

11227

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA  
DE MEXICO

57



FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

HOSPITAL CENTRAL SUR DE ALTA ESPECIALIDAD  
PETROLEOS MEXICANOS  
SERVICIO DE HEMATOLOGIA Y MEDICINA INTERNA

EXPERIENCIA DEL HOSPITAL CENTRAL SUR DE  
ALTA ESPECIALIDAD DE PETROLEOS MEXICANOS  
EN EL TRASPLANTE DE CELULAS TALLO EN  
ENFERMEDADES HEMATOLOGICAS MALIGNAS.

**T E S I S**  
PARA OBTENER EL TITULO DE:  
LA ESPECIALIDAD EN:  
**M E D I C I N A I N T E R N A**  
P R E S E N T A :  
DR. JOSE LUIS PEREZ HERNANDEZ

ASESORES: DR. PATRICIO AZAOLA ESPINOSA  
DR. CESAR ALEJANDRO ARCE SALINAS  
DR. DANIEL MURO CRUZ

 **PEMEX**  
SERVICIOS MEDICOS MEXICO, D. F.,

279549

ENERO 2000.



Universidad Nacional  
Autónoma de México



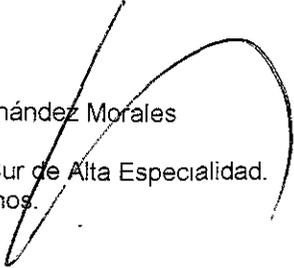
**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Dr. Guillermo Hernández Morales  
Director.  
Hospital Central Sur de Alta Especialidad.  
Petróleos Mexicanos.



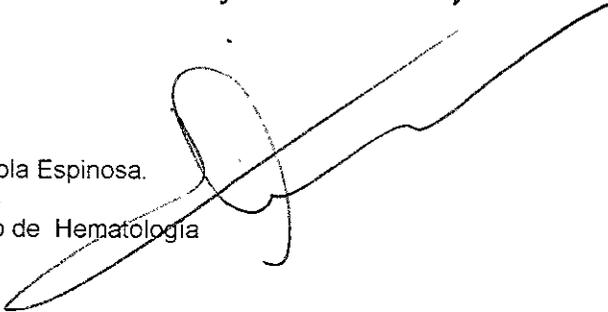
Dr. Cesar Alejandro Arce Salinas  
Jefe del Servicio de Medicina Interna.



Dra. Judith López Zepeda.  
Jefe de Enseñanza e Investigación.



Dr. Patricio Azaola Espinosa.  
Asesor de Tesis  
Jefe del Servicio de Hematología



# INDICE

Introducción.....	3
Leucemia: Definición, clasificación, epidemiología, etiología y curso clínico.....	4
Linfomas: Definición, epidemiología, etiología, diagnóstico, presentación clínica y tratamiento.....	7
Mieloma múltiple: Definición, epidemiología, manifestaciones clínicas, clasificación y tratamiento.....	9
Perspectivas históricas del trasplante de células tallo.....	11
Diferencias y ventajas en la elección de pacientes para trasplante de médula ósea y trasplante de células tallo autólogo.....	12
Selección de pacientes.....	13
Resultados en Leucemia aguda.....	14
CD34+ Estructura, biología y utilidad clínica.....	15
Células tallo en sangre periférica para trasplante autólogo: movilización, recolección y composición del injerto.....	17
Regímenes de acondicionamiento para trasplante.....	22
Material y Métodos.....	22
Características de los pacientes trasplantados.....	23
Resultados.....	28
Conclusiones.....	33
Bibliografía.....	37

## Introducción.

En la última década se han observado avances importantes y significativos en el conocimiento citogenético y de biología molecular de las Leucemias, el Mieloma múltiple y los Linfomas; así como la integración de conceptos de quimioterapia, terapia transfusional de apoyo e identificación de grupos de riesgo mejor definidos para la valoración de sobrevida a largo plazo. <sup>(1)</sup> A pesar de esto, los pacientes con enfermedades hematológicas malignas del tipo de Leucemia aguda, Linfoma no Hodgkin de alto grado y Mieloma múltiple aún no pueden ser curados en su totalidad con quimioterapia y se observa una recaída de hasta el 50% de los pacientes <sup>(2)</sup>. Esto ha motivado a la búsqueda de otras alternativas como el trasplante de médula ósea y más recientemente el trasplante de células tallo que constituye ahora la mejor opción <sup>(1)</sup>. Los avances en la obtención y conservación de células hematopoyéticas para trasplante han desplazado el método tradicional de punción/aspiración de la médula ósea y, a la fecha, existen métodos más selectivos para obtener células tallo de la sangre periférica por medio de procedimientos de movilización con factores de crecimiento hematopoyético en estados de recuperación medular post-quimioterapia. A esto se unen nuevas técnicas de leucoféresis y crioconservación de células. Lo anterior ha disminuido el tiempo en que se establece el injerto y las consecuencias de un tiempo prolongado de pancitopenia. Para los individuos que no cuentan con un familiar HLA idéntico, la posibilidad de trasplante autólogo de células hematopoyéticas después de un proceso de selección y amplificación de células tallo y métodos de purga de células malignas *ex vivo*, constituyen una alternativa con posibilidades significativas de éxito. Hay fuentes alternativas de células tallo como lo son donadores HLA fenotípicamente idénticos y células tallo provenientes de sangre del cordón umbilical, que tienen una incidencia baja de enfermedad de injerto contra

huésped <sup>(1)</sup>. A continuación, haremos un breve resumen de estas enfermedades, el proceso de selección para los candidatos a trasplantarse, los aspectos bioquímicos, inmunoquímicos y citoquímicos de las células tallo, el proceso de obtención, criopreservación, e infusión de las células tallo y la preparación de los pacientes con factor estimulantes de colonias y quimioterapia de acondicionamiento

### **Leucemia.**

Es la neoplasia del tejido hematopoyético de la serie granulocítica y linfoide, su tratamiento se ha realizado con el empleo de medicamentos quimioterapicos de diversos tipos que interfieren con la reproducción de las células en fases de división o de síntesis de ADN; A partir del origen celular, las Leucemias se dividen en dos grandes subgrupos: linfoblastos y mieloblastos. <sup>(2)</sup>

#### *Clasificación:*

El término agudo y crónico se aplica a las Leucemias en relación con la historia natural de la enfermedad y el tipo de célula involucrada. Con los avances del tratamiento, la curación puede ser obtenida en muchos casos de Leucemia aguda, pero raramente en Leucemias crónicas. Se clasifican mediante el grupo celular predominante y su grado de maduración, ya sea granulocitos/monocitos o linfocitos. Las Leucemias agudas tienen su expansión a partir de células inmaduras llamadas blastos ocasionalmente acompañadas por células que muestran alguna diferenciación. Las Leucemias crónicas tienen su expansión a partir de células más diferenciadas o con mayor maduración. Las formas clínicas más frecuentemente observadas son: 1) Leucemia aguda mielógena, 2) Leucemia linfocítica aguda, 3) Leucemia mielógena crónica y 4) Leucemia linfocítica crónica. La determinación del

origen linfóide o mielóide se basa en la morfología, la citología, la inmunología y los estudios moleculares y de ésta depende el tratamiento y el pronóstico. La clasificación FAB (Franco, Americana y Británica) está dirigida a estandarizar el criterio morfológico de diagnóstico en el ámbito internacional. Los subtipos mielóides incluyen la LAM-M0 hasta LAM-M7, mientras que los linfóides la LAL-L1 hasta LAL-L3. En contraste, las Leucemias crónicas dependen del fenotipo de las células neoplásicas y pueden ser granulocíticas o linfocíticas. <sup>(2)</sup>

