

Trasplante de Médula Osea

Un Tratamiento para los Años 90s.

F. CUELLAR, M.D.

Palabras claves: Trasplante de médula ósea, Leucemia aguda, Leucemia mieloide crónica, Anemia aplásica, Linfomas, Autotrasplante.

El trasplante de médula ósea (TMO) es un tratamiento ampliamente aceptado para las enfermedades congénitas y adquiridas de la médula ósea, tumores sólidos y alteraciones metabólicas congénitas.

Actualmente, más de 240 grupos de TMO trabajan activamente en el mundo y se estima que cada año se efectúan alrededor de 5000 procedimientos tanto en la modalidad alogénica (donante genéticamente no idéntico) como autóloga (utilizando la médula del mismo paciente).

Los resultados más satisfactorios se han obtenido en el tratamiento de las leucemias agudas, la leucemia mieloide crónica y la anemia aplásica adquirida severa con sobrevividas libres de enfermedad de 60, 70 y 85% , respectivamente.

En nuestro medio el primer TMO se efectuó hace 14 años, y desde 1986 el grupo de TMO de la Universidad de Antioquia en el Hospital San Vicente de Paúl, de Medellín, ha realizado 5 procedimientos en pacientes con Síndrome de Wiskott-Aldrich, púrpura amegacariocítica y leucemia mieloide crónica.

INTRODUCCION

Desde hace más de dos décadas, el trasplante de médula ósea (TMO) se viene utilizando como tratamiento de una amplia variedad de enfermedades congénitas y adquiridas de la médula ósea, tumores sólidos y desórdenes metabólicos hereditarios.

Según los datos del *International Bone Marrow Transplantation Registry*, en 1977 un total de 169 pacientes recibieron injertos alogénicos de médula ósea y en 1987 más de 250 grupos de TMO en 40 países habían trasplantado alrededor de 10.000 pacientes tanto con una médula alogénica (donante no idéntico genéticamente) como con una singénica (donante idéntico genéticamente) (1,2). De otra parte, en los últimos 8 años se han efectuado unos 5.000 procedimientos de autotrasplante, utilizando para

rescate la médula ósea del paciente que por una determinada neoplasia refractaria al tratamiento convencional, necesita ser sometido a dosis letales de quimiorradioterapia. Para julio de 1988 el número de trasplantes efectuados en el mundo sobrepasaba los 20.000 y se estima que actualmente se efectúan unos 5.000 TMO al año (3).

En nuestro medio, el primer TMO se realizó hace 14 años en una paciente con hemoglobinuria paroxística nocturna, y desde 1986 a la fecha el grupo de TMO de la Universidad de Antioquia, Hospital Universitario San Vicente de Paúl (HUSVP), ha efectuado cinco procedimientos en niños y adultos (un paciente con el síndrome de Wiskott-Aldrich, dos con púrpura amegacariocítica y dos con leucemia mieloide crónica) (4,5).

SELECCION DEL DONANTE

A pesar de que el TMO alogénico garantiza una médula ósea sana, su utilización ha sido limitada por la barrera de la histocompatibilidad. La posibilidad de tener un donante genotípicamente idéntico en la familia, es sólo de 1 en 4 familias, y aumenta en la medida en que se tenga varios hermanos de acuerdo con la proporción $1-(3/4)^n$, siendo n el número de hermanos. El grado de incompatibilidad se traduce clínicamente por la alta tasa de incidencia de la enfermedad injerto contra huésped que junto con la neumonía intersticial causan una mortalidad relacionada con este procedimiento entre el 30 y el 50% (6).

Con el fin de ofrecer el beneficio del TMO a más pacientes con enfermedades potencialmente curables con esta tecnología y que no tienen donante histocompatible, se viene implantando el autotrasplante de médula ósea, con el que también se intenta disminuir la incidencia de las complicaciones que limitan el éxito del TMO en sí (7).

