



1 11218
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO 14

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO.
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CENTRO MÉDICO LA RAZA.
SERVICIO DE HEMATOLOGÍA.
UNIDAD DE TRASPLANTE DE MÉDULA ÓSEA.

"ESTUDIO PAREADO COMPARATIVO DE TRASPLANTE
ALOGÉNICO NO MIELOABLATIVO DE CÉLULAS
HEMATOPOYÉTICAS DE SANGRE PERIFÉRICA CONTRA
TRASPLANTE ALOGÉNICO MIELOABLATIVO DE CÉLULAS
HEMATOPOYÉTICAS DE SANGRE PERIFÉRICA".

TESIS DE POSGRADO

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE:

ESPECIALISTA EN HEMATOLOGÍA

P R E S E N T A :

DR. ANTONIO VINIEGRA FAJARDO

ASESOR: DR. JORGE VELA OJEDA
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE HEMATOLOGÍA

EJEMPLAR UNICO

MÉXICO, D. F.

TESIS CON
RUBRO INDEPENDIENTE

2003



IMSS



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

HOJA DE FIRMAS



[Handwritten signature]

Dr. Jesús Arenas Osuna

Jefe de Educación e Investigación Médica

[Handwritten signature]

Dr. Jorge Vela Ojeda

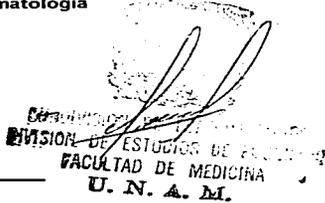
Jefe del Departamento Clínico de Hematología

CM LA RAZA
SERV. HEMATOLOGIA

[Handwritten signature]

Dr. Antonio Viniégua Fajardo

Residente de 4º año de Hematología



Número definitivo de protocolo: 2002-690-0072.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

AGRADECIMIENTO

A Avelina: por todo tu apoyo y comprensión, porque si las musas reales existen... tú eres una de ellas. Te amo.

A nuestro hijo: porque su recién existencia, es el principal motivo para tratar de ser mejor cada día. Gracias por existir.

Al Dr. Jorge Vela Ojeda: por su apoyo, paciencia y su gran interés en este trabajo, así como en la investigación y la docencia.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

ÍNDICE

Portada.....	1
Hoja de firmas.....	2
Agradecimientos.....	3
Índice.....	4
Resumen.....	5
Introducción.....	6
Objetivos.....	15
Material y Métodos.....	16
Resultados.....	19
Discusión.....	24
Conclusiones.....	28
Bibliografía.....	29

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

RESUMEN

TÍTULO: ESTUDIO PAREADO COMPARATIVO DE TRASPLANTE ALOGÉNICO NO MIELOABLATIVO DE CÉLULAS HEMATOPOYÉTICAS DE SANGRE PERIFÉRICA CONTRA TRASPLANTE ALOGÉNICO MIELOABLATIVO DE CÉLULAS HEMATOPOYÉTICAS DE SANGRE PERIFÉRICA

OBJETIVO: Evaluar la eficacia y la toxicidad del TMO alogénico no mieloablativo en diversas enfermedades hematológicas, así como evaluar la frecuencia de EICH aguda y crónica, SVLE y SVG en esta población.

MATERIAL Y MÉTODOS: Se realizó trasplante alogénico de células hematopoyéticas en 43 pacientes en RC o RP, previo acondicionamiento con Flu-Cy o Fly-Bu y profilaxis contra EICH con CSP-A y MTX. Se determinó el injerto de neutrófilos, eritrocitos, plaquetas así como el quimerismo en células linfoides, además de SVLE y SVG mediante el método de Kaplan y Meir.

RESULTADOS: 16 pacientes con TANM (grupo 1) y 27 con TACHSP (grupo 2). El grupo 1 presentó EICH aguda \geq grado II en 21% y el grupo 2 en 12% ($p=0.1$). EICH crónica ocurrió en el 36% y 38% respectivamente ($p=0.7$). Se injertó de neutrófilos al día 11 en el grupo 1 y al día 15 en el grupo 2 ($p<0.0001$), de eritrocitos al día 10 en el grupo 1 y al día 19 en el grupo 2 ($p<0.01$), de plaquetas al día 8 en el grupo 1 y al día 15 en el grupo 2 ($p<0.0001$). En 10 de 16 pacientes del grupo 1 se infundieron linfocitos del donador original y en 4 de 6 pacientes analizables se logró $> 90\%$ de quimerismo en promedio al día +60 de postrasplante. Existió una mayor SVLE a 8 meses en el grupo 2 ($p=0.05$) y la SVG fue de 8 contra 21 meses ($p=0.09$) para los grupos 1 y 2.

CONCLUSIONES: Confirmamos que el TANM se asocia a un injerto más rápido en las tres series hematopoyéticas comparado con el TACHSP, sin diferencias en cuanto a infecciones, EVOH, cistitis hemorrágica ni EICH.

PALABRAS CLAVE: trasplante no mieloablativo, acondicionamiento, EICH.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

INTRODUCCIÓN.

Los regímenes de acondicionamiento usados en el trasplante alogénico de células hematopoyéticas (TACH) generalmente consisten en quimio-radioterapia administrados a altas dosis con el objeto de producir ablación en la médula ósea.

