

Trasplante de médula ósea

Revisión de actualidad

Jorge E. Lozano, Francisco Cuéllar

El trasplante de médula ósea en el humano tiene como objetivo el proporcionar al receptor un sistema hematopoyético nuevo que funcione permanentemente después de la administración de dosis supraletales de agentes quimiorradioterápicos utilizados como condicionamiento o preparación para el trasplante mismo. El procedimiento debe efectuarse en un receptor que padezca una de las entidades (neoplasias hematológicas o de otro tipo, enfermedades congénitas o adquiridas de la médula ósea) en las cuales está plenamente demostrada su utilidad y que disponga de un donante histocompatible. La evidencia de funcionamiento de la nueva médula ósea se obtiene entre 14 y 28 días después de su infusión y en el período de aplasia se debe administrar soporte hematológico, nutricional y antibióticoterapia para mantener al receptor. Dentro de las complicaciones se deben mencionar la "enfermedad del injerto contra el huésped", el rechazo del injerto, la recurrencia de la enfermedad y las infecciones.

INTRODUCCION

El trasplante de médula ósea (TMO) comparte muchas de las características metodológicas de otros tipos de trasplantes clínicos. Sin embargo, las enfermedades tratadas y los problemas inmunobiológicos encontrados son ampliamente diferentes.

La médula ósea (MO) es un órgano esencial para la vida. Ella es responsable de la producción de las células sanguíneas rojas, granulocíticas y plaquetarias. Además, es un órgano inmunológicamente competente dando origen a los linfocitos, interviniendo, por tanto, activamente en la inmunidad humoral y en la mediada por células.

La reconstitución de una médula ósea sana en un sujeto cuya médula ósea es deficiente o está reemplazada por cualquiera otra enfermedad, normalizará las funciones hematológicas e inmunológicas (1). El primer caso documentado de trasplante de médula ósea (TMO) fue publicado en el año 1939. Se trataba de una mujer con una aplasia medular inducida por sales de oro, a la cual se le transfundió MO endovenosa de un hermano con antígenos sanguíneos idénticos. El implante no ocurrió y la paciente falleció cinco días después (2).

La mayor parte del conocimiento actual sobre la hematopoyesis y la práctica de los TMO se deriva de los experimentos hechos por Jacobson y Lorenz, quienes demostraron en los años 50 que las suspensiones de células de la MO y del bazo protegían de la muerte a los animales letalmente irradiados (3). Inicialmente se pensó que este efecto protector era debido a algún factor humoral. En 1956, varios autores demostraron que en realidad se debía a la colonización de la médula ósea del receptor por las células del donante (4-6). Era, pues, posible reemplazar la hematopoyesis del huésped por las células de un donante. Desde entonces, todos los estudios demostraron, finalmente, la existencia de una "célula madre totipotencial" con capacidad de replicación, dife-

Dr. Jorge E. Lozano B.: Profesor Hematología, Departamento de Medicina Interna; Dr. Francisco Cuéllar: Jefe Servicio de Hematología, Departamento de Medicina Interna, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín.

Solicitud de separatas al Dr. Lozano.

reneiación y maduración, con producción de las diferentes líneas hematopoyéticas cuando ella encuentra un medio ambiente adecuado en el bazo o en la médula ósea.

En 1957, Thomas y colaboradores demostraron que era factible infundir por vía endovenosa grandes cantidades de MO seguido de implante medular en el humano (7). Muchos de los trasplantes iniciales de MO en el humano fracasaron. Estos fracasos fueron debido, en algunos casos, a la condición terminal que tenía el receptor antes del injerto, pero la razón principal fue, sin lugar a dudas, la histoincompatibilidad.

Más recientemente, estos problemas han sido superados en parte y se han venido obteniendo resultados cada vez más satisfactorios cuando se realiza el TMO en pacientes adecuadamente seleccionados, bajo la supervisión de un equipo multi e interdisciplinario y siguiendo un protocolo de estudio y de manejo previamente establecido. Desde luego que en la mejoría de estos resultados clínicos han influido recientes avances importantes tanto en el mejor conocimiento de la tipificación de la histocompatibilidad, como en la prevención y el manejo de la enfermedad del injerto contra el huésped, y en las diferentes medidas generales de soporte (8).

Sólo en las dos últimas décadas los TMO en el humano han podido ser llevados a cabo con éxito en forma rutinaria. Al presente, se calcula que se pueden haber efectuado cerca de 9.000 TMO, por aproximadamente unos 170 grupos en todo el mundo (9).

Los TMO tiene algunas diferencias importantes en relación con los trasplantes de órganos sólidos. La diferencia más importante es que los TMO involucran la transferencia de células inmunológicamente competentes del donante al receptor. Por tanto, existe no sólo el riesgo de que el huésped monte un ataque inmunológico contra las células del donante que resulte en rechazo del injerto, sino que el mismo injerto puede desencadenar un ataque inmunológico contra el huésped, provocando la llamada enfermedad del injerto contra el huésped (EIVH) (10).

Otra diferencia, bien interesante, del TMO con

respecto al trasplante de órganos sólidos, es que la incompatibilidad de los antígenos ABO no constituye una contraindicación absoluta, aun cuando dicha incompatibilidad sea mayor, en cuyo caso habría solamente la necesidad de remover temporalmente los anticuerpos anti A o anti B incompatibles presentes en el receptor para evitar así la posibilidad de una reacción hemolítica luego de la transfusión de la médula ósea (11-13). Por otra parte, aun cuando existen posibilidades de rechazo del injerto medular, dichas posibilidades son menores que las que se presentan en los trasplantes de otros órganos, debido a que en estos casos generalmente se utilizan pacientes inmunosuprimidos, no solamente por su enfermedad de base sino también por el tipo de tratamiento preparatorio utilizado antes del trasplante (14). En cambio de esto aparece, como una compilación importante y exclusiva, la llamada EIVH (15). Otras diferencias ulteriores del TMO, en relación con los trasplantes de órganos sólidos, es que en el primer caso se requiere como donantes únicamente a sujetos vivos y que no es necesaria la participación de los cirujanos.

Tipos de trasplante de médula ósea

Existen 3 variedades, formas o tipos de TMO, dependiendo del donante a utilizar para la práctica del procedimiento (16); éstos son:

TMO singénico: que es aquél en el cual el donante utilizado es un gemelo idéntico al receptor. Como se podrá apreciar, la factibilidad de realización de este tipo de TMO es remota. En nuestro medio, hace 10 años fue practicado un TMO singénico en una paciente con diagnóstico de hemoglobinuria paroxística nocturna con total éxito y con una sobrevivida libre de enfermedades hasta la fecha (17).

