

## Ciclofosfamida para la prevención de la enfermedad de injerto contra huésped

Luis M Vilella,\* Javier Bolaños-Meade\*\*

### RESUMEN

La prevención efectiva de la enfermedad de injerto contra huésped es uno de los retos más importantes para el médico especializado en trasplante de células troncales hematopoyéticas. Aunque existen esquemas que producen resultados similares (y presuntamente "adecuados"), generalmente estos se asocian con el uso prolongado de inmunosupresión y relativamente elevadas tasas de enfermedad de injerto contra huésped crónica. La ciclofosfamida en altas dosis (50 mg/kg/día los días +3 y +4) se asocia con tasas bajas de enfermedad de injerto contra huésped aguda (particularmente de grados III y IV) y crónica (cerca al 10% únicamente) y permiten el trasplante entre parejas que son discordantes en el perfil HLA (haploidenticos). En este artículo se revisan los estudios clínicos que han utilizado esta estrategia y se resaltan las ventajas potenciales para los pacientes en México.

**Palabras clave:** ciclofosfamida, prevención de la enfermedad de injerto contra huésped, trasplante de células troncales hematopoyéticas.

### ABSTRACT

#### Cyclophosphamide to prevent graft versus host disease

The effective prevention of graft-versus-host disease is one of the biggest challenges for the stem cell transplant physician. While there are schemas that are quite similar in their results (and these are deemed "acceptable"), these are associated with prolonged immunosuppression and relatively high rates of chronic graft-versus-host disease. The use of high dose cyclophosphamide (50/kg/day on days +3 and +4) are associated with low rates of acute graft-versus-host disease (particularly grades III and IV) as well as low rates of chronic graft-versus-host disease (around 10%) allowing transplants even between mismatched and haploidentical, donor-recipient pairs. In this review the results using this approach are reviewed with particular attention to the potential benefits for patients transplanted in Mexico.

**Key words:** cyclophosphamide, prevention of graft-versus-host disease

La enfermedad de injerto contra huésped es la complicación más frecuente del trasplante de células troncales hematopoyéticas.<sup>1</sup> El metotrexato con ciclosporina o tacrolimo es la combinación más utilizada para la prevención de la enfermedad de injerto contra

huésped tras un trasplante de células troncales hematopoyéticas mieloablativas.<sup>1</sup> Sin embargo, en algunos centros académicos se utilizan otros esquemas para trasplante de células troncales hematopoyéticas mieloablativas, para trasplante de células troncales hematopoyéticas no mieloablativos o después del uso de células de cordón umbilical. También existen esquemas que utilizan: micofenolato de mofetil, pentostatina y sirolimo. Otros grupos utilizan la depleción de células T como estrategia de inmunodepresión *in vitro* o *in vivo* con globulina antitímocito. De todas estas estrategias, la depleción de células T con globulina antitímocito es la única que al parecer ha disminuido en la incidencia de la enfermedad de injerto contra huésped crónica extensiva, aunque esto continúa debatiéndose.<sup>2,3</sup> Dependiendo del reporte, la frecuencia de esta complicación puede ser de hasta 80% para la enfermedad de injerto contra huésped aguda, y superior a 50% para la crónica.<sup>1</sup> Sin embargo, a pesar de la elevada frecuencia, en el caso de la enfermedad aguda, la mayoría de los casos son de grado I o II, (limitado a piel).

\* Centro de Innovación y Transferencia en Salud, Escuela de Medicina Ignacio A. Santos del Instituto Tecnológico y de Estudios Superiores de Monterrey y Hospital San José-Tecnológico de Monterrey, Monterrey, Nuevo León, México.

\*\* División de Hematología Maligna, Departamento de Oncología, Johns Hopkins University School of Medicine y Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center at Johns Hopkins. Baltimore, Maryland, EUA.

Correspondencia: Dr. Javier Bolaños-Meade. Division of Hematologic Malignancies SKCCC at Johns Hopkins 1650 Orleans, CRB-I 2M87 Baltimore MD 21231. Correo electrónico: fbolano2@jhmi.edu  
Recibido: abril 2011. Aceptado: mayo 2011.

Este artículo debe citarse como: Vilella LM, Bolaños-Meade J. Ciclofosfamida para la prevención de la enfermedad de injerto contra huésped. Rev Hematol Mex 2011;12(2):86-89.