#### *Epidemiología:*

Las Leucemias comprenden del 4% al 5% de todos los tipos de cáncer en los diferentes grupos de edad, su incidencia es alrededor de 3-5 por 100 000 personas por año en los Estados Unidos. <sup>(2)</sup>

#### *Etiología:*

Aunque no se conoce la causa, se considera que cualquier evento que dañe el material genético o produzca inmunosupresión puede condicionar la aparición de esta enfermedad. Algunos factores predisponentes se han considerado, por ejemplo: cuando se ha expuesto a radiación ionizante en altas dosis (plantas nucleares o radiación terapéutica, radiación a mujeres embarazadas con leucemia en sus productos, a sustancias químicas como el benceno y agentes alquilantes), también por predisposición genética como en familias con síndrome de Down y en pacientes con cromosomas frágiles, en quienes pueden presentarse como síndrome de Bloom y anemia de Fanconi; adicionalmente; algunos problemas de inmunodeficiencia congénitos (síndrome de ataxia-telangiectasia y enfermedad de Wiskott-Aldrich) que se relacionan con incremento en el riesgo de Leucemia y Linfoma, y finalmente, por

virus como el de la Leucemia de células T, tipos I y II, y varios retrovirus RNA en animales que se manifiestan por la aparición previa o concomitante como oncógeno por translocaciones cromosómicas balanceadas o desbalanceadas. <sup>(2)</sup>

### *Curso Clínico*

Las Leucemias producen daño por infiltración de órganos, principalmente a la médula ósea, y el tejido linforeticular, que inhiben la producción normal de eritrocitos, plaquetas y granulocitos; la granulocitopenia predispone a infección, la trombocitopenia a sangrado en piel y órganos internos, tracto gastrointestinal o genitourinario y la anemia a hipoperfusión tisular progresiva. Esta infiltración puede causar también hepato-esplenomegalia, linfadenopatía y/o dolor óseo. Además se presentan síntomas no específicos como fatiga, debilidad y pérdida de peso, que pueden ser secundarios al efecto de la anemia y catabolismo ocasionado por las células leucémicas. Muchos pacientes sucumben por las complicaciones de la falla de la médula ósea post-quimioterapia, usualmente por infecciones y/o hemorragia. Además, puede presentarse incremento de la viscosidad sanguínea, estasis del flujo cerebral, hemorragia, daño cerebral y muerte cuando el número de células leucémicas en la circulación es > a 100 000/ul. <sup>(2)</sup>

## **Linfomas:**

Es la neoplasia del sistema linforeticular con crecimientos ganglionares únicos o en forma diseminada al inicio de los síntomas, de acuerdo a las características clínicas y la estirpe histológica se clasifican en dos grupos, los Linfomas no Hodgkin (LNH) y la enfermedad de Hodgkin; Ambos se presentan como un tumor que afecta ganglios linfáticos y otros órganos linfoides aunque pueden presentarse de manera extranodal. <sup>(2)</sup>

### *Epidemiología:*

Se presentan alrededor de 50 casos por 100 000 personas cada año en los Estados Unidos, con una razón de 4 a 5 casos de LNH por cada caso de enfermedad de Hodgkin y con predilección por hombres en relación 3:2, en edades medias entre 20 y 40 años. <sup>(2-3)</sup>

### *Etiología:*

No se conoce la causa, aunque se han mencionado: virus, particularmente el de Epstein-Barr y el retrovirus HTLV-I; disfunción inmunológica, ya que los pacientes con alteraciones de la función inmune, ya sea inducida (trasplante, quimioterapia) o por enfermedad del sistema inmune (inmunodeficiencias primarias o adquiridas) se asocian con incremento de la incidencia de Linfomas; la herencia, con algunos casos de asociación familiar, como el ejemplo de gemelos univitelinos; algunos factores químicos, sobre todo en los expuestos a herbicidas y químicos agrícolas, particularmente con el benceno y dioxinas. <sup>(2-3)</sup>

### *Diagnóstico.*

La distinción histológica entre LNH y enfermedad de Hodgkin es muy importante para propósitos de tratamiento y pronóstico. Para la identificación de la enfermedad de Hodgkin es deseable la identificación de las células de Reed-Sternberg y las células que las acompañan. Mientras en el LNH se encuentran células de tipo linfoide monomórfico que no se acompañan de reacción inmune agregada. Para su clasificación se emplean diferentes sistemas como el de Ann Arbor, el Working Formulation que los clasifica en 3 diferentes grados de malignidad, o el REAL que corresponde a la más reciente clasificación con nuevos Linfomas como el MALT o asociado a mucosas, el del manto para los linfomas no Hogdkin. Para la enfermedad de Hodgkin se utiliza el sistema de acuerdo a la relación entre células de Reed-Sternberg y los linfocitos circulantes. <sup>(2-3)</sup>

### *Presentación clínica*

Las manifestaciones clínicas son muy heterogéneas pero básicamente se encuentran adenomegalia única o múltiple. Algunos datos clínicos se han agrupado en los llamados síntomas B (fiebre mayor a 38<sup>o</sup>, sudoración nocturna y pérdida de peso mayor del 10% en los últimos 6 meses). El patrón de diseminación de la enfermedad a partir de un sitio linfoide ocurre por linfáticos eferentes en la enfermedad de Hodgkin y la diseminación hematogena a distancia que es más habitual en el LNH. Los subtipos histológicos de la enfermedad de Hodgkin son: esclerosis nodular, predominio de linfocitos, celularidad mixta y depleción linfocitaria. <sup>(2-3)</sup>

### *Tratamiento:*

Se utiliza radioterapia, quimioterapia y/o trasplante de médula ósea, de acuerdo al estadio de la enfermedad, a la clasificación de Ann Arbor en 4 estadios progresivos de infiltración de localización a un grupo ganglionar o generalizado fuera del tejido linfoide. <sup>(2-3)</sup>

### **Mieloma múltiple.**

Este padecimiento está constituido por la proliferación neoplásica en la médula ósea de las células plasmáticas productoras en condiciones normales de inmunoglobulinas, con lesiones osteolíticas diseminadas y acompañadas de la producción exagerada de inmunoglobulinas en forma de pico monoclonal o como cadenas ligeras desacopladas de la cadena pesada. <sup>(3)</sup>

### *Epidemiología.*

La incidencia de Mieloma múltiple es 1 a 2 casos por 100 000 habitantes cada año en los Estados Unidos. El diagnóstico requiere de la presencia de inmunoglobulina monoclonal o en su fracción de cadenas ligeras y más de 10% de células plasmáticas malignas en la médula ósea, además de lesiones líticas en sacabocados en huesos planos <sup>(2-3)</sup>

### *Manifestaciones clínicas.*

La presentación clínica es causada por lesiones osteolíticas múltiples, reabsorción ósea de calcio que condiciona dolor óseo y fracturas patológicas de predominio en la columna vertebral que predispone a hipercalcemia y que contribuye

además a daño renal con nefrocalcinosis. También se presentan debilidad y fatiga por síndrome anémico progresivo por supresión de la médula ósea. El daño renal se observa además por amiloidosis, hiperuricemia e infiltración tumoral, pero principalmente por daño tubular por inmunoglobulinas en su fracción incompleta o cadenas ligeras, así como por la toxicidad relacionada con los fármacos empleados en su tratamiento. Asimismo, la condición de inmunosupresión propicia la presencia de infecciones de tipo bacteriano a gérmenes como neumococo. El pronóstico de la enfermedad se establece de acuerdo al estadio en 3 categorías que son: <sup>(2-3)</sup>

El estadio I consiste en: Hemoglobina mayor de 10 grs/dl, radiográficamente se evidencia plasmocitoma solitario, determinación de productos del componente M mayores de 4g/24 hrs. y calcio sérico normal.

