

# Trasplante de médula ósea

Dra. Rocío Cárdenas Cardós\*

## Resumen

El trasplante de médula ósea es actualmente una alternativa de tratamiento en los procedimientos oncohematológicos y se acepta como una modalidad estándar para la curación y corrección de los distintos padecimientos neoplásicos y no neoplásicos; en muchos casos es la única alternativa de tratamiento como en el caso de las inmunodeficiencias congénitas, anemia aplásica, etc.

Existen varios tipos de trasplante de médula ósea: el autólogo, el alogénico (donador HLA compatible) y el trasplante de células tallo periféricas.

Debido a los resultados con este tipo de tratamiento, su empleo se ha generalizado en la mayoría de los hospitales que atienden enfermos con cáncer.

**Palabras clave:** Médula ósea, trasplante, anemia aplásica, cáncer.

## Introducción

El trasplante de médula ósea es un procedimiento terapéutico que en las últimas décadas ha tenido un crecimiento importante en pacientes con padecimientos hemato-oncológicos. Inicialmente este procedimiento se utilizaba en forma indiscriminada y por lo general en padecimientos avanzados o terminales. En los últimos años se han establecido indicaciones más precisas para realizar este procedimiento, así como el perfeccionamiento de la técnica y el mejor conocimiento y prevención de las complicaciones y efectos secundarios a mediano y largo plazo.

En los años 50 se iniciaron los trasplantes en pacientes con leucemia, y en el siguiente decenio se tuvo un mejor conocimiento en el sistema mayor de histocompatibilidad (HLA) lo que permitió identificar con mayor precisión los posibles donadores para la práctica de trasplantes. En 1968 se efectuó el primer trasplante de médula ósea con éxito en un niño con una inmunodeficiencia combinada severa, utilizando como donante a una hermana sana del paciente. A partir de entonces el trasplante de médula ósea se ha difundido particularmente en el campo de las enfermedades malignas.<sup>1,2</sup>

\*Jefe del Depto. de Oncología. Instituto Nacional de Pediatría.

## Abstract

*Currently the bone marrow transplant (BMT) represents an alternative in the treatment of hemathologic and malignant neoplasias, it's accepted like a standard regimen of treatment for cancer and other diseases (aplastic anemia, immunodeficiencies, etc.*

*There are differents style of BMT: autologous, allogeneic (HLA donor) and stem cell transplant.*

*Recently studies show the results with this treatment are encouraging, this is one of the reasons for many cancer centers develope this kind of program.*

**Key words:** Bone marrow, transplattation, aplastic anemia, cancer.

## Modalidades de trasplante

Existen tres modalidades de trasplante: el **singénico**, en este trasplante se aplica al enfermo médula ósea procedente de un hermano gemelo idéntico; en el trasplante **autólogo** la médula ósea que se utiliza procede del propio enfermo. En estos dos tipos de trasplante no existe disparidad genética ni antigénica entre la médula injertada y el receptor. El tercer tipo de trasplante es el **alogénico**, en el cual un donante genéticamente no idéntico al receptor proporciona el injerto medular.<sup>2,4,5</sup>

Como es lógico, el trasplante singénico es poco frecuente en la práctica clínica. El trasplante alogénico ha sido el más utilizado, sin embargo hay que considerar que para este tipo de trasplante en México no contamos con un programa de donadores lo que muchas veces limita este tipo de procedimiento. En los últimos años el trasplante autólogo ha adquirido gran importancia, esto en parte por las condiciones de que no se requiere de un donador y ha sido ampliamente utilizado en neoplasias sólidas con gran éxito.

## Histocompatibilidad

Las pruebas de histocompatibilidad consisten en comparar dos tipos distintos de antígenos HLA. Los denominados antígenos de clase I son los "loci" HLA-A, HLA-B y HLA-C que pueden detectarse en la superficie de la mayor parte de las células del organismo. Los

antígenos de clase II son el HLA-D y el HLA-DR, y aparecen en los linfocitos T activados, en los monocitos y en los linfocitos B. Los antígenos HLA se heredan como haplotipos. Cada individuo hereda un haplotipo de cada progenitor. Por lo tanto existirá una posibilidad entre cuatro de que dos hermanos tengan dos haplotipos idénticos (25%). En la práctica clínica, el porcentaje de pacientes susceptibles de recibir trasplante que poseen un hermano histocompatible es ligeramente superior, alrededor de un 30 a 35%, por la existencia de determinados haplotipos más comunes que otros.