En cuanto a la enfermedad crónica, la severidad es más difícil de evaluar debido a lo insatisfactoria que resulta la clasificación de limitada o extensa, y lo reciente de la clasificación de los Institutos Nacionales de Salud de Estados Unidos, pues todavía no existen estudios extensos para su validación y pronóstico.

A pesar de que estas estrategias de inmunodepresión para evitar enfermedad de injerto contra huésped producen resultados similares (si alguno es superior no se sabe con certeza) todos se asocian con ciertos efectos colaterales con el uso prolongado de inmunosupresores (ciclosporina, tacrolimo, etc.) o deficiencia de células T (globulina antitímocito). Además, debe tenerse en cuenta que existe una repercusión económica para el individuo, terceros pagadores o los sistemas de salud. Se podría dar el caso de suponer que la ciclosporina es relativamente barata. Sin embargo, los costos asociados, como el monitoreo de concentraciones y de la función renal, y de las complicaciones como la insuficiencia renal aguda, hipertensión o el síndrome hemolítico urémico, añaden considerablemente a la repercusión económica del paciente y el sistema de salud.

Por lo tanto, el uso de un esquema barato, efectivo y asociado con una inmunosupresión limitada se antoja como un adelanto en la profilaxis de la enfermedad de injerto contra huésped. Además, existe un vacío en la prevención de esta enfermedad para la realización de trasplantes de alto riesgo, como en los que existe discrepancia entre el HLA del donador y el huésped. Es claro que la profilaxis actual no es idónea y los nuevos agentes deben estudiarse aún más.

#### **Ciclofosfamida y enfermedad de injerto contra huésped**

La enfermedad de injerto contra huésped se produce cuando existen diferencias entre los antígenos de histocompatibilidad del donador y el huésped. Esto origina una reacción de los linfocitos T y una tormenta de citocinas que se traduce en daño tisular característico de la enfermedad de injerto contra huésped.<sup>4</sup> De las estrategias actuales para la prevención de la enfermedad de injerto contra huésped, sólo el metotrexato y la ciclofosfamida pueden matar células T reactivas.<sup>5</sup> Sin embargo, para eliminar estas células reactivas, las dosis de metotrexato son tan elevadas que no se pueden tolerar.<sup>5</sup> La ciclofosfamida puede administrarse en dosis suficientemente elevadas para poder eliminar estas células T. La ciclofosfamida es una pro-droga que en el hígado se convierte en 4-hidroxíciclofosfamida y aldofosfamida. Estos compuestos entran a las células y son detoxificados por la enzima aldehído dehidrogenasa para formar el com-

puesto inerte carboxifosfamida.<sup>6</sup> Las células con alta tasa de proliferación, como las de la médula ósea, son resistentes a la ciclofosfamida pues poseen altas concentraciones de aldehído deshidrogenasa.<sup>7</sup> Esto convierte a este fármaco en un poderoso inmunosupresor pero no-mieloablativo<sup>8</sup> lo que permite su uso tras la administración de células troncales hematopoyéticas. De hecho, la ciclofosfamida fue uno de los primeros fármacos utilizados para la prevención de la enfermedad de injerto contra huésped.<sup>9,10</sup> Sin embargo, el medicamento se indicaba a bajas dosis de manera intermitente, lo cual se tradujo en resultados inferiores, quizá debido a las bajas dosis o al esquema utilizado.<sup>11</sup> En ratones, una dosis de 200 mg/kg de ciclofosfamida post-trasplante de células troncales hematopoyéticas permite el trasplante de progenitores hematopoyéticos tras quimioterapia y radiación aún tras diferencias inmunológicas entre donador y huésped.<sup>12</sup> Claramente existen tratamientos que pueden usarse en roedores pero que en humanos no producen los resultados deseados.

