



ARTÍCULO ESPECIAL

Trasplante de células progenitoras hematopoyéticas en síndromes mielodisplásicos

Eucario León-Rodríguez*

* Programa de Trasplantes de Células Progenitoras Hematopoyéticas. Departamento de Hematología y Oncología. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

Hematopoietic stem cell transplantation in the myelodysplastic syndromes

ABSTRACT

Myelodysplastic syndromes (MDS) are clonal hematopoietic disorders, characterized by ineffective hemopoiesis resulting in single or multiple lineages and a high risk of conversion to acute leukemia. Currently, the only established therapy with curative potential for MDS is a hematopoietic stem cell transplant (HSCT). Their results are determined by the type of MDS, age at the BMT and the score according to the international index. In the main studies the disease-free survival (DFS) were 35-43%, relapse 20 to 39% and transplantation-related mortality (TRM) 36-45%. HSCT offers best results in goods prognosis MDS (refractory anemia, refractory anemia with ring sideroblasts) with DFS of 53-72% and 13% of relapse, in contrast with the advanced MDS (refractory anemia with blast in excess (AREB), AREB in transformation and secondary acute leukemia) where the DFS is about ~ 33%, the relapse 23-34% and MRT 37-60%. The HSCT from unrelated donor is an option for patients that do not an HLA-matched related donor, with a ~ 30% of DFS, but with a MRT up to 58%. The HSCT with regimens of low intensity (minitransplants) for aged patients are feasible but their efficacy has not yet been determined.

Key words. Myelodysplastic syndromes. Bone marrow. Transplantation.

INTRODUCCIÓN

Los síndromes mielodisplásicos (SMD) son un grupo de enfermedades hematológicas que afectan las células progenitoras pluripotenciales hematopoyéticas. Se caracterizan por cursar con hematopoyesis ineficaz que incluye alteraciones en la proliferación y la diferenciación celular, así como incremento de la apoptosis (muerte celular programada). El resul-

RESUMEN

Los síndromes mielodisplásicos (SMD) constituyen un grupo de enfermedades de las células progenitoras hematopoyéticas (CPH) caracterizadas por hematopoyesis ineficaz y una tendencia elevada a evolucionar a leucemia aguda. Hasta el momento actual el único tratamiento curativo lo representa el trasplante de CPH. Los resultados con esta terapia dependen de la variedad del SMD, de la edad de los pacientes al momento del trasplante y del índice pronóstico internacional. Los resultados de las principales series muestran una supervivencia libre de enfermedad (SLE) de 35-43%, con una recaída de 20 a 39% y una mortalidad asociada al trasplante (MRT) de 36 a 45%. Los mejores resultados se obtienen en SMD de buen pronóstico (anemia refractaria/anemia refractaria con sideroblastos en anillo) con SLE de 53-72% y una frecuencia de recaída de 13%, en contraste con los SMD avanzados (anemia refractaria con exceso de blastos [AREB], AREB en transformación y leucemia aguda secundaria) en los que la SLE es de ~ 33%, la recaída de 23-34% y la MRT de 37-60%. El trasplante de CPH con donador vivo no relacionado es una opción para los pacientes que carecen de un donador familiar, con SLE de ~ 30% pero con una elevada MRT que llega a ser hasta de 58%. Los trasplantes con acondicionamiento de intensidad reducida (minitransplantes) son factibles de realizar en pacientes de edad avanzada, aunque su eficacia está aún por determinarse.

Palabras clave. Síndrome mielodisplásico. Trasplante de médula ósea.

tado de estas alteraciones, desde el punto de vista hematológico, es la presencia de citopenias (anemia, leucopenia, trombocitopenia o combinación de una o varias de ellas), con una médula ósea que al examen microscópico es normocelular o hiper celular, y una elevada tendencia a evolucionar a una leucemia aguda generalmente mieloblástica (LAM).

Los SMD son padecimientos de personas de edad avanzada, siendo el promedio de edad al momento del

diagnóstico de 70 años, con una mayor incidencia en el sexo masculino (relación hombre:mujer de 1.5-2:1).

Aunque como ya se señaló, una gran proporción de casos evoluciona a LAM, la historia natural de estos síndromes comprende desde formas indolentes con evolución estable por muchos años hasta formas que rápidamente evolucionan a leucemia aguda (Cuadro 1).

En la gran mayoría de casos (80-90%) no se encuentra algún factor causal asociado (casos esporádicos o "SMD de novo"), y sólo 10-20% se consideran relacionados con tratamientos antineoplásicos u otras enfermedades (SMD secundarios).

