

Papel del trasplante de células progenitoras hematopoyéticas en la leucemia mieloide aguda

Flores-Jiménez JA^{1,2}, Zambrano-Velarde MA¹, Vega-Cortés D¹, Tovar-Rojas KG¹, Gutiérrez-Aguirre CH³, Gómez-Almaguer D³

Resumen

El trasplante de células progenitoras hematopoyéticas se ha realizado como tratamiento de la leucemia mieloide aguda, en sus diferentes vertientes y en pacientes con recaídas o en riesgo alto. Las pruebas moleculares y citogenéticas han permitido realizar una correcta evaluación y ver qué paciente se beneficiaría más con la adición de un trasplante como parte de su estrategia terapéutica. Individualizar el tratamiento para cada paciente de acuerdo con su riesgo, edad, condición clínica y la disponibilidad de un donante permite escoger el mejor tratamiento de inducción, consolidación y la adición o no de un trasplante. En nuestro medio incorporar un trasplante ofrece la combinación de citotoxicidad y efecto de injerto *versus* leucemia, lo que se traduce en una opción curativa para los pacientes. Hoy día la incorporación del trasplante haploidéntico permite que los paciente que no cuentan con donante compatible sean susceptibles de ser rescatados con resultados favorables. En ausencia de fármacos novedosos, efectivos y accesibles para curar la leucemia mieloide aguda, el trasplante tiene un papel preponderante para dar oportunidad a los pacientes que estaban destinados a fracasar.

PALABRAS CLAVE: leucemia mieloide aguda, trasplante de médula ósea, quimioterapia.

Rev Hematol Mex. 2017 October;18(4):177-186.

Role of the hematopoietic stem cell transplantation in acute myeloid leukemia.

Flores-Jiménez JA^{1,2}, Zambrano-Velarde MA¹, Vega-Cortés D¹, Tovar-Rojas KG¹, Gutiérrez-Aguirre CH³, Gómez-Almaguer D³

Abstract

The hematopoietic stem cell transplant has been done as a treatment for acute myeloid leukemia, in its different aspects and in patients with relapse or high risk. Molecular and cytogenetic tests have allowed us to make a correct evaluation and see which patient would benefit the most with the addition of a transplant as part of their therapeutic strategy. Individualizing the treatment for each patient according to their risk, age, clinical condition and the availability of a donor

¹ Hospital Civil Dr. Juan I. Menchaca, Universidad de Guadalajara, Guadalajara, Jalisco, México.

² Centro Universitario de Tonalá, Tonalá, Jalisco.

³ Servicio de Hematología, Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González, Universidad Autónoma de Nuevo León, Monterrey, Nuevo León, México.

Recibido: 18 de noviembre 2017

Aceptado: 27 de noviembre 2017

Correspondencia

Dr. Juan Antonio Flores Jiménez
juan.fjimenez@academicos.udg.mx

Este artículo debe citarse como

Flores-Jiménez JA, Zambrano-Velarde MA, Vega-Cortés D, Tovar-Rojas KG y col. Papel del trasplante de células progenitoras hematopoyéticas en la leucemia mieloide aguda. Hematol Méx. 2017 oct;18(4):177-186.

allows choosing the best induction therapy, consolidation and the addition or not of a transplant. In our environment, the incorporation of a transplant offers a combination of cytotoxicity and graft effect *versus* leukemia, which translates into a curative option for patients. Nowadays, the incorporation of the haploidentical transplant allows patients who do not have a compatible donor to be able to be rescued with favorable results. In the absence of novel, effective and accessible drugs to cure acute myeloid leukemia, transplantation has a preponderant role to give opportunity to patients who were destined to fail.

KEYWORDS: leukemia, acute, myeloid; bone marrow transplantation; chemotherapy

¹ Hospital Civil Dr. Juan I. Menchaca, Universidad de Guadalajara, Guadalajara, Jalisco, México.

² Centro Universitario de Tonalá, Tonalá, Jalisco.

³ Servicio de Hematología, Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González, Universidad Autónoma de Nuevo León, Monterrey, Nuevo León, México.

Correspondence

Dr. Juan Antonio Flores Jiménez
juan.fjimenez@academicos.udg.mx

ANTECEDENTES

El trasplante de progenitores hematopoyéticos es una opción terapéutica potencialmente curativa para los pacientes con leucemia mieloide aguda. La administración de esta terapia ha permitido tratar pacientes en riesgo alto y con pronóstico adverso.¹ La leucemia mieloide aguda es una enfermedad clonal en la que la célula troncal hematopoyética ha perdido su capacidad de autorregulación, lo que desencadena la proliferación masiva de células anormales y neoplásicas que reemplazan la médula ósea quitando espacio al resto de células residentes, lo que se traduce en hematopoyesis ineficaz y finalmente en datos clínicos del paciente.²

A excepción de la leucemia mieloide aguda M3 (promielocítica), cuyo tratamiento y pronóstico con tretinoína ha cambiado radicalmente la tasa de respuesta y curación en ese grupo de pacientes, el resto de las leucemias continúan siendo un verdadero reto para el clínico. La leucemia mieloide aguda puede clasificarse morfológicamente con técnicas histoquímicas, inmunofenotipo, estudios citogenéticos y moleculares.^{3,4} Se reconocen ocho variedades en la clasificación franco-américo-británica (FAB) que van del M0 a M7.⁵ Este abordaje diagnós-

tico resulta trascendental para definir el tipo de tratamiento, la duración y la necesidad de hacer un trasplante en el curso del tratamiento.