El estadio II a un nivel intermedio entre estadios I y II.

El estadio III tiene enfermedad ósea extensa, hemoglobina menor de 8.5g/dl, calcio sérico mayor de 12 mg/dl, lesiones osteolíticas en las placas radiográficas simples, producción del componente M IgG mayor de 7 g/dl; con las siglas A o B si la función renal es normal o si está alterada con creatinina mayor de 2.0 mg/dl. La sobrevida es de 5-6 años del estadio I y de 1-3 en el estadio III. <sup>(2-3)</sup>

#### *Tratamiento.*

Se emplea quimioterapia o radioterapia dependiendo del estadio clínico. En algunos casos puede emplearse trasplante de médula ósea ya sea autólogo o alogénico de acuerdo a la edad y estado clínico de los pacientes.

## PERSPECTIVA HISTÓRICA

### *Trasplante de células tallo:*

El trasplante de células sanguíneas es un tratamiento que se lleva a cabo a partir de 1976, probado inicialmente en estudios experimentales en animales desde 20 años antes. Estos estudios fueron realizados en perros, con células sanguíneas de médula ósea. En humanos, las células progenitoras están presentes en bajas cantidades en la sangre durante la hematopoyesis postnatal, excepto en estados mieloproliferativos. En algunos casos de trasplante de médula ósea con falla se observó que la sangre periférica reforzaba las posibilidades de éxito en falla inicial con células de la médula ósea. Esto empezó a desarrollar la idea de que algunas células de sangre periférica eran portadoras de células tallo que podían repoblar la médula ósea sin necesidad de obtener la misma, por punción múltiple. <sup>(4)</sup> Por otra parte, la recuperación hematopoyética temprana después de quimioterapia fue reportada en un paciente que recibió sangre periférica colectada por leucoféresis de un gemelo idéntico y hay otros reportes exitosos con el empleo de células sanguíneas singénicas por reconstitución inmune; no obstante, estos estudios en que se obtuvieron células periféricas para trasplante, fueron vistos con escepticismo. Posteriormente, se dieron algunos progresos que permitieron movilizar células tallo de sangre periférica. La administración de sulfato de dextrán a perros y de endotoxinas y adrenocorticotropina en sujetos normales, después de ejercicio físico, fue descrito en 1970, con incremento de las células progenitoras de dos a cuatro veces y retorno a niveles normales en horas, pero como el incremento es transitorio, no ofrece un gran alcance para la cosecha de células tallo. Sin embargo, estas observaciones indican que las células progenitoras pueden ser movilizadas a la sangre periférica. <sup>(4)</sup> El otro avance vital fue el descubrimiento del factor

estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos que pudo aumentar la recolección de estas células para posteriormente repoblar la médula ósea de los pacientes; el nivel óptimo de granulocitos-macrófagos para trasplante autólogo es de 1 a 2 x 10<sup>5</sup> células mononucleares periféricas por ml. Las células progenitoras que se obtienen por leucoféresis fueron por primera vez recuperadas en sujetos normales en 1980. <sup>(5)</sup> Actualmente, el 80% de los trasplantes de células hematopoyéticas son de células tallo. El último avance fue el poder reconocer las células madre periférica por medios de anticuerpos monoclonales que fueron descubriendo la estructura antigénica de las células de la médula ósea y sangre periférica y la demostración de que las células tallo CD34+ circulan libremente entre estos dos compartimentos. <sup>(5)</sup>

*Diferencias y ventajas en la elección de pacientes para trasplante de médula ósea y trasplante de células tallo autólogo:*

El trasplante de médula ósea para Leucemias agudas fue utilizado en las dos pasadas décadas como un tratamiento para pacientes en estadio final que aceptaron y utilizaron el tratamiento, como se muestra en el informe de Ard y cols. quienes demostraron sobrevida por más de 5 años libre de enfermedad, en 16 pacientes con Leucemias refractarias. Por otra parte, la sobrevida a largo plazo pudo ser observada en la mayoría de los pacientes (50-70%) en el trasplante de médula ósea que se realizó durante la primera remisión de las leucemias. cuando el trasplante se realizó durante la enfermedad activa, (por ejemplo, sin estar en remisión) el período de sobrevida libre de enfermedad disminuyó del 40 al 10%. Adicionalmente, la decisión de realizar trasplante autólogo o heterólogo esta basado en las características biológicas de la enfermedad y clínicas del paciente, esto es, en un

paciente que tenga donador heterólogo, se prefiere realizar este tipo de trasplante mientras que si el receptor es de más de 50 años, o si la enfermedad no afecta la médula ósea o la sangre periférica como en casos de tumores sólidos de mama u ovario, se prefiere el trasplante autólogo, en razón de la alta incidencia de enfermedad de injerto contra huésped heterólogo o alogénico. y la morbi-mortalidad asociada que ocasiona el trasplante heterólogo o alogénico. <sup>(4)</sup>

#### *Selección de pacientes.*

Los factores informados en el éxito del trasplante de células tallo son los siguientes: a) edad, ya que los mejores resultados se han observado en sujetos jóvenes entre los 10 y 25 años, aunque en mayores de 35 a 45 años ofrece también beneficios considerables; b) que la enfermedad se encuentre en remisión completa; c) también influyen problemas de comorbilidad, ya que en presencia de ésta se incrementará la morbi-mortalidad hospitalaria, particularmente en el caso de enfermedades hepáticas, diabetes mellitus, insuficiencia renal, sobrepeso mórbido o alteraciones neurológicas y/o cardíacas. d) la compatibilidad de antígenos de HLA entre donador y receptor. e) asimismo, influye la profilaxis de la enfermedad injerto contra huésped, f) El soporte que se brinda durante la inmunosupresión, la aplasia medular y la infraestructura hospitalaria y el equipo humano; g) igualmente la profilaxis contra infecciones vírales como el CMV y, finalmente; h) el régimen de preparación para la ablación, ya que algunos estudios comparativos sugieren que la irradiación total corporal o fraccionada más ciclofosfamida fueron superiores a busulfán más ciclofosfamida en pacientes con Leucemia mielógena aguda aunque equiparables en pacientes con leucemia mielógena crónica. <sup>(5)</sup>

### *Resultados en leucemia aguda.*

Según Stephanie-Lee y cols. En Leucemia aguda mieloblástica el trasplante alogénico es el que mejor resultado provee en términos de curación de la enfermedad y más probablemente en el primer año del diagnóstico. Para pacientes mayores de 50 años o que no tengan donadores alogénicos, se han desarrollado estrategias terapéuticas que incluyen los nuevos agentes quimioterápicos y sus combinaciones y el trasplante autólogos como alternativa, a diferencia de Leucemia mielógena crónica que es una enfermedad indolente que presenta una sobrevida larga con tratamiento mínimo; el tiempo apropiado y tipo de trasplante ha sido sujeto a debate, la decisión de realizar el trasplante está en función de las complicaciones de éste y el riesgo de transformación blástica, relacionado con opciones pobres de salvamento. En la decisión del trasplante de médula ósea o de células tallo en Leucemias crónicas mieloides influyen sistemas de estadificación para pacientes que han recibido interferón. Posiblemente el sistema de puntaje de Sokal, que incluye edad, tamaño del bazo, cuenta plaquetaria y porcentaje de blastos periféricos deba ser el más empleado. <sup>(6)</sup>