La limitación del TMO singénico radica en la poca probabilidad de su ocurrencia; sólo 1 de 300 pacientes con leucemia tiene un donante gemelar idéntico.

FASES DEL TMO

1. Preparación para el procedimiento

El receptor es sometido a un régimen preparatorio o condicionante con altas dosis de agentes quimioterapéuticos

Doctor Francisco Cuéllar Ambrosi, Jefe de la Sección de Hematología, Fac. de Medicina, U. de Antioquia, Medellín, Colombia.

y/o irradiación, con lo cual se logra erradicar la médula ósea enferma del receptor y se crea, al mismo tiempo, un espacio para las células hematopoyéticas totipotenciales del donante (4).

2. Procedimiento del TMO

El día cero del TMO y bajo anestesia general se le practica al donante entre 50 y 300 aspirados de médula ósea con el fin de obtener un número suficiente de células nucleadas para su implante en el receptor; en promedio se obtienen más de 3.0×10^8 células/kg, o sea, sólo un 2% de la médula del donante. La médula ósea extraída está contenida en un volumen de 500 a 1.000 mL de sangre total y se infunde directamente a través de una vena periférica o también puede ser sometida a depleción de linfocitos T para minimizar la presentación de la enfermedad injerto contra huésped. En el caso del autotrasplante, la médula es tomada durante la remisión de la leucemia o en el caso de las neoplasias sólidas, cuando la médula no parece estar comprometida, para ser purgada de tumor y/o criopreservada a temperaturas ultrabajas. Al tiempo del TMO se descongela y se transfunde igualmente a través de una vena periférica, aprovechando que las células madres hematopoyéticas pueden cruzar la barrera "sangre - médula" en ambas direcciones (2,4,7).

3. Período postrasplante

Esta fase del TMO se caracteriza por la aplasia medular y tiene una duración aproximada de 2 a 6 semanas. Durante este período son frecuentes las infecciones por bacterias y hongos y es por lo tanto necesario el uso de antibióticos de amplio espectro, antimicóticos y, ocasionalmente, transfusión de granulocitos.

Mientras empieza a funcionar el injerto medular es necesario trasfudir glóbulos rojos para mantener el hematocrito alrededor del 30%, y de plaquetas para alcanzar un nivel por encima de $20.000/mm^3$, con lo cual las posibilidades de hemorragia fatal se reducen considerablemente.

Los pacientes sometidos a TMO por efecto de la irradiación frecuentemente desarrollan mucositis del tracto digestivo y entonces es necesario recurrir a la alimentación parenteral para llenar las demandas nutricionales durante esta fase crítica.

En cuanto al uso del flujo laminar, no hay estudios que demuestren su indispensabilidad con la excepción de los pacientes trasplantados por anemia aplástica (2,4,8,9).

USOS CLINICOS Y RESULTADOS DEL TMO

En la Tabla 1 se indican los desórdenes metabólicos y las enfermedades en las que se ha utilizado el TMO como forma de tratamiento curativo.

El TMO es el único procedimiento demostrado que puede curar a pacientes con neoplasias hematológicas en recaída o refractarias a quimioterapia; 15 a 20% de tales pacientes pueden curarse de su padecimiento y sobrevivir por largo plazo. El ofrecimiento del TMO a pacientes con leucemias y linfomas en estadios tempranos de su enfermedad, ha mejorado estos resultados por las buenas condiciones de aquellos y porque la masa tumoral y la resistencia a las drogas son menores. En la actualidad, hay sobrevividas li-

Tabla 1. Enfermedades susceptibles de tratamiento con TMO (3).

