

Gaceta Médica de México

Volumen
Volume **139**

Suplemento
Supplement **3**

Septiembre-Octubre
September-October **2003**

Artículo:

Simposio de trasplante de células progenitoras hematopoyéticas. Una nueva perspectiva

Derechos reservados, Copyright © 2003:
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*



Edigraphic.com

I. Introducción

Enrique Gómez-Morales

El trasplante de células hematopoyéticas (TCH) es un procedimiento con fines curativos, para trastornos por definición letales.¹ Se aplica a enfermos con padecimientos inmunológicos, hematológicos benignos o malignos, tumores sólidos y trastornos autoinmunitarios, cuyas probabilidades de supervivencia libre de enfermedad sea menor a cinco años. Una de las principales limitantes para tener acceso a este tipo de tratamiento, es la disponibilidad de un donador compatible en el sistema de histocompatibilidad mayor (HLA), ya que sólo el 20% de los enfermos cuentan con un donador. La estrategia para poder vencer esta limitante, es contar con donadores no relacionados.²

La fuente de células hematopoyéticas de donadores no relacionados, se origina en los registros de donadores voluntarios o bien de los bancos de células provenientes del cordón placentario, ubicados en los Bancos de Sangre.^{3,4} En la primera situación se hace un llamado a la comunidad, para el registro de donadores los cuales son referidos a Bancos de Sangre certificados, para poder ser inscritos en el padrón de donadores, después de una entrevista médica y análisis de sangre, con serología viral incluida y estudios de HLA, se incorporan a una base de datos de un sistema electrónico que tiene conexión mundial, a los organismos internacionales de donadores de células hematopoyéticas, para disponer de estas células para el trasplante se requiere una compatibilidad en el sistema HLA de 6/6 o bien en 5/6 por estudios moleculares en clase I y II, para ser donantes aptos del tejido hematopoyético.

La ventaja es que amplía en un 20 a 25%, la posibilidad de encontrar un donante de acuerdo al origen étnico, la desventaja es que la población hispana disponible para este tipo de donación es baja, ya que sólo tienen inscritos a un 11% de los donantes del registro internacional, esto repercute en la baja probabilidad de encontrar el donante adecuado, lo cual puede hacer que se requiera hasta tres meses, para una búsqueda. Cuando se ha logrado obtener el disponente de células hematopoyéticas los clínicos del trasplante deben enfrentar dos dificultades técnicas, el costo para tener acceso a las células con un monto de \$30,000.00 a \$40,000.00 dólares y el grado de complejidad del trasplante, ya que las diferencias en antígenos menores incrementan la posibilidad de compli-

caciones como la enfermedad del injerto en contra del huésped y en el mejor de los casos, los resultados aspiran a un 40% de supervivencia libre de enfermedad.

Por el grado de dificultad que representa, el centro de trasplante y los médicos clínicos encargados del programa deben estar certificado a nivel internacional, mostrar experiencia basada en la realización de más de 500 trasplantes alogénicos de donador relacionado, para poder garantizar los resultados y contar con recursos financieros ya que los costos del procedimiento suelen superar los \$300,000.00 dólares, estos factores limitan la real aplicación de este programa en países en vías de desarrollo.

La segunda opción de células hematopoyéticas de donador no relacionado la brinda el banco de células de cordón placentario,⁵ las ventajas potenciales son que se pueden realizar trasplantes con diferencias en dos o tres antígenos del sistema de histocompatibilidad mayor, ha demostrado utilidad desde hace más de 15 años, para restablecer la hematopoyesis y por ello puede ser aplicado con éxito a un grupo de enfermos con alto riesgo, potencialmente podría cubrir más de un 30% las expectativas del trasplante. Sus desventajas es que se requiere un Banco de Sangre con certificación internacional con almacenamiento de células de cordón con un alto control de calidad, los resultados han sido mejores cuando estas células se usan en población infantil, ya que la dosis celular suele ser baja para los adultos promedio y esto origina la principal causa de fracaso, aunque experiencias recientes han mostrado la utilidad clínica del trasplante, en adultos.⁶

Los costos de administración para disponer de células de cordón placentario de los registros internacionales oscilan entre los \$15,000.00 a \$20,000.00 dólares, más los costos propios del trasplante en aproximadamente \$100,000.00 dólares, en este caso los esquemas de inmunoprofilaxia pos trasplante suelen ser menos intensos. En centros especializados en colección de células provenientes de cordón se sabe que sólo el 40% de los productos obtenidos, son útiles para fines terapéuticos al cumplir con los controles de calidad. De tal manera, que la mayor parte de los países desarrollados, han diseñado una estrategia de centros de referencia y un registro

internacional, para abatir costos y hacer eficiente el programa, se dice que un Centro de almacenamiento costo efectivo de células hematopoyéticas de cordón, debe emplear entre un 5 a 8% de las células hematopoyéticas de cordón almacenados.

