

# Trasplante de células hematopoyéticas. Un panorama nacional y perspectivas futuras

David Gómez-Almaguer\*

Hospital Universitario de Nuevo León, Monterrey, Nuevo León, México

## RESUMEN

El trasplante de células hematopoyéticas totipotenciales (TCH) se ha convertido en un recurso terapéutico imprescindible en la práctica moderna de la medicina; dado que es un procedimiento de introducción relativamente reciente en la práctica clínica diaria, continúa en plena evolución. El primer TCH se llevó a cabo en 1957, hace más de 50 años y desde entonces, el número de TCH realizados en todo el mundo, especialmente el desarrollado, ha tenido un crecimiento exponencial.

El informe del número total de trasplantes en 2007 y 2008, en una reunión médica, fue de 434, siendo las enfermedades que más frecuentemente se trasplantan: leucemia aguda linfoblástica (18%), mieloma múltiple (16%) y leucemia aguda mieloblástica (14%). Del total de trasplantes realizados en estos años, 57% fueron alogénicos, en 81% la fuente de CH fue la SP, y 36% fueron en niños.

### Palabras clave:

Trasplante de células progenitoras hematopoyéticas, alotrasplante, autotrasplante, trasplante haploidentico

## SUMMARY

Transplantation of totipotential hematopoietic cells (THCs) has become an essential therapeutic resource in the modern practice of medicine. It is a relatively recent addition in daily clinical practice and is still in full evolution. The first transplantation of THC was carried out in 1957 and since then the number of THCs worldwide, especially in developed countries, has grown exponentially. The total number of transplants in 2007 and 2008 reported at a medical meeting was 434, with the diseases most frequently transplanted being acute lymphoblastic leukemia (18%), multiple myeloma (16%), and acute myeloblastic leukemia (14%). Of the total transplants performed in recent years, 57% were allogeneic, for 81% the hematopoietic cell source was progenitor stem cells, and 36% were performed in children.

### Key words:

Transplant of hematopoietic progenitor cells, allotransplant, autotransplant, haploidentical transplant

## Introducción

Los TCH son fundamentalmente de dos tipos: autólogos y alogénicos.<sup>1,2</sup> Los trasplantes de células hematopoyéticas autólogas (auto-TCH) se llevan a cabo con el objeto de poder administrar al paciente quimioterapia y/o radioterapia a dosis altas, sin dañar de manera irreversible la función hematopoyética de la médula ósea; por ello, los auto-TCH se hacen en pacientes con tumores sensibles a la quimioterapia y/o radioterapia. Por otro lado, los trasplantes de células hematopoyéticas alogénicas (alo-TCH), se realizan con tres objetivos fundamentales: reemplazar el tejido hematopoyético defectuoso, insuficiente o neoplásico, poder administrar al paciente quimioterapia y/o radioterapia a dosis altas e inducir efecto de injerto contra tumor en los pacientes con tumores malignos hematopoyéticos o de otra estirpe, al introducir en el receptor un nuevo sistema inmunocompetente.<sup>3</sup> Con el objeto de tener una información adecuada de los TCH llevados a cabo en todo el mundo, desde hace varios años funciona el Centro Internacional de Investigación de Trasplantes de Células

Hematopoyéticas de Sangre y de Médula Ósea, CIBMTR por sus siglas en inglés (*Center for International Blood and Marrow Transplantation Research*), al que idealmente todas las instituciones que hacen trasplantes hematopoyéticos deberían informar sus resultados.

