

Supervivencia de pacientes con leucemia aguda post trasplante de células hematopoyéticas: 8 años de experiencia de un centro único en México

Survival of patients with acute leukemia after hematopoietic cell transplantation: A 8-years single center study in Mexico

Andrea Michelle Ordoñez Cuetto*^{1,2} , Ivan Castorena Villa^{1,2}, Felix Gaytan Morales^{1,2}, María Fernanda Castilla Peón^{1,2}

<https://orcid.org/0000-0001-8643-2207>

<https://orcid.org/0000-0002-8833-1159>

<https://orcid.org/0009-0000-8805-4668>

<https://orcid.org/0000-0002-3776-0105>

1. División de estudios de Posgrado, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México, México.
2. Servicio de Onco-Hematología, Hospital Infantil de México Federico Gómez, México D.F.

Resumen

Recibido: 2 de Junio 2022
Aceptado: 27 de Julio 2022
Publicado: 30 de Agosto de 2022
Editor: Dr. Francisco Xavier Jijón Letort.

Membrete bibliográfico:

Ordoñez A, Castorena I, Gaytan F, Castilla M. Supervivencia de pacientes con leucemia aguda post trasplante de células hematopoyéticas: 8 años de experiencia de un centro único en México. *Revista Ecuatoriana de Pediatría* 2022;23(2):146-153. doi: <https://doi.org/10.52011/168>

 Copyright Ordoñez A, et al. This article is distributed under the terms of the [Creative Commons CC BY-NC-SA 4.0 Attribution License](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/), which permits non-commercial use and redistribution provided the source and original author are cited.

Introducción: El trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH) es el tratamiento para la leucemia aguda en niños, el tipo de cáncer más común en edad pediátrica. El objetivo del presente estudio fue determinar la supervivencia global y libre de enfermedad en un grupo de pacientes sometidos a TCPH y explorar los factores de riesgo pacientes pediátricos con leucemia aguda.

Metodología: El presente estudio observacional incluye a pacientes pediátricos diagnosticados de leucemia mieloide aguda (LMA) o linfocítica (LLA), sometidos a TCPH, de 2011 a 2018 presentados en el Hospital Infantil Federico Gómez. Se construyen curvas de Kaplan Meier para la supervivencia global, por subgrupos según tipo de leucemia y estado libre de enfermedad así como un estudio multivariable para medir factores de riesgo.

Resultados: Se incluyeron 53 pacientes en el análisis. 5 pacientes (11%) tuvieron falla primaria del injerto. La supervivencia global fue del 28% a los 24 meses. Fallecieron 30 pacientes (67%). La mediana de supervivencia global fue de 11 meses. Para LMA fue de 8.9 meses y para LLA de 12.4 meses. Uno de los factores de riesgo constituyó la edad >10 años al momento del trasplante OR 5.2 (1.07-25.12), $P=0.04$ y el número de recaídas previas al trasplante OR 4.3 (1.2-15.07) $P=0.025$.

Conclusión: Los pacientes que sobrevivieron un año libre de la enfermedad tenían un mejor pronóstico en general. En estudios relacionados a TCPH no se ha reportado que exista un rango de edad de los receptores de trasplante que esté relacionado a mayor mortalidad, por lo cual es un dato significativo como un factor de riesgo independiente.

Palabras claves:

DeCS: Trasplante de Médula Ósea, Médula Ósea, Niño, Leucemia Mieloide Aguda, Leucemia-Linfoma Linfoblástico de Células Precursoras, Supervivencia.

* Autor para correspondencia.

Abstract

Introduction: Hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) is the treatment for acute leukemia in children, the most common type of cancer in children. The objective of the present study was to determine the overall and disease-free survival in a group of patients undergoing HSCT and to explore the risk factors for pediatric patients with acute leukemia.

Methodology: This observational study includes all pediatric patients diagnosed with acute myeloid leukemia (AML) or lymphoid leukemia (ALL), undergoing HSCT from March 2011 to March 2018, presented at the Federico Gómez Children's Hospital. Kaplan Meier curves are constructed for overall survival by subgroups according to the type of leukemia and disease-free status, as well as a multivariable study to measure risk factors.