TMO autólogo: que es aquél en el cual el donante a utilizar es el propio receptor. De entrada, se podrá notar no solamente la mayor factibilidad de realización, sino los menores costos y complicaciones que conlleva. La EIVH, por ejemplo, es supremamente rara.

TMO allogénico: que es aquél en el cual el do-

nante utilizado es un sujeto HLA compatible o relacionado con el receptor, el cual casi siempre se trata de un familiar cercano. Se trata del TMO más frecuentemente utilizado y sobre el cual se tiene en este momento la mayor experiencia. Actualmente, nuestro grupo de TMO está llevando a cabo el sexto trasplante allogénico en menos de 2 años (18).

Selección de donantes y receptores

Antes de efectuar un TMO es necesario llenar algunos requisitos básicos. En primer lugar, el receptor debe padecer algunas de las entidades en las cuales está plenamente demostrada la utilidad del procedimiento, aspecto que analizaremos en la última parte de este escrito. Sin embargo, para ser candidato a un TMO, el punto principal a ser llenado es que el paciente tenga un donante compatible.

El complejo mayor de histocompatibilidad, conocido en el humano como HLA y localizado en el cromosoma número 6, es el que juega el papel principal en la selección del donante (19). En esta región cromosómica, los 3 locus mayores fundamentales, el HLA A-B y D/DR poseen cada uno múltiples alelos. Los antígenos determinados por estos alelos deben ser similares tanto en el donante como en el receptor. Ellos son reconocidos en estudios inmunológicos realizando: 1. Una tipificación serológica para el A y el B. 2. Estudios en cultivo mixto de leucocitos para el D/DR (20,21).

Los primeros TMO exitosos fueron llevados a cabo utilizando gemelos idénticos como donadores, es decir, fueron trasplantes singénicos los cuales son por supuesto, genéticamente similares o iguales para todos los locus (22).

En el trasplante de médula ósea allogénico se utilizan hermanos HLA idénticos como donantes. Dentro de una familia existen únicamente 4 haplotipos HLA, dos paternos y 2 maternos, así que hay una posibilidad entre cuatro de que se encuentre un hermano HLA idéntico con el paciente. Más recientemente, han sido realizados TMO exitosos utilizando otros miembros familiares con solamente un haplotipo HLA

genéticamente idéntico con el paciente, y con el otro haplotipo teniendo un fenotipo sólo parcialmente idéntico. Es más, se han realizado TMO exitosos utilizando donantes no relacionados pero fenotípicamente HLA idénticos con los pacientes (23). Todo esto quiere decir que una vez encontrado un paciente candidato al TMO, el médico deberá proceder a realizar una tipificación serológica para el HLA A y B en los padres y en todos sus hermanos; de resultar alguno de ellos HLA similar al paciente, deberá realizarse un cultivo mixto de leucocitos para confirmar la identidad HLA. De no encontrarse un HLA idéntico disponible, se deberá entonces examinar la familia completa.

Algunos centros han establecido listas de donantes voluntarios no relacionados con fenotipo HLA conocido. Con la expansión de estas listas de donantes se aumentará la probabilidad de encontrarse un donante, no relacionado fenotípicamente, HLA idéntico con el paciente.

Con respecto a la edad del receptor, la mayoría de los centros de TMO han establecido como límite superior el de los 50 años y se han realizado inclusive en pacientes menores de un año. Sin embargo, definitivamente los mejores resultados han sido obtenidos en pacientes por debajo de los 30 años (24).

Una vez encontrado un donante compatible, tanto el receptor como el mismo donante deberán ser sometidos a la práctica de diferentes exámenes biológicos rutinarios, incluyendo la búsqueda de ciertos procesos infecciosos, como tuberculosis, toxoplasmosis, mononucleosis infecciosa, hepatitis viral y citomegalovirus, entre otros. Luego de comprobada la negatividad o normalidad de todos estos estudios el receptor será hospitalizado y deberá ser preparado con el llamado "régimen condicionante", antes de ser sometido a la infusión de la médula ósea del donante.

Régimen condicionante

Los regímenes condicionantes o preparatorios para TMO tienen dos funciones u objetivos (32). La primera de ellas consiste en producir una erradicación total de las células madre del receptor y, cuando es el caso, de las células malignas

potencialmente residuales. Es decir que se busca una micloablación completa y total. El objetivo de esta total micloablación o destrucción medular es la de permitir que la infusión del inóculo medular del donante pueda alojarse e implantarse en la médula ósea vacía del receptor. La segunda utilidad del régimen condicionante consiste en producir una marcada inmunosupresión en el huésped, con el fin de disminuir al mínimo los riesgos de un rechazo del injerto. Para lograr el primer objetivo, ha sido tradicional la utilización de la radioterapia corporal total, la cual era administrada en una dosis única. Por razones no explicables hasta la fecha, la aplicación de dicha dosis en forma fraccionada durante varios días ha demostrado estar asociada a una menor toxicidad y a una mejoría en su eficacia, por lo cual es en el momento actual la técnica de administración utilizada (33).

En pacientes con anemia aplásica no hay necesidad de utilizar la radioterapia corporal total, ya que su utilización no influye ni en el implante medular ni en la duración de la sobrevida.

Recientemente, numerosos investigadores han venido usando diferentes agentes quimioterápicos, tratando de reemplazar la radioterapia corporal total, con el fin de disminuir la toxicidad derivada de la radiación. A este respecto se ha demostrado, sobre todo en pacientes con inmunodeficiencias congénitas, que el busulfán puede reemplazar la radioterapia corporal total, proporcionando una menor estadía hospitalaria, una prolongada supervivencia y una mínima toxicidad (34, 35). Para lograr el segundo objetivo, también ha sido utilizada la quimioterapia, obteniéndose los mejores resultados con el uso de dosis altas de ciclofosfamida. Un adecuado régimen condicionante, como podrá entonces deducirse, es de indudable importancia en los casos de TMO (14, 20). El esquema escogido deberá tener en cuenta la enfermedad de base del paciente y de su adecuada selección dependerá el éxito del implante medular (Tabla 1).