## CD34+ ESTRUCTURA, BIOLOGIA Y UTILIDAD CLINICA.

Los CD34+ fueron descubiertos como el resultado de una estrategia para desarrollar anticuerpos que reconocieran específicamente pequeñas colonias de células inmaduras de médula ósea humana, pero no células sanguíneas maduras o células linfoides. El primer anticuerpo CD34+ Myl0 fue el producto de un hibridoma generado por un ratón inmunizado con KG1a de la línea celular de Leucemia mieloide. El descubrimiento de los CD34+ como un antígeno de superficie hematopoyético ha transformado y acelerado los estudios con relación al desarrollo de la hematopoyesis. <sup>(7)</sup>

Los CD34+ es una proteína pesada glicosilada tipo I transmembrana miembro de la familia sialomucina de las moléculas de superficie. Basado sobre la predicción de secuencia de aminoácidos, las proteínas de los CD34+ no muestran resistencia homóloga a otras proteínas. La regulación de la expresión de los CD34+ ocurre en ambos niveles de transcripción y post transcripción pero ahora éstos mecanismos no son bien conocidos. <sup>(7)</sup>

No obstante que aún los usos para la selección de células progenitoras hematopoyéticas y la función de los CD34+ están en investigación, los estudios para identificar L-selectin como una ligadura para CD34+ y la sobreexpresión experimental en células hematopoyéticas indican un papel para CD34+ en la adhesión celular e inhibición de hematopoyesis. <sup>(4)</sup>

Los CD34+ de la médula ósea comprenden solo el 1.5% de todas las células mononucleares de la médula, pero contienen precursores para todos los linajes linfohematopoyéticos, como evidencia de esta característica de los CD34+, las células purificadas de la médula pueden reconstituir la hematopoyesis de primates,

humanos o ratones en el trasplante autólogo de médula ósea por reinfusión después de terapia mieloablativa. Las células CD34+ hematopoyéticas obtenidas de la médula ósea o sangre periférica pueden ser utilizadas clínicamente en trasplante y estudios de terapia génica, incluyendo intentos progresivos para incrementar las células de progenitores de todas los linajes hematopoyético ex vivo. Por lo cual los CD34+ son un importante marcador temprano hematopoyético de células de linaje progenitor en experimentos y hemapotoyesis clínicas, la función de los CD34+ aun no es clara. Porque su papel pluripotencial es fundamental en los procesos de desarrollo celular de linaje progenitor hematopoyético e inflamación. Experimento recientes sobre la función de los CD34+ indican que estos se expresan sobre células endoteliales y pueden jugar un papel en la adhesión leucocitaria pudiendo también ser autodirigido durante los procesos inflamatorios, esta hipótesis que los CD34+ juegan un papel como células de linaje progenitor y adhesión localización en la médula ósea. Los CD34 son los responsables de mantener el fenotipo hematopoyético de linaje progenitor. Existe evidencia con relación a un papel para los CD34+ en prevenir la diferenciación terminal de las células mieloides y así mantener las células en un estado hematopoyético inmaduro. Las aplicaciones clínicas de los CD34+ incluyen también su utilidad como marcadores para diagnóstico de Leucemia y su subclasificación, cuantificación de células progenitores en médula y sangre periférica, y como un método para purificación inmunológica de células progenitores para trasplante. (4-7)

## **CELULAS TALLO EN SANGRE PERIFERICA PARA TRASPLANTE AUTOLOGO: MOVILIZACION, RECOLECCION Y COMPOSICION DEL INJERTO**

En los estudios iniciales de células progenitoras o tallo de sangre periférica para trasplante, las células tallo fueron obtenidas en forma inicial con el uso de regímenes específicos de movilización, por ejemplo los pacientes con Leucemia aguda no linfocítica y Linfoma de Burkitt's en remisión completa así como algunos pacientes con médula ósea infiltrada por células malignas refractarias a manejo, se les realizó procedimiento de recolección con aferesis en días alternos de 7 a 10 con una duración de 4 horas durante los cuales se movilizaron aproximadamente 10 L de sangre.<sup>(5)</sup> Las células mononucleares recolectadas, contenían desde 7 a 8 x 10<sup>8</sup> mnc/kg. y 8 a 20 x 10<sup>4</sup> UFC-GM/kg. Estos fueron criopreservados y reinfundidos después de mieloablación. El injerto fue notado pronto y sustancialmente, con recuperación hematopoyéticas en tiempo similar al de trasplante de médula ósea. En general, el tiempo que se utiliza en trasplantar células tallo de sangre periféricas hace una alternativa óptima como trasplante medular. El tiempo para recuperación hematopoyéticas y el número de procedimientos de aferesis, requiere de recolección de una dosis óptima de células progenitoras que serán trasplantadas, estas serán marcadamente aumentadas cuando la recolección de la aferesis se realiza durante la recuperación medular después de un ciclo de quimioterapia.<sup>(5)</sup> Se ha observado un incremento de hasta 14 veces cuando se utiliza factor de crecimiento de colonias de granulocitos contenidos en la sangre durante el pico de recolección de células tallo que migran desde la médula, cuantos esto se ha notado ocurre solo por 2 a 5 días después del estímulo. Después de la recuperación de las células sanguíneas de la cuenta blanca que primero exceden 1 x 10<sup>9</sup> /dL en

pacientes con LNH, MM y cáncer de ovario o mama que recibieron altas dosis de ciclofosfamida como tratamiento. (4-7 gr/m<sup>2</sup>). El análisis del tiempo de injerto revela que las UFC-GM a dosis de 20--50 x 10<sup>4</sup>/Kg. fue uniformemente asociado con una sostenida y rápida recuperación de hematopoyesis. <sup>(4-5)</sup> Este objetivo se logra generalmente cuando se colectan de 2 a 4 procedimientos de aferesis, cuando las células progenitoras varían directamente con lo agresivo de la quimioterapia previa, la rapidez en la recuperación de los leucocitos después de la quimioterapia, y el grado de infiltración medular del tumor. En un estudio retrospectivo de una sola institución se comparó la quimioterapia para movilizar células progenitoras de sangre periférica autóloga para trasplante de células tallo contra trasplante medular autólogo, el grupo de células tallo mostró significativamente una recuperación mayor de neutrófilos en número de  $.5 \times 10^9$  /dL (11 vs. 22 días) y de plaquetas de  $50 \times 10^9$ /dL (13.5 vs. 32 días). Se encontró mayor homogeneidad en el tiempo de recuperación hematopoyéticas en el grupo de células tallo, sugiriendo que la fase de recuperación de células tallo es sincronizada a producir células sanguíneas maduras a un mayor grado que las células de médula ósea. El número de días en el hospital (27.5 vs. 35.2), días con fiebre (8.3 vs 14.2), días con antibióticos (9.3 vs 14.3) y el número de paquetes globulares y plaquetas transfundidas (5.4 vs 8.8 y 4.0 vs 10.3 respectivamente) fueron significativamente menores en el grupo de células tallo. La administración de factor de crecimiento hematopoyético en combinación con quimioterapia o el uso de factor de crecimiento solo, optimiza en gran medida la recolección de células tallo. En un estudio prospectivo la administración de factor de crecimiento -GM recombinante humano solo después de quimioterapia citotóxica, incrementó la circulación de células progenitoras de 18 hasta 62 veces respectivamente comparado con 8 veces que incremento la quimioterapia sola. El