Results: 53 patients were included in the analysis. 5 patients (11%) had primary graft failure. Overall survival was 28% at 24 months. Thirty patients (67%) died. The median overall survival was 11 months. For AML, it was 8.9 months, and for ALL, it was 12.4 months. One of the risk factors was age >10 years at the time of transplant OR 5.2 (1.07-25.12) $P=0.04$ and the number of relapses prior to transplant OR 4.3 (1.2-15.07) $P=0.025$.

Conclusion: Patients who survived one year free of the disease had a better prognosis. In studies related to HSCT, it has not been reported that there is an age range of transplant recipients that is related to higher mortality, which is why it is a significant and independent risk factor.

Keywords:

MESH: Bone Marrow Transplantation; Bone Marrow, Child; Leukemia, Myeloid, Acute; .Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma; Survivorship.

Introducción

El trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH) es el tratamiento para la leucemia aguda en niños, el tipo de cáncer más común en edad pediátrica. En un estudio internacional [1], se analiza la supervivencia a 12 meses de pacientes con Trasplante de medula ósea alogénica realizados entre los años 1987 y 2012, se reporta una supervivencia de más del 80%, sin embargo la primera causa de muerte es la recaída 43% e infecciones en el 18% [2]. También se reportaron complicaciones asociadas como cataratas, alteraciones de la hormona de crecimiento y disfunción gonadal como las más importantes. El estudio concluye que existen muy pocos estudios que analicen la supervivencia en los primeros años luego del trasplante. En un estudio en Estocolmo [3] se compararon dos protocolos realizados para trasplante de células hematopoyéticas de tipo alogénico en pacientes <18 años, se compararon dos períodos P1 (1992-2002) y P2 (2003-2013);

en el P2 se observó una tasa de mortalidad del 12% VS. 18% en el P1 ($P=0.03$). A los 5 años post trasplante, se observó una tasa de mortalidad de 21% para P1 y de 14% para P2 ($P=0.03$), se concluye que en los últimos 10 años se ha logrado algunos cambios en una mejor prevención de la enfermedad injerto contra huésped (EICH) así como un condicionamiento menos agresivo previo al trasplante.

En el año 2010, el grupo Europeo de trasplante de medula ósea y sangre (EBMT) publicaron un estudio acerca de la experiencia de trasplante de células hematopoyéticas haploidéntico en pacientes pediátricos con leucemia aguda linfoblástica (LLA) de alto riesgo en los años 1995-2004. En total fueron 127 pacientes en donde cambiaba el estado de la remisión de su leucemia entre ellos previo al trasplante, reportaron que todos los pacientes que estaban con enfermedad activa al momento de trasplante fallecieron en el período postrasplante, la incidencia de recaída a los 5 años fue de 36%, la tasa de supervivencia libre de en-

fermedad a los 5 años fue de 27%, la tasa de supervivencia global a los 5 años fue de 29%. Se evidenció que los pacientes con mortalidad >80% eran los que no habían alcanzado la remisión completa de la leucemia, por lo que se estableció que la recomendación de no someter a los pacientes al trasplante hasta haber conseguido la remisión completa, adicionalmente se recomendó hacer distinción en el número de remisión, ya que si el paciente presentaba una segunda o tercera remisión antes del TCPH, la sobrevida reducía >10%.

El TCPH alogénico ofrece una posibilidad de mejorar la supervivencia en los pacientes que padecen leucemias agudas cuando estas tienen factores de alto riesgo o recaída, ya que en estos casos la expectativa de supervivencia es menor al 20% [4]. La supervivencia del TCPH también depende del momento, del número de remisión, del tipo de TCPH (Donador compatible relacionado, donador compatible no relacionado, Haploidéntico) y, de la fuente de células Hematopoyéticas (Sangre de cordón umbilical, sangre periférica o médula ósea). La supervivencia es variable desde el 35% al 65%. En Latinoamérica hay datos limitados por los pocos centros de trasplante pediátrico, por lo que el objetivo del presente estudio fue describir la supervivencia de pacientes con leucemias agudas sometidos a TCPH en un centro de referencia para trasplante de médula ósea en niños.