Dos condiciones contradictorias se presentan para tener el acceso a esta fuente de células hematopoyéticas, una es técnica y la otra es ética. Las razones técnicas que explican la falta de utilidad de las células hematopoyéticas provenientes de cordón placentario incluyen, que las madres candidatas a la donación deben ser evaluadas desde el inicio del embarazo, deben cursar idealmente su primera gestación y deben cursar con un embarazo sin complicaciones y tener un producto eutrófico, sano de término. Se sabe que los productos de madres fumadoras, multigestas, o con trastornos en su embarazo, no reúnen los controles de calidad para una dosis celular adecuada, para garantizar la hematopoyesis pos trasplante.

El contar con altas tasas de gestación en países en desarrollo, pudiera hacer pensar que con todos ellos se podría resolver los problemas de salud, para quienes no cuentan con un donador compatible. En este caso, la madre y el padre deben tener información y otorgar su consentimiento informado, para la colección, procesamiento, almacenamiento y posterior aplicación de las células hematopoyéticas para aplicación altruista. Existen en la actualidad dos formas de realizar este proceso una a través de un banco de células de cordón certificado por organismos internacionales y locales, para la disponibilidad de células de cordón y otra a través del almacenamiento para el uso del propio enfermo o sus familiares, esto es para donación dirigida. En el primer caso, el gobierno suele hacerse cargo de los costos del procesamiento de las células de cordón y este se aplica a los enfermos que lo ameriten en base a los resultados de los estudios de histocompatibilidad. En la segunda situación, la pareja debe pagar por el procesamiento y el almacenamiento de las células durante un período hoy establecido a 10 años y sólo podrá ser aplicado a las personas que solicitaron el servicio.

En vista que el principal problema clínico es el fracaso del trasplante, dos alternativas de aplicación están en investigación clínica fase III, si la dosis celular en las células de cordón placentario, suelen ser la limitante del éxito que ocurre si las células son sometidas "in vitro" a un proceso de expansión celular⁷ o bien que ocurre si se aplican dos cordones a un enfermo adulto. Están en evaluación los resultados de ambas modalidades de tratamiento y ambas, parecen opciones prometedoras, con base a los resultados preliminares.

Aspectos éticos, un concepto que ha llamado la atención, es el hecho de que los investigadores en ciencias básicas han mostrado la transdiferenciación⁸ de diversas líneas celulares, que define el concepto de

plasticidad de las células seminales y explica como las células seminales hematopoyéticas pueden generar otro tipo de tejidos en condiciones experimentales "in vitro", esto plantea los supuestos que las células hematopoyéticas provenientes de cordón placentario se diferencian a distintas líneas celulares, como el tejido nervioso, el tejido muscular, el miocardio, el tejido hepático y epitelial por tanto, cabría la posibilidad de dar solución a distintos problemas de salud, originados en estos tejidos, si bien esta situación se ha realizado en animales de experimentación, aún no se reúnen las condiciones para su aplicación clínica.

Con el fin de ampliar la gamma de posibilidades de la aplicación de células hematopoyéticas de cordón placentario, algunos centros de colección han ofrecido el uso potencial de las células hematopoyéticas en el tratamiento de otros padecimientos, tales como trastornos neurológicos, musculares, cardiovasculares, etc... Alternativas, que desde el punto de vista técnico no se soportan para su aplicación clínica aunque existen en el mundo, una amplia investigación sobre el tema.

Una situación controversial ocurre sobre la aplicación autóloga de células provenientes de cordón placentario.⁹ ¿Cuál sería la posible aplicación de células de cordón autóloga a un niño, que tiene leucemia?, existe evidencia que los trastornos clonales pueden ocurrir en trastornos hematológicos, hasta por una década antes de las manifestaciones clínicas del padecimiento, lo que sugeriría que el trastorno clonal apareció durante la gestación, cuando se trata de un niño enfermo.