Además de comprobar la histocompatibilidad, es necesario verificar la negatividad del cultivo mixto de linfocitos (CML), que consiste en comprobar la reactividad recíproca de los linfocitos del donante con los del receptor.<sup>3,5</sup>

Si no se dispone de un hermano HLA idéntico, puede recurrirse a situaciones especiales, como la consanguinidad entre los padres del enfermo y a la tipificación de otros miembros de la familia. En ocasiones se dispone de más de un donador familiar HLA idéntico al paciente, en este caso se da preferencia a los del mismo sexo que el receptor, y a los que presentan compatibilidad de grupos sanguíneos. Otra posible fuente de donadores histocompatibles la constituyen los voluntarios no familiares. La búsqueda de este tipo de donadores es por medio de bancos o registros de donadores de carácter nacional o internacional, actualmente en crecimiento. Además de los problemas legales, éticos y económicos que plantea la utilización de donadores histocompatibles no familiares, ofrece por el momento resultados inferiores a los obtenidos con donantes hermanos.<sup>3,5,6</sup>

### Técnica del trasplante

#### Trasplante alogénico

**Selección del donador:** Los factores que intervienen en la selección de un donador son los criterios de histocompatibilidad y otros factores relacionados:

##### *Histocompatibilidad*

Hermano HLA idéntico genotípicamente.

Donante HLA idéntico fenotípicamente: hermanos, otros familiares, voluntarios no familiares.

Donantes HLA no idénticos: familiares, voluntarios no familiares.

##### *Otros factores*

Compatibilidad a grupos sanguíneos ABO/Rh.

Edad del donante.

Existencia de gestaciones previas en donante femenino

Enfermedades transmisibles en el donante.

**Regímenes de acondicionamiento:** Antes del trasplante los pacientes son sometidos a un tratamiento intensivo con quimioterapia, radioterapia o ambas, que se denomina "regimen de acondicionamiento". Este regimen varía según el tipo de enfermedad del receptor. Su función es doble: provocar en él una inmunosupresión que facilite el injerto y el otro es destruir la enfermedad residual tumoral.

En pacientes pediátricos tiene especial interés la posibilidad de utilizar regímenes de acondicionamiento sin radioterapia para evitar los trastornos del crecimiento y los déficits neuroendocrinos especialmente en niños menores de 2 años.

Existen varios esquemas quimioterápicos para esta fase de acondicionamiento, de las más utilizadas están el uso de ciclofosfamida a dosis de 120 mg/kg en 2 días, dosis altas de citarabina 3 g/m<sup>2</sup> dos veces al día durante 5 días, etopósido 60 mg/kg dosis única y el melfalán 180 mg/m<sup>2</sup>.<sup>1,2,4</sup>

**Extracción de la médula:** Una vez completado el régimen de acondicionamiento elegido, se procede a la extracción de la médula del donante sano y a su aplicación al paciente. Esta fase puede iniciarse inmediatamente después de completada la inducción o después de 24 horas, especialmente cuando la quimioterapia ha sido utilizada en último lugar, con el objeto de permitir su eliminación del organismo antes del injerto.

La extracción del donante se efectúa bajo anestesia general y en ambiente estéril en quirófano. La médula se extrae de ambas crestas ilíacas posteriores mediante numerosas punciones con agujas de punción imedular. Para evitar la contaminación con sangre medular es aconsejable no extraer un volumen superior a 5 mL en cada aspiración. El volumen total de la médula extraída varía en función al peso del donador y del receptor, como promedio debe tratar de obtenerse 3 x 10 a las ocho células nucleadas/kg de peso del receptor, lo que en la práctica suele conseguirse extrayendo de 10 a 15 mL de médula ósea/kg de peso del receptor. La médula extraída se deposita directamente en bolsas de transfusión sanguínea y aplicarse al enfermo por vía IV inmediatamente después de la extracción.