Estos esquemas de acondicionamiento son esenciales en trasplante para producir:

- a). - depleción de células hematopoyéticas en la médula del receptor,
- b). - crear espacio adecuado en la médula ósea del receptor,
- c). - causar inmunosupresión para evitar el rechazo de las células infundidas,
- d). - eliminar o disminuir al máximo las células neoplásicas del receptor en los casos de neoplasias malignas (1).

Uno de los principales obstáculos en trasplante es la recaída de la enfermedad. Se ha intentado aumentar la supervivencia libre de enfermedad aumentando la intensidad de los regímenes de acondicionamiento, sin embargo, esto solo ha ocasionado un aumento paralelo en la mortalidad temprana relacionada al trasplante, sin algún efecto de mejoría en la supervivencia global.

En trasplante alogénico, se conoce ya que las células T del donador pueden ejercer un efecto anti-neoplásico muy importante, como sucede en algunas enfermedades con leucemia mieloide crónica (LMC). Este efecto conocido como injerto contra leucemia o injerto contra tumor ha sido conocido por algunas evidencias:

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

- a). - el efecto inductor de remisión de la enfermedad injerto contra huésped (EICH) (2),
- b). - en ocasiones, en pacientes que recaen posterior a trasplante, la suspensión de la inmunosupresión puede producir la remisión (3),
- c). - aumento en la frecuencia de recaídas posterior a la depleción de células T en las células por trasplantar (4),
- d). - el trasplante singénico se asocia con un riesgo más alto de recaída que el trasplante alogénico,
- e). - la infusión de linfocitos del donador original, posterior a recaída en trasplante alogénico, puede producir remisión, incluso molecular, de algunas enfermedades onco-hematológicas (5).

TRASPLANTE NO MIELOABLATIVO.

El régimen utilizado no erradica la hematopoyesis del receptor, por lo que se observa una rápida recuperación hematopoyética (menor a 28 días) sin necesidad de un trasplante. Posterior a que ocurre el injerto, se presenta un estado de quimerismo mixto (presencia estable de células linfo-hematopoyéticas del donador y del receptor en la sangre periférica y/o en médula ósea en el día + 35 post-trasplante), si el injerto es rechazado, ocurre una recuperación autóloga rápida.

Este tipo de acondicionamientos no eliminan por completo las células tumorales del receptor, sin embargo, propician un efecto injerto contra células hematopoyéticas en el cual las células del donador erradican la hematopoyesis residual del receptor. Cuando el receptor alcanza un quimerismo completo de

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

células T, es cuando se observa el efecto de injerto contra tumor (6). El quimerismo mixto puede perdurar y permanecer estable durante años y en el caso de enfermedades hematológicas benignas, puede ser suficiente para curar al enfermo (7). Así mismo, el quimerismo mixto produce un estado de tolerancia inmunológica bi-direccional (donador/receptor).

La inmunodeficiencia asociada con quimerismo mixto es menos profunda que la del trasplante convencional, por lo que las técnicas de aislamiento y descontaminación (flujo laminar, filtración de aire por presión positiva etc.) no son necesarias y este tipo de trasplantes se pueden realizar en algunos casos, fuera del hospital (8).

Si el quimerismo mixto no se transforma en quimerismo completo (100% de células del donador), este se puede inducir mediante suspensión del tratamiento inmunosupresor o por medio de la programación mensual de infusión de linfocitos del donador original (no más de 2-3 infusiones).

El quimerismo se evalúa mediante algunas técnicas de laboratorio como: estudio citogenética estándar (en caso de que donador y receptor sean de diferente sexo), análisis de células residuales con cromosoma Filadelfia (en pacientes con LMC), por medio de reacción en cadena de polimerasa (PCR) amplificando el número variable de secuencias repetidas en tandem (VNTR), o bien por la técnica de identificación de las regiones minisatélite.

La experiencia hoy en día confirma que no es necesario crear un espacio en la médula ósea del receptor utilizando altas dosis de quicio-radioterapia, los regímenes de acondicionamiento no ablativos pueden asegurar el injerto de células hematopoyéticas a través de barreras como el sistema HLA e inmunológico, con la ventaja de ser un procedimiento menos tóxico (9).

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

El injerto de neutrófilos ($> 0.5 \times 10^9/l$) se observa en promedio al día 11-15 post-trasplante y el injerto plaquetario ($> 20 \times 10^9/l$) a los 8-13 días, lo cual traduce menores requerimientos transfusionales.

REGIMENES DE ACONDICIONAMIENTO NO MIELOABLATIVOS.

La fludarabina es un análogo de las purinas que ha sido ampliamente usado en este tipo de trasplantes. Es altamente inmunosupresor y produce linfopenia profunda, lo cual facilita el injerto de las células hematopoyéticas (10). Además tiene otras ventajas como tener actividad antitumoral en algunas patologías onco-hematológicas y baja toxicidad no hematológica.

Los principales esquemas usados en trasplante de médula ósea no mieloablativo se resumen en la tabla 1.

