGIMEN DE ACONDICIONAMIENTO

Busulfan (Myleran) 4mg/kg de peso corporal ideal, vía oral cada 6 hrs por 4 días (16 dosis en total). Se iniciara el día -7 a las 6:00 AM y terminara el día -4 a las 24 hrs. Las dosis se proporcionarán a las 6, 12, 18 y 24 hrs.

En el día -8 se iniciará Difenilhidantoína de sodio (DFH) IV o VO para prevenir la toxicidad neurológica por busulfan. La dosis de impregnación de 15 mg/kg en tres dosis, seguido de la administración de una dosis de 5 mgkdía dividida en 3 dosis. Se determinaran los niveles séricos de DFH para ajuste del fármaco a fin de mantener niveles séricos de 10-20 ng/ml. Se suspende la administración en el día -3.

Se aplicara ondansetron como profilaxis antiemética a dosis de 0.15 mg/kg/do IV cada 8 hrs, inicia el día -8.

Ciclofosfamida 60 mg/kg/día IV diluida en 10ml/kg de solución glucosada al 5% para 2 horas los días -3 y -2 (total dos dosis). La infusión deberá iniciarse a las 9:00 AM. Es necesario una hidratación

adecuada. Se iniciara hiperhidratación por lo menos 4 hrs antes de la aplicación de ciclofosfamida con soluciones a 3000 por m²scdía con Na a 50 meq/lt, y K 20 meq/lt

30 minutos antes de la aplicación de la ciclofosfamida se administrará mesna 5 mg/kg (o rescate al 120%) IV cada 4 hrs hasta 24 hrs después de la última dosis de ciclofosfamida.

Para los pacientes con enfermedad de alto riesgo se adicionara etopósido (VP16) a dosis de 40 mg/kg de peso corporal ideal a pasar en 4 horas, junto con solución salina dejando una dilución menor de 0.8/ml, al siguiente día de la ciclofosfamida y se retrasara un día el trasplante.

VIII TRASPLANTE DIA 0

Las células progenitoras hematopoyéticas se administraran por vía IV por lo menos 36 hrs después de la última dosis de ciclofosfamida en un lapso de 20-30 minutos, el equipo para su administración no deberá tener filtros.

La premedicación se realizará con acetaminofen a 10 mg/kg/do por vía oral, difenhidramina a 1 mg/kg/do IV, e Hidrocortisona 2 mg/kg/do IV, se aplicara 30 minutos antes de la infusión de las células progenitoras hematopoyéticas.

Se vigilaran datos de hemólisis, durante y después de la infusión.

IX PROFILAXIS DE LA ENFERMEDAD INJERTO EN CONTRA DEL HUESPED (*EICH*)

La ciclosporina A (CsA) se iniciará el día 1 en dosis de 3 mg/kg IV o 6mgxkg VO, diluida en 30 ml de solución salina para infusión de 1 hrs dos veces al día. La dosis se ajustará de acuerdo al nivel de creatinina y a los niveles séricos del fármaco (que se realizarán cada lunes y jueves). La dosis se reducirá al 50% si el valor de la creatinina (Cr) se duplica con respecto a los niveles basales, y será temporalmente suspendida si el valor de la Cr excede los 2 mg/dl. Los niveles sanguíneos de CsA se determinaran dos veces a la semana durante la administración IV de CsA y al menos una vez por semana después del cambio a la vía oral hasta obtener un estado constante. Como ya se mencionó la reducción de la dosis de CsA se hará por toxicidad renal principalmente, proporcional a la depuración de creatinina y para mantener los niveles de CsA sérica aproximadamente de 200-400 ng/dl por el método de inmunoensayo.

Se obtendrán niveles de ciclosporina dos veces a la semana cuando los niveles sean menores de 200 ng/ml la dosis de CsA se aumentará en un 15% cada 24 hrs hasta lograr el nivel de 200 ng/ml o una creatinina mayor o igual a 2 mg/dl. Se realizará el siguiente ajuste para la toxicidad renal:

Creatinina mg/dl	% de la dosis
< 1.5	100
1.5-1.7	75
1.8-2.0	50
>2	0

Los pacientes que reciben CsA generalmente no reciben aminoglucósidos o anfotericina B, Las excepciones para esta política deberán ser aprobadas por el equipo de TCPH.

El Metotrexate (MTX) será dado a dosis de 15 mg/m² IV en el día +1 y 10 mg/m² en los días +3, +6, y +11. Se hará reducción u omisión de la dosis de MTX por insuficiencia renal, toxicidad medular o alteración en las pruebas de función hepática. O bien se suspenderá la dosis + 11 en el TCPH de alto riesgo. Se puede requerir modificación de la dosis debido a insuficiencia renal. Los pacientes con insuficiencia renal no recibirán las dosis completas. Se ajustará de acuerdo a la creatinina sérica como se indicó previamente en el caso de la CsA.

Alteración hepática: Los pacientes con hiperbilirrubinemia NO deben recibir la dosis completa de metotrexate, ya que el metabolismo del fármaco puede ser alterado. Se empleará la siguiente dosis de ajuste:

Bilirrubina Directa	% de la dosis
< 2	100
2.1 a 3	50
3.1 a 5	25
> 5	0

X PROCEDIMIENTOS POST-TRASPLANTE

Los receptores de TCPH permanecerán en aislamiento protector hasta que la cuenta absoluta de granulocitos sea igual o mayor a $0.5 \times 10^9/L$ en tres determinaciones consecutivas.

Se iniciará **tratamiento antibiótico empírico** tan pronto como presenten fiebre superior a 38°C y neutropenia. Dicho tratamiento consistirá en ceftazidima a dosis de 100mg/kg/día dividido en 3 dosis IV, y amikacina a dosis de 22.5mgxkdía cada 24hr IV. Se valorará la asociación de vancomicina a dosis de 40mg/kg/día dividido en 4 dosis IV en función de hemocultivos positivos para gérmenes gram positivos sensibles, o persistencia de fiebre a pesar del tratamiento antibiótico inicial. La Anfoterina B a dosis de 1 mg/kg/día IV, se asociara cuando el paciente persista febril y neutropénico tras 5 días de tratamiento empírico.

Aciclovir 5 mg/kg IV se administrará cada 8 hrs, inicia el día -1 y continuará hasta el día +30, posteriormente se valorará su administración de acuerdo a la evolución y serología para infección por herpes virus.

Trimetropim con sulfametoxazol 5-10 mg/kg/día VO en dos tomas 3 días de la semana, se reiniciará cuando los neutrófilos totales sean igual o mayor a 500 en tres determinaciones consecutivas.

Fluconazol 10mgxkdía, 1 toma cada 24horas.

Los antibióticos orales se continuarán durante el seguimiento postrasplante y esto dependerá del estado clínico del paciente y se valorará la suspensión de los mismos al menos 1 mes después de la suspensión de la inmunosupresión.

Gamaglobulina Hiperimmune a dosis de 400mg/kg de peso corporal en grupos de alto riesgo, se deberá premedicar con hidrocortisona a 2mg/kg/do y difenhidramina 1mg/kg/do.

