

Artículo original

¿Es cierto que el trasplante de médula ósea autóloga mejora el pronóstico de los pacientes con mieloma múltiple?: experiencia de una sola institución en México

Avril López Otero,* Guillermo J Ruiz Delgado,*^{**} Guillermo J Ruiz Argüelles*^{**}

RESUMEN

En un periodo de 14 años, en una sola institución, realizamos 30 trasplantes de células hematopoyéticas autólogas a pacientes con mieloma múltiple. La mediana de supervivencia no se ha alcanzado, es mayor de siete años, mientras que la supervivencia a 84 meses fue de 77%. Estos datos son claramente superiores a los obtenidos en un grupo de 23 pacientes con mieloma múltiple tratados en la misma institución con melfalán y prednisona, quienes tuvieron una mediana de supervivencia de 33 meses y una supervivencia a 72 meses de 30%. En nuestra experiencia de una sola institución, la supervivencia a largo plazo en individuos con mieloma múltiple que recibieron un autotrasplante fue claramente superior a la de los pacientes tratados con quimioterapia convencional. El pronóstico a largo plazo de los pacientes con mieloma múltiple mejoró en la Clínica Ruiz de Puebla desde la introducción del trasplante de células hematopoyéticas autólogas para rescatar el tratamiento con quimioterapia a dosis altas.

Palabras clave: mieloma múltiple, tratamiento, autotrasplante, pronóstico.

ABSTRACT

In a 14-year period in a single institution we have performed 30 stem cell autografts in patients with multiple myeloma. The median overall survival (OS) has not been reached, being above 7 years. Whereas the 84-month overall OS was found to be 77%. These data are clearly superior to those obtained in a group of 23 patients treated with melphalan / prednisone in the same institution who had a median SV of 33 months with a 72-month OS of 30%. It is concluded that, in our experience, the long-term survival of individuals with multiple myeloma who received an autograft is clearly superior to that of patients treated with conventional chemotherapy. The long-term prognosis of patients with MM has improved substantially in the Clínica RUIZ de Puebla since the introduction of high-dose therapy rescued with autologous stem cell support.

Key words: Multiple myeloma, México, treatment, autograft, prognosis.

El mieloma múltiple, también llamado mieloma de células plasmáticas o enfermedad de Kahler, es una neoplasia maligna caracterizada por la proliferación de una sola clona de células plasmáticas derivadas de las células B;¹ esta clona de células plasmáticas prolifera en la médula ósea y frecuentemente invade el hueso adyacente, lo que conduce a la destrucción ósea que causa dolor óseo y fracturas.¹ En poblaciones caucásicas, el mieloma múltiple representa aproximadamente 1% de todos los tipos de cáncer y un poco más de 10% de las neoplasias hemat-

ológicas malignas;¹ en tanto que en mestizos mexicanos la incidencia es significativamente menor, representa 4.2% de las enfermedades hematológicas malignas.²⁻³ Estas diferencias en la prevalencia del mieloma múltiple parecen tener un origen genético.² En Estados Unidos la incidencia del mieloma múltiple se ha incrementado a lo largo del tiempo; en 1949 había 0.8 casos por 100 mil habitantes, en tanto que en 1988 esta incidencia era de 3.5 por 100 mil habitantes.¹ Este aparente incremento puede deberse a la mayor disponibilidad de cuidados médicos para los pacientes de

* Centro de Hematología y Medicina Interna de Puebla.
** Laboratorios Clínicos de Puebla.

Correspondencia: Dr. Guillermo J Ruiz Argüelles. 8 B Sur número 3710, CP 72530, Puebla, Pue., México.

Correo electrónico: gruiz1@clinicaruiz.com

Recibido: junio, 2008. Aceptado: agosto, 2008.

Este artículo debe citarse como: López OA, Ruiz DGJ, Ruiz AGL. ¿Es cierto que el trasplante de médula ósea autóloga mejora el pronóstico de los pacientes con mieloma múltiple?: experiencia de una sola institución en México. Medicina Universitaria 2008;10(41):187-9.