Entre las posibles alternativas a los donantes tradicionales, una de las más recientes consiste en la utilización de células precursoras sanguíneas proceden-

tes del cordón umbilical y placenta de recién nacidos hermanos de los enfermos, habiéndose identificado previamente por amniocentesis durante el embarazo la identidad del antígeno HLA entre ambos.<sup>1,2,5,6</sup>

**Aislamiento del paciente:** La inmunosupresión provocada al paciente requiere de aislamiento hasta que se produzca el injerto medular. Las técnicas de aislamiento varían según la experiencia de cada centro y de los medios de que disponga. La instalación del paciente en habitaciones provistas de flujo laminar con partículas de lata energía puede disminuir el riesgo de infecciones, especialmente en presencia de enfermedad de injerto contra huésped severa, sin embargo no parece mejorar los resultados globales obtenidos con técnicas de aislamiento inverso en habitaciones convencionales.

El aislamiento se mantiene hasta que el paciente presenta un recuento de neutrófilos en sangre periférica  $> 500/\text{mm}^3$  durante 3 días consecutivos. El aislamiento se complementa con dieta estéril durante ese periodo, a la que pueden asociarse antibióticos no basorribles por vía oral. Durante el periodo de aplasia el paciente requerirá de una terapia transfusional juiciosa con plaquetas y glóbulos rojos, estos productos deben ser previamente radiados para evitar que la presencia de linfocitos contaminantes contribuya a desencadenar una enfermedad de injerto contra huésped, generalmente suele aplicarse la norma de mantener a los pacientes con un hematócrito superior a 30% y una cifra de plaquetas por arriba de  $20,000/\text{mm}^3$ .<sup>5,6</sup>

**Complicaciones postrasplante:** Entre las derivadas de las técnicas de acondicionamiento, además de la pancitopenia, pueden aparecer mucositis, gastroenteritis, urotoxicidad (cistitis hemorrágica), cardiotoxicidad y afectación hepática que puede variar desde una alteración transitoria de las cifras de transaminasas al grave cuadro de enfermedad venooclusiva. La neumonía intersticial es una complicación grave caracterizada por alteraciones clínicas, radiológicas e histológicas. Por lo que se refiere a las complicaciones infecciosas, hay que distinguir tres fases. La inmediata, hasta el día +30, con neutropenia severa, se caracteriza por infecciones bacterianas y fúngicas, la utilización de catéteres venosos centrales en estos pacientes incrementa el riesgo de infección por gérmenes grampositivos como el estafilococo.

La fase intermedia entre los 30 y 100 días después del trasplante coincide generalmente con una recuperación de la neutropenia, persistiendo aún una intensa inmunosupresión humoral y celular, en esta etapa son muy graves los cuadros de neumonía intersticial

de diversa etiología (*Pneumocystis carinii*, adenovirus, herpes simple, citomegalovirus, etc)

En la fase tardía, más de 100 días después del trasplante el riesgo de infección es menor, pudiendo aparecer infecciones bacterianas, especialmente gérmenes encapsulados (*estreptococo pneumoniae*, *haemophilus*).

Enfermedad de injerto contra huésped (EICH), si bien gracias a los regímenes actuales de acondicionamiento, el rechazo del injerto por parte del receptor es raro, la reacción de la médula ósea injertada contra el receptor, es mucho más frecuente, presentándose en el 30-50% de los pacientes de TMO alogénico. Su etiología no está totalmente aclarada y parece relacionarse con los linfocitos T con capacidad inmunogénica existentes en la médula del donador. Los factores desencadenantes de la enfermedad son los siguientes:

- 1) Presencia de células inmunocompetentes en el injerto.
- 2) El receptor desarrolla antígenos que no están en el donante.
- 3) El receptor padece de déficit inmunológico y por lo tanto es incapaz de desarrollar una respuesta inmune que conduciría a la destrucción de las células trasplantadas del donante.

Aunque en teoría la EICH sólo debería aparecer en caso de diferencia de histocompatibilidad entre receptor y donante, ocasionalmente puede presentarse en trasplantes singénicos y autólogos; las causas pueden radicar en una disregulación inmunológica que permita la aparición de células autorreactivas.

