

# Gaceta Médica de México

Volumen  
*Volume* 138

Suplemento  
*Supplement* 1

Marzo-Abril  
*March-April* 2002

*Artículo:*

## Trasplante de médula ósea. Experiencia en México

Derechos reservados, Copyright © 2002:  
Academia Nacional de Medicina de México, A.C.

### Otras secciones de este sitio:

- ☞ Índice de este número
- ☞ Más revistas
- ☞ Búsqueda

### *Others sections in this web site:*

- ☞ *Contents of this number*
- ☞ *More journals*
- ☞ *Search*



**Medigraphic.com**

# Trasplante de médula ósea. Experiencia en México

## Introducción

Enrique Gómez-Morales\*

El trasplante de células hematopoyéticas (TCH) se ha desarrollado en los últimos años como una importante arma terapéutica efectiva en el tratamiento de diversas enfermedades neoplásicas y no neoplásicas. Nuevas técnicas en el TCH han reducido de manera dramática la morbilidad y mortalidad del trasplante. Los avances más importantes han sido la introducción de células hematopoyéticas de sangre periférica, nuevos regímenes de preparación para el trasplante, uso de anticuerpos monoclonales y esquemas de quimioterapia no mieloablativa. Así mismo, la mejoría en el injerto y tratamiento coadyuvante que incluyen la utilización de factores de crecimiento hematopoyético y otros cuidados de apoyo han reducido la morbilidad asociada a trasplante. En la actualidad México ha logrado de manera significativa crear centros de trasplantes de alta tecnología, en este capítulo se enfatizan los diferentes aspectos de la experiencia en TCH que se tiene en 4 centros del país. El costo del TCH para nuestro país es sumamente elevado

lo que implica que se deben buscar estrategias para optimizar recursos y disminuir los costos del tratamiento con resultados comparables con centros internacionales; de esta manera, crear centros de trasplantes de alta tecnología con un equipo multidisciplinario que cada uno de ellos tenga una función específica en un programa único. Por otro lado, con estos esquemas se incrementa el número de trasplantes por año el cual es indispensable por la alta prevalencia de estas enfermedades en nuestro país, la estancia hospitalaria se reduce con la consecuente reducción de los costos intrahospitalarios. Entre las complicaciones del TCH se encuentran la falla del injerto, mielosupresión prolongada por las altas dosis de quimioterapia y radioterapia, la enfermedad injerto contra huésped (EICH), recaídas, etc. En este simposio se plantean diferentes estrategias para mejorar la respuesta al TCH con menores riesgos para el paciente, tales como el trasplante alogénico no mieloablativo (TANM).

## I. ¿Cómo lograr el efecto centro? Experiencia en trasplante de células hematopoyéticas

Enrique Gómez-Morales\*

El trasplante de células hematopoyéticas (TCH), es un procedimiento de alto grado de complejidad calificado con un Grupo Relacionado al Diagnóstico (GRD)<sup>1</sup> de 10.2, indicado como terapia de primera línea para diversos padecimientos hematológicos, neoplásicos, inmuno-deficiencias y autoinmunitarios. Los costos altos del procedimiento<sup>2</sup> hacen que pocos centros en Latinoamérica tengan actividad continua. Existen innumerables variables que intervienen en esta situación, la mayor parte es

de índole financiera; pero desde el punto de vista técnico la experiencia del Centro de Trasplante es una prioridad que podría estar a nuestro alcance. El efecto Centro<sup>3-5</sup> es un término que representa la mínima morbilidad y mortalidad relacionada al procedimiento de trasplante. Es difícil de registrar por la variabilidad de los factores relacionados al procedimiento y la variedad de enfermedad, adicionalmente la falta de regulaciones y guías para el ejercicio del programa de trasplante no permiten

\* Trasplante de Células Hematopoyéticas, Servicio de Hematología, Hospital de Especialidades, CMN Siglo XXI, IMSS.

tener un marco de referencia al respecto. Sólo tres artículos han evaluado estos aspectos en TCH;<sup>6-8</sup> en dos de ellos se muestra la importancia que tiene el tamaño del programa, definido por el número de trasplantes realizados y la evolución satisfactoria de los enfermos. El trabajo de este informe se planeó y ha sido desarrollado desde hace 8 años, con el propósito de crear un Centro de Trasplante, con la mínima variación posible sustentando en los limitados recursos disponibles.

**Situación epidemiológica.** Los trastornos hematológicos mieloproliferativos aparecen cada día con más frecuencia. Así, en las estadísticas del INEGI<sup>9</sup> del 2001, correspondientes a 1999, las leucemias aparecen con una tasa de 2.6 por 100,000 habitantes y ocupan de la tercera a la sexta causa de mortalidad, en personas entre los 1 y 34 años de edad, y prácticamente la mitad de estos enfermos, son atendidos en el IMSS.

**Limitaciones.** La leucemia en nuestros pacientes tiene una conducta biológica muy agresiva, demostrada por la caracterización citogenética del diagnóstico de los enfermos, pues 40% de ellos tienen alteraciones de mal pronóstico o complejas lo cual habitualmente indica enfermedad agresiva con pobre respuesta al tratamiento.<sup>10</sup> Los enfermos suelen acudir al centro de trasplante con enfermedad avanzada debido a la falta de información sobre el procedimiento y a la cultura de oposición que hay en algunos profesionales de la salud, lo que limita el número de procedimientos realizados en el momento ideal. Los recursos que tenemos para realizar estos tratamientos son limitados: tres cuartos con flujo laminar, un cuadro básico de medicamentos y la dificultad para adquirirlos en forma regular. Los presupuestos son limitados en general y mucho más en esta área en particular, por lo que la actividad del programa está en el límite para mantener la actividad de certificación internacional.

**Planteamiento.** ¿Cómo lograr mejores resultados si hay escasez de recursos, sin presupuestos específicos a esta terapia de tan alto costo? La propuesta para enfrentar esta situación es aprovechar al máximo los recursos disponibles mediante el logro de un programa basado en actividades, con el objetivo primordial de lograr el efecto Centro.