El pronóstico de los pacientes con leucemia mieloide aguda depende de varios factores, entre ellos la edad avanzada, el estado funcional, hallazgos genéticos, citogenéticos y moleculares en la células malignas, exposición previa a quimioterapia o radioterapia, antecedentes de mielodisplasia, etc.⁶ En el curso del tiempo las respuestas clínicas de los pacientes son mejores debido a varios factores, como la aparición de tratamientos específicos como el ácido holo-transretinoico en la leucemia mieloide aguda M3,⁷ mejor técnica para el trasplante de progenitores hematopoyéticos, realización de trasplantes de intensidad reducida y mejor soporte transfusional, nuevos y mejores antibióticos, antimicóticos, antivirales, etc.

Un estudio británico de más de 11 mil pacientes demostró que a mayor edad las tasas de remisión completa, la supervivencia libre de progresión y la supervivencia global a cinco años eran mucho menores.⁸ La supervivencia global a cinco años para el grupo de 15 a 24 años fue de 53%, en el grupo de 25 a 39 años de 49%, 40 a 59 años de 33%, 60 a 69 años de 13%, 70 a 79 años de 3% y en mayores de 80 años de 0%.⁹

El tratamiento convencional de la leucemia mieloblástica aguda (con excepción de la leucemia promielocítica o M3) se basa en quimioterapia denominada 7+3, que incluye inicialmente tres dosis de antraciclina (daunorrubicina 45-90 mg/m²/día durante tres días) y siete días de citarabina 100 a 200 mg/m²/día, vía intravenosa en infusión continua por siete días.¹⁰ Algunos grupos han prescrito mitoxantrona y algún otro antracíclico con resultados comparables.¹¹ Una vez obtenida la remisión se administran dosis altas de citarabina por 2 a 3 ciclos (3000 mg/m²/12 h días 1, 3 y 5) y termina el tratamiento para luego iniciar vigilancia.¹²⁻¹⁴ Aun en el mejor de los casos, es decir, pacientes jóvenes con riesgo bajo, la cifra de 40-50% de supervivencia es lo habitual. En el tercer mundo las cifras son mucho menores, en nuestro país difícilmente logramos cifras superiores a 35% a cinco años del diagnóstico.¹⁵

En este momento la clasificación citogenética y molecular permite definir tres grupos de riesgo: favorable, intermedio y adverso.¹⁶ A través de esta clasificación se puede elegir la mejor opción de consolidación luego de que el paciente logre la remisión con el esquema de inducción, ya sea quimioterapia o un trasplante de progenitores hematopoyéticos. Un paciente con inv(16), t(8;21) o del(Y) sin otras alteraciones moleculares sería susceptible de recibir un esquema de inducción a la remisión seguido de consolidación 2-4 ocasiones con dosis altas de citarabina sin necesidad de un trasplante; en cambio, un paciente con monosomía de los cromosomas 5 o 7 tiene riesgo alto y tendría que recibir un trasplante en primera remisión completa. En los pacientes con citogenética normal resultan de gran utilidad los marcadores moleculares, como el MLL, FLT3-ITD, CEBPA y NPM1, marcadores de pronóstico para identificar el riesgo de recaída después de que se ha logrado la remisión completa.¹⁶

Trasplante autólogo vs quimioterapia

La quimioterapia se dejará exclusivamente para pacientes en riesgo bajo y que logren la remisión completa posterior a la inducción a la remisión. Desde el diagnóstico la sincronización o el *timing* para ir ganando tiempo son fundamentales, es decir, desde el primer día debe pensarse cuál paciente podría necesitar un trasplante y en función de eso plasmar en la historia clínica el número de hermanos, padres y sus edades. En algunos casos es importante solicitar estudios de histocompatibilidad desde un inicio (HLA A, B, C, DRB1 y DQB1).

Una vez que el paciente se encuentra en su primera remisión, el tratamiento de consolidación debe elegirse de acuerdo con el grupo de riesgo del paciente. Los pacientes en riesgo bajo o favorable [t(8;21), inv(16), t(16;16)] deben recibir tratamiento con dosis altas de citarabina. Estos pacientes pueden tener supervivencia de 60% cuando se administran 2 a 4 ciclos de consolidación con dosis altas de citarabina,¹⁷ por lo que un trasplante autólogo o alogénico en su primera remisión no está indicado. Los pacientes en riesgo intermedio y alto idealmente deben ser aptos para recibir un trasplante de progenitores hematopoyéticos porque cuando se administra solamente quimioterapia (dosis altas de citarabina) como consolidación, la supervivencia es menor a 30%.¹⁸ El auto-trasplante de progenitores hematopoyéticos es una opción que puede utilizarse principalmente en los pacientes que no disponen de un donante compatible o en pacientes mayores de 70 años con comorbilidades que limitan la realización de un trasplante alogénico.

