

Médica Sur

Volumen 12
Volume

Número 4
Number

Octubre-Diciembre 2005
October-December

Artículo:

El “método mexicano” para hacer trasplantes de células totipotenciales hematopoyéticas alogénicas

Derechos reservados, Copyright © 2005:
Médica Sur Sociedad de Médicos, AC.

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

El “método mexicano” para hacer trasplantes de células totipotenciales hematopoyéticas alogénicas

Guillermo J Ruiz-Argüelles,* Lissbett Suárez-González,* David Gómez-Almaguer,** Guillermo J Ruiz-Delgado***

Resumen

Durante mucho tiempo se consideró, equivocadamente, que la razón por la que los trasplantes de médula ósea eran capaces de curar a los pacientes con hemopatías malignas era porque permitían la administración de cantidades elevadas de quimioterapia y/o radioterapia y que la función de las células transplantadas era únicamente la de restablecer la hematopoyesis del paciente después de recibir la terapia mieloablativa. Ahora es claro que la razón principal por la que los trasplantes de células hematopoyéticas alogénicas pueden curar a pacientes con neoplasias es por la inducción del efecto de injerto contra tumor, que es parte del efecto de injerto contra huésped. En el año de 1999 se diseñó en México un método para llevar a cabo trasplantes hematopoyéticos que se conoce ahora como el “método mexicano” de acondicionamiento no mieloablativo que supone el uso de fármacos accesibles y baratos como son la ciclofosfamida, el busulfán y la fludarabina. Con este método se han llevado a cabo trasplantes hematopoyéticos en más de 300 pacientes. Aproximadamente una cuarta parte de los pacientes no necesitaron transfusiones de glóbulos rojos y además un tercio no necesitó transfusión de plaquetas. En más del 80% de los casos, el procedimiento del trasplante se pudo completar de manera totalmente extrahospitalaria. La mediana de supervivencia (SV) postrasplante no ha sido alcanzada, y la SV a 2,000 días es de 54%. La mortalidad a 100 días es de 16% y la mortalidad relacionada a trasplante 20%. Los mejores resultados se obtuvieron en LGC en primera fase crónica (92% de supervivencia a 750 días) y los menos halagüeños en leucemia aguda linfoblástica (22% SV a 1,600 días), con cifras intermedias para leucemia aguda mieloblástica (66% SV a 860 días) y anemia aplásica (91% SV a 1,500 días). El costo promedio de cada trasplante es de 18 mil dólares americanos.

Palabras clave: Trasplante, médula ósea, células hematopoyéticas, alogénico, método mexicano.

Abstract

It is clear now that: a) For the successful engraftment of allogeneic HSC bone marrow ablation of the recipient is not required, b) HSC create their own space through graft versus host reactions, c) several malignancies can be eradicated by the graft versus tumor effect, d) HSC allografting can be conducted on an outpatient basis, e) HSC allografting can be done in aged or debilitated individuals, f) HSC allografting can be achieved without transfusion of blood products and g) the costs of the allografting procedures can be substantially diminished. The use of non-myeloablative conditioning for stem cell allografting has been the main reason to break these dogmata: Using the “Mexican” non-ablative conditioning regimen, we have allografted over 300 individuals in five different Latin American countries. With a median cost of 18,000 US dollars, we have allografted individuals with both malignant and benign hematological diseases: The best results have been obtained in chronic myelogenous leukemia in chronic phase (92% survival –SV- at 750 days), whereas the worse results were obtained in relapsed acute lymphoblastic leukemia (22% SV at 1,600 days), with intermediate results for aplastic anemia (91% SV at 1,500 days) and acute myelogenous leukemia (66% SV at 860 days). Despite the fact that HSC allografting with reduced intensity conditioning may be related with several disadvantages such as mixed chimerism and relapse of the malignancy, braking these dogmata has resulted in availability of HSC allografting to a larger number of individuals worldwide, thus offering true curative therapeutic options to patients who otherwise would not qualify to be given these opportunities.

Key words: Transplant, bone marrow, hematopoietic stem cells, allogeneic, Mexican approach.

Introducción

a) Los dogmas

Los dogmas son principios, opiniones establecidas por una autoridad que no derivan de razonamiento lógico ni de experiencia, formulados de forma autoritaria y precisa, y que se exponen no para ser discutidos, sino para creer en ellos. El progreso y la evolución del conocimiento se basan muchas veces en la ruptura de dogmas.¹

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

** Hospital Universitario de Monterrey. Universidad Autónoma de Nuevo León. Monterrey, Nuevo León.

*** Hospital Médica Sur. Fundación Clínica Médica Sur México, D.F.

Históricamente, el desarrollo del trasplante de células totipotenciales hematopoyéticas (CTH) se ha basado en el uso de quimioterapia mieloablativa a dosis altas o de radioterapia con tres objetivos dogmáticos principales: 1) erradicar la enfermedad subyacente, 2) crear espacio en la médula ósea del receptor para las CTH entrantes, y 3) suprimir el sistema inmune del receptor para evitar el rechazo de las CTH de donador.²