**Desarrollo del programa.** El programa de TCH inicia en 1994, durante los primeros cuatro años se realizaron trasplantes en forma aislada; el esfuerzo se concentró en crear la infraestructura para el desarrollo de trasplantes con funciones propias a un Banco de Sangre. Un gran avance fue la integración de profesionales de la salud y ciencias básicas como hematopoyesis, infectología, histocompatibilidad, genética, con el fin de proporcionar a los enfermos sometidos a trasplante la mejor caracterización de su padecimiento y las mejores perspectivas de resultados en función del estadio de su

enfermedad, con control de calidad en cada procedimiento realizado. A partir de 1999, el Banco Central de Sangre se incorporó a los procedimientos de TCH se aplicaron protocolos para la transfusión de componentes celulares con productos negativos por serología a virus citomegálico y Epstein Barr, radiados y sometidos a leucorreducción pre-almacenamiento, con un control de calidad medido por citometría de flujo. Se incluyó manejo de enfermos con incompatibilidad al sistema ABO, sometidos a trasplante alogénico logrando una experiencia clínica satisfactoria. Se implementó la criopreservación, con lo que se reinició el trasplante autólogo y los protocolos de movilización y hemoféresis para colección de células hematopoyéticas, validados y estandarizados según las actividades. Antes de iniciar los trasplantes autólogos, se realizaron experimentos para un estricto control de calidad de los procedimientos, avalado por los expertos en ciencias básicas. En los aspectos clínicos, el trasplante alogénico<sup>11</sup> predomina en un 90%, con base al esquema busulfán, ciclo-fosfamida (BuCy2) convencional y el esquema de Standford con busulfán, ciclofosfamida y etopósido, para los enfermos con riesgo habitual y alto, respectivamente. La inmunosupresión es con ciclosporina A y metotrexate. En el área de hospital se definieron cuatro procesos: elegibilidad, régimen de acondicionamiento, período de mielosupresión y recuperación, con base en éstos existen protocolos de manejo multidisciplinario específico, con un estricto control de calidad por áreas (intendencia, dietología, trabajo social, enfermería y médicos). Esto permitió ampliar el área de hospitalización para la atención de enfermos, con una posibilidad de realizar hasta 10 trasplantes por mes.

**Efecto centro.** Esto ha permitido que con recursos limitados, se redujeran costos, se logró duplicar el número de procedimientos de 10 a 24, con el mínimo de efectos adversos. Se han realizado procedimientos parcialmente ambulatorios y el promedio de hospitalización se ha reducido a 25 días. Otros logros son: injerto en 11 días promedio, mínimas transfusiones (3-4 componentes) y un egreso hospitalario temprano, al día 28, supervivencia mayor a 100 días, en el 80%, lo cual define el efecto Centro.

## Conclusión

Contada seguridad el efecto Centro no puede estar basado en el número de procedimientos, sino más bien en el control de calidad y eficiencia de los mismos; tal vez por ello una actividad de 10 trasplantes alogénicos al año sea suficientes para mantener un programa. Así, los esfuerzos deben concentrarse en mejorar la calidad de los procedimientos y no propiamente en el número de los mismos.

Perspectivas. Los retos son tener un mayor número de enfermos trasplantados con los mejores resultados aplicando el control de calidad y eficiencia logrados, en la medida de las posibilidades iniciar el manejo ambulatorio y lograr a mediano plazo la certificación Internacional.

## Referencias

1. GRD, Una guía práctica para médicos. IMSS 2001. p. 57.
2. Lee SJ, Anasetti C, Kuntz KM, et al. The cost and cost-effectiveness of unrelated donor bone marrow transplantation for chronic phase myelogenous leukemia. *Blood* 1998;92:4047-4052.
3. Hosenpud JD, Breen TJ, Edwards EB, et al. The effect of transplant center volume on cardiac transplant outcome. *JAMA* 1994;271:1844-1849.
4. Sosa JA, Bowman HM, Gordon TA, et al. Importance of hospital volume in the overall management of pancreatic cancer. *Ann Surg* 1998;28:429-438.
5. Sainsbury R, Haward B, Rider L, et al. Influence of clinical workload and patterns of treatment on survival from breast cancer. *Lancet* 1995;345:1265-1270.
6. European Group for Bone Marrow Transplantation. Allogeneic bone marrow transplantation for leukemia in Europe. *Lancet* 1988;8599:1379-1382.
7. Horowitz MM, Prezepiorka D, Champlin RE, et al. Should HLA-identical sibling bone marrow transplants for leukemia be restricted to large centres? *Blood* 1992;79:2771-2774.
8. Matsuo K, Hamajima N, Morishima Y, Harada M. Hospital capacity and post-transplant survival after allogeneic bone marrow transplantation: analysis of data from the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2000;26:1061-1067.
9. INEGI. México: Estadísticas del Sector Salud y Seguridad Social, Cuaderno # 17, 2001.
10. Arana-Trejo RM, Gómez-Morales E, Rubio-Borja ME, et al. Cytogenetic findings in 303 Mexican patients with *de novo* acute myeloblastic leukemia . *Arch Med Res* 1997;28(2):209.
11. Gómez-Morales E, Sánchez-Valle E, Pizzuto-Chávez-J. De la teoría a la práctica en trasplante de células hematopoyéticas, experiencia del hospital de especialidades, del CMN Siglo XXI. Aguirre-Gas H, editor. Actualidades médica-quirúrgicas II, México: Editorial Prado. 2001. p. 219-258.