## Fuentes de células hematopoyéticas totipotenciales

Las células hematopoyéticas totipotenciales (CH) tienen dos características funcionales sobresalientes: son autoperpetuables, es decir, son capaces de generar una célula idéntica a sí misma y son capaces de diferenciarse para generar las tres líneas celulares de la sangre: eritrocitos, leucocitos y plaquetas. Desde el punto de vista de la expresión de antígenos, estas CH se caracterizan por expresar el antígeno CD34, sin expresar otros antígenos de diferenciación de línea (lin -). Cuando se llevan a cabo los TCH, el objetivo principal es trasplantar estas CH CD34 (+), lin (-). Las células con estas características se

\*Correspondencia y solicitud de sobretiros: David Gómez-Almaguer. Hospital Universitario de Nuevo León (UANL), Hematología. Madero Poniente, Col. Mitras, 64460 Monterrey N.L., México. Tel: (01-81) 8675 6718, Fax: (01-81) 8675 6717. Correo Electrónico: dr\_gomez@infosel.net.mx

encuentran tanto en la médula ósea (MO), como en la sangre periférica (SP) y en la sangre del cordón umbilical (CU), también llamada sangre placentaria. En virtud de que en la actualidad las CH se pueden obtener de la MO, de la SP y de los CU, en la actualidad se prefiere hablar de trasplante de células hematopoyéticas y no de trasplante de médula ósea como antes se hacía.<sup>2</sup> Las CH CD34 (+) lin (-) corresponden, aproximadamente a 1% de las células nucleadas de la MO, al 0.1% de las células nucleadas de la SP y a 1% de las células nucleadas de la sangre de CU. Por medio de maniobras con medicamentos como algunos factores de crecimiento hemolinfopoyético, principalmente el filgrastim (G-CSF), asociado o no al uso de quimioterapia, es posible hacer que las CD34 (+) lin (-) se transporten de la médula ósea hacia la sangre periférica, incrementando hasta en un logaritmo su cantidad en la SP; estas maniobras se conocen genéricamente como "movilización" de las CH de la MO a la SP. En este sentido un avance reciente radica en la utilización de plerixafor (AMD3100), una molécula que disminuye de forma reversible la adhesión de las CH al estroma de la MO al antagonizar el receptor CXCR4, lo que resulta en una rápida movilización de células hacia la SP. El uso de la combinación plerixafor con filgrastim permite recolectar mayor cantidad de células hematopoyéticas con un menor número de sesiones de aféresis. Dado que existe una estrecha correlación entre el número de células CD34 positivas y el éxito del trasplante, este avance constituye una alternativa interesante, especialmente en el campo del trasplante autólogo.

## Perspectiva mexicana

En enero del 2009, se realizó en la ciudad de Monterrey una reunión nacional de TCH, a la cual asistieron los representantes de los centros públicos y privados más representativos en cuanto a actividad de trasplantes se refiere de nuestro país. Durante la reunión se presentó la casuística de trasplantes realizados en los años 2007 y 2008. El número total de trasplantes fue 434, siendo las enfermedades que más frecuentemente se trasplantan: leucemia aguda linfoblástica (18%), mieloma múltiple (16%) y leucemia aguda mieloblástica (14%). Del total de trasplantes realizados en estos años, 57% fue alogénico, en 81% la fuente de CH fue la SP y 36% fue en niños. A esta reunión no acudieron todos los hematólogos o todos los centros que llevan a cabo trasplantes, sin embargo, consideramos que probablemente sólo faltarían de cuantificar a lo sumo 100-150 trasplantes más, lo cual arrojaría una cifra de 584 trasplantes en 2 años o, simplificando: 300 trasplantes por año en nuestro país. Es evidente que falta mucho trabajo y el desarrollo de centros y hematólogos que dediquen parte de su actividad a este rubro.

## Auto-TCH

Los auto-TCH se llevan a cabo como una maniobra para que el paciente pueda recibir dosis altas de quimioterapia y/o radioterapia sin dañar de manera irreversible su capacidad hematopoyética, de la que depende la producción de todas las células de la sangre. En consecuencia, los auto-TCH se

