

# Trasplante autólogo de médula ósea

## Autologous bone marrow transplant

MÓNICA DUARTE • BOGOTÁ, D.C. (COLOMBIA)

El trasplante de médula ósea se ha implementado como una alternativa terapéutica exitosa en diversas patologías malignas y benignas. La historia del trasplante de células progenitoras hematopoyéticas periféricas, mejor conocido como trasplante autólogo de médula ósea (TAMO), se desarrolla a partir de los reportes de estudios realizados por Edward Donnall Thomas (1920-2012) en la década del 50, en los que se logró la recuperación medular, inicialmente de animales sometidos a radiación y posteriormente se logró llevar a pacientes, gracias al desarrollo del conocimiento sobre el complejo mayor de histocompatibilidad, descubierto por Jean Dausset (1916-2009) en 1965. Se instauró el trasplante alogénico de médula ósea que progresivamente mostró resultados satisfactorios, en patologías que requieren la recuperación medular con células hematopoyéticas de un donante. Sin embargo, las diferentes complicaciones secundarias al trasplante alogénico como la enfermedad de injerto contra huésped y el gran interés por recuperar la función hematopoyética, así como el desarrollo de las técnicas de criopreservación celular, permitieron llevar a cabo los primeros trasplantes autólogos de médula ósea.

La gran evolución de los diferentes tratamientos de soporte en pacientes pancitopénicos, ha permitido realizar los trasplantes con más frecuencia. En términos de la importancia del trasplante a nivel mundial, tenemos que según el registro del Grupo Europeo de Trasplante de Sangre y Médula, en 2010 se reportaron 33362 trasplantes, de los cuales 20017 fueron trasplantes autólogos. En América Latina se reportó el primer trasplante hace más de 30 años y entre 1981 y 2009 fueron reportados al Centro Internacional de Investigación de Trasplante de Sangre y Médula Ósea, más de 13000 trasplantes, la mayor parte realizados por Argentina, México y Brasil.

Las indicaciones de este tratamiento van desde neoplasias hematológicas como linfomas, mielomas, leucemias, algunos tumores sólidos hasta enfermedades de tipo autoinmune. El objetivo principal del trasplante de médula ósea consiste en la administración de altas dosis de quimioterapia, que permiten tratar la patología de base pero también depletan la médula ósea por lo que se requiere la reinfusión de las células progenitoras para recuperar las funciones hematopoyéticas.

El TAMO se realizó inicialmente a partir de células obtenidas directamente de la médula ósea de crestas ilíacas y de esternón, en un procedimiento dispendioso realizado mediante múltiples punciones, bajo anestesia general, que usualmente requería soporte transfusional y manejo del dolor postoperatorio. Posteriormente se reportaron las cualidades de las células progenitoras hematopoyéticas obtenidas en sangre periférica, después de estimulación medular con quimioterapia y/o factores de crecimiento, logrando recuperar de sangre periférica mediante el procedimiento de aféresis, células progenitoras adecuadas para realizar tanto el trasplante autólogo como el trasplante alogénico. Posteriormente, se reconoció que la concentración de células progenitoras hematopoyéticas obtenidas en sangre periférica es mucho mayor que la concentración obtenida en médula ósea. También se demostró que la recuperación hematológica del paciente sometido a trasplante de células progenitoras periféricas es más rápida que con las células medulares, razón por la que las células progenitoras periféricas reemplazaron las células medulares en el trasplante autólogo.

El desarrollo del TAMO está directamente relacionado con el desarrollo de las técnicas de criopreservación celular, descritas por Audrey Smith (1915-1981) en 1950 quien reporta los efectos crioprotectores del glicerol en la congelación de tejidos. Las técnicas de criopreservación permiten criopreservar las células hematopoyéticas que permanecen viables por

Dra. Mónica Duarte Romero: Especialista en Medicina Interna y Hematología. Profesora Titular Clínica, Facultad de Medicina de los Andes. Docente Facultad de Medicina Universidad El Bosque. Hematóloga Institucional Fundación Santa Fe de Bogotá, Bogotá, D.C. (Colombia).

Correspondencia: Dra. Mónica Duarte Romero, Bogotá, D.C. (Colombia).

E-mail: monicaduarte2008@gmail.com

Recibido: 20/XI/2012 Aceptado: 26/XI/2012

períodos prolongados y si es necesario, hasta por períodos superiores a 25 años.

La verificación de la viabilidad celular y los controles de calidad de las células recolectadas durante estos procedimientos, se basan en el recuento de células mononucleares, donde se encuentran las células progenitoras; el recuento de células CD34+ por citometría de flujo por ser el marcador más importante de la célula progenitora primitiva y los cultivos de células para obtener colonias celulares que muestran la capacidad de generación de células de las diferentes líneas hematopoyéticas. De cualquier forma, el control de calidad más importante es la recuperación hematopoyética del paciente trasplantado.

