

EDITORIAL

De profetas, santos (Mateo y Marcos) y trasplantes de médula ósea en niños

Guillermo J. Ruiz-Argüelles¹, David
Gómez-Almaguer²

¹Centro de Hematología y Medicina Interna,
Clínica Ruiz de Puebla, Puebla, México;

²Hospital Universitario de Monterrey, Universi-
dad Autónoma de Nuevo León, Monterrey,
Nuevo León, México.

Hace ocho años, en 1999, en el Hospital Universitario de Monterrey y la Clínica Ruiz de Puebla, comenzamos a realizar trasplantes de médula ósea (TMO) empleando un método de acondicionamiento no ablativo novedoso, basado en otros que se habían empleado con anterioridad en Houston por Giralt y col.¹ y en Jerusalén por Slavin y col.² Históricamente, el desarrollo del TMO se había basado en el empleo de quimioterapia mieloablativa a dosis altas o de radioterapia con tres objetivos: a) erradicar la enfermedad subyacente; b) crear espacio en la médula ósea del receptor para células totipotenciales hematopoyéticas (CTH) entrantes y c) suprimir el sistema inmune del receptor para evitar el rechazo de las CTH de donador. Ahora sabemos que las dos primeras aseveraciones son erróneas.³ Para el control de algunas neoplasias, es importante lograr injertos duraderos de linfocitos, más que producir mieloablación grave. En la actualidad, es bien conocido que el efecto antitumoral de la enfermedad de injerto contra huésped (EICH) inducida por aloinjertos de CTH es el responsable del control de ciertas enfermedades malignas y que las CTH crean su propio espacio en la médula ósea del receptor medular a través de reacciones de EICH.³ Ahora estamos aprendiendo que ciertas enfermedades malignas son más susceptibles que otras para el efecto de injerto contra tumor, por ejemplo: la leucemia mieloide crónica es sustancialmente más sensible para este efecto que la leucemia linfoblástica aguda, siendo ésta probablemente una de las razones de las diferencias en los resultados obtenidos en individuos alotrasplantados por estas enfermedades.

Apoyados en estos conceptos, y en las publicaciones de Giralt y col.¹ y Slavin y col.² diseñamos un método de acondicionamiento no mieloablativo que ahora se conoce como el “método mexicano” y que supone el empleo de fármacos baratos y accesibles en el país, el uso de pocas sesiones de aféresis en el donador, la conducción extrahospitalaria de los trasplantes, el empleo de pocas transfusiones y la eliminación de antivirales

profilácticos y de inmunoglobulinas endovenosas.⁴ Con este método se han realizado en Puebla y Monterrey más de 350 trasplantes en adultos y niños con resultados muy similares a los obtenidos con los métodos habituales de acondicionamiento ablativo, pero con ventajas económicas y menor morbilidad. El “método mexicano” se ha comenzado a emplear en otras instituciones de salud del país y en varias ciudades Latinoamericanas, con resultados muy similares. El cuadro 1 resume algunas de las características sobresalientes del “método mexicano”.³

En el caso específico de los TMO en niños, es interesante señalar que hemos trasplantado a más de 60 niños y adolescentes con el “esquema mexicano” de acondicionamiento.^{5,6} En un principio, se consideró que los trasplantes no ablativos debieran hacerse en individuos añosos, en malas condiciones o con otros padecimientos concurrentes; sin embargo, los niños son quienes más pueden sufrir consecuencias a largo plazo de la toxicidad de los esquemas de acondicionamiento ablativo tradicionales. Apoyados en esta idea, fuimos los primeros en el mundo en hacer TMO no ablativo en niños, en quienes hemos encontrado una prevalencia muy baja de complicaciones a largo plazo y resultados muy satisfactorios, sobre todo en padecimientos hematológicos benignos. Otras instituciones pediátricas, inicialmente extranjeras,⁷ y más tarde mexicanas, han comenzado ya a hacer TMO no ablativo TANM empleando el “método mexicano”. Con este método hemos trasplantado

también, de manera exitosa, células de cordón umbilical.^{8,9} Es necesario señalar que los mejores resultados obtenidos en niños con el “método mexicano” de acondicionamiento no ablativo los hemos obtenido en pacientes con hipoplasia medular¹⁰ y leucemia granulocítica crónica,¹¹ en tanto que los resultados menos halagüeños los hemos observado en niños con leucemia aguda linfoblástica en segunda remisión,¹² con resultados intermedios en pacientes con leucemia aguda mielooblástica.¹³