Población y métodos

Diseño de la investigación

Se trata de un estudio observacional retrospectivo, de corte longitudinal.

Escenario

El estudio fue realizado en el servicio de onco-hematología del Hospital Infantil de México Federico Gómez, del Instituto Nacional de Salud (Secretaría de Salud de México) El período de estudio fue del 1 de enero del 2011 al 31 de diciembre del 2018 (8 años).

Criterios de inclusión

Ingresaron al estudio, pacientes pediátricos hospitalizados con el diagnóstico establecido de LMA, LLA que fueron sometidos a TCPH. Se excluyeron a aquellos registros incompletos para el análisis.

Tamaño del estudio

El universo fue pacientes ingresados a la institución. El muestreo fue no probabilístico por conveniencia, en donde se incluyeron todos los casos posibles en el período de estudio.

Variables

Las variables fueron: diagnóstico, edad, sexo, clasificación del tipo de leucemia, clasificación del riesgo de leucemia, número de recaídas, sitio de recaída, número de remisión, tipo de TCPH, fuente de células hematopoyéticas, presencia de enfermedad de injerto contra hospedero aguda, requerimiento de ingreso a terapia intensiva o urgencias, eventos de sepsis o choque séptico, supervivencia a los 12 meses, supervivencia a los 24 meses, tiempo de seguimiento, ausencia de enfermedad a los 12 y 24 meses, recaída, tiempo de TCPH-recaída.

Fuentes de datos / medición

Los datos fueron recogidos en un formulario electrónico específico para este fin. Se utilizó el sistema electrónico de Historias clínicas del hospital para la pesquisa de casos.

Evitación de sesgos

Se realizaron todos los esfuerzos para evitar los siguientes sesgos posibles en el estudio. Sesgo de selección en la que se realizó una pesquisa extensa considerando los diagnósticos relacionados y posibles diagnósticos mal interpretados luego del ingreso hospitalario, con lo que se evitó el sesgo del procedimiento de selección. El sesgo de pérdidas de seguimiento fue vitado con referencias directas a tutores de pacientes. Se evitaron sesgos de medición con un cuestionario aprobado por protocolo.

Método estadístico

El análisis de los datos es univariado, descriptivo con frecuencias y porcentajes. Para el análisis de supervivencia se usó las curvas de Kaplan Meier. Para la medición de asociación con factores predisponentes se usó Odds ratio comparando el grupo de fallecidos VS el grupo de pacientes vivos. Se presenta Intervalo de confianza del 95% y valor P. Se utilizó el paquete estadístico STATA (StataCorp. 2019. Stata Statistical Software: Release 16. College Station, TX: StataCorp LLC).

Resultados

Se analizaron 45 casos.

Características generales del grupo de estudio

Fueron 24/45 hombres (53%). Un total de 10 pacientes (22%) se encontraban en falla a su primera inducción y 35 pacientes (78%) presentaron una o más recaídas previas a la realización del trasplante; 29 pacientes (64%) presentaron recaídas aisladas a medula ósea (MO) (Tabla 1).

Tabla 1. Características principales del grupo de estudio.

Variable	Frecuencia (n=45)	Porcentaje
Sexo		
Hombre	24	53%
Mujer	21	46%
Edad al momento del trasplante		
0-24 meses	4	8%
2 a 5 años	8	18%
5.1 a 12 años	14	31%
>12 años	19	42%
Diagnóstico		
Leucemia Linfóide aguda	31	69%
Leucemia Mieloide aguda	14	31%
Riesgo de leucemia		
Habitual	5	11%
Alto riesgo**	35	78%
Muy alto riesgo	5	11%
Estado previo a TCPH		
Falla a primera inducción	10	22%
1ra recaída	25	56%
>1 recaída	10	22%