Productos sanguíneos, los pacientes estarán aplásicos por 2-4 semanas post-trasplante y requerirán de soporte transfusional intenso. Todos los productos sanguíneos deben radiarse con 2,500 rads, así mismo estos productos deben ser aplicados con filtros para reducir leucocitos, tan pronto como el acondicionamiento se inicie. Los productos pre-trasplante de familiares deberán evitarse para prevenir alosensibilización del receptor. Los pacientes seronegativos para el virus citomegálico por ensayo con aglutinación por látex deberán recibir productos sanguíneos seronegativos si están disponibles.

La transfusión del paquete globular se indicará para mantener el hematócrito igual o mayor a 30%. La transfusión de plaquetas se indicará para mantener más de $20 \times 10^9/L$ plaquetas, dependiendo del estado clínico y evidencia de sangrado. De preferencia en el periodo pretrasplante, deberán de usarse plaquetas de donador único al azar y rara vez plaquetas HLA idénticas pero de donador no relacionado. En el período postrasplante las plaquetas de familiares y de donadores no relacionados deberán usarse.

Se empleará acetaminofen y bupremorfina, para el control del dolor producido por la mucositis secundaria al régimen de acondicionamiento, además de reposo del tracto gastrointestinal, se dará nutrición parenteral total hasta que el tracto gastrointestinal tolere los alimentos.

Se aplicara **FEC-G** a 10mcg/kg/día a partir del día 7 hasta que se tenga una cifra de NT > 500 por 3 días consecutivos

XI VALORACION DE RESULTADOS

Se define **injerto** cuando la cifra de granulocitos es mayor de 500 NT, y la cuenta de plaquetas es superior a 50000 en tres estudios consecutivos y no requiera soporte transfusional.

Se define a la **enfermedad injerto en contra del huésped (EICH)** como la lesión macular difusa de la piel que puede llegar a eritrodermia, la elevación de las enzimas hepáticas y colestasis, así como la presencia de diarrea, la observación de cualquier dato antes del día 100 pos trasplante, se define como EICH agudo para ello se documentará con biopsia de piel y se clasificará el grado y extensión de acuerdo a los criterios de Glucksberg y colaboradores.

La evidencia de EICH grado II o más es indicación de tratamiento inmunosupresor intenso, en esta caso se iniciara con metilprednisolona 60mg/m²sc o 2 mg/kg/día, IV diario hasta que mejoren los síntomas y se disminuirá a 40 mg/m²/sc/día o 1 mg/kg/día con reducción lenta de las dosis en 2 semanas.

Se vigilará la **recuperación inmune** mediante determinación de subpoblaciones de linfocitos en sangre periférica, CD3, CD4, CD8, CD56, CD19 e inmunoglobulinas séricas al mes, a los 3 meses, 6 meses y al año del trasplante

XII SEGUIMIENTO POS TRASPLANTE

El paciente podrá egresarse cuando el injerto sea normal, BH normal y pueda tolerar la vía oral. Se citara 1 vez por semana durante los primeros tres meses a la consulta externa para revisión con exámenes de laboratorio. Se ajustará el manejo en caso pertinente.

Se continuarán las medidas de profilaxis de infección y las normas básicas de higiene, así como el uso de cubre bocas. A largo plazo se vigilará la reconstitución inmune a partir del 6to mes postrasplante. Se iniciará a partir del 9no. mes profilaxis contra gérmenes encapsulados con penicilina benzatínica que se llevará a cabo en forma mensual por un espacio de 6 meses.

Si el enfermo no se complica con EICH crónico, después del año de evolución podrá recibir el esquema de inmunizaciones contra bacterias comunes y virus muertos.

Se realizará cada año revisión de complicaciones tardías en los sistemas endócrino-gonadal, readaptación a la sociedad, función cardiaca y pulmonar y vigilancia de la remisión, revisión oftalmológica anual.

Deberán acudir a control cada dos meses por un año, cada tres meses por un año, cada cuatro meses por un año, cada seis meses por dos años y posteriormente cada año para vigilancia de segundas neoplasias y otros efectos tardíos.

XIII SELECCIÓN DEL DONADOR

Una vez identificado al enfermo candidato a trasplante se convocará a sus familiares para una plática de orientación con relación al trasplante de médula ósea. Si ellos están de acuerdo se enviará a los padres y hermanos a la realización de los estudios de histocompatibilidad.

Aquel donador relacionado que tenga los antígenos de histocompatibilidad A, B, C y DR idénticos con el receptor determinados por la tipificación serológica convencional y que sus células no sean reactivas mutuamente en el cultivo mixto de linfocitos, se considerará el donador ideal. En la medida de lo posible esto será complementado por la amplificación de la secuencia genómica específica de las moléculas de histocompatibilidad mediante el método de polimerasa en cadena, técnica molecular.

Se procederá a una segunda plática informativa y si están de acuerdo con el trasplante se iniciará el estudio del donador.

Idealmente el donador debe ser evaluado, en forma ambulatoria para determinar que su estado de salud es bueno, no tiene contraindicaciones quirúrgicas y no cuenta con factores de riesgos para enfermedades infecto-contagiosas, debe reunir los siguientes estudios:

- a) Historia clínica completa
- b) Biometría hemática completa
- c) Grupo sanguíneo y Rh, así como fenotipo de serie roja y alosensibilización.
- d) Tiempo de protrombina y tiempo de tromboplastina parcial activado
- e) Glucosa, urea, creatinina, depuración de creatinina
- f) Albúmina, globulina, aminotransferasas, fosfatasa alcalina, deshidrogenasa láctica, sodio, potasio, cloro
- g) Examen general de orina
- h) Teleradiografía de tórax
- i) Electrocardiograma
- j) Serología viral: Hepatitis B y C, herpes simple, herpes zoster, virus citomegálico y virus de inmunodeficiencia humana. Reacciones febriles
- k) Prueba inmunológica de embarazo cuando sea necesario.

Una vez realizadas estas valoraciones se determinará si no existe contraindicación médica. En cuyo caso se somete a valoración preoperatoria y se le solicita su autorización de donador de tejidos, así como su autorización quirúrgica y su consentimiento por escrito para participar como donador de médula ósea.

Se cita a quirófano el día del trasplante como cirugía ambulatoria y se egresa un día después, con revisión en la consulta externa a los ocho y quince días con BH, QS, y PFH.

HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO FEDERICO GOMEZ
PROGRAMA DE TRASPLANTE ALOGENICO DE MEDULA OSEA

ESTUDIO DEL RECEPTOR DE TMO

Nombre _____ Expediente _____

Diagnóstico _____ Edad _____ Sexo _____

Peso _____ Talla _____ SC. _____

ESTUDIOS	FECHA	RESULTADOS
CARDIOLOGIA		
Electrocardiograma		
Ecocardiograma		
HEMATOLOGIA		
Aspirado de M.O. y biopsia		
Cariotipo		
Punción lumbar		
IMAGENOLOGIA		
Rx de senos paranasales		
Rx de tórax PA y lateral		
TAC de abdomen y pelvis		
INTERCONSULTAS		
Apoyo nutricional		
Cardiología		
Cirugía General		
Otorrinolaringología		
Neumología		
Ginecología		
Maxilofacial		
Endocrinología		

Psiquiatría		
LABORATORIO CLINICO		
Tipificación HLA/CML		
Citometría hemática completa		
Pruebas de coagulación		
Grupo sanguíneo y Rh		
Inmunofenotipo de serie foja		
Rastreo de aloanticuerpos		
Química sanguínea		
Electrolitos séricos		
Pruebas de función Hepática		
EGO		
Depuración de creatinina		
Niveles de Inmunoglobulinas		
Prueba inmunológica de embarazo		
Perfil de Hepatitis		
Herpes simple, Zoster, VCM		
EB, toxoplasma VIH		

HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GOMEZ

**PROGRAMA DE TRASPLANTE DE
PROGENITORES HEMATOPOYETICOS**

**CARTA DE CONSENTIMIENTO BAJO INFORMACIÓN.
TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYETICOS**

Por este conducto doy autorización para que mi hijo (a) _____

_____ Con expediente número _____ que tiene una enfermedad llamada _____ Sea sometido al tratamiento de trasplante de Células Progenitoras Hematopoyéticas de Donador no Relacionado.