El trasplante de progenitores hematopoyéticos autólogo permite la administración de quimioterapia mieloablativa, pero no proporciona el efecto de injerto contra leucemia que se observa con el trasplante de progenitores hematopo-

yéticos alogénico. La morbilidad y mortalidad relacionadas con el tratamiento son bajas, $\leq 6\%$, pero las tasas de recaída son altas, de 30 a 50%.¹⁹ Las tasas de supervivencia libre de enfermedad a cinco años son aproximadamente de 45% para los pacientes con auto-trasplante de progenitores hematopoyéticos y de 28% para los que reciben quimioterapia de consolidación intensiva,²⁰ también las tasas de recaída son más altas en los pacientes tratados sólo con quimioterapia: 67 vs 44%.²¹

Vellenga y colaboradores, del grupo HOVON, demostraron en un ensayo clínico fase 3 aleatorizado de pacientes con leucemia mieloide aguda en primera remisión, que el grupo de auto-trasplante de progenitores hematopoyéticos mostró una tasa de recaída marcadamente reducida (58 vs 70%, $p = 0.02$) y mejor supervivencia libre de recaída a cinco años (38 vs 29%, $p = 0.065$, razón de riesgo = 0.82; IC95%, 0.66-1.1) con mortalidad sin recaída de 4 versus 1% en el grupo de quimioterapia ($p = 0.02$). La supervivencia global fue similar (44 vs 41% a cinco años, $p = 0.86$) debido a que los pacientes del grupo de quimioterapia fueron rescatados posteriormente con trasplante.²² Los resultados con el auto-trasplante de progenitores hematopoyéticos muestran superioridad a la quimioterapia únicamente, esta estrategia puede evaluarse como una estrategia más intensa de consolidación en ausencia de un donante compatible relacionado. En el **Cuadro 1** se señalan algunos de los estudios publicados.

Trasplante alogénico

El trasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas (alo-TPH) es la mejor estrategia de tratamiento curativo en pacientes con leucemia mieloide aguda de riesgo intermedio y adverso con tasas de remisión completas y sostenidas de aproximadamente 50%.²³ El efecto curativo se debe a la doble acción del

procedimiento que incluye esquema de acondicionamiento (quimioterapia, radioterapia a dosis altas o ambas) y el efecto injerto contra leucemia. De acuerdo con datos del *Center for International Blood and Marrow Transplant Research* (CIBMTR) anualmente se realizan más de 3000 trasplantes en todo el mundo en pacientes con leucemia mieloide aguda, que es la principal indicación de este tratamiento.²⁴ La realización de un alo-TPH en pacientes con riesgo bajo de recaída puede ser controvertida, pero en los de riesgo intermedio y alto en primera o segunda remisión o pacientes con enfermedad resistente, el alo-TPH es la mejor opción terapéutica y de rescate. Además, es conveniente tomar en cuenta que los pacientes que se trasplantan en segunda remisión o con actividad leucémica tendrán menos posibilidades de lograr remisión con el trasplante. Cuando ha llegado el momento de tomar la decisión de realizar un alo-TPH deben tomarse en cuenta las ventajas que ofrecen los esquemas mieloablativos y los de intensidad reducida, tipo de donante, fuente de las células, tipo de trasplante, acondicionamiento y la profilaxis contra la enfermedad injerto contra huésped, porque son decisiones que repercutirán en el pronóstico del paciente.

Trasplante mieloablativo

El trasplante mieloablativo está basado en la aplicación de quimioterapia, radioterapia intensa o ambas, generalmente indicado para pacientes jóvenes menores de 50 años y en buen estado físico que tienen mayor tolerancia y menos comorbilidades. Idealmente se realiza en pacientes con resistencia a la quimioterapia o en segunda remisión. La quimioterapia, radioterapia intensa o ambas, en teoría, pueden eliminar gran parte de la clona leucémica y permitir que se establezca el efecto del injerto contra el tumor. Es un trasplante que requiere obligadamente hospitalización y su costo es mayor al del trasplante de intensidad reducida.

Cuadro 1. Trasplante autólogo en pacientes con leucemia mieloide aguda

Estudio	Edad en años (límites)	Acondicionamiento	Núm.	Recaída (%)	Mortalidad relacionada con el trasplante (%)	Supervivencia (%)
Vellenga y col. HOVON/SAKK	49 (16-60)	BuCy	258	58	4	44
Farag y col.	44 (16-59)	BuV	82	44	9	45
Zittoun y col. GIMEMA	33 (11-59)	CyTBI	95	41	9.4	48
Burnett y col. UK	1-55	CyTBI	190	37	12	57
Horusseau y col. GOELAM	36 (15-50)	BuCy	75	44	6.5	50

Cy: ciclofosfamida; Bu: busulfán; V: etopósido; TBI: irradiación corporal total.

