

El programa de trasplante hematopoyético del Hospital de Especialidades del IMSS de Puebla: experiencia de 15 años

José Alejandro Limón-Flores,* Uendy Pérez-Lozano,* Juan Carlos Solís Poblano,* Petty Rodríguez-Castillo,* Patricia Zagoya-Martínez,* Rubén Daniel Lobato-Tolama,* Laura Olivia Olvera-Oropeza,* María de los Ángeles Pavón-Vargas,* Rogelio Durán-Montoya,* María de Jesús González-Blanco,* Concepción López-Gil,* Cecilia García-Castillo*

RESUMEN

Nuestro programa de trasplante hematopoyético inició sus actividades en 1995 siguiendo un proyecto de desarrollo de lo simple a lo complejo, del auto al alotrasplante. A la fecha se han efectuado 268 procedimientos en 256 pacientes, 145 de ellos autólogos y 123 alogénicos en 131 niños y 137 adultos. Se empleó médula ósea en 77, sangre periférica en 163 y sangre de cordón umbilical en 28. Se han utilizado 13 diferentes acondicionamientos habiendo recibido una variedad mieloablativa el 87% y de intensidad reducida el 13% de los casos. En 55 sujetos utilizamos irradiación corporal total. En todos los autotrasplantes la conservación celular se efectuó con refrigeración a 4° C. durante lapsos de 3 a 6 días logrando viabilidad superior al 70%. Con 81 meses promedio de seguimiento el 57% se encuentra en remisión completa continua (RCC), el 39% ha fallecido y el 4% se ha perdido de seguimiento o no se encuentra en RCC. Nuestro grupo recomienda iniciar programas en la provincia siguiendo nuestra experiencia de lo simple a lo complejo, ha evidenciado en nuestro medio que no es imprescindible la criopreservación para realizar autotrasplantes y considera que existe un tipo específico idóneo de trasplante, fuente de células tallo y acondicionamiento para cada tipo de paciente, no siendo pertinente el manejo en serie de enfermos con una sola modalidad del procedimiento.

Palabras clave: trasplante hematopoyético, autólogos, alogénicos, Hospital de Especialidades (IMSS), Puebla.

ABSTRACT

The haematopoietic stem cell transplantation program started in 1995 in our hospital following a development strategy from simplicity to complexity, beginning with autologous and continuing with allogeneic transplantation. To date we carried out 268 procedures, 145 autologous and 123 allotransplants on 131 children and 137 adults. Received bone marrow 77 patients, peripheral blood stem cells 163 and cord blood 28. Our program has applied 13 different conditioning regimens, myeloablative on 87% and reduced intensity on 13% of patients. We used total body irradiation on 55 cases. Regarding autotransplants, the cellular preservation was based on 4°C simple refrigeration during 3-6 days achieving more than 70% viability. The series average follow up has reached 81 months. To date 57% are in continuous complete remission, 39% died and 4% are not in complete remission or lost follow up. Our team recommend starting transplantation programs inside the country following our experience from simplicity to complexity, has made evident cryopreservation is not mandatory in order to perform autotransplants, and consider exists an optimal specific transplant, conditioning regimen and stem cells source variety to each unique patient, regarding not pertinent serial patients management using just one procedure modality.

Key words: Haematopoietic transplant, autologous, allogeneic, Hospital de Especialidades (IMSS), Puebla.

* Hospital de Especialidades "Manuel Ávila Camacho", IMSS, Puebla, Pue., México.

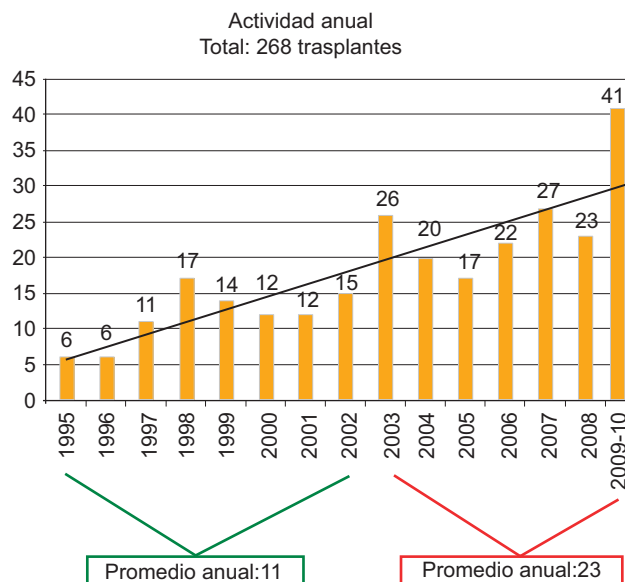
Correspondencia: Dr. Alejandro Limón Flores. Hospital de Especialidades "Manuel Ávila Camacho", IMSS. 2 Norte 2005, 72000, Centro Histórico, Puebla, Pue., México. Correo electrónico: joalelifo@yahoo.com
Recibido: julio 2010, aceptado: agosto 2010.