Referencias

- Thomas ED, Blume KG. Historical markers in the development of allogeneic hematopoietic cell transplantation. Biol Blood Marrow Transplant 1999;5:341-346.
- Barker JN, Krepski TP, DeFor TE, Davis SM, Wagner JE, Weisdorf DJ. Searching for unrelated donor hematopoietic stem cells: availability and speed of umbilical cord blood versus bone marrow. Biol Blood Marrow Transplant 2002;8:257-260.
- Grewal SS, Barker JN, Davies SM, Wagner JE. Unrelated donor hematopoietic cell transplantation: marrow or umbilical cord blood. Blood 2003;101:4233-4244.
- Ballen KK, Hicks J, Dharan B, Ambruso D, Anderson K, Bianco C, et al. Racial and ethnic composition of volunteer cord blood donors: comparison with volunteer unrelated marrow donors. Transfusion 2002;42:1279-1284.
- Ballen K, Broxmeyer HE, McCullough J, Piaciabello W, Rebulla P, Verfaillie CM, Wagner JE. Current status of cord blood banking and transplantation in the United States and Europe. Biol Blood Marrow Transplant 2001;7:635-645.
- Ooi J, Iseki T, Takahashi S, Tomonari A, Ishii K, Takasugi K et al. Unrelated cord blood transplantation for adult patients with advanced myelodysplastic syndrome. Blood 2003;101:4711-4713.
- Jaroszak J, Goltry K, Smith A, Waters-Pick B, Martin PL, Driscoll TA et al. Augmentation of umbilical cord blood (UCB) transplantation with ex vivo-expanded UCB cells: results of a phase 1 trial using the AastromReplicell System. Blood 2003;101(12):5061-5067.
- Goodwin HS, Bicknese AR, Chien S-N, Bogucki BD, Oliver DA, Quinn CO, Wall DA. Multilineage differentiation activity by cells isolated from umbilical cord blood: expression of bone, fat, and neural markers. Biol Blood Marrow Transplant 2001;7:581-588.
- Reed W, Smith R, Dekovic F, Lee JY, Saba JD, Trachtenberg E, et al. Comprehensive banking of sibling donor cord blood for children with malignant and nonmalignant disease. Blood 2003;101:351-357.

II. El trasplante de cordón: desde el laboratorio a la clínica

Sergi Querol

La célula madre hemopoyética (CMH) se dedujo a partir de la experiencia clínica del trasplante de MO. En este modelo, la clínica fue por delante del laboratorio. Y las experiencias clínicas, motivaron el descubrimiento de los factores biológicos de los que dependía el éxito del trasplante. Fundamentalmente, la aloreactividad inmunológica y la jerarquía de la hemopoyesis.

El trasplante de sangre de cordón (TSC) tuvo un inicio clínico que paso desapercibido. Ende¹ publicó a principios de los años 70, un injerto hematológico tras TSC con finalidad transfusional. Este hecho no conllevo al nacimiento de esta estrategia alternativa, sino que quedó recogido en la revistas como una curiosidad. Durante los años 70 y 80 se consolidaron los ensayos *in vitro* que definieron la hemopoyesis. Con los cultivos a largo plazo se consiguió mantener la hemopoyesis *in vitro* durante varios meses, y se definió la célula madre de la hemopoyesis. Asimismo, los cultivos clonogénicos definieron los diferentes estados de maduración y los linajes celulares. Estos mismos cultivos, utilizados en un principio con médula ósea (MO), demostraron la presencia de actividad hemopoyética circulante en la sangre de cordón (SC). Finalmente, en el año 1988 se describió la presencia de células progenitoras hemopoyéticas circulantes, que desaparecían a los pocos días del nacimiento². Estos datos de laboratorio permitieron re-inventar el proceso y se realizó el primer trasplante alogénico de SC el mismo año en París, en el contexto familiar.³

El TSC se ha consolidado desde entonces, como una alternativa al trasplante alogénico de donante adulto, sobre todo cuando no hay donante familiar posible. En enfermedades como las leucemias agudas, o los síndromes de fallo medular y las inmunodeficiencias, se trata de una alternativa única para un grupo importante de pacientes.

Ventajas del uso de la sangre de cordón

A continuación se desarrollan una serie de puntos donde la utilización de la SC constituye una ventaja con respecto a los programas de donantes adultos:⁴

- Eficacia: La mayor permisividad HLA hace posible los trasplantes incompatibles para HLA. A pesar de que es deseable una identidad máxima, se pueden realizar trasplantes de SCU a partir de 4 alelos idénticos por baja resolución. En los donantes adul-

tos, los resultados exigen un nivel de identidad mayor que en muchos casos no se limita a los alelos A,B y DR si no que incluye también C y DQ. Esto hace que de los 7 millones de donantes registrados en el mundo, la probabilidad de encontrar un donante idéntico no supere el 50%. En SC en cambio con 70000 unidades tipadas para A,B y DRB1 se puede encontrar donante para más del 80% de la población, y aún mayor mediante el diseño de programas que consigan un balanceo étnico apropiado.