Existen dos formas de presentación de la EICH: la aguda y la crónica:

La forma aguda aparece generalmente entre la segunda y la décima semana postrasplante y afecta preferentemente a la piel, hígado e intestino, originando una mortalidad de alrededor del 20%.

La EICH crónica aparece después del tercer mes postrasplante y los principales órganos afectados son la piel y el hígado, pudiendo desarrollar lesiones en serosas, glándulas lagrimales, glándulas salivales, etc., la mayoría de los pacientes previamente presentan EICH aguda, pero un porcentaje 20 a 30% de los casos aparece de novo, la mortalidad oscila entre el 20 al 40%.

Como prevención de la EICH se han empleado drogas inmunosupresoras como el metotrexato, la metilprednisolona, ciclosporina A y globulina antitimocito.

Como posibles complicaciones tardías del TMO en pacientes pediátricos están la enfermedad pulmonar crónica, la infertilidad, trastornos del crecimiento y desarrollo, trastornos autoinmunes y segundas neoplasias.<sup>5-7</sup>

### Trasplante autólogo

Las dificultades para la obtención de donantes HLA idénticos han conducido en los últimos años a un gran auge en el TMO autólogo, muy especialmente en las neoplasias malignas sólidas de la infancia. En este caso es la propia médula del paciente la que se emplea en el trasplante. La base fisiopatológica de su utilización es la existencia de una relación dosis-respuesta para la quimioterapia y la radioterapia aplicada a las neoplasias malignas. Esto permitirá una intensificación del tratamiento, obtener respuestas terapéuticas aun en las neoplasias consideradas resistentes a los citostáticos utilizados en dosis convencionales.

En el TMO autólogo no se trata de sustituir una médula ósea enferma por otra normal, como en el caso de los trasplantes alogénicos en leucemias, sino conseguir un efecto de rescate después de la toxicidad medular provocada por la radio/quimioterapia aplicada en dosis no convencionales. La limitación mayor de este trasplante radica en que la médula ósea utilizada como "rescate" puede hallarse contaminada por células tumorales que vuelven a ser infundidas al paciente.<sup>30.1,4,5</sup>

### Técnica del trasplante

Como en el TMO alogénico se efectúa un protocolo de acondicionamiento destinado a la eliminación de la enfermedad residual, pero sin la finalidad inmunosupresora. Los regímenes empleados varían en base a la patología de base.

En el TMO autólogo, la extracción de la médula ósea procede a la aplicación del régimen de acondicionamiento. Dicha extracción se realiza en el quirófano bajo anestesia general, siguiendo los mismos lineamientos que para el TMO alogénico. Se calcula extraer 10 mL/kg de peso del paciente, lo que permite obtener una celularidad de  $2$  a  $4 \times 10^8$  a la  $10^8$ /kg de células nucleadas. La médula ósea que se obtiene se criopreserva durante largo tiempo. La dosis mínima recomendada de contenido celular para obtener el injerto es de  $0.5 \times 10^8$  células nucleadas/kg del paciente, pero es preciso disponer de una celularidad mayor para compensar la pérdida sufrida en las diversas manipulaciones. La conservación de la médula a temperaturas muy bajas ( $-197^\circ\text{C}$ ) permite

mantenerla durante periodos prolongados, incluso de varios años, con posibilidad de obtener injerto.<sup>1,5,7</sup>

**Purgado medular.** Ya hemos indicado que la principal dificultad de la técnica de TMO autólogo en enfermedades malignas es la contaminación tumoral de la médula extraída y posteriormente injertada. Este problema es especialmente relevante en oncología pediátrica, dado que los tumores sólidos más frecuentes especialmente los neuroblastomas, rhabdomyosarcomas y tumores óseos. Este inconveniente ha tratado de evitarse mediante procedimientos de eliminación "exvivo" de las células malignas contaminantes de la médula ósea. Los más utilizados son los inmunológicos (anticuerpos monoclonales) y los químicos con agentes quimioterápicos.

### Trasplante autólogo de células pluripotenciales de sangre periférica

La presencia de células progenitoras en sangre periférica ha permitido desarrollar en los últimos años una técnica de autotrasplante utilizando la recolección de estas células para obtener injerto. Entre otras ventajas permite eliminar el riesgo de contaminación tumoral. La técnica es laboriosa, especialmente en pacientes pediátricos pues exige un promedio de 6 aféresis para obtener la celularidad suficiente.