La versión completa de este artículo también está disponible en: www.meduconuanl.com.mx

más edad y de métodos diagnósticos de la enfermedad cada vez más precisos y sensibles;¹ en México no hay datos que apoyen un aumento en la incidencia de la enfermedad. La mediana de supervivencia de los pacientes con mieloma múltiple tratados con quimioterapia convencional es de tres a cuatro años;³⁻⁵ sin embargo, la introducción de la quimioterapia con dosis altas apoyadas por el trasplante de células hematopoyéticas autólogas parece estar mejorando la supervivencia a largo plazo de los pacientes con mieloma múltiple.³⁻⁶ La experiencia en México con el estudio y el tratamiento de pacientes con mieloma múltiple es bastante limitada.^{3,6,7} En 1993 iniciamos, en el Centro de Hematología y Medicina Interna de Puebla, un programa de trasplante de células hematopoyéticas autólogas que más tarde se extendió a alogénicas; este programa privado de trasplante de células hematopoyéticas se ha convertido en el más grande de México, en agosto de 2008 ya se habían practicado 90 trasplante de células hematopoyéticas autólogos y 121 alogénicos. Entre los autólogos, el grupo más numeroso es el de pacientes con mieloma múltiple. En este informe hacemos pública la experiencia en un grupo de pacientes con mieloma múltiple en quienes se llevó a cabo un trasplante de células hematopoyéticas autólogo; estos resultados se comparan con los obtenidos en un grupo histórico de pacientes con la misma enfermedad tratados con quimioterapia convencional,³ con el objeto de definir si, en nuestro país, el trasplante de células hematopoyéticas verdaderamente cambia la supervivencia de pacientes con mieloma múltiple.

PACIENTES Y MÉTODO

Se analizaron los expedientes clínicos de todos los pacientes con mieloma múltiple a quienes se efectuó trasplante de células hematopoyéticas autólogas entre agosto de 1993 y agosto de 2008, en el Centro de Hematología y Medicina Interna de Puebla. El diagnóstico de mieloma múltiple se hizo con los criterios convencionales:^{1,3,6} *a)* incremento del número de células plasmáticas anormales, atípicas o inmaduras en el aspirado de médula ósea o una prueba histológica de plasmocitoma; *b)* existencia de una paraproteína o componente M en el suero o en la orina o *c)* lesiones óseas destructivas. Se excluyeron los pacientes con plasmocitosis reactivas a enfermedades autoinmunitarias, hepatopatías, carcinoma metastásico o con infecciones crónicas; también se excluyeron los

pacientes con gammopathía monoclonal de significado indeterminado, plasmocitomas solitarios o con leucemia de células plasmáticas. El auto-trasplante de células hematopoyéticas se hizo con acondicionamiento de dosis altas de melfalán endovenoso en todos los casos (200 mg/m^2).^{7,8} Tanto la movilización de las células hematopoyéticas como la administración de la quimioterapia y el trasplante se llevaron a cabo de manera ambulatoria, fuera de hospital; sólo en el caso de alguna complicación los pacientes se internaron. Después del trasplante, los pacientes fueron tratados con talidomida oral (100 mg/día) o dexametasona semanal (36-40 mg/ semana); en los casos de intolerancia a la talidomida se empleó sólo dexametasona.

RESULTADOS

En el lapso señalado se realizaron 34 trasplantes de células hematopoyéticas (30 autólogos y cuatro alogénicos) en 25 pacientes con mieloma múltiple en el Centro de Hematología y Medicina Interna de Puebla. De los pacientes sometidos a autotrasplante de células hematopoyéticas, 18 recibieron un solo trasplante, en tanto que tres recibieron dos trasplantes; en cuatro casos se hicieron tras autotrasplantes y en otros tres el segundo trasplante fue alogénico. La mediana de edad de los pacientes fue de 54 años, con rango de 43 y 66; hubo 13 mujeres. La paraproteinemia fue IgG en 15 casos, IgA en cinco y de cadenas ligeras en tres; se trasplantaron dos mielomas no secretores. El procedimiento se inició de manera ambulatoria en todos los pacientes; cuatro pacientes tuvieron que ser admitidos en el hospital por fiebre neutropénica, mucositis grave o deshidratación. Para lograr una cifra de células CD34 mayor a 1×10^6 células CD34/kg de peso del paciente se necesitó una mediana de tres sesiones de aféresis (rango 2 a 4). La mediana del tiempo de recuperación de más de 500 granulocitos ($> 0.5 \times 10^9/\text{L}$ granulocitos) fue de 19 días (rango 9 a 53), en tanto que la mediana de recuperación de más de 20 mil plaquetas ($> 20 \times 10^9/\text{L}$ plaquetas) fue de 28 días, con rango de 0 y 55 días. La mediana de supervivencia de los pacientes trasplantados no se ha alcanzado y es mayor a 84 meses, la supervivencia de 84 meses es de 77%. La figura 1 indica la supervivencia a largo plazo de los pacientes trasplantados que se informan en este estudio y se compara con la obtenida en el grupo histórico, de 23 pacientes tratados con melfalán y prednisona.³ Las diferencias son significativas.

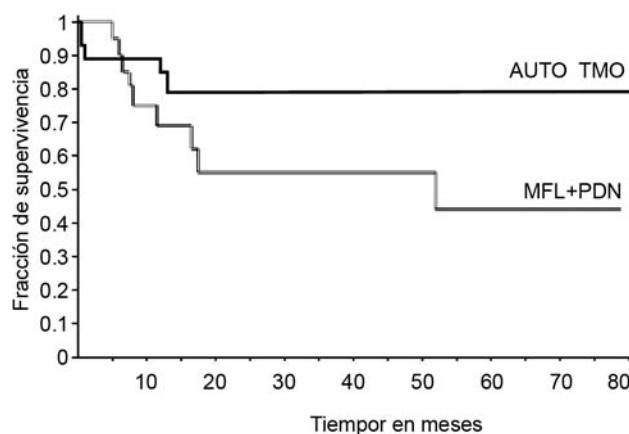


Figura 1. Supervivencia global de pacientes sometidos a trasplante autólogo de médula ósea (AUTO TMO) en el Centro de Hematología y Medicina Interna de Puebla ($n = 25$), y de los pacientes de un control histórico tratados con melfalán y prednisona (MFL + PDN) ($n = 23$) tratados en la misma institución (referencia 3). Las diferencias son significativas desde el punto de vista estadístico ($p < 0.001$).

DISCUSIÓN

Los pacientes con mieloma múltiple sometidos a trasplante de médula ósea autóloga tienen mejor pronóstico que los tratados con quimioterapia convencional. En un estudio previo,³ los pacientes con mieloma múltiple tratados en este mismo centro con melfalán y prednisona tuvieron una media de supervivencia de 33 meses, con una supervivencia de seis años de 30%. En el grupo de pacientes transplantados en el mismo centro, la supervivencia de seis años es de 77%, claramente superior a la observada en los pacientes tratados con quimioterapia convencional con melfalán y prednisona.³ En un estudio previo multicéntrico de 54 pacientes con mieloma múltiple transplantados en nuestro país,⁷ hubo una media de supervivencia global a largo plazo de alrededor de 65 meses, cifra inferior a la de nuestro estudio y que probablemente se explique porque a todos los pacientes se les aplicó melfalán endovenoso, en tanto que el estudio multicéntrico incluyó a pacientes transplantados con melfalán oral o endovenoso.⁷ En el estudio previo la supervivencia global de los pacientes

trasplantados con melfalán endovenoso fue de 86 meses,⁷ cifra ligeramente inferior a la que hemos obtenido en nuestro estudio hecho en una sola institución.

Nuestros resultados permiten concluir que en la experiencia en una sola institución, la supervivencia de los pacientes con mieloma múltiple ha mejorado notablemente desde que se comenzó a hacer el trasplante de médula ósea autóloga, procedimiento que debiera considerarse actualmente como el tratamiento de elección para estos pacientes, siempre y cuando no tengan alguna contraindicación para llevarlo a cabo. En el acondicionamiento es mejor emplear melfalán endovenoso que oral.⁷ Con el advenimiento de nuevos fármacos para tratamiento inicial de los pacientes con mieloma múltiple, como bortezomib y lenalidomida, habrá nuevos lugares para el trasplante autólogo para los pacientes con este padecimiento, que cada vez tienen un pronóstico más halagüeño.

REFERENCIAS

1. Kyle RA, Gertz MA, Witzig TE, Lust JA, et al. Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. Mayo Clin Proc 2003;78:21-33.
2. Ruiz-Delgado GJ, Ruiz-Argüelles GJ. Genetic predisposition for monoclonal gammopathies. Mayo Clin Proc 2008;83:601-3.
3. Ruiz-Argüelles GJ, Gómez-Rangel D, Ruiz-Delgado GJ, Aguirre-Romero L. Multiple myeloma in México: a single institution, twenty-year experience. Arch Med Res 2004;35:163-7.
4. Kyle RA. Long-term survival in multiple myeloma. N Engl J Med 1983;308:314-6.
5. Kumar S, Gertz MA, Dispenzieri A, Lacy MQ, et al. Response rate, durability of response and survival after thalidomide therapy for relapsed multiple myeloma. Mayo Clin Proc 2003;78:34-9.
6. Ruiz-Reyes G, Ruiz-Argüelles A. Padecimientos inmunoproliferativos malignos. En: Ruiz-Argüelles GJ (editor). Fundamentos de hematología. 3^a edición. México: Médica Panamericana, 2003;pp:322-41.
7. Vela OJ, García REMA, Padilla GY, Gómez AD, et al. Autologous peripheral blood stem cell transplantation in multiple myeloma using oral versus IV melphalan. Ann Hematol 2007;86:277-82.
8. Ruiz AGJ, Gómez RD, Ruiz DGJ, Ruiz AA, et al. Results of an autologous non-cryopreserved, unmanipulated peripheral blood hematopoietic stem cell transplant program: a single institution, 10-year experience. Acta Haematol 2003;110:179-83.