Desorden metabólico o estado patológico	TMO Alogénico	TMO Autólogo
1. Leucemia aguda (<i>de novo</i> o secundaria)	+	+
2. Leucemia mieloide crónica	+	-
3. Mieloesclerosis aguda "maligna"	+	-
4. Síndromes mielodisplásicos	+	-
5. Linfoma	(+)	+
6. Enfermedad de Hodgkin	(+)	+
7. Mieloma múltiple	+	(+)
8. Tricoleucemia	+	-
9. Neuroblastoma	(+)	+
10. Glioblastoma	-	+
11. Anemia aplástica	+	-
12. Anemia de Fanconi	+	-
13. Hemoglobinopatías severas y talasemia	+	-
14. Aplasia pura congénita de la serie roja	+	-
15. Hemoglobinuria paroxística nocturna	+	-
16. Inmunodeficiencia combinada severa	+	-
17. Osteopetrosis	+	-
18. Síndrome de Wiskott-Aldrich	+	-
19. Síndromes congénitos de disfunción leucocitaria	+	-
20. Enfermedades hereditarias de depósito	+	-
21. Glanzmann y trombastenias	+	-
22. Accidentes de radiación	+	-

bres de enfermedad entre el 45 y 60% de los pacientes tarsplantados por leucemia aguda no linfóide en primera remisión. En forma similar, el grupo de Seattle ha informado una sobrevivida libre de enfermedad de 5 años cercana al 80% , en pacientes con leucemia mieloide crónica trasplantados dentro del año del diagnóstico. En cuanto a la leucemia aguda linfoblástica, el TMO tiende a efectuarse en la primera remisión de los pacientes con factores de mal pronóstico y en aquellos que alcanzan una segunda remisión (2,5,10).

La anemia aplástica severa es, entre las enfermedades no malignas, la que más ha sido tratada con el TMO. Los modelos experimentales y la práctica clínica han demostrado que los mejores resultados se obtienen cuando el TMO se realiza antes de que el paciente reciba transfusiones que lo sensibilicen y ocurra como resultado la pérdida del injerto. La sobrevivida de tales pacientes alcanza el 80% contra un 60% cuando se han recibido múltiples transfusiones antes del TMO, como es la regla, dada la gravedad de esta entidad (11-13).

El TMO se ha utilizado también en el tratamiento de una gama amplia de enfermedades congénitas que incluyen las inmunodeficiencias, hemoglobinopatías y enfermedades de depósito. En estas enfermedades la infusión de una médula ósea normal puede curarlas, como en el caso de los niños con betatalasemia que pueden alcanzar una sobrevida libre de enfermedad mayor del 75% con el TMO (14).

El autotrasplante de médula ósea se ha utilizado principalmente en el tratamiento de pacientes con linfoma y enfermedad de Hodgkin y los mejores resultados se han obtenido cuando el procedimiento se efectúa en pacientes con enfermedad inicial y factores de mal pronóstico, como son, el no alcanzar la remisión con los primeros ciclos de inducción de remisión, presentar histologías agresivas o niveles de deshidrogenasa láctica elevados al momento del diagnóstico (7,15-17). En este tipo de pacientes se ha informado una sobrevida libre de enfermedad del 40 al 65% contra sólo un 15 a 35% cuando el procedimiento se efectúa en fase terminal. Los resultados del autotrasplante en el tratamiento de las leucemias agudas no son tan claros por cuanto hay dudas de que la hematopoyesis sea mixta, normal y leucémica y parece que la curación de la leucemia por el trasplante depende en parte del efecto inmunológico del injerto contra la leucemia (5,18-20). El autotrasplante se ha utilizado también con éxito en el tratamiento de pacientes con neuroblastoma y glioblastoma y parece que en un futuro pueda ser útil en el tratamiento de pacientes con algunos tumores en fase inicial del tipo broncogénico de células pequeñas, de mama, de colon, etc. (7,21,22).

CONCLUSIONES

En la década de los 90s el TMO será una modalidad de tratamiento mucho más exitosa ya que en la actualidad se trabaja activamente en la minimización de las principales complicaciones relacionadas con el procedimiento, tales como las infecciones, la neumonía intersticial, la enfermedad venoclusiva hepática, la enfermedad injerto contra huésped y la recurrencia de la enfermedad de base, entre otras.