### Recuperación de la hemopoyesis en el TMO autólogo

Los parámetros utilizados para suprimir el aislamiento de estos pacientes son los mismos que en el TMO alogénico. La recuperación hematológica es más lenta, especialmente para la serie megacariocítica. Con el objeto de acortar el periodo de recuperación hematológica se utilizan factores estimulantes de colonias; unos son específicos de una serie medular (GM-CSF y G-CSF), y otros tienen una acción pluripotencial (interleukina 3 o multi-CSF)

### Indicaciones de trasplante de médula ósea

Inicialmente el TMO se aplicó a pacientes con leucemia aguda linfoblástica en actividad y resistentes al tratamiento con quimioterapia convencional con resultados muy pobres, la supervivencia a largo plazo no superaba el 10%, actualmente resulta difícil valorar los resultados del TMO alogénico en pacientes con LA en primera remisión de muy alto riesgo, no obstante la supervivencia a largo plazo parece alta oscilando entre el 57 y el 84%.<sup>1,5,6</sup>

Actualmente las indicaciones para pacientes pediátricos con leucemia aguda linfoblástica son pacientes con leucemia con inmunofenotipo B, portadores de cromosoma Philadelphia, pacientes con traslocación,<sup>4,11</sup> y pacientes con menos de un año de edad al momento del diagnóstico.<sup>6</sup>

Por lo que respecta a pacientes con leucemia aguda mieloblástica (LAM), la sobrevida a largo plazo con quimioterapia convencional no es tan alta como leucemia linfoblástica, ya que es de un 40 a un 50%, esto ha inducido a varios grupos a utilizar el TMO alogénico en pacientes con LAM en primera remisión, sin embargo, la sobrevida alcanzada aun con trasplante no es significativamente superior ya que alcanza porcentajes hasta del 49%.<sup>4,5,7</sup>

Otra de las indicaciones de TMO es la leucemia mieloide crónica en la cual es bien conocido que la quimioterapia sólo tiene un papel transitorio en el tratamiento. El mejor momento para realizar el trasplante en estos pacientes es en la fase crónica de la enfermedad, alcanzando sobrevida a largo plazo por arriba del 50%.<sup>1,5,7</sup>

Otras indicaciones de TMO es en pacientes con linfomas refractarios a terapias convencionales siendo un ejemplo el linfoma no Hodgkin de inmunofenotipo B y en la enfermedad de Hodgkin con recaídas.

Existen otros tumores sólidos susceptibles de ser tratados con TMO, siendo algunos ejemplos en neuroblastoma, sarcoma de Ewing, rhabdomyosarcoma, tumor de Wilms, tumores de células germinales y tumores cerebrales.

## Referencias

1. Beard ME. Bone marrow transplantation: Technique and current indications. *N Med J* 1980; 91: 103.
2. Champling RE, Gale RP. Role of marrow transplantation in the treatment of hematologic malignancies and solid tumors. Critical review of syngeneic autologous and allogeneic transplants. *Cancer Treat Rep* 1984; 68: 145-161.
3. Hows JM, Yin JL, Marhs J et al. Histocompatible unrelated volunteer donors compared with HLA nonidentical family donors in marrow transplantation for aplastic anemia and leukemia. *Blood* 1986; 68: 1322-1328.
4. Santo GW, Tutscka P, Brookmeyer R et al. Marrow transplantation for acute nonlymphocytic leukemia after treatment with busulfan and cyclophosphamide. *N Engl J Med* 1983; 309: 1347.
5. Thomas ED, Storb R, Cliff RA et al. Bone marrow transplantation. *N Engl Med* 1975; 292: 895-901.
6. Herzig RH, Barret AJ, Gluckman G et al. Bone marrow transplantation in high-risk acute lymphoblastic leukemia in first and second remission. *Lancet* 1987; 786-790.
7. Muñoz VA. Trasplante de médula ósea en: Oncología pediátrica: Sierrasesúmaga L, Calvo F, I Villa-Elizaga (EDS) McGraw-Hill España 1992: 232-248.