

# Gaceta Médica de México

Volumen  
Volume **139**

Suplemento  
Supplement **2**

Marzo-Abril  
March-April **2003**

*Artículo:*

## Trasplante de células progenitoras hematopoyéticas

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**

## TRASPLANTE DE CÉLULAS PROGENITORAS HEMATOPOYÉTICAS

### I. Introducción

Jorge Vela-Ojeda\*

Los siguientes aspectos del trasplante de células progenitoras hematopoyéticas se revisarán en esta sección; 1. Enfermedad por citomegalovirus. 2. Trasplante alogénico no mieloablutivo. 3. Actualidades en el trasplante de células progenitoras hematopoyéticas, rompiendo dogmas y finalmente, 4. Complicaciones tardías en el trasplante de células hematopoyéticas.

#### *Enfermedad por citomegalovirus (CMV)*

Este es un virus miembro de la familia herpes virus que puede co-existir en simbiosis en las personas con función inmune adecuada, sin embargo, en los pacientes inmunodeprimidos, puede causar complicaciones en distintos órganos que ponen en peligro la vida del paciente.

Definiciones. *Latencia:* Es la presencia del virus no replicante en los tejidos o células. *Infección:* Presencia del virus replicante, generalmente encontrado en monocitos y neutrófilos. Infección no es sinónimo de enfermedad. *Enfermedad.* El virus ocasiona daño tisular. El virus debe ser aislado de ese tejido dañado y no de la sangre periférica.<sup>1</sup> El Dr. Enrique Gómez Morales nos hablará de los aspectos más relevantes de esta importante complicación y de su experiencia en el tratamiento de la misma.

#### *Trasplante alogénico no mieloablutivo*

El trasplante alogénico convencional (mieloablativo) es un tratamiento efectivo y potencialmente curativo en enfermedades hematológicas, sin embargo, se asocia a complicaciones graves y sólo se suele utilizar en pacientes jóvenes con un buen estado físico y que no tengan enfermedades agregadas.

Mathe observó en modelos animales, que además de la función de rescate ante un tratamiento con dosis altas de quimioterapia, las células hematopoyéticas también poseen un efecto antitumoral mediado a través de las células del donador.<sup>2</sup> En 1995 Yu y colaboradores<sup>3</sup>

demonstraron que en modelos caninos las dosis subletales de irradiación corporal total pueden producir una inmunosupresión suficiente para permitir el quimerismo de las células hematopoyéticas del donador y receptor y de esta forma inducir el efecto injerto contra tumor sin las complicaciones letales observadas en el trasplante mieloablutivo. El Dr. Guillermo Ruiz Argüelles con una experiencia acumulada de más de 100 pacientes, enfocará su plática en las indicaciones que hoy en día tiene el trasplante no mieloablutivo de células hematopoyéticas.

#### *Las células dendríticas y su efecto antitumoral*

Las células dendríticas (DC) son células profesionales presentadoras de antígenos. Existen estudios clínicos en donde se han usado en la producción de vacunas para el tratamiento de algunas enfermedades como el mieloma múltiple y cáncer de próstata, con resultados satisfactorios.<sup>4,5</sup> Existen dos tipos de DC: el tipo 1 (DC1) o mieloides y el tipo 2 (DC2) o linfoides. Las DC1 expresan CD11c+ y producen IL-12 y una respuesta inmune tipo Th1. Las DC2 son CD123+ y CD11c-, e inducen diferenciación de las células T hacia respuesta Th2. La Dra. Teresa Marín Palomares revisará este importante tema.

#### *Complicaciones tardías del trasplante de células hematopoyéticas*

Posterior a los 100 días del trasplante, pueden observarse algunas complicaciones que son, al igual que las complicaciones tempranas, muy importantes. La aparición de cataratas, retardo en el crecimiento y desarrollo y alteraciones en el aprendizaje en la población infantil, neumopatía restrictiva, disfunción gonadal y tiroidea y neoplasias secundarias son algunas de las más importantes y todas ellas más frecuentes con el uso de irradiación corporal total. El Dr. Manuel López Hernández nos hablará de su experiencia en el Centro Médico Nacional 20 de Noviembre.

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

## Referencias

1. Lungman P, Plotkin SA. Workshop of CMV disease: Definitions, clinical severity scores and new syndromes. Scand J Infect Dis 1995;suppl99:87-89.
2. Mathe G, Amiel JL, Schwarzenberg L, Cattan A, Schneider M. Adoptive immunotherapy of acute leukemias: experimental and clinical results. Cancer Res 1965;25:1525-1531.
3. Yu C, Storb R, Mathey B, et al. DLA-identical bone marrow grafts after low-dose total body irradiation: effects of high-dose corticosteroids and cyclosporine on engraftment. Blood 1995;86:4376-4381.
4. Liso A, Stockerl-Goldstein KE, Aufferman-Gretzinger S, et al. Idiotypic vaccination using dendritic cells after autologous peripheral blood progenitor cell transplantation for multiple myeloma. Biol Blood Marrow Transplant 2000; 6:621-627.
5. Small EJ, Fratesi P, Deese DM et al. Immunotherapy of hormone-refractory prostate cancer with antigen-loaded dendritic cells. J Clin Oncol 2000;18:3894-3903.

## II. Tratamiento de la infección por virus citomegálico

Enrique Gómez-Morales\*

La infección por virus citomegálico (VCM) ocurre en 20 a 30% de los enfermos que reciben un trasplante de células hematopoyéticas (TCH), representa uno de los principales retos para el clínico en trasplante, debido a lo heterogéneo de su espectro clínico y la alta prevalencia de portadores del virus en nuestra población que son donadores altruistas, condiciones favorables para tener una constante amenaza en cualquier etapa del trasplante. Los avances terapéuticos con medidas profilácticas y el tratamiento temprano (preemptive) si bien ha reducido el impacto de la infección temprana pos trasplante al 1%, ha favorecido el incremento de infección tardía y enfermedad.

### Epidemiología

En donadores de sangre altruistas que acuden al Banco de Sangre del Centro Médico Nacional, se documenta que 90 al 95% son positivos por serología para el VCM, por esta vía la enfermedad se produce entre el 0.4 a 12%. La situación del receptor de trasplante de 97 enfermos incluidos al programa, 95% son seropositivos, condiciones que definen una población de alto riesgo para enfermedad por VCM. Los factores de riesgo para enfermedad tardía por VCM son: seropositividad para el VCM, reactivación temprana pos trasplante del VCM, enfermedad injerto versus hospedero, linopenia y la ausencia de respuesta linfoproliferativa al VCM, al día 80 postrasplante. La presencia de antígeno pp65 o la reacción en cadena de polimerasa al ADN positiva predicen el desarrollo de la enfermedad, la vigilancia estrecha del virus por estos estudios está recomendada.

