

Revista Médica del IMSS

Volumen **43**
Volume

Suplemento
Suplemento

2005

Artículo:

Trasplante de progenitores
hematopoyéticos de cordón umbilical,
una realidad en adultos

Derechos reservados, Copyright © 2005:
Instituto Mexicano del Seguro Social

**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***



medigraphic.com

**Elizabeth
Sánchez-Valle,
Enrique
Gómez-Morales**

Unidad de Trasplante
de Médula Ósea,
Servicio de Hematología,
Hospital
de Especialidades,
Centro Médico Nacional
Siglo XXI,
Instituto Mexicano
del Seguro Social

Trasplante de progenitores hematopoyéticos de cordón umbilical, una realidad en adultos

El *trasplante de progenitores hematopoyéticos* es el tratamiento de elección con fines de curación para una variedad de condiciones malignas y no malignas que amenazan la vida, es decir, aquellas enfermedades que por su curso clínico se espera una expectativa de vida inferior a cinco años.

Una de las principales limitantes para realizar un trasplante de progenitores hematopoyéticos es la disponibilidad de un donante relacionado o emparentado (hermano, padres), ya que sólo aproximadamente 30 % de los pacientes que requieren un trasplante tendrá un donador emparentado compatible.

Lo anterior ha hecho necesario el surgimiento de registros de donantes altruistas y de bancos de cordón umbilical. El *National Marrow Donor Program* es el registro más grande de donadores no emparentados y tiene a más de 4 millones de donadores potenciales. Los datos de este registro indican que se necesita una mediana de 4 meses para completar las búsquedas para un trasplante, tiempo crucial para un paciente con una enfermedad maligna de alto riesgo; y un número indefinido de enfermos fallece mientras espera un donador compatible, adicionalmente 50 % de las búsquedas es fallida para encontrar un donante. El *National Marrow Donor Program* estima que 30 % de los donantes registrados no está disponible por movimientos geográficos, cambio de nombre, pérdida de motivación a través del tiempo, descalificación por edad, condición médica o muerte.¹

Los receptores de un trasplante de progenitores hematopoyéticos de donante no relacionado están en riesgo aumentado para enfermedad del injerto en contra del hospedero, falla de in-

jerto, infecciones y supervivencia disminuida. El desarrollo de enfermedad del injerto en contra del hospedero aguda de grado moderado a grave o enfermedad del injerto en contra del hospedero crónica extensa, se asocia con una disminución en la calidad de vida.^{1,2} Sin embargo, la diferencia en supervivencia es menos evidente en algunos estudios que incluyen pacientes de alto riesgo, comparándolos con receptores de trasplantes de donante relacionado. Otro aspecto a considerar es contar con un equipo multidisciplinario con amplia experiencia en trasplante alogénico y manejo de complicaciones postrasplante.

En la actualidad, la tendencia es utilizar con mayor frecuencia a los donantes no emparentados y a la sangre de cordón umbilical como una fuente de progenitores hematopoyéticos.³ La sangre que queda en la placenta después del alumbramiento, y que hasta hace poco era considerada un desecho, está disponible, puede ser colectada sin riesgo para la madre o el recién nacido y puede ser criopreservada durante años. La sangre se drena por gravedad dentro de una bolsa de colección estéril y se procesa para remover el exceso de eritrocitos y de plasma, se realiza conteo de células mononucleares y de células CD34⁺. A la sangre materna se le hace escrutinio para enfermedades infecciosas y a la sangre placentaria se le realiza tipificación HLA, grupo ABO y Rh, así como pruebas para enfermedades genéticas.⁴

El primer trasplante de progenitores hematopoyéticos de cordón umbilical se realizó en 1988 y a pesar de que no se tienen estadísticas exactas, el Banco de Sangre de Nueva York calcula que se han realizado de 5000 a 6000 trasplantes de

Comunicación con:

Elizabeth Sánchez-Valle.

Tel. y fax:

5534 4512 y 5574 6959.

Dirección electrónica:

gomenr@prodigy.net.mx

Palabras clave

- ✓ trasplante de cordón umbilical
- ✓ receptores adultos
- ✓ trasplante de donante no relacionado

Key words

- ✓ cord blood transplant
- ✓ adults recipients
- ✓ unrelated donor

este tipo alrededor del mundo, principalmente en Estados Unidos de Norteamérica, Europa, Japón y Australia; la expectativa para 2004 era realizar 2000 trasplantes. Aproximadamente dos tercios de los trasplantes se han realizado en pacientes con leucemia y un cuarto en pacientes con enfermedades genéticas.⁵

Varias propiedades únicas de las células de la sangre de cordón umbilical las distinguen de los progenitores hematopoyéticos de la médula ósea y la sangre periférica; así en cultivo a largo plazo, las células CD34⁺ se incrementan cada 7 a 10 días cientos de veces más que los cultivos de células CD34⁺ similares provenientes de médula ósea de adultos; en forma comparativa, las células CD34⁺/CD38⁻ de cordón umbilical proliferan más rápido y generan una mayor número de células progenitoras. Una extensión más larga de los telómeros en este tipo de células se ha propuesto como una explicación para esta mayor capacidad de proliferación. Las propiedades inmunológicas de la sangre de cordón también difieren de las células de la médula ósea o de la sangre periférica.