llevan a cabo en sujetos que tienen tumores o enfermedades sensibles al efecto de la quimioterapia o de la radioterapia a dosis altas. Las indicaciones más frecuentes de los auto-TCH son el mieloma múltiple, los linfomas no-Hodgkin, los linfomas de Hodgkin, algunos tumores sólidos como el cáncer de mama, algunos padecimientos autoinmunes como la esclerosis múltiple, la artritis reumatoide, el lupus eritematoso generalizado y algunas leucemias agudas y crónicas. Los esquemas de acondicionamiento para hacer los auto-TCH son variables y entre ellos se encuentran el melfalán a dosis altas, el BEAM (BCNU, etopósido, citarabina y melfalán), el ICE (ifosfamida, ciclofosfamida y etopósido) y otros. Es preferible usar CH obtenida de la sangre periférica en los auto-TMO: La recuperación de la hematopoyesis es más rápida y las complicaciones menos frecuentes y menos graves. La movilización de las CH se hace habitualmente en los auto-TMO utilizando filgrastim durante cinco días consecutivos antes de iniciar la obtención de las CH de la sangre periférica por medio de sistemas cerrados de aféresis. Cuando se usan esquemas de acondicionamiento pre-trasplante "cortos", como el melfalán a dosis altas en una sola inyección, no hay necesidad de hacer la criopreservación (congelamiento) de las CH, ya que éstas pueden mantenerse en refrigerados convencionales hasta por 96 horas sin deterioro de su viabilidad y de su capacidad de regenerar la hematopoyesis; sin embargo, cuando se emplean otros esquemas de acondicionamiento pre-trasplante hay necesidad de criopreservar las CH antes de reinfundirlas al paciente. La necesidad de hacer el congelamiento de las CH incrementa los costos del procedimiento.<sup>4-5</sup>

El auto-TCH es el tratamiento de elección en pacientes con mieloma múltiple menores de 70 años, que no tengan una contraindicación formal para llevarlo a cabo. En los linfomas de Hodgkin o no Hodgkin que han tenido una recaída, el uso de auto-TMO se asocia con una mejor supervivencia a largo plazo.<sup>5</sup> Durante muchos años, la indicación más frecuente de los auto-TMO fue el cáncer de mama metastático; en la actualidad parece razonable hacer el auto-TMO en casos selectos de cáncer de mama metastático.

## Alo-TCH

Para llevar a cabo los alo-TCH, las CH alogénicas pueden obtenerse de un hermano HLA compatible, de un gemelo idéntico (alo-TCH singénico) o de un donador compatible no emparentado (no relacionado). El donador ideal es un hermano HLA idéntico (los 10 antígenos HLA A, B, C, DR, DQ del donador son idénticos a los 10 antígenos del receptor). Los alo-TCH se llevan a cabo con tres objetivos fundamentales: reemplazar el tejido hematopoyético defectuoso, insuficiente o neoplásico, administrar al paciente quimioterapia y/o radioterapia a dosis altas e inducir efecto de injerto contra tumor en los pacientes con tumores malignos hematopoyéticos o de otra estirpe celular, al introducir en el receptor un nuevo sistema inmuno-competente. En la actualidad, parece que este último efecto es el de mayor utilidad en el control a largo plazo de los tumores malignos, hematológicos o de otra estirpe celular. Las indicaciones más frecuentes de los alo-TCH son: leucemias agudas o crónicas, hipoplasia medular grave, síndromes mielo-displásicos, inmunodeficiencias graves, hemoglobinopatías y

talasemias, linfomas, mielomas y algunos tumores sólidos. Se han utilizado diversos esquemas de acondicionamiento pre-trasplante, que de una manera simplista pueden dividirse en dos grandes grupos: los esquemas clásicos de acondicionamiento mieloablatoivo y los esquemas de intensidad reducida.<sup>6-9</sup>

## Nuevas perspectivas en el trasplante alogénico

Lo nuevo en este campo es la introducción de células del cordón umbilical, el trasplante haploidéntico y la utilización de tratamiento postrasplante con células, anticuerpos, quimioterapia o terapia biológica.<sup>10-13</sup>