Algunos esquemas mieloablativos son:

- Busulfán y ciclofosfamida (Bu/Cy).²⁵
- Busulfán y fludarabina (Bu/Flu).²⁶
- Fludarabina y melfalán 140 mg/m² (Flu/Mel).²⁷
- Melfalán, busulfán e irradiación corporal total (TBI).²⁸
- Ciclofosfamida e irradiación corporal total (Cy/TBI).²⁹

El esquema mieloablativo más prescrito es el BuCy (busulfán 4 mg/kg durante cuatro días y ciclofosfamida 50 mg/kg durante cuatro días), el busulfán puede administrarse vía intravenosa u oral. La ciclofosfamida se administra junto con mesna para evitar toxicidad en la vejiga asociada con la acroleína. En estudios retrospectivos que han comparado Bu/Cy vs Cy/TBI, se demostraron mejores tasas de supervivencia en el grupo de busulfán.³⁰

Para la mayoría de los adultos jóvenes (menores de 40 años) sometidos a alo-TPH, algunos autores sugieren trasplantes mieloablativos en lugar de acondicionamientos de intensidad reducida. Los ensayos aleatorizados sugieren que

los regímenes de intensidad reducida se asocian con disminución modesta en la mortalidad relacionada con el trasplante, pero mayores tasas de recaída y supervivencia global.³¹

Hasta 70% de los pacientes no cuenta con un donante emparentado o relacionado que sea compatible.³² Lo anterior obliga al equipo clínico a buscar otras opciones de donantes. En los casos de pacientes con hermanos HLA incompatibles pueden considerarse los siguientes donantes porque se espera que den resultados similares:³³⁻³⁵ donante no relacionado compatible (*match*); donante relacionado con un sólo antígeno incompatible (*mismatch*); trasplante de sangre de cordón umbilical.

Los alo-TPH que utilizan un donante no relacionado o no emparentado (MUD) es una opción para los adultos más jóvenes que carecen de un donante familiar. La probabilidad de encontrar un donante no relacionado o no emparentado en el Registro Nacional de Donantes de Médula Ósea (NMDP) se relaciona con el origen étnico. En 50% de las búsquedas los blancos caucásicos tendrán un potencial donante mientras que sólo 10% de otras minorías raciales y étnicas lo tendrán. También depende del número de alelos incompatibles para el HLA o *mismatches*

entre el donante y el receptor (por ejemplo, una coincidencia total de 10/10 o 9/10 u 8/10).³⁶

El trasplante en presencia de actividad leucémica (> 5% de blastos) es factible; sin embargo, los resultados y las posibilidades de remisión prolongada o curación se reducen notablemente. En un análisis del CIBMTR realizado en 1673 pacientes sin remisión al momento del trasplante se documentó una supervivencia a cinco años de 17%.³⁷ Aunque es muy baja en ocasiones, no existe alternativa de rescate o protocolos de investigación con nuevas moléculas, por lo que los trasplantes secuenciales o en presencia de actividad leucémica son la última opción para ese grupo de pacientes. Es evidente que el alo-TPH mieloablatoivo ha aumentado la supervivencia de pacientes con leucemia mieloide aguda, pero su utilidad está reservada prácticamente para ciertos grupos de pacientes jóvenes.

La mayor parte de los pacientes al momento del diagnóstico tiene edad promedio de 65 años,³⁸ de acuerdo con lo publicado en la bibliografía internacional, por tanto, no serían aptos para recibir un trasplante mieloablatoivo; sin embargo, en México la edad promedio al diagnóstico es de 43 años,³⁹ muy por debajo de lo señalado y casi todos ellos podrían considerarse para un tratamiento de esta naturaleza.

En un país con recursos limitados, la decisión de trasplantar a estos pacientes debe meditar-se cuidadosamente. Se debe insistir siempre en efectuar el trasplante en el momento de la remisión completa.

Trasplante de intensidad reducida o no mieloablatoivo

Las indicaciones de este tipo de trasplante incluyen pacientes con riesgo adverso y que no sean aptos para trasplante mieloablatoivo debido a la edad o a padecer comorbilidades. Este tipo de acondicionamiento ofrece ventajas, como:

menos toxicidad, se puede efectuar de manera ambulatoria, no se requiere una unidad de trasplante de médula ósea convencional, se puede llevar a cabo en pacientes hasta de 70 años y es de menor costo.⁴⁰ En un estudio mexicano multicéntrico se demostró que alrededor de 60% de los pacientes con leucemia mieloide aguda obtiene buenos resultados a mediano plazo.⁴¹

De manera similar al trasplante mieloablatoivo, los pacientes que se trasplantan en segunda remisión con esquemas de intensidad reducida tienen peor pronóstico. En un estudio realizado en México que comparó el alo-TPH en pacientes con leucemia mieloide aguda en primera remisión vs segunda remisión se encontró que la frecuencia de recaída fue menos frecuente en el grupo trasplantado en primera remisión (35 vs 95%, $p < 0.05$) con supervivencia de 50 y 15%, respectivamente (**Cuadro 2**).⁴²

En un estudio prospectivo se compararon los resultados del alo-TPH de intensidad reducida versus quimioterapia de consolidación en 95 pacientes con leucemia mieloide aguda de riesgo intermedio (80%) o desfavorable en la primera remisión completa.⁴³ Si el paciente contaba con donante HLA compatible era llevado a trasplante, con mediana de seguimiento de 4.8 años, los pacientes con un donante hermano compatible con HLA tuvieron tasas estimadas de supervivencia libre de 60 versus 23%. La mortalidad relacionada con el trasplante fue de 12%.⁴⁴