- Eficiencia: El hecho de que la unidad de SC ofrecida para trasplante esté totalmente caracterizada y estudiada hace que el tiempo desde la identificación de un donante hasta su trasplante sea menor. De alrededor de 4 meses para la MO hasta solamente 1 mes en el caso de la SC. Es más, la mayoría de los bancos relatan casos de trasplantes en situaciones urgentes, preparados en 48 horas.
- Coste/beneficio: todo lo anterior redundá en un mayor beneficio para igual inversión. Más aún cuando las donaciones de cordón una vez criopreservadas no se pierden, mientras que para mantener un registro de donantes vivos hay que invertir de forma continuada, aunque sea solamente para mantener el registro y cubrir la pérdida de donantes. Todo ello supone que la logística del trasplante de cordón sea más sencilla, y la programación del mismo más fácil.
- Riesgo para el donante reducido. Los conflictos éticos derivados del TSC son menores, así como la “presión” hacia el donante cuando este es elegido. Las desventajas mayores derivadas de la utilización de SC derivan de la dificultad del trasplante a adultos, de la falta de opción de re-trasplante o inmunoterapia post-trasplante y de la posibilidad de transmisión de enfermedades congénitas.

Resultados clínicos del trasplante de sangre de cordón

Las primeras publicaciones de series largas y comparadas de trasplante de cordón *versus* MO muestran los siguientes datos:

- En el contexto familiar, el TSC a partir de hermano totalmente idéntico tiene menos riesgo de desarrollar enfermedad injerto contra huésped (EICH) aguda y crónica que el procedente de MO.⁵

- En series comparadas de donantes no emparentados, el TSC mostró también una menor incidencia de EICH, mientras que no se observaba incremento de las recaídas, con lo que se puede inferir que esta disminución de la alorreactividad no se acompaña con una disminución del efecto de la inmunoterapia, o efecto injerto contra tumor.⁶
- Después de una curva de aprendizaje clínico que ha permitido definir las variables más importantes, como dosis celular a infundir, grado de histocompatibilidad y tratamientos de acondicionamiento recomendables, se empiezan a publicar series de adultos muy prometedoras. En esta mejora, los bancos de cordón y el aumento de unidades disponibles ha jugado un papel fundamental, ya que es posible encontrar "mejores" donantes para pacientes concretos. Como ejemplo, el grupo del Hospital de la Fe en Valencia, ha presentado una serie de 41 donantes adultos consecutivos, con un seguimiento medio de 2 años, y un 38% de supervivencia. En esta serie la mediana de injerto de neutrófilos se ha situado a día 22 con una incidencia de quimeras del donante del 100%.⁷

De las observaciones apuntadas se puede concluir que el TSC *per se* constituye un modelo de prevención de la EICH, sin afectar la capacidad del injerto contra leucemia. Además, si la dosis celular es suficiente (se apuntan dosis mínimas de 15 millones de células nucleadas por kg del receptor o 100 mil células CD34+/kg), las tasas de injerto son superiores al 90%.⁴

Hipótesis biológicas

Los datos clínicos obtenidos tras una década de TSC de donante no emparentado pueden fundamentar las siguientes hipótesis biológicas:

- Potencial hemopoyético de la SC: los ensayos de progenitores hemopoyéticos comparados entre SC y MO adulta muestran que las unidades formadoras de colonias, en los medios clonogénicos habituales, son mayores de tamaño, tienen mayor capacidad de reclonaje y además, han mostrado un potencial mayor de injerto *in vivo* (sistema murino NOD-SCID). Esto sustenta la evidencia de que con dosis menores de progenitores se consiguen tasas de injerto elevadas. Más aún, la SC ha mostrado una capacidad de expansión *in vivo* (tras la infusión) más elevada que la fuente adulta. Así, dosis comparables de CMH infundidas a ratones NOD-SCID producen más progenitores que los equivalentes procedentes de MO. En el modelo humano, se ha publicado recientemente,⁸ que tras 2 años del trasplante, el número de LTCIC por célula nucleada procedente de aspirados de MO, se regenera totalmente (al comparar con las propias del

paciente pre-trasplante), y que esto no ocurre si la fuente es MO adulta. Esto hace que el potencial de expansión *in vivo* sea del orden de 10 veces mayor cuando la fuente utilizada es la SC.

- Recuperación del sistema inmunitario tras TSC: La recuperación de la inmunidad B y NK es similar a las fuentes adultas. La recuperación del recuento de células T periféricas se inicia a partir del 6º mes. Finalmente, en el análisis a largo término de la recuperación linfoides (mediante TREC e inmunoscopia) se aprecia que la timopoyesis post-TSC es más efectiva que si la fuente es la MO cuando se estudian casos y controles agrupados por edad del paciente.⁹

En conjunto estos datos hacen presagiar una mejor situación a largo plazo tras TSC que si la fuente es CMH de adulto. Las razones son menor EICH, mejor reconstitución del pool de CMHs, y mayor repertorio inmune.