#### **Estudios clínicos**

Gracias a los resultados en ratones, en el Hospital de la Universidad Johns Hopkins se realizó el primer estudio en humanos con enfermedades hematológicas avanzadas con el objeto de encontrar si los pacientes podían tolerar un día de ciclofosfamida post-trasplante de células troncales hematopoyéticas.<sup>13</sup> En el primer reporte se incluyeron 13 pacientes, con una edad media de 53 años, que recibieron un trasplante de células troncales hematopoyéticas de donadores relacionados pero no HLA-idénticos permitiéndose hasta 3/6 (haploidénticos). Los pacientes recibieron preparación con fludarabina a una dosis de 30 mg/m<sup>2</sup>/día del -6 al -2, radiación corporal total a una dosis de 2 Gy y 10 pacientes recibieron ciclofosfamida a 14.5 mg/kg los días -6 y -5 debido a falla del injerto en 2 de los 3 pacientes que no recibieron este fármaco. El día 0 se recibió el trasplante de células troncales hematopoyéticas sin remover las células T y el día +3 recibieron ciclofosfamida a 50 mg/kg. El día +4 comenzaron a recibir micofenolato mofetil hasta el día 35, y tacrolimo hasta cuando menos el día 50. Ocho pacientes injertaron y seis tuvieron enfermedad de injerto contra huésped aguda. Tras un seguimiento de 191 días, seis pacientes estaban vivos y de éstos, cinco en remisión completa.

Con base en estos resultados, el segundo estudio se realizó para saber si la dosis de ciclofosfamida debía ser de 50 o 100 mg/kg tras el trasplante de células troncales

hematopoyéticas.<sup>14</sup> Se reclutaron para el estudio 67 pacientes con cánceres hematológicos avanzados y uno con hemoglobinuria paroxística nocturna que recibieron un trasplante de células troncales hematopoyéticas haploidéntico con el esquema del estudio anterior (ciclofosfamida, fludarabina y radiación pre-trasplante de células troncales hematopoyéticas y micofenolato mofetil [días 5-35] y tacrolimo [días 5-180]). Se establecieron dos grupos: uno recibió ciclofosfamida a 50 mg/kg/día el día 3 posterior al trasplante de células troncales hematopoyéticas (28 pacientes) y el otro, 50 mg/kg/día los días 3 y 4 tras el trasplante de células troncales hematopoyéticas. La falla de injerto fue de 13%, pero 12 pacientes recobraron hematopoyesis propia. La enfermedad de injerto contra huésped aguda de grados II a IV fue de 34%, pero de grados III y IV sólo 6%. La enfermedad de injerto contra huésped crónica se vio menos frecuentemente en los pacientes que recibieron dos días de ciclofosfamida en lugar de un día. Esa fue la única diferencia entre ambos grupos. Además, la ciclofosfamida a altas dosis tras el trasplante de células troncales hematopoyéticas no impidió que algunas de las pacientes eventualmente pudieran quedar embarazadas.<sup>15</sup> Este segundo estudio estableció que los trasplantes haploidénticos pueden realizarse con toxicidad aceptable. Sin embargo, el primer estudio de O'Donnell y colaboradores se realizó en Johns Hopkins y el segundo por Luznik y colaboradores en un trabajo de colaboración entre Johns Hopkins y el Fred Hutchinson Cancer Center. Está claro que los estudios que se realizan en un centro (o dos) cuando se exportan a otros hospitales pueden producir resultados diferentes. Por esto, el *Blood and Marrow Transplant Clinical Trials Network* auspició un estudio de fase 2 en Estados Unidos que probó este esquema (BMT CTN 0603).<sup>16</sup> El BMT CTN 0603 trasplantó 52 pacientes en 17 centros. La edad media fue 51 años y esencialmente utilizó el mismo esquema: fludarabina, ciclofosfamida, radiación, y en los días +3 y +4 tras el trasplante de células troncales hematopoyéticas ciclofosfamida a 50 mg/kg/día con micofenolato mofetil y tacrolimo como en el estudio de Luznik y colaboradores.<sup>14</sup> El número medio de días para la recuperación de neutrófilos fue de 16, y de plaquetas, 21. Un paciente sufrió falla primaria de injerto. El 31% de los pacientes padeció enfermedad de injerto contra huésped aguda pero no hubo de grado III o IV. La enfermedad de injerto contra huésped crónica se vio en 11% de los pacientes. Este estudio multicéntrico obtuvo resultados idénticos a los

vistos en el reporte de Luznik y su grupo, que confirmó que los trasplantes no mieloablativos haploidénticos son una alternativa válida dada su toxicidad manejable y que, a pesar de la no compatibilidad completa entre donador y huésped, la ciclofosfamida es capaz de evitar la enfermedad de injerto contra huésped. A este respecto, parece que las diferencias del perfil HLA entre donador y huésped son irrelevantes cuando se utiliza ciclofosfamida, aunque a este respecto, la información es limitada.<sup>17</sup>