Las observaciones clínicas iniciales de una menor incidencia de enfermedad del injerto en contra del hospedero siguiendo a los trasplante de progenitores hematopoyéticos de cordón umbilical de donantes relacionados condujo al descubrimiento de que una gran proporción de las células T expresan el fenotipo "naive" CD45RA⁺/CD45RO⁻, CD62L. En adición el receptor de quimocina CCR5 expresado en las células Th1 es menos abundante comparado con las células T del adulto. Finalmente, las células de cordón umbilical pueden producir cantidades aumentadas de interleucina 10, la cual puede modular la enfermedad del injerto en contra del hospedero.⁶

Las principales ventajas de la sangre placentaria con fines de trasplante son:

1. Disponibilidad inmediata debido a que las unidades se encuentran almacenadas y con tipificación HLA.
2. Ausencia de riesgo para la madre y el niño.
3. enfermedad del injerto en contra del hospedero con un riesgo reducido potencial.
4. Menor exigencia de una compatibilidad HLA perfecta, lo que aumenta el potencial de encontrar donadores para poblaciones minoritarias.
5. No hay dolor o morbilidad para el donante.

Las principales desventajas son:

1. No poder tener una donación subsecuente, es decir, se tiene una dosis fija de progenitores hematopoyéticos y no permite una infusión de linfocitos subsecuente.
2. Escasa dosis celular en las bolsas que impide en muchos casos realizar trasplantes en adultos.
3. Tiempos de injerto prolongados en todos los linajes celulares, lo que implica un soporte de transfusiones enérgico mientras se logra el injerto y posiblemente una estancia en el hospital prolongada o una erogación de recursos importante.
4. Los pacientes incluidos generalmente en este tipo de trasplante son de alto riesgo con enfermedad avanzada.^{7,8}

El Grupo de Minnesota diseñó una estrategia para vencer el obstáculo de la dosis celular para adultos empleando dos cordones parcialmente compatibles. En un estudio que incluyó a 23 pacientes con enfermedad hematológica maligna de alto riesgo que recibieron un régimen de acondicionamiento mieloablativo y dos unidades de cordón umbilical con una mediana de $3.5 \times 10^7/\text{kg}$ (rango 1.1 a $6.3 \times 10^7/\text{kg}$) de células mononucleares. La mediana de edad era de 24 años (rango 13 a 53 años). En 21 pacientes evaluables el injerto ocurrió en una mediana de 23 días (rango 15 a 41 días), al día 21 el injerto se derivó de ambos cordones en 24 % de los pacientes y de un solo cordón en 75 % de los casos, una observación importante fue que una unidad se comporta como líder en los pacientes en el día 100 y ni la cantidad de células mononucleares ni la dosis de CD34⁺ o la compatibilidad HLA predice cuál unidad tendrá predominio, lo único relevante parece ser el contenido mayor de dosis de CD3⁺ en la unidad predominante. Aunque la reacción inmune bidireccional puede potencialmente llevar a falla de injerto, los autores elaboraron la hipótesis de que dos unidades de cordón umbilical podían aumentar la disponibilidad para adultos y se podía asociar a una recuperación de neutrófilos más rápida. La incidencia de enfermedad del injerto en contra del hospedero aguda grados II-IV y III-IV fue de 65 y 13 %, respectivamente; la supervivencia libre de enfermedad fue 57 % a un año, con 72 % de enfermos vivos si se habían trasplantado en remisión.⁹

De acuerdo a estudios actuales, la dosis de células CD34⁺ es un factor que consistentemente se asocia con la tasa de injerto, la mortalidad relacionada al trasplante y la supervivencia. Para adultos una unidad de cordón umbilical útil es aquella que contiene por lo menos 2×10^7 /kg de células mononucleares y 1.7×10^5 /kg de CD34⁺.

Las conclusiones de un estudio de Wagner y colaboradores en 102 TCP de cordón umbilical fueron que hay una alta probabilidad de supervivencia en receptores de trasplante de progenitores hematopoyéticos de cordón umbilical si no hay disparidad más allá de dos antígenos HLA y cuando el injerto contiene por lo menos 1.7×10^5 /kg de células CD34⁺. Algunos métodos posibles para incrementar la dosis celular incluyen la expansión *ex vivo*, la infusión de múltiples unidades de cordón y el uso de posibles células adicionales como células seminales mesenquimales.¹⁰ En una serie del Registro de Eurocord-Netcord y del Grupo Europeo de Trasplante que incluyó a 98 pacientes con leucemia aguda que recibieron trasplante de progenitores hematopoyéticos de cordón umbilical de donante no relacionado, las causas de muerte se debieron a:

- Recaída o progresión (n = 9, 31 %).
- Relacionadas con el trasplante (n = 43, 69 %) que incluía enfermedad del injerto en contra del hospedero (n = 5), toxicidad (n = 15), falla de injerto o hemorragia (n = 4), infecciones (n = 18) y otros o desconocido (n = 1).