El trasplante de sangre de cordón: un nuevo modelo de trasplante de células madre hemopoyeticas

Los datos biológicos comentados permiten definir al trasplante de cordón como una modalidad única y diferenciada de los trasplantes de fuente adulta. Las características más destacadas son como se dijo anteriormente una reconstitución a largo plazo eficaz del *pool stem*, con mantenimiento del quimerismo y regeneración tímica, que permite la reconstitución del repertorio T. Además, las propiedades de la linfopoyesis neonatal hace que haya menos EICH (no hay células T memoria, y por el contrario hay células T naïve que se pueden educar para respuestas alorreactivas o tolerizantes). Además el efecto antitumor puede venir mediado por la inmunidad innata (células NK y NKT). La desventaja mayor de este modelo de hemopoyesis neonatal lo constituye la capacidad de reconstitución a corto término que se encuentra comprometida. La falta de memoria inmune durante los primeros 6 meses postrasplante y el retraso en el injerto neutrofílico y monocítico hace que el paciente sufra muchas infecciones peritransplante y la mortalidad relacionada con el procedimiento sea elevada.

Terapia celular en el transplante de sangre de cordón

Para corregir el problema de la recuperación a corto plazo en el TSC, en el banco de cordón de Barcelona se lleva desde hace varios años una línea de investigación en terapia celular basada en la expansión de células y progenitores hemopoyéticos *ex vivo*, que faciliten el injerto y mejoren la inmunidad. Estos cultivos pretenden generar células terapéuticas para su utilización clínica. Las diferentes células terapéuticas que se encuentran en la actualidad bajo estudio son las siguientes:

- Expansión CD34 mieloide multilinaje: Se pretende la generación de progenitores de granulocitos, monocitos y megacariocitos previo a la infusión de la unidad no manipulada para producir una generación inmediata de células mieloídes maduras. Además, un opción es la posibilidad de generar actividad veto a partir de las células CD34+ expandidas lo que facilitaría el injerto y disminuiría la EICH.
- Producción de células dendríticas (CD) de SC para vacunación *in vivo* o para generación de actividad citotóxica T específica *ex vivo*. La supervivencia de las células T naïve transferidas depende de la presencia de interleucina 7 y de la presentación de antígenos. La expansión homeostática de las células T en este contexto debe ser dirigida por las CD. Con este fundamento se puede buscar un efecto antiviral cuando la presencia del antígeno es precoz (vacunación), o introducir células T naïve activadas *ex vivo* y seleccionadas tras la presentación de antígenos virales por CD derivadas de monocitos.
- Aloreactividad NK y NK-T: La utilización de células NK en el modelo HLA-Cy Bw no idéntico provocan un aumento de la tasa de injerto y una disminución de la EICH probablemente por destrucción por efecto aloreactivo de las células T y las CD del huésped. En

este contexto, el TSC constituye un modelo donde la disparidad de los receptores KIR y sus ligandos pudiera implicarse en el efecto contra tumor observado.

Referencias

1. Ende M, Ende N. Hematopoietic transplantation by means of fetal (cord) blood. A new method. *Va Med Mon* (1918) 1972;99:276-280.
2. Broxmeyer HE, Douglas GW, Hangoc G, et al. Human umbilical cord blood as a potential source of transplantable hematopoietic stem/progenitor cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989;86:3828-3832.
3. Gluckman E, Broxmeyer HA, Auerbach AD, et al. Hematopoietic reconstitution in a patient with Fanconi's anemia by means of umbilical-cord blood from an HLA-identical sibling. *N Engl J Med* 1989;321:1174-1178.
4. Grewal SS, Barker JN, Davies SM, Wagner JE. Unrelated donor hematopoietic cell transplantation: marrow or umbilical cord blood? *Blood* 2003;101:4233-4244.
5. Rocha V, Wagner JE Jr, Sobocinski KA, et al. Graft-versus-host disease in children who have received a cord-blood or bone marrow transplant from an HLA-identical sibling. *Eurocord and International Bone Marrow Transplant Registry Working Committee on Alternative Donor and Stem Cell Sources*. *N Engl J Med*. 2000;342:1846-1854.
6. Rocha V, Cornish J, Sievers EL, et al. Comparison of outcomes of unrelated bone marrow and umbilical cord blood transplants in children with acute leukemia. *Blood* 2001;97:2962-2971.
7. Sanz MA, Sanz GF. Unrelated donor umbilical cord blood transplantation in adults. *Leukemia* 2002;16:1984-1991.
8. Frassoni F, Podesta M, Maccario R, et al. Cord blood transplantation provides better reconstitution of hematopoietic reservoir compared with bone marrow transplantation. *Blood* 2003;102:1138-1141.
9. Talvensaari K, Clave E, Douay C, et al. A broad T-cell repertoire diversity and an efficient thymic function indicate a favorable long-term immune reconstitution after cord blood stem cell transplantation. *Blood* 2002;99:1458-1464.