## II. Reconstitución inmunológica posterior al trasplante de médula ósea

Alejandro Limón-Flores\*

Los pacientes sometidos a megadosis de quimio-radioterapia que son rescatados de falla hematopoyética irreversible mediante trasplante de células tallo, autólogas ó alogénicas, sufren inmunosupresión prolongada con alteración en la proporción de las poblaciones linfocitarias, dado que tales megadosis eliminan la hematopoyesis normal, la inmunidad celular y la mayor parte de la inmunidad humoral.<sup>1</sup>

Estudios iniciales en autotrasplantes evidencian que la cuenta de linfocitos CD3 se recupera 6 a 8 semanas postrasplante, y 12 semanas después si es alogénico; los linfocitos CD8, a su vez, se recuperan después de 4 meses,<sup>2-4</sup> y los CD4 luego que discurren por lo menos 6 meses.<sup>5,6</sup> Por su parte, las células "natural killer" reaparecen durante el primer mes del trasplante, constituyendo la mayoría de linfocitos en ese periodo.<sup>7</sup> De esta manera se mantiene una inversión de la relación habitual células CD4/células CD8, que normalmente es mayor a 1 (denotando esto la prevalencia de linfocitos CD4), durante los primeros 6-9 meses del trasplante.

Los linfocitos B retornan a valores normales 1 a 2 meses postrasplante;<sup>8</sup> no obstante, los niveles de IgG no se normalizan hasta transcurridos 8 a 9 meses, los de IgM hasta 9 a 12 meses y los de IgA hasta 2 a 3 años.

Estudios recientes demuestran que la inmunidad postrasplante mejora gradualmente durante los primeros 5 años, no solo en cuanto a poblaciones celulares sino también en cuanto a funcionalidad de las mismas<sup>9</sup> y que, inclusive 20 años después existen anomalías, aunque no sustanciales, como la escasa producción de linfocitos CD4 *de novo*, que está vinculada con la funcionalidad tímica residual y la edad al momento del trasplante.<sup>10</sup>

### Material y métodos

Se analizaron las poblaciones celulares CD4, CD8, CD19 y CD14 en sangre periférica de 34 pacientes sometidos a trasplante de células hematopoyéticas en nuestro hospital entre los años 1995 y 2001, mediante citometría de flujo y anticuerpos monoclonales. Todos se encontraban con implante funcional y en remisión neoplásica. Fueron 17 varones con edad promedio de 19.9 años (rango 3 a 41) y 17 mujeres con edad promedio de 19.5 años (rango 6 a 43). Sufrieron leucemia aguda linfoblástica 16 pacientes, leucemia aguda mieloide 6, linfoma no Hodgkin 6, cáncer mamario 1 y leucemia

\* Hospital de Especialidades CMN IMSS, Cd. México; Puebla, México.

mieloide crónica 5. Recibieron alotrasplante 9 enfermos y autotrasplante 25; el origen de las células tallo fue sangre periférica mediante aféresis en 13 casos, y médula ósea en 21. Los esquemas de acondicionamiento utilizados incluyeron BuCy-2 en 7 individuos, CEA en 15, ICT + Cfx en 5, CVB en 6 y CVP en 1. No se utilizaron esquemas submieloablativos. El tiempo de seguimiento promedio de la serie se situó en 26.9 meses, siendo el caso máximo de 64 meses. Las muestras sanguíneas se procesaron entre agosto de 2001 y enero de 2002.

## Resultados

Los 25 pacientes autotrasplantados mostraron en promedio 11.24% de células CD4 positivas, 16.17% de CD8, 14.93% de CD19 y 11.36% de CD14. La proporción CD4/CD8 ("ratio") fue 0.77 en promedio, lo que indica claramente inversión de la relación normal.

Los 9 enfermos alotrasplantados exhibieron en promedio 5.95% de células CD4, 11.76% de CD8, 7.34% de CD19 y 9.09% de CD14, con proporción CD4/CD8 de 0.60 en promedio, evidenciando también inversión de la relación normal.

Al constatar resultados según el tiempo de seguimiento en la serie de autotrasplantes, ninguno de 9 casos tuvo relación CD4/CD8 mayor a 1 ó normal en los primeros 2 años; 4 de 9 casos (44.4%) la tuvieron con evolución postrasplante de 2 a 4 años, y 2 de 7 también (28.5%) con más de 4 años de trasplantados. De igual manera, en la serie de alotrasplantes, 1 de 5 (20%) la logró antes de 2 años, 1 de 3 (33.3%) entre 2 y 4 años, y 0 de 1 (0%) con más de 4 años de seguimiento.

En el grupo global de 34 enfermos, solo 8 muestran relación CD4/CD8 mayor a 1 (23.5%), siendo 1 de 14 en los primeros 2 años (7.1%), 5 de 12 entre 2 y 4 años (41.6%), y 2 de 8 (25%) con más de 4 años de seguimiento.

## Discusión

Nuestra serie muestra que solo el 23.5% de pacientes ha logrado reconstitución inmunológica normal o cercana a lo normal, a juzgar por la relación de linfocitos CD4/CD8, durante los primeros 5 años postrasplante. Esto contra-

dice reportes iniciales contenidos inclusive en publicaciones consideradas referencia obligada, y refuerza el concepto vertido en literatura reciente, de que la inmunidad postrasplante requiere de períodos prolongados, mayores a 5 años, para su reconstitución completa.