El TAMO es un procedimiento que se lleva a cabo a través de cuatro fases una vez que el paciente es considerado candidato para el trasplante: 1. Fase de estimulación medular con quimioterapia y/o factores de crecimiento granulocítico, 2. Fase de recolección mediante equipo de aféresis, criopreservación y almacenamiento de células progenitoras periféricas; 3. Fase de condicionamiento en la que se administra quimioterapia mieloablativa específica para la patología del paciente y finalmente 4. Fase de recuperación hematopoyética que requiere medidas de soporte transfusional, antibiótico y nutricional.

### **Características de las células progenitoras hematopoyéticas**

Las células progenitoras hematopoyéticas se definen por la capacidad de autorrenovarse y de diferenciarse en células hematopoyéticas de todos los linajes. Las células progenitoras obtenidas de médula ósea son de características diferentes a las células de sangre periférica, estudios que se han realizado en su mayoría después de la administración de G-CSF. Las células progenitoras de la médula ósea expresan niveles mayores de las integrinas VLA-4 (*very late antigen*) y LFA-1 (*leukocyte function antigen*), moléculas que están involucradas en el anclaje de las células progenitoras al estroma de la médula ósea.

Las células progenitoras se reportan en sangre periférica en 1962. El estado de diferenciación de las células progenitoras periféricas es diferente del estado de diferenciación de las células progenitoras medulares, ya que una mayor proporción de células CD34+ movilizadas con G-CSF el antígeno asociado a las células progenitoras Thy-1. Las células progenitoras hematopoyéticas circulantes se encuentran en la fase G<sub>0</sub> del ciclo celular, poseen mayor expresión de L-selectina, que desempeña un papel esencial en el primer contacto entre la célula progenitora y las células endoteliales, expresan en menor grado el c-kit como el CD45RA. También el antígeno mielóide CD33+ se expresa en forma variable. Con estas características inmunofenotípicas podemos afirmar que las células progenitoras periféricas estimuladas con G-CSF, poseen células progenitoras más primitivas que las células medulares. Las células progenitoras más primitivas son CD34+ CD38- CD33-.

Se ha establecido una correlación directa entre la recuperación de neutrófilos y plaquetas y el número de células CD34+/CD33+ y CD34+/CD41 (progenitores megacariocíticos) trasplantadas. Así mismo, las células CD34+ que coexpresan la molécula de adhesión L-selectina, se correlacionan mejor con la recuperación hematológica que el total de células CD34+.

La asociación de quimioterapia y G-CSF ha mostrado un mayor aumento de las células CD34+, comparado con la administración de factor de crecimiento únicamente. El GM-CSF ejerce una movilización mayor de células diferenciadas con aumento de las CFU-GM a expensas de las células progenitoras más primitivas. Los mecanismos por los cuales las citoquinas inducen la movilización de células progenitoras periféricas no son muy claros: posiblemente se obtiene un incremento en la proliferación de los precursores hematopoyéticos primitivos que posteriormente salen a la circulación sanguínea. Las citoquinas también parecen disminuir las fuerzas de unión entre las células progenitoras hematopoyéticas y los componentes del microambiente del estroma medular, con la consecuente facilidad de migración celular a la sangre periférica. Los precursores hematopoyéticos se caracterizan por la expresión del marcador CD34 propio de células inmaduras.

G-CSF y GM-CSF fueron las primeras citoquinas evaluadas en la movilización de células periféricas. Los estudios iniciales *in vitro*, mostraron un aumento de las CFU-GM en 18 veces con respecto a los valores basales observados en pacientes con cáncer tratados con GM-CSF durante el estado no estimulado de la hematopoyesis y se detectó un aumento de cinco veces en los pacientes postquimioterapia.

Los primeros reportes de movilización de células periféricas para trasplante, fueron efectuados en 1989. Inicialmente se describió cómo el GM-CSF desencadenaba un incremento importante de células progenitoras después de la administración de ciclofosfamida a altas dosis (7 g/m<sup>2</sup>) y así una más rápida recuperación hematológica. Posteriormente, se utilizaron dosis de 250 mg/m<sup>2</sup>/día de GM-CSF en infusión intravenosa continua, obteniendo un incremento en las CFU-GM de 8.5 veces y se demostró recuperación hematológica inclusive en pacientes muy tratados que no habían podido ser considerados como candidatos para recolección de células periféricas. Con estos resultados, se inicia la movilización de células periféricas asociando los factores de crecimiento a quimioterapia, permitiendo desarrollar esquemas de movilización con quimioterapia específica para el tratamiento de cada patología y así contribuir en esa fase del trasplante, al manejo de la enfermedad de base.