En diversas partes del mundo, existen diferentes abordajes de los trasplantes no mieloablativos:

Experiencia en Bethesda. - Utilizando un esquema del tipo de Childs (ver tabla 1) pero sin GAT, se trataron 50 pacientes (25 con neoplasias onco-hematológicas y 25 con tumores sólidos). La edad promedio fue de 51 años (rango 23-68). Se utilizó como profilaxis de EICH ciclosporina, la cual fue retirada al día +30. Se aplicó infusión de linfocitos del donador (DLI) a dosis escaladas a los pacientes con quimerismo mixto o por progresión de la enfermedad. EICH aguda grado I-II ocurrió en 14 pacientes y grado III-IV en 7 pacientes. EICH crónica se observó en 5 de 26 pacientes evaluables al día 100. La mortalidad relacionada al trasplante a los 100 y 200 días fue de 7.6% y

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

11.8% respectivamente. La sobrevida fue de 70% con una mediana de seguimiento de 126 días (15). Los resultados en tumores sólidos sobre todo en carcinoma de células renales fueron sobresalientes (16).

Experiencia en Boston.- Utilizando ciclofosfamida (150-200 mg/kg), irradiación tímica (7 Gy) y ATG se trataron 21 pacientes con diversas enfermedades onco-hematológicas con edad promedio de 44 años (rango 22-62). De 20 pacientes evaluables, 8 lograron respuesta completa y 6 respuesta parcial (17).

Experiencia de Génova.- Este grupo de investigadores encabezado por Carella, ha acumulado una vasta experiencia en el tratamiento de linfoma y enfermedad de Hodgkin resistentes a tratamiento (18,19) utilizando primero trasplante autólogo para tratar de reducir la carga tumoral e inducir un estado de inmunosupresión, y posteriormente trasplante alogénico no mielo-ablativo. Once de 15 pacientes tuvieron remisión completa, 9 pacientes en remisión parcial con trasplante autólogo, lograron respuesta completa posterior al TACH no mieloablativo. Siete pacientes desarrollaron EICH aguda > grado II y dos EICH crónica. Diez pacientes viven y de ellos 5 se encuentran en remisión completa.

Experiencia en Jerusalén.- Utilizando busulfán 8 mg/kg, fludarabina 180 mg/m² y GAT 40 mg/kg en 70 pacientes con enfermedades onco-hematológicas, con edad promedio de 38 años (rango 3-63), todos los pacientes injertaron y la mortalidad al día 100 fue de 4%. La sobrevida a 3 años fue de 68% y sobrevida

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

libre de enfermedad del 48% (20). En su experiencia Slavin y cols. reportaron alta incidencia de EICH y de enfermedad veno-oclusiva del hígado.

Experiencia en Houston.- Usando distintos regímenes de acondicionamiento principalmente fludarabina más melfalán, se han manejado 86 pacientes con una mediana de edad de 52 años (rango 22-70) y diversas enfermedades onco-hematológicas en estadio avanzado (21). El riesgo de EICH agudo grado II-IV fue de 49% (29% grado III-IV). La sobrevida a 2 años fue de 28.5% y la sobrevida libre de enfermedad de 23.3%.

Experiencia en Seattle.- La experiencia reportada es de 156 pacientes, de los cuales, los primeros 73 fueron tratados con TBI 200 cGy, observándose un 18% de pérdida de injerto. Adicionando fludarabina, la frecuencia de rechazo se ha disminuido notablemente. La mayoría de los trasplantes se hicieron fuera del hospital y casi ningún paciente necesitó transfusión de plaquetas. EICH aguda grado II-IV ocurrió en 57% de los pacientes (grado III-IV en el 20%). EICH crónica se observó en el 65% de los casos. Con un seguimiento promedio de 220 días, la sobrevida global fue del 62% y la sobrevida libre de progresión del 50% (22). En este estudio llama la atención que en la mayoría de los pacientes se observó quimerismo mixto inestable, progresando a quimerismo completo en la mayoría de los pacientes tratados con fludarabina, suprimiéndose la necesidad de DLI. Además se observó que la respuesta antitumoral puede presentarse después de varios meses o incluso después de un año del trasplante.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Experiencia del grupo Francés.- Se trasplantaron 92 pacientes con distintas enfermedades onco-hematológicas, 46 pacientes habían sido trasplantados previamente. La frecuencia de EICH aguda fue de 50%, en 52 pacientes se logró respuesta completa y en 12 respuesta parcial. Con un seguimiento de 18 meses en promedio, la sobrevida global fue de 32% y la mortalidad relacionada al trasplante fue de 38%. Sesenta y dos de los 92 pacientes nunca recibieron DLI., únicamente en el 10% de los pacientes no se observó quimerismo. El análisis multivariado en este estudio demostró tres variables que tienen influencia sobre la sobrevida global: el diagnóstico pre-trasplante (sobrevida mayor en pacientes con linfomas, LMC en fase crónica, mieloma y tumores sólidos), el estado de la enfermedad al tiempo del trasplante (mayor sobrevida si el paciente se somete al trasplante estando en remisión completa o parcial) y la duración del tratamiento profiláctico para EICH (mayor de 53 días) (23).