incremento en las células progenitoras sanguíneas ocurre en la fase de disminución simultánea en la concentración de células progenitoras de la médula, sugiriendo un efecto de redistribución. Se ha observado un incremento de 200 a 1000 veces de expansión en la circulación de células progenitoras después de factor de crecimiento posterior de ciclofosfamida, la recuperación estuvo asociada con un número de CFU-GM recolectada durante una serie de aferesis y con una muy rápida recuperación hematopoyéticas después del trasplante. La cuenta de neutrófilos fue de  $.5 \times 10^9/\text{dL}$  y de las plaquetas fueron más de  $50 \times 10^9/\text{dL}$  a partir de 9.1 y 10.7 días respectivamente ahora, esto pudo ser acelerado por el uso de factor de crecimiento en el periodo de pos-trasplante. En algunos estudios, se ha reportado el incremento de la citotoxicidad de quimioterapia premovilización que resulta en un incremento de los niveles de células progenitoras circulantes, esto es acompañado de un incremento substancial de toxicidad. No sorprende que la adición de factor de crecimiento en regímenes de movilización citotóxica reduzcan la duración de neutropenia grave de una media de 6.9 a 4.5 días y reduce la ocurrencia de episodios febriles de un 50% (17 a 33). Las muy altas concentraciones de células progenitores circulantes fueron evaluadas cuando se cuantifico que los niveles de CD34+ en sangre normalmente se incrementan de 20 a 40 veces más (de 1 a 2 células/uL a 40 -70 células/uL) después de utilizar factor de crecimiento solo, y con el uso combinado con quimioterapia se puede ver un incremento de 100 a 1000 veces. <sup>(4)</sup>

La decisión de como movilizar las células progenitores de sangre periféricas utilizando factor de crecimiento solo, o factor de crecimiento combinado con quimioterapia será hecho sobre la base de la necesidad de quimioterapia inmediata

en los pacientes con remisión, es más seguro, rápido y de un menor costo la recolección de progenitores celulares utilizando solo factor de crecimiento, pero la ventaja de la quimioterapia previa es que evita una recaída por la estimulación de los factores de crecimiento sobre la clona de células malignas. <sup>(4-5)</sup> Existen diferentes agentes como factor de crecimiento para movilización de células progenitoras de sangre periférica para trasplante autorizadas por la Food and Drug Administration (FDA), entre estos se encuentran el filgrastim FEC-G y el sargramostin FEC-GM, el que menor toxicidad ha tenido es el FEC-G filgrastim, las reacciones adversas de ambas drogas incluyen: dolor óseo, mialgias, cefalea, y fatiga, además de fiebre, edema y derrame pleural y pericárdico, especialmente a dosis altas. La dosis usual es de 10 ug/kg/día, con esta dosis utilizada en trasplante autólogo de células tallo estandarizado en un ensayo se definió y cuantificó la respuesta, esperando una elevación de UFC-M consistente en 20 a 50 x 10<sup>4</sup> ó 2 a 5 x 10<sup>6</sup> de CD34+/kg del receptor. <sup>(5-7)</sup> La técnica para llevar a cabo la recolección de las células tallo incluyen la realización de aferesis, ya que las células progenitoras de sangre periférica están fraccionadas, la aferesis capta una concentración de células mononucleares, esto es llevado a cabo por una centrifuga de flujo continuo como la CS-3000 plus (Baxter) o la Spectra Apheresis System (Cobe) que son las mas comúnmente utilizada para la recolección de este tipo de células. <sup>(5-8-9)</sup> Para este procedimiento se requiere la colocación de un catéter central de doble luz y en el momento del procedimiento se utiliza citrato como anticoagulante, se puede procesar de dos a tres veces el volumen sanguíneo y cada procedimiento requiere de 3 a 5 horas, las complicaciones de la aferesis son la trombosis de catéter e infecciones del túnel del mismo. <sup>(5-8-9)</sup> Basados en estas consideraciones, una movilización optima para trasplantar células tallo consiste en la administración de FEC-G en una dosis de

10 ug/kg SC por 10-15 días, incremento de la cifra total de leucocitos por arriba de  $5 \times 10^3$  x microlitro, realización de aferesis cada día por 5 o 6 días dependientes del número de células CD34+ recolectadas hasta alcanzar una cantidad óptima de CD34+  $5 \times 10^6$ /Kg del receptor, las cuales se deberán almacenar a una temperatura de -6 grados centígrados por un máximo de 5 días, o se pueden congelar con nitrógeno líquido a una temperatura de -86 grados centígrados y con esta medida el tiempo de almacenamiento se prolonga en forma importante,<sup>(10)</sup> pero su costo es elevado y no todas las instituciones pueden contar con este método. Al llegar a la cantidad óptima de CD34+ se reinfunden en bloque, previa administración de un régimen de acondicionamiento con quimioterapia.<sup>(5)</sup>

## REGIMENES DE ACONDICIONAMIENTO PARA TRASPLANTE

En Mieloma múltiple el esquema de quimioterapia de acondicionamiento para recibir las células tallo posterior a su recolección esta basado en busulfan (0.875 mg/kg cuatro veces al día por 4 días) en los días -7 a -4, y ciclofosfamida (60 mg/kg. intravenosa al día por 2 días) en los días -3 y -2, se debe recibir irrigación vesical cuando se administra la ciclofosfamida por la cistitis que esta provoca y asociar protectores del epitelio como el MESNA. <sup>(12-13)</sup> Para Linfomas no Hodgkin de alto grado, grado intermedio o inmunoblástico la quimioterapia de acondicionamiento recomendada es la combinación de- BICNU 300mg/m<sup>2</sup> en 24 hrs en el día -6, arabinosido de citocina 200 mgs/m<sup>2</sup> en 24 hrs en los días -5 a -2, alkeran 140 mg/m<sup>2</sup> en 24 hrs en el día -1 y etoposido 200 mg/m<sup>2</sup> cada 24 hrs en los días -5 a -2;<sup>(14-15)</sup> Para las Leucemias agudas se utiliza ciclofosfamida 25 mg/kg de peso por 2 días y busulfan 4 mg/kg x día por 4 días. <sup>(6)</sup>

### MATERIAL Y METODOS:

En este hospital hasta el momento se han realizado 6 trasplantes de células tallo, tres pacientes con LNH, un paciente con Mieloma múltiple y dos con Leucemia aguda. El esquema de movilización utilizado fue con factor estimulante de colonias de granulocitos (filgrastim 10u/kg/día) asociado a ciclofosfamida (15mgs/kg/día por 2 días), el esquema de quimioterapia de mieloablación administrado fue con relación a la enfermedad de base. A cada paciente se le coloco un catéter central de doble luz (Mahurckar) para llevar a cabo la recolección de células tallo, la maquina de

aferesis utilizada fue CVS-3000 plus (Baxter) en sesiones diarias de 4 hrs cada una con movilización de 6 a 7 litros por sesión por 5 días, durante las cuales se recolectaron células tallo (CD34+) y se almacenaron en refrigeración a menos 6 grados centígrados para que en el día 0 fueran reinfundidas en bloque. En todos los enfermos posterior a la administración completa de la quimioterapia se dejó un día de descanso para la administración en bloque de las células tallo. El seguimiento que se realizó consistió en cuantificar los días de pancitopenia realizando biometría hemática completa cada 24 hrs, tomando como criterios de recuperación hematopoyética y éxito del trasplante cuando: Los neutrófilos eran iguales o mayores a 500 c/dl y las plaquetas iguales o mayores a 50 000/cl. Asimismo se realizó seguimiento para descartar la presencia de toxicidad por quimioterapia, evaluando las pruebas de funcionamiento hepático, y la presentación de datos de cistitis hemorrágica por la administración de ciclofosfamida, también se evaluaron las sesiones de recolección para cada enfermo y la cuantificación del bloque de células CD34+ recolectadas, el número de paquetes globulares administrados y la aferesis plaquetaria utilizada, se realizó seguimiento con relación a los periodos febriles relacionados con la neutropenia grave, solicitando en su momento cultivos a todos los niveles, evaluando la respuesta a los diferentes esquemas antimicrobianos.