Este artículo debe citarse como: Limón-Flores JA, Pérez-Lozano U, Solís Poblano JC, Rodríguez-Castillo P y col. El programa de trasplante hematopoyético del Hospital de Especialidades del IMSS de Puebla: experiencia de 15 años. Rev Hematol Mex 2010;11(4):179-184.

Desde 1980 año en que dieron inicio los primeros procedimientos de trasplante medular en México tanto en el Centro Médico Nacional del IMSS como en el Instituto Nacional de la Nutrición, el país ha desarrollado lenta y penosamente su experiencia en trasplante hematopoyético comparándolo tanto con países desarrollados como con subdesarrollados similares. Un cuarto de siglo después de iniciada, la actividad en este ámbito reportada por las instituciones líderes de nuestra nación se ubicó alrededor de 1500 trasplantes hematopoyéticos acumulados hasta el año 2003, casi todos ellos

realizados en el IMSS; un promedio aproximado de 63 trasplantes por año. En forma comparativa España reportó alrededor de 2200 trasplantes efectuados solo en el año 2002, lo que permite trazar una perspectiva del profundo estancamiento que en esta área México ha tenido y que hasta hoy no ha logrado superar ¹. A la fecha, mediados de 2010, en nuestro país existen una veintena de programas de trasplante hematopoyético activos, la gran mayoría de ellos en el Distrito Federal y el resto concentrados en tres ciudades primordialmente: Guadalajara, Monterrey y Puebla, si bien en otros estados de la república se han realizado estos procedimientos de manera aislada y discontinua. Por esta anómala concentración del recurso resulta poco común en México que un paciente determinado con indicación de alguna de las variedades de trasplante disponibles finalmente lo reciba, con el pronóstico ominoso que este hecho implica.

En el Hospital de Especialidades del IMSS de Puebla se realizó el primer trasplante hematopoyético en la historia de nuestro estado en el año 1992, evento anecdótico que no fructificó en un proyecto permanente. A partir de 1995 se reestructuró el programa de trasplante medular en su conjunto, iniciando una actividad regular que, pese a la grave crisis institucional de la última década del siglo pasado, inmersa en una severa devaluación de nuestra moneda, se ha mantenido con una tendencia al alza en los últimos años (gráfica 1).



Gráfica 1.

Para Mayo de 2010 se han realizado en nuestro programa 268 trasplantes hematopoyéticos, lo que posiciona a nuestro hospital como el más productivo de nuestra institución, el IMSS, en la provincia de nuestro país.

MATERIAL Y MÉTODOS.

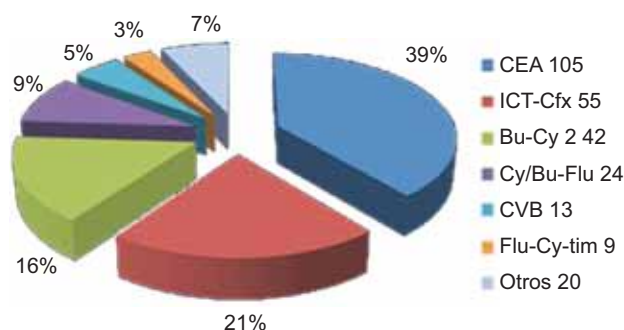
Se realizó un estudio retrospectivo en el cual se analizaron los datos de los pacientes sometidos a trasplante hematopoyético en nuestro hospital durante los últimos 15 años. La tabla N° 1 muestra sus características. Inicialmente se utilizó médula ósea como fuente de células tallo, posteriormente, desde 1998, células precursoras hematopoyéticas periféricas y finalmente células madre de sangre de cordón umbilical en casos seleccionados desde el año 2004.