En este estudio retrospectivo y comparativo con receptores de trasplante de progenitores hematopoyéticos de donante no relacionado, los adultos que recibieron trasplante de progenitores hematopoyéticos de cordón umbilical tuvieron una recuperación de neutrófilos más retardada y una menor incidencia de enfermedad del injerto en contra del hospedero aguda, pero los otros desenlaces fueron similares en dos grupos. Las probabilidades no ajustadas de supervivencia global y de supervivencia libre de leucemia a 2 años fueron similares en ambos grupos, 36 y 33 % para el grupo de cordón umbilical y 42 y 38 % para el grupo de médula ósea, sin significancia estadística.¹¹

La introducción de regímenes de acondicionamiento de intensidad reducida o no mieloablativos constituye un nuevo abordaje que brinda

una opción para pacientes quienes eran excluidos de los trasplantes convencionales por edad o por condición médica. Los resultados iniciales han mostrado que se logra el injerto en un tiempo adecuado con quimerismo completo del donante. Pero aún quedan varias preguntas por resolver, tales como ¿cuál es el régimen de intensidad reducida óptimo y de profilaxia de la enfermedad del injerto en contra del hospedero en este tipo de trasplante?, ¿la incidencia de la enfermedad del injerto en contra del hospedero es similar en los trasplantes mieloablativos como en los de intensidad reducida?, ¿la incidencia y el patrón de infección difiere en el trasplante mieloablativo comparado con el de intensidad reducida y cuál abordaje es mejor para la recuperación inmune? Finalmente, ¿cuál es la diferencia en la eficacia global entre los dos tipos de acondicionamiento?^{7,12,13}

En conclusión, los resultados del trasplante de progenitores hematopoyéticos de cordón umbilical son alentadores, pero los datos en adultos son aún escasos. Aunque en crecimiento, esta forma de tratamiento constituye una alternativa viable capaz de producir reconstitución hematopoyética cuando no se dispone de un donante relacionado o no relacionado.

Referencias

1. Satkiran SG, Barker JN, Davies SM, Wagner JE. Unrelated donor hematopoietic cell transplantation: marrow or umbilical cord blood? *Blood* 2003;101(11):4233-4244.
2. Davies SM, Kollman C, Anasetti C, et al. Engraftment and survival after unrelated-donor bone marrow transplantation: a report from the National Marrow Donor Program. *Blood* 2000;96:4096-4102.
3. Gluckman E, Wagner J, Hows J, Keman N, Bradley B, Broxmeyer HE. Cord blood banking for hematopoietic stem cell transplantation: an international cord blood transplant registry. *Bone Marrow Transplant* 1993;11:199.
4. Rubinstein P, Rosenfield RE, Adamson JW, Stevens Ce. Review: stored placental blood for unrelated bone marrow reconstitution. *Blood* 1993; 81:1679.
5. Steinbrook R. The cord-blood-bank controversies. *N Engl J Med* 2004;351:2255-2257.
6. Ballen KK. New trends in umbilical cord blood transplantation. *Blood* 2005;105:3786-3792.
7. Chao NJ, Emerson SG, Weinber KI. Stem cell transplantation (Cord Blood Transplants). *Hematology* 2004; 354-371.

8. Cairo MS, Wagner JE. Placental and/umbilical cord blood: an alternative source of hematopoietic stem cells for transplantation. *Blood* 1997;90:4665-4678.
9. Barker JN, Weisdorf DJ, DeFor TE, Blazar BR, McGrave PB, Miller JS, et al. Transplantation of 2 partially HLA-matched umbilical cord blood units to enhance engraftment in adults with hematologic malignancy. *Blood* 2005;105:1343-1347.
10. Wagner JE, Barker JN, DeFor TE, Baker S, Blazar BR, Eide C, et al. Transplantation of unrelated donor umbilical cord blood in 102 patients with malignant and nonmalignant diseases: influence of CD34 cell dose and HLA disparity on treatment-related mortality and survival. *Blood* 2002;100:1611-1616.
11. Rocha V, Labopin M, Sanz G, Arcese W, Schwerdtfeger R, Bosi A, et al. Transplants of umbilical-cord blood or bone marrow from unrelated donors in adults with acute leukemia. *N Engl J Med* 2004;351:2276-2285.
12. Barker JN, Weisdorf DJ, DeFor TE, Blazar BR, Miller JS, Wagner JE. Rapid and complete donor chimerism in adults recipients for unrelated donor umbilical cord blood transplantation after reduced-intensity conditioning. *Blood* 2003;102:1915-1919.
13. Kishi Y, Kami M, Miyakoshi S, Kanda Y, Murashige N, Teshima T, et al. Early immune reaction after reduced-intensity cord-blood transplantation for adults patients. *Transplantation* 2005;80:34-40. 