## Referencias

1. Robertson Parkman, KI. Weinberg. Immunological reconstitution following hematopoietic stem cell transplantation. In: Thomas ED, Blume KG, Forman SJ, editors. Hematopoietic cell transplantation. Blackwell Science, Inc, 1999.
2. Atkinson K. Reconstruction of the haemopoietic and immune system after marrow transplantation. Bone Marrow Transplant 1990;5:209-226.
3. Keever CA, Small TN, Flomenberg N, et al. Immune reconstitution following bone marrow transplantation: comparison of recipients of T cell depleted with recipients of conventional marrow grafts. Blood 1989;73:1340-1350.
4. Friedrich W., O'Reilly RJ, Kosiner B et al. T lymphocyte reconstitution in recipients of bone marrow transplants with and without GVHD: imbalances of T cell populations having unique regulatory and cognitive functions. Blood 1982; 59:696-701.
5. Forman SJ, Nocker P, Gallagher M et al. Pattern of T cell reconstitution following allogeneic bone marrow transplantation for acute hematological malignancies. Transplantation 1982; 34:96-98.
6. Atkinson K. T cell sub-populations defined by monoclonal antibodies after HLA identical sibling marrow transplantation. Activated and functional subsets of the helper-inducer and the cytotoxic-suppressor sub-populations defined by two colour fluorescence flow cytometry. Bone Marrow Transplant 1986;1:121-132.
7. Ault KE, Antin JH, Ginsburg D, et al. Phenotype of recovering lymphoid cell populations after marrow transplantation. J Exp Med 1985;161:1483-1502.
8. Noel DR, Whitterspoon RP, Storb, et al. Does graft-versus-host disease influence the tempo of immunologic recovery after allogeneic human marrow transplantation? An observation on long term survivors. Blood 1978;51:1087-1105.
9. Storck J., Whitterspoon RP. Immunologic reconstitution after hematopoietic stem cell transplantation. In: Atkinson K, editor. Clinical bone marrow and blood stem cell transplantation. Cambridge, UK: Cambridge University Press; 2000;111-146.
10. Jan Storck, Ansamma Joseph, German Espino, et al. Immunity of patients surviving 20 to 30 years after allogeneic or syngeneic bone marrow transplantation. Blood 2001;(98)13; 3505-3512.

### **III. Resultados del protocolo Mexicano (Monterrey / Puebla) para llevar a cabo trasplantes alogénicos no mieloablativos (TANM)**

Guillermo Ruiz-Argüelles\*

#### **Fundamento**

Los conceptos novedosos sobre los trasplantes alogénicos de células totipotenciales hematopoyéticas (CTH) se basan en la idea que los esquemas habituales de citorreducción de la médula ósea se pueden reemplazar por esquemas no-mielotóxicos y que las CTH trasplantadas crean su propio espacio por medio de reacciones de injerto contra huésped, que son, adicionalmente, las que impiden el crecimiento de diversas neoplasias. El objetivo fundamental de los trasplantes alogénicos no mieloablativos (TANM) es inducir efecto de injerto contra tumor, parte del efecto de injerto contra huésped (EICH).<sup>1-3</sup> Se han empleado diversos métodos para hacer TANM en varios lugares del mundo: Jerusalén, Houston, Bethesda, Génova, Boston, Seattle, entre otros.<sup>4</sup> Todos los métodos se concentran en los efectos inmu-nosupresores de los esquemas, más que en los efectos mieloablativos. Desde hace muchos años, nosotros hemos estado interesados en hacer accesibles los tratamientos hematológicos modernos a los pacientes mexicanos, abatiendo costos y simplificando los métodos.<sup>5</sup> Con esta idea, en los últimos cinco años hemos usado un método diferente para llevar a cabo TANM, basado en los métodos usados en Jerusalén, Houston y Génova que es mucho más accesible técnica- y económicamente para los habitantes de los países en desarrollo.<sup>6-13</sup>

#### *Cambios principales*

- a) Empleo de fármacos baratos y disponibles. Dado que el melfalán endovenoso y la globulina anti-timocito no se consiguen en México y son caros en el extranjero, decidimos usar los fármacos más baratos y accesibles de los esquemas usados en otros sitios: Busulfán oral, 4 mg/Kg los días - 6 y - 5; ciclofosfamida i.v., 350 mg/m<sup>2</sup> los días -4, -3 y -2; fludarabina i.v. 30 mg/m<sup>2</sup> los días -4, -3 y -2. La ciclosporina oral 5 mg/Kg se inicia el día - 1 y se usa metotrexate i.v. 5 mg/m<sup>2</sup> los días + 1, + 3, + 5 y + 11.<sup>6-10</sup>
- b) Número de sesiones de aféresis ajustadas a cada caso. Inicialmente usamos tres sesiones de aféresis en todos los donadores,<sup>7</sup> pero nos dimos cuenta de que, para obtener entre 1 y 6 x 10<sup>6</sup> células CD34 viables/Kg del receptor,<sup>9</sup> era posible que usáramos una mediana de 2 sesiones de aféresis) (rango 1 a 4), disminuyendo así el empleo de equipos de aferesis y en consecuencia, costos.
- c) Eliminación del ganciclovir y de la IgG endovenosa. Probablemente como resultado del daño reducido a la médula ósea durante los TANM y de la recuperación rápida de la hematopoyesis y de la respuesta inmune del huésped, en los TANM las enfermedades por el virus citomegalico (CMV) son mucho menos frecuentes y graves, y las muertes excepcionales,<sup>12-15</sup> a pesar de que los sujetos mexicanos (tanto donadores como receptores de CTH) están infectados por el CMV con gran frecuencia.<sup>16</sup> Nosotros no hemos tenido muertes por CMV en los pacientes sometidos a TANM con nuestro esquema,<sup>12</sup> por lo que hemos eliminado el empleo profiláctico tanto de ganciclovir como de IgG.
- d) Conducción extrahospitalaria. Dado que la duración tanto de la trombocitopenia como de la granulocitopenia durante los TANM es más corta que en los trasplantes autólogos<sup>17</sup> o incluso que durante la quimioterapia ablativa,<sup>18</sup> hacemos los TANM de manera extrahospitalaria siempre que se cumplan algunas condiciones: Los pacientes deben estar asintomáticos, activos, ser capaces de permanecer en casas u hoteles cercanos y deben tener un buen nivel educativo; es crítico contar con una clínica en la que tanto las transfusiones como los medicamentos se puedan administrar de manera rápida y eficaz.<sup>5-8</sup> Esto nos ha permitido que el 80% de los pacientes sometidos a TANM nunca ingresen al hospital.<sup>5-8</sup>
- e) Transfusiones disminuidas de eritrocitos y plaquetas: En virtud de la rápida recuperación de la hematopoyesis durante los TANM, éstos se pueden hacer sin transfusiones de glóbulos rojos ni de plaquetas. En nuestra experiencia, uno de cada tres sujetos trasplantados de esta manera no requieren

\* Clínica Ruiz Puebla, Puebla, México.

