

XI TRASPLANTE DE CELULAS HEMATOPOYETICAS TRONCO

DR. FREDERICK R. APPELBAUM

Durante muchos años se empleó el término trasplante de médula ósea para describir el de células hematopoyéticas tronco, debido a que la médula era el único sitio de origen que se empleaba. Sin embargo, en la actualidad el trasplante puede realizarse usando células tronco colectadas de sangre periférica o del cordón umbilical, lo que ha dado origen a un término más preciso, trasplante de células hematopoyéticas tronco.

El trasplante de células hematopoyéticas tronco se usa para el tratamiento de varias enfermedades malignas y no malignas. Puede restablecer el sistema inmunológico en pacientes que sufren diversos trastornos de inmunodeficiencia, como la inmunodeficiencia combinada severa (IDCS) y el síndrome de Wiskott-Aldrich. En forma semejante, el trasplante del sistema hematopoyético puede curar a los pacientes que tienen enfermedades no malignas de la hematopoyesis, como la anemia aplásica, la talasemia y la anemia de células falciformes. El trasplante permite corregir deficiencias enzimáticas en trastornos como las mucopolisacaridosis y la enfermedad de Gaucher.

Con mucho, la aplicación más común del trasplante de células hematopoyéticas tronco ha sido el tratamiento de enfermedades malignas por dos motivos: (1) comparado con los tratamientos que no consisten en trasplante, permite la administración de dosis más altas y potencialmente más eficaces de quimio y radioterapia que de otra forma causarían mielosupresión inaceptable, y (2) el trasplante alogénico tiene efectos antitumorales propios además de los de la radioquimioterapia. El trasplante singénico (i.e., usando médula ósea de un gemelo idéntico) se usó por primera vez en humanos en 1959. Los primeros trasplantes alogénicos útiles (i.e., empleando médula de una persona que no era un gemelo idéntico) se realizaron en humanos a finales de los años 60, después de que se establecieron los conceptos básicos sobre la histocompatibilidad.^{1,2} Se calcula que en todo el mundo 21,000 pacientes recibieron un trasplante de células hematopoyéticas tronco en 1995.

La célula hematopoyética tronco

Varias características del sistema linfohematopoyético humano hacen posible el trasplante. La primera es la importante capacidad regenerativa de la célula hematopoyética tronco. Se ha demostrado en ratones que el trasplante de una sola célula hematopoyética tronco puede causar la restitución completa y sostenida de un receptor que recibió una radiación letal.³ Aunque nunca se ha probado de la misma manera a las células hematopoyéticas humanas, el trasplante de mucho menos del 10 por ciento de la

médula del donador suele causar remplazo completo y sostenido de todo el sistema linfohematopoyético del receptor. Después del trasplante, las células tronco donadoras producen todas las células sanguíneas del paciente: eritrocitos, plaquetas, granulocitos, células T y B, así como macrófagos alveolares pulmonares, células de Kupffer hepáticas, osteoblastos, células de Langerhans de la piel y células de la microglia del cerebro.

La segunda característica que hace posible el trasplante es que las células hematopoyéticas tronco tienen la capacidad de alojarse en su localización apropiada. Los mecanismos por los que esto sucede no se conocen del todo, pero un porcentaje muy alto de células hematopoyéticas primitivas trasplantadas terminan en la médula ósea poco después de su inyección intravenosa. En algunos estudios murinos este porcentaje es hasta del 50 por ciento. Los estudios sugieren que las células hematopoyéticas tempranas son retenidas en la médula porque las células endoteliales de la médula expresan miembros de una familia de moléculas de adhesión celular denominadas selectinas, que fijan a ligandos con bases de carbohidratos en las células hematopoyéticas tempranas.⁴

El trasplante autólogo (i.e., el uso de la médula del propio paciente) es posible por otra característica de la célula hematopoyética tronco, su capacidad de sobrevivir a la criopreservación con ningún o muy poco daño. Con el uso de técnicas relativamente simples de congelamiento y deshielo la médula ósea autóloga conservada en frío es casi tan eficaz como la médula fresca para proporcionar protección contra radioterapia corporal total, que en otras circunstancias sería fatal.⁵

La célula hematopoyética tronco expresa diferentes moléculas de superficie o antígenos. Uno de éstos, CD34, se expresa en solo el uno a cinco por ciento de las células de la médula ósea de los adultos, pero cuando la médula crece en cultivos in vitro, casi todas las colonias derivan de la población CD34.^{6,7} Por lo tanto, es posible lograr el trasplante exitoso en humanos empleando solo células con selección positiva para CD34⁺.⁸ Más del 90 por ciento de las células CD34⁺ expresan también CD38, pero el 10 por ciento que son CD34⁺, CD38⁻ son la población más capaz de apoyar la hematopoyesis a largo plazo in vitro, y se consideran como una población más primitiva. El subgrupo más primitivo de estas células se tiñe poco con Rh123, un colorante mitocondrial.⁹ Estas células tampoco tienen marcadores conocidos del linaje T o B, por lo que se dicen que son linaje negativo.

Tipos de trasplante de células hematopoyéticas tronco

El trasplante de células hematopoyéticas tronco puede clasificarse de acuerdo con la relación entre el donador y el receptor y según el sitio anatómico de origen de las células tronco. Las células hematopoyéticas tronco pueden ser singénicas, alogénicas o autólogas. Las células pueden obtenerse de la médula, la sangre periférica o la sangre del cordón umbilical.

TRASPLANTE SINGENICO

Los gemelos idénticos son los mejores donadores posibles. Con el uso de donadores singénicos no se

desarrolla rechazo al injerto ni enfermedad injerto contra huésped (EICH) y se presentan menos complicaciones comparado con el trasplante alogénico. A diferencia de las células tronco autólogas de un paciente con cáncer, las células hematopoyéticas tronco de un gemelo idéntico sano no están contaminadas con células tumorales. La singenicidad se establece con facilidad por tipificación del ADN usando una de dos técnicas, fragmentos de restricción de longitud polimórfica o repeticiones en tandem de nucleótidos variables. Solo alrededor de uno de cada 100 pacientes tendrá un gemelo idéntico.

TRASPLANTE ALOGENICO

El trasplante alogénico es bastante más complicado que el singénico o el autólogo (ver adelante) por las diferencias inmunológicas entre el donador y el huésped. Después del trasplante de un órgano sólido (v.gr., un riñón), el sistema inmune sigue siendo el del huésped y la principal preocupación es prevenir el rechazo del injerto. La situación es muy diferente con el trasplante de células hematopoyéticas tronco por que el sistema inmunológico del paciente es proporcionado por el injerto, y la preocupación clínica consiste no solo en evitar el rechazo del injerto por las células del huésped que sobreviven al esquema de preparación pretrasplante, sino también impedir que las células donadoras causen lesión inmunológica al paciente (i.e., EICH).

La reactividad inmunológica entre el donador y el huésped depende en mucho de células inmunocompetentes que reaccionan con antígenos leucocitarios humanos (HLA), que son codificados por genes del complejo principal de histocompatibilidad (CPH). La estructura y función de los genes del CPH se describen en otro capítulo.

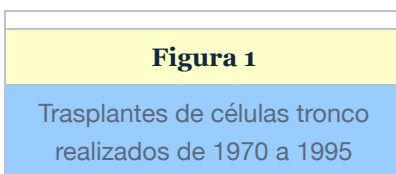
Las moléculas del HLA unen péptidos antigénicos y los presentan a los linfocitos T, un paso importante en el inicio de la respuesta inmune. In vitro, las células T de una persona reaccionan de modo intenso contra moléculas HLA no compatibles en la superficie de las células presentadoras de antígeno de otra persona. Estas reacciones se dirigen en contra de los llamados determinantes mayores. Incluso en el caso de dos personas que no son gemelos idénticos pero que tienen tipos de HLA idénticos, los péptidos antigénicos presentados por los antígenos HLA pueden diferir, desencadenando una respuesta contra los llamados determinantes menores.

Los genes que codifican los antígenos del HLA clase I y clase II están unidos en forma estrecha y tienden a heredarse juntos como haplotipos, con bajas frecuencias de recombinación. Para un paciente determinado existe un 25 por ciento de probabilidad de que cualquier hermano haya heredado el mismo hapotipo paterno y materno, haciendo a los hermanos genotípicamente idénticos para el HLA. Debido a que el número promedio de hijos por familia en los Estados Unidos es un poco mayor de dos, la posibilidad promedio de que un paciente tenga un hermano con HLA compatible es de alrededor del 35 por ciento. La fórmula para calcular la probabilidad de que un paciente tenga un hermano con HLA idéntico es $1 - (0.75)^n$, en donde n es igual al número de hermanos.

El trasplante alogénico se ha realizado usando como donador a un hermano con HLA idéntico, otros

familiares compatibles y no compatibles y donadores compatibles no familiares. Los mejores resultados se obtienen usando donadores hermanos con HLA genotípicamente idéntico. Los trasplantes de familiares que son idénticos para un haplotipo pero no compatibles en solo un locus del otro (i.e., HLA-A, HLA-B o HLA-D), tienen casi la misma supervivencia, aunque mayor incidencia de EICH.¹⁰ Los trasplantes de familiares no compatibles en dos o más loci tienen resultados bastante peores, con mayor incidencia de EICH y de rechazo de injerto, y menor probabilidad de supervivencia.¹⁰

Debido a la naturaleza tan polimórfica de los antígenos HLA, la probabilidad de que dos personas no relacionadas sean compatibles es muy baja. Sin embargo, se ha logrado realizar trasplante de células hematopoyéticas tronco de donadores no relacionados con HLA compatible gracias a la formación del Programa Nacional de Donación de Médula Ósea en Estados Unidos en 1987. Desde entonces, el número de trasplantes no relacionados ha aumentado con gran rapidez [*ver figura 1*]. En la actualidad, más de dos millones de personas normales se han inscrito como donadores voluntarios de médula ósea solo en los Estados Unidos, haciendo que los momios para encontrar un donador no relacionado compatible para HLA-A, HLA-B y HLA-D sea de alrededor del 50 por ciento.¹¹ En promedio, toma alrededor de cuatro meses desde que se inicia el proceso de búsqueda hasta que se identifica un donador y se inicia el trasplante. En 1995 se realizaron en Estados Unidos alrededor de 1,000 trasplantes de donadores no relacionados. Los resultados iniciales sugieren que la EICH es más común y las tasas de curación a largo plazo son un poco menores con el uso de donadores no relacionados compatibles que con el uso de familiares compatibles.^{12,13}



TRASPLANTE AUTOLOGO

En los casos en los que el sistema linfohematopoyético está alterado en sí, como en la anemia aplásica o la talasemia, se requiere el trasplante de una persona no afectada. Cuando las células hematopoyéticas tronco del paciente son normales y el objetivo del trasplante es permitir la administración de dosis más altas de tratamiento sistémico, puede realizarse un trasplante autólogo.

El trasplante autólogo consiste en retirar y conservar en frío las células hematopoyéticas tronco del mismo paciente, y reinfundirlas para restablecer la función hematopoyética después de la administración de quimio o quimiorradioterapia en dosis altas. Es difícil recomendar un trasplante alogénico o autólogo para un paciente determinado. El trasplante autólogo tiene la ventaja de evitar la EICH y las complicaciones asociadas, pero la desventaja es que las células autólogas pueden contener células tumorales viables y no induce un efecto injerto contra tumor.