En cuanto a las manifestaciones clínicas, cerca de 50% de las personas con estos padecimientos cursa asintomático al momento de establecerse el diagnóstico, los restantes cursan con síntomas y signos que están relacionados con la producción deficiente de elementos sanguíneos (síndrome anémico, infecciones sistémicas o localizadas recurrentes y manifestaciones de sangrado a diferentes niveles *rara vez graves*). En 5-15% de los pacientes se puede encontrar a la exploración física la presencia de esplenomegalia o hepatomegalia.

La anemia es la alteración más frecuente en pacientes con SMD, con 80% de los casos presentando niveles de hemoglobina inferiores a 10 g/dL. Cincuenta por ciento de los casos cursan con leucopenia al diagnóstico y 30% con trombocitopenia. Citopenias aisladas pueden preceder al desarrollo del SMD por dos a 10 años. La médula ósea es normocelular o hiper celular en 85-90% de los pacientes, pero puede ser hipocelular en 10-15% de ellos. El examen microscópico característicamente muestra displasia en las tres series hematopoyéticas, aunque sólo pueden estar afectadas una o dos de ellas.

En cuanto a su clasificación, la Organización Mundial de la Salud (OMS) recientemente ha propuesto una clasificación basada en la modificación a la previa de la FAB (Cuadro 2). En esta nueva clasi-

ficación, la AREB-t se agrupa con las leucemias agudas mieloblásticas (LAM) y la leucemia mielomonocítica crónica se considera como una enfermedad mieloproliferativa.

Dado que los SMD son enfermedades clonales de las CPH, es lógico plantear que estas enfermedades sean tratadas con un trasplante de CPH (TCPH), que por otra parte es el único tratamiento potencialmente curativo en estas patologías.

Dado que el curso clínico de los SMD es muy variable, una valoración precisa del pronóstico es esencial antes de decidir un tratamiento, particularmente en cuanto a llevar a cabo o no un TCPH. Actualmente el Sistema del Índice Pronóstico Internacional (IPSS, por sus siglas en inglés) es el instrumento, a este respecto, de mayor utilidad en los SMD (Cuadro 3).

RESULTADOS DEL TRASPLANTE DE CÉLULAS PROGENITORAS HEMATOPOYÉTICAS EN SMD

En una revisión reciente hecha por Benesch y Deeg,¹ que incluyó 31 estudios publicados de 1990 a 2002, la supervivencia libre de recaída (SLR) fue de 8-74%, con una frecuencia de recaída de 0-71% y una mortalidad no asociada a recaída (MNAR) de 28-72%. Las principales series de TCPH en SMD se muestran en el cuadro 4.

Cuadro 2. Clasificación de la FAB.

| Clasificación de la FAB |
|---|
| <ul style="list-style-type: none"> • Anemia refractaria (AR): Citopenia de una línea celular en SP; médula ósea normo-o hiper celular con displasia; < 1% de blastos en SP y < 5% de blastos en MO • Anemia refractaria con sideroblastos en anillo (ARSA): Citopenia, displasia y el mismo % de blastos en MO y SP como en AR. Los sideroblastos en anillo representan > 15% de células nucleadas en la MO • Anemia refractaria con exceso de blastos (AREB): Citopenia de dos o más líneas celulares en SP; displasia en las tres líneas hematopoyéticas; < 5% de blastos en SP y 5-20% de blastos en MO • Anemia refractaria con exceso de blastos en transformación (AREB-T): Hallazgos hematológicos idénticos a AREB, pero > 5% de blastos en SP o 21-30% de blastos en MO o presencia de cuerpos de Auer en los blastos • Leucemia mielomonocítica crónica (LMMC): Monocitosis en SP (> 1×10^9 /L); < 5% de blastos |

Cuadro 1. Síndromes mielodisplásicos.

| Subtipo de la FAB (%) | Supervivencia (meses) | Transformación leucémica |
|-----------------------|-----------------------|--------------------------|
| AR (25) | 37 (19-64) | 11% (0-20) |
| ARS (18) | 49 (21-76) | 5% (0-15) |
| AREB (28) | 9 (7-15) | 23% (11-50) |
| AREB-t (12) | 6 (5-12) | 48% (11-75) |
| LMMC (17) | 22 (8-60) | 20% (3-55) |
| Todos los subtipos | | 19% |