- transfusiones. La mediana de paquetes de eritrocitos transfundidos es de 6 paquetes, con rango de 0 a 19, en tanto que la mediana de sesiones de transfusión de plaquetas es de 2 sesiones, con rango de 0 a 5.<sup>10</sup> Esto también redonda en abatimiento de costos y en disminución de riesgos por exposición a productos humanos para los receptores.<sup>10,19</sup> Siempre que es posible, las transfusiones de plaquetas se hacen del mismo donador de las CTH, obtenidas por aferesis. Cuando se recurre a otros donadores, se emplean filtros desleucocitadores.<sup>10</sup>
- f) Infusiones de linfocitos reducidas: En nuestro programa infundimos linfocitos el día +30, sólo si el receptor no tiene alguna de las siguientes condiciones: Evidencia de quimerismo parcial o total,<sup>20</sup> EICH o remisión molecular de la neoplasia. Por ello, sólo infundimos linfocitos en aproximadamente el 10% de los trasplantados, lo que también disminuye costos y abate la prevalencia y gravedad de la EICH.<sup>8-9</sup>

## Resultados

Empleando nuestro método, hemos trasplantado a 70 pacientes con diversas enfermedades:<sup>6-13</sup> Leucemia granulocítica crónica (LGC), leucemia aguda mieloblástica, leucemia aguda linfoblástica, mielodisplasia, talasemia mayor, enfermedad de Hodgkin en recaída, anemia aplásica y aplasia de serie roja. La mediana de recuperación de más de  $0.5 \times 10^9/L$  granulocitos ha sido de 11 días y la mediana de recuperación de más de  $20 \times 10^9/L$  plaquetas, de 12 días. Veinte pacientes no necesitaron trasfusiones de eritrocitos y 17 no requirieron plaquetas. En 55 pacientes (78%), el procedimiento del trasplante se pudo completar de manera totalmente extrahospitalaria. Los períodos de seguimiento postrasplante oscilan entre 30 y 800 días. Cuatro pacientes fallaron a tomar el injerto y recuperaron hematopoyesis endógena; 16 pacientes (23%) desarrollaron EICH aguda y 28 (49%) EICH crónica. Treinta y dos pacientes (47%) han muerto: Cuatro rechazaron el injerto, 21 tuvieron recaída de la neoplasia y siete fallecieron por EICH. La mediana de supervivencia postrasplante es de 420 días y la supervivencia a 12 meses de 42%. La mortalidad en los primeros 100 días postrasplante fue de 3.8% y la mortalidad relacionada al trasplante es de 14.2%. Los mejores resultados de nuestro programa los hemos obtenido en leucemia granulocítica crónica (LGC) y los peores en leucemia aguda linfoblástica. Hemos trasplantado a 21 pacientes

con LGC: once en fase crónica, seis en fase blástica y cuatro en fase acelerada; la mediana de edad es de 43 años (rango 20 a 61); diez pacientes tenían más de 45 años al trasplantarse. La mediana de supervivencia post-trasplante en LGC es mayor de 750 días, en tanto que la supervivencia a 750 días es de 60%. Cuatro de los seis pacientes en fase blástica murieron. Doce pacientes (57%) desarrollaron EICH aguda y 12/17 (58%) hicieron EICH crónica. Todos los sujetos se injertaron y en quince se han logrado documentar remisiones moleculares (desaparición del BCR/ABL). Para todo el grupo de los 70 pacientes, la mediana de costos de cada trasplante alogénico es de 18 000 dólares,<sup>6-13</sup> una cifra que contrasta con la informada en los Estados Unidos de Norteamérica, que es de 300 000 dólares americanos.<sup>21</sup>

## Conclusiones

La práctica de los TANM es sin duda uno de los más grandes avances que han ocurrido en los últimos cinco años en el tratamiento de las neoplasias hematológicas malignas y de otros tumores. Sin embargo, los TANM no deben ser considerados como una "forma fácil" de hacer trasplantes de médula ósea.<sup>22</sup> En muchos lugares del mundo, los TANM se reservan para sujetos jóvenes, debilitados o quienes sufren otras enfermedades. Nosotros hemos elegido hacer los TANM a todos los sujetos quienes necesiten un trasplante alogénico de CTH por varias razones, entre las que destacan el costo de los procedimientos. Las consideraciones sobre los costos de los tratamientos no deben ignorarse en ningún sitio del mundo, pero son particularmente críticas en países en desarrollo.<sup>23-24</sup> El 80% de los niños con cáncer en todo el mundo mueren por la enfermedad porque no es posible darles el tratamiento adecuado, como es el trasplante de médula ósea.

Es claro que la gran mayoría de los pacientes que nosotros hemos trasplantado empleando nuestro esquema no podrían haber pagado el costo normal de un trasplante de médula ósea. Los estudios prospectivos podrán definir si los TANM reemplazarán eventualmente a los trasplantes convencionales de CTH; sin embargo, en países en desarrollo, muchas veces la decisión en un paciente dado no es entre hacerle un TANM o un trasplante convencional, sino entre hacer un TANM o no darle ningún otro tratamiento efectivo. Por sus costos, los TANM podrían ser considerados como una opción terapéutica inicial en países en desarrollo donde los costos de los trasplantes convencionales de CTH son inaccesibles para muchos pacientes.