En el pasado la fuente habitual de las células hematopoyéticas tronco era la médula ósea localizada en la cresta ilíaca posterior, y se obtenía por múltiples aspiraciones de médula. Debido a que la médula autóloga puede contener células tumorales viables, se han desarrollado numerosas estrategias para poder reducir el número de células tumorales. La eliminación de células tumorales por selección negativa, usando anticuerpos junto con complemento, toxinas o campos inmunomagnéticos, es muy eficaz, reduciendo el número de células tumorales de 1,000 a 10,000 veces.^{14,15} Se ha estudiado el tratamiento in vitro de la médula con quimioterapia y cultivo in vitro a corto plazo de las células de la médula ósea como una manera para reducir el riesgo de transferencia de células tumorales.^{16,17} También se han probado técnicas de adherencia de anticuerpos y de flujo para seleccionar en forma positiva las células hematopoyéticas normales y separar las células tumorales.⁸ Aunque los estudios de marcado genético han demostrado en forma definitiva que las células tumorales en la médula pueden contribuir a las recaídas,¹⁸ no se sabe si las técnicas antes mencionadas pueden evitar estas recaídas. Además, no se ha demostrado en forma clara cómo afectan estas técnicas a la recuperación hematológica e inmunológica normal después del trasplante. Varios análisis retrospectivos sugieren que el tratamiento in vitro de la médula puede ser eficaz en la leucemia mieloide aguda (LMA) y en el linfoma de células B no-Hodgkin, pero no se han realizado estudios prospectivos y controlados al respecto.^{15,19}

TRASPLANTE DE CELULAS TRONCO DE SANGRE PERIFERICA

Normalmente circulan en la sangre periférica células hematopoyéticas tronco, aunque en número muy bajo. Experimentos realizados en modelos animales han demostrado que se requiere por lo menos 10 veces más células para rescatar a los animales de la radiación corporal total letal si se colectan células mononucleares de sangre periférica en lugar de la médula ósea. Los intentos iniciales por emplear células tronco de sangre periférica como origen de un injerto hematopoyético se complicaron por el gran número de recolecciones (féresis) necesarias (siete o más) y por lo lento del injerto.²⁰ Recientemente se ha demostrado que ocurre un aumento importante en el número de progenitores hematopoyéticos en sangre, medidos como unidades formadoras de colonias o como células CD34⁺, durante la recuperación de quimioterapia previa o poco después de la exposición a factores de crecimiento hematopoyético.^{21,22} Estos estudios se realizaron al inicio en trasplantes autólogos porque las células tronco de sangre periférica contenían un gran número de células T, que podían inducir EICH si se empleaban para trasplante alogénico. En el caso del trasplante autólogo, por lo general casi siempre puede colectarse un número suficiente de células para el injerto con una a tres leucoféresis de cuatro horas de duración después del tratamiento con factor estimulador de colonias de granulocitos (FEC-G) o factor estimulador de colonias de granulocitos y macrófagos (FEC-GM). Si se infunden más de 2.5 millones de células CD34⁺/kg, casi siempre ocurre recuperación a 500 granulocitos /mm³ 12 días después del trasplante y recuperación a 20,000 plaquetas/mm³ 14 días después del trasplante.^{23,25} Esta tasa de recuperación es significativamente más rápida que la que se logra con médula autóloga [ver figura 2]. Se desconoce si las células tronco de sangre periférica tienen más o menos posibilidad de contaminarse con células tumorales trasplantables.

Figura 2
Patrones de recuperación mieloide

Debido a la rápida recuperación observada con las células tronco de sangre periférica autólogas, los investigadores comienzan a estudiar la posibilidad de usar células tronco de sangre periférica para trasplante alogénico. En estudios piloto iniciales que usaron células tronco de sangre periféricas estimuladas con FEC-G de donadores genotípicamente compatibles para HLA, el injerto fue más rápido y la incidencia de EICH aguda no pareció ser mayor de lo esperado con la médula a pesar de que se trasplantó por lo menos 1 log más de células T maduras que con la médula ósea.^{26,27} En la actualidad se realizan estudios aleatorios para determinar si la incidencia de EICH aguda y crónica es mayor que con el trasplante de médula. Sin embargo, por la demostración de un injerto rápido y confiable y el hecho de que la colección de células tronco de sangre periférica obvia un procedimiento quirúrgico para el donador, es probable que la movilización de células de sangre periférica, quizá manipulando para disminuir el número de linfocitos T alogénicos, remplace a la médula ósea en la mayoría de los casos como principal origen de las células tronco para uso después de tratamiento mieloablativo.

TRASPLANTE DE SANGRE DEL CORDON UMBILICAL

A principios de los 80 se observó que la sangre del cordón umbilical era rica en células CD34⁺, por lo que podía servir como fuente alternativa de células tronco para injerto. Experimentos iniciales en ratones demostraron que esto era posible y los primeros trasplantes de sangre del cordón umbilical humano se realizaron a finales de los años 80 para pacientes con anemia de Fanconi. Recientemente se publicó un resumen de 44 trasplantes alogénicos de sangre del cordón umbilical de hermanos.²⁸ Los receptores fueron todos niños con edades entre ocho meses y 16 años de edad. Se logró injerto exitoso en el 85 por ciento de los casos, y la velocidad de injerto fue la misma que con la médula ósea, con un tiempo promedio de recuperación de neutrófilos de 22 días. La incidencia de EICH fue de solo seis por ciento, lo que quizá es reflejo tanto de la corta edad de los receptores como del hecho de que la sangre del cordón umbilical prácticamente no tiene células T maduras. Estos resultados demuestran que los trasplantes de sangre del cordón umbilical son factibles, quizá con una mayor velocidad de fracaso del injerto pero menos EICH que con la médula no modificada. Con base en estos resultados se ha iniciado un proyecto piloto de conservación en bancos de sangre de cordón umbilical para trasplantes no relacionados.

Esquemas de preparación

Se administra un esquema de preparación antes de realizar el trasplante de células hematopoyéticas tronco. El propósito de éste es eliminar la población anormal o maligna de células y suprimir al sistema inmunológico lo suficiente para evitar el rechazo de injertos. Por lo tanto, el esquema apropiado para cada paciente en particular está determinado por la enfermedad a tratar, la edad y salud del paciente y el

sitio de origen de las células tronco.

En un extremo, los pacientes que se someterán a trasplante para el tratamiento de la IDCS con células tronco de un hermano compatible no requieren esquema de preparación porque no existen células anormales que eliminar (la enfermedad es causada por la ausencia de células normales) y porque los pacientes ya están lo bastante inmunosuprimidos como para rechazar el injerto. Los pacientes con anemia aplásica no tienen un sistema hematopoyético normal pero sí suficiente inmunocompetencia para rechazar la médula alogénica si no se administra inmunosupresión. En este caso es suficiente con la administración de ciclofosfamida en dosis altas más globulina antitimocito para asegurar el injerto siempre y cuando el donador sea un hermano compatible con HLA genotípicamente idéntico. Si el trasplante proviene de un donador no relacionado, se requiere mayor inmunosupresión, por lo que suele agregarse radiación corporal total. Cuando el trasplante se usa para tratar enfermedades caracterizadas por poblaciones de células anormales pero no malignas, como la talasemia y la anemia de células falciformes, el esquema de preparación debe eliminar la población anormal así como inmunosuprimir al paciente. Para lograr esto casi siempre se agrega busulfán en dosis altas a la ciclofosfamida como esquema de preparación.

Al desarrollar esquemas de preparación para tratar neoplasias, la mayoría de los investigadores se han enfocado al uso de agentes que tienen actividad intensa contra la neoplasia específica y cuya toxicidad que limita la dosis sea la mielosupresión. Por lo tanto, los agentes más empleados son los alquilantes (v.gr., ciclofosfamida, busulfán, tiotepa, melfalán, carmustina), el etopósido, la citarabina y la radiación corporal total.

Colección e infusión de las células tronco

La médula suele obtenerse de las crestas ilíacas anteriores y posteriores del donador bajo anestesia espinal o general. Se retira un volumen de médula equivalente a 10 a 15 ml/kg, y cada sitio de aspiración se limita a 3 a 5 ml de médula para evitar una dilución excesiva con sangre periférica. La médula heparinizada se filtra a través de redes de 0.3 mm y 0.2 mm para eliminar las espículas óseas y la grasa. La médula puede requerir mayor tratamiento in vitro para eliminar otras células, como los eritrocitos del donador para evitar una reacción hemolítica transfusional en el caso de incompatibilidad ABO, células T para evitar EICH y células tumorales de la médula ósea autóloga (ver antes). Los riesgos de la donación de médula ósea son pequeños: en Seattle se presentaron seis complicaciones serias no fatales en 1,220 donaciones consecutivas de médula ósea.²⁹

Las células tronco de sangre periférica suelen colectarse usando técnicas de aféresis de flujo continuo de donadores previamente tratados con factor de crecimiento hematopoyético solo o, en el caso de trasplante autólogo, después de quimioterapia más tratamiento con factores de crecimiento. Se intenta colectar un mínimo de 5×10^6 células CD34⁺/kg, y los estudios han demostrado un injerto rápido y consistente cuando se logra esta dosis mínima de células.²⁴

Por lo general las infusiones de células tronco de médula y sangre periférica son bien toleradas, aunque algunos pacientes desarrollan fiebre, tos o disnea discreta. La reducción en la velocidad de la infusión suele aliviar estos síntomas.

Injerto

La rapidez del injerto depende del sitio de origen de las células tronco, la elección de profilaxis contra EICH y si se usaron factores de crecimiento hematopoyético. El injerto más rápido se observa con células tronco de sangre periférica, y por lo general ocurre recuperación a una cuenta de granulocitos de 100 células/mm³ el día 10 y de 500 células/mm³ para el día 12.²³ Si se usa sangre de la médula o cordón umbilical, la cuenta de granulocitos suele alcanzar 100 células/mm³ para el día 16 y 500 células/mm³ para el día 22. Esta velocidad puede acelerarse en cuatro a seis días con el uso de FEC-G o FEC-GM después del trasplante^{30,31} [ver figura 2]. El uso de metotrexate después del trasplante alogénico retrasa la recuperación un promedio de cuatro días.³² Por lo general ocurre recuperación de plaquetas poco después de la recuperación de los granulocitos.

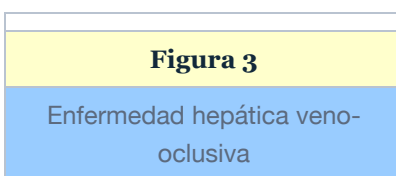
Complicaciones del trasplante

TOXICIDAD TEMPRANA DIRECTA DEL ESQUEMA DE PREPARACION

Los esquemas de preparación pretrasplante se asocian con toxicidad importante, que varía dependiendo del esquema empleado. Por ejemplo, después del esquema estándar de ciclofosfamida- radiación total se desarrolla en casi todos los pacientes casi de inmediato náusea, vómito y eritema leve de la piel. En ocasiones se observa cistitis hemorrágica a pesar de la irrigación de la vejiga o del tratamiento con un compuesto sulfhidrilo (MESNA), y en casos raros (menos del dos por ciento de los casos) ocurre carditis hemorrágica aguda. Casi es inevitable que ocurra mucositis oral cinco a siete días después del trasplante, que por lo general requiere de analgésicos narcóticos. Los estudios del *Fred Hutchinson Cancer Research Center* en Seattle EUA han demostrado que la autoadministración de narcóticos usando una bomba proporciona la mayor satisfacción al paciente y, sorprendentemente, causa menor dosis acumulativa de narcóticos.³³ A los 10 días después del trasplante se ha desarrollado alopecia completa y granulocitopenia severa en la mayoría de los pacientes.

La enfermedad veno-oclusiva del hígado es una complicación seria de la quimiorradioterapia en dosis altas, desarrollándose en alrededor del 10 a 20 por ciento de los pacientes.³⁴ Se caracteriza por ascitis, hepatomegalia dolorosa, ictericia y retención de líquidos en cualquier momento durante el primer mes postrasplante, pero con una mayor incidencia alrededor del día 16.³⁵ Los datos histológicos de la enfermedad veno-oclusiva del hígado incluyen angostamiento concéntrico u obliteración fibrosa de las vénulas hepáticas terminales y venas sublobulares y necrosis de los hepatocitos de la zona 3 [ver figura 3]. Los factores predisponentes incluyen hepatitis pretrasplante de cualquier causa y el uso de esquemas más intensivos de condicionamiento.³⁶ Aunque se desconoce la secuencia precisa de eventos que causan la presentación clínica de la enfermedad veno-oclusiva, es posible que exista daño citotóxico directo al

endotelio hepático venular y sinusoidal con depósito subsecuente de fibrina y el desarrollo de un estado de hipercoagulabilidad local. También contribuye el daño citotóxico directo a los hepatocitos de la zona 3. Alrededor del 30 por ciento de los pacientes que desarrollan enfermedad veno-oclusiva del hígado fallecen por insuficiencia hepática progresiva que origina un síndrome hepatorenal terminal. Aunque no existe un tratamiento eficaz demostrado, estudios preliminares sugieren que el tratamiento con alprostadil (prostaglandina E₁), un vasodilatador que inhibe la agregación plaquetaria, o con activador del plasminógeno tisular puede revertir la enfermedad.^{37,38} En la actualidad se realizan estudios aleatorios al respecto.



La mayoría de las neumonías que ocurren después del trasplante son causadas por agentes microbianos, pero ocurre neumonía intersticial idiopática, quizá causada por toxicidad directa de la quimiorradioterapia intensiva a los pulmones, en el cinco a 10 por ciento de los pacientes.³⁹ Las biopsias revelan que algunos casos se caracterizan por daño alveolar difuso, mientras que otros tienen un componente intersticial más claro. Por lo general se intenta el tratamiento con esteroides en dosis altas, aunque no se han realizado estudios aleatorios que evalúen su eficacia.⁴⁰

TOXICIDAD DIRECTA TARDIA DEL ESQUEMA DE PREPARACION

Las complicaciones directas de la quimiorradioterapia que se observan después del trasplante incluyen en los niños menor velocidad de crecimiento y retraso en el desarrollo de las características sexuales secundarias.⁴¹ La mayoría de estos niños tendrán deficiencia en el factor de crecimiento y deben recibir tratamiento sustitutivo. Se desarrolla falla ovárica en la mayoría de las mujeres pospúberes, que amerita tratamiento, y azoospermia en casi todos los varones.⁴² Ocurren cataratas en el 10 a 20 por ciento de los pacientes, en especial si se requieren esteroides para el tratamiento de la EICH crónica.⁴³

Los pacientes tratados con quimiorradioterapia en dosis altas y trasplante de células tronco tienen mayor riesgo de desarrollar neoplasias secundarias.^{44,45} El riesgo es mayor en pacientes que reciben médula depletada de células T y entre los que reciben múltiples ciclos de medicamentos muy inmunosupresores después del trasplante, observándose alta incidencia de enfermedad linfoproliferativa asociada al virus de Epstein-Barr. Existe un discreto aumento en la incidencia de tumores sólidos después del trasplante, con una tasa acumulada a 10 años de 2.9 por ciento. Recientemente se ha publicado que la incidencia actuarial de mielodisplasia después del trasplante autólogo para linfoma no Hodgkin y enfermedad de Hodgkin puede ser hasta del 10 por ciento, pero se desconoce si esto representa una consecuencia del trasplante o los efectos a largo plazo de la quimioterapia convencional previa.^{46,47}

FRACASO DEL INJERTO

Aunque la regla después del trasplante es el injerto total y sostenido, en algunos casos no se recupera la función medular, y en otros se pierde después de un éxito temporal. Después del trasplante autólogo la falla del injerto puede relacionarse con el daño medular que ocurrió antes de la recolección. En un estudio aleatorio extenso, la exposición previa a agentes quimioterápicos que afectan a las células hematopoyéticas tronco se asoció en forma estrecha con mala función medular después del trasplante.⁴⁸ El fracaso del injerto después del trasplante autólogo puede también ser causado por daño medular durante el tratamiento ex vivo, el almacenamiento, o después de la exposición a agentes mielotóxicos después del trasplante. Existen algunas evidencias que sugieren que las infecciones por citomegalovirus (CMV) o herpesvirus humano tipo 6 se asocian con peor función medular.^{49,50} El fracaso del injerto después del trasplante alogénico puede ser causado por rechazo del injerto, que se define como una reacción inmunológica contra el injerto por las células inmunes residuales del huésped. El rechazo del injerto inmunológico se observa con más frecuencia en pacientes que recibieron esquemas de condicionamiento menos inmunosupresores, en receptores de médula depletada de células T y en receptores de médula no totalmente compatible para el HLA.⁵¹ Algunos pacientes en los que se desarrolla EICH después de un periodo de injerto normal presentan fracaso del injerto y es imposible lograr que crezcan células del estroma medular en estos pacientes, lo que sugiere que un efecto injerto contra estroma puede ser la causa de la mala función del injerto en algunos enfermos.⁵²

El enfoque de tratamiento del fracaso del injerto depende de la causa probable. El primer paso en todos los pacientes con escasa función consiste en retirar todos los agentes potencialmente mielosupresores. Un segundo paso es intentar un periodo de tratamiento breve con FEC-GM porque algunos estudios publicados sugieren que el 40 a 50 por ciento de los pacientes responden.⁵³ El tratamiento ulterior depende de la evidencia de rechazo inmunológico, derivado de la identificación de persistencia de linfocitos del huésped en la sangre periférica o la médula ósea del paciente. Si se encuentran linfocitos huésped persistentes, el paciente debe recibir mayor inmunosupresión antes de realizar un segundo trasplante.

ENFERMEDAD INJERTO CONTRA HUESPED

Las células T alogénicas pueden ser transferidas con el injerto o pueden desarrollarse a partir de él, y cuando reaccionan con blancos del huésped (genéticamente diferente) se produce la EICH.⁵⁴ La EICH que se desarrolla dentro de los primeros tres meses después del trasplante se clasifica como aguda y se caracteriza por una erupción cutánea eritematosa maculopapular que, a diferencia de muchos eritemas, incluye palmas y plantas. También se caracteriza por anorexia, diarrea persistente o ambas, y por enfermedad hepática con niveles elevados de bilirrubina alanino y aspartato aminotransferasas y fosfatasa alcalina.⁵⁵ La biopsia cutánea, de hígado y endoscópica intestinal es el método habitual para hacer el diagnóstico. En los tres órganos la EICH se caracteriza por daño epitelial [ver figura 4]. Se dañan la epidermis y los folículos pilosos, los conductos biliares pequeños muestran disrupción segmentaria y existe destrucción de las criptas intestinales, con ulceración de la mucosa. La estadificación clínica de la

EICH se determina por la magnitud de la afección cutánea, hepática e intestinal [ver tabla 1]. La incidencia de EICH aguda aumenta en los pacientes de edad avanzada, en los receptores de médula no compatible y en los que son incapaces de recibir dosis completas de los medicamentos empleados para prevenir esta complicación.⁵⁶

Figura 4
Enfermedad injerto contra huésped en la piel

Tabla 1 Estadificación clínica de la enfermedad injerto contra huésped aguda*			
Estadio	Cambios cutáneos	Hígado	Intestino
1	Erupción maculopapular de < 25% de la superficie corporal	Bilirrubina 2-3 mg/dl	Diarrea500-1,000 ml/día
2	Erupción maculopapular de 25 a 30% de la superficie corporal	Bilirrubina3-6 mg/dl	Diarrea1,000-1,500 ml/día
3	Eritrodermia generalizada	Bilirrubina 6-15 mg/dl	Diarrea> 1,500 ml/día
4	Descamación y bulas	Bilirrubina> 15 mg/dl	Dolor e íleo
* Rangos de severidad global desde afección cutánea leve (estadio 1) hasta lesión multisistémica severa, casi siempre con evolución fatal (estadio 4).			

Las fases iniciales en el desarrollo de la EICH incluyen presentación del antígeno, activación de células T y proliferación de las células T activadas. En personas normales y sanas, tanto los antígenos exógenos como endógenos son digeridos por células presentadoras de antígenos para formar pequeños fragmentos que se unen a moléculas de clase I o II del HLA en la superficie de la célula presentadora de antígeno, constituyendo un complejo péptido-molécula HLA. En la EICH, las células T maduras del donador reconocen a los complejos péptido-molécula HLA del receptor como extraños (en los trasplantes sin HLA idéntico) o al antígeno unido como extraño (en los trasplantes con HLA idéntico). Después del reconocimiento del antígeno, las células T se activan, un proceso que incluye eventos intracelulares múltiples y rápidos seguidos por la secreción de interleucina-2 (IL-2) y otras citocinas. Estas citocinas

provocan expansión clonal y diferenciación de las células T activadas. El daño tisular y la necrosis observada en la EICH parecen ser resultado tanto de una función citolítica directa de las células T como de la respuesta a mediadores solubles liberados por estas células, incluyendo factores de necrosis tumoral.

Dos métodos generales se usan para evitar la enfermedad injerto contra huésped: (1) tratar a los pacientes en forma profiláctica con agentes inmunosupresores durante el periodo postrasplante temprano o (2) eliminar las células T de la población trasplantada. Los dos agentes que se usan con más frecuencia para evitar la EICH aguda son el metotrexate y la ciclosporina que, cuando se emplean de modo individual, tienen la misma eficacia, aunque son más útiles si se administran en combinación. También se han usado prednisona, FK 506 (tacrolimus) y trimetrexate en varias combinaciones. La eliminación de células T de la médula alogénica también es eficaz para prevenir la EICH aguda, pero en la mayoría de los casos se ha asociado con mayor incidencia de rechazo del injerto y recaídas leucémicas.^{57,58} Por ello, en la actualidad se estudian varios posibles tratamientos: depleción parcial de células T, depleción completa de células T seguida de reinfusión de una fracción de células T, y administración de IL-2 después del injerto de médula deplelada de células T.^{59,60}

Una vez que se desarrolla la EICH aguda, puede tratarse con esteroides, globulina antitimocito y anticuerpos monoclonales dirigidos contra células T o sus receptores.^{61,62} La EICH que se desarrolla o persiste tres meses o más después del trasplante se denomina EICH crónica y tiene características en común con enfermedades del tejido conectivo, incluyendo eritema malar, cambios esclerodermatosos, síndrome sicca, artritis, bronquiolitis obliterativa y, en algunos casos, degeneración de los conductos biliares y colestasis.⁶³ Se desarrolla EICH crónica en el 20 a 40 por ciento de los pacientes, sobre todo en los que han tenido EICH aguda y en los enfermos de mayor edad.⁶⁴ El tratamiento consiste en prednisona, ciclosporina o ambos en combinación, y según algunos estudios, también son útiles la azatioprina o la talidomida.^{65,66} En la mayoría de los pacientes la EICH crónica se resuelve y llega a suspenderse el tratamiento inmunosupresor, pero pueden requerirse uno a tres años de tratamiento. Los pacientes con EICH crónica que están bajo tratamiento inmunosupresor tienen propensión a infecciones bacterianas y deben recibir profilaxis con trimetoprim-sulfametoxazol, penicilina o ambos.

ENFERMEDADES INFECCIOSAS

Durante las primeras dos a tres semanas después del trasplante todos los pacientes tienen granulocitopenia severa. Se desarrolla fiebre en la mayoría y la tercera parte tiene hemocultivos positivos. Los pacientes con granulocitopenia y fiebre deben ser tratados con antibióticos de amplio espectro, y en muchas instituciones se inician antibióticos en cuanto los pacientes tienen granulocitopenia para prevenir las septicemias. La administración profiláctica de fluconazol reduce la incidencia de infección por *Candida albicans*.⁶⁷ Los pacientes que permanecen febriles a pesar de la profilaxis antibiótica y antimicótica representan un reto difícil, su manejo dependerá de aspectos individuales del paciente y de la experiencia en cada institución, pero en la mayoría de los casos el siguiente paso consiste en agregar anfotericina B.⁶⁸ Las transfusiones de granulocitos pueden ser eficaces

para tratar infecciones específicas, en especial ahora que los donadores pueden ser tratados con FEC-G antes de la donación para aumentar el número de granulocitos que pueden recolectarse y transfundirse.⁶⁹ Sin embargo, no existe un papel establecido para las transfusiones profilácticas de granulocitos.⁷⁰ El aislamiento con flujo laminar puede reducir la incidencia de infección, pero no tiene impacto en la supervivencia de pacientes trasplantados tratados por neoplasias.⁷¹ Con los métodos actuales de apoyo, el riesgo de muerte por una causa infecciosa durante el periodo de granulocitopenia es de menos del cinco por ciento.

En el pasado con frecuencia se observaba infección por CMV después del trasplante, en especial entre receptores de trasplante alogénico de médula ósea. Recientemente se ha demostrado que la infección primaria por CMV puede prevenirse en pacientes seronegativos por el uso de productos sanguíneos seronegativos.⁷² En los pacientes seropositivos, el tratamiento con ganciclovir en cuanto es evidente la excreción del virus puede prevenir el desarrollo de la enfermedad por CMV en la mayoría de los pacientes, aunque causa supresión medular importante en por lo menos el 10 por ciento de los enfermos.⁷⁴ Los estudios actuales están evaluando estrategias alternativas para prevenir la infección por CMV, como vigilar la sangre periférica después del trasplante en busca de antigenemia por CMV e iniciando profilaxis con ganciclovir solo si el paciente se torna seropositivo.

La infección por virus herpes simple, si no se previene, contribuye a la severidad de la mucositis oral y esofagitis tempranas. Sin embargo, el uso profiláctico de aciclovir en dosis de 250 mg/m² I.V. cada ocho horas puede prevenir la reactivación de la infección en casi todos los pacientes seropositivos.⁷⁵

Pneumocystis carinii causaba antes neumonía en el cinco a 10 por ciento de los pacientes después del trasplante, aunque ahora esta complicación se previene en prácticamente todos los pacientes por el tratamiento con trimetoprim-sulfametoxazol oral durante una semana antes del trasplante y reanudando del tratamiento dos días a una semana después del mismo. La dapsona puede ser útil para prevenir la infección por *P. carinii* en pacientes alérgicos a las sulfas.

Más de tres meses después del trasplante los pacientes tienen aún riesgo de infecciones por virus varicela zoster y, si tienen EICH crónica, de infecciones bacterianas recurrentes. El virus varicela-zoster suele presentarse como una enfermedad localizada, pero se disemina en la tercera parte de los pacientes. La tasa de casos fatales de infección diseminada por virus varicela-zoster durante los primeros nueve meses después del trasplante es de 33 por ciento, por lo que todos los pacientes infectados durante este periodo deben tratarse con aciclovir para prevenir la diseminación.⁷⁶ Los pacientes con EICH crónica que reciben tratamiento inmunosupresor deben recibir trimetoprim-sulfametoxazol, penicilina o ambos en forma prolongada para reducir las infecciones bacterianas tardías.

Trasplante de células hematopoyéticas tronco para enfermedades específicas

La experiencia más amplia en el tratamiento de las inmunodeficiencias con trasplante de células hematopoyéticas ha sido en el manejo de la IDCS.⁷⁷ Cuando se usan las técnicas actuales de apoyo, la evolución del trasplante de un donador con HLA idéntico es excelente, con una probabilidad mayor del 90 por ciento de supervivencia a largo plazo [*ver tabla 2*]. En los pacientes sin donadores compatibles, el trasplante de un padre no totalmente compatible logra el injerto y supervivencia por más de dos años en alrededor de la mitad de los pacientes. La experiencia en el tratamiento del síndrome de Wiskott-Aldrich es mucho más limitada, pero se han observado curaciones en más de la mitad de los pacientes.

Tabla 2 Supervivencia libre de enfermedad después del trasplante de células hematopoyéticas tronco

<i>Enfermedad</i>		<i>Supervivencia libre de enfermedad a cinco años (%)</i>
Leucemia mieloide crónica	Fase crónica	60-70
	Fase acelerada	30-40
	Fase blástica	15-20
Leucemia mieloide aguda	Primera remisión	40-70
	Segunda remisión	30
Leucemia linfocítica crónica		50
Leucemia linfocítica aguda		30-50
Mieloma múltiple		35
Linfoma no Hodgkin	Después de la primera recaída tumores quimiosensibles	40-50
Enfermedad de Hodgkin	Primer tratamiento después del tratamiento estándar	40-70
	Enfermedad avanzada	15-30
Síndromes mielodisplásicos		45
Anemia aplástica severa		>90
Talasemia mayor		70-90
Anemia de Fanconi		50-70
Enfermedad de células falciformes		50-90
Inmunodeficiencia combinada severa		90
Cáncer de mama (enfermedad en estadio IV)		10-30

TRATAMIENTO DE LOS TRASTORNOS DE LA HEMATOPOYESIS NO MALIGNAS

Anemia aplástica

La anemia aplástica puede curarse con el trasplante de médula. El uso de trasplante singénico para tratar

la anemia aplásica es un enfoque interesante. Si la anemia fuera causada solo por la falta de células hematopoyéticas tronco normales, se curaría por la infusión de médula de un gemelo idéntico normal. Sin embargo, solo se curaron la mitad de los pacientes en los que se realizó este procedimiento.⁷⁸ En la otra mitad, se requirió un segundo trasplante, precedido por la administración de inmunosupresores para lograr la curación, lo que sugiere que en muchos casos de anemia aplásica ocurre supresión activa de la hematopoyesis.

El trasplante de hermanos compatibles después de un esquema de preparación de ciclofosfamida en dosis altas y globulina antitímocito, junto con el uso de metotrexate y ciclosporina para la profilaxis de la EICH, es un tratamiento muy eficaz para la anemia aplásica. Los resultados actuales sugieren que se logra una tasa de curación mayor al 90 por ciento [ver tabla 2].⁷⁹ Los resultados usando donadores no compatibles o compatibles no relacionados no son tan buenos, por lo que los pacientes con anemia aplásica y sin un hermano donador deben recibir tratamiento inmunosupresor antes del trasplante.

Talasemia

El trasplante de médula ósea de un hermano con HLA idéntico después de un esquema de preparación a base de busulfán y ciclofosfamida puede curar del 70 a 90 por ciento de los pacientes con talasemia⁸⁰ [ver tabla 2]. Los mejores resultados se logran en los pacientes sometidos al trasplante antes de desarrollar hepatomegalia o fibrosis portal y que han recibido un tratamiento quelante de hierro adecuado. Entre 64 pacientes de un estudio, dos fallecieron por causas relacionadas al trasplante, dos tuvieron recidiva de la talasemia y los otros 60 (94 por ciento) sobrevivieron sin enfermedad.⁸⁰ También puede lograrse una supervivencia prologada con tratamiento quelante agresivo. El tratamiento adecuado de la talasemia continúa siendo tema de intensa controversia.

Anemia de células falciformes

La demostración de que el trasplante era eficaz para la talasemia sugirió que también podía serlo para la anemia de células falciformes. Una oportunidad de demostrar este principio surgió cuando un niño con anemia de células falciformes requirió trasplante por LMA y, durante el tratamiento, se curaron ambas enfermedades.⁸¹

La experiencia en este campo es pequeña pero va en aumento. Entre los primeros 42 pacientes con anemia de células falciformes tratados con trasplante de células tronco, uno falleció como resultado del trasplante, recurrió la alteración en tres y los otros 38 (90 por ciento) sobrevivieron con la hematopoyesis normal del donador.⁸²

Otras enfermedades no malignas

El trasplante de células hematopoyéticas tronco se ha usado con éxito para tratar diversas enfermedades no malignas pero fatales. En este grupo se incluyen trastornos de los leucocitos como el síndrome de

Kostmann, la enfermedad granulomatosa crónica, los defectos de actina del neutrófilo, la deficiencia de adhesión leucocitaria y el síndrome de Chédiak-Higashi. Las anemias congénitas, incluyendo la anemia de Fanconi y la de Blackfan-Diamond, también son susceptibles de tratamiento con trasplante de células hematopoyéticas tronco. La osteopetrosis es un trastorno hereditario congénito causado por la incapacidad de los osteoclastos para resorber hueso. Debido a que los osteoclastos son macrófagos especializados derivados de la médula, no sería sorprendente que también esta enfermedad pudiera tratarse con trasplante. Una última categoría de enfermedades susceptibles de tratamiento son los trastornos de almacenamiento causados por deficiencias enzimáticas, como el síndrome Maroteaux-Lamy, la leucodistrofia metacromática, la enfermedad de Gaucher, el síndrome de Hurler y el síndrome de Hunter, entre otros. El trasplante no ha sido universalmente exitoso en estos padecimientos, pero su administración en etapas tempranas, antes de que ocurra daño en los órganos blanco, aumenta la posibilidad de buena evolución.

TRATAMIENTO DE LAS ENFERMEDADES MALIGNAS

Leucemia mieloide aguda

El trasplante alogénico de médula cura al 15 a 20 por ciento de los pacientes con LMA que no responden al tratamiento de inducción y, de hecho, es la única forma de tratamiento que puede curar a estos pacientes.^{83,84} Por lo tanto, todos los pacientes de 55 años de edad o menos con LMA recién diagnosticada deben someterse pronto a tipificación del HLA junto con sus familiares para planear el trasplante si falla el tratamiento de inducción. El trasplante alogénico puede curar alrededor del 30 por ciento de los pacientes en segunda remisión y al 35 por ciento de los que tienen una primera recaída no tratada. Estas situaciones son indicaciones claras para el procedimiento porque los resultados son superiores a los alcanzados sin el trasplante.^{85,86} Los mejores resultados con el trasplante alogénico para la leucemia mieloide aguda se obtienen en pacientes trasplantados durante la primera remisión, en los que se ha notificado una tasa de curación del 40 a 70 por ciento [ver tabla 2].

En 14 estudios prospectivos, la tasa de curación con trasplante de médula para pacientes con un hermano HLA compatible varía de 40 a 64 por ciento, mientras que la tasa de curación para los que han recibido quimioterapia y sin un hermano con HLA compatible varía de 19 a 24 por ciento.^{87-90a} Sin embargo, se han logrado adelantos importantes tanto en la quimioterapia como en el trasplante desde que se realizaron la mayoría de estos estudios. Además, no se ha comprobado si el trasplante en la primera remisión es superior a la combinación de quimioterapia inicial seguida del trasplante como tratamiento de salvamento.

En varios estudios de fase II, el trasplante autólogo de médula para pacientes con LMA en primera y segunda remisión dió resultados semejantes a los logrados con el trasplante alogénico.^{91,92} En general, las tasas de recaída después del trasplante autólogo han sido bastante más altas que las observadas con el trasplante alogénico, pero la mortalidad por complicaciones relacionadas con el trasplante es bastante menor. En los pocos estudios en los que se compararon los dos métodos en forma directa, el trasplante

alogénico mostró una discreta ventaja de supervivencia.⁹³ El más extenso de estos estudios comparó a 333 pacientes con LMA en primera remisión y encontró una supervivencia libre de enfermedad a cuatro años de 54 por ciento con el trasplante alogénico, 49 por ciento con el autólogo y de 30 por ciento con la quimioterapia continua.⁹³

Leucemia linfocítica aguda

Como en el caso de la LMA, el trasplante alogénico puede curar el 15 a 20 por ciento de los pacientes con leucemia linfocítica aguda (LLA) que no responden al tratamiento de inducción o en los que se desarrolla enfermedad resistente a la quimioterapia, por lo que estas situaciones representan indicaciones para el procedimiento. Los resultados del trasplante en pacientes en segunda remisión son mejores, con tasas de curación del 30 al 50 por ciento [ver tabla 2]. Sin embargo, la quimioterapia intensiva también puede curar a algunos pacientes que sufren una recaída inicial. Esto es especialmente cierto para niños que recaen más de 18 meses después de la quimioterapia de inducción inicial. Un estudio reciente comparó el trasplante alogénico en 225 niños con la quimioterapia en igual número de niños y encontró una supervivencia libre de enfermedad a cinco años de 40 por ciento en los pacientes trasplantados comparada con 17 por ciento en los que recibieron quimioterapia.⁹⁴ Los beneficios relativos del trasplante fueron relativos para todas las categorías de niños. Por lo tanto, puede recomendarse el trasplante alogénico en todos los pacientes con LLA en segunda remisión que tienen donadores apropiados.⁹⁴

El trasplante alogénico para la LLA en primera remisión permite una supervivencia libre de enfermedad a largo plazo en el 40 a 70 por ciento de los pacientes adultos.^{95,96} En un estudio retrospectivo que comparó estos resultados con los alcanzados con la quimioterapia, no pudo encontrarse ninguna ventaja clara de alguno de los tratamientos.⁹⁷ En el estudio aleatorio y prospectivo más extenso publicado a la fecha (que incluyó 572 pacientes), la supervivencia libre de enfermedad a tres años para los que recibieron un trasplante alogénico fue de 43 por ciento, para el trasplante autólogo de 39 por ciento y para la quimioterapia continua de 32 por ciento.⁹⁸ Algunas categorías de pacientes, como los que tienen LLA con cromosoma Philadelphia positivo, pueden beneficiarse del trasplante en la primera remisión.⁹⁹ Los estudios que comparan el trasplante alogénico con el autólogo en la LLA han demostrado en forma constante una tasa más alta de recaídas con el trasplante autólogo, pero mayor tasa de muerte por complicaciones del trasplante alogénico. En general, la mayoría de los investigadores recomiendan usar trasplante alogénico cuando se dispone de un donador adecuado.

Síndromes mielodisplásicos

Los síndromes mielodisplásicos suelen considerarse incurables excepto con el trasplante de médula. En algunos pacientes tienen un curso relativamente indolente, y el trasplante puede posponerse hasta que la enfermedad progresa. Sin embargo, una vez que se desarrolla granulocitopenia o trombocitopenia significativas (menos de 1,000 neutrófilos/mm³ o menos de 40,000 plaquetas/mm³, respectivamente) o que la proporción de blastos en la médula excede el cinco por ciento, debe considerarse el trasplante porque sin él la supervivencia esperada es breve. Si se cuenta con un hermano HLA compatible como

donador, la posibilidad de supervivencia a largo plazo con el trasplante es de alrededor del 45 por ciento.^{100,101} No se ha establecido la función del trasplante autólogo en los síndromes mielodisplásicos, aunque en la actualidad se está investigando.

Leucemia mieloide crónica

El trasplante alogénico y singénico de médula son las únicas formas de tratamiento que se sabe curan la leucemia mieloide crónica (LMC). Las tasas de supervivencia libre de enfermedad a cinco años son de 15 a 20 por ciento para los pacientes trasplantados en crisis blástica, de 30 a 40 por ciento para los trasplantados durante la fase acelerada y de 60 a 70 por ciento para los enfermos trasplantados en fase crónica^{102,103} [ver tabla 2].

El tiempo desde el diagnóstico influye en la evolución del trasplante durante la fase crónica. Los mejores resultados se obtienen en los pacientes trasplantados durante el primer año después del diagnóstico, y los resultados son progresivamente peores a mayor duración de la enfermedad.¹⁰⁴ La exposición previa a busulfán constituye un factor de riesgo adverso para el trasplante.¹⁰⁴ Por lo tanto, es probable que los pacientes con hermanos HLA compatibles y menores de 55 años deban ser trasplantados en cuanto sea posible después del diagnóstico, evitando el uso de busulfán durante la fase crónica. Un pequeño número de pacientes entre 55 y 65 años de edad con LMC ha sido sometido a trasplante con resultados que no son peores que en pacientes más jóvenes.¹⁰⁵

Aunque la experiencia inicial con el uso de trasplantes de donadores no relacionados en la leucemia mieloide crónica fue significativamente peor que la obtenida con trasplantes de familiares compatibles, estudios más recientes de algunas instituciones demuestran una probabilidad de 65 por ciento de supervivencia libre de enfermedad a tres años.¹⁰⁶

En la actualidad se estudia la utilidad de los trasplantes autólogos para el tratamiento de la LMC. Hasta el momento no existen datos que sugieran que esta técnica permite curaciones prolongadas. Sin embargo, se sugiere que el trasplante autólogo puede retrasar la progresión de la enfermedad.¹⁰⁷ Se requieren más estudios al respecto.

Leucemia linfocítica crónica

El uso de trasplante de médula en la leucemia linfocítica crónica (LLC) ha recibido poca atención, probablemente por la naturaleza indolente de la enfermedad y su propensión a ocurrir en pacientes de edad avanzada. Entre el pequeño número de pacientes tratados con trasplante alogénico se logró remisión completa en la mayoría, y alrededor de la mitad permaneció libre de enfermedad, aunque el seguimiento ha sido breve.^{108,109} El número de pacientes tratados con trasplante autólogo es aún menor, y su seguimiento muy corto.¹⁰⁹ Se han logrado remisiones completas, algunas de las cuales parecen duraderas. Se requieren más estudios para determinar si el trasplante mejora en forma significativa la evolución a largo plazo de la LLC.

Linfoma no Hodgkin

Los pacientes con linfoma no Hodgkin diseminado de grado intermedio o avanzado que no responden al tratamiento convencional rara vez se curarán sin el trasplante. El tratamiento en dosis altas seguido de trasplante autólogo o alogénico puede curar una proporción importante de estos pacientes. Varios estudios han publicado tasas de curación de 40 a 50 por ciento para pacientes trasplantados después de una recaída inicial y cuyos tumores permanecieron sensibles a la quimioterapia [ver tabla 2].¹¹⁰ En un estudio aleatorio de 216 pacientes, la tasa de supervivencia libre de enfermedad a cinco años para los pacientes tratados con trasplante autólogo para enfermedad quimiosensible fue de 46 por ciento, comparado con 12 por ciento para los del grupo de quimioterapia ($P=0.001$). Las tasas de curación disminuyen en forma importante una vez que la enfermedad se vuelve resistente a la quimioterapia en dosis convencionales.¹¹⁰ El mal estado general y el mayor volumen tumoral son factores de riesgo adversos adicionales. Como en otras enfermedades, los pacientes trasplantados con médula alogénica tienen menor tasa de recaídas pero mayor riesgo de mortalidad relacionada al trasplante que los pacientes trasplantados con médula autóloga.¹¹¹

Para la mayoría de las categorías de linfoma no Hodgkin de grado intermedio y avanzado la evolución del trasplante alogénico y autólogo es bastante semejante, aunque se ha sugerido que el trasplante alogénico es mejor para los pacientes con linfoma linfoblástico. Varios estudios piloto han comenzado a explorar con éxito el uso del trasplante en la primera remisión.^{112,113} Sin embargo, en dos estudios aleatorios prospectivos el trasplante autólogo en la primera remisión no mejoró la probabilidad de supervivencia libre de enfermedad prolongada.¹¹⁴ Aún no se sabe si algún grupo específico tendrá un beneficio mayor.

El trasplante de médula para los pacientes con linfoma no Hodgkin de bajo grado también se ha estudiado en forma intensa. El 40 a 60 por ciento de los pacientes trasplantados después de que el tratamiento de primera línea ha fracasado sobreviven sin enfermedad a los tres a cuatro años de seguimiento.^{14,115} Sin embargo, se han observado recaídas tardías en algunos pacientes y aún no se determina la tasa final de curación. En la actualidad se realizan estudios sobre trasplante autólogo para linfoma no Hodgkin de bajo grado en primera remisión.

Enfermedad de Hodgkin

Los resultados del trasplante para la enfermedad de Hodgkin son semejantes a los de la enfermedad no Hodgkin. Una proporción importante de pacientes que no responde a la quimioterapia de primera elección puede curarse con el trasplante de salvamento.^{116,117} Los resultados del tratamiento para la enfermedad de Hodgkin recurrente son mejores si los trasplantes se realizan con una masa de tumor mínima y en buen estado general. En esta situación las tasas de curación son de 40 a 70 por ciento [ver tabla 2]. Como en el caso del linfoma no Hodgkin, se observan tasas menores de recaída pero mayor mortalidad asociada al trasplante con el uso de células tronco alogénicas comparado con células autólogas.^{117,118} No se ha establecido la función del trasplante en pacientes con enfermedad de Hodgkin

en primera remisión.

Mieloma múltiple

Cada vez se emplea más el trasplante alogénico de médula para el tratamiento del mieloma múltiple. Las tasas de supervivencia global a cinco años en pacientes en los que ha fracasado el tratamiento de elección son de 35 por ciento después del trasplante alogénico [ver tabla 2]. Un dato importante es que parece existir una meseta en la supervivencia libre de enfermedad, lo que sugiere que algunos de estos pacientes se han curado.^{119,120}

También se ha estudiado el trasplante autólogo. Existen menos evidencias de que este método cause curación de la enfermedad a largo plazo, por lo menos con las técnicas actuales. Sin embargo, si se emplea antes de que los pacientes tengan una enfermedad verdaderamente resistente puede reducir en forma importante la carga tumoral y en muchos casos causar remisiones completas, por lo menos temporales.¹²¹⁻¹²³ En un estudio aleatorio extenso, el trasplante autólogo realizado poco después de que los pacientes lograron la remisión completa causó una supervivencia libre de enfermedad más duradera y mayor supervivencia global al comparar con la quimioterapia convencional.¹²⁴

Otras neoplasias hematológicas

Se ha demostrado supervivencia prolongada después del trasplante alogénico de médula en pacientes con leucemia de células peludas y varios síndromes mieloproliferativos, pero el número de pacientes publicados es aún muy pequeño.

Neuroblastoma

El tratamiento en dosis altas seguido de trasplante de médula autólogo o alogénico parece curar al 15 por ciento de los pacientes con neuroblastoma recurrente y hasta el 40 por ciento de los pacientes con enfermedad en estadio IV durante la remisión.^{125,126} Estos resultados se consideran superiores a los obtenidos con la quimioterapia convencional, pero no existen estudios aleatorios al respecto.

Cáncer de mama

En las mujeres con cáncer de mama en estadio IV, el tratamiento con dosis altas seguido de trasplante autólogo de médula ósea causa una tasa más alta de remisión completa que la observada con la quimioterapia en dosis estándar. Los estudios en un gran número de pacientes han reportado una supervivencia libre de enfermedad entre dos y cinco años de 10 a 30 por ciento [ver tabla 2].¹²⁷ Aunque estos resultados parecen ser superiores a los alcanzados con la quimioterapia en dosis estándar, se requerirá un seguimiento más prologado y estudios aleatorios para determinar si las pacientes que responden están curadas y si este porcentaje de pacientes realmente es más alto que el observado con la quimioterapia habitual. Con base en los resultados iniciales, cada vez se usa más el tratamiento en dosis

altas seguido de trasplante autólogo en pacientes que tienen alto riesgo de recurrencia después del tratamiento adyuvante con dosis convencionales (v.gr., pacientes con 10 o más ganglios linfáticos positivos). Los resultados preliminares de este esquema de tratamiento son alentadores, por lo que ya se realiza un estudio nacional controlado en los Estados Unidos.^{128,129}

Cáncer testicular

Aunque las dosis de quimioterapia estándar para el cáncer testicular son muy eficaces, el 30 a 40 por ciento de los pacientes no responde a los esquemas convencionales. La quimioterapia en dosis alta con trasplante autólogo de médula ósea permite una tasa de supervivencia libre de enfermedad de alrededor del 20 por ciento en pacientes con enfermedad recurrente avanzada, tasa semejante a la mejor lograda con los tratamientos convencionales.

Bibliografía

1. Thomas ED, Storb R, Clift RA, et al: Bone-marrow transplantation (pt 1). N Engl J Med 292:832, 1975
2. Thomas ED, Storb R, Clift RA, et al: Bone-marrow transplantation (pt 2). Engl J Med 292:895, 1975
3. Spangrude GJ, Heimfeld S, Weissman IL: Purification and characterization of mouse hematopoietic stem cells. Science 241:58,1988
4. Clark BR, Gallagher JT , Dexter TM: Cell adhesion in the stromal regulation of haemopoiesis. Baillieres Clin Haematol 5:619, 1992
5. Appelbaum FR, Herzig GP, Graw RG, et al: Study of cell dose and storage time on engraftment of cryopreserved autologous bone marrow in a canine model. Transplantation 26:245,1978
6. Strauss LC, Rowley SD, La Russa VF, et al: Allogenic analysis of hematopoiesis: characterization of My-10 antigen expression by normallymphohematopoietic progenitor cells. Exp Hematol 14:878, 1986
7. Alldrews RG, Singer JW , Bernstein ID: Monoclonal antibody 12-8 recognizes a 115-kd molecule present on both unipotent and multipotent hematopoietic colony-forming cells and their precursors. Blood 67:842,1986

8. Berenson RJ, Bensinger WI, Hill RS, et al: Engraftment after infusion of CD34+ marrow cells in patients with breast cancer or neuroblastoma. *Blood* 77:1717, 1991
9. Baum CM, Weissman IL, Tsukamoto AS, et al: Isolation of a candidate human hematopoietic stem-cell population. *Proc Natl Acad Sci USA* 89:2804, 1992
10. Anasetti C, Amos D, Beatty PG, et al: Effect of HLA compatibility on engraftment of bone marrow transplants in patients with leukemia or lymphoma. *N Engl J Med* 320:197, 1989
11. McCullough J, Hansen J, Perkins H, et al: The National Marrow Donor Program: how it works, accomplishments to date. *Oncology* 3:63, 1989
12. Beatty PG, Hansen JA, Longton GM, et al: Marrow transplantation from HLA-matched unrelated donors for treatment of hematologic malignancies. *Transplantation* 51:443, 1991
13. Kernan NA, Bartsch G, Ash RC, et al: Analysis of 462 transplantations from unrelated donors facilitated by the National Marrow Donor Program. *N Engl J Med* 328:593, 1993
14. Bast RC Jr, De Fabritiis P, Upton J, et al: Elimination of malignant clonogenic cells from human bone marrow using multiple monoclonal antibodies and complement. *Cancer Res* 45:499, 1985
15. Gribben JG, Freedman AS, Neuberg D, et al: Immunologic purging of marrow assessed by PCR before autologous bone marrow transplantation for B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 325:1525, 1991
16. Rowley SD, Jones RJ, Piantadosi S, et al: Efficacy of ex vivo purging for autologous bone marrow transplantation in the treatment of acute nonlymphoblastic leukemia. *Blood* 74:501, 1989
17. Gorin NC, Aegerter P, Auvert B, et al: Autologous bone marrow transplantation for acute myelocytic leukemia in first remission: a European survey of the role of marrow purging. *Blood* 75:1606, 1990

18. Brenner MK, Rill DR, Moen RC, et al: Gene-marking to trace origin of relapse after autologous bone-marrow transplantation. *Lancet* 341:85, 1993
19. Labopin M, Gorin NC: Autologous bone marrow transplantation in 2502 patients with acute leukemia in Europe: a retrospective study. *Leukemia* 6(suppl4):95, 1992
20. Kessinger A, Annitage JO, Landmark JD , et al: Autologous peripheral hematopoietic stem cell transplantation restores hematopoietic function following marrow ablative therapy. *Blood* 71:723,1988
21. Richman CM, Weiner RS, Yankee RA: Increase in circulating stem cells following chemotherapy in man. *Blood* 47:1031,1976
22. Socinski MA, Cannistra SA, Elias A, et al: Granulocyte-macrophage colony stimulating factor expands the circulating haemopoietic progenitor cell compartment in man. *Lancet* 1:1194, 1988
23. Bensinger W, Singer J, Appelbaurn F, et al: Autologous transplantation with peripheral blood mononuclear cells collected after administration of recombinant granulocyte stimulating factor. *Blood* 81:3158,1993
24. Bensinger W, Longin K, Appelbaurn F, et al: Peripheral blood stem cells (PBSCs) collected after recombinant granulocyte colony stimulating factor (rhG-CSF): an analysis of factors correlating with the tempo of engraftment after transplantation. *Br J Haematol* 87:825, 1994
25. Pettengell R, Morgenstern GR, Woll PJ, et al: Peripheral blood progenitor cell transplantation in lymphoma and leukemia using a single apheresis. *Blood* 82:3770,1993
26. Bensinger W, Weaver CH, Appelbaurn FR, et al: Transplantation of allogeneic peripheral blood stem cells mobilized by recombinant human granulocyte colony-stimulating factor. *Blood* 85:1655,1995
27. Körbling M, Przepiorka D, Huh YO, et al: Allogeneic blood stem cell transplantation for refractory leukemia and lymphoma: potential advantage of blood over marrow allografts. *Blood* 85: 1659, 1995

28. Wagner JE, Kernan NA, Steinbuch M, et al: Allogeneic sibling umbilical-cord-blood transplantation in children with malignant and nonmalignant disease. *Lancet* 346:214,1995
29. Buckner CD, Clift RA, Sanders JE, et al: Marrow harvesting from normal donors. *Blood* 64:630,1984
30. Nemunaitis J, Rabinowe SN, Singer JW, et al: Recombinant granulocyte-macrophage colony-stimulating factor after autologous bone marrow transplantation for lymphoid cancer. *NEngl J Med* 324:1773,1991
31. Advani R, Chao NJ, Horning SJ, et al: Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) as an adjunct to autologous hemopoietic stem cell transplantation for lymphoma. *Ann Intern Med* 116:183,1992
32. Nemunaitis J, Buckner CD, Appelbaum FR, et al: Phase I/II trial of recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor following allogeneic bone marrow transplantation. *Blood* 77:2065,1991
33. Hill HF, Chapman CR, Kornell JA, et al: Self-administration of morphine in bone marrow transplant patients reduces drug requirement. *Pain* 40:121,1990
34. Bearman SI: The syndrome of hepatic veno-occlusive disease after marrow transplantation. *Blood* 85:3005,1995
35. Shulman HM, Hinterberger W: Hepatic veno-occlusive disease. Liver toxicity syndrome after bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 10:197,1992
36. McDonald GB, Hinds MS, Fisher LD, et al: Veno-occlusive disease of the liver and multiorgan failure after bone marrow transplantation: a cohort study of 355 patients. *Ann Intern Med* 118:255, 1993
37. Bearman SI, Shen DD, Hinds MS, et al: A phase I/II study of prostaglandin E1 for the prevention of hepatic veno-occlusive disease after bone marrow transplantation. *Br J Haematol* 84:724, 1993

38. Bearman SI, Shuhart MC, Hinds MS, et al: Recombinant human tissue plasminogen activator for the treatment of established severe veno-occlusive disease of the liver after bone marrow transplantation. *Blood* 80:2458,1992
39. Crawford SW, Hackman RC: Clinical course of idiopathic pneumonia after marrow transplantation. *Am Rev Respir Dis* 147:1393, 1993
40. Chao NJ, Duncan SR, Long GD, et al: Corticosteroid therapy for diffuse alveolar hemorrhage in autologous bone marrow transplant recipients. *Ann Intern Med* 114:145, 1991
41. The impact of marrow transplant preparative regimens on subsequent growth and development. The Seattle Bone Marrow Transplant Team. *Semin Hematol* 28:244, 1991
42. Sanders JE, Buckner CD, Amos D, et al: Ovarian function following marrow transplantation for aplastic anemia or leukemia. *J Clin Oncol* 6:813,1988
43. Deeg HJ, Flournoy N, Sullivan KM, et al: Cataracts after total body irradiation and marrow transplantation: a sparing effect of dose fractionation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 10:957,1984
44. Witherspoon RP, Fisher LD, Schoch G, et al: Secondary cancers after bone marrow transplantation for leukemia or aplastic anemia. *N Engl J Med* 321:784,1989
45. Socié G, Henry-Amar M, Bacigalupo A, et al: Malignant tumors occurring after treatment of aplastic anemia. European Bone Marrow Transplantation-Severe Aplastic Anaemia Working Party. *N Engl J Med* 329:1152,1993
46. Darrington DL, Vose JM, Anderson JR, et al: Incidence and characterization of secondary myelodysplastic syndrome and acute myelogenous leukemia following high-dose chemoradiotherapy and autologous stem-cell transplantation for lymphoid malignancies. *J Clin Oncol* 12:2527,1994
47. Stone RM, Neuberg D, Soiffer R, et al: Myelodysplastic syndrome as a late complication following autologous bone marrow transplantation for non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 12:2535, 1994

48. Rabinowe SN, Neuberg D, Biernan PJ, et al: Long-term follow-up of a phase III study of recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor after autologous bone marrow transplantation for lymphoid malignancies. *Blood* 81:1903,1993
49. Torok-Storb B, Fries B, Stachel D, et al: Cytomegalovirus: variations in tropism and disease. *Leukemia* 7:583,1993
50. Knox K, Carrigan DR: In vitro suppression of bone marrow progenitor cell differentiation by human herpesvirus 6 infection. *J Infect Dis* 165:925, 1992
51. Champlin RE, Horowitz MM, van Bekkum DW, et al: Graft failure following bone marrow transplantation for severe aplastic anemia: risk factors and treatment results. *Blood* 73:606,1989
52. Torok-Storb B, Simmons P, Przepiorka D: Impairment of hemopoiesis in human allografts. *Transplant Proc* 19(suppl 7): 33, 1987
53. Nemunaitis J, Singer JW, Buckner CD, et al: Use of recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in graft failure after bone marrow transplantation. *Blood* 76:245,1990
54. Ferrara JLM, Deeg HJ : Graft-versus-host disease. *N Engl J Med* 324:667, 1991
55. Sullivan KM: Graft-versus-host disease. *Bone Marrow Transplantation*. Forman SJ, Blume KG, Thomas ED, Eds. Blackwell Scientific Publications, Boston, 1994, p 339
56. Nash RA, Pepe MS, Storb R, et al: Acute graft-versus-host disease: analysis of risk factors after allogeneic marrow transplantation and prophylaxis with cyclosporine and methotrexate. *Blood* 80:1838,1992
57. Goldman JM, Gale RP , Horowitz MM, et al: Bone marrow transplantation for chronic myelogenous leukemia in chronic phase: increased risk of relapse associated with T -cell depletion. *Ann Intern Med* 108:806, 1988

58. Martin PJ, Hansen JA, Torok-Storb B, et al: Graft failure in patients receiving T cell-depleted HLA-identical allogeneic marrow transplants. *Bone Marrow Transplantation* 3:445, 1988
59. Champlin R, Ho W, Gajewski J, et al: Selective depletion of CD8+ lymphocytes for prevention of graft-versus-host disease after allogeneic bone marrow transplantation. *Blood* 76:418, 1990
60. Soiffer RJ, Bossert L, Murray C, et al: Reconstitution of T-cell function after CD8-depleted allogeneic bone marrow transplantation. *Blood* 75:2076, 1990
61. Martin PJ, Schoch G, Fisher L, et al: A retrospective analysis of therapy for acute graft-versus-host disease: initial treatment. *Blood* 76:1464, 1990
62. Martin PJ, Schoch G, Fisher L, et al: A retrospective analysis of therapy for acute graft-versus-host disease: secondary treatment. *Blood* 77:1821, 1991
63. Sullivan KM, Agura E, Anasetti C, et al: Chronic graft-versus-host disease and other late complications of bone marrow transplantation. *Semin Hematol* 28:250, 1991
64. Atkinson K, Horowitz MM, Gale RP, et al: Risk factors for chronic graft-versus-host disease after HLA-identical sibling bone marrow transplantation. *Blood* 75:2459, 1990
65. Sullivan KM, Witherspoon RP, Storb R, et al: Prednisone and azathioprine compared with prednisone and placebo for treatment of chronic graft-versus-host disease: prognostic influence of prolonged thrombocytopenia after allogeneic marrow transplantation. *Blood* 72:546, 1988
66. Vogelsang GB, Farmer ER, Hess AD, et al: Thalidomide for the treatment of chronic graft-versus-host disease. *N Engl J Med* 326:1055, 1992
67. Goodman JL, Winston DJ, Greenfield RA, et al: A controlled trial of fluconazole to prevent fungal infections in patients undergoing bone marrow transplantation. *N Engl J Med* 326:845, 1992

68. Pizzo P A: Management of fever in patients with cancer and treatmentinduced neutropenia. N Engl J Med 328:1323, 1993
69. Bensinger WI, Price 1H, Dale DC, et al: The effects of daily recombinant human granulocyte colony-stimulating factor administration on norma1 granulocyte donors undergoing leukapheresis. Blood 81:1883,1993
70. Petersen FB, Buckner CD, Oift RA, et al: Prevention of nosocomial infections in marrow transplant patients: a prospective randomized comparison of systemic antibiotics versus granulocyte transfusions. Infect Control7:586, 1986
71. Petersen F, Thomquist M, Buckner C, et al: The effects of infection prevention regimens on early infectious complications in marrow transplant patients: a four arm randomized study. Infection 16: 199 , 1988
72. Bowden RA, Sayers M, Floumoy N, et al: Cytomegalovirus immune globulin and seronegative blood products to prevent primary cytomegalovirus infection after marrow transplantation. N Engl J Med 314:1006,1986
73. Goodrich JM, Mori M, Gleaves CA, et al: Early treatment with ganciclovir to prevent cytomegalovirus disease after allogeneic bone marrow transplantation. N EnglJ Med 325:1601,1991
74. Goodrich JM, Bowden RA, Fisher L, et al: Ganciclovir prophylaxis to prevent cytomegalovirus disease after allogeneic marrow transplant. AnnmtemMed 118:173,1993
75. Meyers JD, Wade JC, Mitchell CD, et al: Multicenter collaborative trial of intravenous acyclovir for the treatment of mucocutaneous herpes simplex virus infection in the immunocompromised host. Am J Med 73:229,1982
76. Meyers JD, Wade JC, Shepp DH, et al: Acyclovir treatment of varicellazoster virus infection in the compromised host. Transplantation 37:571, 1984
77. Fischer A, Landais P, Friedrich W, et al: European experience of bon emarrow transplantation for severe combined immunodeficiency. Lancet 336:850,1990

78. Appelbaum FR, Fefer A, Cheever MA, et al: Treatment of aplastic anemia by bone marrow transplantation in identical twins. *Blood* 55:1033,1980
79. Storb R, Champlin RE: Bone marrow transplantation for severe aplastic anemia. *Bone Marrow Transplant* 8:69,1991
80. Lucarelli G, Galimberti M, Polchi P, et al: Marrow transplantation in patients with thalassemia responsive to iron chelation therapy. *N Engl J Med* 329:840,1993
81. Johnson FL, Look A T, Gockernan J, et al: Bone marrow transplantation in a patient with sickle cell anemia. *N Engl J Med* 312:780, 1984
82. Vermynen C, Comu G: Bone marrow transplantation in sickle cell anemia: the European experience. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 16:18, 1994
83. Biggs JC, Horowitz MM, Gale RP , et al: Bone marrow transplants may cure patients with acute leukemia never achieving remission with chemotherapy. *Blood* 80:1090,1992
84. Forman SJ, Schmidt GM, Nademanee AP , et al: Allogeneic bone marrow transplantation as therapy for primary induction failure for patients with acute leukemia. *J Clin Oncol* 9:1570, 1991
85. Clift RA, Buckner CD, Thomas ED, et al: The treatment of acute nonlymphoblastic leukemia by allogeneic marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2:243,1987
86. Clift RA, Buckner CD, Appelbaum FR, et al: Allogeneic marrow transplantation during untreated first relapse of acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 10:1723, 1992
87. Dahl GV, Kalwinsky DK, Mirro J Jr, et al: Allogeneic bone marrow transplantation in a program of intensive sequential chemotherapy for children and young adults with acute nonlymphocytic leukemia in first remission. *J Clin Oncol* 8:295, 1990

88. Schiller GJ, Nimer SD, Territo MC, et al. Bone marrow transplantation versus high-dose cytarabine-based consolidation chemotherapy for acute myelogenous leukemia in first remission. *J Clin Oncol* 10:41, 1992
89. Nesbit ME Jr, Buckley JD, Feig SA, et al: Chemotherapy for induction of remission of childhood acute myeloid leukemia followed by marrow transplantation or multiagent chemotherapy: a report from the childrens cancer group. *J Clin Oncol* 12:127, 1994
90. Archirbaud E, Thomas X, Michallet M, et al: Prospective genetically randomized comparison between intensive postinduction chemotherapy and bone marrow transplantation in adults with newly diagnosed acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 12:262, 1994
91. a. Hewlett J, Kopecky JK, Head D, et al: A prospective evaluation of the roles of allogeneic marrow transplantation and low-dose month 1 maintenance chemotherapy in the treatment of adult acute myelogenous leukemia (AML): a Southwest Oncology Group study. *Leukemia* 9:562, 1995
92. Chao NJ, Stein AS, Long GD, et al: Busulfan/ etoposide-initial experience with a new preparatory regimen for autologous bone marrow transplantation in patients with acute nonlymphoblastic leukemia. *Blood* 81:319, 1993
93. Petersen FB, Lynch MHE, Clift RA, et al: Autologous marrow transplantation for patients with acute myeloid leukemia in untreated first relapse or in second complete remission. *J Clin Oncol* 11:1353, 1993
94. Zittoun R, Mandelli F, Willernze R, et al: Prospective phase III study of autologous bone marrow transplantation (ABMT) [nu] short intensive chemotherapy (IC) [nu] allogeneic bone marrow transplantation (ALLO-BMT) during first complete remission (CR) of acute myelogenous leukemia (AML): results of the EORTC-GIMEMA AML 8A trial (abstr). *Blood* 82 (suppl 1):85a, 1993
95. Barrett AJ, Horowitz MM, Pollock BH, et al: Bone marrow transplants from HLA-identical siblings as compared with chemotherapy for children with acute lymphoblastic leukemia in a second remission. *N Engl J Med* 19:1253, 1994
96. Doney K, Buckner CD, Kopecky KJ, et al: Marrow transplantation for patients with acute lymphoblastic leukemia in first marrow remission. *Bone Marrow Transplant* 2:355, 1987

97. Chao NJ, Fornan SJ, Schnidt GM, et al: Allogeneic bone marrow transplantation for high-risk acute lymphoblastic leukemia during first complete remission. *Blood* 78:1923, 1991
98. Horowitz MM, Messerer D, Hoelzer D, et al: Chemotherapy compared with bone marrow transplantation for adults with acute lymphoblastic leukemia in first remission. *Ann Intern Med* 115:13, 1991
99. Fiere D, Lepage E, Sebban C, et al: Adult acute lymphoblastic leukemia: a multicentric randomized trial testing bone marrow transplantation as postremission therapy. *J Clin Oncol* 11: 1990, 1993
100. Barrett AJ, Horowitz MM, Ash RC, et al: Bone marrow transplantation for Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 79:3067, 1992
101. Appelbaum FR, Barrall J, Storb R, et al: Bone marrow transplantation for patients with myelodysplasia: pretreatment variables and outcome. *Ann Intern Med* 112:590, 1990
102. Anderson JE, Appelbaum FR, Fisher LD, et al: Allogeneic bone marrow transplantation for 93 patients with myelodysplastic syndrome. *Blood* 82:677, 1993
103. Charnplin R, McGlave P: Allogeneic bone marrow transplantation for chronic myeloid leukemia. *Bone Marrow Transplantation*. Forman SJ, Blume KG, Thomas ED, Eds. Blackwell Scientific Publications, Boston, 1994
104. Thomas ED, Cift RA, Fefer A, et al: Marrow transplantation for the treatment of chronic myelogenous leukemia. *Ann Intern Med* 104:155, 1986
105. Goldman JM, Szydlo R, Horowitz MM, et al: Choice of pretransplant treatment and timing of transplants for chronic myelogenous leukemia in chronic phase. *Blood* 82:2235, 1993 .
106. Cift RA, Appelbaum FR, Thomas ED: Treatment of chronic myeloid leukemia by marrow transplantation (editorial). *Blood* 82:1954, 1993

107. McGlave P, Bartsch G, Anasetti C, et al: Unrelated donor marrow transplantation therapy for chronic myelogenous leukemia: initial experience of the National Marrow Donor Program. *Blood* 81:543, 1993
108. McGlave PB, De Fabritiis P, Deisseroth A, et al: Autologous transplants for chronic myelogenous leukaemia: results from eight transplant groups. *Lancet* 343:1486, 1994
109. Michallet M, Corront B, Hollard D, et al: Allogeneic bone marrow transplantation in chronic lymphocytic leukemia: 17 cases: report from the EBMTG. *Bone Marrow Transplant* 7:275, 1991
110. Rabinowe SN, Soiffer RJ, GribbenJG, et al: Autologous and allogeneic bone marrow transplantation for poor prognosis patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 82:1366,1993
111. Goldstone AH, McMillan AK, Chopra R: High-dose therapy for the treatment of non-Hodgkin's lymphoma. High-Dose Cancer Therapy: Pharmacology , Hematopoietins, Stem Cells. Armitage JO, AntmanKH, Eds. Williams & Wilkins, Baltimore, 1992, p 662
112. Chopra R, Goldstone AH, Pearce R, et al: Autologous versus allogeneic bone marrow transplantation for non-Hodgkin's lymphoma: a casecontrolled analysis of the European Bone Marrow Transplant Group Registry data. *J Clin Oncol*10:1690, 1992
113. Nademanee A, Schmidt GM, O'Donnell MR, et al: High-dose chemoradiotherapy followed by autologous bone marrow transplantation as consolidation therapy during first complete remission in adult patients with poor-risk aggressive lymphoma: a pilot study. *Blood* 80:1130, 1992
114. Verdonck LF , Dekker A W, de Gast GC, et al: Autologous bone marrow transplantation for adult poor-risk lymphoblastic lymphoma in first remission. *J Clin Oncol*10:644, 1992
115. Haioun C, Lepage E, Gisselbrecht C, et al: Comparison of autologous bone marrow transplantation (ABMT) with sequential chemotherapy for aggressive non-Hodgkin's lymphoma (NHL) in first complete remission: a study on 464 patients (LNH87 protocol) (abstr). *Blood* 82 (suppl 1):87a,1993

116. Takvorian T, Canellos GP, Ritz J, et al: Prolonged disease-free survival after autologous bone marrow transplantation in patients with nonHodgkin's lymphoma with a poor prognosis. *N Engl J Med* 316:1499, 1987
117. Armitage JO, Bierman PJ, Vose JM, et al: Autologous bone marrow transplantation for patients with relapsed Hodgkin's disease. *Am J Med* 91:605,1991 .
118. Jones RJ, Piantadosi S, Mann RB, et al: High-dose cytotoxic therapy and bone marrow transplantation for relapsed Hodgkin's disease. *J Clin Oncol* 8:527,1990
119. Anderson JE, Litzow MR, Appelbaum FR, et al: Allogeneic, syngeneic, and autologous marrow transplantation for Hodgkin's disease: the 21- year Seattle experience. *J Clin Oncol* 11:2342, 1993
120. Gahrton G, Tura S, Ljungman P, et al: Allogeneic bone marrow transplantation in multiple myeloma. *N Engl J Med* 325: 1267, 1991
121. Bensinger WI, Buckner CD, Clift RA, et al: Phase I study of busulfan and cyclophosphamide in preparation for allogeneic marrow transplant for patients with multiple myeloma. *J Clin Oncol* 110:1492, 1992
122. Barlogie B, Gahrton G: Bone marrow transplantation in multiple myeloma. *Bone Marrow Transplant* 7:71,1991
123. Anderson KC, Barut BA, Ritz J, et al: Monoclonal antibody-purged autologous bone marrow transplantation therapy (or multiple myeloma. *Blood* 77:712,1991
124. Jagannath S, Vesole DH, Glenn L, et al: Low-risk intensive therapy for multiple myeloma with combined autologous bone marrow and blood stem cell support. *Blood* 80:1666,1992
125. Attal M, Harousseau IL, Stoppa AM, et al: High dose therapy in multiple myeloma: a prospective randomized study of the Intergroupe Francais du Myelome (IFM) (abstr). *Blood* 84(suppl):386a, 1994

126. Pole JG, Casper J, Elfenbein G, et al: High-dose chemoradiotherapy supported by marrow infusions for advanced neuroblastoma: a Pediatric Oncology Group study. J Clin Oncol 9:152, 1991
127. Philip T, Bernard JL, Zucker JM, et al: High-dose chemoradiotherapy with bone marrow transplantation as consolidation treatment in neuroblastoma: an unselected group of stage IV patients over 1 year of age. J Clin Oncol 5:266,1987
128. Antman K, Ayash L, Elias A, et al: A phase II study of high-dose cyclophosphamide, thiotepa, and carboplatin with autologous marrow support in women with measurable advanced breast cancer responding to standard-dose therapy. J Clin Oncol 10:102, 1992
129. Marks LB, Edward C, Halperin EC, et al: Post-mastectomy radiotherapy following adjuvant chemotherapy and autologous bone marrow transplantation for breast cancer patients with greater than or equal to 10 positive axillary lymph nodes. Cancer & Leukemia Group B. Int J Rad Oncol Biol Phys 23:1021,1992
130. Peters WP, Ross M, Vredenburgh n, et al: High-dose chemotherapy and autologous bone marrow support as consolidation after standard dose adjuvant therapy for high-risk primary breast cancer. J Clin Oncol 11:1132,1993
131. Broun ER, Nichols CR, Kneebone P, et al: Long-term outcome of patients with relapsed and refractory germ cell tumors treated with high dose chemotherapy and autologous bone marrow rescue. Ann Intern Med 117:124, 1992
132. Nichols CR, Andersen J, Lazarus HM, et al: High-dose carboplatin and etoposide with autologous bone marrow transplantation in refractory germ cell cancer: an Eastern Cooperative Oncology Group protocol. J Clin Oncol 10:558,1992

Figuras



Figura 1 Trasplantes de células tronco realizados de 1970 a 1995 Se muestra el número total de trasplantes de células hematopoyéticas tronco alogénicos y autólogos realizados en todo el mundo de 1970 a 1995, según cálculos del Registro Internacional de Trasplantes de Médula Osea. Los trasplantes alogénicos aumentaron con rapidez desde la formación del Programa Nacional de Donación de Médula en 1987.

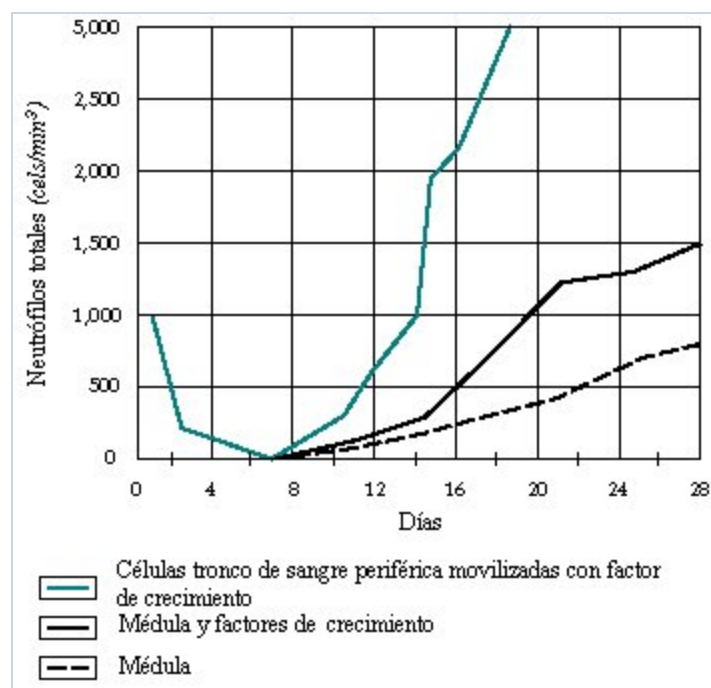


Figura 2 Patrones de recuperación mieloide Patrón típico de recuperación mieloide después del trasplante de células hematopoyéticas tronco usando médula sola, médula más factores de crecimiento mieloide postrasplante y células tronco de sangre periférica movilizadas con factores de crecimiento.

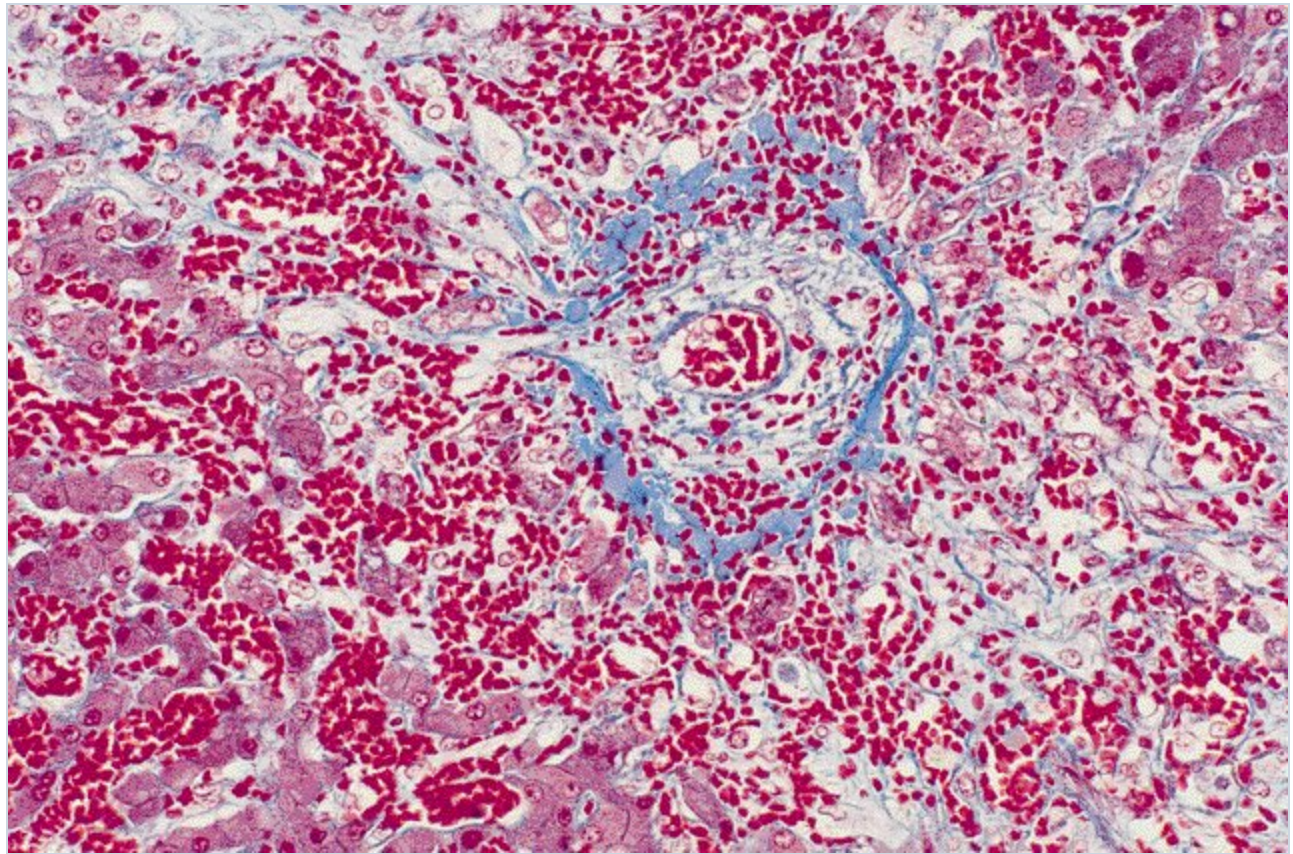


Figura 3 Enfermedad hepática veno-oclusiva Microfotografía de una biopsia de hígado teñida con tricromo que muestra los cambios típicos de enfermedad veno-oclusiva del hígado. Una vena sublobular está delimitada por tejido conectivo denso en la capa adventicia externa. Existe reducción marcada de la luz de la vena y una zona subendotelial engrosada y edematosa que contiene eritrocitos atrapados y matriz extracelular laxa. Los cordones de hepatocitos que rodean a la vena tienen necrosis y los sinusoides presentan hemorragia. El depósito de coagulantes en los sinusoides y en la zona subendotelial de la vena obstruye el flujo de sangre del hígado, produciendo hipertensión sinusoidal y hepatomegalia.

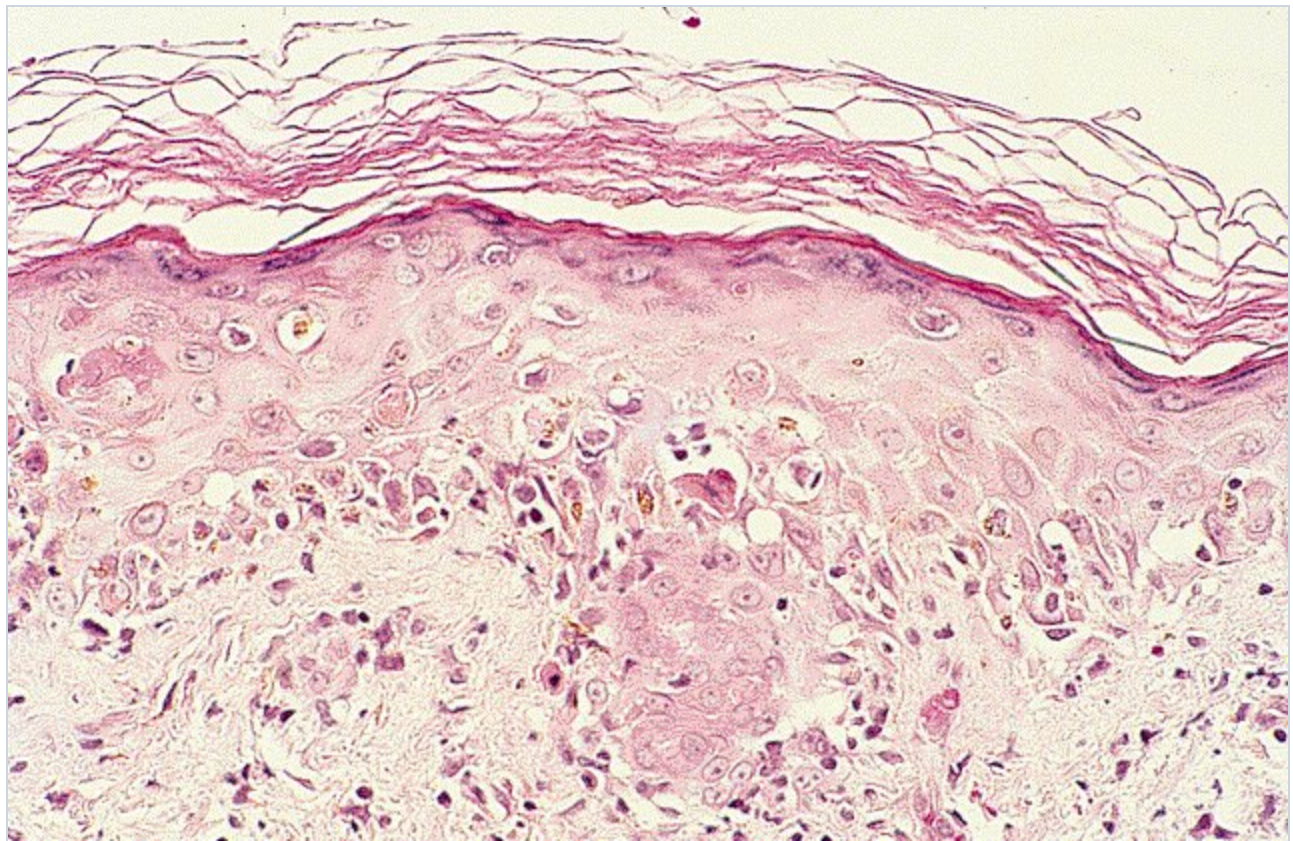


Figura 4 Enfermedad injerto contra huésped en la piel Esta microfotografía de una biopsia de piel teñida con hematoxilina y eosina demuestra las características de la enfermedad injerto contra huésped aguda en la piel. Es evidente tanto edema intercelular (espongiosis) como intracelular (degeneración reticular) en la epidermis inferior. Se observan células mononucleares en toda el área epidérmica junto con muchos cuerpos que han sufrido apoptosis, incluyendo células epidérmicas muertas con citoplasma hipereosinófilico y núcleos basofílicos picnóticos. El proceso inflamatorio ha producido incontinencia del pigmento melanina hacia la dermis papilar, así como bloques burdos intraepidérmicos de melanina, causando hiperpigmentación. Debido a que la apoptosis y el daño a la capa basal son extensos, la epidermis puede formar una escama y quizá desprenderse.