Cuadro 3. Síndromes mielodisplásicos. Índice Pronóstico Internacional

| Puntos | Blastos | Cariotipo | Citopenias |
|--------|---------|---------------------------------|------------|
| 0 | < 5% | Normal -Y, del (5q), del (20q) | 0-1 |
| 0.5 | 5-10% | Otras alteraciones | 2-3 |
| 1 | | ≥ 3 alteraciones o alt. en Cr 7 | |
| 1.5 | 11-20% | | |
| 2 | 21-30% | | |

| Grupo de riesgo | Puntos | Supervivencia (años) Todos < 60 a | Tiempo para riesgo (25%) de LAM Todos < 60 a |
|-----------------|---------|--------------------------------------|---|
| Bajo | 0 | 5.7 | 11.8 |
| Intermedio-1 | 0.5-1.0 | 3.5 | 5.2 |
| Intermedio-2 | 1.5-2.0 | 1.2 | 1.8 |
| Alto | > 2.5 | 0.44 | 0.3 |

Cuadro 4. Trasplante de médula ósea en síndromes mielodisplásicos.

| Grupo | No. Pacientes | Edad | Seguimiento (meses) | SLE (%) | Recaída (%) | MRT (%) |
|-------------------------|---------------|------------|---------------------|---------|-------------|---------|
| O'Donnell (1987) | 20 | 36 (4-48) | 35 | 35 | 20 | 45 |
| Long More (1990) | 23 | 23 (3-46) | 36 | 43 | 17 | 39 |
| Neville (1992) | 23 | 35 (18-55) | 27 | 35 | 22 | 43 |
| Ratanatharathotn (1993) | 27 | 33 (4-54) | 20 | 62 | 4 | 33 |
| Anderson (1993) | 93 | 30 (1-60) | — | 43 | 18 | 38 |
| Runde EBMTG (1998) | 131 | 33 (2-55) | 27 | 34 | 21 | 38 |
| De Witte EBMTG (2000) | 885 | — | > 36 | 36 | 36 | 43 |
| Sierra IBMR (2002) | 452 | 38 | 49 | 40 | 23 | 37 |

MRT: Mortalidad asociada al transporte.

De los diferentes factores pronósticos analizados, el subgrupo de la FAB, las categorías citogenéticas y el score total del IPSS fueron los mejores predictores de recaída, mientras que una edad menor al trasplante y un intervalo más corto entre el diagnóstico de SMD y el trasplante, correlacionaron con la supervivencia global (SG) y la SLR, esto debido a una menor mortalidad asociada al trasplante.

En cuanto al subgrupo de la FAB y la edad como factores pronósticos, el Registro Internacional de Trasplante de Médula Ósea (IBMTR) en su análisis retrospectivo de 1989-1997, que incluyó 452 pacientes,² reportó una supervivencia libre de enfermedad (SLE) de 45% para pacientes con AR/ARS y de 33% para AREB/AREB-t, en pacientes mayores de 18 años. Para pacientes < 18 años, la SLE fue de 72% en AR/ARS y de 63% en AREB/AREB-t. La SLE en pacientes de este último grupo fue de 55% cuando el trasplante se realizó en remisión completa compara-

do con 26% cuando el trasplante se llevó a cabo con 5% o más blastos en médula ósea ($p = 0.007$). El Grupo Europeo de Trasplante de Médula Ósea (EBMTG), en 885 pacientes³ reportó una SLE de 55% para AR/ARS y de 28% para AREB/AREB-t, con una mortalidad relacionada al trasplante (MRT) de 37 y 52%, respectivamente. La SLE en pacientes < 20 años fue de 53% y en > 40 años de 35% ($p = 0.001$), con una MRT de 30 y 50%, respectivamente ($p = < 0.001$). En la experiencia del grupo de Seattle⁴ en pacientes trasplantados por anemia refractaria, aquellos pacientes < 20 años tuvieron una supervivencia a tres años de 78%, en comparación con 46% en aquellos > 39 años.

En relación con las alteraciones citogenéticas, la Universidad de British Columbia reportó sus resultados a este respecto en 60 pacientes⁵ (38%) trasplantados con un donador vivo relacionado (DVR) y 22% con un donador vivo no relacionado (DVNR). El

subgrupo de pacientes con alteraciones citogenéticas de riesgo bajo (cariotipo normal, -Y, Del 5q y Del 20q) tuvo una supervivencia libre de eventos (SLEv) de 51% y una recaída actuarial de 19%. Los pacientes con cariotipo de riesgo alto (alteraciones de Cr 7 y cariotipo complejo), en contraste, tuvieron una SLEv de 6% y una recaída de 82%. Estos resultados apoyan que las alteraciones citogenéticas probablemente representen el factor pronóstico más importante en pacientes con SMD sometidos a un TCPH.

