Trasplantes de células progenitoras hematopoyéticas ¿Sangre periférica, cordón umbilical, médula ósea?

José Eugenio Vazquez-Meraz*

Desde los primeros trasplantes de médula ósea en seres humanos en los años sesenta, hasta el establecimiento de ese procedimiento como un tratamiento de rutina para pacientes con enfermedades neoplásicas, enfermedades congénitas y falla medular por el grupo del Dr. Thomas en las décadas 70 y 80, diferentes modalidades de trasplante de médula ósea (TMO) se han ideado, en intentos por mejorar los resultados en cuanto a curación y efectos colaterales se refiere.

En general, se prefiere el trasplante de células hematopoyéticas de sangre periférica (CHSP) para pacientes con tumores sólidos y linfomas con alto riesgo de recaída y TMO alogénico, para aquellos padecimientos caracterizados por falla medular primaria o secundaria, neoplasias de origen en la médula ósea como leucemias agudas y crónicas y padecimientos congénitos.

Es conocido el riesgo potencial de contaminación por células neoplásicas en pacientes sometidos a trasplante autólogo, y por otro lado, los efectos colaterales del trasplante alogénico, como son el desarrollo de enfermedad injerto contra huésped (EICH) y la falta de donadores histocompatibles en la familia del enfermo, plantean dificultades importantes en la decisión del tipo de trasplante a realizar. Podemos decir que, para la época actual y con relación a los resultados del trasplante de células hematopoyéticas (TCH) las preguntas a responder son las siguientes:

-¿TMO o trasplante de CHSP (TCHSP) autólogo en pacientes con tumores sólidos e infiltración en la médula ósea o con neoplasias de diseminación hematológica?

-¿TMO o TCHSP alogénico en pacientes con padecimientos no neoplásicos o neoplasias hematológicas de origen en la médula ósea, pero sin donador familiar histocompatible?

Aunque la demostración de células neoplásicas de tumores sólidos circulantes en la sangre periférica y de su participación en la recaída de la enfermedad en pacientes sometidos a TMO autólogo, plantea un problema importante a resolver, los pacientes sometidos a este tipo de trasplante presentan generalmente mejores posibilidades de supervivencia y curación, que aquellos sometidos a quimioterapias de rescate. En principio se espera que la recuperación medular e inmunológica en el paciente transplantado sea lo suficientemente veloz para controlar el resto de células tumorales que como enfermedad residual mínima se hubiese infundido. Sin embargo, otras alternativas se han diseñado para mejorar los resultados. El uso de tratamiento quimioterapéutico *ex vivo* se ha utilizado en un grupo de tumores sólidos y linfomas con gran capacidad de infiltrar la médula ósea, con resultados superiores al tratamiento estándar. Sin embargo, el mayor tiempo de recuperación medular y por ende mayor morbilidad y mortalidad peritrasplante, llevó a que este tipo de manipulación sea cada vez menos utilizado. Por otro lado, el desarrollo de anticuerpos monoclonales dirigidos contra antígenos específicos en las células tumorales, permite la selección y depuración de estas células de la médula ósea o de la sangre periférica y la infusión de células "puras" hematopoyéticas con menos posibilidad de contaminación por células neoplásicas. Finalmente, la posibilidad de realizar selección positiva de células hematopoyéticas CD34+ de productos obtenidos de pacientes con tumores que no expresan el antígeno CD34, permite trasplantes sin contaminación tumoral.

En cuanto a la segunda pregunta. La falta de donador en padecimientos con indicación de TMO alogénico llevó a la formación de registros de donadores no familiares, que son tipificados para

*Jefe de Servicio, Unidad de Trasplante de Médula Ósea Hospital Infantil de México "Federico Gómez"

HLA A-B-DR. Estos registros reciben las peticiones y someten el fenotipo del paciente a comparación con su banco de datos, hasta encontrar el donador compatible. Generalmente el proceso lleva de dos a cuatro meses, tiempo en que el paciente tiene riesgo de recaer o progresar de su enfermedad de base. El riesgo de desarrollar EICH aguda y crónica de pacientes que se someten a TMO de donador no familiar es significativamente mayor que para aquellos de donador familiar de igual manera las sobrevida global disminuye en este tipo de trasplante.