ANTECEDENTES

El **trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH)** es un procedimiento que mantiene la esperanza de supervivencia prolongada y curación para pacientes que sufren de una creciente variedad de enfermedades. Pacientes con neoplasias hematológicas (leucemias, linfomas, mieloma múltiple), tumores sólidos en fases avanzadas, o resistentes a tratamiento (cáncer de mama), anemia aplásica grave, y algunos padecimientos de deficiencia inmune y errores congénitos cuentan con el TCPH como una posibilidad de tratamiento que ofrece una posibilidad significativa de curación. El TCPH es ahora el tratamiento estándar para algunas de estas condiciones. A continuación se describen algunas enfermedades en las que está indicado el trasplante

La **leucemia** causa producción de células anormales llamadas blastos, los cuales interfieren con la producción de sangre normal. Esto provoca anemia, infección y sangrado, además de dolor óseo e infiltración a órganos. Las alternativas de tratamiento incluyen transfusiones, antibióticos y se puede controlar la enfermedad mediante quimioterapia con una combinación de fármacos, sin embargo en algunas leucemias de alto riesgo o posterior a una recaída la tasa de curación a largo plazo es baja. El trasplante de médula ósea será realizado en un intento para obtener un control de la enfermedad a largo plazo y la esperanza de curación. Los resultados del trasplante de médula ósea en este grupo de alto riesgo, han resultado en una curación del 20-50% de los enfermos.

El **síndrome Mielodisplásico (SMD)** es un término genérico para un grupo de enfermedades que incluyen la preleucemia (Una forma de leucemia temprana que puede progresar a leucemia aguda en algunos

casos) y las leucemias refractarias. En el SMD la médula ósea no produce suficientes glóbulos rojos, blancos y plaquetas. No se conoce cura actualmente para la mayoría de los casos de SMD, sin embargo el TMO alogénico ofrece una posibilidad de curación para algunos pacientes. Reportes recientes demuestran una tasa de supervivencia de 50% para pacientes con algún hermano donador compatible

La **Linfohistiocitosis hemofagocítica familiar**, y el **síndrome hemofagocítico crónico** que se caracterizan por una proliferación histiocítica con hemofagocitosis, son dos enfermedades en las que el TMO puede ser curativo.

La médula ósea de pacientes con **enfermedades hematológicas** es defectuosa, sin células normales que usar para salvar, y por tanto los trasplantes deben ser alogénicos. Las enfermedades hematológicas no malignas que han sido tratados con TCPH incluyen anemia aplásica, anemia de Fanconi, anemia de células falciformes y el síndrome de Diamond-Blackfan, anemias hemolíticas hereditarias, entre otras.

En la **Anemia aplásica** grave el TCPH es el tratamiento de elección para pacientes que tienen un hermano HLA idéntico. Las posibilidades de falla para injertar son altas porque las células T que persisten en la circulación después del régimen de acondicionamiento son funcionales y capaces de rechazar la médula donada. Las transfusiones múltiples antes del trasplante tienden a sensibilizar a los pacientes y aumenta la posibilidad de que se presente falla de injerto porque cada transfusión introduce antígenos extraños, lo que aumenta la posibilidad de que estos antígenos estén presentes en la médula del donador. Las células T del receptor reconocen estos antígenos y viene el rechazo, por lo tanto el TCPH debe hacerse antes de que se necesiten muchas transfusiones. El régimen de preparación es frecuentemente menos vigoroso que el de las enfermedades malignas, puede consistir en ciclofosfamida sola, ciclofosfamida con globulina antitumoral o irradiación linfóide total, esto significa que los efectos tóxicos del tratamiento son menores, sin embargo las tasas de falla de injerto son mayores.

En enfermedades con **deficiencia inmune y genética** el TCPH es la única terapia curativa, los niños afectados habitualmente no viven hasta la edad adulta, se incluyen el síndrome de inmunodeficiencia combinada grave, anemias hemolíticas hereditarias, enfermedades de almacenamiento, y la **osteopetrosis**.

Dentro de las deficiencias inmunes se incluyen síndrome de **Wiskott-Aldrich**, enfermedad de **Chediak-Higashi**, y la **inmunodeficiencia combinada grave**, en esta última los pacientes virtualmente carecen de células inmunes funcionales capaces de rechazar un trasplante y se han hecho algunos trasplantes exitosos sin tratamiento de preparación para erradicar la médula del paciente. Sin embargo la mayoría de los centros tienen mayor éxito usando ciclofosfamida con busulfán o algunas veces radiación corporal total,

En la **talasemia** y en la **drepanocitosis**, existe una alteración en la hemoglobina, lo que ocasiona la destrucción de los glóbulos rojos, cursando el paciente con anemia y altos requerimientos transfusionales, con complicaciones por sobrecarga de hierro por las múltiples transfusiones que reciben, así como complicaciones secundarias a la enfermedad misma. El paciente se puede sensibilizar por las múltiples transfusiones previas al trasplante y ello aumenta la posibilidad de falla de injerto, por lo que es preferible un TCPH lo más temprano posible.

En las **enfermedades por almacenamiento** como el síndrome de **Lesh Nyham**, enfermedad de **Niemann-Pick**, **mucopolisacaridosis**, **Enfermedad de Gaucher**, **leucodistrofia**,... pueden producir daño

irreversible al sistema nervioso central y deterioro mental. Un TCPH en etapas tempranas de la enfermedad puede prevenir esto.

QUE HAREMOS

El paciente recibirá Difenilhidantoína, un medicamento para evitar convulsiones, lo iniciará un día antes del Busulfán y se continuará por 6 días. Recibirá la quimioterapia con BUSULFAN por vía oral cuatro veces al día, por cuatro días. Después recibirá CICLOFOSFAMIDA vía intravenosa, en dos horas por dos días. Tendrá un día de descanso y posteriormente recibirá la médula ósea de su donador por vía intravenosa, como una transfusión sanguínea

Recibirá dos fármacos para evitar la enfermedad injerto en contra del huésped (EICH): Ciclosporina A vía intravenosa y posteriormente oral, por un mínimo de 6 meses y metotrexate vía intravenosa los días 1, 3, 6, y 11 después del trasplante. Si a pesar de ello, se desarrolla la EICH también recibirá altas dosis de prednisona o un fármaco alternativo para controlar la EICH persistente. Esto ha sido explicado por mi doctor ampliamente. Para favorecer el injerto se utilizará factor estimulante de colonias de granulocitos.

POSIBLES BENEFICIOS

Será la erradicación de la enfermedad y posiblemente prolongación de su vida. Otras personas pueden beneficiarse del conocimiento obtenido de su participación en el programa de trasplante.