En cuanto al régimen de acondicionamiento, existe evidencia que los esquemas que no incluyen radiación corporal total (RCT) son mejor tolerados y se asocian con una mayor supervivencia. Así, en un grupo de 510 pacientes que recibieron un trasplante de DVNR del Programa Nacional de Donadores de Médula Ósea en EUA,⁶ los pacientes acondicionados con busulfán (Bu) y ciclofosfamida (CFM) tuvieron mejores resultados que aquellos acondicionados con otros regímenes, con una SLR de 40% y una recaída de 5% en casos de AR/ARSA. Por otro lado, el grupo de Seattle recientemente publicó sus resultados utilizando un esquema de Bu-CFM en el cual la dosis de Bu se ajusta para mantener un nivel plasmático entre 800-900 ng/mL ("target Busulfán").⁷ Con este esquema 69 pacientes con AR/ARSA tuvieron una probabilidad de SLR a tres años de 68% en el grupo trasplantado con un DVR y de 70% en aquellos que recibieron un trasplante de DVNR. La MRT del grupo entero fue de 31% a tres años con una frecuencia de recaída de 5%.

En cuanto al origen de las CPH para el trasplante, este mismo grupo encontró que sus resultados fueron superiores en pacientes trasplantados con CPH de sangre periférica (CPHSP) en comparación con los trasplantados con MO. El análisis retrospectivo del EBMT que comparó MO con CPHSP en trasplantes con DVR HLA idéntico, también mostró que la falla al tratamiento en todos los subgrupos de SMD fue menor con CPHSP⁸ y con una menor mortalidad (excepto en pacientes con AR y citogenética de alto riesgo).

Aun cuando tradicionalmente el límite para realizar un TCPH ha sido 55 años, algunos grupos han intentado TCPH en pacientes mayores de esta edad. Así, el grupo de Seattle reportó su experiencia en 50 pacientes con SMD con edades entre 55-66 años, acondicionados con Bu-CFM \pm RCT fraccionada. La SLR a tres años fue de 53% en pacientes con AR y de 67% cuando se consideraron sólo los trasplantados con un DVR HLA idéntico.⁹ Estos resultados demuestran que pacientes con SMD en este grupo de edad pueden ser trasplantados exitosamente aun con un donador no relacionado.

RESULTADOS EN SMD DE BUEN PRONÓSTICO

Los mejores resultados con TCPH alogénico se obtienen en pacientes con bajo porcentaje de blastos (categorías AR/ARSA) y en aquellos sin alteraciones citogenéticas de riesgo alto de acuerdo con el IPSS.

El grupo Europeo de Trasplante de Sangre y Médula Ósea (EBMT) reportó una SLR de 52% con una frecuencia de recaída de 13% en 131 pacientes con AR/ARSA trasplantados de un DVR HLA idéntico.¹⁰ En el grupo trasplantado de un DVNR la SLR fue de 24% con una recaída también de 13%.

El Registro Internacional de Médula Ósea (IBMTR) en su análisis de 1994-1999, mostró una supervivencia a tres años en pacientes con AR/ARSA de 73% \pm 15% en pacientes < 20 años, y de 49% \pm 7% en pacientes > 20 años, trasplantados de un DVR. En trasplantes de DVNR la supervivencia fue de 37% \pm 11% en < 20 años y 25% \pm 7% en pacientes > 20 años.

RESULTADOS EN SMD AVANZADOS

El riesgo de recaída postrasplante aumenta conforme se incrementa el porcentaje de blastos en MO (categorías AREB/AREB-t de la FAB) y recaídas de 14 a 71% se han reportado en estos subgrupos de SMD.

Esquemas de acondicionamiento más intensivos (Bu-CGFM-RCT, CFM-RCT-AraC, CFM-RCT-idarrubicina, etc.) no han mostrado una mejoría en la supervivencia, pero sí un incremento en la mortalidad no asociada a recaída (42-68%).¹¹⁻¹³

En cuanto a resultados, el EBMT reportó una SLR a cinco años de 34, 19 y 26% para pacientes con AREB, AREB-t y LAM 2aria, respectivamente, con DVR HLA idéntico, con una frecuencia de recaída de 44, 52 y 50% y una MRT de 38-60%.³ En pacientes que reciben un TCPH de DVNR la SLR fue de 27, 8 y 27%, respectivamente.