En 1992 se describe la reinfusión combinada de células progenitoras tanto periféricas como de médula ósea, después de recolección efectuada con G-CSF a una dosis de 12 mg/kg/día. Los resultados muestran una mejor recuperación plaquetaria en los pacientes que reciben ambos tipos de células comparados con el grupo de los pacientes que reciben únicamente células obtenidas de la médula ósea. La cinética

de la movilización también ha sido estudiada y se sabe que las células CD34+ aumentan sólo después de 72 horas de la primera dosis de G-CSF y los picos se observan entre el cuarto y el sexto día. Por otra parte, el factor de crecimiento G-CSF no solamente actúa sobre los precursores de la línea granulocítica, sino que también incrementa los progenitores de otras líneas celulares, como se ha podido comprobar *in vitro* al observar que el G-CSF interactúa con el SCF (stem cell factor) para lograr esa estimulación y generación celular.

Se reconocen como factores que disminuyen la calidad de las movilizaciones: la enfermedad de base, las quimioterapias intensivas y la radioterapia. Cada ciclo de quimioterapia disminuye la recolección en  $0.2 \times 10^6$  células CD34+/kg por aféresis en pacientes que no han sido irradiados, mientras que en los pacientes irradiados se disminuye en promedio en  $1.8 \times 10^6$  células CD34+/kg. También influye el tipo de medicamentos administrados como por ejemplo el melfalán y la carmustina que además de afectar la calidad de la recolección de células progenitoras, también afecta la recuperación plaquetaria.

A partir de estos conocimientos, el esquema con mayor vigencia en la actualidad combina quimioterapia (ciclofosfamida) con G-CSF a una dosis de 5 mg/kg día, con lo que se propone obtener un recuento de células mononucleares (CMN) superior a  $2 \times 10^8$  CMN/kg del receptor y/o superior a  $2 \times 10^6$  de células CD34+/kg del receptor. La recuperación hematológica esperada con este esquema es rápida, variando para los granulocitos neutrófilos (>500 neutrófilos absolutos) de 9 a 15 días y para las plaquetas ( $20 \times 10^9$ /litro) de 9 a 23 días. Además comparada con el grupo de pacientes que reciben células obtenidas de médula ósea, se observa una recuperación hematológica más rápida.

En diciembre de 2008 es aprobado por la FDA (Food and Drug Administration) otro agente movilizador conocido como plerixafor (AMD3100), que es un antagonista reversible del CXCR4, receptor del factor -1 derivado del estroma (SDF-1) indicado en pacientes con diagnóstico de linfomas o mieloma con pobre recuperación de células progenitoras hematopoyéticas.

### Métodos de “purga” tumoral

La complicación más importante y más temida después del TAMO es la recidiva de la enfermedad. A pesar de que el paciente se encuentre en remisión completa antes del trasplante, pueden permanecer células tumorales no identificables por los métodos de rutina (morfología, inmunofenotipo, marcadores citogenéticos o en algunos casos marcadores tumorales detectados por biología molecular). Esta contaminación potencial o evidente de las células recolectadas para el trasplante y la búsqueda por obtener resultados similares a los del trasplante alogénico con menor posibilidad de recidiva, han llevado al desarrollo de técnicas de tratamiento *in vitro* de estas células y proporcionar así, mayor posibilidad de “curación” o remisión prolongada post-trasplante.

Estas técnicas mejor conocidas como métodos de “purga” no son del todo seguras y deben ser utilizadas con extrema precaución, pues la manipulación de las células progenitoras conlleva una pérdida en la mayoría de los casos considerable de células progenitoras que dificulta o retarda la recuperación hematológica deseable. No se ha establecido la validez clínica definitiva de estos métodos, ni su valor predictivo, pues los estudios reportados muestran resultados variables y en algunos de ellos se piensa que se pueden haber seleccionado pacientes curados con las terapias previas al trasplante. Por ende no se trata de manejos de rutina y se llevan a cabo en estudios clínicos.

Con el atractivo concepto de lograr remisiones definitivas, se han estudiado métodos de purga *ex vivo* que reposan en bases inmunológicas como los anticuerpos monoclonales, la lisis mediada por complemento, la separación con microesferas magnéticas y las inmunotoxinas. Los anticuerpos monoclonales utilizados en métodos de purga se dirigen contra antígenos expresados por las células tumorales, como por ejemplo el CD33 que expresan 90% de los blastos con leucemia mieloide aguda.