Para el tratamiento de enfermedades benignas se ha utilizado un esquema similar.<sup>18</sup> Investigadores del Hospital de la Universidad de Johns Hopkins presentaron resultados en 11 pacientes, 10 con anemia falciforme y uno con betatalasemia que recibieron el mismo esquema mencionado con la diferencia de que se añadió globulina antitimocito de conejo 0.5 mg/kg el día -9 y 2 mg/kg los días -8 y -7, fludarabina 30 mg/m<sup>2</sup> los días -6 a -2, ciclofosfamida 14.5 mg/kg los días -6 y -5, radiación corporal 2 Gy el día -1. De nuevo, el día 0 se administró médula ósea no manipulada y la profilaxis contra enfermedad de injerto contra huésped consistió en ciclofosfamida a 50 mg/kg/día los días 3 y 4, micofenolato mofetil los días 5 al 35 y tacrolimo o sirolimo hasta cuando menos el día +365. Aunque se reportaron tres fallas de injerto, que es un problema mucho más común en pacientes trasplantados por hemoglobinopatías, tres pacientes que no rechazaron el injerto se encontraban sin necesidad de inmunosupresión y curados de la anemia falciforme. Al momento del reporte no se habían observado casos de enfermedad de injerto contra huésped aguda o crónica, a pesar de que 10 de los pacientes recibieron el trasplante de células troncales hematopoyéticas de un donante haploidéntico. El mismo grupo de investigadores también reportó excelentes resultados en varios pacientes con hemoglobinuria paroxística nocturna.<sup>19</sup>

Los estudios clínicos con ciclofosfamida también se han realizado con esquemas mieloablativos. Luznik y colaboradores reportaron 117 pacientes con edad media de 50 años que recibieron trasplantes mieloablativos tras ciclofosfamida y busulfan seguidos de un trasplante de células troncales hematopoyéticas con injerto no manipulado y luego en los días +3 y +4, ciclofosfamida a 50 mg/kg/día como única profilaxis contra la enfermedad de injerto contra huésped.<sup>20</sup> Setenta y ocho eran trasplante de células troncales hematopoyéticas relacionados y 39, no relacionados. La incidencia de enfermedad de injerto contra huésped aguda de grados II-IV fue de 43%, pero

de grados III y IV únicamente de 10%. La incidencia de enfermedad de injerto contra huésped crónica fue de 10%. La mortalidad no asociada a recaída al día +100 y a dos años fue de 9 y 17%. Este estudio comprobó no sólo que la ciclofosfamida produce buenos resultados al prevenir la enfermedad de injerto contra huésped, sino que puede lograrse sin la necesidad de mantener al paciente en meses de inmunosupresión.

## CONCLUSIÓN

El uso de ciclofosfamida como profilaxis contra la enfermedad de injerto contra huésped ha demostrado gran eficacia en esquemas mieloablativos y no mieloablativos. Las tasas de enfermedad de injerto contra huésped aguda son bajas y con muy pocos casos de enfermedad de grado III y IV. Las tasas de enfermedad crónica, cercanas al 10%, son de las más bajas reportadas con cualquier agente. Los resultados se han reproducido en estudios multicéntricos. Después de un trasplante de células troncales hematopoyéticas con acondicionamiento mieloablativo, una alternativa que no requiere combinación con otros fármacos podría permitir una recuperación inmunológica más veloz, y evitaría la inmunosupresión prolongada con sus efectos colaterales.