Experiencia del grupo Inglés.- Pawson y cols (24) han reportado sus resultados utilizando TACH no mieloablativo posterior a recaída después de un primer TACH mieloablativo. Trataron 14 pacientes (7 con LMA, 5 con LLA y 2 con SMD) utilizando como régimen de acondicionamiento el esquema FLAG mas Idarrubicina. La sobrevida global observada fue de 60% y la sobrevida libre de enfermedad de 26% a 58 meses.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

TRASPLANTE ALOGÉNICO NO MIELOABLATIVO CON DONADORES NO RELACIONADOS.

En el grupo de Seattle utilizando el mismo esquema de acondicionamiento pero prolongando el tratamiento profiláctico de EICH con micofenolato de mofetil y Ciclosporina-A hasta 96 y 180 días respectivamente, se trataron 36 pacientes con edad promedio de 48 años (rango 6-65). La incidencia de rechazo de injerto fue de 11%, de EICH aguda 56% (grado II en la mayoría). Con un seguimiento promedio de 167 días 27 (75%) pacientes están vivos y 20 (50%) en remisión completa (25).

TRASPLANTE ALOGÉNICO NO MIELOABLATIVO EN ENFERMEDADES NO MALIGNAS.

En este caso, lo importante es lograr el quimerismo mixto estable para crear un estado de tolerancia mutua entre las dos poblaciones celulares, sin la necesidad de DLI o de tratamiento inmunosupresor por largo tiempo. Las enfermedades que se pudieran tratar de esta forma son: talasemias, anemia drepanocítica, síndromes de inmunodeficiencia primaria, errores innatos del metabolismo, algunas enfermedades auto-inmunes, anemia aplásica y la enfermedad granulomatosa crónica.

TESIS CON
FOLIO DE ORIGEN

Tabla 1.- Principales esquemas de acondicionamiento en trasplante no mieloablativo.

Autor	Esquema	Uso más común
Giralt (11)	Fludarabina 30 mg/m ² /d x 4 días Idarubicina 12 mg/m ² /d x 3 días ARA-C 2 gr/m ² /d x 4 días ó Melfalán 140 mg/m ² /d	LMA. SMD
Slavin (12)	Fludarabina 30 mg/m ² /d -10 -5 Busulfán 4 mg/kg/d -6 -5 GAT 10 mg/kg/d -4 -1	Leucemias agudas, LMC.
Childs (6)	Ciclofosfamida 60 mg/kg/d -7 -6 Fludarabina 25 mg/m ² /d -5 -1 GAT 40 mg/kg/d -5 -2	LLA, LMA, LMC, SMD, tumores sólidos.
Storb (13)	Fludarabina 30 mg/m ² /d -4 -2 TBI 200 cGy (7 cGy/min)	Mieloma, SMD, LLC, LMC, LMA, LNH, EH.
Khoury (14)	Fludarabina 30 mg/m ² /d -4 -2 Ciclofosfamida 300 mg/m ² /d -4 -2	LLC LNH bajo grado

GAT= globulina anti-timocito, TBI= irradiación corporal total, LMA= leucemia mieloblástica aguda, SMD= síndromes mielodisplásicos, LMC= leucemia mieloides crónica, LLA= leucemia linfoblástica aguda, LLC= leucemia linfocítica crónica, LNH= linfoma no Hodgkin, EH= enfermedad de Hodgkin.

TESIS CON
FALSA DE ORIGEN

2.- OBJETIVOS.

- 2.1. Evaluar la eficacia y la toxicidad del trasplante de medula ósea alogénico no mieloablativo en diversas enfermedades hematológicas.
- 2.2. Evaluar la frecuencia de enfermedad injerto contra huésped aguda y crónica en esta población.
- 2.3. Evaluar supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global.
- 2.4. Comparar la eficacia y la toxicidad del trasplante de médula ósea no mieloablativo con la del trasplante ablativo.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

3.- MATERIAL Y MÉTODOS.

3.1. Criterios de inclusión:

- 3.1.1. Edad mayor a 16 años y menor de 60.**
- 3.1.2. Pacientes con diagnóstico de leucemia mieloide crónica, leucemias linfoblástica y mieloblástica agudas, mieloma múltiple.**
- 3.1.3. Candidatos a trasplante alogénico de células hematopoyéticas.**
- 3.1.4. Remisión completa o parcial de su enfermedad.**
- 3.1.5. Expectativa de vida mayor a 3 meses.**
- 3.1.6. Función cardíaca, hepática y renal normales.**
- 3.1.7. Consentimiento informado y firmado por el paciente.**

3.2. Criterios de no inclusión:

- 3.2.1. Pacientes embarazadas.**
- 3.2.2. Pacientes en periodo de lactancia.**
- 3.2.3. Pacientes con HIV positivo.**

3.3. Criterios de exclusión:

- 3.3.1. Deseo del paciente de abandonar el estudio.**
- 3.3.2. Evento adverso grave.**

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

3.4. Esquemas de tratamiento.

Una vez aceptados los pacientes para trasplante, recibieron alguno de los siguientes esquemas de acondicionamiento:

A.- Flu-Cy: fludarabina 30 mg/m² los días -6, -5, -4, -3, -2.

Ciclofosfamida 1500 mg/m² los días -4, -3, -2.

B.- Fly-Bu: Fludarabina 30 mg/m² los días -6, -5, -4, -3, -2.

Busulfán 4 mg/kg vía oral los días -6 y -5.