Las características de los enfermos, así como el esquema mieloablativo se describen a continuación:

Caso 1: LFD. Mujer de 43 años de edad, originaria de Villahermosa, Tab., enfermera, con diagnóstico de Linfoma no Hodgkin de alto grado de malignidad, clasificado en estadio de Ann Arbor III, ya que presentaba cadenas ganglionares supraclaviculares y la TAC toraco-abdominal demostró adenomegalias

para-aórtico abdominal, recibió tratamiento en forma inicial con quimioterapia pero presentó su primera recaída manifestada por síntomas B, incremento importante de DHL y nuevamente adenomegalias, la médula ósea sin infiltración. Esta paciente tuvo una remisión completa con posterior recaída. El tiempo de evolución desde el diagnóstico de la enfermedad fue de 15 meses. Se decidió llevarla a trasplante de células tallo. Recibió esquema para movilización de células tallo con ciclofosfamida (15mg/kg/día) por dos días, y factor estimulante de colonias de granulocitos (10 ug/kg) cada 24 hrs a partir del día -8. La quimioterapia de acondicionamiento utilizada fue BICNU 300 mg/m<sup>2</sup> en 24 hrs en el día -6, arabinósido de citocina 200 mg/m<sup>2</sup> en los días -5 a -2, alkeran 140 mg/m<sup>2</sup> en 24 hrs en el día -1 y etopósido 200 mg/m<sup>2</sup> cada 24 hrs en los días -5 a -2.

Caso 2: MSC. Mujer de 18 años de edad, originaria de Cd. Madero, Tamaulipas, con diagnóstico de Leucemia aguda bilineal (líneas mielóide y linfóide), en la médula ósea inicial se reportó el 50% de blastos, los monoclonales marcaron CD10+ y CD13+, recibió diferentes esquemas quimioterápicos, fue manejada en su lugar de origen hasta la segunda recaída cuando acudió a nuestro hospital para decidir el trasplante de células tallo; el esquema para movilización de células tallo consistió en la administración de ciclofosfamida (15 mg/kg/día) por dos días y factor estimulante de colonias de granulocitos (10ug/kg) cada 24 hrs a partir del día -8. El tratamiento de acondicionamiento administrado fue con ciclofosfamida (25 mg/kg/día) por dos días y busulfan 4 mg/kg/día por 4 días.

Caso 3: RCG. Hombre de 63 años de edad, originario de Poza Rica, Veracruz, con diagnóstico de Mieloma múltiple, en estadio II-A, la médula ósea mostró células plasmáticas por arriba del 15%, las radiografías de huesos largos

demonstraron lesiones líticas, no se documentó lesión renal, Su evolución estable de la enfermedad fue de 48 meses hasta la recaída que ocasionó la decisión de llevarlo a trasplante de células tallo; el régimen de movilización de células tallo consistió en ciclofosfamida (15 mg/kg/día), por 2 días y factor estimulante de colonias de granulocitos en dosis de 10 ug/kg/día a partir del día -10. La quimioterapia de acondicionamiento administrada fue ciclofosfamida (60mg/kg/día) por 2 días y busulfan 0.875 mg/kg. cuatro veces al día por 4 días.

Caso 4: JGG. Mujer de 28 años de edad, originaria de Comalcalco, Tabasco, con diagnóstico de Leucemia mieloide aguda, clasificada como M4 (mielomonocítica aguda); la médula ósea al inicio de su enfermedad reportó: blastos 50% con cromatina muy fina núcleo irregular que llega a plegarse sobre sí mismo, recibió quimioterapia de inducción a la remisión y consolidación, con lo que se mantuvo en remisión durante 2 años pero presentó su segunda recaída, documentando en médula ósea 50% de blastos. Se decidió ingresarla a protocolo de trasplante de células tallo, el régimen para movilización consistió en ciclofosfamida (15mg/kg/día) por 2 días y factor estimulante de colonias de granulocitos (10 ug/kg). Cada 24 hrs a partir del día -8. La quimioterapia de acondicionamiento administrada fue ciclofosfamida (25mg/kg/día) por 2 días y busulfan 4 mg/kg./día.

Caso 5: OLP. Hombre de 57 años de edad, originario de San Martín Texmelucan, Puebla. Con diagnóstico de Linfoma no Hodgkin, variedad linfocítico de alto grado de malignidad en estadio IV-A de Ann Arbor, por presencia de células malignas linfoides en médula ósea, recibió tratamiento quimioterápico que incluyó un esquema de reducción de masa tumoral con VAPEC-B, pero presentó primera

recaída por lo que se decide llevar a trasplante de células tallo. El esquema de movilización de células tallo consistió en ciclofosfamida (15 mg/kg./día) por 2 días y factor estimulante de colonias de granulocitos (10ug/kg) cada 24 hrs. El tratamiento quimioterápico de acondicionamiento consistió en BICNU 300 mg/m<sup>2</sup> en 24 hrs en el día -6, arabinosido de citocina 200 mg/m<sup>2</sup> en los días -5 a -2, alkeran 140 mg/m<sup>2</sup> en 24 hrs en el día -1 y etoposido 200 mg/m<sup>2</sup> cada 24 hrs en los días -5 a -2.

Caso 6: CGC. Hombre de 49 años de edad, originario de Salina Cruz, Oaxaca, diagnosticado con Linfoma no Hodgkin por biopsia bronquial, variedad linfocítico de alto grado de malignidad, estadio Ann Arbor IV por presencia de células linfoides malignas en médula ósea, recibió tratamiento quimioterápico pero presento primera recaída por lo que fue incluido en el protocolo de trasplante de células tallo. El esquema de movilización consistió en la administración de ciclofosfamida (15 mg/kg./día) por 2 días, factor estimulante de colonias (10ug/kg) cada 12 hrs a partir del día -19 por pobre respuesta para incrementar la cuenta de leucocitos. El tratamiento quimioterápico de acondicionamiento consistió en: BICNU 300 mg/m<sup>2</sup> en 24 hrs en el día -6, arabinósido de citocina 200 mg/m<sup>2</sup> en los días -5 a -2, alkeran 140 mg/m<sup>2</sup> en 24 hrs en el día -1 y etopósido 200 mg/m<sup>2</sup> cada 24 hrs en los días -5 a -2.

Ningún paciente presentó alguna otra complicación como afección hepática, endocrina, cardiopulmonar o renal, ni otros trastornos inmunológicos por VIH o de autoinmunidad.

## CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES TRASPLANTADOS

	1º.	2º.	3º.	4º.	5º.	6º.
Edad	43	18	63	28	57	49
Sexo	Fem.	Fem.	Masc.	Fem.	Masc.	Masc.
Diagnóstico Inicial	Linfoma no Hodgkin	Leucemia aguda bilineal	Mieloma múltiple	Leucemia aguda mieloide	Linfoma no Hodgkin	Linfoma no Hodgkin
Clasificación	Ann Arbor III	Linfoide / mieloide	II-A	M4	Ann Arbor IV	Ann Arbor IV
Estirpe	Alto grado linfocítico				Alto Grado linfocítico	Alto grado linfocítico
Número de Recaída	1ª. Recaída	2ª. Recaída	1ª. Recaída.	2ª. Recaída	1ª. Recaída	1ª. Recaída.

Tabla 1.

## RESULTADOS:

De Junio de 1997 a Septiembre de 1999 se llevaron a cabo 6 trasplantes de células tallo en nuestro hospital, las características de los mismos así como el esquema de movilización de células tallo y de mieloablación se describieron en el capítulo anterior y se resumen en la tabla 1.