PROCEDIMIENTO

El procedimiento en sí del TMO, para resumirlo en pocas palabras, consiste en reemplazar la médula ósea enferma, defectuosa o no funcionante

Tabla 1. Regímenes condicionantes*.

| Inmunodeficiencias | Aplasia severas | Neoplasias |
|--|--------------------------------|---------------------------------|
| BSF (2-3 mg/k/d) (días-9a-6) | CFM (50 mg/k/d) (días-4a-1) | CFM (60 mg/k/d) (días-10y 9) |
| CFM (50 mg/k/d) (días-5a-2) | Infusión MO (día o) | MTX IT (12 mg) (días-10 y 7) |
| Infusión MO (día o) | | RCT (1.200 rads) (días-5a-o) |
| * O'Reilly R. Blood, 1983; 62(5): 941. | | |

Tabla 2. TMO. Indicaciones*.

| |
|---|
| <p>Enfermedades no malignas</p> <ul style="list-style-type: none"> • Inmunodeficiencias congénitas • Citopenias modulares |
| <p>Enfermedades malignas</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hematológicas <ul style="list-style-type: none"> -Leucemias -Otras • No hematológicas |
| * Thomas ED et al. Ann Rev Med 1984; 35: 1. |

de un paciente, por la médula ósea normal compatible del donante elegido. Esta médula ósea es removida del donante a través de múltiples aspiraciones (entre 150 y 300) realizadas en las crestas iliacas anteriores y posteriores, y en el esternón, bajo anestesia general. Usualmente, se obtiene un volumen medular de 500 a 1 000 cc, el cual es administrado en infusión intravenosa al receptor luego de someter el inóculo medular, en algunos casos, a tratamiento inmunológico, que esbozaremos al comentar la EIVH, y que tiene como finalidad el destruir al máximo las células inmunológicamente competentes del donante (25).

Luego de la infusión de la médula, las células madre del donante alcanzarán las cavidades medulares vacías del receptor, en donde se implantarán, proliferarán, se diferenciarán y madurarán. En un plazo aproximado de 14 a 28 días, la nueva médula ósea empezará entonces a funcionar en el receptor y a proveer células maduras hacia la sangre periférica (14).

Es, precisamente, durante este tiempo cuando el receptor tiene un altísimo riesgo de desarrollar problemas, debido principalmente a infecciones y/o sangrados, por lo cual se requiere de un importante soporte de transfusiones sanguíneas, que incluyen concentrado de plaquetas y paquetes de glóbulos rojos (26), además de una gran variedad de antibióticos, algunos profilácticamente seleccionados, teniéndose en cuenta las probabilidades ya conocidas de infecciones durante cada fase del TMO, según experiencias realizadas en otros centros y otros en caso de infecciones documentadas, incluyendo agentes antivirales y antimicóticos (27-30).

El soporte nutricional y de líquidos y electrolitos en estos pacientes debe ser manipulado, casi completamente, por vía parenteral debido principalmente a los efectos colaterales ocasionados por la terapia condicionalmente sobre el tracto gastrointestinal, suele utilizarse una línea central de Hickman, la cual, a su vez, sirve para la administración de medicamentos y para la extracción de muestras durante la hospitalización (10). Por otra parte, es de indudable importancia para el éxito del procedimiento, el lograr mantener en forma rigurosa un ambiente libre de gérmenes en el cuarto del paciente durante toda la hospitalización (31). No es el objeto de este escrito ahondar en detalles con respecto a estos últimos puntos descritos.

Complicaciones

La realización de un trasplante de médula ósea no está exenta de riesgos. Por el contrario, es el trasplante en donde mayor número de complicaciones, agudas o crónicas, letales o no, pueden presentarse (36-38). Las principales complicaciones que pueden comprometer la vida del receptor luego de un TMO se pueden resumir en cinco (10):

1. Las hemorragias: cuando se producen en órganos vitales pueden causar la muerte. Son debidas a la trombocitopenia severa y transitoria que presentan estos pacientes, hasta tanto ocurre el implante medular. El riesgo puede ser disminuido a un mínimo con un soporte transfusional adecuado.

2. Las infecciones: son las complicaciones más frecuentes, más importantes y más delicadas, pues son la mayor causa de mortalidad en estos pacientes. Su etiología es multifactorial, pues en su patogenia intervienen numerosas alteraciones en los mecanismos defensivos normales del huésped, como son, no solamente la granulocitopenia con alteración de la fagocitosis, sino también las alteraciones en las barreras defensivas normales y en las inmunidades celular y humoral, ocasionadas por la enfermedad de base, por el régimen condicionante utilizado o por la asociación de otra complicación, como es la EIVH (29). La más delicada de estas infecciones y que genera alta mortalidad, es la neumonía intersticial, la mayoría de las veces viral o idiopática (39).

3. La enfermedad del injerto contra el huésped (EIVH): será comentada más adelante.

4. El rechazo del injerto: el cual puede presentarse principalmente en pacientes con anemia aplásica severa, problema al parecer relacionado con la aplicación de transfusiones de componentes sanguíneos antes de la realización del TMO (14).

5. Las recurrencias de la enfermedad de base: específicamente relacionada con la leucemia o la enfermedad neoplásica para la cual se realizó el TMO.

Sin embargo, los considerables progresos recientes han hecho posible obviar al máximo la mayoría de estos obstáculos. Algunos de ellos son (20): avances en las técnicas y en los equipos de radioterapia, uso de nuevos agentes inmunosupresores, disponibilidad de nuevos productos para uso profiláctico y terapéutico contra virus y hongos, disponibilidad también de nuevos agentes antibióticos más efectivos, mejor conocimiento de la histocompatibilidad humana y la factibilidad técnica cada vez mejores para realizar una remoción selectiva de linfocitos T alo-reactivos de la médula ósea a transfundir.

Enfermedad del injerto contra el huésped

La EIVH es un síndrome clínico patológico observado en los receptores de TMO allogénico, y el cual es presumiblemente debido a un ataque

de las células inmunológicamente competentes del donante, infundidos con la MO, contra los tejidos del receptor o paciente y constituye una importante causa de morbilidad en estos pacientes (40).

Para que la EIVH se presente, hay tres requisitos básicos, clásicamente descritos por Billingham (41): 1. Una histocompatibilidad genéticamente determinada, entre el donante y el receptor. 2. La presencia de células inmunocompetentes en el inóculo medular del donante. 3. Una incapacidad del receptor para montar una respuesta inmune y rechazar el injerto. En otras palabras, que el receptor se encuentre inmunosuprimido.

Como se podrá apreciar, el paciente en TMO allogénico cumple perfectamente con estos requisitos. Sin embargo, en la práctica han sido llevados a cabo con éxito muchos casos de TMO entre donantes y receptores compatibles para antígenos HLA sin que haya, habido evidencia clínica de EIVH, pese a presentar importantes diferencias en gran número de antígenos menores de histocompatibilidad.