El reporte del IBMTR de los casos registrados entre 1987-1997² muestra que en 452 pacientes trasplantados con un DVR HLA idéntico, existe una SLR de 33% a tres años en pacientes mayores de 18 años con AREB/AREB-t, con una frecuencia de recaída y una MRT de 23 y 37%, respectivamente.

En este subgrupo de pacientes también existe evidencia que los esquemas de acondicionamiento que no incluyen RCT tienen una mayor probabilidad de supervivencia. En el estudio de Seattle ya mencionado se utilizó el esquema de Bu-CFM ajustado,⁷ la SLR fue de 45% en pacientes trasplantados con un

DVR y de 40% en trasplantes de donador no relacionado.

En el estudio de Seattle con pacientes de 55-66 años, la SLR fue de 46% para AREB y de 33% para AREB-t/LAM 2aria.⁹

Estos resultados muestran que a pesar de la alta tasa de recaída, un considerable número de pacientes con SMD avanzados pueden ser curados con un TCPH alogénico.

RESULTADOS EN SMD SECUNDARIOS

Los SMD secundarios tienen un pronóstico muy pobre con una supervivencia media de ~ 4 meses. El tratamiento de estos SMD ha incluido quimioterapia agresiva, con esquemas similares a los utilizados en LAM, y aunque una remisión completa (RC) puede obtenerse en 60% de los casos, su duración es de sólo unos cuantos meses. Otros intentos de tratamiento han incluido retinoides, 5- azacitidina, Ara-C, factores de crecimiento y agentes hormonales con pobres resultados y sin mejoría en la supervivencia.

La eficacia del TCPH en estos casos ha sido difícil de determinar, ya que el número de casos es reducido además que los resultados generalmente se han reportado en forma conjunta con los de los SMD primarios.

El EBMTG reportó los resultados en 78 pacientes con SMD/LAM secundarios, trasplantados en el periodo de 1980-1988, en 21 centros.¹⁴ El 44.8% de los pacientes se encontraban vivos y sin enfermedad a 36 meses de seguimiento, 32% había fallecido por complicaciones del trasplante y 23% recayó postrasplante. De los nueve pacientes trasplantados por AR, dos habían fallecido por complicaciones del trasplante y ninguno había recaído, con una SLE de $58 \pm 19\%$. En los pacientes con AREB, AREB-t y LAM trasplantados sin tratamiento previo, la SLE a dos años fue de $74 \pm 14\%$, $50 \pm 16\%$ y $18 \pm 11\%$, respectivamente. En los pacientes que recibieron QT intensiva previa al trasplante, la SLE a dos años fue de 60% para los pacientes en quienes se logró una RC, de 18% en los que sólo se obtuvo una remisión parcial y de 0% en los que fueron refractarios o se encontraban en recaída al momento del trasplante.

El grupo de Harvard comparó los resultados en 18 pacientes con SMD secundario con los de 25 pacientes trasplantados por un SMD primario.¹⁵ En el primer grupo 78% cursaba con AREB/LAM en comparación con el segundo grupo en que estas variedades de SMD representaban 62%. La SLE a tres años en los SMD secundarios fue de 24% y el de los SMD pri-

marios fue de 27% ($p = 0.42$), con una recaída de 22 y 8% y una MRT de 50 y 60%, respectivamente.

Estos resultados, aunque con la limitante del número reducido de pacientes, plantean que los SMD secundarios pueden beneficiarse en la misma medida que los SMD primarios, de un TCPH alogénico.

RESULTADOS EN LEUCEMIA MIELOMONOCÍTICA CRÓNICA

Existe escasa información sobre los resultados de TCPH en este tipo de SMD, en virtud de su baja frecuencia y el hecho que frecuentemente sus resultados se han reportado en forma conjunta con el resto de SMD.

En la serie más grande de TCPH en LMMC reportada por el Grupo Europeo de Trasplante de Médula Ósea (EBMTG)¹⁶ 52 pacientes fueron sometidos a un TCPH, 86% de ellos con un DVR y 14% con un DVNR. Aproximadamente en la mitad de los pacientes se utilizó únicamente quimioterapia como esquema de acondicionamiento, y en la otra mitad se utilizó RCT + QT. La supervivencia a cinco años fue de 21%, con una frecuencia de recaída de 49%. El 35% de los pacientes desarrolló EICH A grado II-IV.

Estos resultados muestran el pobre pronóstico de estos pacientes aun con TCPH debido a una elevada frecuencia de recaída y elevada mortalidad asociada al trasplante.