Los agentes farmacológicos utilizados en Estados Unidos se basan en análogos de la ciclofosfamida como el 4-hidroperoxiciclofosfamida y en Europa la mafosfamida. Se han investigado otras drogas como el etopósido, la vincristina y la metilprednisolona. Agentes fotosensibilizantes como la merocianina 540, los agentes activos de membrana como los alquil-lisofosfolípidos y uno de los métodos más utilizados que consiste en la selección positiva de células CD34+, que pretende asegurar la eliminación de las células tumorales.

### Condicionamiento en TAMO

En sistemas modelo de células tumorales *in vitro* se ha demostrado ampliamente la correlación existente entre las drogas citotóxicas administradas y el patrón de dosis dependiente que induce citotoxicidad y/o apoptosis. Los esquemas de aumento progresivo de las dosis han permitido determinar su eficacia y a la vez su toxicidad, pero no son determinantes en el efecto que se observa *in vivo*, pues existen múltiples factores de los cuales depende la respuesta para cada paciente: las características de las células tumorales, los determinantes inmunológicos y citogenéticos, el estado del paciente mismo, entre otros. Esta diversidad de factores, no permite crear un modelo *in vitro* totalmente reproducible *in vivo* que constituya un parámetro predictivo.

En modelos murinos se ha observado que muchas drogas citotóxicas actúan sobre el tumor de acuerdo con un comportamiento cinético inicial, que consiste en que a determinada concentración de droga para un periodo de tiempo definido, se obtendrá muerte celular sobre un número constante de células tumorales. Si cada ciclo de tratamiento a una dosis determinada es citotóxico para un grupo celular constante, la curabilidad del tratamiento dependerá del número de ciclos administrado, la concentración de la

droga y la masa tumoral. Estos modelos no son aplicables a seres humanos por el crecimiento tumoral logarítmico, pero constituyen parte del concepto teórico en el uso de quimioterapia a altas dosis como manejo complementario sobre la enfermedad residual mínima, una vez que se han administrado los tratamientos convencionales y obtenido la mayor respuesta tumoral posible.

Las células tumorales son poblaciones heterogéneas con expresión diversa de proteínas y características que definen la sensibilidad o la resistencia al tratamiento que puede ser innata o adquirida. Por ello se han desarrollado esquemas de drogas combinadas con el fin de realizar un corto circuito en todos los posibles mecanismos de resistencia. Por otra parte, es necesario reducir al máximo la cantidad de células tumorales, si tenemos en cuenta que la posibilidad de mutación celular y por lo tanto de generación de mecanismos de resistencia depende también de la cantidad de masa tumoral existente.

Los mecanismos de resistencia a la quimioterapia a altas dosis descritos son: la reducida capacidad de la célula tumoral para integrar la droga, o una mayor capacidad para eliminarla por aumento de su metabolismo intratumoral, el aumento de los mecanismos de reparación del DNA celular alterado por la droga, el desarrollo de vías alternativas para la síntesis de proteínas, la expresión aumentada del producto del gen objetivo de la droga, la mayor expresión o modificación del producto del gen citoprotector que altera la sensibilidad a una droga, las variaciones en la oxigenación o vascularización tumoral que alteran la disponibilidad de la droga hacia el tumor, los factores de los tejidos normales que modifican la disponibilidad de la droga hacia el tumor. Estos diversos mecanismos de resistencia a la quimioterapia pueden combinarse en un mismo paciente y pueden presentarse en la evolución del tratamiento como mutaciones.

La variabilidad de la farmacocinética en un mismo paciente y entre diferentes pacientes, se acentúa con la quimioterapia a altas dosis y esto puede deberse al patrón metabólico específico para cada droga, a las interacciones metabólicas entre las drogas combinadas y a la interacción de las drogas antineoplásicas y las drogas adicionales administradas como las necesarias para el control de síntomas o tratamiento de infecciones.

El aspecto más importante sobre la farmacocinética de la quimioterapia a altas dosis, es que el metabolismo de la mayoría de las drogas es saturable y por lo tanto su comportamiento no es predecible, ni lineal. Esta dinámica no lineal de una droga es determinante en los tratamientos a altas dosis, ya que se puede presentar una gran toxicidad.

Los alquilantes como el melfalán y la carmustina, son las drogas citotóxicas mejor establecidas en la estrategia de la quimioterapia a altas dosis por su evidencia de una mayor inhibición del crecimiento de la célula tumoral con incrementos más pequeños en el aumento de la dosis y por sus efectos deseables. No son citotóxicos ciclo-específicos, teniendo efecto en células en reposo, no presentan resisten-

cia cruzada y tienen un comportamiento farmacocinético de tipo logarítmico.