A pesar de que los resultados del uso de este esquema de acondicionamiento para hacer TMO son halagüeños y de que su accesibilidad tanto práctica como económica, permite llevarlo a cabo en un mayor número de pacientes quienes viven en países en desarrollo, el “método mexicano” no se ha escapado del “efecto Mateo”, que se llama así por referencia al texto del Evangelio según San Mateo (XXV:29), en el que se habla de la distribución de los talentos por el amo. A la vista de la rentabilidad que le dieron los administradores del caudal recibido, dio más a los que habían recibido más y a otros, a los que dio menos, hasta eso les quitó y los expulsó fuera por no haber sabido hacerlo productivo. Y se justificó diciendo: *“al que más tiene, más se le dará; y al que menos tenga, aun lo poco que tiene se le quitará”*. Éste es el origen del concepto del “efecto Mateo”, descrito por Merton¹⁴ en un documento clásico publicado en la revista *Science*. Merton¹⁴ señala que en ciencia, el crédito de un descubrimiento o de un conocimien-

Cuadro 1. Comparación de algunas características de los trasplantes de médula ósea hechos con el “método mexicano” no ablativo o con el método tradicional mieloablativo

Acondicionamiento	“Método mexicano”	Convencional
Mortalidad a 100 días	16%	50%
Recuperación de hematopoyesis autóloga	Posible	Imposible
Necesidad de transfusiones	±	++++
Conducción extrahospitalaria	Posible	Imposible
Injerto contra huésped	+	++
Costo aproximado, dólares	18 000	300 000

Tomado de la referencia 3

to se concede habitualmente al investigador más famoso, en vez de ser para el verdaderamente merecedor del mismo.^{15,16} C.N.R Rao ha hecho notar que el “efecto Mateo” es frecuente entre investigadores de países desarrollados, pero que es más lesivo para los investigadores quienes trabajan en países en desarrollo, ya que las investigaciones se hacen con mayores obstáculos y algunas veces toman mucho tiempo, por lo que no obtener el crédito puede resultar frustrante y decepcionante.¹⁴⁻¹⁷ Este efecto se ha resumido como “los ricos se vuelven más ricos y los pobres se hacen más pobres”. El “efecto Mateo” se muestra en algunos ejemplos: acumulación de recompensas en personas distinguidas y negación de éstas a los emergentes; en la diferencia en la distribución y acceso a los recursos, donde personas y centros con más prestigio logran mejores dividendos y también se aprecia en las comunicaciones científicas, donde son más “visibles” las contribuciones de los que ya tienen una reputación alcanzada: los científicos tienden a prestar atención a los nombres ya conocidos.

El “método mexicano” para llevar a cabo los TMO no ablativos, que se ha usado en varios países y ha mostrado tener varias ventajas sobre otros métodos para hacer TMO TANM, ha sido ignorado deliberadamente por investigadores tanto nacionales¹⁸ como extranjeros, y ha sido también objeto de críticas descalificadoras¹⁹ por colegas nacionales. En este sentido, parece que el haber abaratado los costos del procedimiento y, en consecuencia, haberlo hecho más accesible a un ma-

yor número de personas, puede ser, por lo menos, una causa por la que el método ha sido criticado por quienes en alguna época hicieron cobros exagerados por llevar a cabo estos procedimientos terapéuticos.²⁰ Por otro lado, dado que en la actualidad no es necesario disponer de unidades físicas u hospitalarias especiales para llevar a cabo los TMO, quienes las construyeron, emplean y tienen la necesidad de amortizar, ven con recelo los métodos más modernos y simplificados para llevar a cabo los alotrasplantes hematopoyéticos. Creemos que hay otras razones y terminamos citando el Evangelio según San Marcos (VI: 1): *En aquel tiempo, Jesús fue a su tierra en compañía de sus discípulos. Cuando llegó el sábado se puso a enseñar en la sinagoga. La multitud, al oírle, quedaba maravillada, y decía: ¿De dónde te viene esto? y ¿qué sabiduría es ésta que le ha sido dada? ¿Y esos milagros hechos por sus manos? ¿No es éste el carpintero, el hijo de María y hermano de Santiago, José, Judas y Simón? ¿Y no están sus hermanas aquí entre nosotros? Y se escandalizaban a causa de ÉL. Jesús les dijo: Un profeta sólo en su tierra, entre sus parientes y en su casa carece de prestigio. Y no podía hacer allí ningún milagro, a excepción de unos pocos enfermos a quienes curó imponiéndoles las manos..... y se maravilló de su falta de fe y recorría los pueblos del contorno enseñando.*

Confiamos en que el paso del tiempo permita ubicar al “método mexicano” para hacer los TMO en su sitio preciso, con el objetivo único de ofrecer este recurso terapéutico a un mayor número de pacientes pediátricos y adultos.