## Referencias

1. Giralt S, Estey E, Albitar M, van Besien K, et al. Engraftment of allogeneic hematopoietic progenitor cells with purine analog-containing chemotherapy: harnessing graft-versus-leukemia without myeloablative therapy. *Blood* 1997;89:4531-4536.
2. Slavin S, Nagler A, Naparstek E, Kapelushnik Y, et al. Nonmyeloablative stem cell transplantation and cell therapy as an alternative to conventional bone marrow transplantation with lethal cytoreduction for the treatment of malignant and nonmalignant hematological diseases. *Blood* 1998;91:756-763.
3. Carella AM, Lerma E, Dejana A, Corsetti MT, Celesti L, Bruni R, Benvenuto F, Figari O, Parodi C, Carlier P, Florio G, Lercari G, Valbonesi M, Casarino L, De Stefano F, Geniram A, Venturino M, Tedeschi L, Palmieri G, Piaggio G, Podesta M, Frassoni F, Van Lint MT, Marmont AM, Bacigalupo A. Engraftment of HLA-matched sibling hematopoietic stem cells after immunosuppressive conditioning regimen in patients with hematologic neoplasias. *Haematologica* 1998; 83:904-909.
4. Vindelov L. Allogeneic bone marrow transplantation with reduced conditioning. *Eur J Haematol* 2001;66:73-82.
5. Ruiz-Argüelles GJ. Outpatient programs of myeloablative chemotherapy, autologous and allogeneic bone marrow transplantation. *Haematologica* 2000; 85:1233-1234.
6. Ruiz-Argüelles GJ. "The Mexican approach" to conduct non-myeloablative stem cell transplantation. *Eur J Haematol* 2002, (In press).
7. Gómez-Almaguer D, Ruiz-Argüelles GJ, Ruiz-Argüelles A, González-Llano O, Cantú OE, Hernández NE.: Hematopoietic stem cell allografts using a non-myeloablative conditioning regimen can be safely performed on an outpatient basis. *Bone Marrow Transpl* 2000;25:131-133.
8. Ruiz-Argüelles GJ, Gómez-Almaguer D, Ruiz-Argüelles A, González-Llano O, Cantú OG, Jaime-Pérez JC. Results of an outpatient-based stem cell allotransplant program using non-myeloablative conditioning regimens. *Am J Hematol* 2001; 66:241-244.
9. Ruiz-Argüelles GJ, Ruiz-Argüelles A, Gómez-Almaguer D, López-Martínez B, Abreu-Díaz G, Bravo G, Jaime-Pérez JC. Features of the engraftment of allogeneic hematopoietic stem cells using reduced-intensity conditioning regimens. *Leukemia Lymphoma* 2001;42: 145-150.
10. Ruiz-Argüelles GJ, López-Martínez B, Estrada E, Marín-López A, Bravo G, Hernández JM. Autologous and allogeneic peripheral blood stem cell transplants may be conducted without transfusion of blood products. *Blood* 2001;98 (Suppl):351b.
11. Ruiz-Argüelles GJ, Gómez-Almaguer D, López-Martínez B. Why are mini-transplants being conducted worldwide? *Rev Invest Clín Méx* 2001;53:110-111.
12. Ruiz-Argüelles GJ, Gómez-Almaguer D, López-Martínez B, Ponce-de-León S, Cantú-Rodríguez OG, Jaime-Pérez JC. No cytomegalovirus-related deaths after non-ablative stem cell allografts. *Hematology* 2002 (In press).
13. Ruiz-Argüelles GJ, Gómez-Almaguer D, López-Martínez B, Cantú-Rodríguez OG, Jaime-Pérez JC, González-Llano O, Herrera-Garza JL. Results of an allogeneic non-myeloablative stem cell transplantation program in patients with chronic myelogenous leukemia. *Int J Haematol*, 2002 (In press).
14. Gruber CJ, Almeida KNF, Childs R. Cytomegalovirus reactivation and disease in myeloablative versus non-myeloablative allogeneic stem cell transplantation. Program and abstracts of the 40th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. September 17-20, 2000. Toronto, Ontario, Canada. Abstract 779.
15. Mossad SB, Avery RKJ, Longworth DL, Kuczkowski EM, McBee M, Pohlman BL, Sobecks RA, Kalaycio ME, Andresen SW, Macklis RM, Bolwell BJ. Infectious complications within the first year after nonmyeloablative allogeneic peripheral blood stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2001;28:491-495.
16. Reynoso EE, Sánchez-Cruz P, Verástegui E, Sobrevilla PJ, García F, Mohar A. Prevalence of cytomegalovirus infection among patients and blood donors at the Instituto Nacional de Cancerología, México. *Blood* 1991;78 (Suppl 1): 354a.
17. Ruiz-Argüelles GJ, Ruiz-Argüelles A, Pérez-Romano B, Marín-López A, Delgado-Lamas JL. Non-cryopreserved peripheral blood stem cells autotransplants for hematological malignancies can be performed entirely on an outpatient basis. *Am J Hematol* 1998; 58:161-164.
18. Ruiz-Argüelles GJ, Apreza-Molina MG, Alemán-Hoey DD, Gómez-Almaguer D, Marín-López A, Mercado-Díaz L. Outpatient supportive therapy after induction to remission therapy in adult acute myelogenous leukaemia (AML) is feasible: a multicentre study. *Eur J Haematol* 1995;54:18-20.
19. Weissinger F, Sandmaier BM, Maloney DG, Bensinger WI, Gooley T, Storb R. Decreased transfusion requirements for patients receiving nonmyeloablative compared with conventional peripheral blood stem cell transplants from HLA-identical siblings. *Blood* 2001;98:3584-3588.
20. Ruiz-Argüelles GJ, López-Martínez B, Santillán-Olea MR, Abreu-Díaz G, Reyes-Núñez V, Ruiz-Argüelles A, Garcés-Eisele J. Follow-up of hemopoietic chimerism in individuals given allogeneic hemopoietic stem cell allografts using an immunosuppressive, non-myeloablative conditioning regimen: a prospective study. *Leukemia Lymphoma* 2002 (In press).
21. Thomas ED. Hematopoietic stem cell transplantation. *Sci Am* 1995;272:38-47.
22. Ruiz-Argüelles GJ. Simplification, not demystification nor trivialization of stem cell transplantation. *Haematologica* 2001; 86:E07.
23. Chandy M. Management of hematological diseases in developing countries: socio-economic aspects. In: Schechter GP, Hoffman R, Schrier SL, editors. *Hematology* 1999. The American Society of Hematology Education Program Book. Washington, D.C., USA; 1999. p. 73-76
24. Ruiz-Argüelles GJ, Ruiz-Reyes G. El tratamiento de las leucemias en países en desarrollo. In: Ruiz-Argüelles GJ, San-Miguel JF, editors. *Actualización en Leucemias*. México: Editorial Médica Panamericana; 1996. p. 147-151.

