

Algunas observaciones sobre el rezago en la práctica de los trasplantes hematopoyéticos en México

Guillermo J Ruiz-Argüelles, Yael Cazares-Ordoñez, Guillermo J Ruiz-Delgado*

El trasplante de células progenitoras hematopoyéticas se ha convertido en un recurso terapéutico imprescindible en la práctica moderna de la medicina. Por diversas razones, la práctica de esta modalidad terapéutica ha tenido poco desarrollo en nuestro país. De acuerdo con el número de habitantes y de trasplantes hematopoyéticos realizados en México y en otros países desarrollados, como España, es posible calcular que en nuestro país se están realizando sólo 10% de los trasplantes hematopoyéticos que debieran efectuarse en condiciones óptimas, lo que significa que en la República Mexicana se está negando este tratamiento a 90% de los pacientes que lo requieren. Las causas de este alarmante rezago son varias.

En 1980 se efectuó el primer trasplante de células progenitoras hematopoyéticas en México por el Dr. Ricardo Sosa y sus colaboradores en el Instituto Nacional de la Nutrición en la Ciudad de México.¹ El Dr. Sosa, recientemente fallecido, acababa de llegar de su adiestramiento en la práctica del trasplante de células progenitoras hematopoyéticas en Seattle, con el Dr. E. Donnall Thomas, quien en 1990 fue merecedor del Premio Nobel de Medicina por sus contribuciones en esta área de la medicina. Después de este trasplante se hicieron algunos otros aislados en el Centro Médico Nacional, en el Hospital Universitario de Monterrey, en el propio Instituto Nacional de la Nu-

trición y en otros sitios, con resultados pobres; esto dio como resultado que en varias instituciones médicas del país se suspendieran de manera transitoria los programas de trasplante de células progenitoras hematopoyéticas, mientras que en Estados Unidos y en otros países desarrollados la actividad de los programas crecía de manera exponencial. En México, la práctica de trasplantes de células progenitoras hematopoyéticas fue casi anecdótica hasta antes de 1995.² La segunda etapa de la historia de los trasplantes de células progenitoras hematopoyéticas se inició a partir de 1995, con la llegada de algunos médicos adiestrados en la práctica de estos procedimientos, lo que reactivó algunos de los programas de trasplante de células progenitoras hematopoyéticas en el país e inició otros.² Otras causas por las que se reactivaron en algunas instituciones y se inició en otras la actividad más intensa de los programas de trasplante fueron la evolución de los conocimientos en esta área: *a)* se comenzaron a usar CPH de sangre periférica en vez de médula ósea, *b)* se hicieron simplificaciones de los métodos para llevar a cabo los trasplantes, y *c)* se inició la práctica de los alotrasplantes con esquemas de acondicionamiento no mieloablativo. En el año de 1993, en las ciudades de Monterrey y Puebla, se iniciaron sendos programas de trasplante de células progenitoras hematopoyéticas con modificaciones sustanciales en los métodos para hacerlos más sencillos y accesibles, tanto técnica como económicamente.³ Las modificaciones se hicieron en los métodos para efectuar los trasplantes hematopoyéticos autólogos y alogénicos. En el caso de los trasplantes de CPH autólogas, la preservación de las mismas sin necesidad de congelarlas y la conducción extrahospitalaria simplificaron el método, en tanto que en el caso de los trasplantes de CPH alogénicas, el empleo de esquemas de acondicionamiento de intensidad reducida, el uso de CPH de sangre periférica y la conducción extrahospitalaria han hecho que este recurso terapéutico sea más accesible a mayor número de pacientes mexicanos.

* Centro de Hematología y Medicina Interna de Puebla. Clínica Ruiz.

Correspondencia: Dr. Guillermo J Ruiz-Argüelles, 8B Sur 3710, colonia Anzures. Puebla 72530, Pue. Correo electrónico: gruiz1@clinicaruiz.com

Este artículo debe citarse como: Ruiz-Argüelles GJ, Cazares-Ordoñez Y, Ruiz-Delgado GJ. Algunas observaciones sobre el rezago en la práctica de los trasplantes hematopoyéticos en México. Rev Hematol Mex 2011;12(1):1-4.