** Todos los pacientes con diagnósticos de LMA se consideran de alto riesgo.

Características de los trasplantes

En total se realizaron 53 trasplantes en pacientes con leucemia aguda. Se contó cada evento de trasplante como un evento único aunque fuera de un mismo paciente. El tiempo transcurrido entre el diagnóstico de base y la realización de trasplante fue de 21.5 meses (Rango intercuartil 12.2- 39.3 meses). Cinco pacientes (11%) tuvieron falla primaria al injerto o recaída por lo que se realizó más de un trasplante en los años estudiados: a un paciente se le realizaron 4 trasplantes (3 trasplantes haploideéntico de donador materno y 1 trasplante alogénico de donador no relacionado), a un paciente se le realizaron 3 trasplantes (1 paciente haploideéntico de donador materno y 2 trasplantes alogénicos de hermano no gemelo), a 2 pacientes se

le realizaron 2 trasplantes (2 trasplantes haploideénticos de donador materno), a un paciente se le realizaron 2 trasplantes (1 trasplante alogénico de cordón umbilical de donador no relacionado y un trasplante haploideéntico de donador materno). El promedio de días de hospitalización post trasplante fue de 44 días, mediana de 31 días (18 días- 141 días). Durante los años estudiados se tomó en cuenta si estos pacientes requirieron ingreso a la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos (UTIP) en alguna ocasión luego de haber recibido el trasplante. Dieciséis pacientes (35%) tuvieron un único ingreso a UTIP. Se reportaron 2 pacientes (4%) de los que tuvieron 2 ingresos a UTIP de los cuales los 2 pacientes tuvieron más de un trasplante. Hubo un paciente que recibió dos trasplantes que tuvo 6 ingresos a UTIP durante los años de estudio (Tabla 2).

Tabla 2. Características de los TCPH

Variable	Frecuencia n=53	Porcentaje
Tipo de TMO		
Haploideéntico	25	47%
Alogénico	27	51%
Singénico	1	2%
Donador		
Madre/padre	26	49%
Hermano no gemelo	20	38%
No relacionado	6	11%
Gemelo monocigoto	1	2%
Enfermedad del injerto contra huésped		
No	20	38%
Sí	33	62%

TMO: trasplante de médula ósea.

Supervivencia y recaída

De los 45 pacientes estudiados, fallecieron 30 pacientes (67%) (Tabla 3). De los 5 pacientes que requirieron más de un trasplante fallecieron 4 (80%). Se documentaron 9 pacientes con recaída post trasplante de los cuales el 100% falleció.

Tabla 3. Supervivencia de los TCPH

Supervivencia	6 meses	12 meses	24 meses
SG	31 (68%)	18 (40%)	13 (28%)
SLE	26 (62%)	18 (40%)	13 (28%)

SG: supervivencia global. SLE: Supervivencia libre de enfermedad.

El tiempo transcurrido entre la realización del trasplante y la documentación de la recaída de la enfermedad tuvo una media de 6.6 meses, mediana de 3.17

rango intercuartilar (4.5- no datos para 75%) siendo el 60% que recayeron antes de los 6 meses post-TCPH. La supervivencia global al primer trasplante tomando en cuenta el fin de la supervivencia la muerte o la falla primaria al trasplante tuvo una mediana de 11 meses (Figura 1).

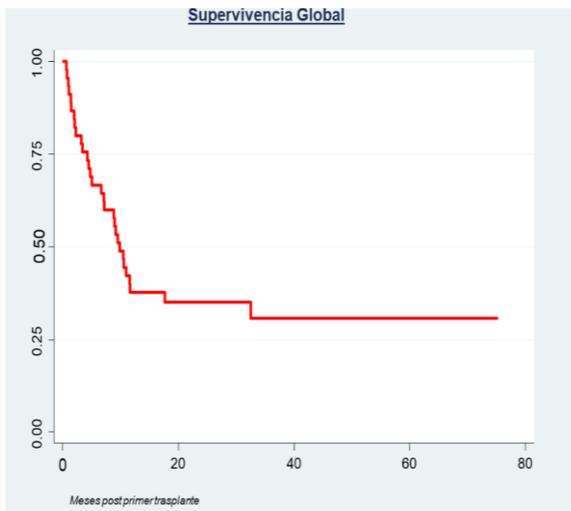


Figura 1. Supervivencia global de pacientes pediátricos con LMA y LLA con trasplante de medula ósea.