En el humano, la EIVH puede presentarse clínicamente bajo las formas aguda o crónica (42). La EIVH aguda se presenta en cualquier momento durante los primeros 100 días post TMO allogénico. Ocurre en un 35 a 50% de los casos, y su compromiso suele ser limitado, siendo los órganos blanco principales: piel, tracto gastrointestinal e hígado. Su característica histopatológica primaria es la destrucción y necrosis del epitelio con escasa respuesta inflamatoria. Aun cuando característicamente se presenta luego de TMO allogénico, ha sido ocasionalmente informada en casos de TMO singénico y autólogo (43).

La EIVH crónica, por el contrario, se presenta luego de transcurridos 100 días del TMO allogénico. Ocurre en 25 a 45% de los casos y su compromiso suele ser muy amplio, generalmente multisistémico, simulando la presencia en forma simultánea de diferentes enfermedades del colágeno y autoinmunes, tales como lupus eritematoso sistémico, síndrome de Sjögren, escleroderma y cirrosis biliar primaria. Los órga-

nos blanco principalmente comprometidos son, aparte de la piel, tracto gastrointestinal e hígado, sistema linfático, membranas mucosas oral y vaginal, glándulas salivares y lagrimales, pulmones, serosas y sistema músculo-esquelético. Su característica histológica primaria es un compromiso mixto epitelial y mesenquimatoso, con una respuesta inflamatoria importante y marcada. No ha sido descrita en pacientes con TMO singénico ni autólogo (43, 44). Como se podrá apreciar se trata de dos entidades totalmente diferentes y que posiblemente son debidas a etiofisiopatologías distintas. La forma aguda parece ser debida a la acción directa de células Killer o asesinas naturales, o a la liberación de linfoquinas u otros agentes citotóxicos durante la interacción de células linfoides y del sistema retículo endotelial del donante y receptor, con destrucción de estructuras epiteliales cercanas (43). La forma crónica, a su vez, parece ser debida, ella sí, a un fenómeno de histoincompatibilidad (43).

Clínicamente, la EIVH aguda se ha clasificado en cuatro etapas o estadios de acuerdo con el grado de compromiso que presente el paciente en sus órganos blanco de ataque, lo cual tiene importantes implicaciones pronósticas; siendo muy bueno en el estadio I, intermedio en el II, reservado en el III y malo en el IV (Figura 1) (40). En forma global, se puede afirmar que la EIVH aguda no es directamente mortal, pero sí predispone a

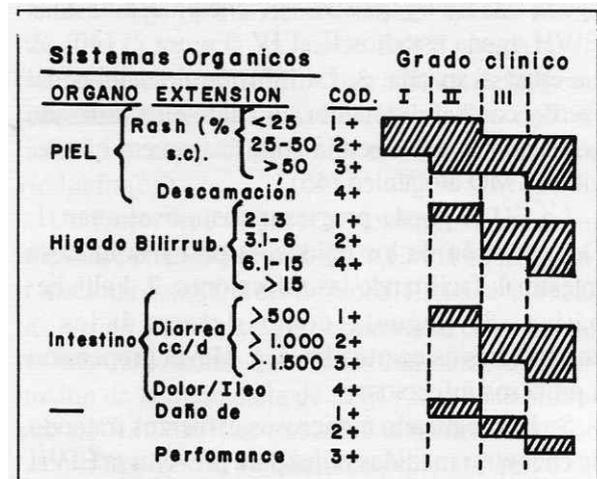


Figura 1. EIVH aguda. Etapificación clínica.

una mayor frecuencia de procesos infecciosos que son los que en última instancia agravan el pronóstico. La mayor propensión a presentarse procesos infecciosos en la EIVH aguda es debida a varios factores (41): daño de las superficies tegumentarias, reactivación de virus latentes, agravamiento directo de la inmunodeficiencia por la misma EIVH e indirecto por su tratamiento con drogas inmunosupresoras.

La frecuencia de la EIVH aguda es influida por la edad del paciente, siendo menor las posibilidades de presentación cuanto más joven sea el receptor, y por la enfermedad de base del paciente; así, la incidencia es mayor en pacientes con anemia aplásica severa, intermedia en las leucemias y menos común en las inmunodeficiencias congénitas (14).

La EIVH crónica puede presentarse clínicamente bajo dos formas (38): una limitada, cuando el compromiso es de un solo órgano, especialmente la piel y/o el hígado y una extensa, cuando el compromiso es generalizado simulando una enfermedad del colágeno. En la forma limitada, el pronóstico suele ser bueno, mientras que en la forma extensa el pronóstico es reservado (44).

Se han considerado como factores de riesgo para la presentación de la EIVH crónica tres hechos principales: 1. Haber presentado la forma aguda de la enfermedad. Así, la frecuencia de EIVH crónica es del 20% si no se ha presentado la forma aguda, del 60% si viene precedida de EIVH aguda estadio I y del 80% si viene precedida de la EIVH aguda estadios II al IV (Figura 2) (40). 2. La edad avanzada. 3. La infusión de células del "buffy coat" del donador, lo cual se ha utilizado en pacientes con anemia aplásica severa que reciben TMO alogénico (45).

La EIVH puede progresar hasta ocasionar: 1. Descamación de los tejidos, la piel y la mucosa intestinal, facilitando las infecciones: 2. Falla hepática. 3. Secuela como deformidades y contracturas osteoarticulares. 4. Mayor propensión a procesos infecciosos.

Se han realizado numerosos esfuerzos tratando de encontrar medidas útiles para prevenir la EIVH tratando de disminuir no sólo su frecuencia de

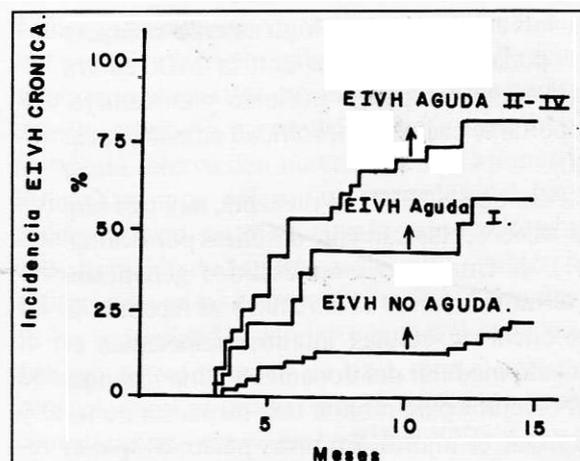


Figura 2. Frecuencia de EIVH crónica con EIVH aguda previa.

presentación sino su severidad. Con tales fines se han utilizado numerosas medidas, las cuales, en síntesis, tratan de suprimir o destruir el sistema inmune y específicamente la respuesta inmune celular y los linfocitos T. Así, se han utilizado: esteroides, methotrexato, ciclofosfamida, globulina antitumoral, la ciclosporina o combinaciones de estos agentes (40,46,53). Incluso se ha utilizado la remoción de células T inmunocompetentes del inoculo medular *in vitro*, utilizando anticuerpos monoclonales anti-células T con o sin complemento o unidos a toxinas, como la ricina. También se ha utilizado la formación de rosetas con GR de carnero y aglutinación con aglutininas de soya (54-57).