La institución de salud mexicana que más trasplantes de células progenitoras hematopoyéticas ha hecho es el Centro Médico La Raza, del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), donde se han realizado 385 trasplantes alogénicos y 304 trasplantes autólogos. En la experiencia combinada del Hospital Universitario de Nuevo León y la Clínica Ruiz de Puebla, se han hecho 456 trasplantes alogénicos (305 en Monterrey y 151 en Puebla) y 193 trasplantes autólogos (82 en Monterrey y 111 en Puebla). Otras instituciones de salud que han efectuado de manera regular el trasplante de células progenitoras hematopoyéticas son: el Centro Médico Nacional (CMN) Manuel Ávila Camacho del IMSS en Puebla (ha realizado 123 alogénicos y 145 autólogos), el Centro Médico ABC en la Ciudad de México (47 alogénicos y 35 autólogos), y otras instituciones (Hospital 20 de Noviembre, IMSS de Monterrey, IMSS de Guadalajara, Hospital de Oncología del CMN Siglo XXI, Instituto Nacional de Cancerología, Hospital de Pediatría del CMN Siglo XXI, Instituto Nacional de Pediatría y otros), de las cuales no pudo obtenerse información actualizada. Las Figuras 1 y 2 resumen los datos obtenidos.

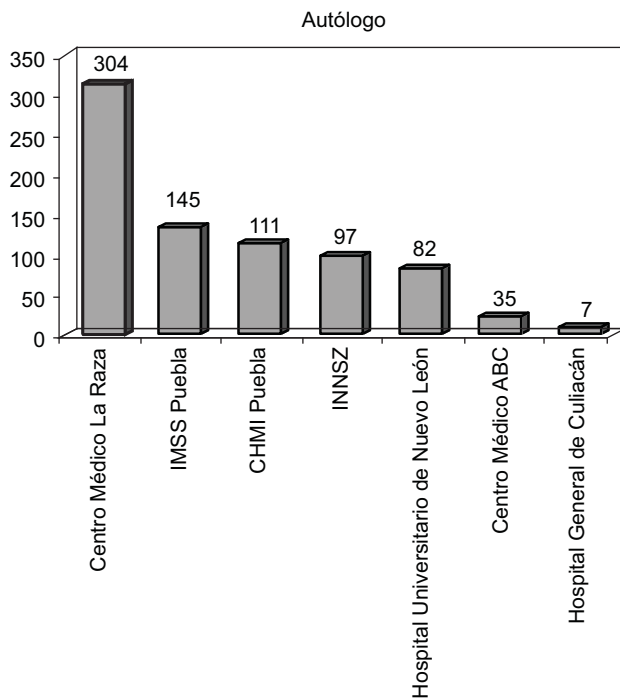


Figura 1. Trasplantes de células hematopoyéticas autólogas llevados a cabo en México. CHMI = Centro de Hematología y Medicina Interna de Puebla. INNSZ = Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

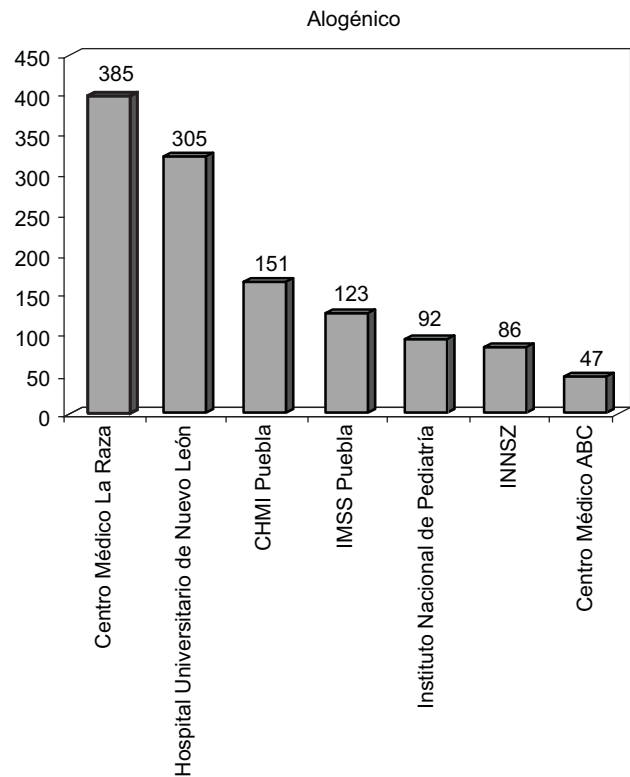


Figura 2. Trasplantes de células hematopoyéticas autólogas llevados a cabo en México. CHMI = Centro de Hematología y Medicina Interna de Puebla. INNSZ = Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

Estas cifras son, aproximadamente, diez veces menores que las que debiera haber idealmente en países desarrollados. Las razones por las que existe este rezago son varias, algunas de ellas conocidas y otras desconocidas.

En el caso de los trasplantes autólogos, tanto en nuestro país como en otros sitios del mundo, ha quedado claro que no es necesario contar con unidades de criopreservación de las células para realizarlos, porque las células hematopoyéticas pueden mantenerse hasta por 96 horas en buenas condiciones para trasplantarse en refrigeradores convencionales de bancos de sangre.⁴ Para poder aprovechar esta observación trascendente es menester emplear esquemas de acondicionamiento “cortos”.⁵ Por ello, la falta de disponibilidad en el país de melfalán endovenoso, que se emplea en una sola dosis es, sin duda, un obstáculo grave para que se hagan más trasplantes autólogos.^{5,6,7} Aún cuando pueden hacerse los trasplantes de células hematopoyéticas autólogas con melfalán oral⁶ o con otros esquemas “cortos”,⁸ los resultados son menos buenos que

cuando se aplica melfalán endovenoso,^{6,7} sobre todo en pacientes con mieloma múltiple, que son la indicación más frecuente de trasplante autólogo en la actualidad. Es claro que en nuestro país los pacientes con mieloma múltiple o con linfomas debieran considerarse aptos para recibir el beneficio del trasplante de células hematopoyéticas autólogas con mayor frecuencia; no ofrecerles este recurso terapéutico equivale a negarles una buena opción terapéutica. Es lamentable que el desconocimiento de las ventajas de los trasplantes autólogos en estas enfermedades sea una causa por la que no hacemos en México el número adecuado de autotrasplantes.

En el caso de los trasplantes alogénicos, la situación es aún más compleja. En diversas publicaciones se han mostrado los resultados de los trasplantes de células hematopoyéticas alogénicas empleando esquemas de acondicionamiento de intensidad reducida.⁹⁻¹² Los resultados halagüeños obtenidos en México con ese esquema de acondicionamiento se han podido reproducir en otros países de Latinoamérica.¹² El “método mexicano” para realizar trasplantes de células hematopoyéticas alogénicas se ha practicado, principalmente, en el Hospital Universitario de Nuevo León y en la Clínica Ruiz de Puebla, donde, hasta noviembre de 2010, se habían efectuado 456 trasplantes alogénicos (305 en Monterrey y 151 en Puebla), cifra que constituye la experiencia más grande de trasplantes alogénicos en el país. La práctica de los trasplantes alogénicos con esquemas de acondicionamiento de intensidad reducida ha sido criticada negativamente por numerosos médicos mexicanos, quienes argumentan, entre otras cosas, que los esquemas de intensidad reducida se asocian con supervivencias menores a largo plazo de los pacientes trasplantados. La experiencia en otros países indica que los resultados a largo plazo de los pacientes trasplantados con esquemas de intensidad reducida son similares a los obtenidos con esquemas de acondicionamiento ablativo tradicionales,^{13,14} y que los costos de los trasplantes de los trasplantes de intensidad reducida son menores que los de los trasplantes convencionales.¹³ Aún cuando no se han hecho estudios comparativos en México con el empleo de esquemas de acondicionamiento convencionales o de intensidad reducida, hay ya algunos datos publicados que permiten establecer estas comparaciones y concluir información que no apoya la postura de quienes intentan denostar la utilidad de los esquemas de acondicionamiento de intensidad reducida. Al hacer la comparación de la expe-

riencia conjunta del Hospital Universitario de Nuevo León y la Clínica Ruiz de Puebla en un grupo de 357 sujetos trasplantados con esquemas de intensidad reducida,¹⁵ con la experiencia del IMSS de Puebla en la que la mayoría de los pacientes se trasplantaron con esquemas de acondicionamiento mieloablativo convencionales, se encontró que la prevalencia de las formas aguda y crónica de la enfermedad de injerto contra huésped es considerablemente menor con el “método mexicano” de acondicionamiento de intensidad reducida, en tanto que la supervivencia a largo plazo es similar con los dos esquemas (Cuadro 1). Estas observaciones permiten concluir que los resultados a largo plazo de los trasplantes hematopoyéticos en nuestro país son similares a los obtenidos en países industrializados⁸⁻¹⁵ y que el uso de esquemas de intensidad reducida, como el “método mexicano”, producen a largo plazo y en circunstancias socioeconómicas similares, resultados comparables. En virtud de que los trasplantes con esquemas de intensidad reducida pueden hacerse de manera extrahospitalaria, con fármacos no costosos, de que son más baratos y causan menos complicaciones infecciosas y de injerto contra huésped, es complicado hacer un análisis de las causas por las que no se llevan a cabo en México más trasplantes con estos esquemas. Una causa es el “efecto Mateo”:¹⁶ “*Si mis compañeros hematólogos en México demuestran que el esquema es adecuado, yo, hematólogo mexicano, debo denostarlo ... debo intentar quitarle al esquema las ventajas que tiene*”. Una razón más es la creación y acondicionamiento de unidades de trasplante de médula ósea en algunos hospitales del país. Si ya se han construido estas unidades hay que usarlas, hay que amortizarlas –lo que supone dicotomía–,¹⁷ aún cuando en la actualidad ha quedado claro que ya no se necesitan para realizar trasplantes hematopoyéticos. Una razón más ruin

Cuadro 1. Comparación de algunos datos de pacientes trasplantados en México con células hematopoyéticas alogénicas con esquemas de acondicionamiento de intensidad reducida o esquemas convencionales. HUNL = Hospital Universitario de Nuevo León. CHMI = Centro de Hematología y Medicina Interna de Puebla. IMSS = Instituto Mexicano del Seguro Social. EICH = enfermedad de injerto contra huésped.

Pacientes	357	123
Sitio	HUNL + CHMI	IMSS Puebla
Intensidad reducida	100%	13%
EICH aguda	22%	41%
EICH crónica	17%	45%
Supervivencia	48% a 8 años	51% a 6.5 años
Referencias	(15)	(8)

es el cobro que se hace por realizar estos procedimientos. El costo promedio de un trasplante de células hematopoyéticas alogénicas con el acondicionamiento “mexicano” de intensidad reducida es de 20 mil dólares estadounidenses,^{7,9-12} en tanto que en varias instituciones de salud del país el costo de un trasplante alogénico es mayor de 100 mil dólares estadounidenses. El propio Seguro Popular contempla una cifra mucho mayor que la real en relación con el costo de los trasplantes de células hematopoyéticas alogénicas. Otro obstáculo para llevar a cabo trasplantes hematopoyéticos en el país es la falta de legislación precisa sobre los requerimientos para realizar esos procedimientos, para autorizar a las unidades de trasplante hematopoyético y para ingresar al país células hematopoyéticas placentarias o de donadores adultos. Ante la falta de legislación suficiente sobre estos puntos, la aplicación absolutamente discrecional de los criterios para tomar estas decisiones por parte de entidades gubernamentales, como la Comisión Federal para Prevención de Riesgos Sanitarios (COFEPRIS), el Centro Nacional de Trasplantes (CENATRA) y otras se han erigido como grandes obstáculos para realizar trasplantes hematopoyéticos en nuestro país. Los cobros exagerados derivados de la avaricia de algunos colegas limitan la oferta de este procedimiento terapéutico. Así las cosas, es lamentable que en nuestro país la avaricia de algunas personas y la conducta de despreciar lo propio por admirar lo ajeno (el “malinchismo”),¹⁷ además de la ignorancia de las indicaciones del trasplante de células hematopoyéticas alogénicas, sean, por lo menos en parte, responsables de que a 90% de los pacientes mexicanos se les niegue la oportunidad de someterse a un trasplante de células hematopoyéticas. La ignorancia puede superarse con el estudio; es más complejo superar la avaricia, porque como lo señaló Dante Alighieri: “la avaricia es de naturaleza tan ruin y perversa que nunca consigue calmar su afán: después de comer tiene más hambre”.

REFERENCIAS

- Sosa-Sánchez R, Córdova MS, Labardini JR, Chávez-Peón F. Trasplante de médula ósea en anemia aplásica. Reporte del primer caso en México. *Rev Invest Clín Méx* 1980;32:49-55.
- Ruiz-Argüelles GJ. Historia del trasplante de médula ósea en México. *Rev Hematol Méx* 2004;5:80-85.
- Ruiz-Argüelles GJ, Gómez-Almaguer D. Making allogeneic bone marrow transplantation available to patients in developing countries: The Mexican Experience. *Open Hematol J* 2008;2:30-36.
- Ruiz-Argüelles GJ, Ruiz-Argüelles A, Pérez-Romano B, Marín-López A, Larregina-Díez A, Apreza-Molina MG. Filgrastim-mobilized peripheral-blood stem cells can be stored at 4 degrees and used in autografts to rescue high-dose chemotherapy. *Am J Hematol* 1995;48:100-103.
- López-Otero A, Ruiz-Delgado GJ, Ruiz-Argüelles GJ. A simplified method for stem cell autografting in multiple myeloma: A single institution experience. *Bone Marrow Transplant* 2009;44:715-719.
- Vela-Ojeda J, García-Ruiz-Esparza MA, Padilla-Gonzalez Y, Gomez-Almaguer D, Gutierrez-Aguirre CH, Gomez-Rangel D, Morales-Toquero A, Ruiz-Delgado GJ, Delgado-Lamas JL, Ruiz-Argüelles GJ. Autologous peripheral blood stem cell transplantation in multiple myeloma using oral versus IV melphalan. *Ann Hematol* 2007;86:277-282.
- Ruiz-Argüelles GJ. Whither the bone marrow transplant. *Hematology* 2010;15:1-3.
- Limón-Flores JA, Pérez-Lozano Uendy, Solís-Poblano JC, Rodríguez-Castillo P, Zagoya-Martínez P. El programa de trasplante hematopoyético del Hospital de Especialidades del IMSS de Puebla: Experiencia de 15 años. *Rev Hematol Méx* 2010;11(4):179-184.
- 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.
- 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.
- Ruiz-Argüelles GJ, Gómez-Almaguer D. Breaking dogmata to help patients: Non-myeloablative hematopoietic stem cell transplantation. *Expert Opin Biol Ther* 2004;4:1693-1699.
- Ruiz-Argüelles GJ, Gómez-Almaguer D, Morales-Toquero A, Gutiérrez-Aguirre CH, Vela-Ojeda J, García-Ruiz-Esparza MA, Manzano C, Karduss A, Sumoza A, de-Souza C, Miranda E, Giralt S; 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;36:1043-1047.
- Saito AM, Zahrich D, Cutler C, Ho VT, Antin JH, et al. Lower costs associated with hematopoietic cell transplantation using reduced intensity vs high-dose regimens for hematological malignancy. *Bone Marrow Transplant* 2007;40:209-217.
- Diaconescu R, Flowers CR, Storer B, Sorror ML, Maris MB, et al. Morbidity and mortality with nonmyeloablative compared with myeloablative conditioning before hematopoietic cell transplantation from HLA-matched related donors. *Blood* 2004;104:1550-1558.
- Cantú OG, Gutiérrez H, Ruiz-Argüelles GJ, López A, Mancías C, Martínez S, González O, Jaime J, Gómez D. Incidence of graft versus host disease (GVHD) in patients with allogeneic peripheral hematopoietic stem cell transplantation after a non-myeloablative conditioning. *Haematologica* 2010; 95(s2):653.
- Ruiz-Argüelles GJ, Gómez-Almaguer D. El efecto Mateo en la medicina mexicana. *Bol Méd Hosp Inf Méx* 2003;60:452-453.
- Ruiz-Argüelles GJ. Editorial: ¿Malinchismo o dicotomía? Algunas reflexiones. *Rev Hematol Méx* 2010;11:127-128.