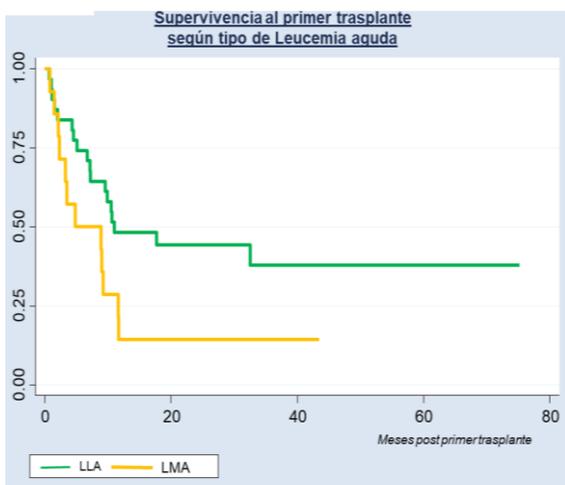


Figura 2. Supervivencia atribuible al tipo de leucemia (LMA VS LLA) con trasplante de medula ósea.

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

Análisis de asociación

El análisis multivariable reportó dos factores de riesgo para muerte o recaída post trasplante; edad al momento del trasplante mayor de 10 años y el número de recaídas previas a la realización del trasplante. La mediana de edad de los pacientes al momento del trasplante fue de 9.8 años, por lo que se tomó 10 años como un punto de corte de estudio encontrándose tienen 5.2 veces más probabilidad de morir o presentar una recaída en comparación a los menores de 10 años. Los pacientes con LMA presentan una tendencia a un mayor riesgo de los pacientes, pero sin diferencia estadística (Tabla 4).

Tabla 4. Análisis multivariable

Regresión logística para muerte o recaída n=45			
	OR	IC95%	P
Edad al trasplante ≥ 10 años	5.2	1.07-25.12	0.04
Leucemia mieloide VS Linfoide	3.95	0.67-23.2	0.128
Recaídas previas	4.3	1.2-15.07	0.025
Regresión de Cox para muerte o recaída n=45			
	HR	IC95%	P
Número de recaídas previas	1.92	1.07-3.42	0.028
Tipo LMA VS. LLA	1.70	0.76-3.78	0.19
Edad al trasplante ≥ 10 años	2.26	1.12-6.07	0.026
Sexo	0.76	0.34-1.66	0.48
Regresión de Cox para muerte n=45			
Número de recaídas previas	1.96	1.14-3.38	0.015
Tipo LMA VS. LLA	2.01	0.95-4.3	0.07
Edad al trasplante ≥ 10 años	1.93	0.90-4.18	0.09
Sexo	0.63	0.30-1.33	0.23

OR: odds ratio, IC: intervalo de confianza, HR: Hazard ratio, LMA: leucemia mieloide aguda, LLA: leucemia linfocítica aguda.

Discusión

El trasplante de células progenitoras hematopoyéticas es un procedimiento que utiliza células alogénicas o autólogas para reconstituir el sistema hematopoyético [6-9] en el caso de las leucemias, esta restitución conlleva a un efecto nuevo que se denomina actividad

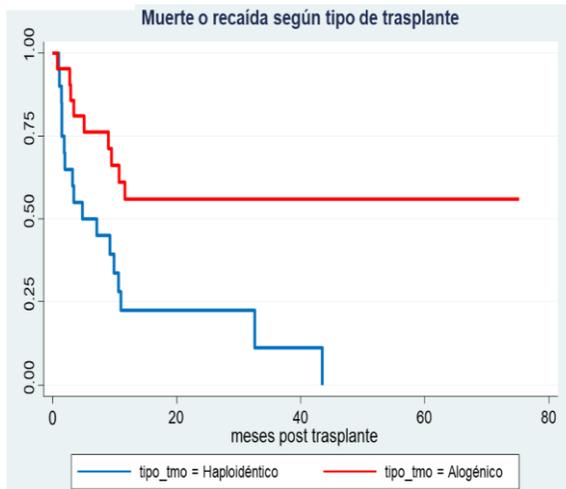


Figura 3. Supervivencia atribuible al tipo de donante con trasplante de médula ósea.