El trasplante alogénico de células hematopoyéticas se realizó en el día 0.

Profilaxis EICH: CSP-A + MTX. Ciclosporina: 3 mg/kg IV infusión de 24 hrs. del día -1 al día del egreso hospitalario del paciente, luego se cambio a vía oral ciclosporina neoral 5 mg/kg cada 12 h hasta el día +90 en que se suspendió. Metotrexate: 15 mg/m² IV el día +1, 10 mg/m² IV los días 3, 6 y 11.

Se utilizó profilaxis antibacteriana con ciprofloxacina 500 mg VO cada 12 h desde el inicio de la neutropenia y hasta el día de injerto de leucocitos. Se utilizó profilaxis contra citomegalovirus con dosis altas de aciclovir: 500 mg/m² IV cada 8 h del día -6 hasta el egreso del paciente. La profilaxis antifúngica fue con fluconazol 200 mg VO cada 12 h, iniciando cuando existió neutropenia y hasta el día de injerto de leucocitos.

Se determinó el quimerismo en células linfoides por medio de la técnica de microsátélites y/o estudio citogenético cuando existió diferencia de género entre donador y receptor. El quimerismo se midió al día +40, +60 y +90 de postrasplante.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

En caso de quimerismo incompleto o ausencia de quimerismo, se realizaron infusiones de linfocitos del donador original mensualmente hasta lograr el quimerismo total.

La evaluación clínica y de laboratorio se realizó diariamente mientras el paciente se encontraba internado en el hospital, posteriormente en forma quincenal hasta el día +90, posteriormente en forma mensual hasta un año de postrasplante y luego cada 2-3 meses por tiempo indefinido.

Se definió al injerto de neutrófilos cuando se logro obtener una cuenta de neutrófilos $> 500/\text{mm}^3$ por 3 días consecutivos.

Se definió como injerto de plaquetas cuando el paciente presentó una cuenta plaquetaria $> 20\ 000/\text{mm}^3$ en 3 determinaciones seguidas, sin haberse transfundido concentrados plaquetarios en los últimos 7 días.

Se definió como injerto de eritrocitos cuando el paciente presentó una cifra corregida de reticulocitos $> 1\%$, sin haberse transfundido concentrados eritrocitarios en los últimos 7 días.

3.5. Análisis estadístico.

Las variables cualitativas nominales u ordinales, se reportaron como frecuencias absolutas. En las variables cuantitativas continuas, se reportó media, desviación estándar, mediana y rangos.

La sobrevivida libre de enfermedad y la sobrevivida global, se analizó por medio de las curvas de sobrevivida de Kaplan y Meier. La comparación entre 2 ó más curvas se realizará por medio de la prueba de log rank.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

4.- RESULTADOS.

Del 5 de Septiembre del 2000 al 21 de Junio del 2001, se realizaron en la Unidad de Trasplante de Médula Ósea del Hospital de Especialidades del C.M.N. La Raza, del I.M.S.S., 16 TANM (grupo 1) y 27 TACHSP (grupo 2).

La edad promedio fue de 37 años para el grupo 1 (rango 27-47) y 27 años (rango 17-40) para el grupo 2 ($p=0.0001$). El 78% y 56% de los pacientes en ambos grupos fueron hombres ($p=0.1$).

Las patologías hematológicas tratadas fueron en el grupo 1: LGC: 7, LMA: 3, HMO: 3, MM: 2, SMD: 1 y en grupo 2: LGC: 12, LMA: 7, LLA: 3, HMO: 5. El 46% y 83% de los pacientes se encontraban en remisión completa o fase crónica al momento del trasplante ($p < 0.04$).

El 21% y 56% de los pacientes de cada grupo, recibieron FEC-G post-trasplante ($p=0.05$).

En el grupo 1 se presentó EICH aguda \geq grado II en el 21% de los pacientes y en 12% de los pacientes del grupo 2 ($p=0.1$). EICH crónica ocurrió en el 36% y 38% de los pacientes respectivamente ($p=0.7$).

La frecuencia de mucositis grado III-IV fue de 7% para los pacientes del grupo 1 y 33% en el grupo 2.

No hubo diferencias entre los dos grupos en frecuencia de infecciones, enfermedad veno-oclusiva del hígado, y cistitis hemorrágica.

El injerto de neutrófilos se observó en promedio al día 11 en el grupo 1 contra 15 días para el grupo 2 ($p < 0.0001$).

El injerto de eritrocitos ocurrió en promedio al día 10 en el grupo 1 y en 19 días para el grupo 2 ($p < 0.01$).

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

El injerto de plaquetas fue observado en promedio al día 8 en el grupo 1 y a los 15 días post-trasplante en el grupo 2 ($p < 0.0001$).

No hubo diferencias en la cantidad de células mononucleares $\times 10^6/\text{kg}$ infundidas (2.8 vs. 3) ni tampoco en la cantidad de células CD34 $\times 10^6/\text{kg}$ (4.2 vs. 5.1).

Por quimerismo incompleto o falta de respuesta de la enfermedad, en 10 de 16 pacientes del grupo 1 se infundieron linfocitos del donador original.

En 4 de 6 pacientes analizables se logró $> 90\%$ de quimerismo en promedio al día +60 de postrasplante.