Scott y colaboradores, en un ensayo clínico con distribución al azar, incluyeron 272 pacientes adultos con leucemia mieloide aguda o síndrome mielodisplásico en remisión completa a recibir alo-TPH mieloablatoivo, alo-TPH de intensidad reducida o ambos. Los resultados a 18 meses de seguimiento mostraron supervivencia global similar de 78 vs 68%, supervivencia libre de recaída de 68 vs 47% y mortalidad relacionada con el trasplante de 16 vs 4%, respectivamente.⁴⁵

Cuadro 2. Supervivencia de pacientes con leucemia mieloblástica aguda y trasplante alogénico con acondicionamiento de intensidad reducida⁴⁹

Estudio	Edad en años (límites)	Acondicionamiento	Núm.	Recaída (%)	Mortalidad relacionada con el trasplante (%)	Supervivencia
Gutiérrez y col.	31 (3-49)	Flu-Cy-Bu	31	54	10	50% en RC1 15% en RC2
De Lima y col.	58 (22-75)	Flu-Mel Flu-AraC-Id	11	40	30	40% en RC1
Blaise y col.	52 (26-60)	Flu-Bu-ATG	31	18	9	79% en RC1
Van Besien y col.	52 (17-71)	Flu-Mel-C	9	32	11	48% en RC1
Grigg y col.	45 (19-60)	Flu-Cy	34	37	15	68% en RC1

RC1: trasplante en primera remisión completa; RC2: trasplante en segunda remisión completa; Flu: fludarabina; Cy: ciclofosfamida; Bu: busulfán; Mel: melfalán; AraC: citarabina; Id: idarrubicina; ATG: globulina antitímocito; C: alemtuzumab.

En otro ensayo multicéntrico con distribución al azar se incluyeron 195 pacientes menores de 60 años con leucemia mieloide aguda de riesgo intermedio o alto en primera remisión completa que contaban con donante emparentado o no emparentado HLA idéntico a recibir alo-TPH mieloablatoivo vs intensidad reducida. Los resultados al seguimiento de tres años mostraron supervivencia global de 58 vs 61%, mortalidad no relacionada con recaída de 18 vs 13% e incidencia de recaída de 26 vs 28% para trasplante mieloablatoivo e intensidad reducida, respectivamente.⁴⁶

El trasplante de intensidad reducida es comparable al mieloablatoivo, es cierto que los pacientes recaen con más frecuencia que con el trasplante mieloablatoivo, pero la mortalidad relacionada con el trasplante es menor con el de intensidad reducida y ello hace que las posibilidades de supervivencia se equilibren a largo plazo. En muchos estudios que comparan trasplante con esquema mieloablatoivo y no mieloablatoivo, los pacientes que ingresan al grupo de trasplante de intensidad reducida tienen mayor edad o peor estado general, por lo que no son aptos para recibir un trasplante mieloablatoivo. Quizá si se incluyeran rutinariamente pacientes jóvenes para

recibir un trasplante con acondicionamiento de intensidad reducida, los resultados serían aún mejores.

Trasplante haploideéntico

Alrededor de 70% de los pacientes que requieren un trasplante alogénico no cuentan con un donante HLA compatible. El uso de donantes no emparentados es limitado debido al tiempo de identificación y la logística de la donación, lo que conduce a que algunos pacientes recaigan antes de ser trasplantados. Las búsquedas de otras opciones de fuentes celulares incluyen donante no emparentado con incompatibilidades, células de cordón y donantes haploideénticos.

Un estudio de Ciurea y colaboradores comparó trasplantes haploideénticos (n = 192) vs trasplantes no emparentados 8/10 (n = 1982). Todos los trasplantes haploideénticos recibieron ciclofosfamida postrasplante y recibieron acondicionamientos mieloablatoivos (n = 104) y de intensidad reducida (n = 88). En el grupo de trasplante no emparentado 737 pacientes recibieron un trasplante de intensidad reducida y 1245, mieloablatoivo. La supervivencia global en los esquemas mieloablatoivos fue de 45% en el grupo de haploideénticos y de

50% en el grupo de no emparentado ($p = 0.38$); en los de intensidad reducida fue de 46 vs 44% ($p = 0.71$), respectivamente, lo que muestra resultados comparables entre ambos grupos.⁴⁷

En otro estudio, Wang y colaboradores compararon trasplantes haploidénticos vs emparentados compatibles en pacientes con leucemia mieloide aguda, los pacientes se asignaron a cada grupo según la disponibilidad de donante. Se incluyeron 231 pacientes para trasplante haploidéntico y 219 para emparentado compatible. Entre los pacientes con trasplante haploidéntico y emparentado compatible la supervivencia global a tres años fue de 74 vs 78% ($p = 0.34$), mientras que la supervivencia global fue de 79 vs 82% ($p = 0.36$), respectivamente. La incidencia acumulada de recaídas en ambos grupos fue de 15% y la mortalidad no relacionada con recaída fue de 13 vs 8% ($p = 0.13$). La incidencia de enfermedad injerto vs huésped aguda grado II a IV fue de 36 vs 13% ($p \leq 0.001$) y grado III-IV de 10 vs 3% ($p = 0.004$) y la de enfermedad injerto vs huésped crónica de 42 vs 15% ($p = \leq 0.001$) a un año. Los resultados en cuanto a supervivencia son comparables; sin embargo, la frecuencia de aparición de enfermedad injerto vs huésped aguda y crónica fue mayor en el grupo de haploidénticos.⁴⁸ En ausencia de donante HLA-idéntico el trasplante haploidéntico podría considerarse una estrategia de rescate.