injerto contra leucemia, con el objetivo de eliminar biológicamente a través de la actividad de los linfocitos T y NK del donador los blastos de la leucemia residuales del receptor. Debido a que se tiene que utilizar una terapia mieloablativa intensa con quimioterapia y radioterapia previa al trasplante, la susceptibilidad para desarrollar complicaciones infecciosas e inmunológicas es elevada, por lo que este procedimiento, se recomienda para padecimientos de cáncer que no tienen posibilidad de curación con una terapia estándar con quimioterapia. Para pacientes con leucemia aguda linfoblástica, de acuerdo a la literatura [10-13], dentro de las indicaciones para TCPH, se incluyen pacientes que presentaron un evento de recaída o leucemias con criterio de alto riesgo de recaída en primera remisión. De acuerdo a diversos estudios, el beneficio de realizar un trasplante en pacientes con recaída a médula ósea y en segunda remisión completa, ha demostrado ser superior en comparación de los pacientes que solo reciben quimioterapia. El 78% de los pacientes en el estudio se encontraban en su primera recaída. Se ha demostrado recaídas aisladas a médula ósea tienen un peor pronóstico que cuando existe una recaída combinada con sitios extramedulares. La mejor explicación para esto es que la recaída extramedular se puede originar de

células que sobrevivieron la terapia de primera línea que fueron menos expuestas o que sea otra línea celular, por otra parte cuando es aislada a MO significa que las células cancerígenas están proviniendo del sitio de origen de la enfermedad y probablemente sean quimiorresistentes. El 64% de los pacientes estudiados presentaban una o más recaídas aisladas a MO por lo que equivale a un peor pronóstico.

El riesgo de recaída postrasplante es de 20-60% para los pacientes con LLA [13]. En el presente estudio fue del 26%. En varios protocolos previos [1, 14] se ha mencionado que la recaída postrasplante es de las principales causas de muerte. La enfermedad injerto contra hospedero (EICH) es una complicación que se puede dividir de acuerdo al tiempo de evolución (aguda, crónica) y en grados de severidad en su fase aguda (I-IV y en fase crónica (extenso y limitado), dependiendo del sitio afectado. En este estudio únicamente se tomó en cuenta de forma cualitativa la presencia de enfermedad injerto contra hospedero, ya que por falta de información en los expedientes no pudo hacer la clasificación específica por órgano afectado ni por gravedad de todos los casos por lo cual solo se tomó como una variable cualitativa. Más de la mitad de los pacientes presentaron algún grado de EICH. Se sabe que el grado de EICH está proporcionalmente relacionado a un aumento de morbilidad/mortalidad por lo que es importante hacer la clasificación y analizar en nuevo estudio en nuestros pacientes para determinar qué tipo de pronóstico pueden tener. Así mismo convendría valorar si al igual que en literatura internacional, un factor de riesgo para desarrollar EICH es la edad del donador. De acuerdo al estudio multicéntrico realizado Klingebiel, Thomas, et al. [4] reportaron que un estudio con 45 pacientes con una tasa de supervivencia a 5 del 18%. Según Watkins, et al. [15] reportaron que la edad > de 12 años presenta un riesgo importante para desarrollar EICH crónico. En la literatura se ha reportado principalmente la comparación de la edad del donador vs la edad del receptor y las consecuencias que puede haber con tener un donador de edad avanzada, en la mayoría recomendando un donador joven. En el presente estudio la edad del receptor del trasplante mayor a 10 años de edad estuvo asociada con una mayor mortalidad de los pacientes. Según la literatura

para leucemia linfoblástica aguda, la edad >10 años es un criterio para clasificar la leucemia como de alto riesgo, sin embargo, no se ha reportado en estudios relacionados a TCPH que indique que exista un rango de edad de los receptores relacionado a mayor mortalidad, por lo cual es un dato significativo el que se obtuvo en el presente estudio [16]. Este estudio tiene las limitaciones de pérdida de seguimiento en algunos pacientes y que algunos pacientes no han completado los 12 o 24 meses post trasplante, nuevos estudios deberán incluir cortes prospectivos y multicéntricos en el futuro.

Conclusiones

Los pacientes que sobrevivieron un año libre de la enfermedad tenían un mejor pronóstico en general. En estudios relacionados a TCPH no se ha reportado que exista un rango de edad de los receptores de trasplante que esté relacionado a mayor mortalidad, por lo cual es un dato significativo como un factor de riesgo independiente.

Abreviaturas

SG: supervivencia global.
SLE: supervivencia libre de enfermedad.
LLA: leucemia linfocítica aguda.
LMA: leucemia mieloide aguda.
EICH: enfermedad injerto contra huésped.
MO: médula ósea
TCPH: trasplante células progenitoras hematopoyéticas

Información suplementaria

Ninguna declarada por los autores.

Referencias

1. Vrooman LM, Millard HR, Brazauskas R, Majhail NS, Battiwalla M, Flowers ME, et al. Survival and Late Effects after Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation for Hematologic Malignancy at Less than Three Years of Age. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2017 Aug;23(8):1327-1334. doi: 10.1016/j.bbmt.2017.04.017. Epub 2017 Apr 28. PMID: [28461213](#); PMCID: PMC5666571.
2. Gaytán-Morales F. Trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH) en Pediatría. *Gaceta Mexicana De Oncología* 2013;12(3):174-181. SU: [elsevier.es/305](#)
3. Svenberg P, Remberger M, Uzunel M, Mattsson J, Gustafsson B, Fjaertoft G, Sundin M, Winiarski J, Ringdén O. Improved overall survival for pediatric patients undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation -

Agradecimientos

Se reconoce y agradece a los miembros del equipo multidisciplinar del Hospital Infantil de México Federico Gómez, México D., por la colaboración en el presente estudio.

Contribuciones de los autores

Andrea Michelle Ordoñez Cuetto: Investigación, Curación de datos, investigación, adquisición de fondos, software, análisis estadístico. Redacción - borrador original.
Ivan Castorena Villa: Conceptualización, Redacción - borrador original, Supervisión.
Felix Gaytan Morales: Conceptualización, Redacción - Edición.
María Fernanda Castilla Peón: Metodología, Investigación.
Todos los autores leyeron y aprobaron la versión final del manuscrito.

Financiamiento

Los autores financiaron los gastos incurridos en la producción de esta investigación. Los costos incurridos por los trasplantes de médula ósea son parte del costo regular hospitalario y no representaron un gasto adicional a los padres o tutores de los pacientes.

Disponibilidad de datos y materiales

Los conjuntos de datos generados y / o analizados durante el estudio actual no están disponibles públicamente debido a la confidencialidad de los participantes, pero están disponibles a través del autor de correspondencia bajo una solicitud académica razonable.

Declaraciones

Aprobación de comité de ética y consentimiento para participar

El protocolo de investigación fue aprobado por la comisión de Ética del comité de docencia del Hospital Infantil de México Federico Gómez.

Consentimiento de publicación

No es requerido en artículos en los cuales no se publican imágenes del examen físico, radiografías, tomografías o estudios de resonancia magnética.

Conflictos de interés

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

A comparison of the last two decades. *Pediatr Transplant*. 2016 Aug;20(5):667-74. doi: 10.1111/ptr.12723. Epub 2016 Jun 1. PMID: [27251184](#).

4. Klingebiel T, Cornish J, Labopin M, Locatelli F, Darbyshire P, Handgretinger R, et al.; Pediatric Diseases and Acute Leukemia Working Parties of the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). Results and factors influencing outcome after fully haploidentical hematopoietic stem cell transplantation in children with very high-risk acute lymphoblastic leukemia: impact of center size: an analysis on behalf of the Acute Leukemia and Pediatric Disease Working Parties of the European Blood and Marrow Transplant group. *Blood*. 2010 Apr 29;115(17):3437-46. doi: 10.1182/blood-2009-03-207001. Epub 2009 Dec 29. PMID: [20040760](#).

5. Niewerth D, Creutzig U, Bierings MB, Kaspers GJ. A review on allogeneic stem cell transplantation for newly diagnosed pediatric acute myeloid leukemia. *Blood*. 2010 Sep 30;116(13):2205-14. doi: 10.1182/blood-2010-01-261800. Epub 2010 Jun 10. PMID: [20538803](#).
6. Reaman GH. Pediatric Oncology: Principles and Practice. In: Kufe DW, Pollock RE, Weichselbaum RR, et al., editors. *Holland-Frei Cancer Medicine*. 6th edition. Hamilton (ON): BC Decker; 2003. Chapter 140a. Available from: [NBK13653/](#)
7. Chao N, Negrin R, Rosmarin A. Clinical Manifestations, diagnosis, and grading of acute graft-versus-host disease. In I. Alan Rosmarin (Ed), *UptoDate* 2022. SU: [uptodate/host](#)
8. Gaytán-Morales F, Medina A, Cicero C, Dorantes E, Juárez L, Palomo M, et al. "Protocolo de Trasplante de Células Progenitoras Hematopoyéticas" Departamento de Oncología, Hospital Infantil de México Federico Gómez, Marzo 2011. SU: [himfg.TraspCeProge](#)
9. Wayne AS, Baird K, Egeler RM. Hematopoietic stem cell transplantation for leukemia. *Pediatr Clin North Am*. 2010 Feb;57(1):1-25. doi: 10.1016/j.pcl.2009.11.005. PMID: [20307709](#); PMCID: PMC2913522.
10. Ruiz AG. Historia del trasplante de médula ósea en México. *Rev Biomed* 2005;16(3):207-213. doi: [10.32776/revbi-omed.v16i3.419](#)
11. Dorantes E, Medina A. Protocolo de tratamiento con el esquema NOPHO- AML83 modificado en pacientes pediátricos del HIMFG con leucemia mieloide aguda" Hospital Infantil de México Federico Gómez, Julio 2007. SU: [himfg.LeuAguMieloblastica](#)
12. Departamento de Oncología. Protocolo de Manejo para pacientes pediátricos con Leucemia Aguda Linfoblástica no tratados previamente" Hospital Infantil de México Federico Gómez.
13. Pui CH, Yang JJ, Hunger SP, Pieters R, Schrappe M, Biondi A, et al.. Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia: Progress Through Collaboration. *J Clin Oncol*. 2015 Sep 20;33(27):2938-48. doi: 10.1200/JCO.2014.59.1636. Epub 2015 Aug 24. PMID: [26304874](#); PMCID: PMC4567699.
14. Locatelli F, Masetti R, Rondelli R, Zecca M, Fagioli F, Rovelli A, et al. Outcome of children with high-risk acute myeloid leukemia given autologous or allogeneic hematopoietic cell transplantation in the aieop AML-2002/01 study. *Bone Marrow Transplant*. 2015 Feb;50(2):181-8. doi: 10.1038/bmt.2014.246. Epub 2014 Nov 10. Erratum in: *Bone Marrow Transplant*. 2015 Feb;50(2):320. PMID: [25387094](#).
15. Watkins BK, Horan J, Storer B, Martin PJ, Carpenter PA, Flowers ME. Recipient and donor age impact the risk of developing chronic GvHD in children after allogeneic hematopoietic transplant. *Bone Marrow Transplant*. 2017 Apr;52(4):625-626. doi: 10.1038/bmt.2016.328. Epub 2016 Dec 19. PMID: [27991888](#).
16. Gratwohl A, Stern M, Brand R, Apperley J, Baldomero H, de Witte T, et al.; European Group for Blood and Marrow Transplantation and the European Leukemia Net. Risk score for outcome after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a retrospective analysis. *Cancer*. 2009 Oct 15;115(20):4715-26. doi: 10.1002/cncr.24531. PMID: [19642176](#).

DOI: Digital Object Identifier PMID: PubMed Identifier SU: Short URL

Nota del Editor La Revista Ecuatoriana de Pediatría permanece neutral con respecto a los reclamos jurisdiccionales en mapas publicados y afiliaciones institucionales