Impacto clínico: La reactivación del VCM tardío pos trasplante es predictivo de mayor mortalidad global, a pesar de controlar la enfermedad por VCM. Los efectos indirectos incluyen activación de la enfermedad injerto en contra del huésped, mayor riesgo de infección micótica y bacteriana invasiva.

### Diagnóstico de infección y seguimiento

Con el advenimiento de los avances tecnológicos se ha mejorado la sensibilidad y especificidad en el diagnóstico de infección por virus citomegálico (VCM). La detección del VCM en sangre es el mejor predictor de enfermedad. La elección de la mejor prueba debe basarse en las necesidades clínicas, los recursos de la institución y la población de pacientes. El cultivo shell vial, puede ser de utilidad incluso con infección pulmonar. El seguimiento de la infección se debe basar en estudio del ADN. La serología no es de utilidad. La persistencia de un estudio positivo después de dos semanas de tratamiento, define resistencia del virus.

### Tratamiento

1. Estrategias para el control de la enfermedad por VCM.  
Receptor seronegativo.
  - Inmunoprofilaxia
  - Selección de donador seronegativo si es posible
  - Productos sanguíneos negativos a VCM
  - Filtros de leucorreducción para los productos sanguíneos ( $< 1 \times 10^6/L$ )

\* FACP. Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS.

Prevención primaria.

Receptor seropositivo. Profilaxia

Aciclovir dosis altas 800 mg/día por un mes, incidencia de infección del 8% y mejora la supervivencia.

Ganciclovir o foscarnet durante 100 días a todos los enfermos en riesgo.

Conclusión: Reduce la excreción viral 3% vs 45% y la enfermedad 10% vs 29%, pero no reduce la mortalidad.

2. Tratamiento temprano. (preemptive)

Tratamiento con ganciclovir: Aquéllos con infección por VCM mejora la supervivencia, desventaja requiere vigilancia estrecha, riesgo de toxicidad y el costo.

Conclusión: El Ganciclovir como terapia preemptive o profilaxia ha sido aceptado.

Acercamiento "preemptive" es una forma de tratamiento temprano, sin embargo a largo plazo su apego con una vigilancia estrecha virológica, puede ser subóptima.

3. Tratamiento ideal.

La profilaxia debe aplicarse a enfermos con alto riesgo de enfermedad tardía por VCM. El fármaco debe tener biodisponibilidad por la vía oral, ser seguro y altamente efectivo evitando vigilar los eventos adversos al fármaco, así como la vigilancia virológica.

4. Estrategia óptima requiere más estudios clínicos.

Cuestiones no resueltas: ¿Qué agente antiviral?, ¿por cuánto tiempo debe aplicarse?, ¿cómo manejar el incremento de la carga viral durante el tratamiento? y ¿cuál es el espectro de la enfermedad tardía?.

5. Opciones terapéuticas actuales para el tratamiento del VCM

Ganciclovir IV. Estándar de oro, tratamiento por 10 semanas, mielotóxico

Foscarnet. Estudios clínicos, nefrotóxico, hipocalcemia e hipofosfatemia.

Se debe emplear en disfunción de la médula ósea o resistencia a ganciclovir, demostrado por estudios de ADN.

Cidofovir. Serie de casos, nefrotóxico

Gammaglobulina IV. Su papel no está definido, pero es una práctica común.

Ganciclovir oral. Baja biodisponibilidad se recomienda a 1 g 3 veces por día, para mantenimiento.

Valganciclovir. Mejor biodisponibilidad pero no está aprobado su uso en TCH

Valaciclovir. En investigación

Benzimidazole 1263W94. Fármaco en investigación

Inmunoterapia adoptiva pasiva. En investigación

Manipulación de la inmunidad usando ADn del VCM o vacunas de péptidos conjugados. En investigación.

## Referencias

1. Preiksaitis JK. The cytomegalovirus "Safe" Blood products: Is leukoreduction Equivalent to Antibody Screening. *Transf Med Rev* 2000; 14(2):112-136
2. Zaia JA. Prevention of cytomegalovirus Disease in Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Clin Inf Dis* 2002;35: 999-1004.
3. Zaia JA. Prevention and management of CMV-related problems after hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marr Transplant* 2002;29:633-638.
4. Burns LJ, Miller W, Kandaswamy C et al. Randomized clinical trial of ganciclovir vs acyclovir for prevention of cytomegalovirus antigenemia after allogeneic transplantation. *Bone Marr Transplan* 2002;30:945-951.



### **III. Trasplante alogénico no mieloablutivo (TANM): La experiencia de Puebla y Monterrey**

Guillermo J. Ruiz-Argüelles\*

En enero de 1999 iniciamos de manera coordinada entre el Hospital Universitario de Monterrey y el Centro de Hematología y Medicina Interna de Puebla un programa de trasplantes alogénicos de médula ósea (TMO), empleando esquemas de acondicionamiento no mieloablativos.<sup>1</sup> Las razones para haber iniciado un programa de este tipo de trasplantes fueron en su momento dos:

- a. La morbimortalidad de los TMO convencionales era muy alta en todo el mundo y aún más en nuestro país, ya que, por razones diversas, en varios 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 TMO 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 transplantaban fuera del país si lograban reunir el costo de un trasplante convencional: 300,000.00 dólares en la Unión Americana,<sup>2</sup> se transplantaban en el país con costos menores pero con riesgos de morbimortalidad muy altos, superiores al 50% (2) o, aún peor, optaban por continuar con tratamientos menos eficaces que el TMO.

A partir de 1997, varios investigadores en Houston,<sup>3</sup> Jerusalén<sup>4</sup> y Génova<sup>5</sup> demostraron que para llevar a cabo los TMO 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 además de ser caros, no se conseguían en el país como melfalan