En la población pediátrica el trasplante de células de cordón umbilical (TCU) de donador no familiar, representa una respuesta para encontrar donador de células progenitoras. En pacientes transplantados de cordón de compatibilidad completa, independientemente del padecimiento, la supervivencia libre de enfermedad se encuentra sobre 80%, sin embargo, para pacientes que reciben células de cordón con más de una región de HLA diferentes, los resultados de supervivencia libre de enfermedad son de 30% a 50%. El grupo de la Dra. Gluckman encontró solamente 30% de ella a un año en el grupo Europeo. Las células de cordón umbilical plantean la ventaja de ser un producto que se obtiene con facilidad, por lo que se pueden formar bancos de cordón con relativa rapidez, por otro lado, en vista de la menor respuesta a estímulos antigénicos de estas células, se aceptan hasta dos regiones HLA diferentes entre el donador y el receptor y por lo tanto existen mayores posibilidades de encontrar células para trasplante.

En pacientes con leucemia aguda mieloblástica se reportan resultados similares a los obtenidos con trasplante alogénico de donador familiar, con trasplante autólogo cuando la médula ósea se trata *in vitro* con Mafosfamida, con la gran ventaja de que los pacientes no cursan con EICH y la morbilidad a largo plazo es menor, aunque la estancia en la unidad de trasplante es siempre más prolongada. Resultados similares se han obtenido con Mafosfamida en pacientes con linfoma de bajo grado de malignidad.

Por otro lado, la ausencia de donador familiar compatible y las complicaciones relacionadas a trasplante de células de cordón y de donador no familiar, llevó a diferentes grupos a intentar trasplantes con dos o más regiones incompatibles

pero con depleción de células T. Esto se logra de diferentes formas, sin embargo quizá la más sencilla y eficaz, sobre todo porque permite al mismo tiempo depleción de células T y B, es utilizar anticuerpos monoclonales dirigidos contra células CD34+ y en un solo paso obtener las células que expresan este antígeno sin otras células contaminantes. Hasta los resultados indican este procedimiento como una de las mejores alternativas ante ausencia de donador compatible, además permite obviar el uso de inmunosupresión.

Ahora bien, los registros de donadores no familiares requieren campañas para reclutar entre dos y tres millones de donadores potenciales y mantener esta cifra en forma constante. Si consideramos un costo de \$50 a \$100. -USD por tipificación de HLA, el costo inicial para un registro sin considerar los gastos de administración y de organización de campañas se estiman entonces entre 100 y 300 millones de dólares americanos. Además los costos y estancias hospitalarias en este grupo de enfermos se elevan considerablemente, aproximadamente \$300 000. - USD y estancias de dos a tres meses.

En cuanto al TCU, el Dr. Rubistein y su grupo en New York, estimaron que los costos por cada producto de cordón umbilical ascienden a mil dólares. Se estima que para una probabilidad del 90% para encontrar un producto compatible con un receptor determinado, se requerirán diez mil productos, aceptando hasta dos regiones con incompatibilidad en el estudio de HLA. Es decir, diez millones de dólares para formar el banco de células de cordón umbilical, sin contar con que los resultados siguen siendo inferiores al de donador familiar y el tamaño del paciente es una limitante importante en vista de que pacientes de mayor superficie corporal o adultos no se benefician en general de este tipo de trasplante.

Conclusiones

1. TCHSP autólogo en tumores sólidos y linfomas con alto riesgo de recaída.
2. TCHSP CD34+ en tumores sólidos y linfomas de diseminación hematogena o infiltración a la médula ósea.
3. TMO o TCHSP alogénico de donador familiar

en pacientes con padecimiento que así lo indique.