Se informan avances promisorios en las técnicas de condicionamiento pre - TMO; se desarrollan pruebas moleculares para la selección de donantes parcialmente o no relacionados (23,24); se intenta una separación de las células totipotenciales hematopoyéticas para TMO alogénico y autólogo (25); se ensayan nuevos métodos farmacológicos para la prevención y tratamiento de la enfermedad injerto contra huésped (26,27) y se investigan nuevas tecnologías para el tratamiento de la enfermedad citomegálica (28) y la incorporación de los factores de maduración hematopoyéticos (29) con el fin de acortar el período de aplasia postcondicionamiento.

Finalmente, como se propuso en una revisión previa sobre el tema en nuestro medio (5), es posible que algunos pacientes seleccionados, jóvenes con leucemia aguda en remisión, menores de 30 años y con un donante apropiado, se beneficien más, tanto médica como económicamente, con un TMO con fines curativos que con el mantenimiento de una quimioterapia que brinda posibilidades de curación menores del 20% (30).

ABSTRACT

Bone marrow transplantation is a well accepted treatment for congenital and acquired diseases of the bone marrow, tumors and congenital metabolic disorders.

Up to now, more than 240 groups worldwide are working in such a procedure and more than 5000 allogenic (Donor genetically no identical) and autologous (from the same patient) transplant, are performed per year.

The most encouraging results are obtained from those

transplants performed due to acute leukemias, the chronic myeloid leukemia and the severe acquired aplastic anaemia with survival rates of 60, 70 and 85% respectively.

In our group the first bone marrow transplant was performed 14 years ago and since then 5 more have been realized at the Universidad de Antioquia, Hospital San Vicente de Paul, in patients with Wiskott-Aldrich Syndrome, amegacariocitic purpura and chronic myeloid anaemia.

REFERENCIAS

- Bortin M, Rimm A A: Increasing utilization of bone marrow transplantation. *Transplantation* 1986; 42: 229-34
- Sullivan K M: Current status of bone marrow transplantation. *Transplantation Proc* 1989; 21 (Suppl 1): 41-50
- Blume K G: Marrow Transplantation. In: Williams W J, Beutler E, Erslev A J, Lichtman M A, Eds. *Hematology*, Fourth Edition. New York: McGraw-Hill Publishing Company, 1990 pp 11674-85
- Cuellar A F, Lozano B J: Trasplante de Médula Ósea. *Rev Col Cirug* 1987 abr; 2(1):3-9
- Cuellar A F, Lozano B J: Trasplante de Médula Ósea y Leucemia. *Acta Méd Col* 1987; 12:353-56
- Witherspoon R P, Storb R: Immunologic Aspects of marrow Transplantation. *Immunol Aller Clin N Amer* 1989; 9: 187-208
- Santos G W, Yeager A M, Jones R J: Autologous bone marrow Transplantation. *Ann Rev Med* 1989; 40:99-112
- Storb R, Weiden P L: Transfusion Problems associated with Transplantation. *Semin Hematol* 1981; 18:163-76
- Winston D J, H O W G, Gale R P et al: Prophylaxis of infection in bone marrow Transplants. *Eur J Canc Clin Oncol* 1988; 24:815-23
- Kanfer E J: Bone marrow Transplantation: current controversies. *Bone marrow Transplantat* 1988; 3:501-8
- Anasetti C, Doney K, Thomas E D et al: Marrow Transplantation for Severe Aplastic Anemia. *Ann Intern Med* 1986; 104:461-6
- Storb R, Doney K, Thomas E D et al: Marrow Transplantation with or without donor Buffy-Coat cells for 65 untransfused Aplastic Anemia Patients. *Blood* 1982; 59:236-46
- Champlin R E, Horowitz M M, van Bekkun D W et al: Graft failure following Bone marrow Transplantation for Severe Aplastic Anemia: Risks Factors and Treatment Results. *Blood* 1989; 73:606-13
- Lucarelli G, Galimberti M, Polchi P et al: Marrow Transplantation in Patients with advanced Thalassemia. *N Eng J Med* 1987; 316:1050-5
- Appelbaum F R: Marrow transplantation for malignant Lymphoma. *Bone marrow Transplantat* 1987; 2:227-31
- Williams S F, Schilsky R L, Ultmann J E et al: The role of high-dose therapy and autologous bone marrow Reinfusion in treatment of Malignant Lymphoma. *Cancer Invest* 1988; 6:427-37
- Armitage J O: Bone marrow Auto-transplantation. *Am J Med* 1989; 86:203-6
- Burnett A K: Autologous bone marrow Transplantation in Acute Leukemia. *Leukemia Res* 1988; 12:531-6