# IV. Trasplante alogénico de células hematopoyéticas no mieloablativo

Jorge Vela-Ojeda\*

## Trasplante no mieloablativo

El régimen utilizado no erradica la hematopoyesis del receptor, por lo que se observa una rápida recuperación hematopoyética (menor a 28 días) sin necesidad de un trasplante. Después del injerto, se presenta un estado de quimerismo mixto (presencia estable de células linfohematopoyéticas del donador y del receptor en la sangre periférica y/o en médula ósea en el día + 35 postrasplante); si el injerto es rechazado, ocurre una recuperación autóloga rápida. Este tipo de acondicionamientos no eliminan por completo las células tumorales del receptor, sin embargo, propician un efecto injerto contra células hematopoyéticas en el cual las células del donador erradicán la hematopoyesis residual del receptor. Cuando el receptor alcanza un quimerismo completo de células T, se observa el efecto de injerto contra tumor.<sup>1</sup> El quimerismo mixto puede perdurar y permanecer estable durante años y en el caso de enfermedades hematológicas benignas, puede ser suficiente para curar al enfermo.<sup>2</sup> Así mismo, el quimerismo mixto produce

un estado de tolerancia inmunológica bidireccional (donador/receptor). La inmunodeficiencia asociada con quimerismo mixto es menos profunda que la del trasplante convencional, por lo que las técnicas de aislamiento y descontaminación (flujo laminar, filtración de aire por presión positiva etc.) no son necesarias y este tipo de trasplantes se pueden realizar en algunos casos, fuera del hospital.<sup>3</sup> Si el quimerismo mixto no se transforma en quimerismo completo (100% de células del donador), éste se puede inducir mediante suspensión del tratamiento inmunosupresor o por medio de la programación mensual de infusión de linfocitos del donador original (no más de 2-3 infusiones). El quimerismo se evalúa mediante algunas técnicas de laboratorio como: estudio citogenético estándar (en caso de que donador y receptor sean de diferente sexo), análisis de células residuales con cromosoma Filadelfia (en pacientes con LMC), por medio de reacción en cadena de polimerasa (PCR) amplificando el número variable de secuencias repetidas en tandem (VNTR), o bien por la técnica de identificación de las regiones minisatélite.

Cuadro I.

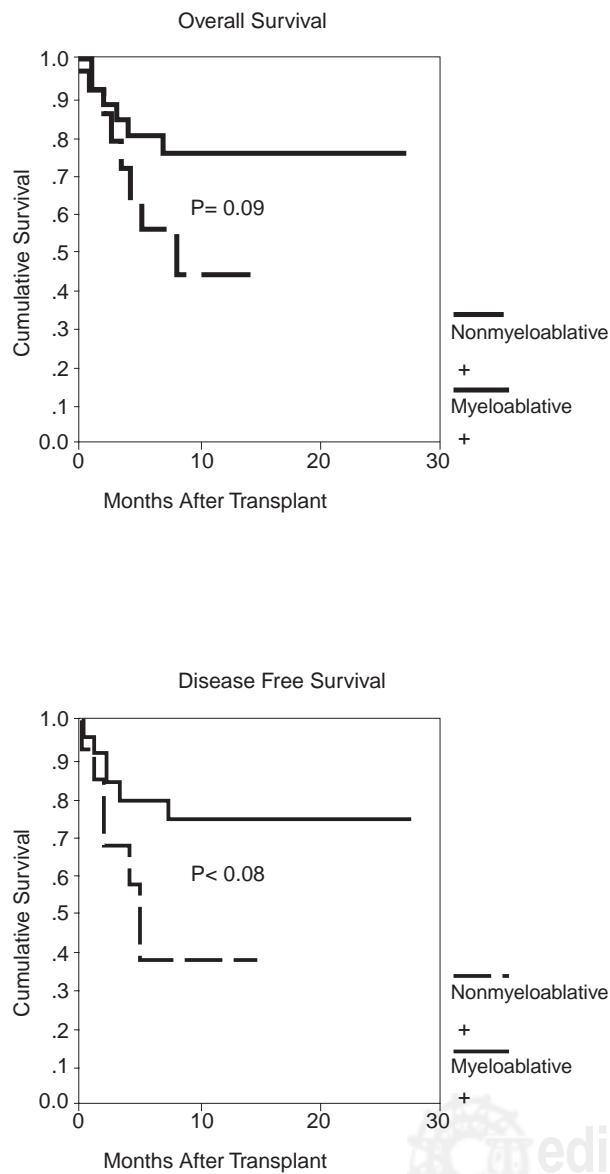
Autor	Esquema	Uso más común
Giralt (6)	Fludara 30 mg/m <sup>2</sup> /dx 4 d Ida 12 mg/m <sup>2</sup> /d x 3 d ARA C 2 g/m <sup>2</sup> /d x 4 d ó Melfalán 140 mg/m <sup>2</sup> /d	LMA. SMD
Slavin (7)	Fludara 30 mg/m <sup>2</sup> /d -10 -5 Busulfan 4 mg/kg/d -6 -5 GAT 10 mg/kg/d -4 -1	Leucemias agudas, LMC.
Childs (1)	Cy 60 mg/kg/d -7 -6 Fludara 25 mg/m <sup>2</sup> /d -5 -1 GAT 40 mg/kg/d -5 -2	LLA, LMA, LMC, SMD, tumores sólidos.
Storb (8)	Fludara 30 mg/m <sup>2</sup> /d -4 -2 TBI 200 cGy (7 cGy/min)	Mieloma, SMD, LLC, LMC, LMA, LNH, EH.
Khouri (9)	Fludara 30 mg/m <sup>2</sup> /d -4 -2 Cy 300 mg/m <sup>2</sup> /d -4 -2	LLC LNH bajo grado

Fludara= fludarabina, Ida= Idarrubicina, GAT= globulina anti-timocito, Cy= ciclofosfamida, TBI= irradiación corporal total, LMA= leucemia mieloblástica aguda, SMD= síndromes mielodisplásicos, LMC= leucemia mieloide crónica, LLA= leucemia linfoblástica aguda, LLC= leucemia linfocítica crónica, LNH= linfoma no Hodgkin, EH= enfermedad de Hodgkin.

\* Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional, La Raza, IMSS, Cd. México.

La experiencia hoy en día confirma que no es necesario crear un espacio en la médula ósea del receptor utilizando altas dosis de quimio-radioterapia; los regímenes de acondicionamiento no ablativos pueden asegurar el injerto de células hematopoyéticas a través de barreras como el sistema HLA e inmunológico, con la ventaja de ser un procedimiento menos tóxico.<sup>4</sup>

El injerto de neutrófilos ( $> 0.5 \times 10^9/l$ ) se observa en promedio al día 11-15 postrasplante y el injerto plaquetario ( $> 20 \times 10^9/l$ ) a los 8-13 días, lo cual traduce menores requerimientos transfusionales.



### Regímenes de acondicionamiento no mieloablativos

La fludarabina es un análogo de las purinas que ha sido ampliamente usado en este tipo de trasplantes. Es altamente inmunosupresor, produce linfopenia profunda, lo cual facilita el injerto de las células hematopoyéticas.<sup>5</sup> Además tiene otras ventajas como tener actividad antitumoral en algunas patologías oncohematológicas y baja toxicidad no hematológica.

Los principales esquemas usados en trasplante no mieloablativo se resumen en el cuadro I.

Nuestra experiencia en trasplante no mieloablativo se describe a continuación. Del 5 de Septiembre del 2000 al 21 de Junio del 2001 se realizaron 16 TANM (grupo 1) y 27 TACHSP (grupo 2). La edad promedio fue de 37 (27-47) y 27 años (17-40) ( $p = 0.0001$ ). El 78% y 56% de los pacientes fueron hombres ( $p = 0.1$ ). Las patologías tratadas fueron en el grupo 1: LGC 7, LMA 3, HMO 3, MM 2, SMD 1 y en el grupo 2: LGC 12, LMA 7, LLA 3, HMO 5. El 46 y 83% de los pacientes se encontraban en remisión completa o fase crónica al momento del trasplante ( $p < 0.04$ ). Regímenes de preparación. Grupo 1: Fludarabina 30 mg/m<sup>2</sup>/día -6 a -2 + ciclofosfamida 1500 mg/m<sup>2</sup>/día -4 a -2. Grupo 2 BuCy (20) y otros.<sup>7</sup> Profilaxis EICH: ciclosporina -1 al +90 grupo 1 y ciclosporina + metotrexate grupo 2. El 21% y 56% recibieron FEC-G postrasplante respectivamente ( $p = 0.05$ ). No hubo diferencias entre los dos grupos en frecuencia de infecciones, EVOH y cistitis hemorrágica. EICH aguda = grado II: 21% y 12% ( $p=0.1$ ). EICH crónica 36% y 38% respectivamente ( $p=0.7$ ). Mucositis grado III-IV en 7 y 33%. En 10 de 16 pacientes del grupo 1 se infundieron linfocitos del donador original. Injerto leucocitos: 11 vs. 15 días ( $p < 0.0001$ ), injerto eritrocitos 10 vs 19 días ( $p < 0.01$ ), injerto plaquetas 8 vs 15 días ( $p < 0.0001$ ). No hubo diferencias en CMN x 10<sup>8</sup>/kg (2.8 vs 3) y CD34 x 10<sup>6</sup>/kg (4.2 vs 5.1). En 4/6 pacientes analizables se logró > 90% de quirimerismo en promedio al día 60. Con un periodo de observación medio de 8 meses, la sobrevida libre de enfermedad es de 7 vs 20 meses y la sobrevida global es de 8 vs 21 meses ( $p = 0.09$ ) como se observa en las siguientes figuras 1 y 2.

### Referencias

- Childs R, Clave E, Contentin N. Engraftment kinetics after nonmyeloablative allogeneic peripheral blood stem cell transplantation: full donor T-cell chimerism precedes alloimmune responses. Blood 1999;94:3234-3241.

2. **McSweeney PA, Storb R.** Mixed chimerism: preclinical studies and clinical applications. *Biol Blood Marrow Transplant* 1999;5:192-203.
3. **Ruiz-Argüelles GJ.** Outpatient programs of myeloablative chemotherapy, autologous and allogeneic bone marrow transplantation. *Haematologica* 2000;85:1233-1234.
4. **Quesenberry PJ, Stewart FM, Becker P.** Stem cell engraftment strategies. *Ann NY Acad Sci* 2001;938:54-62.
5. **Keating MJ, O'Brien S, Robertson LE.** The expanding role of fludarabine in hematologic malignancies. *Leuk Lymphoma* 1994;14(Suppl 2):11-16.
6. **Giralt S, Estey E, Albitar M.** Engraftment of allogeneic hematopoietic progenitor cells with purine analog-containing chemotherapy: harnessing graft-versus-leukemia without myeloablative therapy. *Blood* 1997;89:4531-4536.
7. **Slavin S, Nagler A, Naparstek E.** Nonmyeloablative stem cell transplantation and cell therapy as an alternative to conventional bone marrow transplantation with lethal cytoreduction for the treatment of malignant and nonmalignant hematologic diseases. *Blood* 1998;91:756-763.
8. **Little MT, Storb R.** The future of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: minimizing pain, maximizing gain. *J Clin Invest* 2000;105(12):1679-1681.
9. **Khoury IF, Keating M, Korbling M.** Transplant-lite: induction of graft-versus-malignancy using fludarabine-based non-ablative chemotherapy and allogeneic blood progenitor-cell transplantation as treatment for lymphoid malignancies. *J Clin Oncol* 1998;16:2817-2824.