En el tratamiento de la EIVH aguda ya establecida se han ensayado igualmente gran variedad de métodos, con resultados desiguales como: la globulina antitumoral, los esteroides o glucocorticoides de altas dosis, los anticuerpos monoclonales murinos y la ciclosporina (41, 58, 59).

En la EIVH crónica se utilizan drogas inmunosupresoras, especialmente los esteroides solos o combinados con agentes citotóxicos, como la ciclofosfamida, la azatioprina o la procarbazona. Este tratamiento, se ha demostrado, detiene la enfermedad en una tercera parte de los pacientes y produce mejoría clínica en la mayoría de los dos tercios restantes (60).

El concepto de EIVH tiene otras dos importantes implicaciones prácticas aparte de lo ya comentado. En primer lugar está el llamado efecto del injerto versus leucemia. Este es tal vez el único beneficio que ha sido observado con el desarrollo de una EIVH, y consiste en que su presentación tiene un efecto favorable, evitando las recaídas de leucemias luego del TMO (61, 62). En ratones, ha sido demostrado que la EIVH causa destrucción de células leucémicas residuales luego de efectuar TMO en ratones leucémicos letalmente irradiados. Análisis recientes de resultados clínicos de TMO realizados en los humanos soportan también esta observación (Figura 3) (38). En otro estudio, la probabilidad de recaída leucémica luego de TMO allogénico fue 2.5 veces menor en pacientes que habían tenido EIVH aguda estadios II a IV, que en aquellos que no la sufrieron.

De acuerdo con lo anterior, los pacientes leucémicos tratados con TMO singénico o autólogo, en donde es muy raro el desarrollo de EIVH aguda, tienen un más alto riesgo de recaída que los pacientes tratados con TMO allogénico. Igualmente, ha sido demostrado en los últimos años, que la EIVH crónica tiene efectos anti-leucémicos mejorando la sobrevida, particularmente en pacientes con leucemia linfoblástica aguda trasplantados en segunda remisión completa (63). En la actualidad se están realizando estudios tratando de explotar este efecto benéfico anti-leucémico de la EIVH.

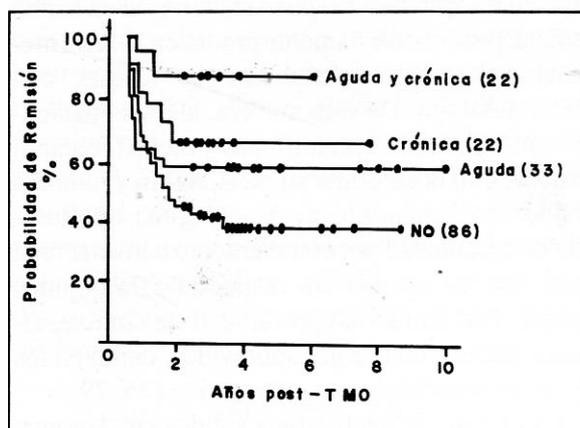


Figura 3. Efecto del injerto versus leucemia.

El otro punto de indudable valor práctico en relación con el concepto de la EIVH es tener presente que esta entidad puede también presentarse luego de la transfusión de componentes sanguíneos a pacientes con función inmunológica comprometida por cualquier motivo: inmadurez inmunológica, enfermedad de base que comprometa el sistema inmunológico o por el uso de drogas inmunosupresoras (64-67). Es más, la EIVH ha sido postulada como posiblemente responsable de otras numerosas enfermedades, tales como la cirrosis biliar primaria (43).

Los pacientes con trastornos de la función inmunológica que reciben transfusión de productos sanguíneos no irradiados cumplen con los requerimientos clásicos de Billingham para desarrollar una EIVH: por una parte, son pacientes inmunosuprimidos, y, por otra, reciben transfusión de linfocitos inmunocompetentes e histoincompatibles. Tener en mente esta posibilidad diagnóstica es muy importante, ya que constituye una causa fundamental de mortalidad en estos pacientes. El diagnóstico es histológico y el cuadro clínico es el ya anotado para la EIVH aguda.

La enfermedad se previene con la irradiación de los productos sanguíneos a administrar, entre 1.500 y 4.000 rads, dosis a la cual se destruyen los linfocitos mas no los otros elementos sanguíneos formes (64-67). Esta es la razón también por la cual se deben irradiar todos los productos sanguíneos a administrar en los receptores de TMO. En nuestra experiencia hemos tenido cuatro casos, documentados a la fecha, de EIVH aguda post-transfusional, tres de ellos han sido pacientes con leucemias agudas (una linfoblástica y dos no linfoblásticas) y el otro con una enfermedad de Hodgkin (68).

Un factor que al parecer desempeña un papel relevante en el desarrollo de la EIVH es la contaminación bacteriana del huésped. Estudios clínicos hechos en animales y posteriormente en el humano han demostrado que existe una notable disminución de la incidencia de la EIVH si se disminuyen al mínimo las posibilidades de infección bacteriana: ya con aislamiento protector con o sin flujo laminar versus salas convencionales, o ya

con decontaminación del tracto gastrointestinal con antibióticos orales no absorbibles (31). La explicación más probable de este hecho es que las enterobacterias pueden invadir y lesionar la mucosa intestinal, mostrando determinantes antigénicos de las células epiteliales intestinales, lo cual produciría una reactivación o amplificación de clonas de linfocitos contra el epitelio intestinal desencadenando la EIVH.

Indicaciones

Hasta hace una década, el TMO era considerado como un procedimiento heroico que se efectuaba en pacientes terminales de leucemia o de anemia aplásica que no respondían a los tratamientos habituales. Posteriormente, y dado el creciente número de sobrevivientes a largo plazo, las indicaciones para el TMO han cambiado radicalmente.