19. Jasmin C: Leukemia Stem-cells and the curability of Leukemias. *Leukemia Res* 1988; 12:703-5
20. Ben-Bassat I, Gale R P: New and Evolving Concepts In Leukemia. *Leukemia* 1988; 2:704-7
21. Appelbaum F R: Intensive chemotherapy or chemoradiotherapy with autologous marrow support as treatment for patients with solid tumors. *Hematol/Oncol Clin N Amer* 1988; 2:345-52
22. Cheson B D, Lacerna L, Leyland-Jones B et al: Autologous bone marrow Transplantation. *Ann Intern Med* 1989; 110:51-65
23. Van Rood J J, Zwaan F E, Willenze R: The Unrelated Donor. *Bone marrow Transplant* 1988; 3:371-7
24. Camitta B, Ash R, Menitove J et al: Bone Marrow Transplantation for children with severe Aplastic Anemia: Use of Donors other than HLA - identical siblings. *Blood* 1989; 74: 1852-7
25. Chang J, Morgenstern G R, Coutinho L H et al: The use of bone cells grown in long-term culture for autologous bone marrow transplantation in acute myeloid leukemia: an update. *Bone marrow transplant* 1989; 4:5-9
26. Sykes M, Sharabi Y, Sachs D H: Achieving Alloengraftment without graft-versus host disease approaches using mixed allogeneic bone marrow transplantation. *Bone marrow transplant* 1988; 3:379-86
27. Vogelsaang G B, Hess A D, Santos G W: Thalidomide for treatment of graft-versus-host disease. *Bone marrow transplant* 1988; 3:393-8
28. Fong S K, Perkins S, Bradshaw P et al: Human monoclonal antibodies to human Cytomegalovirus. *J Infect Dis* 1989; 159:436-43
29. Blazar B R, Kersey J H, McGlave P B et al: In vivo administration of Recombinant Human granulocyte/macrophage Colony - Stimulating Factor in acute Lymphoblastic Leukemia Patients receiving purged autografts. *Blood* 1989; 73: 849-57
30. Welch H G, Larson E B: Cost-effectiveness of bone marrow transplantation in acute nonlymphoblastic leukemia. *N Eng J Med* 1989; 321: 807-12

FELAC '91

IX CONGRESO LATINOAMERICANO DE CIRUGIA

XV CONGRESO NACIONAL DE CIRUGIA GENERAL

MESAS REDONDAS



Inscripciones:

MIEMBROS FELAC	US \$150.00
NO MIEMBROS	US \$200.00
RESIDENTES	US \$ 50.00

(Antes de febrero de 1991)

CURSOS

INFORMES:
 ASOCIACION MEXICANA DE CIRUGIA GENERAL
 AV. VERACRUZ 93-201
 MEXICO, D.F. C.P. 06140
 TEL. (525) 286 3012
 TELEX 1764381 ABCHME
 FAX 5159119

SIMPOSIOS

CONFERENCIAS MAGISTRALES

TRABAJOS LIBRES



FELAC '91

Informes:

FELAC, Secretaría Ejecutiva
 Calle 100 No. 14-63 Of. 502
 Tels.: 2574501 y 2574560
 Bogotá, Colombia.

**MEXICO
 OCTUBRE 13 AL 19, 1991**