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 1999 un programa de trasplantes empleando sólo medicamentos disponibles en México y de ellos, los más baratos. El «Método Mexicano» para llevar a cabo los TANM supone las siguientes modificaciones<sup>6-7</sup> en relación a otros esquemas de acondicionamiento no mieloablativo: 1) Empleamos sólo medicamentos accesibles y disponibles en el país; 2) Hacemos los trasplantes fuera del hospital siempre que es posible; 3) Se usan células hematopoyéticas periféricas, haciendo el menor número posible de sesiones de aféresis en el donador; 4) Empleamos la menor cantidad posible de medicamentos profilácticos de infecciones; 5) Usamos infusiones de linfocitos del donador sólo en casos extremos.<sup>6,7</sup> Con este método, hemos llevado a cabo 87 trasplantes en 79 pacientes con diversas enfermedades, tanto malignas como benignas. El cuadro I muestra los diagnósticos de los padecimientos por los que los pacientes han sido transplantados. La mediana de edad de los pacientes es de 31 años, con rangos de 1 mes a 62 años. Es interesante que 20 de los pacientes tenían más de 45 años de edad, grupo que no podría haberse sometido a un trasplante de médula ósea convencional. El tiempo de vigilancia post-trasplante del grupo oscila entre 30 y 1,200 días (mediana 176). El tiempo que los pacientes requirieron para alcanzar más de 500 neutrófilos osciló entre 0 y 56 días (mediana 13), en tanto que el tiempo para alcanzar más de 20,000 plaquetas tuvo una mediana de 12 días (rango 0 a 29). La mediana de supervivencia de los pacientes no ha sido alcanzada y la supervivencia a 1,200 días es de 56.7% (Figura 1). Se presentó EICH aguda en el 53% de los pacientes y crónica en el 33%. En 10 trasplantes (11.5%) hubo falla a la toma de injerto. La mortalidad en los primeros 100 días post-trasplante fue de 18%, siendo la mortalidad total por el trasplante de 24%. En 51 sujetos el procedimiento se pudo llevar a cabo de manera totalmente extrahospitalaria. La mediana del costo del procedimiento, hasta el día 100 post-trasplante es de 18,000 dólares americanos,<sup>8</sup> cifra que contrasta de manera notable con la informada en los Estados Unidos de Norteamérica, que

\* Centro de Hematología y Medicina Interna de Puebla y Laboratorios Clínicos de Puebla.

es de 300,000 dólares americanos.<sup>9</sup> En relación a los padecimientos malignos, los mejores resultados los hemos obtenido en leucemia granulocítica crónica<sup>7,10</sup> y los peores en leucemia aguda linfoblástica.<sup>7</sup> Es posible que sea el efecto de injerto contra tumor, parte del efecto EICH, el responsable de estas diferencias, ya que la leucemia granulocítica crónica es muy sensible al efecto de injerto contra tumor,<sup>11</sup> en tanto que la leucemia linfoblástica no lo es tanto. Los pacientes con tumores sólidos que hemos trasplantado 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.<sup>8</sup> Con el «Método Mexicano» para llevar a cabo los TANM (6-7) hemos trasplantado niños, adultos y personas más mayores. En el caso de los niños, hemos encontrado que los resultados fueron mejores en los transplantados por padecimientos benignos que en los transplantados por padecimientos malignos: La supervivencia a dos años de los niños con hemopatías benignas es de 83% y de 44% para aquéllos transplantados por padecimientos hematológicos malignos,  $p < .01$ .<sup>7</sup> La edad era hasta hace poco tiempo un factor limitante para hacer los TMO: En pocos centros del mundo se aceptan a pacientes mayores de 45 años para trasplante, fundamentalmente por la morbitmortalidad del procedimiento. Nosotros hemos transplantado a 20 pacientes mayores de 45 años de edad y los resultados obtenidos en este grupo no son significativamente diferentes de aquéllos obtenidos en menores de 45 años, ya que la supervivencia a 1,000 días de los mayores y menores a esta edad es de 55 y 58% respectivamente. Es también de interés que la supervivencia global de los pacientes mayores de 18 años no es significativamente diferente de la de aquellos menores de 18 años (56 y 57% a 1,000 días), 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). Con esta experiencia, hemos podido aprender las siguientes lecciones al usar este método simplificado para hacer los trasplantes no mieloablativos de médula ósea:

1. El TANM ha abierto una gran puerta para el tratamiento de enfermedades hematológicas en nuestro país y en otros países en desarrollo.<sup>12</sup> Ahora es posible transplantar a pacientes quienes antes, por motivos económicos o limitaciones de edad, no podrían haberse sometido a estos tratamientos.<sup>1-2,6-8</sup> Los estudios que habrán de definir si los TANM son ó no mejores que los TMO convencionales los obtendremos de países desarrollados. En sitios en los que no es posible hacer los TMO convencionales sería hasta antiético no ofrecer a los pacientes un TANM.<sup>7,12</sup>

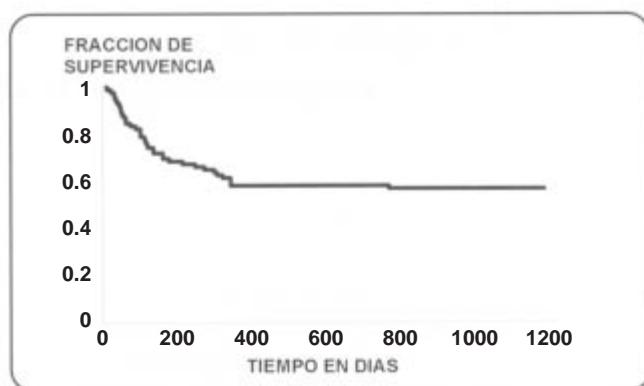


Figura 1. Supervivencia global de los 79 pacientes sometidos a trasplantes alogénicos con esquema de acondicionamiento no mieloablativo en Monterrey y Puebla.

Cuadro I. Padecimientos de los 79 pacientes en quienes se han llevado a cabo los trasplantes alogénicos empleando el "Método Mexicano"

Enfermedades Malignas	Pacientes
Leucemia Granulocítica Crónica	21
Leucemia linfoblástica aguda	16
Leucemia mieloblástica aguda	15
Linfoma No-Hodgkin	4
Enfermedad de Hodgkin	4
Mielodisplasia	4
Leucemia linfocítica crónica	1
Mieloma múltiple	1
Carcinoma renal	1
Carcinoma broncogénico	1
Total	68

Enfermedades no malignas	
Anemia aplásica	5
Talasemia mayor	2
Adrenoleucodistrofia	1
Síndrome de Blackfan-Diamond	1
Inmunodeficiencia combinada grave	1
Síndrome de Fanconi	1
Total	11

2. El TANM no debe considerarse como una «forma fácil» de hacer trasplantes alogénicos de médula ósea.<sup>13,14</sup> Aun 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 (18% en nuestra experiencia) y la

mortalidad global relacionada al trasplante también es baja (24%) cuando se compara con los TMO convencionales, la EICH sigue siendo un problema grave: En nuestra experiencia, la EICH ha sido la responsable del fallecimiento del 34% de los pacientes transplantados y como causa de muerte, la EICH es superada sólo por las recaídas de la neoplasia, responsables del 44% de las muertes en nuestro grupo de pacientes. Algunos autores han señalado que, cuando se comparan los TANM con los TMO convencionales, la prevalencia y gravedad de la EICH aguda es menor en los TANM, pero que estas diferencias no se observan en EICH crónica.<sup>15</sup>