POSIBLES RIESGOS Y MOLESTIAS

He sido informado que los riesgos de participar en este programa de tratamiento, incluyen:

- a) **Busulfán** es un fármaco de quimioterapia oral, cuando se emplea en altas dosis causa destrucción de la médula ósea. Será administrado para destruir las células malignas de la médula ósea, pero este también destruye las células normales remanentes y lleva a la desaparición de las células sanguíneas rojas, blancas y plaquetas, lo cual puede propiciar anemia, infección o sangrado, que ponen en peligro la vida. Este riesgo persiste hasta que el injerto de médula ósea comienza a funcionar, para resolver este problema usted recibirá múltiples transfusiones de productos sanguíneos y permanecerá en aislamiento estricto. La administración de busulfán, resulta en náusea y vómito temporal lo cual puede ser controlado por sedación y fármacos antieméticos. El daño pulmonar caracterizado por tos, fiebre y disnea se ha informado con la administración de dosis bajas y prolongadas de busulfán complicaciones similares no han sido observadas cuando se emplea en corto plazo (cuatro días como en esta preparación para el trasplante de médula ósea. Hay un alto riesgo de infertilidad con estas dosis tan altas. Se puede oscurecer la piel y podría presentar convulsiones para lo que recibirá la difenilhidantoína previamente descrita, con preventivo de dicha complicación.
- b) La **ciclofosfamida** es un fármaco inmunosupresor, ayudará a que el receptor acepte la médula de su donador, será administrada vía intravenosa en dos horas, por dos días consecutivos. El tratamiento con altas dosis puede producir retención de líquidos, sangrado de la vejiga (cistitis hemorrágica) y rara vez reducción en la fuerza del músculo cardíaco. También causa náusea transitoria, vómito y diarrea. La pérdida de pelo ocurre en todos los pacientes dentro de 2-3 semanas después de la ciclofosfamida y el cabello crecer después de 2 a 3 meses. Dosis tan altas podrían ser fatales si la transfusión de médula ósea no ocurre. Existe una pequeña posibilidad de que la médula no pudiera crecer.

- c) Después del trasplante de médula ósea, existe el riesgo de una reacción inmune de las células de la médula trasplantadas en contra del receptor. Esto se denomina **enfermedad injerto en contra del huésped (EICH)** que incluye daño en la piel, hígado e intestino que puede variar desde una anomalía transitoria y leve a una complicación letal. La EICH temprana se puede continuar con la EICH crónica la cual puede afectar piel, articulaciones, ojos, cavidad oral, intestino, pulmones e hígado. Para evitar esta complicación recibirá una combinación de dos fármacos Ciclosporina A y metotrexate.
- d) La **ciclosporina A** se administrará el día posterior al trasplante por vía endovenosa y se continuará hasta que sea capaz de tolerar la vía oral, mezclada con una bebida (jugos) se toma dos veces al día hasta los 6 meses después del trasplante, y en caso de presentar EICH crónico deberá emplearse por más tiempo. Este medicamento tiene el riesgo de producir los siguientes efectos adversos:
- 1) Produce pérdida del apetito y náusea, la cual es generalmente bien tolerada y si es necesario se pueden emplear medicamentos para su control (antieméticos)
 - 2) Aumenta el crecimiento del vello facial y corporal, ocasiona oscurecimiento de la piel, que se resolverá al suspender el fármaco
 - 3) Anormalidades de la función renal, ocurren en la mayoría de los pacientes; se mantendrá vigilancia estrecha de la función renal y un adecuado balance de líquidos, generalmente con estas medidas se controla esta complicación.
 - 4) El daño hepático puede ser causado por este fármaco, por ello, mi médico pondrá particular atención a las pruebas de función hepática durante el periodo del trasplante y se ajustará la dosis del fármaco, cuando fuera necesario para reducir riesgos.
 - 5) Las convulsiones son un efecto colateral raro y puede ser evitado o tratado con medicamentos específicos. Muchos pacientes desarrollan un ligero temblor, el cual desaparecerá al suspender el fármaco, se puede presentar confusión mental, visión doble o pérdida temporal de la visión.
 - 6) El aumento de la presión arterial es un efecto colateral común. Este es reversible y la presión regresará a lo normal después de que el tratamiento sea modificado. En ocasiones es necesario administrar fármacos para controlar la presión (antihipertensivos)
- e) El **metotrexate** será administrados los días 1, 3, 6 y 11 después del trasplante. Produce mucositis bucal, efecto transitorio que mejorará después de que la cuenta de leucocitos regrese a lo normal. Otros efectos posibles del fármaco son náusea, alteración del hígado y una lenta recuperación de las células sanguíneas. Todos estos inconvenientes son reversibles.
- f) **Prednisona** Se utiliza como tratamiento de la EICH, puede producir lo siguiente
- 1) Aumento de peso y algo de edema facial, que desaparecerán una vez que el fármaco se suspenda.
 - 2) Aumento de la glicemia, que también se resuelve cuando la prednisona se suspende. En ocasiones puede ser necesario el empleo de insulina.
 - 3) Aumenta el riesgo de infección por hongos
- g) Factor estimulante de colonias de granulocitos, se administrará por vía subcutánea, siete días después del TCPH y hasta que la cuenta de neutrófilos sea superior a $1.0 \times 10^9/L$. El paciente puede presentar fiebre, cefalea (dolor de cabeza), dolor óseo y en forma excepcional alergia, se administrará acetaminofen para reducir estos efectos colaterales. De este tratamiento se derivan como beneficios el injerto temprano que puede reducir el periodo de aplasia posterior al trasplante y con ello posiblemente se reduzca el riesgo de infección, mucositis y necesidad de transfusiones
- h) Cierta tipo de infecciones virales pueden presentarse en los pulmones (neumonía viral) y puede desarrollarse durante los dos años que siguen al trasplante, varía desde una complicación leve hasta una fatal. Durante este tiempo hay mayor riesgo de desarrollar herpes o varicela, lo cual requiere tratamiento con fármacos durante 10 días.

- i) Algunas personas pueden experimentar alteraciones de la función hepática debido a fármacos usados en la preparación del trasplante. En muchos casos se observa como retención de líquidos, aumento de peso e ictericia (coloración amarilla). Esto puede ocasionar pequeños coágulos en el hígado que producen su inflamación y dolor. La ictericia intensa y los líquidos en el abdomen, pueden llevar en un pequeño número de enfermos al estado de coma y muerte por insuficiencia hepática.
- j) La enfermedad puede recurrir aunque el trasplante fuera un éxito.
- k) Podría ocurrir alguna consecuencia aún no conocida en el injerto del receptor, debido a las dosis altas de quimioterapia utilizadas.
- l) Se ha informado que una mujer embarazada no puede participar en este programa, cualquier mujer en edad reproductiva debe realizarse una prueba de embarazo en orina antes de iniciar el tratamiento y las mujeres sexualmente activas deben recibir un control anticonceptivo seguro mientras estén en este programa
- m) En el momento que pueda ser egresado de la Unidad de trasplante de médula ósea, será revisado dos veces a la semana hasta el día 100, y en los siguientes 3 meses de evolución la vigilancia se realizará cada semana

TRATAMIENTOS ALTERNOS

Otros tratamientos para la enfermedad pueden incluir quimioterapia combinada secuencial, así como el TMO con otros regímenes de acondicionamiento combinando la radiación a la quimioterapia.