Algunas de las combinaciones de drogas más utilizadas, son: BEAC (BCNU carmustina, etopósido, aracitina y ciclofosfamida) o BEAM (BCNU carmustina, etopósido, aracitina y ciclofosfamida, melfalán), CBV (ciclofosfamida, BCNU, etopósido); para los linfomas, melfalán a altas dosis para el mieloma múltiple y la combinación inmunomoduladora de ciclofosfamida a altas dosis con globulina antilinfocítica para las enfermedades autoinmunes, entre otros. Los condicionamientos con radioinmunoterapia en linfomas no han mostrado mejores resultados en los pacientes trasplantados. Aún se investigan las combinaciones de quimioterapia más adecuadas para cada patología, que impliquen la menor toxicidad y simultáneamente la mayor eficacia posibles.

Podemos resumir como objetivo primordial de la quimioterapia a altas dosis, el de administrar drogas suficientemente mieloablativas y con diferentes mecanismos de acción, que permitan eliminar las células patológicas y así tratar la enfermedad de base, pero que además se les reconozca una toxicidad extramedular aceptable que permita la recuperación adecuada del paciente trasplantado. Por lo tanto, es de vital importancia definir la quimiosensibilidad de la enfermedad, de lo contrario, el trasplante tiene muy pocas o ninguna posibilidad de ser eficaz.

## Indicaciones del trasplante autólogo de médula ósea

### El TAMO en linfoma de Hodgkin

Los pacientes con enfermedad de Hodgkin en estadios tempranos con enfermedad localizada, tienen una alta probabilidad de curación con los tratamientos convencionales. Aproximadamente dos tercios de los pacientes con enfermedad avanzada pueden ser curados con quimioterapia con o sin radioterapia adicional. Existe un grupo de pacientes refractarios o que presentan recaída que ameritan manejos más agresivos, para estos pacientes en quienes no se logra obtener una remisión completa, bien sea porque obtienen una respuesta parcial, porque progresan durante el tratamiento o por evidencia de enfermedad residual, el pronóstico es muy pobre con sobrevida libre de enfermedad de 0% a largo plazo. Mientras que con trasplante se observa una sobrevida libre de enfermedad de 30% (25 a 52%) a ocho años. Por esta razón, el TAMO es el tratamiento estándar en la actualidad para estos pacientes.

En pacientes con enfermedad de Hodgkin que presentan remisión completa pero que posteriormente recaen, la mejor respuesta del trasplante se observa en pacientes con remisiones mayores a un año, jóvenes, con estadios iniciales de I o II según la clasificación de Ann Arbor, que no presenten síntomas constitucionales o enfermedad extranodal y que muestren quimiosensibilidad al manejo de rescate. Bajo estas características de "buen pronóstico", la sobrevida libre de enfermedad después de trasplante puede llegar a ser de

50 a 60%, comparado con tratamiento convencional que van de 20 a 40% a largo plazo. Los factores que se consideran de mal pronóstico para la respuesta con el trasplante incluyen anemia, síntomas B, refractariedad tumoral y más recientemente PET SCAN persistentemente positivo.

Para los pacientes en segunda recaída, con el tratamiento convencional no habrá sobrevivientes y con trasplante se ha reportado una sobrevida libre de enfermedad del 25 al 52%. En análisis retrospectivos se ha observado una mejor sobrevida global en pacientes trasplantados en primera recaída, comparados con el trasplante en segunda recaída.

### El TAMO en linfomas no Hodgkin

Dentro de los diferentes tipos histológicos de los linfomas no Hodgkin en pacientes tratados en segunda línea, el linfoma difuso agresivo ha mostrado los mejores resultados con trasplante de médula ósea. Los estudios iniciales reportaron remisiones completas del 35 al 40%, mientras que la respuesta con tratamientos de rescate convencionales, es inferior al 10%. Posteriormente se reportó un estudio aleatorizado comparando un grupo de pacientes que recibieron quimioterapia de segunda línea DHAP (cisplatino, aracitina y dexametasona) y radioterapia con un grupo que recibió DHAP y consolidación con quimioterapia a altas dosis tipo BEAC (BCNU, etopósido, aracitina y ciclofosfamida), rescate con TAMO y radioterapia. La sobrevida libre de enfermedad a cinco años fue de 46% para el grupo trasplantado, mientras que tan sólo fue de 12% para el grupo que recibió únicamente quimioterapia. Aquellos pacientes que mostraron refractariedad o progresión con el tratamiento de segunda línea, menos de 15% presentaron curación.

Para los pacientes con linfoma no Hodgkin con escala pronóstica IPI de riesgo intermedio-alto o de riesgo alto al diagnóstico, se demostraron mejores resultados si se realiza el trasplante en primera línea como consolidación posterior a R-CHOP, especialmente en el grupo de pacientes de alto riesgo, tanto en la sobrevida libre de progresión a los dos años como en la sobrevida global.