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.<sup>1-2,6-8</sup> Por la misma razón, casi una tercera parte de los TANM se pueden hacer sin transfundir a los receptores productos sanguíneos (plaquetas ni glóbulos rojos),<sup>16</sup> y dado que la morbitmortalidad 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.<sup>17</sup>
4. No todos los pacientes quienes requieren de un TMO tienen buenos resultados con los TANM. En el caso de las hemopatías malignas, el efecto de injerto contra tumor es muy útil en leucemia granulocítica crónica, en leucemia linfocítica crónica, en linfomas de grado bajo, etc., pero en otras neoplasias como la leucemia aguda linfoblástica o los linfomas de grado alto, el efecto no es tan bueno. Los argumentos necesarios para definir si es necesario o no llevar a cabo infusión de linfocitos del donador con el objeto de potenciar el efecto de injerto contra tumor dependen del grado de quimerismo hematológico obtenido en el receptor con el trasplante,<sup>18,19</sup> pero en nuestra experiencia, estas acciones agravan el efecto de injerto contra huésped, por lo que tratamos de llevarlas a cabo en el menor número posible de pacientes.<sup>7</sup> Es claro que pronto aprenderemos en cuáles padecimientos hematológicos malignos tendrán más utilidad los TANM.<sup>20,21</sup>

En resumen, la práctica de los TANM en nuestro país empleando los cambios que hemos introducido ha permitido ofrecer el recurso terapéutico del TMO a pacientes quienes no podrían haberse trasplantado usando los métodos convencionales. Las modificaciones 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.<sup>12</sup> 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; diría el Dr. Ignacio Chávez: «..... en México, hay que poner un acento original en el concierto de las ideas.....».<sup>21</sup>

## 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 regime 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: Por qué se están haciendo los minitransplantes de médula ósea? Rev Invest Clín Méx 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 myeloablative 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, Llerma 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 regime 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. En Giralt S, Slavin S (editores): Non-myeloablative stem cell transplantation. Darwin Scientific Publishing. Abingdom, UK. 2000. pp.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, 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, en prensa.
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, 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 Lymph 2001;42:145-150.
19. **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.
20. **Ruiz-Argüelles GJ, Gómez-Almaguer D.** El efecto de injerto contra tumor en el tratamiento del cáncer: Rompiendo dogmas. Hemos (Venezuela) 2002. En prensa.
21. **Ruiz-Argüelles GJ.** Un acento original en el concierto de las ideas.... Rev Invest Clin Méx 2000;22:1-222.
22. **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 Transpl 2003, en prensa.

## IV. Actualidades en el Trasplante de Células Progenitoras: Rompiendo dogmas

Guillermo J. Ruiz-Argüelles\*

Varios dogmas dominan y hasta obstaculizan la práctica médica; romperlos, cuando es prudente, siempre es complicado y genera incertidumbre. En hematología, un dogma de mucho tiempo apoya la idea de que los trasplantes de células totipotenciales hematopoyéticas (CTH) en animales o humanos requieren de maniobras terapéuticas que abren espacio en la médula ósea para permitir el alojamiento en la médula del receptor de las CTH del donador. Aun cuando este dogma persiste en la actualidad, existe ya bastante información que indica que la competencia entre las CTH del donador y las CTH de receptor, más que el espacio físico en la cavidad medular, es la determinante más importante del injerto de las células hematopoyéticas. Otro dogma en hematología se refiere al poder curativo de los trasplantes alogénicos de las CTH. Durante muchos años se pensó que la quimio y/o radioterapia a dosis altas que se emplea en el acondicionamiento pre-trasplante, era la responsable del efecto curativo de los trasplantes alogénicos. En 1978, Odom y colaboradores describieron dos pacientes con leucemia aguda linfoblástica quienes lograron la remisión de la enfermedad cuando se estableció en ellos una enfermedad de injerto contra huésped (EICH). Se comen-

zó a hablar desde entonces de la enfermedad de injerto contra leucemia o del efecto de injerto contra leucemia. Un año después, los investigadores del grupo del Dr. E. Donnall Thomas en Seattle, E.U.A., publicaron un trabajo sobre el efecto anti-leucémico de la EICH. Este trabajo, que se considera como una de las piedras angulares de la práctica de la hematología moderna dio lugar a la publicación de diversos trabajos que han demostrado que los pacientes con leucemia quienes son alotrasplantados y que desarrollan EICH tienen supervivencias libres de enfermedad mayores que aquellos sujetos, también alotrasplantados, quienes no desarrollan EICH. La ruptura de estos dos dogmas ha dado como resultado el diseño y empleo, cada vez más frecuente, de los trasplantes alogénicos de CTH empleando esquemas de acondicionamiento no mieloablativos, los llamados trasplantes alogénicos no mieloablativos (TANM), que algunas personas denominan también "minitrasplantes". En este tipo de procedimientos, la idea es trasplantar al receptor células hematopoyéticas e inmunológicas funcionales para que ellas mismas abran espacio en la cavidad medular de los receptores, logren injertarse y causen reacciones de injerto contra huésped, que incluyen

\* Centro de Hematología y Medicina Interna de Puebla y Laboratorios Clínicos de Puebla

**Cuadro I. Clasificación de algunas neoplasias hematológicas de acuerdo a su grado de sensibilidad al efecto de injerto contra tumor.**  
Adaptada de la referencia 14

Sensibles:

Leucemia granulocítica crónica  
Linfomas de grado bajo  
Linfoma de células del manto  
Leucemia linfocítica crónica

Intermedias:

Leucemia aguda mieloblástica  
Linfomas de grado intermedio  
Mieloma múltiple  
Enfermedad de Hodgkin

Insensibles:

Leucemia aguda linfoblástica  
Linfoma de grado alto

**Cuadro II. Tumores sólidos en los que se han hecho trasplantes de células hematopoyéticas alogénicas para inducir efecto de injerto contra tumor.**

Cáncer de mama metastásico  
Cáncer de ovario  
Cáncer de testículo  
Cáncer de colon metastásico  
Cáncer de pulmón metastásico  
Cáncer de próstata metastásico

las reacciones de injerto contra leucemia o injerto contra tumor. Estas reacciones de injerto contra tumor se han demostrado con mucha claridad en pacientes con leucemia granulocítica crónica, pero también se han demostrado en otras neoplasias malignas. En leucemia granulocítica crónica es posible incluso inducir una nueva remisión en un paciente alotrasplantado, con la sola infusión de linfocitos T del donador, lo que es una evidencia clara del efecto inmunológico de las células T inmunocompetentes del donador sobre las células tumorales leucémicas del receptor. En el área de la hematología, ha sido posible hacer una clasificación de las neoplasias malignas que son susceptibles de ser controladas y hasta eliminadas del receptor merced a mecanismos del efecto de injerto contra tumor (EICT), y del grado de susceptibilidad de las mismas. Por otro lado, desde un punto de vista teórico, todos los carcinomas que se originan en los tejidos epiteliales que participan en una EICH debieran ser susceptibles, en mayor o menor grado, el EICT. Así, los tumores de queratinocitos, fibroblastos, glándulas exocrinas, árbol hepatobiliar, tracto digestivo y respiratorio, etc., deben ser susceptibles al