III. Trasplante de médula ósea: Una nueva visión

Guillermo J. Ruiz-Argüelles

En enero de 1999 iniciamos en el Centro de Hematología y Medicina Interna de Puebla un programa de trasplantes alogénicos de médula ósea, empleando acondicionamiento con esquemas no mieloablativos.¹ Las razones fundamentales para iniciar un programa de este tipo de trasplantes fueron dos principales:

- a) La morbilidad de los trasplantes alogénicos de médula ósea convencionales era muy alta en todo el mundo y aún más en nuestro país, ya que, por razones económicas, en diversos centros de atención médica nacionales no se contaba con todas las instalaciones y medios necesarios para llevar a cabo este tipo de trasplantes.
- b) Los costos de los trasplantes alogénicos de médula ósea convencionales, realizados tanto en el extranjero como en el país eran muy altos e inaccesibles

para la mayoría de los pacientes mexicanos quienes los requerían.

Ante este panorama, los pacientes mexicanos quienes necesitaban de un trasplante de médula ósea tenían pocas opciones: Se trasplantaban fuera del país si lograban reunir el costo de un trasplante convencional: 300 000.00 dólares en la Unión Americana,² se trasplantaban en el país con costos menores pero con riesgos de morbilidad muy altos, superiores al 50%² o, aún peor, optaban por continuar con tratamientos menos eficaces que el trasplante de médula ósea.

En los últimos seis años, varios investigadores en Houston,³ Jerusalén⁴ y Génova⁵ demostraron que para llevar a cabo los trasplantes alogénicos de médula ósea no era necesario hacer la destrucción total de la médula ósea del receptor, sino que la propia médula del donador

es la que a través del efecto de injerto contra huésped (EICH), crea su propio espacio en la cavidad medular del receptor debidamente inmunosuprimido. Este efecto de EICH es, a su vez, el responsable de la erradicación de algunas de las enfermedades malignas por las que se llevan a cabo los trasplantes alogénicos de médula ósea. Los esquemas de preparación del receptor para llevar a cabo estos trasplantes alogénicos no-mieloablativos (TANM) empleados en Houston, Jerusalén y Génova incluyen fármacos que no se consiguen en el país como melfalán endovenoso y globulina equina anti-timocito. Con el objeto de poder hacer estos trasplantes en México y empleando los medicamentos disponibles en el país, iniciamos en 1998 nuestro programa de trasplantes empleando sólo medicamentos disponibles en México y de ellos, los más baratos. Así, trabajando de manera conjunta con los médicos del departamento de Hematología del Hospital Universitario de Monterrey, diseñamos el «Método Mexicano»^{6,7} para llevar a cabo los TANM cuyas características sobresalientes son: 1) Empleamos sólo medicamentos accesibles y disponibles en el país; 2) Hacemos los trasplantes fuera del hospital siempre que es posible; 3) Hacemos el menor número posible de sesiones de aferesis en el donador; 4) Empleamos la menor cantidad posible de medicamentos profilácticos de infecciones y 5) Usamos infusions de linfocitos del donador sólo excepcionalmente.^{6,7}

Con este método, hemos llevado a cabo en Puebla y Monterrey, más de 130 TANM en pacientes con diversas enfermedades, tanto malignas (leucemia granulocítica crónica (LGC), leucemia linfocítica crónica, leucemia aguda mieloblástica (LAM), leucemia aguda linfoblástica (LAL), leucemia aguda híbrida, linfomas no-Hodgkin, enfermedad de Hodgkin, síndromes mielodisplásicos y tumores sólidos), como benignas (hipoplasia medular (HM), talasemias homocigotas, síndrome de Blackfan-Diamond, adrenoleucodistrofia e inmunodeficiencia combinada grave). Otras instituciones de salud del país como el Centro Médico La Raza, emplea ya nuestro método, que además ha sido escogido como el de elección para pacientes con leucemia granulocítica crónica por el Grupo LACOHG (*Latin-American Cooperative Onco Hematology Group*).