TRASPLANTES CON DONADOR VIVO NO RELACIONADO

Aun cuando el TCPH es el único tratamiento curativo para los SMD, sólo 30% de los pacientes tienen un donador vivo relacionado para poder realizar el trasplante. Esto ha hecho necesario buscar donadores alternativos para poder llevar a cabo el trasplante. La creación de los registros de donadores altruistas de médula ósea ha abierto la posibilidad de poder realizar el trasplante en un número mayor de pacientes con SMD con un DVNR. A pesar de esto, existe una experiencia limitada con este tipo de donadores, y las series más grandes reportadas han sido análisis retrospectivos de grupos cooperativos. En forma global, la SLE de los pacientes es de 28.8% con una mortalidad asociada al trasplante de 54.6% y recaída en 17% de los casos.

En el reporte del Programa Nacional de Donadores de Médula (Nacional Marrow Donor Program),⁶ la mediana de edad de los pacientes trasplantados con este tipo de donadores fue de 38 años, 23% cursaba con AR/ARSA y 73% de los donadores eran

HLA idénticos. En cuanto a los resultados, la SLE a dos años fue de 29%, 14% presentó recaída, 47% desarrolló enfermedad de injerto contra huésped aguda grado II-IV, y 27% EICH crónica. La mortalidad asociada al trasplante (MRT) fue de 54%, ocurriendo 63% de las veces en los primeros 100 días.

En el reporte del grupo cooperativo Europeo,¹⁷ la mediana de edad de los pacientes trasplantados con un DVNR fue de 24 años y 20% de los casos cursaban con AR/ARSA. La SLE a dos años fue de 28%, con una frecuencia de recaída de 35% y una MRT de 58%. El 47% de los casos desarrolló EICH agudo y 38% EICH crónico. La MRT estuvo significativamente influida por la edad, de manera que para pacientes < 18 años fue de 40%, para pacientes entre 18-35 años fue de 61% y para > 35 años fue de 81%.

Estos resultados muestran que una tercera parte de los pacientes con SMD pueden ser curados con un trasplante realizado con donadores no relacionados, a expensas de una elevada mortalidad asociada al trasplante y un riesgo de recaída de 15-30%.

TRASPLANTES CON ESQUEMAS NO MIELOABLATIVOS

El desarrollo reciente de regímenes de intensidad reducida (minitrasplantes) ha despertado un gran interés en el campo del TCPH.

El sustento teórico de estos trasplantes es que una reducción en la intensidad del acondicionamiento reduce la toxicidad/mortalidad y por otro lado que la administración de drogas predominantemente inmunosupresoras en el acondicionamiento facilita el injerto de la MO trasplantada y el consiguiente efecto de injerto contra leucemia, linfoma o neoplasia. En vista del grupo de edad en que se presentan los SMD,

este tratamiento es particularmente atractivo en este subgrupo de pacientes, existiendo, sin embargo, escasa información de su utilidad (Cuadro 5).

El grupo Español de Trasplante Hematopoyético reportó en una serie de 37 pacientes con SMD/LAM, una SLR de 66% (a un año) con mortalidad de 5%.¹⁸ En un estudio británico de 23 pacientes con SMD acondicionados con fludarabina-bu-CAMPATH-H1, se obtuvo una SLR a dos años de 39% con recaída en 31% de los casos, debiendo aclarar que 16 de los pacientes fueron trasplantados con un donador no relacionado.¹⁹

EXPERIENCIA EN EL INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN (INCMNSZ)

En el programa de TCPH del INCMNSZ, que es pionero en el campo de trasplantes de médula ósea,²⁰⁻²² se aprobó la indicación de trasplante de CPH en SMD en el año 2002, decidiéndose realizar el TCPH únicamente en aquellos pacientes con SMD de buen pronóstico (AR/ARSA), pero que cursen con citopenias con requerimientos transfusionales altos.

El esquema de acondicionamiento que se utiliza para estos casos es el mismo que para las hemopatías malignas y que desde la reestructuración del programa de TCPH, desde fines de 1998, consiste en BUCY reducido (80% de las dosis estándares), junto con la utilización de médula ósea estimulada de donador familiar HLA idéntico. Esta estrategia ha condicionado una reducción significativa de la mortalidad asociada al trasplante que actualmente es de 13%, en comparación con la que se tenía previo a esta reestructuración que era > 50%. También con este esquema se ha logrado una reducción de la fre-

Cuadro 5. Síndromes mielodisplásicos TCPH no mieloablativo.