EICT. Se han hecho trasplantes alogénicos para explotar el EICT usando esquemas de acondicionamiento no mieloablutivo en varios pacientes con tumores sólidos. La experiencia más grande se tiene en carcinoma renal metastásico, aun cuando también se han trasplantado pacientes con melanoma metastásico, cáncer de mama metastásico y carcinoma broncogénico metastásico. Hasta ahora, los mejores resultados de la manipulación del EICT en tumores sólidos se han obtenido en carcinoma renal metastásico y en cáncer de mama metastásico, tumores en los que la sensibilidad al EICT ha logrado ubicarse como intermedia. En resumen, existen en la literatura cada vez más datos que indican que la manipulación del EICT, uno de los componentes del EICH que se producen al trasplantar CTH alogénicas en un receptor, es una opción terapéutica más para los pacientes con diversos tumores. La indicación precisa de esta intervención terapéutica y su ubicación en el armamentario terapéutico de los hematólogos y de los oncólogos habrá de definirse en un futuro seguramente cercano. Romper dogmas, cuando esto es posible y prudente, permite mejorar nuestros conocimientos y beneficiar a un mayor número de pacientes, objetivo último del quehacer médico.

## Referencias

1. Alarcón-Segovia D, Ruiz-Argüelles A, Llorente L. Broken dogma: Penetration of autoantibodies into living cells. Immunol Today 1996;17:163-164.
2. Quesenberry PJ, Stewart FM, Becker P, Emmons R, Hsieh C, Werme K, Habibian H, Reilly J, McAuliffe C, Dooner M, Carlson J, Miller C, Lambert JF, Colvin GA, Pang L, Benoit BO, Zhong S, Wang H, Damon J. Stem cell transplantation without myeloablation in immunocompetent recipients. En Giralt S, Slavin S (editores): Non myeloablative stem cell transplantation. Darwin Scientific Publishing. Abingdon, Oxfordshire, UK. 2000. pp 11-16.
3. Odom LF, August CS, Githens JH, Humbert JR, Morse H, Peakman D, Sharma B, Rusnak SL, Johnson FB. Remission of relapsed leukaemia during a graft-versus-host reaction. A "graft-versus-leukaemia reaction" in man? Lancet 1978;2(8089):537-40.
4. Weiden PL, Sullivan KM, Fluorroy N, Storb R, Thomas ED. Antileukemic effect of chronic graft versus host disease. Contribution to improved survival after allogeneic marrow transplantation. N Engl J Med 1981;304:1529-1533.
5. Hematology: Landmarkpapers of the twentieth century. Lichtman MA, Spivak JL, Boxer LA, Shattil SJ, Henderson ES (editores). Academic Press. San Diego, U.S.A. 2000. pp. 741-747.
6. 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.
7. Khouri IF, Keating M, Korbling M, Przepiorka D, Anderlini P, O'Brien S et al. Transplant-lite: induction of graft-versus-malignancy using fludarabine-based nonablative chemotherapy

- and allogeneic blood progenitor-cell transplantation as treatment for lymphoid malignancies. *J Clin Oncol* 1998;16:2817-2824.
8. **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, Podestá 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.
  9. **Champlin R.** Nonmyeloablative chemotherapy with allogeneic hematopoietic transplantation as adoptive immunotherapy for malignancies. En Schechter GP, Hoffman R, Schrier SL.: *Hematology* 1999. The American Society of Hematology Education Program Book. Washington, U.S.A. 1999. pp.413-416.
  10. **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.
  11. **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.
  12. **Ruiz-Argüelles GJ.** El efecto de injerto contra tumor en leucemia granulocítica crónica. *Rev Invest Clín Mex* 2002;54:154-160.
  13. **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.
  14. **Feinstein L, Sandmaier B, Maloney D, McSweeney PA, Maris M, Flowers C, Radich J, Little MT, Nash RA, Cauncey T, Wolfrey A, Georges G, Kiem HP, Zaucha JM, Blume KG, Shizuru J, Niederweiser D, Storb R.** Non-myeloablative hematopoietic stem cell transplantation. Replacing high-dose cytotoxic therapy by the graft-versus-tumor effect. *Ann N Y Acad Sci* 2001;938:328-337.
  15. **Storb R, Champlin R, Riddell SR, Murata M, Bryant S, Warren EH.** Non-myeloablative transplants for malignant disease. En Schechter GP, Brody VC, Williams ME.: *Hematology* 2001. The American Society of Hematology Education Program Book. Washington, U.S.A. 2002. pp. 375-391.
  16. **Childs R, Barrett.** Graft-versus-tumor effects following non-myeloablative stem cell transplantation. En Giralt S, Slavin S (editores): *Non myeloablative stem cell transplantation*. Darwin Scientific Publishing. Abingdon, Oxfordshire, UK. 2000. pp 113-126.
  17. **Childs R, Clave E, Tisdale J, Plante M, Hensel N, Barret AJ.** Succesful treatment of metastatic renal cell carcinoma with a non-myeloablative allogeneic peripheral blood progenitor cell transplant: Evidence for a graft-versus.tumor effect. *J Clin Oncol* 1999;17:2044-2051.
  18. **Ruiz-Argüelles GJ, Gómez-Almaguer D, López-Martínez B.** Editorial: ¿Por qué se están haciendo los minitransplantes de médula ósea?. *Rev Invest Clín Méx* 2001;53:110-111.
  19. **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.

## V. Trasplante de células progenitoras. Complicaciones a largo plazo

Manuel López-Hernández\*

El primer trasplante exitoso de células hematopoyéticas progenitoras (TCHP) sucedió en 1968, en un niño con inmunodeficiencia congénita. Desde entonces, miles de pacientes, con padecimientos malignos o no, han sido manejados con este procedimiento terapéutico. Actualmente el estimado anual de trasplantes de células hematopoyéticas es de 50'000, en todo el mundo; la cantidad se incrementa 10 a 15% por año.<sup>1</sup> La enorme expansión en su uso indica los beneficios proporcionados a la población, que dependen del mejor conocimiento de sus indicaciones, selección de pacientes, técnicas de recolección de células y mejoría de los cuidados de apoyo para disminuir la morbilidad relacionada. Paralelamente, se ha desarrollado una industria

farmacéutica y de equipo médico afín que hacen posible la aplicación clínica de los avances científicos en el área. Por supuesto, los costos monetarios del TCHP son cada vez mayores.