b) Los dogmas rotos

La evolución del conocimiento ha mostrado que son erróneos los dos primeros dogmas mencionados anteriormente. En 1978, Odom y cols³ describieron a dos pacientes con leucemia linfoblástica aguda quienes lograron remisión como resultado del desarrollo de enfermedad de injerto contra huésped (EICH); se introdujo entonces el concepto de efecto de "injerto contra leucemia". Más tarde, los investigadores del grupo del Premio Nobel de Medicina, Dr. E. Donnall Thomas en Seattle, EUA, publicaron un trabajo del efecto antileucémico de la EICH,⁴ el cual es actualmente considerado como uno de los documentos hitos en la historia de la hematología del siglo XX.⁵ El hecho de que la infusión de linfocitos del donante sin quimioterapia adicional después de haber creado una plataforma de tolerancia inmunológica produce remisión de la leucemia sugiere que una vez dada la oportunidad de prevenir el rechazo, los linfocitos alorreactivos pueden eliminar la leucemia, un concepto introducido por Kolb y cols⁶ y Slavin y cols.^{7,8} Estos conceptos indican que para el control de algunas neoplasias, es importante lograr injertos duraderos de linfocitos, más que producir mieloablación grave. Todas estas ideas dieron como resultado el desarrollo de métodos de trasplantes alogénicos no mieloablativos (TANM), que se hicieron inicialmente en Jerusalén y después en Houston.^{9,10} En la actualidad es bien conocido que el efecto antitumoral de la EICH inducida por aloinjertos de CTH es responsable del control de ciertas enfermedades malignas y que las CTH crean su propio espacio en la médula ósea del receptor medular a través de reacciones de EICH.⁵⁻¹⁷ Ahora estamos aprendiendo que ciertas enfermedades malignas son más susceptibles que otras para el efecto de injerto contra tumor, por ejemplo: la leucemia mieloide crónica es sustancialmente más sensible para este efecto que la leucemia linfoblástica aguda,^{13,14} siendo esto probablemente una de las razones

de las diferencias en los resultados obtenidos en individuos aloinjertados por estas enfermedades.

c) Las consecuencias de haber roto los dogmas

1) Una vez demostrado que el efecto de injerto contra tumor es el responsable del control de ciertas enfermedades malignas en individuos con injertos de CTH alogénicas y que el espacio en la médula ósea no necesita ser creado por quimioterapia ablativa o por radioterapia, la pregunta obvia fue: ¿es posible inducir efecto de injerto contra tumor por CTH alogénicas sin producir un daño grave a la médula ósea del receptor, a su sistema inmune y a otros órganos? La respuesta a esta pregunta es sí. Es ahora bien conocido que la actual terapia condicionante citorreductora tóxica e intensa puede ser reemplazada por esquemas de inmunosupresión no mieloablativos que tienen como objetivo facilitar el injerto de las CTH alogénicas; en lugar de quimioterapia intensa antes del trasplante, las células T del donante injertadas son utilizadas para erradicar las células malignas del huésped.⁵⁻¹⁹ Por consiguiente, parece ser claro ahora que dos barreras inmunológicas deben ser vencidas para establecer exitosamente el aloinjerto de las CTH: uno es la enfermedad de huésped contra injerto (EHC/rechazo), mientras que la otra es la contraparte, o contrario: La reacción de injerto contra huésped, la cual incluye a la enfermedad de injerto contra tumor. Tradicionalmente, los regímenes terapéuticos administrados para prevenir la EHC son administrados antes del trasplante y dirigidos a erradicar la respuesta inmune del huésped, mientras que los regímenes terapéuticos para prevenir la EICH están enfocados a las células inmunes injertadas del donador, las cuales son administradas después del trasplante e idealmente debieran afectar solamente a aquellas células inmunes del donador que reaccionan contra los aloantígenos en los cuales el donador y el receptor no son compatibles.⁵⁻¹⁹

2) El uso frecuente de los trasplantes de CTH se había limitado por la toxicidad asociada con los esquemas de acondicionamiento mieloablativo tradicionales. Para intentar lograr la erradicación máxima del tumor, los regímenes de acondicionamiento se habían intensificado a un punto en el cual las toxicidades a los órganos no hematopoyéticos eran comunes y causantes de gran morbimortalidad.¹⁹ Además, la pancitopenia inducida por los esquemas mieloablativos supone riesgo de infecciones graves y potencialmente letales, a pesar del uso profilácti-

co de antibióticos de amplio espectro. Aún más, la toxicidad relacionada al esquema condicionante, particularmente en intestino, hígado y riñón, frecuentemente limitan la posibilidad de ofrecer una terapia óptima inmunosupresora pos-aloinjerto, la cual es necesaria para evitar la EICH. Como resultado de todas estas complicaciones, en la mayoría de los centros de trasplantes, la gravedad de las complicaciones de la quimioterapia mieloablativa empleada, había limitado su uso para individuos relativamente jóvenes y fuertes, menores de 50-55 años. Se hicieron necesarias entonces estrategias efectivas para reducir la toxicidad de los regímenes de acondicionamiento pre-trasplante para mejorar las tasas de supervivencia, para disminuir los efectos secundarios tardíos y para mejorar la calidad de vida a largo plazo de los sobrevivientes. Derivada del hecho de que la terapia condicionante citorreductora tóxica pre-trasplante puede ser reemplazada por inmunosupresión no mieloablativa para facilitar el injerto de las CTH alogénicas, es ahora posible aloinjertar a individuos de edad avanzada, debilitados o con padecimientos coexistentes.⁵⁻¹⁹