| Grupo | No. pacientes | Edad (años) | Esquema | Tipo de donador | S.G. (%) | Recaída (%) | MRT (%) |
|---------------------|---------------|-------------|---|---------------------------------------|----------|-------------|---------|
| GETH (2002) | 37 | 57 | Fludara (150 mg/m ²) BSF (10 mg/m ²) | Relacionado 100% | 64 | 34 | 5 |
| Grupo Inglés (2002) | 23 | 48 | Fludara (150 mg/m ²) Camp-1H (10 mg/dx10d) | Relacionado 31% No relacionado 69% | 48 | 17 | 26 |
| Grupo Alemán (2001) | 12 | 53 | Fludara (180 mg/m ²) BSF (8 mg/m ²) | Relacionado 41% No relacionado 59% | 26 | 33 | 33 |
| EBMT (2000) | 53 | N.S. | ATG (40 mg/kg) | N.S. | N.S. | 33 | 48 |

N.S. = no señalado

cuencia de EICH grave, hallazgo también encontrado por otros autores.²³

A partir de ese año han sido trasplantados cinco pacientes con SMD con estas características, tres del género masculino, dos del femenino y con una mediana de edad de 30 años. En cuanto a su evolución, cuatro se encuentran vivos con quimerismo de 100% del donador y sin recaída. Una paciente falleció en el mes + 10 postrasplante por sepsis sin poder precisar el germen causal, y un solo paciente desarrolló EICH grado II que se resolvió con tratamiento con esteroides.

Hay que señalar que para los pacientes mayores de 50 años que reúnen los criterios antes señalados se tiene previsto realizar TCPH con esquemas de intensidad reducida o no mieloablativos.

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

1. Pacientes con SMD de alto riesgo o pobre pronóstico (de acuerdo con el IPSS) con un donador HLA idéntico (relacionado o no relacionado), deben ser trasplantados tempranamente en el curso de su enfermedad.
2. Pacientes con SMD menos avanzados o de buen pronóstico, pero con alteraciones citogenéticas de alto riesgo o con citopenias múltiples y con dependencia de transfusiones, también deben ser considerados para TCPH tempranamente en el curso de su enfermedad.
3. Pacientes con SMD de bajo riesgo, sin severas citopenias y alteraciones citogenéticas de bajo riesgo pueden ser considerados para manejo conservador.
4. TCPH puede ser llevado a cabo exitosamente aun en pacientes en la séptima década de la vida.
5. La utilidad de los trasplantes con acondicionamiento de intensidad reducida en grupos diferentes a pacientes mayores de 60 años está aún por determinarse.