Las complicaciones tempranas del TCHP son muy frecuentes, usualmente graves y de solución a corto plazo. Las sucedidas tardíamente –convencionalmente definidas después del día 100 postrasplante–, pueden tener frecuencia comparable pero precisan manejo médico a largo plazo con resultados muchas veces frustrantes y de impacto duradero o permanente en la calidad de vida del enfermo y su entorno. En una revisión somera las complicaciones tardías incluyen: enfermedad injerto contra huésped crónica (EICHc), infecciones bacterianas,

\* Servicio de Hematología CMN "20 de Noviembre". ISSSTE

infecciones micóticas, infecciones virales, toxicidad tardía a drogas usadas en el condicionamiento, anomalías del crecimiento y desarrollo, esterilidad y nuevas neoplasias. Las complicaciones tardías afectan a prácticamente cualquier órgano de la economía e incluyen alteraciones psicosociales. Las causas de tales afectaciones incluyen a la inmunodeficiencia adquirida, la EICHc, infecciones, secuelas tardías de quimioterapia o radioterapia usadas en el condicionamiento, tratamiento con inmunosupresores y al impacto psicológico y socioeconómico que el procedimiento ocasiona.

Un hecho clave en la evolución del paciente trasplantado es la reconstitución de su sistema inmune. Después de un trasplante alogénico, el sistema inmune del donador reemplaza al del receptor. En el trasplante autólogo, el sistema inmune sólo se reconstituye. La recuperación de neutrófilos, monocitos y linfocitos se observa antes de los 100 días postrasplante. La aparición de estas células, con sus diferentes subtipos y funciones dependen del tiempo en que, naturalmente, alcanzan su maduración funcional y de la cantidad de inmunosupresores que se usen para la profilaxis o tratamiento de la enfermedad injerto contra huésped aguda (EICHa). Aunque antes de tres meses la cantidad de linfocitos B en la sangre es cercana a la normalidad, las cifras de inmunoglobulinas son escasas, dada la inmadurez funcional de los linfocitos. Las cifras de IgG e IgA se elevan antes de 100 días, pero la de IgA incrementan con lentitud hasta ser normales cerca de los cinco años; esta recuperación es más lenta si hay EICHc. El mayor retraso, sin embargo, se encuentra en la cantidad y función de los linfocitos T. Los CD3+ existen en número significativo, a las 12 semanas; luego son los CD8+ quienes se recuperan, pero los CD4+, y la relación CD4+/CD8+ permanece invertida hasta cinco años después del trasplante. Los CD4+ tienden a ser más numerosos en el caso de EICHc. La recuperación de los CD4+ es más rápida e intensa en menores de 20 años, comparados con pacientes mayores.<sup>2</sup> Esto es, la edad y la existencia de EICHc son determinantes en la reconstitución.

En el presente documento se enfatizarán las complicaciones tardías más frecuentes y, generalmente, de mayor trascendencia. Existen magníficas descripciones en fuentes bibliográficas necesariamente más extensas.

**EICHc.** La complicación tardía más frecuente y temida es la EICHc. Diferentes grupos la informan en 30 a 60% de los casos. Aunque en esta variedad existen fenómenos de autoinmunidad insuficientemente explicados, en las formas de EICH aguda y crónica hay tres condiciones básicas que explican su desencadenamiento: a) en el tejido injertado, médula ósea o células hematopoyéticas progenitoras periféricas, existen células inmunocompetentes (linfocitos T); b) el receptor es incapaz de organizar una respuesta inmune que rechace al tejido invasor (debido a la quimioterapia o radioterapia usada en el condicionamiento);

y c) en el receptor existen antígenos celulares capaces de estimular a las células inmunocompetentes del donador (diferencias variables en la histocompatibilidad). La EICHc, con diversas particularidades, se considera hasta antes de los 100 días postrasplante y la EICHc crónica después; esta separación es sumamente arbitraria pero corrientemente empleada. Son factores de riesgo, para la EICHc: existencia de EICHa; edad avanzada en donador ó receptor; donadora multípara para un varón; citomegalovirus (CMV) en el donador; alguna incompatibilidad en el HLA; células progenitoras hematopoyéticas obtenidas de sangre periférica. Las repercusiones de la EICHc son múltiples y en varios órganos (Cuadro I).

Dependiendo de la extensión e intensidad de las alteraciones se ha diseñado un sistema de clasificación (del I al IV), con el propósito de definir el tipo e intensidad de las acciones terapéuticas. Esta clasificación está cada vez más cuestionada y hay propuestas orientadas a dar más peso a factores como la rapidez de la evolución y la extensión de las lesiones cutáneas.<sup>3</sup> Otros factores que anticipan la gravedad son: EICHc progresiva, de mal pronóstico, que continúa sin interrupción a una EICHa; es de mejor pronóstico la que se establece sin ser precedida por EICHa; y la forma de pronóstico intermedio es la precedida por EICHa, con un período de remisión antes de presentarse la forma crónica.<sup>4</sup>

No existe un tratamiento uniformemente aceptado. Además de la terapia de apoyo, la estrategia se orienta a la inmunosupresión; esto explica el uso de corticoides, ciclosporina, azatioprina, talidomida, globulina antitimocito/antilinfocito (GAT/GAL), micofenolato, tacrolimus, anticuerpos monoclonales y otros. También se explora el uso de inmunosupresión por medio de radiaciones ultravioleta.

Los corticoides, de empleo muy difundido, se han analizado críticamente en cuanto a su real valor en la profilaxis y tratamiento de la EICH;<sup>4</sup> los resultados indican la necesidad de restringir su empleo crónico en vista de sus conocidos efectos colaterales, y preferir la pronta adición o substitución con otra terapia inmunosupresora; su empleo, en la forma de pulsos cortos (cuatro días) y rápido cambio a otro inmunosupresor, parece un método razonable.<sup>5</sup> La táctica de combinar diferentes tipos de inmunosupresores es casi una regla en el manejo de la EICHc, particularmente en los casos de difícil control.<sup>6,7</sup> La tentación de usar esquemas agresivos de inmunosupresores está limitada por el hecho conocido de que las inmunosupresiones exageradas se asocian con rechazo del injerto, en una fase temprana, o recaída de la enfermedad neoplásica que motivó el TCHP.<sup>8</sup>

En la profilaxis y tratamiento de la EICH el enfoque se ha centrado en disminuir la activación de los linfocitos T, con menor atención en las células presentadoras de

Cuadro I. Algunas de las principales alteraciones en la EICHc.