CONFIDENCIALIDAD DE LA INFORMACION

Cualquier información obtenida de este programa, en el cual su hijo sea identificado, será disponible sólo con su autorización. Al firmar este consentimiento sin embargo, permite a los médicos disponer de sus registros para los comités Institucionales y Gubernamentales, si la información obtenida de este programa es publicada, no será identificado por nombre.

PARA RESPONDER A PREGUNTAS Y NOTIFICACION DE LA INFORMACION

Debe consultar con la Dr. Félix Gaytán Morales, quien es responsable de su cuidado y tratamiento, de quien ha recibido la información y las respuestas a todas sus preguntas antes de participar en este programa de tratamiento. Si tiene alguna pregunta durante la evolución del tratamiento, puede comunicarse con los médicos encargados al siguiente teléfono 57610058 extensión 2124 o 2125.

COMPLICACIONES POR TRATAMIENTO

Es política del Instituto que en caso de una complicación, resultado del programa de trasplante alogénico de médula ósea recibirá el tratamiento médico necesario para resolver la complicación.

PARTICIPACION VOLUNTARIA CON DERECHO A RETIRARSE

Se me informó que la participación en este programa es voluntaria y soy libre de rehusar mi consentimiento para participar en este programa, sin pérdida de beneficios, penalizaciones o interferencia en mi futuro tratamiento, sin embargo, la suspensión del tratamiento o sus modificaciones no supervisadas pueden condicionar complicaciones que incluso pueden poner en peligro la vida.

REVISION POR EL COMITÉ DE ETICA Y EL COMITÉ DE TRASPLANTE DEL HOSPITAL

Este programa ha sido revisado y aprobado por el comité de ética Institucional y de trasplante del hospital. Y ante la secretaria de Salud.

INFORMACION RELACIONADA CON RIESGOS PARA CONTINUAR MI PARTICIPACION:

El médico me explicó que en caso de tener evidencia de algún riesgo, seré informado y puedo modificar el continuar participando en este programa

DERECHOS DE LAS PERSONAS Y FORMAS DE CONSENTIMIENTO

Recibiré una copia firmada de esta carta de consentimiento y la he leído completamente.

HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GOMEZ
TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYETICOS

ESTUDIO DEL DONADOR DE CÉLULAS PROGENITORAS

Todos los donadores de células progenitoras, que hayan sido tipificados mediante el estudio de histocompatibilidad y reúnan los criterios de compatibilidad, deberán realizarse los siguientes estudios y estos deben ser normales o negativos en su caso las dos semanas previas al procedimiento.

Nombre _____ Expediente _____ Edad _____
 Sexo _____ Fecha _____

ESTUDIOS	FECHA	RESULTADOS
Historia clínica		
Estudios básicos		
Biometría hemática		
VCM, CMHC. Retis		
Grupo sanguíneo y Rh		
Pruebas de coagulación		
Química sanguínea		
Electrolitos séricos		
PFH		
Proteínas totales		
Inmunoglobulinas		
EGO		
PIE (si es necesario)		
Estudios serológicos		
Reacciones febriles		
VDRL		

HIV		
Herpes simple		
Varicela zoster		
Virus Citomegálico		
Virus Epstein-barr		
Hepatitis B		
Hepatitis C		
Gabinete		
Radiografía de tórax		
Electrocardiograma		
Estudios especiales		
Inmunofenotipo de serie roja		

HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GOMEZ

PROGRAMA DE TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYETICOS

CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA EL ASPIRADO DE MEDULA OSEA

Yo _____ doy la autorización a los médicos encargados del trasplante de médula ósea del servicio de Hematología para realizar los aspirados de médula ósea de la región pélvica, en el quirófano con el fin de realizar el trasplante de médula ósea para _____.

Comprendo que la médula será obtenida de los huesos iliacos, por múltiples punciones con largas agujas, bajo anestesia general, entiendo que el principal riesgo de este procedimiento es el anestésico, aunque el enrojecimiento de la piel y un discreto sangrado de la región del hueso pélvico puede ocurrir, por algunos días después del procedimiento. El volumen de médula obtenido será de _____ ml. y esta pérdida de volumen de sangre, no representa un peligro para mí. En caso de que se presente una disminución importante en mi cifra de hemoglobina puedo requerir de una transfusión de paquete eritrocitario para reponer estas pérdidas.

Estoy informado de que la médula ósea obtenida en la sala de operaciones será rápidamente transferida, bajo condiciones estériles a la Unidad de Trasplante de Médula ósea y será aplicada a _____ por medio de una transfusión.

He tenido la oportunidad para discutir en detalle el propósito y los riesgos de este procedimiento, con los médicos encargados del trasplante de médula ósea y estoy satisfecho con esta información. Mi participación es libre y voluntaria, tengo el derecho de rehusar libremente y la seguridad de que la información sobre mi persona será confidencial. Así mismo, recibiré una copia firmada de esta autorización relacionada con el trasplante de médula ósea.

DONADOR

TESTIGO

MEDICO

TESTIGO

FECHA _____

HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GOMEZ

PROGRAMA DE TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYETICOS

COLECCIÓN DE CELULAS PROGENITORAS HEMATOPOYETICAS DE SANGRE PERIFERICA PARA TRASPLANTE

INFORME DE CONSENTIMIENTO DEL DONADOR

Por este conducto doy mi autorización para participar o que participe mi hijo _____ con el fin de donar a _____ de ____ años de edad, células progenitoras hematopoyéticas de sangre periférica para lograr su trasplante alogénico, debido a que él (ella) tiene una enfermedad denominada _____ y este procedimiento es una alternativa para que pueda superar esta enfermedad.

PROCEDIMIENTO

Las células progenitoras de sangre periférica se obtienen con una máquina automatizada de aféresis, a lo que se denomina “Colección de células progenitoras hematopoyéticas de sangre periférica”, comprendo que si acepto participar ocurrirá lo siguiente:

- a) Estará incluido en un programa que requiere de un fármaco llamado factor estimulante de colonias de granulocito (FEC-G), que será administrado por la vía subcutánea por 5 días, previo a la colección de células progenitoras, este fármaco moviliza las células de la médula ósea hacia la sangre periférica y permite su captura por la máquina de aféresis.
- b) Además será sometido a un procedimiento de colección de células progenitoras hematopoyéticas de sangre periférica, las mismas células de la médula ósea pueden ser estimuladas, para abandonar la médula y salir a la circulación sanguínea a las arterias y venas). Esto se realiza como un procedimiento ambulatorio (no requiere hospitalización) en el banco de sangre, y se requiere de colecciones separadas de aproximadamente 3-4 horas cada una. Durante estas colecciones, el donador tendrá una línea intravenosa larga colocada en una vena grande de su brazo o un sitio similar. Una pequeña cantidad de sangre se extrae del donador y se separa en sus distintos componentes, el concentrado de glóbulos rojos se devuelve al donador, y se obtienen las células progenitoras hematopoyéticas que serán infundidas a su enfermo después de ser obtenidas.
- c) En el caso de niños pequeños, cuyas venas son de un calibre muy pequeño y no se pueden colocar las líneas de uso ambulatorio, se deberá colocar al donador un catéter central mediante técnica estéril, en quirófano, bajo anestesia general

POSIBLES BENEFICIOS

El control de la enfermedad de su familiar y la esperanza de curar este padecimiento a través del trasplante.

POSIBLES RIESGOS Y MOLESTIAS

He sido informado que los principales riesgos y molestias de este procedimiento son:

- a) El factor estimulante de colonias de granulocitos (FEC-G) puede producir una sensación similar al catarro común, con dolor de cabeza, dolor muscular o articular, fiebre y con menor posibilidad una alergia en su piel, el donador recibirá antes de cada inyección del FEC-G un medicamento analgésico llamado acetaminofen, con el fin de reducir y si es posible suprimir estos inconvenientes que son generalmente transitorios, así mismo estará en estrecha vigilancia médica
- b) Este medicamento producirá un aumento en los glóbulos blancos de su sangre (leucocitos), que es el efecto esperado para llevar a cabo la colección de células progenitoras, se realizará una biometría hemática al 3° y 5° día del tratamiento, para documentar este cambio.
- c) Los riesgos asociados con la colección de sangre periférica, será primariamente dolor en el sitio de punción venosa usada para inserción del catéter intravenoso, así como el periodo de inmovilidad, relacionado con la duración del procedimiento. No deberá tener efectos posteriores a la colección, después de completar el procedimiento. Y se le recomienda que mantenga reposo por los siguientes 3-4 días.
- d) En aquellos pacientes que se coloque un catéter central el principal riesgo es el anestésico, aunque se tiene también el riesgo de infección, para prevenir esta, se le enseñara el manejo del catéter y realización de curaciones, riesgos menos frecuentes pero existentes son neumotorax, hemotorax.
- e) Variación del volumen sanguíneo: La extracción y retransfusión de sangre, y la administración de otros líquidos, produce variación en el volumen de sangre del paciente, la presión arterial puede caer a niveles muy bajos y el paciente puede presentar un estado de choque, el exceso de líquido vuelto al enfermo puede producir edema agudo pulmonar, los líquidos de remplazo pueden producir un cambio significativo en la composición plasmática. Para reducir estas complicaciones, se hace un cálculo muy cuidadoso, de cuanto liquido se debe extraer con cada ciclo de la máquina, esto se realiza tomando en cuenta el volumen calculado de la sangre del donador y del estado de su sistema cardiovascular. Los signos vitales del enfermo, frecuencia cardiaca, presión arterial, frecuencia respiratoria y los síntomas clínicos del paciente son observados estrechamente.
- f) Hemólisis: (destrucción de glóbulos rojos). La fuerza de centrifugación de la máquina de aféresis a veces resulta en destrucción de los glóbulos rojos del paciente, generalmente si la fragilidad mecánica de los mismos ha aumentado. Esta complicación se previene por observación continua de la sangre que pasa por el procedimiento de plasmaféresis.
- g) Infección. El riesgo de infección siempre existe cuando la sangre de una persona es circulada fuera del cuerpo, este riesgo es muy pequeño debido a que el material empleado es estéril y las técnicas empleadas en el procedimiento son muy cuidadosas. Si se utilizan derivados sanguíneos, existe el riesgo de que se transmitan enfermedades infecciosas, con las técnicas modernas de detección empleadas el riesgo es muy pequeño.

- h) Irritación en el sitio de punción venosa: Las líneas intravasculares venosas son usadas en forma común para la colección de sangre, por lo tanto están expuestas a irritación, hemorragia, moretones o inflamación que ocurren en el sitio de punción, esto puede ser detectado durante el procedimiento.
- i) Anticoagulante: El anticoagulante “citrato” es usado para evitar que la sangre se coagule, puede producir que el calcio de la sangre disminuya, lo que produce temblores musculares, adormecimiento de los labios y manos, puede provocar convulsiones, arritmia cardíaca e incluso paro cardíaco, el enfermo es vigilado estrechamente para detectar cualquier anomalía, si ocurren manifestaciones de hipocalcemia (bajo calcio) este se administrará de inmediato por la vía intravenosa.
- j) Aunque se han tratado de incluir todos los efectos colaterales, existe la posibilidad de otras manifestaciones que deben tenerse en cuenta, aunque sus riesgos son muy bajos.

TRATAMIENTO ALTERNATIVO

El tratamiento alternativo incluye el aspirado de médula ósea, que se debe realizar en el quirófano y bajo anestesia general, con múltiples punciones en el hueso pélvico, para obtener la médula ósea.

CONFIDENCIALIDAD DE LA INFORMACION

Cualquier información obtenida de este programa, será confidencial, y será abierta solo si usted lo autoriza. Al firmar este consentimiento sin embargo, permite a los médicos hacer uso de la información del expediente ante las autoridades del Hospital y las agencias reguladoras de trasplante, que requieran por ley esta información, si la información obtenida de este programa es publicada, no será identificado por nombre.

PARA RESPONDER A PREGUNTAS Y NOTIFICACION DE LA INFORMACION

Debe consultar con Dr. Félix Gaytán Morales, quien son responsable de su cuidado y tratamiento, de quien ha recibido la información y las respuestas a todas sus preguntas antes de participar en este procedimiento. Si tiene alguna pregunta adicional puede comunicarse con los médicos encargados al teléfono 01(55) 57610058 extensión 2124 y 2125.

FARMACOS

Este protocolo incluye fármacos autorizados para la movilización de células hematopoyéticas de la médula ósea a la sangre periférica.

COMPLICACIONES POR TRATAMIENTO

Es Política del Instituto que en caso de una complicación, resultado del programa de trasplante alogénico de médula ósea recibirá el tratamiento médico necesario para resolver la complicación.

PARTICIPACION VOLUNTARIA CON DERECHO A REHUSAR

Se me informó que la participación en este programa es voluntaria y soy libre de rehusar mi consentimiento para participar en este programa, sin pérdida de beneficios, penalizaciones o interferencia en su futuro tratamiento.

REVISION POR EL COMITÉ DE ETICA

Este programa ha sido revisado y aprobado por el comité de ética Institucional .

INFORMACION RELACIONADA CON RIESGOS

El médico me explicó que en caso de cualquier nuevo dato que comprometiera mi salud relacionado a este procedimiento, me lo informara y me retirara de este protocolo.

FIRMA DE CONSENTIMIENTO

Después de leer este documento, he comprendido su significado y he discutido este procedimiento con mi médico, por lo que doy voluntariamente mi autorización para participar en este protocolo de tratamiento, recibiré una copia firmada de esta carta de consentimiento.

Nombre _____ FIRMA _____ Fecha _____

Testigo _____ FIRMA _____ Fecha _____

Médico Responsable _____ FIRMA _____ Fecha _____

HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO FEDERICO GOMEZ
PROGRAMA DE PROGENITORES HEMATOPOYETICOS

Movilización y recolección de células progenitoras de sangre periférica.

- 1) FEC –G 10 mcg/kg/día subcutáneo
- 2) Acceso venoso cubital preferentemente.
- 3) Leucaféresis en el 5º día después del FEC-G. El volumen sanguíneo a procesar es de _____
- 4) Objetivo de la aféresis: obtener un mínimo de 2.5×10^6 /kg células CD34 +
- 5) Deben quedar registrados todos los efectos adversos relacionados tanto con la administración de G-CSF como la realización de la aféresis.
- 6) Evaluación del producto de aféresis. Se analizara el número de células mononucleadas, (linfocitos + monocitos), CD34 y UFC GM

Donador _____ Sexo _____ Edad _____ Embarazos _____ Peso _____
Volemia _____

Movilización _____ No de días _____

Efectos secundarios _____

Leucaféresis:

Acceso venoso _____ periférico _____ central _____

Día de aféresis _____

No de aféresis _____

Volemia procesada _____ lts.

Volumen del producto _____

Células cosechadas:

CMN x 10^8 /kg receptor

UFC-GM x 10^4 /kg receptor

CD34+ x 10^6 /kg receptor

CD3 x 10^8 /kg receptor

Criopreservación _____

Valoración:

Leucocitos previos a FEC-G _____ x10⁹/L

CMN previas a FEC-G _____ x10⁹/L

Leucocitos día 1^a aféresis _____ x10⁹/L

CMN día 1^a aféresis _____ x10⁹/L

Hto pre aféresis _____ %

Hto post aféresis _____ %

Plaquetas pre-aféresis _____ x10⁹/L

Plaquetas post aféresis _____ x10⁹/L

HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO FEDERICO GOMEZ
PROGRAMA DE TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYETICOS

INDICACIONES MEDICAS

Paciente _____ Registro _____

Edad _____ Peso _____ Talla _____ SC _____ Fecha _____

Diagnóstico _____

I DIETA

1. Baja en bacterias estricta, y suspender lácteos, de _____ Kcal
2. Interconsulta a nutrición parenteral

II CUIDADOS ESPECIALES

1. Aislamiento estricto, protector
2. Cuidados de enfermería, Signos vitales y PVC dos veces por turno,
3. Balance Hídrico
4. Cuidados de catéter Hickman diario
5. Cuidados de piel y mucosas
6. Durante la aplicación de busulfán: cama con barandales y cuidados del paciente neurológico
7. Terapia física pulmonar
8. Peso diario en ayuno y perímetro abdominal diario
9. Cuidados de reacción hemolítica posterior a una transfusión.
10. Cuidados para la aplicación de quimioterapia y vigilancia de efectos colaterales

III ESQUEMA DE SOLUCIONES

1. Soluciones 100x100/40x bic/30
2. El día de la aplicación de la ciclofosfamida, se suspenderá esta solución y se apegará a las indicaciones de ese día.

IV MEDICAMENTOS

1. Ranitidina 3 mgkdía en 3 dosis
_____ mg IV cada 8 hrs
2. Aciclovir < 12 años 250 mg c/8 hrs del día -1 al día + 30
< 12 años 5 mgkdo c/8 hrs del día -1 al día + 30
_____ mg cada 8 hrs
3. Ondansetron: 0.15 mgkdo
_____ mg IV c/ 8 hrs
4. Colutorios con solución salina y agua en dilución 1:5 , enjuagues cada 4 horas
5. Colutorios con anfotericina B 5 ml, deglutir el contenido cada 4 hrs
6. Colutorios con clorhexidina cada 4 hrs
7. Acido folínico 9 mg IV cada 12 hrs (suspender el día +1, +3, +6 y + 11 post trasplante)
8. Nifedipina 0.25 mgkdo
_____ mg en caso de TA diastólica mayor de _____ mmHg

V PROFILAXIS DE TOXICIDAD A SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

Difenilhidantoína (DFH) 15 mg/kg. IV dosis total dividida en 3 dosis cada 8 hrs y posteriormente 5 mg/kg día dividido en 2 dosis

- a) Difenilhidantoína _____ mg cada 8 hrs por 3 dosis (dosis de impregnación)
- b) Difenilhidantoína _____ mg cada 12 hrs (dosis de mantenimiento) hasta el día -2. Niveles séricos al segundo y tercer día.

VI TERAPIA TRANSFUSIONAL

Todos los productos sanguíneos deben ser radiados y con filtro

- a) Transfundir concentrado de eritrocitos si el hematócrito es menor del 30%
- b) Transfundir plaquetas de donador único, obtenidas por aféresis para mantener la cifra de plaquetas superior a 20×10^9
- c) Todos los productos sanguíneos deben ser del grupo sanguíneo _____ para concentrado eritrocitario y _____ para plasma y plaquetas.
- d) Requiere productos sanguíneos con serología negativa para virus citomegálico? si _____ no _____
- e) Todos los productos sanguíneos deberán pasar con filtro de leucocitos. Valorar premedicación con Paracetamol 10 mg/kgdo _____ mg VO DU
Difenhidramina 1 mg/kgdo _____ mg IV DU

VII REGIMEN DE QUIMIOTERAPIA

1. BUSULFAN

(Myleran) tabletas 2 mg (16mgxkdía, dividido en 4 días)

Administrar cada 6 hrs) del _____ al _____ del 20_____

Busulfan _____ mg (4mgkdía) Vía oral cada 6 hrs, con el horario de 6, 12, 18, 24 hrs, se completarán en 4 días, (16 dosis) Inicia el día - _____, que es el día _____ a las 6:00 AM.

2.- CICLOFOSFAMIDA

(Genoxal) 120 mg/kg/dosis total, dividida en 2 dosis, administrar cada 24 hrs los días _____ y _____ del 20_____

- a) a las 8:00 AM inicia soluciones de hiperhidratación a 3000/50/30
- b) Hora 9:00 AM. dar 2 mercaptoetanosulfonato de sodio (Mesna) 40% de la dosis de ciclofosfamida _____mg, infundir en 15 minutos y repetir cada 3 horas, por un total de 48 hrs
- c) De 9:00 a 11:00 AM
Ciclofosfamida 60 mg/kg _____ mg en

Solución glucosada al 5% _____ml por 2 días (total 2 dosis)
- d) Vía oral de acuerdo a tolerancia
- e) Peso 3 veces al día y balance estricto de líquidos
- f) Furosemide .5 mgkdo _____ mg cada 8 hrs PVM
- g) Labstix con cada diuresis

3. ETOPOSIDO

(VP16) Vepesid (40 mg/kg)

- a) Premedicación
Hidrocortisona 2 mgkdo _____ mg IV en bolo DU

Difenhidramina 1 mgkdo _____ mg IV en bolo DU

Aplicar antes de cada una de las infusiones con etopósido
- b) ETOPOSIDO (inicia a las 8:00 AM y termina a las 12:00 AM)

Solución salina 600mlm2_____ml + _____mg de etopósido pasar en 1 hr.

Solución salina 600mlm2_____ml + _____mg de etopósido pasar en 1 hr.

Solución salina 600mlm2_____ml + _____mg de etopósido pasar en 1 hr.

Solución salina 600mlm2_____ml + _____mg de etopósido pasar en 1 hr.

Se aplicaran en infusión continúa por 4 horas. Preparar bolsa por bolsa, vigilar que no se precipite el medicamento.

- c) Tratamiento alterno. Durante la infusión de etopósido
Furosemide .5 mgkdo _____ mg IV al término de la segunda bolsa de etopósido.

Colutorios con solución salina y agua a dilución 1:5 cada 20 a 30 minutos, durante la infusión de etopósido y por 48 hrs mientras permanezca despierto.

- d) Esquema de soluciones post infusión de etopósido
Soluciones 3000/50/30

- e) Furosemide .5 mgkdo _____ mg IV c/8 hrs PVM

- f) CUIDADOS ESPECIALES

Monitorización continua

Contar con equipo rojo

Labstix por cada orina

Peso 3 veces al día

Solicitar: Química sanguínea, electrolitos séricos, y gasometría arterial a las 15:00 hrs. y PFH al día siguiente.

- g) POSIBLES COMPLICACIONES

Sobrecarga de volumen: Insuficiencia cardiaca congestiva

Hipotensión arterial

Rash cutáneo (eritema)

Fiebre

Acidosis metabólica: Hiperventilación, fatiga, confusión, estupor, coma.

VIII DIA DEL TRASPLANTE DE MEDULA OSEA (Día 0)

1.- PRODUCTO:

Alogénico () Autólogo ()
Médula ósea () Sangre periférica ()
Volumen _____
No de bolsas _____
Leucocitos _____ (total) _____(1) _____(2)
Células mononucleares _____ x 10⁸/kg
Células CD34 + _____ x 10⁶/kg
Células CD3+ _____ x 10⁸/kg
Manipulado: Si _____
 No _____
Criopreservación con: _____
Tiempo de congelación _____
Número de UFC G/Mix _____ / _____

2.- Premedicación 30 minutos antes de la infusión con:

Difenhidramina 1 mgkdo _____ mg IV DU
Hidrocortisona 2 mgkdo _____ mg IV DU
Acetaminofen 10 mgkdo _____ mg VO DU
Manitol _____ IV DU sólo en producto criopreservado

ESTOS PRODUCTOS NO DEBEN SER RADIADOS, NI SE DEBEN EMPLEAR FILTROS PARA LEUCOCITOS

IX PROFILAXIS DE ENFERMEDAD INJERTO EN CONTRA DEL HUESPED

Ciclosporina A

1. El día _____ (+1) inicia ciclosporina A (6mg/kg VO o 3mgxkg IV) _____
Todos los días hasta nueva orden.
2. Creatinina sérica diaria.
3. Niveles de ciclosporina A, los días lunes y jueves previo a la administración de ciclosporina.

Metotrexate

1. Metotrexate 15 mg/m²sc _____ mg el día +1 _____
2. Metotrexate 10 mg/m²/sc _____ mg los días +3 _____

+6 _____

+11 _____

X ESTUDIOS ESPECIALES

1. DIARIO: Biometría hemática completa y plaquetas a partir del día _____.
Química sanguínea y electrolitos séricos a partir del día _____.
2. Lunes, miércoles y viernes: Pruebas de función hepática
3. Piloto para pruebas cruzadas cuantas veces sea necesario
4. Rx. de tórax portátil cada semana los días lunes
5. Cuenta de reticulocitos a partir del día +21
6. TP, TTPa cada martes y viernes
7. Niveles séricos de ciclosporina, lunes y jueves previo a la administración del medicamento.
8. Determinación de inmunoglobulinas al mes, 3, 6, y 12 meses del trasplante
9. Serología para virus citomegálico y cultivo de Shell vial el día +28 y cuando se sospeche infección por VCM
10. En caso de fiebre:
Rx de torax PA portátil

Hemocultivo periférico y de ambas vías del catéter

Urocultivo
11. En caso de diarrea: coprocultivo y cultivo para clostridium difficile
12. En caso de mucositis: cultivo oral para bacterias, hongos y virus

HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO

PROGRAMA DE TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYETICOS

INDICACIONES DE EGRESO

1- Dieta: Todos los alimentos deben ser cocidos o asados, no ingerir lácteos. Debe ingerir más de 2 litros de agua purificada al día. Siga las indicaciones de servicio de nutrición.

2- Signos o síntomas de alarma:

- a) Catarro, tos sola o con moco, dificultad para respirar
- b) Diarrea, estreñimiento, náusea ó vómito que no ceden con medicamentos
- c) Fatiga excesiva
- d) Sangrado en orina o con las evacuaciones, sangrado nasal o de encías
- e) Dolor de cabeza, sensación de mareo
- f) Dificultad para orinar
- g) Debe pesarse diario en ayunas, un incremento mayor del 2.5% de su peso debe informarse al médico
- h) Debe tomar la temperatura dos veces al día, si es superior a 38°C lo tiene que comunicar de inmediato

3. - Actividad o ejercicio

No puede realizar ejercicio vigoroso, gradualmente podrá aumentar su actividad, descanse entre actividades. no puede nadar.

4. - Higiene

- a) Cuidados de la boca: Debe continuar con enjuagues bucales. solución salina y agua hervida, cuando este fría enjuagues cada 6 hrs.

Nistatina 1 gotero en medio vaso con agua, enjuagues cada 8 hrs. y deglutirlo

clorhexidina (oral B gingivitis), enjuagues cada 8 hrs.
- b) Cepille sus dientes después de cada comida y antes de dormir. No use un cepillo regular si su cifra de plaquetas es menor de 50,000, cualquier tipo de pasta se acepta. Use un cepillo blando si lo tolera, de otra forma realice la higiene con cotonetes
- c) Puede bañarse diario, recuerde proteger su catéter e inmediatamente cambiar la curación después del baño. Use un jabón suave y shampoo, evite productos con medicamentos o muy perfumados, si tiene alguna reacción en piel suspenda el producto que lo produjo
- d) Su piel está muy sensible y debe protegerla con una crema suave, lubricante, no debe exponerla al sol en forma directa, use un protector solar mayor de 15 diario, use sombrero o gorra y ropa de manga larga cuando salga. Puede usar una crema sin perfume. Revise su piel e informe de cualquier lesión o vesículas a su médico. Note si algún cambio en la piel ocurre después de ingerir o aplicar cualquier producto.

5. - Medicamentos.

Reciba todos los medicamentos indicados en la receta que su médico le proporcionará

- a) Ranitidina
- b) Metoclopramida
- c) Acido fólico
- d) Complejo B
- e) Itraconazol tabletas
- f) Aciclovir
- g) Trimetoprim con sulfametoxazol
- h) Ciprofloxacina
- i) Fosfato de magnesio
- j) Ciclosporina A
- k) Nistatina solución
- l) Solución salina y agua hervida
- m) Ph 5 Eucerin u oleoderm crema, aplicar en la piel dos o tres veces al día.

6. - Cuidados del medio ambiente

No tiene que usar máscara en su habitación, úsela cuando venga a la clínica o cuando esta cerca de una construcción, cuando este con dos o más personas, evite el contacto con personas enfermas (con tos o diarrea) o con mas de dos personas. No cuide o atienda a su mascota, abandone su cuarto cuando realicen la limpieza. Si adquiere un purificador de ambiente, cambie los filtros de acuerdo con las indicaciones del fabricante.

7. - Dudas o emergencias

Cualquier duda o emergencia, Comuníquese con la Dr. Félix Gaytán Morales, al teléfono del HIM Federico Gómez 01 (55) 57610058 extensión 2124 y 2125 o al celular 5535178718.

8. - Citas

Acuda puntual a sus citas, estas se realizarán en el primer piso de la consulta externa de hematología. Acuda puntual a su cita de laboratorio, conforme este indicado.

9.- Tenga una libreta en la que anote cualquier problema o duda, así como lleve un registro de sus medicamentos

Recuerde, estamos al pendiente de la salud de su hijo, y aún requiere de muchos cuidados, NO SE CONFIE. Ayúdenos a ayudarlo.

Felicidades, dimos el primer paso

Atentamente

Unidad de Trasplante de Células Progenitoras Hematopoyéticas.