Como se observa en las figuras 1 y 2, con una mediana de seguimiento de 8 meses, existe una tendencia a mayor sobrevida libre de enfermedad en el grupo de trasplante mieloablativo que en el no mieloablativo ($p=0.05$) y la sobrevida global fue de 8 contra 21 meses ($p= 0.09$) para los grupos 1 y 2.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Tabla 2. Características de los pacientes.

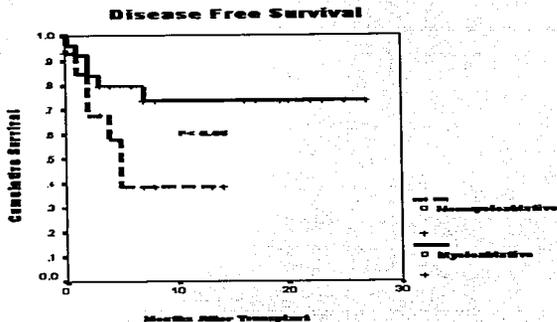
	Grupo 1 (n = 16)	Grupo 2 (n = 27)
Edad promedio (rango)	37 años (27-44)	27 años (17-40)
Sexo	Hombres 12 (78 %)	Hombres 15 (56 %)
	Mujeres 4 (22 %)	Mujeres 12 (44 %)
Diagnóstico	LGC 7	LGC 12
	LMA 3	LMA 7
	HMO 3	LLA 3
	MM 2	HMO 5
	SMD 1	
RC o Fase Crónica (%)	7 (46 %)	22 (83%)

Tabla 3. Resultados del trasplante alogénico

	Grupo 1 (n = 16)	Grupo 2 (n = 27)
EICH agudo ≥ G-II	3 (21 %)	3 (12 %)
EICH crónico	8 (36 %)	10 (38 %)
Mucositis G-III-IV	1 (7 %)	9 (33 %)
Injerto de plaquetas	día 8	día 15
Injerto de eritrocitos	día 10	día 19
Injerto de neutrófilos	día 11	día 15
CMN x 10 ⁸ /Kg	4.2	5.1

TESIS CON
FALLA DE CUMPLIMIENTO

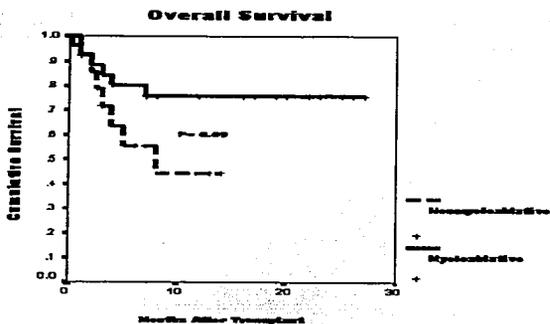
Figura 1. Sobrevida libre de enfermedad en pacientes sometidos a trasplante alogénico no mieloablativo contra trasplante mieloablativo.



se observa una mayor tendencia a SVLE en el grupo de trasplante mieloablativo que en el no mieloablativo ($p=0.05$) a un seguimiento de 8 meses

TESIS CON
 FALLA DE ORIGEN

Figura 2. Sobrevida global en paciente sometidos a trasplante alogénico no mieloablativo contra trasplante mieloablativo



se observa que la SVG es de 8 meses en el trasplante no mieloablativo contra 21 meses en el mieloablativo ($p= 0.09$)

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

5.- DISCUSIÓN.

Dos barreras inmunológicas deben de ser superadas para establecer exitosamente autoinjertos de células tallo hematopoyéticas. Una es la enfermedad huésped contra injerto, mientras que la segunda es la enfermedad injerto contra huésped. Tradicionalmente, los regímenes terapéuticos para prevenir enfermedad huésped contra injerto se administran antes del trasplante con el objetivo de erradicarla, en la medida de lo posible, mientras que los regímenes terapéuticos para prevenir enfermedad injerto contra huésped se enfocan sobre las células inmunes del donador injertadas y se administran después del trasplante, e idealmente solo afectan a aquellas células inmunes del donador que reaccionan con aloantígenos por los cuales el donador y el receptor son incompatibles.

Los nuevos abordajes de alotrasplante están basados en el concepto de que las terapias de acondicionamiento citorreductoras actuales (intensas y tóxicas), pueden ser reemplazadas por inmunosupresión no mieloablativa y que los autoinjertos de células tallo hematopoyéticas crean su propio espacio dentro de la médula ósea a través de reacciones de injerto contra tumor, y que son responsables del control de algunas neoplasias hematológicas.

De hecho, actualmente, diversos grupos en muchas partes del mundo, han mostrado los resultados benéficos que ofrece el trasplante alógeno no mieloablativo. Se ha considerado como un tratamiento basado en la inmunoterapia más que en el efecto citotóxico de la quimioterapia y gran parte de los efectos benéficos parecen estar mediados por el efecto inmune de injerto contra neoplasia.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

La mayoría de los grupos en todo el mundo han reportado algunas ventajas del trasplante no mieloablato en comparación del mieloablato:

- a). - se puede realizar en pacientes mayores de 60 años, recordando que la mediana de edad en pacientes con LMA, LMC, LLC, MM y LNH es de 65-70 años
- b). - se puede intentar aún en pacientes con alguna contraindicación del trasplante convencional,
- c). - se asocia a menor toxicidad sistémica (intestinal, renal, pulmonar, hepática y cardíaca) y a menores requerimientos trasfusionales,
- d). - se asocia a un menor periodo de neutropenia y un menor riesgo de infecciones,
- e). - es más económico.