Órgano	Datos
Piel	Despigmentación, xerosis, eritema, esclerodermia, descamación, onicodistrofia, alopecia
Mucosa oral	Liquen plano, xerostomía
Ojo	Sicca, queratitis
Hígado	Colangitis, hepatitis
Senos paranasales	Sinusitis
Pulmón	Tos y broncorrea. Bronquiolitis. Fibrosis pulmonar
Tubo digestivo	Disfagia, diarrea, mala-absorción
Vagina	Sicca, atrofia
Músculos	Polimiositis
Sistema nervioso	Neuropatía. Miastenia gravis.

antígeno, las células dendríticas (CD),<sup>9</sup> que normalmente estimulan a los linfocitos T CD4+. La propiedad de los rayos ultravioleta para disminuir la función de las CD se ha descrito en varios sistemas biológicos. La irradiación ultravioleta periférica (PUVA), se ha empleado, asociada a 8-metilpsoralen (8-MOP), como fotosensibilizador; se han observado resultados ventajosos en casos de EICHc cutánea refractaria a otros tratamientos. Recientemente se ha introducido la citaféresis extracorpórea, con efecto en las alteraciones viscerales. Además de la disminución en las CD, se ha demostrado reducción en los linfocitos T clonados en relación con la EICHc.<sup>10</sup> Los resultados clínicos iniciales alcanzan 40 a 87% de buenas respuestas,<sup>11,12,13</sup> pero las evaluaciones a largo plazo y las eventuales complicaciones aún no se conocen. Las máquinas para citaféresis, con un sistema de radiación ultravioleta y 8-MOP incorporado, tal vez sean de uso común en poco tiempo.

#### Complicaciones Infecciosas

Las infecciones durante el período de neutropenia, inmediatamente después del TCHP son prácticamente constantes. Las infecciones tardías son menos frecuentes, pero responsables de gran morbilidad. Las de tipo bacteriano pueden ser ocasionadas por cualquier germen, aunque predominan los Gram positivos como *S. pneumoniae*.<sup>14</sup> Recientemente se ha llamado la atención en cuanto a la reactivación de tuberculosis con la recomendación de practicar la prueba de la tuberculina y considerando positiva una reacción cutánea de > 5 mm de induración.<sup>15</sup>

Las infecciones micóticas tardías son mucho menos frecuentes que en la época de neutropenia; la etiología más común es por *Candida*.

Las enfermedades virales son habituales complicaciones tardías. Se asocian, continuamente, a la EICHc. Uno de los que mayor importancia posee es el citomegalovirus (CMV). Supresencia, en los pacientes con TCHP, ocasiona

pancitopenia, fiebre, hepatitis, pancreatitis, artralgias, neumonitis intersticial, encefalitis y, de gran trascendencia, incremento en la frecuencia e intensidad de la EICHc; la sobrevida de los pacientes trasplantados disminuye a causa de esta infección. Su presentación tardía tiene, como factores de riesgo, la EICHc, bajas cuentas de CD4+ (<50/mm<sup>3</sup>) e infección con CMV antes del día 100.

Cuadro II. Principales recomendaciones para prevención de citomegalovirus.

Acción	Nivel
Identificar estado de IgG en receptor y donador	A III
Productos sanguíneos seronegativos o sin leucocitos en receptor seronegativo	A I
Informar a receptor seronegativo la forma de transmisión del CMV	A II
Uso de condón para receptores sexualmente activos	A II
Ganciclovir en antigenemia pp65 o ADN+ en los primeros 100 días post TCHP	A I
Preferir ganciclovir terapéutico en receptor negativo/donador positivo	B II
Ganciclovir terapéutico en pacientes positivos con auto THCP	B II
Usar Ig o Ig-CMV para profilaxis de CMV	D I
Altas dosis de aciclovir para profilaxis CMV en seropositivos de auto THCP	D I
Nivel (Definiciones)	

A: Acción obligatoria. B: Acción generalmente recomendada. D: Generalmente innecesaria. I: Con apoyo en al menos un estudio comparativo y adecuadamente aleatorizado. II: Con apoyo en estudios de cohorte, multicéntricos o informes de excelentes resultados. III: Con apoyo en opiniones de autoridades en la materia y de acuerdo a su experiencia, de tipo descriptivo

En el cuadro II se anotan las recomendaciones vigentes para su prevención y tratamiento, según un meta-análisis realizado por The American Society for Blood and Marrow Transplantation y The Infectious Diseases Society of America<sup>16</sup>, con la indicación del nivel de confiabilidad que el estudio originó.

#### *Inmunizaciones post trasplante TCHP*

En el curso de meses y años los pacientes recobran su función inmunológica aunque el tiempo en que sucede depende de la edad, presencia de EICH y magnitud del tratamiento inmunsupresivo. La vacunación, a pesar de la variabilidad en el tiempo de recuperación de la respuesta inmune, es obviamente benéfica aunque difícil de estandarizar cuando se intenta elaborar esquemas de inmunización estrictamente programados. En la Tabla 3 se anotan recomendaciones surgidas recientemente.<sup>17</sup>

B: Acción generalmente recomendada. E: Acción que no debe ofrecerse

II: Con apoyo en estudios de cohorte, multicéntricos o informes de resultados definitivos. III: Con apoyo en opiniones de autoridades en la materia de acuerdo a su experiencia, de tipo descriptivo.

La necesidad de evaluación psiquiátrica temprana, en los candidatos a THCP, es obvia si se tiene en cuenta que existen graves trastornos psicológicos, del tipo de la ansiedad y depresión, en más de la mitad de los enfermos y que son habitualmente subvaluados por el personal encargado del programa de trasplante.<sup>18</sup> La evaluación psiquiátrica pre-THCP es crítica para advertir el impacto psicosocial que el procedimiento puede tener en el paciente y sus familiares cercanos.<sup>19</sup> Una inquietud constante en la población pediátrica que ha recibido THCP es la posible pérdida, a largo plazo, de la capacidad cognitiva; en una investigación longitudinal de 153 niños y adolescentes, estudiados antes del THCP, uno y dos años después, se concluyó que la capacidad cognitiva no disminuye, y existe baja frecuencia de alteraciones psicosociales.<sup>20</sup>

Un objetivo final del THCP es la duración y la bondad de la calidad de vida que el paciente pueda tener. La calidad de vida se entiende como el nivel de desempeño personal en el ámbito físico, psicológico, social, sexual y laboral. En un informe preliminar ofrecido por la Dra. MM Bishop en el *BMT Meetings 2002 (American Society for Blood and Marrow Transplantation)*, se encontró que los sobrevivientes a largo plazo, y comparados con población normal, tuvieron menor sensación de bienestar físico, mayor fatigabilidad, mayor inestabilidad emocional y mayores niveles de

**Cuadro III. Recomendaciones generales para inmunizaciones en receptores de TCHP, alogénico o autólogo. La guía se aplica a pacientes inmunocompetentes, sin EICHc y sin recibir inmunsupresores.**

Infección	12 Meses	14 Meses	24 Meses	Nivel
Difteria/Tétanos	Difteria/Toxoide	Sí	Sí	B III
Tos ferina	No	Sí	Sí	B III
Hinfluenza tipo B	Sí	Sí	Sí	B II
Hepatitis B	Sí	Sí	Sí	B III
Pneumococo	Sí	No	Sí	B III
Poliomielitis	Sí (Inactivada)	Sí (Inactivada)	Sí (Inactivada)	B II
Sarampión/Rubeola/Parotiditis	No	No	Sí	B III
Varicela	No	No	No	E III

Nivel (Definiciones).