### *Recolección de células tallo CD34+:*

El número de sesiones de recolección de células tallo CD34+ fue de 5 en 5 parientes y 6 en un paciente, todos los procedimientos fueron bien tolerados con una duración de 4 hrs por sesión, con estabilidad hemodinamica durante la recolección y no se presentó ninguna complicación, las recolecciones se iniciaron cuando la cuenta total de leucocitos se encontraba igual o mayor a 15 000 c/dl, el volumen sanguíneo movilizado fue de 4.4 L por paciente. Posterior a completar el total de número de recolección, se observó una disminución discreta de la cuenta plaquetaria pero esto no produjo complicaciones hemorrágicas. El número de células mononucleares cosechadas fue medida en cada bloque de cada paciente reportándose una media de  $.60 \times 10^8$  mnc/Kg. con rango de  $.53 \times 10^8$  mnc/dl a  $.7 \times 10^8$  mnc/Kg.

### *Injerto:*

De los seis enfermos trasplantados, 5 cumplieron con criterios de éxito de aceptación de trasplante de células tallo, y un enfermo murió sin recuperar líneas celulares (por sepsis grave -LAM M4-). El seguimiento en los 5 pacientes que se recuperaron en la cuenta de neutrófilos por arriba de 500 c/dL se presentó en un

período de 9 a 16 días. (Tabla 2) La cuenta plaquetaria se recuperó en forma completa sólo en tres enfermos, ya que los otros dos murieron antes de recuperar plaquetas (uno murió por recaída de la enfermedad -LNH- y el otro por sepsis grave y SIRPA -LNH-) El tiempo de recuperación plaquetaria en los enfermos que lo presentaron fue de 21 hasta 127 días. Durante el tiempo de pancitopenia en todos los enfermos se utilizó filgrastim 10ug/kg cada 24 hrs hasta la recuperación de neutrófilos por arriba de 500 c/dL.

#### *Requerimiento de productos sanguíneos:*

La necesidad de transfusión de paquetes globulares para mantener una hemoglobina alrededor de 9 gr/dL, fue de 3 hasta 15 paquetes globulares administrados. Las aferesis plaquetarias utilizadas para mantener la cuenta plaquetaria por arriba de 20 000 u/d fue de 4 hasta 45.

#### *Toxicidad*

No se documento toxicidad por la quimioterapia a nivel hepático, ya que ningún paciente presento ictericia o alteración en las pruebas de funcionamiento hepático, tampoco se presento cistitis hemorrágica. o datos de toxicidad cardiopulmonar o neurológica.

#### *Eventos infecciosos*

Durante el tiempo de pancitopenia en todos los enfermos se presentaron eventos de fiebre asociados a neutropenia grave; reportándose de la siguiente manera. En el caso No. 1 se presentó solo un evento de fiebre asociado a neutropenia grave, hemocultivándose *E. coli* sensible a los antimicrobianos

ESTA TESIS NO DEBE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA

administrado (ceftazidima + amikacina), resolviéndose sin complicaciones. En el caso No. 2 se presentó un evento de fiebre y neutropenia, hemocultivándose en dos ocasiones *Staphylococcus epidermidis* que respondió al manejo con ceftazidima, y amikacina sin complicaciones. En el caso no. 3 Ingreso con faringoamigdalitis sin fiebre, con exudado faringeo positivo para *H. Influenzae* que respondió al manejo con roxitromicina 300 mgs cada 12 hrs por 5 días, durante el periodo de neutropenia se presentaron dos eventos de fiebre, en ninguno de los dos se aislaron microorganismos, pero respondió al manejo antimicrobiano de teicoplanina y metronidazol ( Dolor abdominal y diarrea). En el caso no. 4 presentó sólo un evento de fiebre asociado con neutropenia grave, que se complicó con sepsis, se administró cefpiroma, amikacina, metronidazol y fluconazol con pobre respuesta. Se documentó un absceso retrofaringeo y finalmente murió por sepsis grave. En el caso 5 se presentaron dos eventos de neutropenia y fiebre, con crecimiento bacteriano de *Pseudomona aeruginosa* se manejo con Imipenem/cilastatina, amikacina, y fluconazol, la fiebre persistió a pesar de la recuperación de la cuenta de neutrófilos pero se documentó nuevamente infiltración del Linfoma no Hodgkin en una biopsia de piel, por lo que la fiebre fue atribuida a actividad tumoral. En el caso número 6 se presentó un evento de neutropenia y fiebre, con crecimiento bacteriano de *Staphylococcus epidermidis*, y en cuanto inicio la recuperación de neutrófilos presento síndrome de respuesta inflamatoria sistémica y SIRPA por lo que murió.

## SEGUIMIENTO DE LOS PACIENTES TRASPLANTADOS A 2 AÑOS

	1°	2°	3°	4°	5°	6°
Recuperación de neutrófilos	9 días	13 días	no	16 días	14 días	16 días
Recuperación de plaquetas	21 días	98 días	No	127 días	---	---
Sobrevida	Actualmente sana, a 2 años 6 meses del trasplante	1 año 2 meses	29 días	2 años	45 días	32 días
Libre de enfermedad	Sí	No	No	No	No	No

Tabla 3.

## Conclusiones:

El trasplante de células tallo constituye hasta ahora la mejor opción para pacientes con enfermedades hematológicas malignas. El avance en las investigaciones para preparar a los enfermos, movilizar células tallo a la sangre periférica con quimioterapia, el uso de factor estimulante de colonias de granulocitos, la quimioterapia mieloablativa de acondicionamiento, así como la utilización de maquinas de aferesis cada vez mejores son las piedras angulares en el éxito del trasplante de células tallo. Especialmente para pacientes jóvenes que tienen un pobre pronóstico con relación a su enfermedad de base.<sup>(1-4-5-7-9)</sup> En este trabajo, reportamos la evolución inicial de seis pacientes, de los cuales tres correspondieron a Linfoma no Hodgkin, uno a Mieloma múltiple, otro a Leucemia mieloide aguda M4, y otra con Leucemia bilineal (línea mieloide y linfoide) -tabla 1-. Todos con un pronostico pobre, ya que los enfermos con LNH correspondían a una estirpe de alto grado de malignidad, con infiltración en la médula ósea, por lo que los hacia pobremente quimiosensibles. La enferma con Leucemia míeloide aguda presentaba 50% de blastos en médula ósea en su segunda recaída, la paciente con Leucemia bilineal, *per se* con pobre pronóstico por tener blastos hasta del 50% en médula ósea de las dos líneas celulares lo que complicaba la administración de quimioterapia ortodoxa por lo que el trasplante era la última opción, así como el paciente con mieloma múltiple con gran actividad de las células plasmáticas.

El régimen de movilización de células tallo a sangre periférica demostró utilidad en nuestros enfermos, ya que se logro incrementar la cuenta de leucocitos totales en la mayoría de ellos, llegando incluso en la enferma de LNH -caso número 1- hasta 34 500 leucocitos totales, a excepción del caso número 6, también de LNH en él que a pesar de la utilización de quimioterapia de movilización y la

administración de FEC-G cada 12 hrs hasta por 19 días, el incremento fue mínimo (12 500 leucocitos totales) y no se logro llevarlo a niveles deseados como el resto de los enfermos.