Para todo el grupo, aproximadamente el 50% de los pacientes se encuentran vivos a 5 años después del trasplante; en el 50% se ha presentado enfermedad de injerto contra huésped (EICH) aguda y en el 30% EICH crónica. La mortalidad en los primeros 100 días es del orden del 15% y más del 80% de los pacientes se han logrado trasplantar fuera del hospital. Los mejores resultados se han tenido en HM,¹⁹ en LGC,¹⁰ en LAM y en niños,¹⁰ en tanto que los resultados más malos los hemos observado en LAL.¹⁰ En el caso de las hemopatías malignas, es posible que sea el efecto de injerto contra tumor, parte de

la EICH, el responsable de estas diferencias, ya que ahora se sabe que la LGC es muy sensible al efecto de injerto contra tumor,¹¹ en tanto que la LAL no. Los pacientes con tumores sólidos que hemos transplantado han tenido respuestas transitorias y la mejor fue observada en un paciente con carcinoma de células renales, quien sobrevivió 330 días después del trasplante alogénico, y falleció por un infarto al miocardio.⁸ Casi la mitad de los pacientes pueden transplantarse sin recibir transfusiones de plaquetas no de eritrocitos²⁰ y las complicaciones por reactivación del virus citomegalovirus son excepcionales.¹⁷ La mediana del costo de cada trasplante, hasta el día +100 es de 18 000 dólares americanos,⁸ cifra que contrasta de manera notable con la informada en los Estados Unidos de Norteamérica, que es de 300 000 dólares americanos.⁹ La edad era hasta hace poco tiempo un factor limitante para hacer los trasplantes alogénicos: En pocos centros del mundo se aceptan a pacientes mayores de 40 años para trasplante, fundamentalmente por la morbimortalidad del procedimiento; nosotros hemos transplantado más de 40 pacientes mayores de 40 años y los resultados obtenidos en este grupo no son significativamente diferentes de aquellos obtenidos en individuos menores. Es también de interés que la supervivencia global de los pacientes mayores de 18 años no es significativamente diferente de aquellos menores de 18 años, y que tampoco se han observado diferencias entre los pacientes transplantados en la institución pública (Hospital Universitario de Monterrey) y la de la práctica privada (Clínica Ruiz de Puebla).

Hasta ahora, con este método hemos podido aprender algunas lecciones:

- 1) El TANM ha abierto una gran puerta para el tratamiento de enfermedades hematológicas en nuestro país y en otros países en desarrollo.¹² Ahora es posible transplantar a pacientes quienes antes, fundamentalmente por motivo económicos o limitaciones de edad, no podrían haberse sometido a estos tratamientos.^{1,2,6-8} Los estudios que habrán de definir si los TANM son ó no mejores que los trasplantes convencionales de médula ósea, pero en sitios en los que no es posible hacer los trasplantes de médula ósea convencionales sería hasta antiético no ofrecer a los pacientes un TANM.^{7,12}
- 2) El TANM no debe considerarse como una «forma fácil» de hacer trasplantes alogénicos de médula ósea.^{13,14} Aún cuando no se requieren de instalaciones físicas especiales en hospitales (cuartos aislados, flujo laminar, etc.), es preciso contar con personal entrenado en la prevención y en el tratamiento de las complicaciones de los trasplantes, medicamentos suficientes, apoyo óptimo de banco de sangre y de laboratorio, etc. Si bien la mortalidad en los primeros 100 días es baja y la mortalidad global relacionada al trasplante también es baja cuando se