3) Otro punto importante que es frecuentemente ignorado en las publicaciones de trasplantes de CTH proveniente de países desarrollados es el costo del procedimiento. En nuestra experiencia (*vide infra*), el TANM es sustancialmente más barato que los trasplantes de CTH que emplean esquemas mieloablativos tradicionales.^{17,19-31} Por ello, en la época actual, ya es posible ofrecer un trasplante de CTH alogénicas a más pacientes como una opción terapéutica, siendo esta observación crítica para individuos quienes viven en países en desarrollo. El hecho de que más de dos tercios de los habitantes del mundo viven en países en desarrollo, es un dato a tener en cuenta al leer estas líneas.

d) Las formas de romper los dogmas

Muchos grupos de trasplantes han reportado resultados alentadores utilizando varios esquemas de acondicionamiento pre-trasplante de intensidad reducida, que se han denominado esquemas no ablativos, minitransplantes, esquemas de intensidad reducida, etc. en el tratamiento de padecimientos hematológicos malignos y de tumores sólidos.⁶⁻¹⁷ Además de los esquemas desarrollados en Jerusalén y Houston, se han empleado métodos de TANM en Bethesda, Génova, Boston, Seattle, Dresden, Londres y México,^{32,33} todos ellos tie-

nien como objetivo conseguir un efecto inmunosupresor más que un efecto mieloablativo.

e) La forma mexicana de romper los dogmas

En 1999 comenzamos a emplear en Monterrey y en Puebla un método de TANM basado en los empleados en Jerusalén⁷ y en Houston,⁶ introduciendo algunos cambios con el objetivo fundamental de disminuir los costos del procedimiento. Los cambios más importantes de este que ahora es llamado el “método mexicano” son los siguientes:

1) Empleo de fármacos disponibles en el país y baratos

Dado que tanto la globulina anti-timocito como el melfalán endovenoso son caros y no están disponibles en México, decidimos emplear fármacos económicos y disponibles en el país, usando el siguiente esquema: Busulfán oral, 4 mg/kg días -6 y -5; ciclofosfamida endovenosa, 350 mg/m² días -4, -3 y -2; fludarabina endovenosa, 30 mg/m² días -4, -3 y -2; ciclosporina oral (CyA) 5 mg/kg comenzando el día -1 y metotrexato endovenoso 5 mg/m², administrado los días + 1, + 3, + 5 y + 11.^{7,18,19}

2) Número de sesiones de aféresis adaptadas a cada caso

Inicialmente hicimos tres sesiones de aféresis de cada donador para obtener las CTH de sangre periférica,¹⁸ pero después nos percatamos de que para obtener entre 1 y 6 x 10⁶ células CD34 viables/kg/peso corporal del receptor¹² podíamos reducir el número de sesiones de aféresis a una mediana de 2 (rango 1-4), lo que contribuye a disminuir los costos del procedimiento al abatir el número de equipos de aféresis empleados.

3) Eliminación del ganciclovir profiláctico y de la IgG endovenosa

Probablemente, como resultado del daño disminuido de la médula ósea durante el TANM, la recuperación rápida tanto de la hematopoyesis como de la función inmune en este tipo de aloinjertos y el uso de sangre periférica, existe una prevalencia muy baja de enfermedad por citomegalovirus (CMV) a pesar de la prevalencia alta de la infección por CMV tanto de los donadores como en los receptores. Con nuestro método, no hemos tenido muertes por CMV²¹ por lo que hemos decidido eliminar el uso profiláctico tanto de ganciclovir como de IgG, lo que también reduce en forma notable los costos del procedimiento.²² Es interesante que otros esquemas de TANM que incluyen el

uso del anticuerpo monoclonal anti-CD52 (Campath) están relacionados con prevalencias más altas tanto de enfermedad por CMV como de mortalidad por este virus.^{21,22}

4) Conducción extrahospitalaria

Dado que tanto la granulocitopenia como la trombocitopenia durante el TANM son mucho más cortas que aquéllas producidas durante el trasplante de CTH autólogas o alogénicas usando esquemas mieloablativos tradicionales, hemos sido capaces de hacer todo el trasplante de manera extrahospitalaria, siempre y cuando se cumplan ciertas condiciones: Solamente en pacientes asintomáticos, completamente activos, capaces de permanecer en sus casas con familiares, amigos o en un hotel cercano y con un nivel educacional aceptable. Es crítico para lograr el éxito de este método, la disponibilidad de una clínica en donde los medicamentos y las transfusiones puedan ser proporcionadas de manera rápida y eficiente.²³⁻²⁷ En nuestra experiencia de 193 pacientes sometidos a TANM usando el “método mexicano”, solamente el 22% fueron hospitalizados, casi siempre porque desarrollaron fiebre y/o mucositis. Hemos encontrado en este grupo que una citometría hemática normal antes del trasplante y un índice de Karnofsky > 70% son las variables que permiten predecir con certeza si un TANM puede completarse de manera totalmente extrahospitalaria o no.³⁹

5) Número reducido de transfusiones de productos sanguíneos

También por la recuperación rápida de la función hematopoyética, el TANM puede ser realizado en algunas circunstancias sin la necesidad de transfundir productos sanguíneos. En nuestra experiencia, aproximadamente uno de cada tres individuos no necesitan transfusión de glóbulos rojos o de plaquetas: el promedio de unidades de glóbulos rojos transfundidos es de 6, rango 0-19, mientras que el promedio de sesiones de transfusión de plaquetas fue de 2, rango 0-5. El 20% de los pacientes con TANM usando nuestro método no requiere de transfusiones de plaquetas ni de glóbulos rojos en lo absoluto.^{25,26} Es obvio que esto logra disminuir los costos y los riesgos derivados de la exposición a derivados de la sangre humana. Por consiguiente, los trasplantes de células hematopoyéticas alogénicas sin transfusiones se pueden hacer en la actualidad.²⁶

6) Inyección de linfocitos del donador excepcional

Las inyecciones de linfocitos del donador (ILD) solamente las administramos si el paciente, en el día + 30, no ha desarrollado alguna de las siguientes condiciones: Evidencia de quimerismo parcial o completo,²³ EICH, o remisión molecular de la neoplasia. Como resultado de esta decisión, menos del 10% de los pacientes alotrasplantados con el “método mexicano” necesitan ILD, lo que también contribuye a disminuir los costos del procedimiento y los riesgos de efectos de injerto contra huésped para el receptor.