Referencias

1. Giralt S, Estey E, Albitar M, van Besien K, Rondón G, Anderlini P, et al. Engraftment of allogeneic hematopoietic progenitor cells with purine analog- containing chemotherapy: Harnessing graft-versus-leukemia without myeloablative therapy. *Blood*. 1997; 89: 4531-6.
2. Slavin S, Nagler A, Naparstek E, Kapelushnik Y, Aker M, Cividelli G, 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: 756-63.
3. Ruiz-Argüelles GJ, Gómez-Almaguer D, Ruiz-Delgado GJ, Tarín-Arzaga LC. Ocho años de experiencia con el “método Mexicano” para hacer trasplantes de células hematopoyéticas alogénicas. *Gac Med Mex*. 2007 (En prensa).
4. 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 Transplant*. 2000; 25: 131-3.

5. Gómez-Almaguer D, Ruiz-Argüelles GJ, Tarin-Arzaga LC, González-Llano O, Jaime-Pérez JC, López-Martínez B, et al. Reduced-intensity stem cell transplantation in children and adolescents: The Mexican experience. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2003; 9: 157-61.
6. Ruiz-Argüelles GJ, Morales-Toquero A, Gómez-Rangel JD, López-Martínez B. Trasplante de células hematopoyéticas alogénicas en niños y adolescentes empleando esquema de acondicionamiento no mieloablativo. Experiencia en una sola institución. *Bol Med Hosp Infant Mex.* 2005; 62: 88-95.
7. Spitzer TR. The expanding applications of non-myeloablative stem cell transplantation. *Pediatr Transplant.* 2003; 7: 95-100.
8. Mancías-Guerra C, Ruiz-Delgado GJ, Manzano C, Díaz-Hernández MA, Tarin-Arzaga LC, González-Llano O, et al. Umbilical cord blood transplantation using non-myeloablative conditioning: The Mexican experience. *Hematology.* 2006; 11: 355-9.
9. Ruiz-Argüelles GJ, Reyes-Núñez V, Garcés-Eisele J, Warwick RM, McKenna L, Ruiz-Reyes G, et al. Acquired hemoglobin S trait in an adult patient with secondary acute myelogenous leukemia allografted with matched unrelated umbilical cord blood cells using a non-ablative conditioning regimen. *Haematology.* 2005; 8: 492-6.
10. Gómez-Almaguer D, Vela-Ojeda J, Jaime-Pérez JC, Gutiérrez-Aguirre CH, Cantú-Rodríguez OG, Sobrevilla-Calvo P, et al. Allografting in patients with severe aplastic anemia using peripheral blood stem cells and a fludarabine-based conditioning regimen: The Mexican Experience. *Am J Hematol.* 2006; 81: 157-61.
11. Ruiz-Argüelles GJ, Gómez-Almaguer D, Morales-Toquero A, Gutiérrez-Aguirre CH, Vela-Ojeda J, García-Ruiz-Esparza MA, et al. Latin American Cooperative Oncohematology Group. The early referral for reduced-intensity stem cell transplantation in patients with Ph1 (+) chronic myelogenous leukemia in chronic phase in the imatinib era: Results of the Latin American Cooperative Oncohematology Group (LACOHG) prospective, multicenter study. *Bone Marrow Transplant.* 2005; 36: 1043-7.
12. Gutiérrez-Aguirre CH, Gómez-Almaguer D, Cantú-Rodríguez OG, González-Llano O, Jaime-Pérez JC, Hereña-Pérez S, et al. Non-myeloablative stem cell transplantation in patients with relapsed acute lymphoblastic leukemia: Results of a multicenter study. *Bone Marrow Transplant.* 2007 (En prensa).
13. Ruiz-Argüelles GJ, Gómez-Almaguer D, Gómez-Rangel JD, Vela-Ojeda J, Cantú-Rodríguez OG, Jaime-Pérez JC, et al. Allogenic hematopoietic stem cell transplantation with non-myeloablative conditioning in patients with acute leukemia eligible for conventional allografting: A prospective study. *Leuk Lymphoma.* 2004; 45: 1191-5.
14. Merton RK. The Matthew effect in science. The reward and communication systems of science are considered. *Science.* 1968; 159: 56-63.
15. Gibbs WW. Lost science in the third world. *Sci Am.* 1995; 273: 76-83.
16. Ruiz-Argüelles GJ, Gómez-Almaguer D. El efecto Mateo en la medicina mexicana. *Bol Med Hosp Infant Mex.* 2003; 60: 452-3.
17. Ruiz-Argüelles GJ. Simplification, not demystification nor trivialization of stem cell transplantation. *Haematologica.* 2001; 86: E07.
18. Rivera-Luna R. Los problemas de la hemato-oncología pediátrica en México. *Bol Med Hosp Infant Mex.* 2003; 60: 125-31.
19. Borbolla JR, González-Avante M, Siller AJ. Demystification versus trivialization of stem cell transplantation. *Haematologica.* 2001; 86: E06.
20. Ruiz-Argüelles GJ, Gómez-Almaguer D. The Mexican approach to conduct non-ablative stem cell transplantation should not be overlooked. *Int J Hematol.* 2003; 77: 526-7.