El cordón umbilical proporciona células útiles para el trasplante de niños menores a 40 kilos, sin embargo, en pacientes con un mayor peso es posible realizar trasplantes con dos unidades, de tal forma que en cualquiera de los casos se trasplante por lo menos  $2 \times 10^7$  por kilo de peso del receptor de células mononucleares. Desafortunadamente en general la supervivencia a largo plazo no es tan alentadora, debido a que es sólo de 30%, variando según algunas características del trasplante, como lo es el grado de compatibilidad (mejor supervivencia con una compatibilidad 5/6 y 6/6 en) y cantidad de células trasplantadas por kilo de peso del receptor. De hecho, se piensa que el trasplante con doble cordón proporcionará un mejor "homing" para las células madre, porque mientras una de las unidades trasplantadas compite con las células del receptor, la otra unidad se "anida", siendo generalmente la unidad con mayor celularidad la que finalmente permanece con el receptor. Es conveniente mencionar que en la fase aguda del trasplante se puede encontrar una quimera entre el receptor y las dos unidades, aunque finalmente una de las dos unidades termine por dominar.<sup>10</sup>

Por otro lado, se han iniciado estudios, muchos de ellos compasivos, para utilizar las células de cordón umbilical como terapia celular, principalmente en pacientes con diabetes mellitus tipo I y con alguna clase de daño cerebral secundario a traumatismo encefálico o de la espina dorsal. La mayor parte de las ocasiones ha sido en forma de trasplante autólogo, sin embargo, ya se piensa en la utilización de unidades de cordón umbilical alogénicas para pacientes con enfermedades autoinmunes del tipo de la artritis reumatoide.

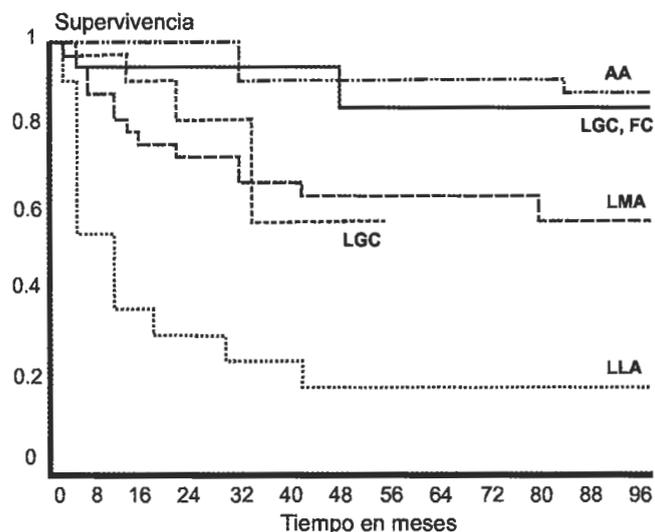
El trasplante haploidéntico es cuando el donante es un familiar que comparte un solo haplotipo del sistema HLA, el donante es un familiar cualquiera (padre, madre, hermanos, primos...) que comparte sólo la mitad de los genes implicados en el sistema HLA. Este tipo de trasplante se ha convertido en un método bien establecido, que hace que casi todos los pacientes cuenten con un donador. Con la intención de prevenir una enfermedad injerto contra huésped severa, se eliminan los linfocitos del donador por distintos métodos de manipulación celular. La selección positiva de células CD34+ ha sido el procedimiento de manipulación celular más utilizado en los últimos años, mientras que la depleción de células B y T es un nuevo método prometedor. Se ha logrado reducir el riesgo de enfermedad injerto contra huésped. La mortalidad relacionada al trasplante, principalmente la relacionada a infecciones virales, se ha mejorado con el uso de regímenes de acondicionamiento de intensidad reducida, lo que ayuda a

una rápida recuperación de linfocitos T, y por el estrecho monitoreo de las cargas virales y la terapia profiláctica. Hay algunos reportes de resultados equiparables entre donadores idénticos y haploidénticos en enfermedades malignas en cuanto a supervivencia libre de enfermedad. En la actualidad existen varios grupos en el mundo que realizan este procedimiento, la experiencia del Hospital Universitario de la UANL inició en un paciente con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda de células T en tercera remisión completa, recibió un régimen de acondicionamiento de intensidad reducida con globulina antimitocito del día -11 a -8, ciclofosfamida junto con fludarabina los días -6 a -3, melfalán el día -2, la prednisona se inició desde el día -11 a 2mg/kg/día hasta reducirla gradualmente en el día +20, la ciclosporina fue iniciada el día -1. Recibió infusión de células CD34+ en una cantidad de  $10 \times 10^6$ /kg y selección negativa de CD3 y CD19 utilizando el equipo Clinimacs; debido a que recibió un logaritmo más de lo esperado de linfocitos, se agregó a la profilaxis de enfermedad injerto contra huésped, micofenolato el cual fue suspendido el día +30 por la ausencia de EICH. Ocurrió prendimiento de neutrófilos y plaquetas el día +20 y +15 respectivamente, se documentó un quimerismo de 96%. Actualmente sin complicaciones en su día +53. El trasplante haploidéntico ha llegado a nuestro medio para quedarse y desarrollarse.<sup>11-13</sup>

En relación con la terapia postrasplante, además de la utilización de terapia celular con linfocitos para reforzar el efecto antitumoral alogénico, se puede mencionar que se ha incorporado el uso de imatinib para la terapia pre y postrasplante de la leucemia granulocítica crónica y la linfoblástica aguda con Ph+. De igual manera el uso de anticuerpos monoclonales postrasplante en linfoma no-Hodgkin ha mostrado su utilidad. Se está administrando ciclofosfamida a dosis altas postrasplante en casos de trasplante haploidéntico con la finalidad de evitar la enfermedad del injerto vs huésped y esta estrategia, en casos de mieloma, linfoma o leucemia linfocitoide, podría funcionar también como un refuerzo antitumoral. La idea de que el trasplante es la última acción terapéutica debe dejar de ser un paradigma.

## Esquemas de acondicionamiento de intensidad reducida

Estos esquemas inducen fundamentalmente inmunosupresión más que mielosupresión; el objetivo es que el receptor no dañe ni el tejido hematopoyético ni el sistema inmunocompetente del donador, el que es introducido por medio de células del donante obtenidas de la MO, de la SP o de CU. Estos esquemas usan medicamentos inmunosupresores poderosos como la fludarabina u otros análogos de nucleósidos. Las células inmunológicas del donador, principalmente los linfocitos T, además de que crean espacio para alojar a las células hematopoyéticas trasplantadas, identifican como ajenas a las células malignas del receptor y montan una respuesta inmune contra ellas, denominada "efecto de injerto contra tumor". Dado que el daño al tejido hematopoyético del receptor es menor con estos esquemas de intensidad reducida, la recuperación de la hematopoyesis es más rápida y los períodos de riesgo derivados de la leucopenia y/o trombocitopenia son más cortos, por lo que la morbilidad y mortalidad de estos pacientes es menor. Se han



**Figura 1.** Supervivencia global de los pacientes en quienes se llevó a cabo un trasplante de células hematopoyéticas alogénicas con el «método Mexicano» de acondicionamiento de intensidad reducida. LGC, FC = leucemia granulocítica crónica en primera fase crónica; AA = anemia aplásica; LMA = leucemia aguda mieloblástica en segunda o tercera remisión; LGC = leucemia granulocítica crónica en fases crónica, blástica o acelerada; LLA = leucemia linfoblástica aguda.

usado diversos esquemas de acondicionamiento de intensidad reducida para llevar a cabo los alo-TCH; desde hace varios años en México se usa el “esquema Mexicano” de acondicionamiento, a base de fludarabina, busulfán y ciclofosfamida y produce resultados a largo plazo muy similares a los de los esquemas tradicionales de acondicionamiento ablativo, con costos notablemente menores, lo que ha hecho este recurso terapéutico más accesible a pacientes de nuestro país. Diferentes comparaciones retrospectivas y prospectivas concluyen: la supervivencia con el acondicionamiento de intensidad reducida es igual que si se utiliza el convencional, si bien recaen más pacientes, la mortalidad inicial es mucho menor.<sup>6,8</sup>

## Resultados

En términos generales, alrededor de 50% de los pacientes que son sometidos a un TCH son supervivientes a largo plazo. Es importante tener en cuenta este dato, ya que los TCH se

indican en enfermedades cuya mortalidad es mayor a 50% en caso de no llevar a cabo el trasplante. En algunas enfermedades los resultados son mejores que en otras: en leucemia granulocítica crónica y en hipoplasia medular se obtienen los mejores resultados con el alo-TCH, en tanto que en leucemia linfoblástica en recaída los resultados son menos halagüeños. Más de 50% de los pacientes con mieloma múltiple sometidos a auto-TMO viven en buenas condiciones por más de cinco años. La figura 1 resume los resultados de los alo-TCH en México, con un esquema de acondicionamiento no ablativo.

## Referencias

- Gómez-Almaguer D, Ruiz-Argüelles GJ, Tarín-Arzaga LC, González-Llano O, Jaime-Pérez JC, López-Martínez B, et al. Reduced-intensity stem cell transplantation in children and adolescents; the Mexican experience. *Biol Blood Marrow Transplant* 2003;9(3):157-161.
- Ruiz-Argüelles GJ, Gómez-Almaguer D. Breaking dogmata to help patients: Non-myeloablative hematopoietic stem cell transplantation. *Expert Opin Biol Ther* 2004;4:1693-1699.
- Ruiz-Argüelles GJ, Gómez-Almaguer D, et al. Ocho años de experiencia con el “método Mexicano” en la realización de trasplantes de células hematopoyéticas alogénicas. *Gac Med Mex* 2007;143:231-235.
- Vela-Ojeda J, García-Ruiz-Esparza MA, et al. Autologous peripheral blood stem cell transplantation in multiple myeloma using oral versus i.v. melphalan. *Ann Hematol* 2007;86:277-282.
- Ruiz-Argüelles GJ, Gómez-Rangel D, et al. Results of an autologous non-cryopreserved, unmanipulated peripheral blood hematopoietic stem cell transplant program: A single institution, 10-year experience. *Acta Haematologica* 2003;110:179-183.
- Gómez-Almaguer D, Vela-Ojeda et al. Allografting in patients with severe aplastic anemia using peripheral blood stem cells and a fludarabine-based conditioning regimen: The Mexican Experience. *Am J Hematol* 2006;81:157-161.
- Gutiérrez-Aguirre CH, Gómez-Almaguer D et al.: Non-myeloablative stem cell transplantation in patients with relapsed acute lymphoblastic leukemia: Results of a multicenter study. *Bone Marrow Transplant* 2007;40:535-539.
- Cantú-Rodríguez OG, Jaime-Pérez JC, Gutiérrez-Aguirre CH, González-Llano O, Mancías-Guerra C, Tarín-Arzaga LC, et al. Outpatient allografting using non-myeloablative conditioning: the Mexican experience. *Bone Marrow Transplant* 2007;40:119-123.
- Mancías-Guerra C, Ruiz-Delgado GJ, Manzano C, Díaz-Hernández MA, Tarín-Arzaga LC, González-Llano O, et al. Umbilical cord blood transplantation using non-myeloablative conditioning: The Mexican experience. *Hematology* 2006;11:355-359.
- Gómez-Almaguer D, Ruiz-Argüelles GJ, Tarín-Arzaga L, González-Llano O, Gutiérrez-Aguirre CH, Cantú-Rodríguez O, et al. Alemtuzumab for the treatment of steroid-refractory acute graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transpl* 2008;14:10-15.
- Lang P, Handgretinger R. Haploidentical SCT in children: an update and future perspectives. *Bone Marrow Transplant*. 2008;42 (Suppl 2):S54-S59. Review
- Handgretinger R, Klingebiel T, Lang P, Gordon P, Niethammer D. Megadose transplantation of highly purified haploidentical stem cells: current results and future prospects. *Pediatr Transplant*. 2003;7 Suppl 3:51-55. Review
- Kennedy-Nasser AA, Bollard CM. Comparable outcome of alternative donor and matched sibling donor hematopoietic stem cell transplant for children with acute lymphoblastic leukemia in first or second remission using alemtuzumab in a myeloablative conditioning regimen. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2008;14:1245-1252.