Resultados

Utilizando el “método mexicano” para llevar a cabo los TANM, hemos hecho más de 250 trasplantes alogénicos en diferentes padecimientos y en diferentes instituciones, tanto mexicanas como de otros países de Latinoamérica. Las enfermedades en las que los hemos hecho son: leucemia granulocítica crónica (LGC), leucemia aguda mieloblástica (LAM), leucemia aguda linfoblástica (LAL), mielodisplasias, talasemia mayor, enfermedad de Hodgkin en recaída, síndrome de Blackson-Diamond, adrenoleucodistrofia, síndrome de Hunter, anemia aplásica y tumores sólidos. En todo el grupo de pacientes, la mediana del tiempo de recuperación de granulocitos a $0.5 \times 10^9/L$ fue de 13 días, en tanto que la mediana del tiempo para lograr la recuperación de las plaquetas a más de $20 \times 10^9/L$ fue a los 12 días. Aproximadamente una tercera parte de los pacientes no necesitaron transfusión de glóbulos rojos y además un tercio no necesitó transfusión de plaquetas.^{25,26} En más del 70% de los casos, el procedimiento del trasplante se pudo completar de manera totalmente extrahospitalaria. El rango del tiempo de seguimiento en estos pacientes es de 30 a 2,000 días. En aproximadamente el 8% de los pacientes falló el injerto y, dada la naturaleza no ablativa del esquema de acondicionamiento, todos recuperaron la hematopoyesis endógena. Aproximadamente el 50% de los pacientes trasplantados con el “método mexicano” desarrolló EICH aguda, en tanto que una tercera parte desarrolló EICH crónica. La mediana de supervivencia postrasplante no ha sido alcanzada, y la supervivencia a 2,000 días es de 54%. La mortalidad a 100 días postrasplante es de 16% y la mortalidad relacionada a trasplante fue de 20%. Los mejores resultados de nuestro programa han sido obtenidos en LGC, mientras que los peores en LAL; estas diferencias pueden estar relacionadas con la susceptibilidad de la enfer-

medad maligna al efecto de injerto contra tumor, ya que ciertas neoplasias como la LGC son muy sensibles a este efecto en tanto que la LAL y otras neoplasias son menos susceptibles a este efecto inmune.

En el grupo total de pacientes, la mediana del costo de cada TANM fue de 18,000 dólares,²⁰⁻²⁸ cifra que contrasta con lo informado en la Unión Americana, donde un trasplante de médula ósea empleando el método convencional tiene un costo promedio de 300,000 dólares.² Como un ejemplo y de acuerdo a esta información, es claro que, en la actualidad, con el costo del tratamiento durante 200 días de un paciente con LGC con mesilato de imatinib administrado a razón de 400 mg/día es posible sufragar el costo de un TANM empleando el “método mexicano”,^{24,29} siendo ésta la principal razón por la que hemos trasplantado a los pacientes con LGC.

Al haber trasplantado varios individuos empleando el “método mexicano”, estamos ahora analizando los resultados de acuerdo a los padecimientos que motivaron el trasplante. En el caso de la leucemia granulocítica crónica, inicialmente publicamos un estudio de 21 pacientes con LGC en diferentes fases evolutivas, trasplantados en dos instituciones del país (Centro de Hematología y Medicina Interna de Puebla – CHMI – y Hospital Universitario de Monterrey – HUM –) en el que encontramos una supervivencia (SV) a 750 días de 60%.²⁴ Posteriormente, en un grupo de 24 pacientes con LGC sólo en primera fase crónica, reunido en un grupo multicéntrico colaborativo (Latin-American Cooperative Onco Hematology Group – LACOHG –) con pacientes de seis centros hospitalarios ubicados en cuatro países latinoamericanos (México, Venezuela, Brasil y Colombia), obtuvimos una SV libre de enfermedad a 830 días de 92%.²⁹ Es claro que los mejores resultados en LGC se obtuvieron trasplantando pacientes en primera fase crónica de la LGC.^{24,29}

Por lo que toca a las leucemias agudas mieloblásticas, en un estudio colaborativo inicial de tres instituciones mexicanas; CHMI, HUM y Centro Médico “La Raza” (CMR) del Instituto Mexicano del Seguro Social, en un grupo de 24 pacientes con LAM en diferentes estadios evolutivos (primera, segunda y tercera remisión), encontramos una SV a 860 días de 66%.³⁰ Estos pacientes eran elegibles para ser sometidos a un trasplante de médula ósea, usando el método convencional, pero fueron trasplantados con el “método mexicano” por razones fundamentalmente económicas. Posteriormente, analizando por separado los resulta-

dos del TANM usando el “método mexicano” de acuerdo a la remisión de la LAM, encontramos, en otro estudio multicéntrico una SV de 50% a 480 días para los pacientes en primera remisión completa y de 15% para los pacientes en segunda remisión;³¹ por ello, parece claro que es mejor trasplantar a pacientes con LAM cuando se encuentran en primera remisión, pero es también posible rescatar algunos pacientes por medio del TANM cuando se ha logrado una segunda remisión de la LAM.