La recuperación completa de neutrófilos se documentó en 5 de los 6 pacientes trasplantados, y de la cuenta plaquetaria solo en 3 de los 6 enfermos (esta recuperación es más lenta), ya que como se comentó los otros 3 murieron por diferentes causas antes de mostrar recuperación del resto de las líneas celulares. En comparación con la literatura mundial, el tiempo de pancitopenia mostrada en nuestros enfermos trasplantados fue similar al de otros trabajos, así como el requerimiento de paquetes globulares, aferesis plaquetaria y esquemas antimicrobianos. (1-4-5-6-11-13-14) En la actualidad solo una enferma se encuentra libre de enfermedad hematologica y con recuperación completa de sus líneas celulares y ha regresado a su vida cotidiana. Tabla 3.

Por lo que podemos concluir que el éxito del trasplante de células tallo en nuestros pacientes esta en relación directa con una buena cosecha de células tallo CD34+, ya que observamos que la enferma que respondió en forma favorable con el esquema de movilización con ciclofosfamida más filgrastim incrementando la cuenta leucocitaria por arriba de 34 000 c/L, con un bloque de células tallo recolectadas cuantificadas en  $.7 \times 10^8$  mnc/dl, con recuperación de cuenta de neutrófilos posterior a la administración del esquema de acondicionamiento en nueve días y de plaquetas en 21 días, y a pesar de presentar un evento de neutropenia y fiebre, este se resolvió en forma satisfactoria y no hubo ninguna otra complicación. Por otro lado el caso número 6 tuvo una mínima respuesta al esquema de movilización de células tallo, incrementando leucocitos totales hasta 12 000 c/L, siendo la cosecha en las sesiones muy pobre, ya que el bloque de

células CD34+ cuantificadas mostró solo  $.56 \times 10^8$  mnc/dl, y la recuperación de la cuenta de neutrófilos se presentó hasta el día número 16, cuando las complicaciones infecciosas por neutropenia estaban presentes y eran muy graves.

Otro punto a considerar es la carga tumoral, ya que en el paciente del caso número 5, la movilización de células tallo, la recolección de las mismas así como su cuantificación tuvieron cifras dentro de rango estipulados, pero a pesar de haber recibido un esquema de quimioterapia citoreductora con VAPEC-B, al final presentó recaída, manifestada por fiebre persistente, diaforesis y nuevamente adenomegalias, corroborada por una biopsia de piel que demostró infiltración de Linfoma, y que finalmente lo llevo a la muerte, siendo entonces un factor determinante en el éxito o fracaso del trasplante la actividad tumoral y el mejor pronóstico será en aquellos pacientes en los que se logre la remisión completa antes de llevarlos a trasplante de células tallo.

Los procesos infecciosos documentados, y la recuperación de los microorganismos que tuvieron crecimiento en los diferentes niveles (hemocultivo, cultivo de catéter, cultivo de orina, etc.), están en relación directa con el tiempo de pancitopenia que el enfermo presenta, por lo que una pronta recuperación será el mejor esquema para resolver este tipo de complicaciones con base a una buena recolección de células tallo, criopreservarlas en forma adecuada, probablemente en nitrógeno líquido a menos  $86\text{ C}^\circ$  para detener por completo el metabolismo celular y que éstas no envejezcan y al momento de reinfundirlas.

Las complicaciones infecciosas fatales se presentaron en tres de los 5 pacientes que tuvieron éxito en la recuperación postrasplante. Por lo que es indispensable cuidar el entorno de los enfermos trasplantados en forma meticulosa ya que requieren de aislamiento protector en forma estricta aún antes de la terapia

de movilización y reducir al máximo los riesgos de infecciones, incluyendo la inmunización contra el Citomegalovirus.

El trasplante de células tallo es sin duda, la mejor opción para los pacientes con enfermedades hematológicas malignas, la experiencia generada en nuestra institución nos permite ahora seleccionar a enfermos en quienes se detecte en forma inicial su padecimiento, que entraron a remisión y que no tienen recaídas. Dado que *de acuerdo a la literatura mundial son los que tiene mejor pronóstico para este tipo de procedimientos.* <sup>(5)</sup>

## **Bibliografía:**

- 1.-Ricardo Sosa-Sánchez, Hans Joachim Deeg, Pedro Sobrevilla-Calvo et al. Trasplante alogeneico en leucemias agudas. Trasplante de médula ósea. INNSZ. 1997.
- 2.- Emmanuel C. Besa, Patricia, Catalano, Jeffrey A. Kant, Leigh C. Jefferies. Hematology. The National Medical Series for Independent Study. 1992
- 3.- Wintrob's Clinical Hematology. 10<sup>a</sup>. Edition pp 774-875.
- 4.-L.B. To, D.N. Haylock, P.J. Simmons and C.A. Juttner. The Biology and Clinical Uses of Blood Stem Cells. Blood, Vol 89, No. 7 (April 98) pp: 2233-2258.
- 5.- Susan F. Leitman Elizabeth J. Read, Hematopoietic Progenitor Cells. Seminars in Hematology, Vol 33, No. 4 (Oct 96): pp 341-358.
- 6.-R. Pettengell, G. Morgenstern, P.J. Woll, J Chang et al, Peripheral Blood Progenitor Cell Transplantation in Lymphoma and Leukemia Using a Single Apheresis. Blood Vol 82, No. 12 ( Dec 15) 1994; pp 3770-3777.
- 7.- Diane S. Krause, Mary Jo Fackler, et al. CD34: Structure, Biology and Clinical Utility. Blood Vol 87, No. 1 ( Jan 97) pp 1-13.
- 8.- Lori Ishizawa, Julie Burgess, Alan Hardwick. Selection of Human CD34+ Cells Using Indirect Immunomagnetic Procedures and a Magnetic Cell Separation System. The Mulhouse Manual 1994: 171-182
- 9.- C.S. Rosenfeld, H, Cullis, T. Tarosky. Peripheral blood stem cell collection using the small volume collection chamber in the Fenwal CS-300 Plus blood cell separator. Bone Marrow Transplantation 1994. 13: 131-134.
- 10.- Dra. Ma. Luisa Lamana Luzuriaga, Biol Teresa Merino Crioconservación de células tallo. Medicina Transfusional. 1995. pp. 611-625

11.-Nelson J. Chao, R. Schriber, Kevin Grimes, et al. Granulocyte Colony-Stimulating Factor "Mobilized" Peripheral Blood Progenitor Cells Accelerate Granulocyte and Platelet Recovery After High-Dose Chemotherapy. *Blood*, Vol 81, No. 8 (April 97) pp: 2031-2035.

12.- Gary Shiller, Robert Vescio, Cesar Freytes, et al. Transplantation of CD34+ Peripheral Blood Progenitor Cells After High-Dose Chemotherapy for Patients With Advanced Multiple Myeloma. *Blood*, Vol 86, No 1 (July 96) pp: 390-397. :

13.-Jean-Luc Harousseau, Michel Attal, Marine Divine, et al. Autologous Stem Transplantation After First Remission Induction Treatment in Multiple Myeloma: A report of the French Registry on Autologous Transplantation in Multiple Myeloma. *Blood* Vol 85, No. 11 ( June 97) pp: 3077-3085.

14.- Auayporn Nademane, Arturo Molia, Margaret R. O'donnell, et al. Results of High-Dose Therapy and Autologous Bone Marrow/Stem Cell Transplantation During Remission in Poor-Risk Intermediate-and High-Grade Lymphoma: International Index High and High-Intermediate Risk Group. *Blood*.90,No. 10 (Nov 15) 1997 pp 3844-3852.

15.-M. López, M. Lemoine, H. Firat et al. Bone Marrow Versus Peripheral Blood Progenitor Cells CD34 Selection in Patient With Non-Hodgkin's Lymphomas: Different Levels of Tumor Cell Reduction Implications for Autografting. *Blood*, Vol 90, No. 7, (Oct 9) 1997: pp. 2830-2838.