## REFERENCIAS

1. Bolaños-Meade J, Vogelsang GB. Acute graft-versus-host disease. *Clinical Advances in Hematology & Oncology* 2004;2(10):672-682.
2. Pavletic SZ, Carter SL, Kernan NA, et al. Influence of T-cell depletion on chronic graft-versus-host disease: results of a multicenter randomized trial in unrelated marrow donor transplantation. *Blood* 2005;106(9):3308-3313.
3. Bacigalupo A, Lamparelli T, Bruzzi P, et al. Antithymocyte globulin for graft-versus-host disease prophylaxis in transplants from unrelated donors: 2 randomized studies from Gruppo Italiano Trapianti Midollo Osseo (GITMO). *Blood* 2001;98(10):2942-2947.
4. Ferrara JL, Levine JE, Reddy P, Holler E. Graft-versus-host disease. *Lancet* 2009; 373(9674):1550-1561.
5. Strauss G, Osen W, Debatin KM. Induction of apoptosis and modulation of activation and effector function in T cells by immunosuppressive drugs. *Clin Exp Immunol* 2002; 128(2):255-266.
6. Sladek NE, Kollander R, Sreerama L, Kiang DT. Cellular levels of aldehyde dehydrogenases (ALDH1A1 and ALDH3A1) as predictors of therapeutic responses to cyclophosphamide-based chemotherapy of breast cancer: a retrospective study. Rational individualization of oxazaphosphorine-based cancer chemotherapeutic regimens. *Cancer Chemother Pharmacol* 2002; 49(4):309-321.
7. Jones RJ, Barber JP, Vala MS et al. Assessment of aldehyde dehydrogenase in viable cells. *Blood* 1995; 85(10):2742-2746.
8. Brodsky RA, Sensenbrenner LL, Smith BD et al. Durable treatment-free remission after high-dose cyclophosphamide therapy for previously untreated severe aplastic anemia. *Ann Intern Med* 2001; 135(7):477-483.
9. Owens AH, Santos GW. The effect of cytotoxic drugs on graft-versus-host disease in mice. *Transplantation* 1971;11(4):378-382.
10. Glucksberg H, Fefer A. Chemotherapy of established graft-versus-host disease in mice. *Transplantation* 1972; 13(3):300-305.
11. Santos GW, Tutschka PJ, Brookmeyer R. Cyclosporine plus methylprednisolone versus cyclophosphamide plus methylprednisolone as prophylaxis for graft-versus-host disease: a randomized, double-blind study in patients undergoing allogeneic marrow transplantation. *Clin Transplant* 1987;1:21-28.
12. Luznik L, Jalla S, Engstrom LW, Iannone R, Fuchs EJ. Durable engraftment of major histocompatibility complex-incompatible cells after nonmyeloablative conditioning with fludarabine, low-dose total body irradiation, and posttransplantation cyclophosphamide. *Blood* 2001; 98(12):3456-3464.
13. O'Donnell PV, Luznik L, Jones RJ et al. Nonmyeloablative bone marrow transplantation from partially HLA-mismatched related donors using posttransplantation cyclophosphamide. *Biol Blood Marrow Transplant* 2002; 8(7):377-386.
14. Luznik L, O'Donnell PV, Symons HJ et al. HLA-haploidentical bone marrow transplantation for hematologic malignancies using nonmyeloablative conditioning and high-dose, posttransplantation cyclophosphamide. *Biol Blood Marrow Transplant* 2008; 14(6):641-650.
15. Fuchs EJ, Luznik L, Bolaños-Meade J et al. Successful pregnancy and childbirth after reduced-intensity conditioning and partially HLA-mismatched BMT. *Bone Marrow Transplant* 2009; 43(12):969-970.
16. Fuchs EJ, Wu J, Carter S et al. Phase II Trial of Non-Myeloablative Conditioning and Partially HLA-Mismatched (HLA-Haploidentical) Bone Marrow Transplantation (BMT) for Patients With Hematologic Malignancies: Results of Blood and Marrow Transplant Clinical Trials Network (BMT CTN) Protocol 0603. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 2011; 17(2, Supplement 1):S151.
17. Kasamon YL, Luznik L, Leffell MS, et al. Nonmyeloablative HLA-haploidentical bone marrow transplantation with high-dose posttransplantation cyclophosphamide: effect of HLA disparity on outcome. *Biol Blood Marrow Transplant* 2010;16(4):482-489.
18. Bolaños-Meade J, Lanzkron S, Kemberling H et al. Nonmyeloablative HLA-Haploidentical Bone Marrow Transplantation (haplo-BMT) With Post-Transplant High-Dose Cyclophosphamide (Cy) in Patients With Severe Hemoglobinopathies. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 2011;17(2, Supplement 1):S285.
19. Brodsky RA, Luznik L, Bolaños-Meade J, Leffell MS, Jones RJ, Fuchs EJ. Reduced intensity HLA-haploidentical BMT with post transplantation cyclophosphamide in nonmalignant hematologic diseases. *Bone Marrow Transplant* 2008; 42(8):523-527.
20. Luznik L, Bolaños-Meade J, Zahurak M et al. High-dose cyclophosphamide as single-agent, short-course prophylaxis of graft-versus-host disease. *Blood* 2010; 115(16):3224-3230.