Tabla 1. Características de los pacientes incluidos

Trasplantes	
Número	268
Pacientes	256
(12 pacientes con doble trasplante)	
Género:	
Mujeres	124 (46%)
Hombres	144 (54%)
Origen de células tallo	
Médula ósea	77 (28%)
Sangre periférica	163 (61%)
Sangre de cordón umbilical	28 (11%)
Tipo	
Alogénicos	123 (46%)
Autólogos	143 (53%)
Singénicos	2 (< 1%)
Edad	
Niños	131 (49%)
Adultos	137 (51%)
Diagnósticos	
Leucemia aguda linfoblástica (LAL)	124 (46%)
Leucemia aguda mieloide (LAM)	44 (16%)
Linfoma no Hodgkin (LNH)	30 (11%)
Anemia aplásica severa (AAS)	20 (8%)
Leucemia mieloide crónica (LMC)	18 (7%)
Mieloma múltiple (MM)	11 (4%)
Linfoma Hodgkin (LH)	9 (3%)
Leucemia aguda bifenotípica (LAB)	4 (2%)
Cáncer de mama	2 (<1%)
Aplasia pura de serie roja (APSR)	2 (<1%)
Rabdomiosarcoma (RMS)	1 (<1%)
Esclerosis múltiple (EM)	1 (<1%)
Enfermedad de Griscelli	1 (<1%)
Enfermedad de Devic	1 (<1%)
Acondicionamientos	
Mieloablativos	232 (87%)
De intensidad reducida	36 (13%)

Los esquemas de acondicionamiento empleados fueron mieloablativos en 232 pacientes (87%) y de intensidad reducida en 36 (13%). La gráfica No. 2 describe los diferentes acondicionamientos que hemos utilizado. Más de la tercera parte de todos los casos se han acondicionado con el esquema CEA (Ciclofosfamida 150 mg/kg + etopósido 2400 mg /m² S.C. + Citarabina 10 gr /m² S.C.) teniendo como diagnóstico leucemia aguda casi en su totalidad.² En 55 casos hemos aplicado irradiación corporal total más ciclofosfamida (1500 cGy + Ciclofosfamida 120 mg/kg), aún en niños; en casi todos ellos la irradiación se ha dividido en 9 fracciones durante 3-4 días, lo que reduce sustancialmente la toxicidad e incrementa la tolerancia. En algunos casos hemos usado microacondicionamientos con irradiación corporal total más fludarabina (200 cGy + Fludarabina 90 mg /m² S.C.) o irradiación nodal total con ciclofosfamida con la intención exclusiva de inmunosupresión para permitir el implante de las células trasplantadas.

Los trasplantes efectuados con médula ósea, autólogos o alogénicos, se han realizado extrayendo en quirófano, bajo anestesia general, alrededor de 20 ml / kg de peso del paciente mediante multipunciones en crestas ilíacas posteriores, y en ocasiones anteriores también, garantizando una colección mínima de 100 millones de células nucleadas por Kg del enfermo. Cuando se han utilizado células periféricas, la movilización previa se ha basado en filgrastim a dosis promedio de 15 mcg / kg / día, sometiendo al individuo a aféresis a partir del 5° día si es autotrasplante ó 6° día si es donante sano hermano(a) del enfermo; generalmente se han procesado 5 volúmenes sanguíneos completos del individuo en un promedio de dos sesiones para garantizar una cosecha mínima de células CD 34(+) de 1.5 millones /kg de peso del paciente.



Gráfica 2. Acondicionamientos

En todos los autotrasplantes que hemos realizado se han conservado las células únicamente en refrigeración a 4° C. por lapsos de 3 a 6 días, agregando ACD o CPD al 10% del volumen extraído³ y en contadas ocasiones RPMI también; en todos los casos la viabilidad celular reportada al día del trasplante mediante citometría de flujo superó el 75%, siendo el promedio 90% . Hasta mayo de 2010, en ningún caso hemos utilizado criopreservación ni purga “ex-vivo” celular de posible neoplasia contaminante.

Todos los pacientes han recibido profilaxis intensa de infecciones, dado que el hospital no cuenta con cuartos de flujo laminar o aire filtrado. El esquema habitual ha consistido en trimetoprim con sulfametoxazol, aciclovir, anfotericina B y gammaglobulina humana semanal. Ante el desarrollo de neutropenia y fiebre los esquemas antibacterianos de amplio espectro que más se han utilizado incluyen cefepime, imipenem, piperacilina y ceftacídima asociados a amikacina, con o sin vancomicina adicional. Durante la etapa de citopenias severas mantuvimos a los enfermos en cuartos individuales con baño, con técnica de aislamiento inverso. En todos los casos colocamos catéter central.

La profilaxis de enfermedad injerto contra huésped (EICH) ha sido efectuada en la mayoría de los casos con ciclosporina y metotrexate a las dosis habituales; algunos pacientes han recibido ácido micofenólico y sirolimus orales desde el día siguiente al trasplante. En los niños la profilaxis de EICH ha utilizado únicamente ciclosporina.

El soporte transfusional durante la etapa de citopenias ha consistido de paquetes globulares, concentrados plaquetarios convencionales, plaquetas de aféresis, y en algún caso aislado plasma. Todos los productos sanguíneos se han sometidos a irradiación (en promedio 2000 cGy) como profilaxis de la EICH transfusional.

Frecuentemente se empleó filgrastim postrasplante para acelerar la eficacia del injerto y reducir días de hospitalización, salvo cuando el enfermo sufría LAM o LMC. La dosis utilizada ha sido 300 mcg IV por día hasta que el paciente obtiene 1000 neutrófilos por microlitro, momento en el que se suspende.

RESULTADOS

Un total de 268 trasplantes se han llevado a cabo en 256 individuos ; en 12 enfermos se ha realizado doble trasplante, generalmente alogénico después de autólogo, 131 en

edad pediátrica (49%) y 137 adultos (51%). Por género son varones 144 (56%) y mujeres 124 (44%). Del total de procedimientos realizados 143 son autotrasplantes y 125 alotrasplantes (53% y 47% respectivamente) habiendo sido efectuados con médula ósea 77 (28%), células tallo movilizadas a sangre periférica y obtenidas mediante aféresis 163 (61%) y con células tallo de sangre de cordón umbilical 28 (11%). Los diagnósticos se dividen entre las siguientes patologías : leucemia aguda linfoblástica (LAL) 124 (46%), leucemia aguda mieloide (LAM) 44 (16%), linfoma no Hodgkin (LNH) 30 (11%), anemia aplásica severa 20 (8%), leucemia mieloide crónica (LMC) 18 (7%), mieloma múltiple (MM) 11 (4%), linfoma Hodgkin 9 (3%), leucemia aguda bifenotípica 4 (2%), aplasia pura de serie roja 2 (<1%), cáncer de mama 2 (<1%), rabdomiosarcoma 1 (<1%), esclerosis múltiple 1 (<1%), enfermedad de Devic 1 (<1%) y enfermedad de Griscelli 1 (<1%).

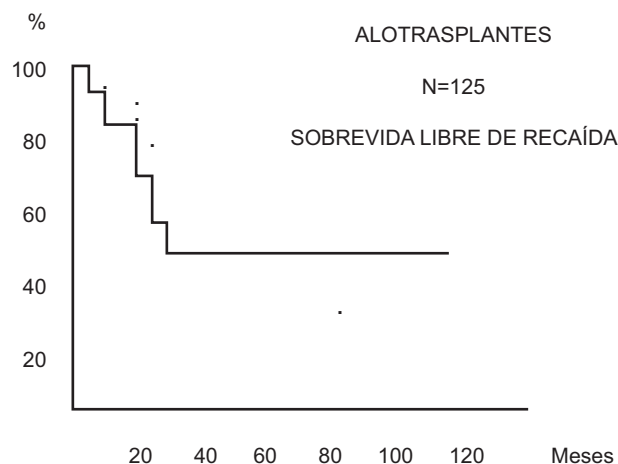
Con un seguimiento promedio de 81 meses se encuentran vivos en remisión completa continua (RCC) 145 pacientes que constituyen el 57% del total, han fallecido 102 enfermos que representan el 39% de la serie, se han perdido de seguimiento 4 que son el 2%, y 5 individuos están bajo tratamiento de rescate después de recaída (vivos sin remisión completa continua) que conforman el 2%. El paciente en RCC con seguimiento más prolongado tiene ahora 14 años con 11 meses (trasplante en julio del año 1995).

La supervivencia libre de recaída en el grupo de enfermos alotrasplantados es de 51% con seguimiento promedio de 78 meses (gráfica 3). El mismo parámetro medido en el grupo de autotrasplantes es de 59% con seguimiento promedio de 86 meses (gráfica 4).

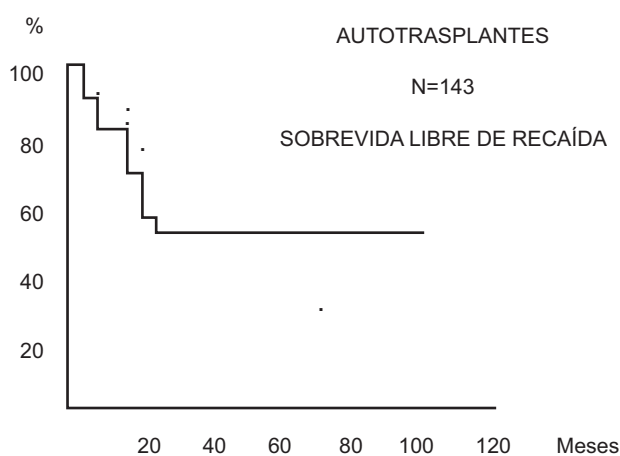
Se ha presentado falla de injerto en 2 casos de autotrasplante y en 6 casos de alotrasplante, dos de ellos al usar células de cordón umbilical, lo que significa el 4.8% de alogénicos y el 1.3% de autólogos.

La mortalidad por el procedimiento (no relacionada con el padecimiento original) ha ocurrido en 13 autotrasplantes (9% de autólogos) y en 32 alotrasplantes (26% de alogénicos) lo que arroja una mortalidad global por el procedimiento de 17% sumando la ocurrida antes y después de los primeros 100 días.

La EICH ha aparecido en 51 de 123 pacientes alotrasplantados (41%), en forma grave en 13 pacientes (11%) y ocasionado la muerte a 10 de ellos. Se ha presentado en



Gráfica 3.



Gráfica 4.

forma aguda temprana, antes de los 100 días, en 37 casos (30%) y aguda tardía, después de 100 días, en 14 (11%); ha evolucionado a EICH crónica en 24 de ellos (47%).

Del total de 268 trasplantes efectuados 174 corresponden a neoplasias linfoides, lo que significa el 65% de la totalidad de casos, prevaleciendo la leucemia linfoblástica aguda (124) seguida del linfoma no Hodgkin (30), mieloma múltiple (11) y enfermedad de Hodgkin (9).

Los resultados en estas patologías varían sustancialmente dada la naturaleza peculiar de cada una de ellas. Así, se tienen vivos en RCC a 43% de los casos de LAL 45% de LNH, 55% de LH y 60% de MM. Estos resultados contrastan con los obtenidos en otras patologías: 80% en RCC trasplantados por anemia aplásica (16 pacientes),

63% con LAM (28 sujetos), 61% con LMC (11 casos). En estos resultados influye tanto la edad como el tipo de trasplante aplicado, autólogo o alogénico, así como el estado de la enfermedad al momento del trasplante. De esta manera, casi todos los casos de LH y LNH han recibido autólogo (muchos de ellos en primera remisión completa), al igual que alrededor de la mitad de leucemias agudas; en contraste, y con obviaidad, el total de los casos de AAS y LMC han sido alotrasplantados.

DISCUSIÓN

El programa de trasplante hematopoyético del IMSS de Puebla se diseñó para evolucionar de lo simple a lo complejo, en primera instancia para desarrollar experiencia en el equipo humano y en segunda para permitir viabilidad financiera. El proyecto de desarrollo establecido en 1994 contempló iniciar con autotrasplantes de médula ósea, más sencillos de realizar y menos costosos, acondicionados solo con quimioterapia para seguir después con alotrasplantes, células periféricas, irradiación corporal total y finalmente trasplantes no relacionados, de cordón umbilical y de compatibilidad parcial. De esta manera durante los dos primeros años efectuamos solamente autotrasplantes; después de 11 de ellos, en Noviembre de 1996 realizamos el primer trasplante alogénico; después de 26 trasplantes medulares hicimos el primero de células periféricas en 1998, y después de más de un centenar de casos, el primero de células de cordón umbilical en 2004. Recomendamos enfáticamente seguir esta estrategia de desarrollo en todo hospital que intente iniciar un programa de trasplante, pese a que la experiencia nacional ha transitado en el sentido opuesto: la mayoría de centros han iniciado con alotrasplantes para seguir después con autólogos (de lo complejo a lo simple) que resulta no solo poco estratégico sino muchas veces contraproducente.

Nuestro hospital no cuenta con infraestructura ni personal para criopreservación por lo que la totalidad de autotrasplantes se han realizado refrigerando las células a trasplantar a 4° C durante periodos variables de 3 a 6 días. Nuestra experiencia con esta modalidad de conservación celular abarca más de un centenar de casos donde hemos corroborado la eficacia del método, su mínimo costo y la

viabilidad suficiente de las células durante este lapso para garantizar el injerto funcional. Sin duda es un método simple que permite realizar autotrasplantes en hospitales carentes de tecnología avanzada, como el nuestro, por lo que se recomienda su aplicación, por lo menos hasta adquirir tecnología mejor, en países como México donde esta situación de precariedad tecnológica es la norma. El no contar con criopreservación no debe ser un obstáculo para efectuar autotrasplantes ^{4,5,6,7}. Adicionalmente, en ningún caso hemos realizado purga “ex-vivo” de posibles células neoplásicas contaminantes dado que la experiencia global apunta a que esto no determina sustancialmente la recaída ni el éxito del procedimiento.^{8,9}

En casi el 90% de nuestros casos hemos utilizado acondicionamientos mieloablativos pese a que resulta menos costoso, y en algunas situaciones igual de eficaz, realizar trasplantes con acondicionamientos de intensidad reducida. Esto se debe en primera instancia a que nuestro programa es mayoritariamente de autotrasplantes, donde el acondicionamiento de intensidad reducida prácticamente no tiene papel alguno, en segunda a que prevalece en nuestra casuística la LAL, neoplasia donde el fenómeno injerto contra neoplasia no es particularmente destacado y donde las dosis de radiación y quimioterapia son un factor determinante en el éxito del trasplante ^{10,11} y por último a que la experiencia global enseña que los trasplantes de intensidad reducida tienen indicación en casos específicos donde por edad, enfermedades concomitantes y padecimiento de fondo no es idóneo aplicar un procedimiento convencional. En México existe, no obstante, una tendencia a preconizar el uso de los trasplantes con acondicionamientos de intensidad reducida, independientemente del diagnóstico original. Nuestro grupo considera que existe un tipo específico de trasplante, acondicionamiento y fuente de células tallo idóneo para cada tipo específico de paciente en función de su padecimiento y características por lo que concibe como inadecuado el manejo en serie de los enfermos con una sola versión del procedimiento.

Continúa siendo urgente y prioritario desarrollar programas de trasplante hematopoyético en el interior del país para permitir a un importante volumen de pacientes el acceso a un recurso terapéutico con probado potencial curativo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Limón Flores JA, Gonzalez Pérez ME, Tolama RD. Jornadas de trasplante hematopoyético en el IMSS de Puebla. Resultados. *Revista de Hematología* 2004;5(Supl 1):S-11.
2. Köppler H, Pflüger KH, Havemann K. Hematopoietic reconstitution after high dose chemotherapy and autologous nonfrozen bone marrow rescue. *Ann Hematol* 1991;63:253-258.
3. Limón Flores JA, Castillo P, Tolama RD. Viabilidad celular en autotrasplantes utilizando refrigeración a 4 ° C. *Gac Med Mex* 2000;136:S-217.
4. Bello C, Hermosa V, Iriondo A. Utilidad del autotrasplante de médula ósea sin criopreservación. *Medicina Clínica (Barc)* 1987;88:264-267.
5. Lasky LC, McCullough JM, Zanjani ED. Liquid storage of unseparate human bone marrow, evaluation of hematopoietic progenitors by clonal assay. *Transfusion* 1986;26:331-334.
6. Köppler H, Pflüger KH, Klausmann M, Havemann K. High dose cyclophosphamide, etoposide and BCNU with non cryopreserved autologous bone marrow transplantation for poor prognosis malignant lymphoma. *Leuk Lymph* 1992;6:219-222.
7. Limón Flores JA. Lo más elemental en Hematología. Universidad Autónoma de Puebla. Dirección General de Fomento Editorial, 1997;p:157-161.
8. Burnett AK, Watkins R, Maharaj D. Transplantation of unpurged autologous bone marrow in acute myeloid leukaemia in first remission. *Lancet* 1984;10:1068-1070.
9. Gardella S. Eliminación *ex vivo* de las células tumorales de la médula ósea autóloga para su utilización en autotrasplantes. Autotrasplante de médula ósea. Ediciones Doyma, 1989;p:37-47.
10. Frei E, Canellos GP. Dose: a critical factor in cancer chemotherapy. *Am J Med* 1980;69:585.
11. Aurer I, Gale RP. Are new conditioning regimens for transplants in acute myelogenous leukaemia better? *Bone Marrow Trans* 1991;7:255-261.