En pacientes con linfoma folicular el TAMO tiene un papel para el tratamiento en primera recaída pero no ha mostrado claramente un aumento de la sobrevida global aunque sí se ha reportado un impacto en la sobrevida libre de enfermedad y la sobrevida libre de progresión. También se debe considerar como alternativa terapéutica cuando el paciente carece de donante HLA compatible.

El linfoma del manto se presenta con diferentes grados de agresividad y los resultados son también variables. Sin embargo, se han descrito mejores resultados en pacientes tratados con TAMO en primera línea y en pacientes con factores pronósticos de alto riesgo se deben considerar terapias más intensivas como trasplante alogénico. El compromiso medular es uno de los factores de mal pronóstico que ensombrece la respuesta a tratamientos intensivos, en el linfoma del manto, los linfomas linfoblásticos y los linfomas Burkitt.

### El TAMO en mieloma múltiple

El tratamiento de los pacientes con mieloma múltiple se ve limitado por las condiciones mismas del paciente, ya que con frecuencia se trata de pacientes mayores de 60 años, con gran compromiso tumoral y por lo tanto baja reserva medular. Sin embargo, y a pesar de los resultados no concluyentes en algunos estudios que comparan el tratamiento convencional del mieloma con el tratamiento intensivo con TAMO, se han reportado mejores resultados en cuanto a la calidad de la remisión, la duración de la remisión, la sobrevida libre de enfermedad, la sobrevida global. Es importante tener en cuenta los factores de buen pronóstico como ausencia de anomalías del cromosoma 13, bajos niveles de beta 2 microglobulina y la quimiosensibilidad de la enfermedad.

En la búsqueda por lograr mejores resultados, se estudiaron los trasplantes en tándem, es decir, dos trasplantes con un intervalo de seis meses entre ellos. En estos reportes encontramos resultados controversiales, con complicaciones que pueden ser de gran impacto, por lo que no se ha insistido en este tipo de trasplante, especialmente ante la disponibilidad de nuevos tratamientos como el bortezomib, la lenalidomida, la bendamustina, entre otros, cuyas combinaciones con los tratamientos convencionales se encuentran en estudio.

### El TAMO en leucemias

El primer caso de trasplante autólogo realizado con éxito para leucemia linfocítica aguda fue reportado en 1959 y para leucemia mieloide aguda en 1977. Las leucemias no son las mejores patologías para “autotrasplantar” pues por definición son patologías hematológicas con compromiso medular y por ende alta probabilidad de contaminación tumoral, aunque no sea detectada. Sin embargo, teniendo en cuenta la gran limitación de la disponibilidad de un donante HLA compatible, se ha venido utilizando en casos específicos con altas posibilidades de beneficiarse de tratamientos intensivos. Es el caso de pacientes con leucemia mieloide aguda de mal pronóstico y en primera remisión completa, en recaídas tempranas o remisiones subsiguientes con o sin manipulación de las células progenitoras.

El valor predictivo y el mejor tipo de manipulación o purga de las células progenitoras por sí sólo, aún no ha sido establecido. A pesar de que algunos estudios hablan en su favor, es complejo determinar la verdadera posición de la purga, porque la combinación de otros factores pronósticos como el momento de la realización del trasplante, las características citogenéticas, el compromiso neurológico, la variedad de leucemia mieloide aguda, la edad y las condiciones del paciente, entre otros, participan en la calidad de los resultados reportados.

En las leucemias linfocíticas agudas como en las leucemias mieloides agudas, el trasplante autólogo puede ser realizado en pacientes en primera remisión completa cuando se trata de leucemias con criterios de mal pronóstico o en pacientes en segunda remisión completa. No se recomienda efectuar trasplantes autólogos en cualquier tipo de leucemia que se

encuentre en fase blástica, enfermedad activa o refractaria, porque no proporciona ningún resultado positivo. El pronóstico de las leucemias linfoides agudas se ve muy comprometido cuando se presentan recaídas en los 48 meses posteriores al tratamiento o en los primeros 30 meses con localización extramedular (v.g. neurológica).

### El TAMO en enfermedades autoinmunes

El concepto de tratar con trasplante las enfermedades autoinmunes se basa en dos hechos principales: los resultados de estudios experimentales animales y los reportes sobre remisiones de enfermedades autoinmunes en pacientes que fueron trasplantados para enfermedades hematológicas.