En el caso de las leucemias agudas linfoblásticas, los resultados han sido desalentadores. En un grupo de 18 pacientes con LAL de una sola institución, encontramos una SV 1,600 días de 22%. Estos datos son similares a los obtenidos con esquemas de acondicionamiento ablativo y apoyan la idea de que las células malignas de la LAL “escapan” al efecto de injerto contra leucemia, al que son sensibles las células leucémicas de otras neoplasias.

Es interesante el hecho de haber trasplantado a muchos niños y adolescentes con el “método mexicano” de acondicionamiento;^{25,32} en un principio, se consideró que los TANM debieran hacerse en individuos añosos, en malas condiciones o con otros padecimientos concurrentes; sin embargo, los niños son quienes más pueden sufrir consecuencias a largo plazo de la toxicidad de los esquemas de acondicionamiento ablativo tradicionales.³³ Apoyados en esta idea, fuimos los primeros en el mundo en hacer TANM en niños, en quienes hemos encontrado una prevalencia muy baja de complicaciones a largo plazo y resultados muy satisfactorios, sobre todo en padecimientos hematológicos benignos.^{25,32-34} Otras instituciones pediátricas, inicialmente extranjeras³³ y más tarde mexicanas han comenzado ya a hacer TANM empleando el “método mexicano”.

El “método mexicano” para hacer TANM también se ha empleado para trasplantar a pacientes con hipoplasia medular. En un grupo colaborativo de cuatro instituciones mexicanas (CHMI, HUM, CMR e Instituto Nacional de Cancerología – INCAN –), se reunieron 23 pacientes con hipoplasia medular y se sometieron al TANM, encontrando una supervivencia de 91% a 1,500 días,^{34a} cifra que se compara muy favorablemente con la encontrada por otros investigadores.

Con el método que se comenta se han hecho también trasplantes de células placentarias^{35,36} y trasplantes en pacientes con enfermedad de Hodgkin en recaída;³⁷ se han hecho más de 20 trasplantes de células placentarias, obtenidas éstas tanto de bancos de célu-

las placentarias mexicanos (Centro Nacional de la Transfusión Sanguínea y Hospital Universitario de Monterrey), como de bancos de células placentarias localizados en el extranjero. Se han trasplantado también grupos pequeños de pacientes con mieloma múltiple, mielodisplasia, leucemia linfocítica crónica, tumores sólidos, talasemias, síndrome de Hunter, adrenoleucodistrofia, etc.³⁸⁻⁴³

En relación a las complicaciones de los TANM, dada la baja toxicidad hematológica y extrahematológica del “método mexicano” de acondicionamiento no ablativo, hemos encontrado que la proporción de sujetos quienes desarrollan síndrome nefrótico postrasplante es considerablemente menor que la informada en pacientes trasplantados con otros esquemas para hacer TANM.⁴⁴ Por la misma razón, los requerimientos transfusionales de los pacientes trasplantados con este método son bajos^{26,27} y las complicaciones por la reactivación del virus citomegálico son excepcionales.^{21,22} En la misma línea, la mortalidad a los 100 días del esquema es de aproximadamente 16%, cifra que contrasta con la de los métodos convencionales de trasplante de médula ósea, que llega hasta cifras del 50%.²

Hemos investigado también la repercusión del grado de compatibilidad entre el donador y el receptor del TANM y encontramos que, empleando nuestro método, es posible trasplantar con seguridad a pacientes con donadores HLA idénticos (6/6) o compatibles, con un antígeno HLA de diferencia (5/6); en estos pacientes la prevalencia de EICH aguda fue de 57 versus 38% respectivamente, en tanto que la prevalencia de EICH crónica fue de 25 versus 11% y las recaídas ocurrieron en 45 versus 55% de los pacientes.⁴⁵

Al incrementar el número de pacientes leucémicos trasplantados con el “método mexicano”, estamos encontrando ya recaídas leucémicas, que han ocurrido en el 60% de los pacientes con LAL y 50% de los pacientes con LAM. De manera interesante en un estudio multicéntrico (CHMI, HUM y CMR), hemos encontrado que las recaídas leucémicas extramedulares son más frecuentes en pacientes con neoplasias mieloides que en aquéllos con neoplasias linfoides,⁴⁶ y que las recaídas en médula ósea son más frecuentes y más agresivas en pacientes trasplantados por leucemias agudas linfoblásticas.

