

Artículo original

Trasplante de células hematopoyéticas: 15 años de experiencia en el Instituto Oncológico Nacional.

Hematopoietic stem cell transplantation: 15 years of experience in the National Cancer Institute.

*Franceschi José.

* Oncólogo - Instituto Oncológico Nacional.

El autor declara que no tiene conflicto de interés.

Palabras claves:

células hematopoyéticas, médula ósea, alogeneico, haplotipo.

Keywords:

Hematopoietic stem cells, bone marrow, alogeneico, haplotype.

*Correspondencia a:**Dr. José Franceschi**Correo electrónico:**jfranceschi@cwpanama.net***Resumen**

Introducción: En 1868 se reportó por primera vez que la médula ósea generaba células sanguíneas en los mamíferos. En 1968, tres pacientes que padecían una inmunodeficiencia severa combinada fueron trasplantados exitosamente y curados por un trasplante de células hematopoyéticas (TCH).

Las células sanguíneas maduras son producidas continuamente por precursores inmaduros que son descendientes de las células progenitoras más primitivas. Los tumores se originan de células tronco malignas que usualmente vienen de células tronco normales y mantienen su capacidad de auto replicación. La quimioterapia utilizada para tratar el cáncer actúa fundamentalmente en las células en proliferación. Menos de un 30% de los receptores potenciales de TCH tiene algún donante HLA idéntico, de tal manera que el uso de fuentes alternativas de estas células ha sido un avance importante. El programa de TCH del Instituto Oncológico Nacional, se inició a principios del año 2000. Fue el primer centro en realizar un TCH alogénico. El objetivo del presente trabajo es presentar la experiencia del Programa de Trasplante de Células Hematopoyéticas del Instituto Oncológico Nacional de Panamá, una serie de casos atendidos desde sus inicios en enero del año 2000 hasta el 30 de abril de 2016. **Material y método:** Se hizo un análisis estadístico descriptivo retrospectivo y un análisis de supervivencia de todos los pacientes sometidos a trasplante de células hematopoyéticas en el Instituto Oncológico Nacional desde 1 de enero de 2000 hasta el 30 de abril de 2016, usando la base de datos de los TCH del Instituto Oncológico Nacional realizada con el programa SPSS versión 17.0 y se revisaron los expedientes clínicos de cada paciente.

Resultados: Desde el 1 de enero del 2000 hasta 30 de abril de 2016 se han realizado 204 TCH de los cuales 145 (71%) han sido TCH autólogos y 59 (29%) TCH alogeneicos. Las principales indicaciones de TCH autólogos en el Instituto Oncológico Nacional fueron fundamentalmente mieloma múltiple (29.7%), linfoma No Hodgkin (31.1%). La indicación más común de TCH alogeneicos fue la leucemia mieloide crónica (37.3%). La tasa de mortalidad en los primeros 100 días en el caso de los TCH alogeneicos es de 18.6% y en el caso de los TCH autólogos es de 9.7%. La curva de supervivencia global a 10 años (Kaplan Meier) para todos los TCH muestra una media de supervivencia de 118.8 meses con un intervalo de confianza de 95 (106.5 meses–131.2 meses) las principales causas de muerte en los pacientes con TCH alogeneicos fueron la recidiva de la enfermedad de base, infección o sepsis.

Conclusión: El TCH es una realidad en nuestro país desde hace 15 años. Se han realizado 204 trasplantes hasta abril del 2016, de los que 145 (71%) son autólogos y 59 (29%) alogeneicos. La tasa de mortalidad en el Instituto Oncológico Nacional de Panamá es aceptable. Hemos podido comenzar a desarrollar en nuestro país nuevas opciones de TCH además de los autólogos, como lo son los trasplantes haploidenticos.

INTRODUCCIÓN

En el año 1868, dos investigadores de Prusia e Italia respectivamente fueron los primeros en reportar que la médula ósea generaba células sanguíneas en los mamíferos. Esta observación fue el punto de partida de múltiples esfuerzos con el fin de reemplazar una médula ósea disfuncional mediante el trasplante de células hematopoyéticas en los humanos. Sin embargo tomo más de un siglo el poder desarrollar técnicas confiables para identificar donadores elegibles para este procedimiento, diseñar y producir antibióticos potentes y establecer procedimientos y normas de cuidados de pacientes para realizar trasplante de células hematopoyéticas (TCH).

Las reacciones secundarias al trasplante más fuertes ocurren cuando los antígenos del sistema mayor de histocompatibilidad (HLA) del donador y del receptor son incompatibles

En 1968, tres pacientes en los Estados Unidos y en los Países Bajos que padecían una inmunodeficiencia severa combinada, enfermedad en la cual la capacidad de que el sistema inmunológico del cuerpo de un individuo sea capaz de montar una respuesta para combatir una infección está comprometida; fueron trasplantados exitosamente y curados por un TCH.

Desde entonces el número de TCH se ha incrementado hasta 50000 a 60000 anualmente y el número acumulado de pacientes tratados a lo largo de todo el mundo ha llegado a alcanzar cifras mayores de 800000.

La mayoría de los receptores de un TCH son pacientes con leucemias, linfomas, mieloma múltiple, síndromes mielodisplásico, insuficiencia medular y trastornos severos de la serie eritroide como anemia de células falciformes y talasemia y en menor grado algunos tumores sólidos.

Los estudios de mediados del siglo XX demostraron que la irradiación masiva total corporal causaba un daño irreparable y fatal a los sistemas gastrointestinales y nerviosos centrales. Dosis menores causaban muerte tardía secundaria a hemorragia e infección.

Las células sanguíneas maduras son producidas continuamente por precursores inmaduros que son descendientes de los células progenitoras más primitivas y en primera instancia de la células tronco hematopoyética. Esta última tiene la capacidad única de producir una descendencia que conserva estas propiedades de auto replicación y pluripotencialidad y se convierten en fuente eterna de células sanguíneas.

De hecho una sola célula tronco puede restaurar el sistema linfohematopoyético completamente de un animal irradiado letalmente[1]. Igual que en las células del siste-

ma hematológico normal, las células que causan la leucemia y otros tipos de cáncer consisten de diferente compartimiento de células a varios niveles de diferenciación. Los tumores se originan de células tronco malignas que usualmente se originan de células tronco normales[2] y mantienen su capacidad de auto replicación[3].

La mayoría de las células leucémicas tienen una capacidad para proliferación y son repletadas continuamente de células tronco leucémicas. Solamente 1 en un millón de blastos leucémicos resultan ser una verdadera célula tronco, en cuanto a su capacidad de auto sostener y propagar la leucemia en el humano.

La quimioterapia utilizada para tratar el cáncer actúa fundamentalmente en las células en proliferación. Las células tronco normales y malignas; sin embargo, están quiescentes o en reposo y por ende insensibles a la quimioterapia. Ambas, las células tronco normales y malignas pueden reparar el ADN eficientemente, resistir la apoptosis y excretar drogas toxicas a través de los transportadores de fijadores de ATP[4]. De esta forma, aunque la quimioterapia puede destruir un tumor casi completamente, las células tronco persisten, permitiendo que el cáncer recidiva.

Las reacciones secundarias al trasplante más fuertes ocurren cuando los antígenos del sistema mayor de histocompatibilidad (HLA) del donador y del receptor son incompatibles.. Los antígenos menores codificados por genes localizados en el cromosoma Y son de los más comunes en incidencia de EICH[5] y de la más baja incidencia de recidiva de la enfermedad[6] entre receptores de sexo masculino de medulas óseas trasplantadas de donantes de sexo femenino que entre receptores masculinos de donantes del mismo sexo.

Los antígenos del sistema menor de HLA en las células leucémicas pueden provocar una reacción "injerto vs leucemia". La EICH es una respuesta inmune acentuada, y posiblemente estimulada, por una agresión causada por el régimen preparativo antes del TCH[7].

El objetivo de los regímenes mielo ablativos preparatorios antes del TCH son dos cosas: eliminar células tumorales y en el caso de los TCH alogeneicos inducir una inmunosupresión que permita el injerto.

Los regímenes preparativos pueden de igual manera aumentar la respuesta inmune antitumoral causando un catabolismo de las células tumorales el cual resulta en una avalancha de antígenos tumorales hacia las células presentadoras de antígenos. Esta avalancha de antígenos puede llevar a una proliferación de células T, las cuales atacaran a las células maligna que sobrevivan al régimen preparativo[8].

La irradiación corporal total es mielo ablativa e inmunosupresora, no está asociada a resistencia cruzada con la quimioterapia, y puede llegar a sitios que no lo hace la

quimioterapia convencional. El fraccionamiento de la dosis de irradiación total reduce la toxicidad. La irradiación corporal total fraccionada combinada con Ciclofosfamida ha sido el régimen de preparación estándar desde 1980. La toxicidad de la irradiación corporal total y la no disponibilidad en todos los centros ha dado como resultado el desarrollo de regímenes libres de irradiación.

En 1983, un régimen de Busulfan y altas dosis de Ciclofosfamida demostró ser eficaz en el tratamiento de las leucemias agudas[9].

Con este régimen, efectos adversos agudos están asociados a los niveles plasmáticos elevados de Busulfan[10] y de los metabolitos de la Ciclofosfamida[11]. La toxicidad puede reducirse mediante el ajuste de la dosis de Busulfan de acuerdo a los niveles plasmáticos de la droga[12] o con el uso de Busulfan intravenoso en vez de la presentación oral[13].

Medula ósea obtenida a través de múltiples aspirados de la cresta ilíaca posterior mientras el donador está bajo anestesia general fue la primera fuente de células tronco hematopoyéticas para TCH. Debido a que las células tronco se despegan continuamente de la medula ósea, entran a la circulación, y regresan a la medula ósea, la sangre periférica podría ser una fuente conveniente de células tronco hematopoyéticas y ha remplazado a la medula ósea para la mayoría de los TCH autólogos y alogéneos.

En comparación con la medula ósea, las células tronco obtenidas de la sangre periférica producen una recuperación hematopoyética más rápida. En el TCH alogéneo, sin embargo, las células tronco hematopoyéticas de la sangre periférica, que contiene más células T que las de la medula ósea, aumentan la incidencia y prolongan el tratamiento de EICH crónica[14].

Estudios realizados durante los 1980s demostraron que el TCH autólogo curaba algunos linfomas cuando la quimioterapia convencional no lo lograba[15]. Actualmente el TCH autólogo se realiza con mucho más frecuencia que el alogéneo ya que se ha demostrado su potencial de curar en muchas otras enfermedades.

Para el TCH autólogo, las células tronco hematopoyéticas son usualmente congeladas por debajo de -120°C y son utilizadas en las próximas pocas semanas, aunque, cuando están congeladas, ellas son viables por años. Debido a que el TCH autólogo no induce EICH, se puede realizar también en pacientes mayores.

La mortalidad es considerablemente menor con el TCH autólogo que con el alogéneo, pero la no incidencia de EICH reduce su efectividad comparativamente. La contaminación del injerto con células tumorales contribuye a la recidiva en el caso de las neoplasias hematológicas; sin embargo la falla de erradicar el tumor con el régimen previo al TCH es la principal causa de recidiva.

Menos de un 30% de los receptores potenciales de TCH tiene algún donante HLA idéntico. De tal manera que el uso de fuentes alternativas de estas células ha sido un avance importante. Por ejemplo, el uso de donadores no relacionados ha aumentado y las tasas de éxito de estos procedimientos han mejorado así como también la tecnología para definir los genes y la compatibilidad. Esta técnicas incluyen tipificación por ADN para identificar alelos de HLA y el mejor donante, dado que esto aumenta las oportunidades de un injerto exitoso y reduce los riesgos de EICH[16].

Si el trasplante es urgente o si no se encuentra un donante, la sangre de cordón, la cual puede ser obtenida rápidamente y de forma segura es una alternativa[17].

Está en estudio la expansión "ex vivo" de las células tronco de células hematopoyéticas y el TCH con células de sangre de cordón junto con células tronco hematopoyéticas de sangre periférica de un donante haploidentico[18]. Actualmente existen bancos de cordón en 21 países y que almacenan alrededor de 170000 unidades. Bone Marrow Worldwide (www.bmdw.org) colecciona y enlista tipos de HLA para sangre de cordón umbilical y registro de adultos.