Los modelos experimentales animales que han demostrado prevención o respuesta de la enfermedad autoinmune con el trasplante de médula ósea o de células progenitoras periféricas, incluyen: el lupus eritematoso del modelo murino (NZB x NZW)  $F_1$  (B/W $F_1$ ) tanto en hembras como machos, la enfermedad severa tipo lupus y manifestaciones autoinmunes asociadas en el modelo murino masculino BXSB, diabetes en ratones no obesos diabéticos, enfermedad renal tipo lupus y una forma de enfermedad vascular coronaria que se asocia con trombocitopenia y glomerulonefritis progresiva en el modelo murino masculino (NZW x BXSB)  $F_1$  (W/B $F_1$ ) y finalmente la anemia hemolítica y enfermedad hialina glomerular del modelo NZB.

El fundamento teórico por el cual el trasplante puede inducir remisión persistente de una enfermedad autoinmune, se basa en los siguientes principios: la regeneración de un sistema inmune "inocente" que puede permanecer sin reaccionar frente a los antígenos autólogos mientras no haya exposición al agente desencadenante de la respuesta autoinmune; generación o infusión de células supresoras; infusión de células periféricas alogénicas que producen células T y células presentadoras de antígeno con un complejo mayor y menor de histocompatibilidad diferente y finalmente, generación de tolerancia a la exposición de precursores de linfocitos a sus propios epítopes en etapas tempranas de su desarrollo, desencadenando así un fenómeno anérgico o de delección del repertorio autorreactivo. Además, la enfermedad autoinmune también está relacionada con factores ambientales y una predisposición genética.

Las remisiones de la enfermedad autoinmune después de trasplante autólogo con células no manipuladas, han mostrado ser de corta duración o se observan respuestas parciales con presencia de los autoanticuerpos a pesar del tratamiento. Sin embargo, la respuesta obtenida puede tener una gran implicación clínica particularmente en la calidad de vida.

Prácticamente todas las enfermedades autoinmunes pueden beneficiarse en un momento dado del trasplante. El consenso de la Liga Europea contra el Reumatismo (EULAR) menciona la siguiente lista de enfermedades autoinmunes para las que se puede considerar la posibilidad de trasplante, dentro de las alteraciones reumatológicas: escleroderma, hipertensión pulmonar autoinmune, vasculitis necrotizante,

artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, síndrome antifosfolípido, crioglobulinemia severa; dentro de las alteraciones neurológicas: esclerosis múltiple, miastenia gravis; hematológicas: trombocitopenia autoinmune severa refractaria, anemia hemolítica autoinmune, neutropenia inmune, y otras enfermedades serían: enfermedad inflamatoria intestinal (Crohn) y la diabetes mellitus.

En términos generales, los criterios de selección de los pacientes con una enfermedad autoinmune severa que deben recibir tratamiento intensivo con TAMO, se basarán en la ausencia o mala respuesta al tratamiento inmunosupresor convencional adecuado, en un paciente con mal pronóstico y/o con daño orgánico. Dentro de las enfermedades autoinmunes más trasplantadas hasta el momento, tenemos el lupus eritematoso sistémico (LES), escleroderma, esclerosis múltiple, artritis reumatoide.

Así la base teórica del trasplante en las enfermedades autoinmunes, se ajusta a la necesidad de obtener una inmunomodulación además de gran inmunosupresión, que permita bloquear la respuesta autoinmune y por consiguiente, detener las manifestaciones clínicas de la enfermedad y por ende el daño orgánico que éstas generan. A pesar de las recaídas observadas después de realizado el trasplante, se logra una reducción de la intensidad de la reactividad autoinmune y por lo tanto, una mejor calidad de vida para estos pacientes con enfermedades muy agresivas e incapacitantes.

### Complicaciones del TAMO

Las complicaciones del TAMO dependen del condicionamiento administrado: quimioterapia o quimioterapia asociada a radioterapia. La mortalidad relacionada al TAMO es en la actualidad inferior al 10%. Esta complicación ha venido disminuyendo dadas las mejores condiciones disponibles de soporte durante el proceso del trasplante tanto en el área infecciosa como en el área metabólica y transfusional.

Entre las complicaciones inmediatas tenemos las secundarias a la aplasia inducida por las quimioterapias a altas dosis: infecciones bacterianas y en pacientes muy inmunodeprimidos infecciones debidas a gérmenes oportunistas. También se presenta mucositis que pueden llegar a ser severas con importante compromiso nutricional y pueden acompañarse de enfermedad diarreica.

Otra de las complicaciones inmediatas, asociada a la quimioterapia es la enfermedad veno-oclusiva hepática, que se observa con mayor frecuencia en pacientes que reciben altas dosis de busulfán, TBI, o que han presentado hepatitis previas al trasplante. Entre las complicaciones pulmonares no infecciosas que pueden ser graves, tenemos la neumopatía intersticial difusa y la hemorragia alveolar difusa. La mortalidad ha sido reportada superior al 77%.