4. TMO autólogo y tratamiento *in vitro* con Mafosfamida en pacientes con LAM en ausencia de donador familiar compatible.
5. Con ausencia de donador familiar compatible. Trasplante de donador no familiar o trasplante de células de cordón umbilical si se cuenta con infraestructura y recursos ilimitados, además de los registros y bancos pertinentes.
6. Con ausencia de donador familiar compatible. Trasplante haploidéntico con técnica de enriquecimiento de células CD34+ y depleción de células T y B.

Referencias

1. **Armitage J,O**, Bone Marrow Traansplantation New Engl J. Med 1994;330:827.
2. **Coiffer B, Phillip T, Barnett AK, Symann ML**. Consensus conference on intensive chemotherapy plus hematopoietic stem-cell transplantation in malignancies J.Clin.Oncol 1994;12:226.
3. **Kurtzberg J, Laughlin M, graham ML, et al**. Placental Blood a source of hematopoietic stem cells for transplantation into unrelated recipients. New Engl J. Med 1996;335:157.
4. **Rubinstein P, Rosonfield RE, A Jamson JW, Stevens CE**. Blood 1993;81:1679.
5. **Gluckman E**. Umbilical Cord Blood transplantation in human. Bone Marrow Transplant 1996 18 (supl 2): 166-70.
6. **Johnson LF**. Placental Blood transplantation and autologous Banking-caucat emptor. JPed Hematol Oncol 1997;19:183.
7. **Gluckman E, Rocha V, Boyer. Chaman A, et al**. Outcome of Cord-Blood transplantation from related an unrelates donors. New Engl J. Med 1997;337:333.
8. **Hows, Brajley BA, Gore S, et al**. Prospective evaluation of unrelated donor bone marrow transplantation. Bone Marrow Transplant 1993;12:371.
9. **Ehninger G, Dupfer R, Einsele H, et al**. Transplantation von knochenmark unverwandter spender bei chronischer myeluischer Leukämie Dtsch med Wschr 1989, 114:986.
10. **Niethammer D, Ostendorf P, Dupfer R Klingebiel T**. Lenochenmark transplantation bei Leukämien in Abwesenheit von HLA-identischen Geschwistein Klin Pädiatr 1986;198:155.
11. **Hows JM, Yin JL, Mürsh D, et al**. Histocompatible unrelates volunteer donors compared with HLA non identical Family Donors in Marrow Transplantation for Aplastic Anemia and Leukemia Blood 1986;68:1322.
12. **Tanaka j, Kasai M, Inamura M, Asaka M**. Clinical applications of allogeneic peripheral blood stem cells transplantation Ann Hematol 1995;71;265.
13. **Dreger P, Gloss B, Vhakerl, Schmitx N**. Allogeneic peripheral blood progenitors cells current status on future directions J Hematother 1996;5:331.
14. **Woods WG, Kbrinsky N, Buckhy J. et al**. Induction Therapy followed by autologous or allogenic bone marrow transplantation for children with acute myeloid Leukemia or Myelodisplastic syndrome: A childrens cancer group pilot study. J Clin Oncol 1993;11:1448.
15. **A Billet AL, Kormehl E, Torbell NJ et al**. Autologous bone marrow transplantation after a long first remision for children with recurrent acute Lymphoblastic Leukemia. Blood 1993;81:1651.
16. **Linker CA, Ries CA, Demor LE, et al**. Autologous Bone Marrow Transplantation for acute Myeloid Leukemia using Busulfan plus Etoposide as a preparative regimen. Blood 1993;81:311.
17. **Nandgretinger R, Long P, Shumm M, et al**. Isolation and transplantation of autologous peripheral CD 34+ progenitor cells purified by magnetic-activated cell sorting. Bone Marrow Transplant 1998;21:987.