REFERENCIAS

1. Benesch M, Deeg HJ. Hematopoietic cell transplantation for adult patients with myelodysplastic syndromes and myeloproliferative disorders. *Mayo Clin Proc* 2003; 78: 981-90.
2. Sierra J, Pérez WS, Rozman C, et al. Bone marrow transplantation from HLA-identical siblings as treatment for myelodysplasia. *Blood* 2002; 100: 1997-2004.
3. De Witte T, Hermans J, Vossen J, et al. Hematopoietic stem cell transplantation for patients with myelodysplastic syndromes and secondary acute myeloid leukaemias: A report on behalf of the chronic leukaemia working party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Br J Haematol* 2000; 110: 620-30.
4. Anderson AE, Appelbaum FR, Schoch G, et al. Allogeneic marrow transplantation for refractory anemia: A comparison of two preparative regimens and analysis of prognostic factors. *Blood* 1996; 87: 51-8.
5. Nevill TJ, Fung HC, Shepard JD, et al. Cytogenetic abnormalities in primary myelodysplastic syndrome are highly predictive of outcome after allogeneic bone marrow transplantation. *Blood* 1998; 92: 1910-7.
6. Castro-Melaspina H, Harris RE, Gajewski J, et al. Unrelated donor marrow transplantation for myelodysplastic syndromes: outcome analysis in 510 transplants facilitated by the National Marrow Donor Program. *Blood* 2002; 99: 1943-51.
7. Deeg HJ, Storer B, Slaterry JT, et al. Conditioning with tarjeted busulfan and cyclophosphamide for hemopoietic stem cell transplantation from related and unrelated donors in patients with myelodysplastic syndrome. *Blood* 2002; 100: 1201-7.
8. Guardiola P, Runde V, Bacigalupo A, et al. Subcommittee for myelodysplastic syndromes of the chronic Leukaemia Working Group of the European Blood and Marrow Transplantation Group. Retrospective comparison of bone marrow and granulocyte colony stimulating factor-mobilized peripheral blood progenitor cells for allogeneic stem cell transplantation using HLA identical sibling donors in myelodysplastic syndromes. *Blood* 2002; 99: 4370-8.
9. Deeg HJ, Shulman HM, Anderson JE, et al. Allogeneic and syngeneic marrow transplantation for myelodysplastic syndrome in patients 55 to 66 years of age. *Blood* 2000; 95: 1188-94.
10. Runde V, de Witte T, Arnold R, et al. Chronic Leukemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. Bone marrow transplantation from HLA-identical siblings as first-line treatment in patients with myelodysplastic syndromes: early transplantation in associated with improved outcome. *Bone Marrow Transplant* 1998; 21: 255-61.
11. Anderson JE, Appelbaum FR, Schoch G, et al. Allogeneic marrow transplantation for myelodysplastic syndrome with advanced disease morphology: a phase II study of busulfan, cyclophosphamide, and total-body irradiation and analysis of prognostic factors. *J Clin Oncol* 1996; 14: 220-6.
12. Demuyneck H, Verhoef GE, Zachee P, et al. Treatment of patients with myelodysplastic syndromes with allogeneic bone marrow transplantation from genotypically HLA-identical sibling and alternative donors. *Bone Marrow Transplant* 1996; 17: 745-51.
13. Bibawi S, Abi-Said D, Fayad L, et al. Thiopeta, busulfan, and cyclophosphamide as a preparative regimen for allogeneic transplantation for advanced myelodysplastic syndrome and acute myelogenous leukemia. *Am J Hematol* 2001; 67: 227-33.
14. De Witte T, Zwaan F, Hermans J, et al. Allogeneic bone marrow transplantation for secondary leukaemia and myelodysplastic syndrome: A survey by the Leukaemia Working Party of the European Bone Marrow Transplantation Group (EBMTG). *Br J Haematol* 1990; 74: 151-5.
15. Ballen KK, Gilliland DG, Guinan EC, et al. Bone marrow transplantation for therapy-related myelodysplasia: comparison with primary myelodysplasia. *Bone Marrow Transplant* 1997; 20: 737-43.
16. Kroger N, Azelina T, Guardiola P, et al. Allogeneic stem cell transplantation of adult chronic myelomonocytic leukaemia. A report on behalf of the Chronic Leukaemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Br J Haematol* 2002; 118: 67-73.
17. Arnold R, de Witte T, van Biezen A, et al. European Blood and Marrow Transplantation Group. Unrelated bone marrow transplantation in patients with myelodysplastic syndromes and secondary acute myeloid leukemia: an EBMT survey. *Bone Marrow Transplant* 1998; 1213-16.

18. Martino R, Caballero MD, Simón JA, et al. AML and alloPBS-CT Subcommittees of the Spanish Group for Hematopoietic Transplantation. Evidence for a graft-versus-leukemia effect after allogeneic peripheral blood stem cell transplantation with reduced intensity conditioning in acute myelogenous leukemia and myelodysplastic syndromes. *Blood* 2002; 100: 2243-5.
19. Parker JE, Shafi T, Pagliuca A, et al. Allogeneic stem cell transplantation in the myelodysplastic syndromes: interim results of outcome following reduced-intensity conditioning compared with standard preparative regimens. *Br J Haematol* 2002; 119: 144-54.
20. Sosa SR, Córdova CMS, Labardini MJR, Chavez-Peón F. Trasplante de médula ósea en anemia aplástica. Reporte del primer trasplante en México. *Rev Invest Clin* 1980; 32: 49-55.
21. León-Rodríguez E, Sosa R. Grupo de Trasplante de Médula Ósea del INNSZ. Trasplante de médula ósea en México. Informe del primer caso exitoso en leucemia aguda mieloblástica. *Rev Invest Clin* 1991; 44: 383-6.
22. León Rodríguez E, Sosa SR, Gómez E, Ochoa SC. Grupo de Trasplante de Médula Ósea del INNSZ. Trasplante de médula ósea en anemia aplástica. Experiencia en una institución mexicana. *Rev Invest Clin* 1993; 45: 559-64.
23. Morton J, Hutchins Ch, Durrant S. Granulocyte-colony-stimulating factor (G-CSF)-primed allogeneic bone marrow: significantly less graft-versus-host disease and comparable engraftment to G-CSF-mobilized peripheral blood stem cells. *Blood* 2001; 98: 3186-91.

Reimpresos:

Dr. Eucario León-Rodríguez

Departamento de Hematología-Oncología.
 Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición
 Salvador Zubirán.
 Vasco de Quiroga No. 15
 Colonia Sección XVI.
 14080, México, D.F.
 Correo electrónico: eucarios @ hotmail.com