Se ha observado que existen diferencias mayores dentro de las neoplasias hematológicas en cuanto a su susceptibilidad al efecto injerto contra neoplasia y por lo tanto su sensibilidad al trasplante alogénico no mieloablato, que podemos clasificarlas en:

- a). - sensibles: leucemia mieloide crónica, linfomas de bajo grado, linfoma de células del manto, leucemia linfocítica crónica,
- b). - intermedios: leucemia mieloide aguda, linfomas de grado intermedio, mieloma múltiple, enfermedad de Hodgkin,
- c). - insensibles: leucemia linfocítica aguda, linfomas de alto grado.

La enfermedad injerto contra huésped es una de las mayores causas de morbilidad y mortalidad postrasplante, especialmente en pacientes mayores. El síndrome de EICG agudo resulta, al menos, parcialmente, de la lesión tisular y de la liberación de citoquinas secundaria a la toxicidad de los regímenes

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

preparativos y ambos amplifican la reacción inmune injerto contra huésped (26). Debido a la edad avanzada de los pacientes, su seropositividad a CMV y la incompatibilidad de sexo del donador, se puede esperar una relativamente alta incidencia de EICH agudo, en nuestro estudio se presentó EICH aguda \geq grado II en el 21% de los pacientes con TANM y en 12% de los pacientes sometidos a TACHSP, si bien no hubo significancia estadística. Esta menor incidencia de EICH aguda fue probablemente relacionado al uso de regímenes menos tóxicos que limitan la el daño tisular y la liberación de citoquinas. La presencia de quimerismo mixto de células T puede también inhibir la generación de EICH.

En nuestra experiencia, si bien no se trata de un estudio aleatorizado, lo hemos comparado con un grupo pareado y nuestros resultados son distintos a los reportados en la literatura.

Confirmamos que no existen diferencias entre ambas formas de trasplante en cuanto a frecuencia de infecciones, enfermedad veno-oclusiva del hígado, cistitis hemorrágica ni enfermedad injerto contra huésped crónica.

Por otro lado confirmamos la menor frecuencia de mucositis y el injerto mas rápido en las tres series hematopoyéticas en el grupo 1, aún tomando en cuenta que todos los pacientes del grupo 2 recibieron trasplante mieloablativo de células hematopoyéticas de sangre periférica.

Algunas diferencias entre los dos grupos fueron: los pacientes del grupo 1 con mayor edad que el grupo 2 (37 contra 27 años) y del grupo 1 solo el 46% de los pacientes estaban en remisión completa al momento del trasplante, en comparación con 83% del grupo 2. Estos dos aspectos pudieran explicar los resultados inesperados de este estudio.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Si bien los valores de p no son del todo estadísticamente significativos, se observa en nuestro estudio una tendencia a mejor sobrevida libre de enfermedad y mejor sobrevida global en el grupo 2.

La única forma de resolver la pregunta de ¿que tipo de trasplante es mejor: el no mieloablatoivo contra el mieloablatoivo?, es el realizar un estudio multicéntrico, aleatorizado para evaluar la eficacia y toxicidad de estas dos modalidades de trasplante de células hematopoyéticas.

Además, hace falta mayor seguimiento de los pacientes con trasplante no mieloablatoivo (5-10 años) para poder conocer realmente la utilidad de esta nueva terapia.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

6.- CONCLUSIONES.

1. El uso de trasplante no mieloablativo se asocia a un injerto más rápido en las tres series hematopoyéticas en comparación al trasplante mieloablativo.
2. No existen diferencias en cuanto la frecuencia de infecciones, enfermedad veno-oclusiva del hígado, cistitis hemorrágica ni enfermedad injerto contra huésped crónica entre el trasplante de células tallo hematopoyéticas no mieloablativo y el mieloablativo.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

7.- BIBLIOGRAFÍA.

- 1.- Armitaje JO. Bone marrow transplantation. N Engl J Med 1994; 330:827-838.
- 2.- Odom LF, August CS, Githens JH. Remission of relapsed leukaemia during a graft-versus-host reaction. A "graft-versus-leukaemia reaction" in man? Lancet 1978;2:537-540.
- 3.- Elmaagacli AH, Beelen DW, Trenn G. Induction of a graft-versus-leukemia reaction by cyclosporin-A withdrawal as immunotherapy for leukemia relapsing after allogeneic bone marrow transplantation. Bone Marrow Transplant 1999;23:771-777.
- 4.- Horowitz MM, Gale RP, Sondel PM. Graft-versus-leukemia reactions after bone marrow transplantation. Blood 1990;75:555-562.
- 5.- Collins RH, Shpilberg O, Drobyski WR. Donor leukocyte infusions in 140 patients with relapsed malignancy after allogeneic bone marrow transplantation. J Clin Oncol 1997;15:433-444.
- 6.- Childs R, Clave E, Contentin N. Engraftment kinetics after nonmyeloablative allogeneic peripheral blood stem cell transplantation: Full donor T-cell chimerism precedes alloimmune responses. Blood 1999;94:3234-3241.
- 7.- McSweeney PA, Storb R. Mixed chimerism: preclinical studies and clinical applications. Biol Blood Marrow Transplant 1999;5:192-203.
- 8.- Ruiz-Argüelles GJ. Outpatient programs of myeloablative chemotherapy, autologous and allogeneic bone marrow transplantation. Haematologica 2000;85:1233-1234.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA

- 9.- Quesenberry PJ, Stewart FM, Becker P. Stem cell engraftment strategies. *Ann NY Acad Sci* 2001;938:54-62.
- 10.- Keating MJ, O'Brien S, Robertson LE. The expanding role of fludarabine in hematologic malignancies. *Leuk Lymphoma* 1994;14(suppl 2): 11-16.
- 11.- Giral S, Estey E, Albitar M. Engraftment of allogeneic hematopoietic progenitor cells with purine analog-containing chemotherapy: harnessing graft-versus-leukemia without myeloablative therapy. *Blood* 1997;89:4531-4536.
- 12.- Slavin S, Nagler A, Naparstek E. Nonmyeloablative stem cell transplantation and cell therapy as an alternative to conventional bone marrow transplantation with lethal cytoreduction for the treatment of malignant and nonmalignant hematologic diseases. *Blood* 1998;91:756-763.
- 13.- Little MT, Storb R. The future of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: minimizing pain, maximizing gain. *J Clin Invest* 2000;105(12):1679-1681.
- 14.- Khouri IF, Keating M, Korbling M. Transplant-lite: induction of graft-versus-malignancy using fludarabine-based nonablative chemotherapy and allogeneic blood progenitor-cell transplantation as treatment for lymphoid malignancies. *J Clin Oncol* 1998;16:2817-2824.
- 15.- Childs RW, Contentin N, Clave E. Reduced toxicity and transplant related mortality (TRM) following nonmyeloablative allogeneic peripheral blood stem cell transplantation for malignant disease. *Blood* 1999;94(suppl1):393a, abstract no. 1743.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

- 16.- Childs RW, Clave E, Tisdale J. Successful treatment of metastatic renal cell carcinoma with a nonmyeloablative allogeneic peripheral-blood progenitor-cell transplant: evidence for a graft-versus-tumor effect. *J Clin Oncol* 1999;17:2044-2049.
- 17.- Sykes M, Preffer F, McAfee S. Mixed lymphohaemopoietic chimerism and graft-versus-lymphoma effects after non-myeloablative therapy and HLA-mismatched bone-marrow transplantation. *Lancet* 1999;353:1755-1759.
- 18.- Carella AM, Giralt S, Slavin S. Low intensity regimens with allogeneic hematopoietic stem cell transplantation as treatment of hematologic neoplasia. *Haematologica* 2000;85:304-313.
- 19.- Carella AM, Cavaliere M, Lerma E. Autografting followed by nonmyeloablative immunosuppressive chemotherapy and allogeneic peripheral-blood hematopoietic stem-cell transplantation as treatment of resistant Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2000;18(23):3918-3924.
- 20.- Slavin S, Nagler A, Naparstek E. Well-tolerated non-myeloablative fludarabine-based protocols for the treatment of malignant and non-malignant disorders with allogeneic bone marrow or blood stem cell transplantation. *Blood* 1999;94(suppl 1):351a, abstract no. 1562.
- 21.- Giralt S, Thall PF, Khouri I. Melphalan and purine analog containing preparative regimens: reduced-intensity conditioning for patients with hematologic malignancies undergoing allogeneic progenitor cell transplantation. *Blood* 2001;97:631-637.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

- 22.- McSweeney PA, Niederwieser D, Shizuru JA. Hematopoietic cell transplantation in older patients with hematologic malignancies: replacing high-dose cytotoxic therapy with graft-versus-tumor effects. *Blood* 2001;97:3390-3400.
- 23.- Michallet M, Bilger K, Garban F. Allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation after nonmyeloablative preparative regimens: Impact of pretransplantation and posttransplantation factors on outcome. *J Clin Oncol* 2001;19(14):3340-3349.
- 24.- Pawson R, Potter MN, Theocharous P. Treatment of relapse after allogeneic bone marrow transplantation with reduced intensity conditioning (FLAG \pm Ida) and second allogeneic stem cell transplant. *Br J Haematol* 2001;115(3):622-629.
- 25.- Niederwieser D, Maris M, Hegenbart U. Allogeneic unrelated hematopoietic stem cells transplants (HSCT) after conditioning with 2 Gy total body irradiation (TBI), fludarabine (FLU) and a combination of cyclosporine (CSP) and mycophenolate mofetil (MMF) in patients ineligible for conventional transplants. *Blood* 2000;96(suppl 1):413a, abstract no. 1778.
- 26.- Khouri I, Saliba R, Giralt S. Nonablative allogeneic hematopoietic transplantation as adoptive immunotherapy for indolent lymphoma: low incidence of toxicity, acute graft-versus-host disease, and treatment related mortality. *Blood* 2001;98(13):3595-3600.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN