

Trasplante de Médula Ósea

Selección de pacientes y Resultados.

La adopción del trasplante de médula ósea de hermanos HLA idénticos para la cura de las hemoglobinopatías ha ido en aumento. Desde 1981, se ha obtenido una gran experiencia clínica con más de 1.500 trasplantes de médula realizados en muchos centros alrededor del mundo. Los resultados del trasplante de médula han mejorado marcadamente desde los primeros reportes debido a la utilización de ciclosporina, un tratamiento más eficaz para la infección de CMV, mejora en las técnicas de asepsia, y la evolución de la terapia antibiótica sistémica [Lucarelli 1997].

Se han identificado 3 clases de pacientes de riesgo basado en:

- o Tratamiento quelante inadecuado
- o Presencia de fibrosis hepática, y
- o Hepatomegalia

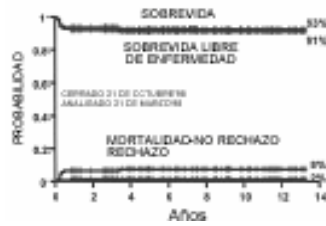
Los pacientes Clase I no tienen ninguna de estas características, los pacientes Clase II tienen una o dos, y los pacientes Clase III tienen las tres características. Se encontró que estos factores de riesgo tienen una significativa influencia sobre el resultado post trasplante [Giardini 1995]. Entre los niños talasémicos Clase I trasplantados temprano en el curso de la enfermedad, las probabilidades de supervivencia y supervivencia libre de enfermedad son del 93% y 91%, con un riesgo de rechazo del 2% y un riesgo de mortalidad relacionada con el trasplante de un 8% (Fig. 9.1). El resultado entre centros que realizan trasplantes en pacientes con características generales similares, es comparable [Lucarelli 1997]. Las probabilidades de supervivencia, supervivencia libre de enfermedad, rechazo y mortalidad no por rechazo son 87%, 83%, 3% y 15%, respectivamente para pacientes Clase II (fig. 9.2) y 79%, 58%, 28% y 19% para pacientes de Clase III (fig. 9.3). En esta última categoría de pacientes, la introducción de regímenes de condicionamiento que contienen menos de 200 mg/kg de ciclofosfamida dieron como resultado una disminución significativa en la mortalidad por trasplante, pero un aumento en el riesgo concomitante de rechazo de injerto. En el grupo de adultos (>16 años) la probabilidad de sobrevivir al trasplante es del 66%, la probabilidad de cura del 62%, con un 35% de posibilidad de mortalidad por trasplante y un 5% de regresar a la condición de talasémico pretrasplante (Fig. 9.4).

Basándonos en estos resultados, el trasplante de médula ósea en talasemia debe considerarse para pacientes a edad temprana o antes del desarrollo de las complicaciones debidas a sobrecarga de hierro. El médico, los padres y el paciente deben medir las ventajas y desventajas relativas del trasplante de médula y del tratamiento convencional. En la decisión se han de tomar en cuenta el resultado y los riesgos del tratamiento convencional disponible y del trasplante de médula.

Hermanos HLA compatibles, como donantes

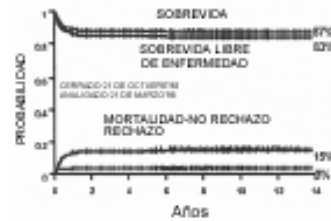
La aplicabilidad del trasplante de médula ósea está limitada por la disponibilidad de un donante relacionado HLA compatible. Entre hermanos hay 1 entre 4 posibilidades de ser HLA idéntico, por eso la probabilidad de que un paciente talasémico tenga como donante un hermano HLA idéntico varía con el tamaño de la familia.

Figura 9.1



Kaplan y Meier, probabilidad de supervivencia, supervivencia libre de enfermedad, rechazo y mortalidad por rechazo, en 119 pacientes talasémicos Clase 1 menores de 17 años.

Figura 9.2



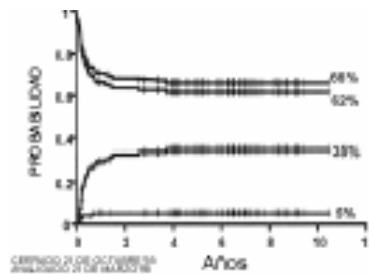
Kaplan y Meier, probabilidad de supervivencia, supervivencia libre de enfermedad, rechazo y mortalidad por rechazo, en 291 pacientes talasémicos Clase 2 menores de 17 años.

Figura 9.3



Kaplan y Meier, probabilidad de supervivencia, supervivencia libre de enfermedad, rechazo y mortalidad por rechazo, en 126 pacientes talasémicos Clase 3 menores de 17 años.

Figura 9.4



Kaplan y Meier, probabilidad de supervivencia, supervivencia libre de enfermedad, rechazo y mortalidad por rechazo, en 115 pacientes talasémicos adultos mayores de 16 años.

Trasplante de donante compatible no relacionado

Dado que la mayoría de los pacientes talasémicos no tienen un hermano donante compatible, continúa la investigación para mejorar las posibilidades de éxito y reducir los riesgos de complicaciones asociados a la utilización de donante compatible no relacionado.

Desafortunadamente, el porcentaje de complicación de los trasplantes utilizando donante compatible no relacionado generalmente es mucho más alto que en los trasplantes entre hermanos compatibles. Se espera que con las continuas mejoras en técnicas de compatibilidad, los porcentajes de complicación se reduzcan hasta niveles aceptables. Ha habido alguna aplicación de trasplante usando donante compatible no relacionado en talasemia que sugieren que si los donantes no relacionados provienen de un grupo familiar cercano genéticamente relacionado el resultado puede mejorarse [Dini 1999; Miano 1998]. De todas formas, los resultados son muy variables y los riesgos y beneficios deben ser evaluados caso por caso.

Resultados

(Gaziev y col, Pesaro BMT 2000)

- 29 pacientes trasplantados con talasemia mayor, edades 1,1 - 33 a (mediana 6 a)
 - 6 pac. con pariente idéntico histocompatible
 - 2 pac. con pariente con compatibilidad antigénica incompleta
 - 13 pac. con hermanos con compatibilidad antigénica incompleta
 - 8 pac. con padre/madre con compatibilidad antigénica incompleta
- Rechazo/falla 55% (no relacionado con el tipo de compatibilidad antigénica)
- GVHD I-IV aguda 47%
- GVHD Crónica 38%
- Sobrevida (FU 7.5 a) 65% (21% libre de enfermedad)
- Mortalidad por trasplante 34% (50% GVHD, 30% infección)

Conclusión

El trasplante de médula ósea con hermano histocompatible idéntico ofrece una alta probabilidad de cura, con un riesgo de mortalidad relacionado con el procedimiento tan baja como del 5% en pacientes correctamente seleccionados. Pero como ya dijimos, continúa investigándose como seguir reduciendo los riesgos del trasplante, incluyendo como mejorar los resultados de trasplantes siendo el donante un hermano cuya compatibilidad no sea completa.

Trasplante de sangre de cordón

Recientemente ha recibido un considerable interés el uso de células progenitoras obtenidas de sangre de cordón umbilical recogidas en el momento del parto. Hay muchas ventajas posibles en este enfoque. Primeramente, las células progenitoras pueden obtenerse fácilmente al momento del nacimiento, casi siempre en número suficiente para una donación exitosa, más que si se espera a que el donante sea mayor para poder realizar la cosecha de médula ósea. En segundo lugar, se ha sugerido que la enfermedad injerto versus huésped (GVHD) puede ser menos severa cuando las células progenitoras se obtienen en este punto temprano de la vida. En tercer lugar, la recolección de rutina de células de cordón en todos los nacimientos proveerá de un amplio pool de donantes para tratamiento con TMO. De todas maneras, en este punto, la evidencia de disminución de GVHD usando sangre de cordón no es persuasiva. En muchas donaciones, es insuficiente

la cantidad de células madre obtenidas para ser injertadas en un receptor adulto. Así, mientras el trasplante de sangre de cordón ha sido usado con éxito para tratar a algunos pacientes con talasemia [Miniero 1998], su valor global en el tratamiento de esta condición requiere mayor clarificación.

Quimerismo mixto

La persistencia de células huésped hematopoyéticas residuales, normalmente denominado quimerismo mixto, ocurre frecuentemente después del trasplante de médula en Beta-talasemia [Andreani 1996].

La presencia de quimerismo mixto en un paciente trasplantado representa un factor de riesgo para fallo de injerto. Ninguno de los pacientes que mostraban injerto completo de donante rechazó el trasplante, mientras que el 29% de los pacientes con quimerismo mixto rechazó el injerto luego de 2 años de la infusión de médula.

No obstante, se ha observado una condición persistente de quimerismo mixto a largo plazo (> 2 años) después de un TMO exitoso en talasemia. Esta observación puede tener un impacto significativo para diseñar estrategias futuras para trasplante de médula.

Seguimiento post-trasplante

El seguimiento clínico post-trasplante es particularmente importante. Durante el 1º año, es necesaria una cuidadosa atención en el control hematológico y parámetros de injerto, complicaciones por infección y enfermedad de injerto versus huésped. Un seguimiento a largo plazo es de particular interés con respecto al control evolutivo de los problemas multisistémicos (sobrecarga de hierro, desarrollo puberal, crecimiento, deficiencias endocrinológicas) relacionados con la enfermedad primaria. Cierta número de reportes muestran que la sobrecarga de hierro, la hepatitis crónica, la función cardíaca y las deficiencias endocrinológicas pueden ser manejadas con mayor facilidad luego del trasplante y algunas veces permiten la curación del órgano afectado. Es particularmente importante eliminar el exceso de hierro después del trasplante, y usualmente se consigue con repetidas sangrías, retirando 6 ml/kg de sangre con intervalos de 14 días [Angelucci 1997].

* El seguimiento es también esencial para comparar la sobrevida a largo plazo y la sobrevida libre de enfermedad en pacientes trasplantados y en pacientes tratados convencionalmente.

El paciente trasplantado es aún genéticamente una Talasemia mayor, por lo tanto la prueba de portador es esencial para su pareja.