f) Las consecuencias de haber roto los dogmas

El TANM ha significado un gran avance en el tratamiento de las enfermedades hematológicas en los últi-

mos diez años,^{41,42} sin embargo el TANM no debe ser visto como una “forma fácil” para llevar a cabo un trasplante de médula ósea alogénica.⁴⁷ En todo el mundo, los TANM son aún una modalidad terapéutica que se reserva para ciertos individuos: sujetos de edad avanzada, debilitados o afectados por otras enfermedades; sin embargo, en algunos sitios también se están llevando a cabo en niños y adolescentes^{25,32-34} y en pacientes elegibles para trasplantes convencionales.³⁰ En varios centros médicos del país y de otros países en desarrollo, los TANM han sido adoptados como los métodos convencionales para realizar los trasplantes de médula ósea, fundamentalmente por su accesibilidad económica.^{41-43,48-50} Las consideraciones de los costos no debieran ser ignoradas en ninguna parte del mundo, pero son particularmente críticas en los países en desarrollo.⁴⁸⁻⁵¹ No debemos olvidar que el 80% de los niños con cáncer en el mundo mueren porque algunos de los tratamientos eficaces como el trasplante de médula ósea no están disponibles en países subdesarrollados.⁴⁸⁻⁵¹ En algunos países en desarrollo, el costo del “método mexicano” para conducir un TANM ha resultado ser 15 a 20 veces más bajo que el aloinjerto convencional de los países desarrollados.

Conclusiones

La mayoría de los pacientes quienes han sido trasplantados usando el “método mexicano” para hacer TANM en México y en otros países en desarrollo no podrían haberse trasplantado empleando los métodos convencionales de acondicionamiento ablativo. Sólo los estudios prospectivos definirán si el TANM eventualmente reemplazará a los métodos convencionales para llevar a cabo los trasplantes de médula ósea. Sin embargo, en los países en desarrollo, muy frecuentemente la decisión para un paciente dado no es entre ofrecer un TANM o un TMO convencional; la decisión tiene que ser hecha entre un TANM o ningún otro tratamiento efectivo. Debido a su costo, el TANM podría ser considerado como una opción de tratamiento temprano en países donde los recursos limitados impiden el TMO alogeneico usual. Ahora estamos aprendiendo cuáles enfermedades malignas son más susceptibles al efecto de injerto contra tumor, uno de los principales efectos del TANM además del reemplazo de las células de la médula ósea y en consecuencia, estamos aprendiendo en cuáles enfermedades malignas el TANM es realmente útil. El “método mexicano” para hacer los TANM ha mos-

trado ser efectivo para individuos con enfermedades malignas y benignas. A pesar de que la mayoría de los estudios con condicionamiento de intensidad reducida tienen un seguimiento relativamente corto, hay información que indica que los TANM están relacionados con una gravedad y prevalencia de EICH más baja y con menor toxicidad tanto hematológica como extrahematológica,^{52,53} y con una eficacia similar a la de los alotrasplantes convencionales. Dado que este método es más factible y económico para pacientes y médicos de países en desarrollo, el número de trasplantes hematopoyéticos en estos lugares ha aumentado considerablemente; así como las publicaciones relacionadas a trasplante de médula ósea de sitios donde esta maniobra terapéutica era considerada como inaccesible antes del desarrollo de esta tecnología.^{54,55}

A pesar de que los TANM tienen algunas desventajas como el desarrollo de quimerismo mixto y probablemente una mayor prevalencia de recaídas de algunas de las enfermedades malignas,^{42,50,56,57} el haber roto dogmas sobre los trasplantes de células hematopoyéticas ha permitido, además del progreso de los conocimientos de la biología de los trasplantes, ofrecer este recurso terapéutico a un mayor número de pacientes en todo el mundo, muchos de los cuales no habrían podido trasplantarse.^{42,50}

Referencias

- Alarcón-Segovia D, Ruiz-Argüelles A, Llorente L. Broken dogma: Penetration of autoantibodies into living cells. *Immunol Today* 1996; 17:163-164.
- Thomas ED. Hematopoietic stem cell transplantation. *Sci Am* 1995; 272: 38-47.
- 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.
- Weiden PL, Sullivan KM, Fluornoy 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.
- Lichtman MA, Spivak JL, Boxer LA, Shattil SJ, Henderson ES (editors). Landmark papers of the twentieth century. *Academic Press*. San Diego, USA 2000: 741-747.
- Kolb HJ, Mittermüller J, Clemm CH, Holler E, Ledderose G, Brehm G, Heim M, Wilmanns W. Donor leukocyte transfusions for treatment of recurrent chronic myelogenous leukemia in marrow transplant patients. *Blood* 1990; 76: 2462-2465.
- Slavin S, Naparstek E, Nagler A, Ackerstein A, Kapelushnik J, Or R. Allogeneic cell therapy for relapsed leukemia after bone marrow transplantation with donor peripheral blood lymphocytes. *Exp Hematol* 1995; 23: 1553-62.
- Slavin S, Naparstek E, Nagler A, Ackerstein A, Samuel S, Kapelushnik J, Brautbar C, Or R. Allogeneic cell therapy with donor peripheral blood cells and recombinant human interleukin-2 to treat leukemia relapse after allogeneic bone marrow transplantation. *Blood* 1996; 87: 2195-2204.
- Giralt S, Estey E, Albright M, van Besien K, Rondón G, Anderlini P, O'Brien S, Khouri I, Gajewski J, Mehra R, Claxton D, Andersson B, Beran M, Przepiorka D, Koller C, Kornblau S, Korbling M, Keating M, Kantarjian H, Champlin R. Engraftment of allogeneic hematopoietic progenitor cells with purine analog-containing chemotherapy: Harnessing graft-versus-leukemia without myeloablative therapy. *Blood* 1997; 89: 4531-4536.
- Slavin S, Nagler A, Naparstek E, Kapelushnik Y, Aker M, Civildelli G, Varadi G, Kirschbaum M, Ackerstein A, Samuel S, Amar A, Brautbar C, Ben-Tal O, Eldor A, Or R. 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.
- 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. In: Giralt S, Slavin S (editors): Non myeloablative stem cell transplantation. *Darwin Scientific Publishing*. Abingdon, Oxfordshire, UK, 2000: 11-16.
- 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.
- Champlin R. Nonmyeloablative chemotherapy with allogeneic hematopoietic transplantation as adoptive immunotherapy for malignancies. In: Schechter GP, Hoffman R, Cthriker SL. Hematology 1999. *The American Society of Hematology Education Program Book*. Washington, USA. 1999: 413-416.
- Feinstein L, Sandmaier B, Maloney D, McSweeney PA, Maris M, Flowers C, Radich J, Little MT, Nash RA, Cauncey T, Wolfrey A, Georges G, Kiernan 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.
- Storb R, Champlin R, Riddell SR, Murata M, Bryant S, Warren EH. Non-myeloablative transplants for malignant disease. In: Cthrechter GP, Brody VC, Williams ME.: Hematology 2001. *The American Society of Hematology Education Program Book*. Washington, USA 2002: 375-391.
- Childs R, Barrett. Graft-versus-tumor effects following non-myeloablative stem cell transplantation. In: Giralt S, Slavin S (editors). Non myeloablative stem cell transplantation. *Darwin Scientific Publishing*. Abingdon, Oxfordshire, UK, 2000: 113-126.
- Childs R, Clave E, Tisdale J, Plante M, Hensel N, Barret AJ. Successful 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.
- 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.

19. Georges GE, Storb R. Review of "minitransplantation": Non-myeloablative allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Int J Hematol* 2003; 77: 3-143.
20. 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.
21. 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.
22. Ruiz-Argüelles GJ, Gómez-Rangel JD, Ponce-de-León S, González-Dector L, Reyes-Núñez V, Garcés-Eisele J. The Mexican schedule to conduct allogeneic stem cell transplantation is related to a low risk of cytomegalovirus reactivation and disease. *Am J Hematol* 2004; 75: 200-204.
23. 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 hematopoietic stem cell allografts using an immunosuppressive, non-myeloablative conditioning regimen: A prospective study in a single institution. *Leukemia Lymph* 2002; 43: 1509-1511.
24. 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.
25. 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; 9: 157-161.
26. 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; 8: 151-154.
27. Ruiz-Argüelles GJ, Morales-Toquero A, López-Martínez B, Tarín-Arzaga LC, Manzano C. Bloodless (transfusion-free) hematopoietic stem cell transplants: The Mexican experience. *Bone Marrow Transpl* 2005; 36: 715-720.
28. 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.
29. 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, Giralta 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: 1043-7.
30. Ruiz-Argüelles GJ, Gómez-Almaguer D, Gómez Rangel JD, Vela-Ojeda J, Cantú-Rodríguez OG, Jaime-Pérez JC, González-Llano O, Herrera-Garza JL. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation with non-myeloablative conditioning in patients with acute leukemia eligible for conventional allo-grafting: A prospective study. *Leukemia Lymphoma* 2004; 45: 1191-1195.
31. Gutiérrez-Aguirre CH, Cantú-Rodríguez OG, González-Llano O, Salazar-Rojas R, Gonzalez-Martinez O, Jaime-Pérez JC, Morales-Toquero A, Tarín-Arzaga LC, Ruiz-Argüelles GJ, Gómez-Almaguer D. Non-myeloablative allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients with acute myelogenous leukemia: The significance of the remission status. *Biol Blood Marrow Transpl* 2005; 11(Suppl 1): 61-62.
32. Ruiz-Argüelles GJ, Morales-Toquero A, Gómez-Rangel JD, López-Martínez B. Trasplante de células hematopoyéticas alogénicas en niños y adolescentes empleando esquema de acondicionamiento no mieloablativo. Experiencia en una sola institución. *Bol Med Hosp Inf Mex* 2005; 62: 88-95.
33. Spitzer TR. The expanding applications of non-myeloablative stem cell transplantation. *Pediatr Transplant* 2003; 7: 95-100.
34. Gómez-Almaguer, González-Llano. Trasplante de células hematopoyéticas en niños. *Bol Med Hosp Inf Mex* 2005; 62: 85-87.
- 34a. Gómez-Almaguer D, Vela-Ojeda J, Jaime-Pérez JC, Gutiérrez-Aguirre CH, Cantú-Rodríguez OG, Sobrevilla-Calvo P, Rivas-Vera S, Gómez-Rangel JD, Ruiz-Argüelles GJ. Allografting in patients with severe aplastic anemia using peripheral blood stem cells and a fludarabine-based conditioning regimen: The Mexican Experience. *Am J Hematol* 2005, *in press*.
35. Ruiz-Argüelles GJ, Gómez-Rangel D, Sánchez-Anzaldo J, Ruiz-Argüelles A, Porras-Ramírez G, Luis-López A. Trasplante de células de cordón umbilical: Informe de dos casos. *Medicina Univ* 2002; 4: 233-235.
36. Ruiz-Argüelles GJ, Reyes-Núñez V, Garcés-Eisele J, Warwick RM, McKenna L, Ruiz-Reyes G, Granados J, Mercado-Díaz MA. Acquired hemoglobin S trait in an adult patient with secondary acute myelogenous leukemia allografted with matched unrelated umbilical cord blood cells using a non-ablative conditioning regimen. *Haema* 2005; 8: 492-496.
37. Ruiz-Argüelles GJ, López-Martínez B, López-Ariza B. Successful allogeneic stem cell transplantation with nonmyeloablative conditioning in patients with relapsed Hodgkin's disease following autologous stem cell transplantation. *Arch Med Res* 2003; 34: 242-245.
38. 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.
39. Cantú-Rodríguez O, Gutiérrez H, Barrera D, González O, Mancias C, Jaime JC, Ruiz-Argüelles G, Gómez-Almaguer D. Outpatient stem cell transplantation: The Mexican experience with 132 patients. *Haematologica* 2005; 90(Suppl 2): 281.
40. Ruiz-Argüelles GJ. Outpatient programs of myeloablative chemotherapy, autologous and allogeneic bone marrow transplantation. *Haematologica* 2000; 85: 1233-1234.
41. Ruiz-Argüelles GJ. Non-myeloablative bone marrow transplantation. *Arch Med Res* 2003; 34: 554-557.
42. Ruiz-Argüelles GJ. The Mexican approach to conduct allogeneic stem cell transplantation: Braking dogmata and facing the Matthew effect. *Hematology* 2005; 10(Suppl 1): 154-160.
43. 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.
44. Ruiz-Argüelles GJ, Gómez-Almaguer D. Nephrotic syndrome after non-myeloablative stem cell transplantation. *Brit J Haematol* 2006; *in press*.

45. Ruiz-Argüelles GJ, López-Martínez B, Manzano C, Gómez-Rangel JD, Lobato-Mendizábal E. Significance of one human leukocyte antigen mismatch on outcome of non-myeloablative allogeneic stem cell transplantation from related donors using the Mexican schedule. *Bone Marrow Transpl* 2005; 35: 335-339.
46. Ruiz-Argüelles GJ, Gómez-Almaguer D, Vela-Ojeda J, Morales-Toquero A, Gómez-Rangel JD, García-Ruiz-Esparza MA, López-Martínez B, Cantú-Rodríguez OG, Gutiérrez-Aguirre CH. Extramedullary leukemic relapses following hematopoietic stem cell transplantation with non-myeloablative conditioning. *Int J Hematol* 2005; 82: 262-265.
47. Ruiz-Argüelles GJ. Simplification, not demystification nor trivialization of stem cell transplantation. *Haematologica* 2001; 86: E07.
48. Barr RD. The importance of lowering costs of stem cell transplantation in developing countries. *Int J Hematol* 2002; 76(Suppl 1): 365-367.
49. Ruiz-Argüelles GJ, Ruiz-Reyes G. El tratamiento de las leucemias en países en desarrollo. En: Ruiz-Argüelles GJ, San-Miguel JF (editores). Actualización en Leucemias. *Editorial Médica Panamericana*. México City, México. 1996: 147-151.
50. Ruiz-Argüelles GJ, Gómez-Almaguer D. Braking dogmata to help patients: Non-myeloablative hematopoietic stem cell transplantation. *Expert Opin Biol Ther* 2004; 4: 1693-99.
51. Chandy M. Management of hematological diseases in developing countries: Socio-economic aspects. In: Schechter GP, Hoffman R, Schrier SL (editors): *Hematology 1999. The American Society of Hematology Education Program Book*. Washington, USA 1999: 73-76.
52. Couriel DR, Saliba RM, Giralt S, Khouri I, Andersson B, de Lima M, Hosing C, Anderlini P, Donato M, Cleary K, Gajewsky J, Neumann J, Ippoliti C, Rondon G, Cohen A, Champlin R.
- Acute and chronic graft *versus*-host-disease after ablative and nonmyeloablative conditioning for allogeneic hematopoietic transplantation. *Biol Blood Marrow Transpl* 2004; 10: 178-185.
53. Diaconescu R, Flowers CR, Storer B, Sorror ML, Maris MB, Maloney DG, Sandmaier BM, Storb R. Morbidity and mortality with nonmyeloablative |compared with myeloablative conditioning before hematopoietic cell transplantation from HLA-matched related donors. *Blood* 2004; 104: 1150-1158.
54. Pérez-Simón JA, Díez-Campelo M, Martino R, Brunet S, Urbano A, Caballero MD, de Leon A, Valcarcel D, Carreras E, del Cañizo MC, López-Fidalgo J, Sierra J, San Miguel JF. Influence of the intensity of the conditioning regimen on the characteristics of acute and chronic graft-*versus*-host disease after allogeneic transplantation. *Brit J Haematol* 2005; 130: 394-403.
55. Ruiz-Argüelles GJ. Introducción e historia del trasplante de médula ósea en México. *Rev Hematol* 2004; 5: 80-85.
56. Gómez-Almaguer D, Ruiz-Argüelles GJ, Gutiérrez-Aguirre CH, Jaime-Pérez JC. Trasplante no mieloablativo de células progenitoras hematopoyéticas: Mytos y realidades. *Rev Invest Clin Méx* 2005; 57: 291-297.
57. Kassim AA, Chinratanalab W, Ferrara JL, Minseishi S. Reduced-intensity allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for acute leucemias: What is the best recipe?. *Bone Marrow Transpl* 2005; 36: 565-574.

Correspondencia:

Dr. Guillermo J Ruiz-Delgado
Departamento de Hematología
Hospital Universitario de Monterrey
Av. Madero y Gonzalitos, s/n
Colonia Mitrás.
64460 Monterrey, N.L.
gruiz2@clinicarui.com