Es así como en la actualidad es el tratamiento utilizado para una larga lista de padecimientos malignos y no malignos. Es un tratamiento que busca la curación del paciente que se somete al procedimiento y no se considera de ninguna manera paliativo (24).

Es el tratamiento de elección, cuando es factible de realizar, para la anemia aplásica y las enfermedades inmunodeficientes congénitas y ha emergido como una medida altamente promisorio para el tratamiento de formas de leucemias de alto riesgo y otras neoplasias hematológicas o no (Tabla 2). Las principales enfermedades no malignas en donde ha demostrado ser útil el TMO son: las inmunodeficiencias congénitas severas (35, 69), la anemia aplásica (70), la hemoglobinuria paroxística nocturna y algunos desórdenes genéticos medulares como las talasemias, la anemia de células falciformes, la osteopetrosis y el síndrome de Kostmann, entre otros (35).

En los casos de las inmunodeficiencias congénitas y los desórdenes genéticos medulares, idealmente el procedimiento deberá realizarse antes de los cinco años de edad, cuando los riesgos de EIVH son mínimos y antes de practicar transfusiones sanguíneas, las cuales incrementan los riesgos de rechazo del injerto y/o la sobrecarga de hierro.

En la anemia aplásica severa, las tasas de curabilidad y de supervivencia global luego de TMO allogénico han sido de: 45% para aquellos pacientes previamente transfundidos; de 70% para pacientes transfundidos, pero cuyo implante medular fue complementado con células del "buffy coat" del donante y de 80% para pacientes que son trasplantados antes de cualquier transfusión de productos químicos (24). De esto podemos deducir la importancia de no transfundir pacientes con anemia aplásica severa candidatos a un TMO.

Dentro de las enfermedades malignas en las cuales se considera al TMO como una importante alternativa terapéutica se pueden citar: la leucemia linfoblástica aguda en segunda remisión completa (61, 71), la leucemia no linfoblástica aguda en primera remisión completa (71, 72), la leucemia mieloide crónica en fase proliferativa (73,74), los linfomas de alto riesgo, la enfermedad de Hodgkin rebelde a la quimioterapia y con menor frecuencia los pacientes con mieloma múltiple, leucemia de células peludas y mielofibrosis (24, 36, 75).

Más recientemente, viene siendo investigada la aplicabilidad del TMO autólogo (74), específicamente en pacientes con leucemias, linfomas y tumores sólidos no hematológicos cuando no existe compromiso medular (76-78). Como se sabe que estos tumores son sensibles a la quimioterapia y/o radioterapia con una perfecta correlación dosis-respuesta y que la mielotoxicidad es la que han impuesto las limitaciones a las dosis, se están utilizando dosis muy altas de tratamiento sistémico, las cuales destruyen la actividad tumoral en forma radical, pero que obviamente producen aplasia medular, siendo seguido entonces por "rescate" con TMO autólogo. De esta manera, algunos pacientes con leucemias, con linfomas y menos frecuentemente con la enfermedad de Hodgkin y tumores sólidos no hematológicos sin ninguna oportunidad de curabilidad por el tratamiento convencional o en fase de recaída sin respuesta a la quimioterapia, han tenido la oportunidad de curarse, algunos incluso con largas sobrevivencias, como en los casos de neuroblastoma metastásico (76, 79).

En el caso de los tumores sólidos (melanoma, cáncer del pulmón, neuroblastoma, sarcoma de

Ewing y los carcinomas de ovario, mama, colon, cerebro y testículo), en los cuales se han realizado TMO, las ratas de respuesta han variado desde 17 hasta 84% en el caso del carcinoma del pulmón de células pequeñas (76, 80, 81).

En años recientes se han presentado dos avances fundamentales con respecto a los TMO. Se ha documentado la utilidad de la talidomida como medicamento eficaz en la prevención de la EIVH. Además, varios grupos de TMO han podido aislar células madre hemalopoyéticas, utilizando anticuerpos monoclonales específicos, abriendo nuevas perspectivas ya que podrían ser transfundidas únicamente células madre, aumentando las posibilidades de implante medular y reduciendo los riesgos de desencadenar EIVH.

Como se podrá, entonces, apreciar, estamos apenas en los albores de un auspicioso futuro terapéutico para una gran cantidad de pacientes, los cuales de otra forma estarían irremediablemente condenados a fallecer sin ninguna esperanza.

ABSTRACT

The purpose of bone marrow transplantation in humans subjects is providing the receptor with a new hemopoietic system capable of functioning following the administration of lethal doses of chemotherapy administered in order to prepare the patient for the transplantation procedure. The procedure must be performed in patients affected by one of the entities (hematologic and non hematologic malignancies, congenital and acquired bone marrow diseases) in which its usefulness has been well demonstrated and for whom there is an histocompatible donor available. Evidence of function of the new bone marrow can be demonstrated 14-28 days after the procedure; hematologic and nutritional support, combined with antibiotic therapy, must be provided during the period of aplasia. Complications include graft versus host disease, graft rejection, recurrence of the original disease and sepsis.

REFERENCIAS

1. **Wilherspnon RP, Lum LG, Storb R.** Immunologic reconstitution after human marrow grafting. *Sem in Hematol* 1984; **21** (1): 2-10
2. **Osgood EE, Kiddle MC, Mathews TJ.** Aplastic anemia treated with daily transfusions and intravenous marrow: case report. *Ann Intern Med* 1939; **13**: 357-360.
3. **Jacobson LO, Simmons EL, Marks EK et al.** The role of the spleen in radiation injury and recovery. *J Lab Clin Med* 1950; **35**: 746-770.
4. **Nowel PC, Cole LJ, Habermeyer JC et al.** Growth and continued function of ratmarrow cells in X radiated mice. *Cancer Res* 1956; **16**: 258-261.
5. **Ford CE, Hamerton JL, Barnes DW et al.** Cytological identification of radiation chimaeras. *Nature* 1956; **177**: 452-454.
6. **Mitchison NA.** The colonization of irradiated tissue by transplanted spleen cells. *Br J Exp Pathol* 1956; **239**-247.
7. **Thomas ED, Lochte HL, Lu WC et al.** Intravenous infusion of bone marrow in patients receiving radiation and chemotherapy. *N Engl J Med* 1957; **491**-496.
8. **Bortin MM.** Allogeneic bone marrow transplantation in leukemia patients. *Current problems in cancer* 1986; **10**: 4-7.
9. **Hansen JA, Beatty PG, Anasetti C et al.** Transplantation of hematoipoetic stem cells. *Br Medical Bulletin* 1987; **43** (1): 203-216.
10. **Ford R.** Use of cyclosporine in bone marrow transplant patients. *Transp Proc* 1983; **XV**: 3142-3149.
11. **Lasky LC, Warkentini PI, Kersey JH et al.** Hemotherapy in patients undergoing blood group incompatible bone marrow transplantation. *Transfusion* 1983; **23**: 277-285.
12. **Storb R, Weden PL.** Transfusion problems associated with transplantation. *Sem in Hematology* 1981; **18** (2): 163-176.
13. **Brand A, Claas FH, Falkenburg JH et al.** Blood component therapy in bone marrow transplantation. *Sem in Hematol* 1984; **21** (2): 141-155.
14. **Thomas FD, Storb R, Clift RA et al.** Bonemarrow Transplantation 1975; **191** (17): 832-843, 895-902.
15. **Gleichmann E, Pals ST, Rolink AG et al.** Graft versus host reactions. *Immunol Today* 1984; **5** (11): 324-332.
16. **Kelleher J.** Bone marrow transplantation. In: Hockenberry MJ and Coody DK, eds. *Pediatric oncology and hematology*. St. Louis. C.V. Mosby Company 1986: 347-363.
17. **Restrepo A.** Trasplante de médula ósea de trilliza idéntica a paciente con hemoglobinuria parodística nocturna (HPN) y anemia aplásica. *Acta Med Colomb* 1985; **10**: 168-170.
18. **Cuéllar F, Lozano E et al.** Trasplante de médula ósea en Medellín, Colombia. En prensa.
19. **Wadgymar A.** Generalidades sobre el sistema de histocompatibilidad HLA. *Rev Invest Clin* 1984; **36**: 287-292.
20. **O'Rei II y RJ.** Allogeneic bone marrow transplantation: current status and future directions. *Blood* 1983; **62** (5): 941-964.
21. **Fefer A, Cheever MA, Greenberg PD.** Identical twin (syngeneic) marrow transplantation for hematologic cancers. *J National Cancer Inst* 1986; **76**(6): 1269-1273.
22. **Hansen JA, Beatty PG, Anasetti C et al.** Transplantation of hematoipoetic stem cells. *Brit Med Bull* 1987; **43** (1): 203-216.
23. **Powles R, Pedrazzini A, Crofts M et al.** Mismatched family bone marrow transplantation. *Sem in Hematol* 1984; **21** (3): 182-187.
24. **Thomas ED, Clift RA, Storb R.** Indications for marrow transplantation for marrow transplantation. *Ann Rev Med* 1984; **35**: 1-9.
25. **Thomas ED, Storb R.** Technique for human marrow grafting. *Blood* 1970; **36** (4): 507-515.
26. **Warkentini PI.** Transfusion of patients undergoing bone marrow transplantation. *Hum Pathol* 1983; **14** (3): 261-266.
27. **Hann IM, Prentice HG.** Infection prophylaxis in the patient with bone marrow failure. *Clin in Haemat* 1984; **13** (3): 523-547.
28. **Young LS.** An overview of infection in bone marrow transplant recipients. *Clin in Haemat* 1984; **13** (3): 661-678.
29. **Van der Meer JW, Guioth HF, Van der Broek PJ et al.** Infections in bone marrow transplant recipients. *Sem in Hematol* 1984; **21** (2): 123-140.

30. **Meysers JD.** Infection in bone marrow transplant recipients. *Am J Med* 1986; **81** (S1A): 27-38.
31. **Storb R, Prentice RL, Buckner CD et al.** Graft versus host disease and survival in patients with aplastic anemia treated by marrow grafts from HLA-identical siblings. Beneficial effect of a protective environment. *N Engl J Med* 1983; **308**: 302-307.
32. **Cheson BD, Curt GA.** Bonemarrow transplantation current perspectives and future directions. *J National Cancer Inst* 1986, **76** (6): 1265-1267.
33. **Goolden AW, Goldman JM, Kam KC et al.** Fractionation of whole body irradiation before bone marrow transplantation for patients with leukaemia. *Brit J Radiology* 1983; **56**: 245-250.
34. **Parkman R, Rappaport JM, Hellman S et al.** Busulfan and total body irradiation as antihematopoietic stem cell agents in the preparation of patients with congenital bone marrow disorders for allogeneic bone marrow transplantation. *Blood* 1984; **64** (4): 852-857.
35. **O'Reilly RJ, Brochstein J, Dinsmore R et al.** Marrow transplantation for congenital disorders. *Sem in Hematol* 1984, **21** (3): 188-221.
36. **Thomas ED.** Current status of bone marrow transplantation. *Transplant Proc* 1985; XVII (1): 428-431.
37. **Sullivan KM, Deeg HJ, Sanders JE et al.** Late complications after marrow transplantation. *Sem in Hematol* 1984; **21** (1): 53-63.
38. **Deeg HJ.** Bone marrow transplantation, a review of delayed complications. *Br J Haematol* 1984; **57**: 185-208.
39. **Weiner RS, Bortin NM, Gale RP et al.** Interstitial pneumonitis after bone marrow transplantation. *Ann Int Med* 1986; **104**: 168-175.
40. **Deeg HJ, Storb R.** Graft versus host disease: pathophysiological and clinical aspects. *Ann Rev Med* 1984; **35**: 11-24.
41. **Deeg HJ, Storb R.** Acute and chronic graft versus host disease: clinical manifestations, prophylaxis and treatment. *J National Cancer Inst* 1986, **76**(6): 1325-1328.
42. **Glucksberg H, Storb R, Fefer A et al.** Clinical manifestations of graft versus host disease in human recipients of marrow from HLA matched sibling donors. *Transplantation* 1974; **18** (4): 295-304.
43. **Snover DC.** Acute and chronic graft versus host disease: histopathological evidence for two distinct pathogenesis mechanism. *Human Pathology* 1984; **15** (3): 202-205.
44. **Shulman HM, Sullivan KM, Widen PL et al.** Chronic graft versus host syndrome in man. *Am J Med* 1980; **69**: 204-217.
45. **Storb R, Thomas ED, Buckner CD et al.** Marrow transplantation for aplastic anemia. *Sem in Hematol* 1984, **21** (1): 27-35.
46. **Lazarus HM, Coccia PF, Herzig RH et al.** Incidence of acute graft versus host disease with and without methotrexate prophylaxis in allogeneic bone marrow transplant patients. *Blood* 1984; **64** (1): 215-220.
47. **Storb R, Deeg HJ, Whitehead J et al.** Methotrexate and cyclosporine compared with cyclosporine alone for prophylaxis of acute graft versus host disease after marrow transplantation for leukaemia. *N Engl J Med* 1986; **314** (12): 729-735.
48. **Storb R, Deeg HJ, Thomas ED et al.** Preliminary results of prospective randomized trials comparing methotrexate and cyclosporine of prophylaxis of grafts vs. host disease after HLA identical marrow transplantations. *Transplant Proc* 1983; XV (4) (51): 2620-2624.
49. **Tutschka PJ, Beschorner WE, Hess AD et al.** Cyclosporine A to prevent graft versus host disease: a pilot study in 22 patients receiving allogeneic marrow transplants. *Blood* 1983; **61** (2): 318-325.
50. **Ringden O.** Cyclosporine in allogeneic bone marrow transplantation. *Transplantation* 1986; **42** (5): 445-452.
51. **Speck B, Gratwohl A, Osterwalder B et al.** Allogeneic bone marrow transplantation: the basal trial with cyclosporine. *Transplant Proc* 1983; XV (4) (51): 2617-2619.
52. **Tutschka PJ, Hess AD, Beschorner WE et al.** Cyclosporine in clinical marrow transplantation: the Baltimore experience. *Transplant Proc* 1983; XV (4) (51): 2613-2616.
53. **Ota B.** Administration of cyclosporine. *Transplant Proc* 1983; XV (4) (51): 3111-3123.
54. **Waidmann H, Hale G, Cividalli G et al.** Elimination of graft versus host disease by in vitro depletion of alloreactive lymphocytes with a monoclonal rat anti-human lymphocyte antibody (Campath-1). *Lancet* 1984; B483-485.
55. **Filipovich AH, Youle RJ, Neville DM et al.** Ex vivo treatment of donor bone marrow with anti-T cell immunotoxins for prevention of graft versus host disease. *Lancet* 1984; i: 469-472.
56. **Prentice HG, Janosy G, Price Jones L et al.** Depletion of T lymphocytes in donor marrow prevents significant graft versus host disease in matched allogeneic leukaemic marrow transplant recipients. *Lancet* 1984, i: 472-476.
57. **Herve P.** Depletion of T lymphocytes in donor marrow with pan-T monoclonal antibodies and complement for prevention of acute graft versus host disease. A pilot study on 29 patients. *J National Cancer Inst* 1986; **76** (6): 1311-1316.
58. **Kanojia MD, Anagnostou AA, Zander AR et al.** High dose methyl prednisolone treatment for acute graft versus host disease after bone marrow transplantation in adults. *Transplantation* 1984; **37**: 246-249.
59. **Cohen DJ, Loertscher R, Rubin MF et al.** Cyclosporine: a new immunosuppressive agent for organ transplantation. *Ann Int Med* 1984; **101**: 667-682.
60. **Sullivan KM, Shullman HM, Storb R et al.** Chronic graft versus host disease in 52 patients: adverse natural course and successful, treatment with combination immunosuppression. *Blood* 1981; **57** (2): 267-276.
61. **Buckner CD, Clift RA.** Marrow transplantation for acute lymphoblastic leukaemia. *Sem in Hematol* 1984; **21** (1L): 43-47.
62. **Weiden PL, Flournoy N, Sanders JE et al.** Antileukaemic effects of grafts versus host disease contributes to improved survival after allogeneic marrow transplantation. *Transplant Proc* 1981; **13**: 248-251.
63. **Weiden PL, Sullivan KM, Flournoy N et al.** Antileukemic effect of chronic graft versus host disease. *N Engl J Med* 1981; **304**: 1529-1533.
64. **Cohen D, Weinstein H, Mihm M et al.** Nonfatal graft versus host disease occurring after transfusion with leukocytes and platelets obtained from normal donors. *Blood* 1979; **53** (6): 1053-1057.
65. **Dinsmore RE, Straus DJ, Pollack MS et al.** Fatal graft versus host disease following blood transfusion in Hodgkin's disease documented by HLA typing. *Blood* 1980; **55** (5): 831-834.
66. **Woods WG.** Prevention of grafts vs. host disease. *Am J Ped Hematol Oncology* 1984; **6** (1): 283-286.
67. **Weiden P.** Graft versus host disease following blood transfusions. *Arch Int Med* 1984; **144**: 1557-1558.
68. **Lozano JE, Cuéllar F.** Enfermedad injerto contra huésped luego de transfusiones sanguíneas en neoplasias hematológicas. En prensa.
69. **Levinsky RJ.** Marrow and thymus replacement in the repair of immunodeficiency. *Clinics in Immunology and Allergy* 1983; **3** (2): 207-227.
70. **Storb R, Thomas ED, Buckner CD et al.** Marrow transplantation for aplastic anemia. *Sem in Hematol* 1984; **21** (1): 27-35.
71. **Santos GW.** Bone marrow transplantation in leukemia. *Cancer* 1984; **54**: 2732-2740.
72. **Zwaan FE, Jansen J.** Bone marrow transplantation in acute nolympocytes leukemia. *Sem in Hematol* 1984; **21** (1): 36-42.
73. **Goldman JM, Apperley JF, Jones L et al.** Bonemarrow transplantation for patients with chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 1986; **314** (4): 202-207.
74. **Thomas ED, Clift RA, Fefer A et al.** Marrow transplantation for the treatment of chronic of chronic myelogenous leukemia. *Ann Int Med* 1986; **104**: 155-163.
75. **Deeg HJ.** Marrow transplantation in preleukemia. *J National Cancer Inst* 1986; **76** (6): 1329-1332.
76. **Appelbaum FR, Buckner CD.** Overview of the clinical relevance of autologous bone marrow transplantation. *Clin in Hematol* 1986; **15** (1): 1-18.
77. **Goldstone AH.** Autologous bone marrow transplantation. *Brit J Haematol* 1984; **58**: 1-7.
78. **Linch DC, Burnett AK.** Clinical studies of ABMT in acute myeloid leukaemia. *Clinics in Haematol* 1986; **15** (1): 167-186.

79. **Jagannath S, Dicke KA, Armitage JO et al.** High dose cyclophosphamide, carmustine and etoposide and autologous bone marrow transplantation for relapsed Hodgkin's disease. *Ann Int Med* 1986; **104**: 163 - 168
80. **Souhami R, Peters W.** High dose chemotherapy in solid tumors in adults. *Clinics in Haematol* 1986; **15** (1): 219-234.
81. **Mins LE.** Autologous bone marrow transplantation in solid tumors. *Current Concepts in Oncology* 1987; **9** (2): 2-7.