- compara con los trasplantes convencionales de médula, la EICH sigue siendo un problema grave: En nuestra experiencia, la EICH ha sido la responsable del fallecimiento del 30% de los pacientes transplantados y como causa de muerte, la EICH es superada sólo por las recaídas de la neoplasia. Algunos autores han señalado que, cuando se comparan los TANM con los trasplantes convencionales, la prevalencia y gravedad de la EICH aguda es menor en los TANM, pero que estas diferencias no se observan en EICH crónica.¹⁵
- 3) Dado que el esquema de acondicionamiento para llevar los TANM causa menos mielo e inmunosupresión, es posible apoyar la hipoplasia medular iatrogénica fuera del hospital, reduciendo así costos de hospitalización, disminuyendo las infecciones hospitalarias y contribuyendo al bienestar físico y anímico de los pacientes.^{1,2,6-8} y, dado que la morbilidad dependiente del virus citomegálico (CMV) es muy baja en TANM, no hay necesidad de administrar en todos los casos ganciclovir ni inmunoglobulinas endovenosas de manera profiláctica.¹⁷
- 4) No todos los pacientes que requieren un trasplante alogénico de médula ósea tienen buenos resultados con los TANM. En el caso de las hemopatías malignas, el efecto de injerto contra tumor es muy útil en LGC, en leucemia linfocítica crónica, en linfomas de grado bajo, etc., pero en otras neoplasias como la LAL o los linfomas de grado alto, el efecto no es tan bueno. Es claro que pronto aprenderemos en cuáles padecimientos hematológicos malignos tendrán más utilidad los TANM.
- En resumen, la práctica de los TANM en nuestro país ha permitido ofrecer el recurso terapéutico del trasplante de médula ósea a pacientes quienes no podrían haberse transplantado usando los métodos convencionales. Los cambios que hemos hecho a estos procedimientos terapéuticos han puesto al alcance de los pacientes mexicanos y de otros países en desarrollo este recurso terapéutico, imprescindible en la práctica moderna de la medicina.¹² La idea ha sido desarrollar en México métodos adecuados y adaptados para los pacientes mexicanos y no reproducir en el país los métodos que han mostrado ser útiles en otras naciones.¹⁹
- Referencias**
1. 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.
 2. Ruiz-Argüelles GJ, Gómez-Almaguer D, López-Martínez B. Editorial: ¿Why are mini-transplants being conducted worldwide? *Rev Invest Clin Mex* 2001;53:110-111.
 3. 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 myeoblastic therapy. *Blood* 1997;89:4531-4536.
 4. 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.
 5. 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.
 6. Ruiz-Argüelles GJ. "The Mexican approach" to conduct non-myeloablative stem cell transplantation. *Eur J Haematol* 2001;67:335.
 7. Ruiz-Argüelles GJ. Allogeneic stem cell transplantation using non-myeloablative conditioning regimens: results of the Mexican approach. *Int J Hematol* 2002;76(Suppl 1):376-379.
 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. Thomas ED. Hematopoietic stem cell transplantation. *Sci Am* 1995;272:38-47.
 10. Ruiz-Argüelles GJ, Gómez-Almaguer D, López-Martínez B, Cantú-Rodríguez OG, Jaime-Pérez JC, González-Llano O. Results of an allogeneic non-myeloablative stem cell transplantation program in patients with chronic myelogenous leukemia. *Haematologica* 2002;87:894-896.
 11. Ruiz-Argüelles GJ. Foro Clínico: El efecto de injerto contra tumor en leucemia granulocítica crónica. *Rev Invest Clín Mex* 2002;54:154-160.
 12. Gómez Almaguer D. The simplification of the stem cell transplantation procedures in developing countries has resulted in cost lowering and availability to more patients. *Int J Hematol* 2002;76(Suppl 1):380-382.
 13. Giralt S. Complications of non-myeloablative stem cell transplantation. In Giralt S, Slavin S (editors): Non-myeloablative stem cell transplantation. Abingdon, UK: Darwin Scientific Publishing; 2000. p.139-148.
 14. Ruiz-Argüelles GJ. Simplification, not demystification nor trivialization of stem cell transplantation. *Haematologica* 2001;86:E07.
 15. Giralt S. Update on non-myeloablative stem cell transplantation for hematologic malignancies. *Int J Hematol* 2002;76(Suppl 1):368-375.
 16. 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.
 17. 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;7:95-99.
 18. Ruiz-Argüelles GJ, López-Martínez B, Santellán-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 in a single institution. *Leukemia Lymph* 2002;43:1509-1511.
 19. Gómez-Almaguer D, David Gómez-Almaguer D, Ruiz-Argüelles GJ, Tarín-Arzaga LC, González-Llano O, Jaime-Pérez JC, López-Martínez B, Cantú-Rodríguez OG, Herrera-Garza JL. Reduced-intensity stem cell transplantation in children and adolescents: The Mexican experience. *Biol Blood Marrow Transplant* 2003;9:157-161.
 20. Ruiz-Argüelles GJ, López-Martínez B, Gómez-Rangel D, Estrada E, Marín-López A, Bravo-Hernández G, Hernández JM. Decreased transfusion requirements in patients given stem cell allografts using a non-myeloablative conditioning regimen: A single institution experience. *Hematology* 2003;8:151-154.
 21. Ruiz-Argüelles GJ, López-Martínez B, López-Arizá B. Successful allogeneic stem cell transplantation with nonmyeloablative conditioning in patients with relapsed Hodgkin's disease following autologous stem cell transplantation. *Arch Med Res* 2003, en prensa.
 22. Ruiz-Argüelles GJ. Trasplante alogénico no mieloablativo (TANM): la experiencia de Puebla y Monterrey. *Gac Med Mex* 2003;139(Suppl 2):S151-S154.