En cuanto a las complicaciones tardías, la TBI, los agentes alquilantes y los corticoides contribuyen a la formación de cataratas. Se observa hipotiroidismo de un 30 a 50% e hipogonadismo hasta en un 90%. Se espera una esterilidad definitiva en prácticamente la totalidad de los hombres y

la mayoría de las mujeres. También se describe disfunción sexual en ambos géneros que puede tener un gran impacto en la calidad de vida.

Los tratamientos con quimioterapia y radioterapia pueden ser carcinogénicos. Se presentan neoplasias secundarias con mayor frecuencia en los pacientes que han recibido tratamientos intensivos antes del trasplante. La mayoría de estas neoplasias secundarias están representadas por linfomas no Hodgkin, síndromes mielodisplásicos y leucemias.

### Bibliografía

- Copeland A, Younes A. Current treatment strategies in Hodgkin lymphomas. *Curr Opin Oncol* 2012; **24(5)**: 466-74.
- Eckrich M, Pasquini M. Hematopoietic cell transplantation in Latin America. *Hematology* 2012; **17 Suppl 1**: S189-91.
- Greb A, Bohlius J, Schiefer D, Schwarzer G, Schulz H, Engert A. High-dose chemotherapy with autologous stem cell transplantation in the first line treatment of aggressive non-Hodgkin lymphoma (NHL) in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2008 Jan 23; (1): CD004024.
- Harousseau JL. Ten years of improvement in the management of multiple myeloma: 2000-2010. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2010; **10(6)**: 424-42.
- Kasamon YL, Jones RJ, Gocke CD, Blackford AL, Seifter EJ, Davis-Sprout JM, Gore SD, Ambinder RF. Extended follow-up of Autologous Bone Marrow Transplantation with 4-hidroeroxiciclofosfamida (4-HC) purging for indolent or transformed non Hodgkin's Lymphoma. *Biol Blood Marrow Transplant* 2011; **17(3)**: 365-373.
- Keung YK, Beaty MW, Pettenati M, Levitan D, Hurd DD. Possible role of engraftment syndrome and autologous graft-versus-host disease in myelodysplastic syndrome after autologous stem cell transplantations: retrospective analysis and review of the literature. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2010; **10(2)**: 129-33.
- Klepin H.D, Harish V, Lovato J, Keung Y, Owen J, Hurd D. Predictors of autologous stem cell transplant related mortality in older adults. *J Clin Oncol* 2006; ASCO Annual Meeting Proceedings Part I. Vol 24, No 18S (June 20 S), 2006: 16509.
- Lysaght T, Campbell AV. Regulating autologous adult stem cells: the FDA steps up. *Cell Stem Cell* 2011 4; **9(5)**: 393-6.
- Moehler T, Goldschmidt H. Therapy of relapsed and refractory multiple myeloma. *Recent Results Cancer Res* 2011; **183**: 239-71.
- Motabi IH, Dippersio JF. Advances in stem cell mobilization. *Blood Rev* 2012 Nov; **26(6)**: 267-78.
- Ospino B, Ávila LM, Sánchez N. Seguimiento del período inmediato post-autotrasplante de células progenitoras hematopoyéticas. *Acta Med Colomb* 2012; **37**: 172-176.
- Paun O, Lazarus HM. Novel transplant strategies in adults with acute leukemia. *Hematol Oncol Clin North Am* 2011; **25(6)**: 1319-39.
- Quach H, Prince HM, Spencer A. Managing multiple myeloma in the elderly: are we making progress?. *Expert Rev Hematol* 2011 Jun; **4(3)**: 301-15.
- Roussel M, Facon T, Moreau P, Harousseau JL, Attal M. First line treatment and maintenance in newly diagnosed multiple myeloma patients. *Recent Results Cancer Res* 2011; **183**: 189-206.
- Sureda A, Pereira MI, Dreger P; on behalf of the Lymphoma Working Party (LWP) of the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). The role of hematopoietic stem cell transplantation in the treatment of relapsed/refractory Hodgkin's lymphoma. *Curr Opin Oncol* 2012; **24(6)**: 727-732.
- Tanosaki R, Tobinai K. Adult T-cell leukemia-lymphoma: current treatment strategies and novel immunological approaches. *Expert Rev Hematol* 2010; **3(6)**: 743-53.
- Tyndall A. Application of autologous stem cell transplantation in various adult and pediatric rheumatic diseases. *Pediatr Res* 2012; **71(4 Pt 2)**: 433-8.
- Vose JM. Mantle cell lymphoma: 2012 update on diagnosis, risk-stratification, and clinical management. *Am J Hematol* 2012; **87(6)**: 604-9.