El uso de donantes no relacionados y cordón para los pacientes sin un donante siempre será una opción para trasplante; sin embargo, una limitante muy importante es el costo muy elevado, lo que hace que la frecuencia de este tipo de trasplantes sea bajo; en este sentido, el trasplante haploidéntico puede considerarse en estos pacientes.

CONCLUSIONES

La indicación más frecuente de trasplante alogénico es la leucemia mieloide aguda. Mientras

no haya otros fármacos u opciones terapéuticas más seguras y efectivas el trasplante tendrá una indicación muy precisa. Es importante definir el grupo de riesgo al que pertenece cada paciente con leucemia mieloide aguda de acuerdo no sólo con la edad del paciente o variedad histológica de la leucemia, sino también usando estudios de citogenética y marcadores moleculares con el fin de ofrecer la mejor opción terapéutica. El trasplante de células progenitoras hematopoyéticas continúa siendo una estrategia curativa para los pacientes con leucemia mieloide aguda de riesgo intermedio o alto y pacientes en riesgo alto en recaída. La elección del tipo de trasplante siempre deberá individualizarse tomando en cuenta las condiciones clínicas del paciente, su riesgo, la disponibilidad de un donador compatible y las posibilidades económicas.

REFERENCIAS

1. Dores GM, Devesa SS, Curtis RE, Linet MS, Morton LM. Acute leukemia incidence and patient survival among children and adults in the United States, 2001-2007. *Blood* 2012;119(1):34-43.
2. Meyers CA, Albitar M, Estey E. Cognitive impairment, fatigue, and cytokine levels in patients with acute myelogenous leukemia or myelodysplastic syndrome. *Cancer* 2005;104(4):788-93.
3. Baer MR, Stewart CC, Dodge RK, Leget G, Sule N, Mrozek K, et al. High frequency of immunophenotype changes in acute myeloid leukemia at relapse: implications for residual disease detection (Cancer and Leukemia Group B Study 8361). *Blood* 2001;97(11):3574-80.
4. Kaleem Z, Crawford E, Pathan MH, Jasper L, Covinsky MA, Johnson LR, et al. Flow cytometric analysis of acute leukemias. Diagnostic utility and critical analysis of data. *Arch Pathol Lab Med* 2003;127(1):42-8.
5. Bene MC, Bernier M, Casasnovas RO, Castoldi G, Doekharan D, van der Holt B, et al. Acute myeloid leukaemia M0: haematological, immunophenotypic and cytogenetic characteristics and their prognostic significance: an analysis in 241 patients. *Br J Haematol* 2001;113(3):737-45.
6. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz MJ, Le Beau MM, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood* 2016;127(20):2391-405.
7. Sanz MA, Grimwade D, Tallman MS, Lowenberg B, Fenaux P, Estey EH, et al. Management of acute promyelocytic leu-

- kemia: recommendations from an expert panel on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood* 2009;113(9):1875-91.
8. Creutzig U, Buchner T, Sauerland MC, Zimmermann M, Reinhardt D, Dohner H, et al. Significance of age in acute myeloid leukemia patients younger than 30 years: a common analysis of the pediatric trials AML-BFM 93/98 and the adult trials AMLCG 92/99 and AMLSG HD93/98A. *Cancer* 2008;112(3):562-71.
 9. Shah A, Andersson TM, Racht B, Bjorkholm M, Lambert PC. Survival and cure of acute myeloid leukaemia in England, 1971-2006: a population-based study. *Br J Haematol* 2013;162(4):509-16.
 10. Atallah E, Cortes J, O'Brien S, Pierce S, Rios MB, Estey E, et al. Establishment of baseline toxicity expectations with standard frontline chemotherapy in acute myelogenous leukemia. *Blood* 2007;110(10):3547-51.
 11. Mandelli F, Vignetti M, Suci S, Stasi R, Petti MC, Meloni G, et al. Daunorubicin versus mitoxantrone versus idarubicin as induction and consolidation chemotherapy for adults with acute myeloid leukemia: the EORTC and GIMEMA Groups Study AML-10. *J Clin Oncol* 2009;27(32):5397-403.
 12. Bishop JF, Matthews JP, Young GA, Szer J, Gillett A, Joshua D, et al. A randomized study of high-dose cytarabine in induction in acute myeloid leukemia. *Blood* 1996;87(5):1710-7.
 13. Weick JK, Kopecky KJ, Appelbaum FR, Head DR, Kingsbury LL, Balcerzak SP, et al. A randomized investigation of high-dose versus standard-dose cytosine arabinoside with daunorubicin in patients with previously untreated acute myeloid leukemia: a Southwest Oncology Group study. *Blood* 1996;88(8):2841-51.
 14. Schiller G, Gajewski J, Nimer S, Territo M, Ho W, Lee M, et al. A randomized study of intermediate versus conventional-dose cytarabine as intensive induction for acute myelogenous leukaemia. *Br J Haematol* 1992;81(2):170-7.
 15. Jaime-Perez JC, Brito-Ramirez AS, Pinzon-Uresti MA, Gutierrez-Aguirre H, Cantu-Rodriguez OG, Herrera-Garza JL, et al. Characteristics and clinical evolution of patients with acute myeloblastic leukemia in northeast Mexico: an eight-year experience at a university hospital. *Acta Haematol* 2014;132(2):144-51.
 16. Dohner H, Estey E, Grimwade D, Amadori S, Appelbaum FR, Buchner T, et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. *Blood* 2017;129(4):424-47.
 17. Byrd JC, Dodge RK, Carroll A, Baer MR, Edwards C, Stamberg J, et al. Patients with t(8;21)(q22;q22) and acute myeloid leukemia have superior failure-free and overall survival when repetitive cycles of high-dose cytarabine are administered. *J Clin Oncol* 1999;17(12):3767-75.
 18. Mayer RJ, Davis RB, Schiffer CA, Berg DT, Powell BL, Schulman P, et al. Intensive postremission chemotherapy in adults with acute myeloid leukemia. *Cancer and Leukemia Group B. N Engl J Med* 1994;331(14):896-903.
 19. Gorin NC, Labopin M, Pichard P, Sierra J, Fiere D, Rio B, et al. Feasibility and recent improvement of autologous stem cell transplantation for acute myelocytic leukaemia in patients over 60 years of age: importance of the source of stem cells. *Br J Haematol* 2000;110(4):887-93.
 20. Farag SS, Ruppert AS, Mrozek K, Mayer RJ, Stone RM, Carroll AJ, et al. Outcome of induction and postremission therapy in younger adults with acute myeloid leukemia with normal karyotype: a cancer and leukemia group B study. *J Clin Oncol* 2005;23(3):482-93.
 21. Haraousseau JL, Cahn JY, Pignon B, Witz F, Milpied N, Delain M, et al. Comparison of autologous bone marrow transplantation and intensive chemotherapy as postremission therapy in adult acute myeloid leukemia. The Groupe Ouest Est Leucemies Aigues Myeloblastiques (GOELAM). *Blood* 1997;90(8):2978-86.
 22. Vellenga E, van Putten W, Ossenkoppele GJ, Verdonck LF, Theobald M, Cornelissen JJ, et al. Autologous peripheral blood stem cell transplantation for acute myeloid leukemia. *Blood* 2011;118(23):6037-42.
 23. Kolb HJ. Graft-versus-leukemia effects of transplantation and donor lymphocytes. *Blood* 2008;112(12):4371-83.
 24. Gratwohl A, Pasquini MC, Aljurf M, Atsuta Y, Baldomero H, Foeken L, et al. One million haemopoietic stem-cell transplants: a retrospective observational study. *Lancet Haematol* 2015;2(3):e91-100.
 25. Nagler A, Rocha V, Labopin M, Unal A, Ben Othman T, Campos A, et al. Allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation for acute myeloid leukemia in remission: comparison of intravenous busulfan plus cyclophosphamide (Cy) versus total-body irradiation plus Cy as conditioning regimen--a report from the acute leukemia working party of the European group for blood and marrow transplantation. *J Clin Oncol* 2013;31(28):3549-56.
 26. Rambaldi A, Grassi A, Masciulli A, Boschini C, Mico MC, Busca A, et al. Busulfan plus cyclophosphamide versus busulfan plus fludarabine as a preparative regimen for allogeneic haemopoietic stem-cell transplantation in patients with acute myeloid leukaemia: an open-label, multicentre, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015;16(15):1525-36.
 27. Baron F, Labopin M, Peniket A, Jindra P, Afanasyev B, Sanz MA, et al. Reduced-intensity conditioning with fludarabine and busulfan versus fludarabine and melphalan for patients with acute myeloid leukemia: a report from the Acute Leukemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Cancer* 2015;121(7):1048-55.
 28. Murata M, Nishida T, Haneda M, Kanie T, Taji H, Iida H, et al. A new preconditioning regimen with melphalan, busulphan and total body irradiation followed by low-dose immunosuppressant in allogeneic haemopoietic stem cell transplantation. *Br J Haematol* 1999;105(3):799-802.
 29. Bacigalupo A, Vitale V, Corvo R, Barra S, Lamparelli T, Gualandi F, et al. The combined effect of total body irradiation (TBI) and cyclosporin A (CyA) on the risk of relapse in patients with acute myeloid leukaemia undergoing allogeneic bone marrow transplantation. *Br J Haematol* 2000;108(1):99-104.

30. Copelan EA, Hamilton BK, Avalos B, Ahn KW, Bolwell BJ, Zhu X, et al. Better leukemia-free and overall survival in AML in first remission following cyclophosphamide in combination with busulfan compared with TBI. *Blood* 2013;122(24):3863-70.
31. Tallman MS, Rowlings PA, Milone G, Zhang MJ, Perez WS, Weisdorf D, et al. Effect of postremission chemotherapy before human leukocyte antigen-identical sibling transplantation for acute myelogenous leukemia in first complete remission. *Blood* 2000;96(4):1254-8.
32. Milano F, Gooley T, Wood B, Woolfrey A, et al. Cord-blood transplantation in patients with minimal residual disease. *N Engl J Med* 2016;375(10):944-53.
33. Ringden O, Labopin M, Ehninger G, Niederwieser D, Olsson R, Basara N, et al. Reduced intensity conditioning compared with myeloablative conditioning using unrelated donor transplants in patients with acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 2009;27(27):4570-7.
34. Moore J, Nivison-Smith I, Goh K, Ma D, et al. Equivalent survival for sibling and unrelated donor allogeneic stem cell transplantation for acute myelogenous leukemia. *Biol Blood Marrow Transplant* 2007;13(5):601-7.
35. Rocha V, Labopin M, Sanz G, Arcese W, Schwerdtfeger R, Bosi A, et al. Transplants of umbilical-cord blood or bone marrow from unrelated donors in adults with acute leukemia. *N Engl J Med* 2004;351(22):2276-85.
36. Mori M, Beatty PG, Graves M, Boucher KM, Milford EL. HLA gene and haplotype frequencies in the North American population: the National Marrow Donor Program Donor Registry. *Transplantation* 1997;64(7):1017-27.
37. Gupta V, Tallman MS, Weisdorf DJ. Allogeneic hematopoietic cell transplantation for adults with acute myeloid leukemia: myths, controversies, and unknowns. *Blood* 2011;117(8):2307-18.
38. National Cancer Institute. https://seer.cancer.gov/csr/1975_2014/browse_csr.php?sectionSEL=13&pageSEL=sect_13_table.13.html. [
39. Gomez-Almaguer D, Marcos-Ramirez ER, Montano-Figueroa EH, Ruiz-Arguelles GJ, Best-Aguilera CR, Lopez-Sanchez MD, et al. Acute Leukemia Characteristics are Different Around the World: the Mexican Perspective. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2017;17(1):46-51.
40. Gutierrez-Aguirre CH, Gomez-De-Leon A, Alatorre-Ricardo J, Cantu-Rodriguez OG, Gonzalez-Llano O, Jaime-Perez JC, et al. Allogeneic peripheral blood stem cell transplantation using reduced-intensity conditioning in an outpatient setting in ABO-incompatible patients: are survival and graft-versus-host disease different? *Transfusion* 2014;54(5):1269-77.
41. Ruiz-Arguelles GJ, Gomez-Almaguer D, David-Gomez-Rangel J, Vela-Ojeda J, Cantu-Rodriguez OG, Jaime-Perez JC, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation with non-myeloablative conditioning in patients with acute myelogenous leukemia eligible for conventional allografting: a prospective study. *Leuk Lymphoma* 2004;45(6):1191-5.
42. Gutierrez-Aguirre CH, Cantu-Rodriguez OG, Gonzalez-Llano O, Salazar-Riojas R, et al. Non-myeloablative hematopoietic stem cell transplantation is of limited value in advanced or refractory acute myeloblastic leukemia. The Mexican experience. *Hematology* 2007;12(3):193-7.
43. Mohty M, de Lavallade H, Ladaïque P, Faucher C, Vey N, Coso D, et al. The role of reduced intensity conditioning allogeneic stem cell transplantation in patients with acute myeloid leukemia: a donor vs no donor comparison. *Leukemia* 2005;19(6):916-20.
44. Mohty M, de Lavallade H, El-Cheikh J, Ladaïque P, et al. Reduced intensity conditioning allogeneic stem cell transplantation for patients with acute myeloid leukemia: long term results of a 'donor' versus 'no donor' comparison. *Leukemia* 2009;23(1):194-6.
45. Scott BL, Pasquini MC, Logan BR, Wu J, Devine SM, Porter DL, et al. Myeloablative Versus Reduced-Intensity Hematopoietic Cell Transplantation for Acute Myeloid Leukemia and Myelodysplastic Syndromes. *J Clin Oncol* 2017;35(11):1154-61.
46. Bornhauser M, Kienast J, Trenschele R, Burchert A, Hegenbart U, Stadler M, et al. Reduced-intensity conditioning versus standard conditioning before allogeneic haemopoietic cell transplantation in patients with acute myeloid leukaemia in first complete remission: a prospective, open-label randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2012;13(10):1035-44.
47. Ciurea SO, Zhang MJ, Bacigalupo AA, Bashey A, Appelbaum FR, Aljaitawi OS, et al. Haploidentical transplant with posttransplant cyclophosphamide vs matched unrelated donor transplant for acute myeloid leukemia. *Blood* 2015;126(8):1033-40.
48. Wang Y, Liu QF, Xu LP, Liu KY, Zhang XH, Ma X, et al. Haploidentical vs identical-sibling transplant for AML in remission: a multicenter, prospective study. *Blood* 2015;125(25):3956-62.
49. Gómez-Almaguer D, Flores-Jiménez J, Cantú-Rodríguez O, Gutiérrez-Aguirre CH. Utilidad del trasplante de células hematopoyéticas en la leucemia mieloide aguda. *Rev Hematol Mex* 2012;13(2):74-79.