#### *Complicaciones psicosociales*

El THCP afecta varios aspectos vivenciales del receptor y de las personas que conviven y proporcionan cuidados al paciente. Los factores que influyen comienzan cuando debe tomarse la decisión de aceptar el trasplante, continúan durante el período de aislamiento propio de la mieloablación y trasplante mismo, la posibilidad de rechazo, la EICH, las infecciones y la adaptación para vivir fuera del hospital (problemas financieros, inestabilidad laboral, pérdida de la autoestima y otras dificultades de relación).

depresión. Sus acompañantes (cónyuges o familiares de otro tipo), como dato interesante, compartieron las últimas tres alteraciones. Además, mostraron mayor sensación de soledad que el grupo testigo y los sobrevivientes mismos.

#### **Referencias**

1. Goldman JM, Horowitz MM. The International Bone Marrow Transplant Registry. Int J Hematol 2002 Aug;76 Suppl 1:393-7.
2. Fujimaki K, Maruta A, Yoshida M, Kodama F, Matsuzaki M,

- Fujisawa S, Kanamori H, Ishigatubo Y.** Immune reconstitution assessed during five years after allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2001 Jun;27(12):1275-81.
3. **Akpek G.** Clinical grading in chronic graft-versus-host disease: is it time for change?. *Leuk Lymphoma* 2002 Jun;43(6):1211-20.
  4. **Ancin I, Ferrá C, Gallardo D, Peris J, Berlanga J, Gonzalez JR.** Do corticosteroids add any benefit to standard GVHD prophylaxis in allogeneic BMT? *Bone Marrow Transplant* 2001; 28:39-45.
  5. **Akpek G, Lee SM, Anders V, Vogelsang GB.** A high-dose pulse steroid regimen for controlling active chronic graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant* 2001;7(9):495-502.
  6. **Arora M, Wagner JE, Davies SM, Blazar BR, Defor T, Enright H, Miller WJ, Weisdorf DF.** Randomized clinical trial of thalidomide, cyclosporine, and prednisone versus cyclosporine and prednisone as initial therapy for chronic graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant* 2001;7(5):265-73.
  7. **Ogawa H, Soma T, Hosen N, Tatekawa T, Tsuboi A, Oji Y, Tamaki H, Kawakami M, Ikegame K, Murakami M, Fujioka T, Kim EH, Oka Y, Sugiyama H.** Combination of tacrolimus, methotrexate, and methylprednisolone prevents acute but not chronic graft-versus-host disease in unrelated bone marrow transplantation. *Transplantation* 2002 Jul 27;74(2):236-43.
  8. **Fassas AB, Morris C, Badros A, Van Rhee F, Tricot G.** Separating graft-versus-tumor from graft-versus-host reactions. *Leuk Lymphoma* 2002 Apr;43(4):725-33.
  9. **Clark FJ, Chakraverty R.** Role of dendritic cells in graft-versus-host disease. *J Hematother Stem Cell Res* 2002 Aug;11(4):601-16.
  10. **French LE, Alcindor T, Shapiro M, McGinnis KS, Margolis DJ, Porter D, Leonard DG, Rook AH, Foss F.** Identification of amplified clonal T cell populations in the blood of patients with chronic graft-versus-host disease: positive correlation with response to photopheresis. *Bone Marrow Transplant* 2002 Oct;30(8):509-15.
  11. **Foss FM, Gorgun G, Miller KB.** Extracorporeal photopheresis in chronic graft-versus-host disease. *Bone Marrow Transplant* 2002 May;29(9):719-25.
  12. **Halle P, Paillard C, D'Incan M, Bordigoni P, Piguet C, De Lumley L, Stephan JL, Berger M, Rapatel C, Demeocq F, Kanold J.** Successful extracorporeal photochemotherapy for chronic graft-versus-host disease in pediatric patients. *J Hematother Stem Cell Res* 2002 Jun;11(3):501-12.
  13. **Sunil A.** Overview of the use of photopheresis I chronic GVHD. *Blood and Marrow Transplantation Reviews* 2002;12(4).
  14. **Engelhard D, Cordonnier C, Shaw PJ, Parkalli T, Guenther C, Martino R, Dekker AW, Prentice HG, Gustavsson A, Nurnberger W, Ljungman P.** The Infectious Disease Working Party of the European Bone Marrow Transplantation (IDWP-EBMT). Early and late invasive pneumococcal infection following stem cell transplantation: a European Bone Marrow Transplantation survey. *Br J Haematol* 2002 May;117(2):444-50.
  15. American Thoracic Society. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. *Am J Crit Care Med* 2000;161:S221-47.
  16. **Boeckh M.** Prevention of viral infections in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Hematology, the American Society of Hematology Education Program Book* 2001:400-05.
  17. **Sullivan KM.** Vaccine-preventable infections: Guidelines for active and passive immunizations for hematopoietic stem cell transplantation. *Hematology, the American Society of Hematology Education Program Book* 2001:413-415.
  18. **Trask PC, Paterson A, Riba M, Brines B, Griffith K, Parker P, Weick J, Steele P, Kyro K, Ferrara J.** Assessment of psychological distress in prospective bone marrow transplant patients. *Bone Marrow Transplant* 2002 Jun;29(11):917-25.
  19. **Siston AK, List MA, Daugherty CK, Banik DM, Menke C, Cornetta K, Larson RA.** Psychosocial adjustment of patients and caregivers prior to allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2001 Jun;27(11):1181-8.
  20. **Kupst MJ, Penati B, Debban B, Camitta B, Pietryga D, Margolis D, Murray K, Casper J.** Cognitive and psychosocial functioning of pediatric hematopoietic stem cell transplant patients: a prospective longitudinal study. *Bone Marrow Transplant* 2002 Nov;30(9):609-17.