El TCH de alguno de los padres, hermano o hijos de algún paciente con solo un haplotipo HLA idéntico (haploidentico) estuvo en sus principios asociado con tasas elevadas de rechazo de injerto y de EICH; complicaciones que predicen una alta mortalidad temprana después de un TCH. Sin embargo, en la última década, los avances tecnológicos, han mejorado la evolución de este tipo de abordaje[19]. relacionados tienen incompatibilidad en uno o dos alelos HLA; la aloreactividad de las células NK podría ser utilizada como una herramienta para escoger los donadores y así mejorar el pronóstico; sin embargo los estudios hasta ahora realizados han sido no concluyentes[20,21].

Las enfermedades más comúnmente tratadas con TCH autólogo y TCH alogéneos son las que aparecen listadas en la tabla 1. Los resultados son variables y dependen del tipo y estadio de la enfermedad, la edad y el estado funcional del paciente, la fuente de células tronco hematopoyética a ser trasplantada, y en la caso de los TCH alogéneos del grado de histocompatibilidad de HLA.

Debido al elevado costo de estos procedimientos (TCH autólogos aproximadamente 100000 dólares y alogéneo 200000) y a que la morbilidad y mortalidad asociada es sustancial, el objetivo final del tratamiento es usualmente curar la enfermedad. Sin embargo, aunque el TCH autólogo no cura un mieloma múltiple, mejora significativamente su sobrevida o supervivencia[22].

El TCH autólogo ha logrado remisiones sostenidas en pacientes con enfermedades autoinmunes. Ha logrado remisiones completas en pacientes con artritis reu-

Tabla No 1 - Enfermedades Comúnmente Tratadas con Trasplante de Células Hematopoyéticas.

Trasplante Autólogo

Cancer

Mieloma Múltiple
Linfoma No Hodgkin
Leucemia Mieloide Crónica
Neuroblastoma
Cáncer de Ovario
Tumores de Células Germinales

Otras Enfermedades

Trastornos Autoinmunes
Amiloidosis

Trasplantes Alogénicos

Cancer

Leucemia Mieloide Aguda
Leucemia Linfoblástica Crónica
Leucemia Mieloide Crónica
Síndromes Mielodisplásicos
Trastornos Mieloproliferativos
Linfoma No Hodgkins
Enfermedades de Hodgkins
Leucemia Linfocítica Crónica
Mieloma Múltiple
Leucemia Mieloide Crónica Juvenil

Otras enfermedades

Anemia aplásica
Hemoglobinuria Paroxística Nocturna
Anemia de Fanconi
Anemia de Diamond-Blackfan
Talasemia mayor
Inmunodeficiencia combinada grave
Síndrome de Wiskott-Aldrich
Errores congénitos de metabolismo

matóide y esclerosis múltiple e inclusive un TCH alogénico con regímenes de intensidad reducida ha demostrado ser curativo[23].

El TCH cura muchas enfermedades genéticas, incluyendo inmunodeficiencia severa combinada, síndrome de Wiskot-Aldrich, anemia de células falciformes y talasemia.

Los resultados son mejores en jóvenes y en los pacientes que tienen menos daño a órganos blancos. Por ejemplo, en los pacientes con talasemia, la severidad de daño al parénquima hepático secundaria a la sobrecarga de hierro por transfusiones previas afecta significativamente el resultado del trasplante.

El TCH autólogo es sustancialmente más eficaz que la quimioterapia convencional para tratamiento en primera recaída de los pacientes con linfoma de células grandes

de células B que son sensibles a la quimioterapia[24]. Aun así, los datos del "Center for International Blood and Marrow Transplant Research" demuestran que muchos pacientes se realizan el TCH tardíamente cuando las opciones de cura son considerablemente menores.

Otros datos derivados del National Cancer Institute sugieren que solamente una minoría de los pacientes con una recidiva quimio sensible se realizan un TCH autólogo.

Estos datos están en concordancia con los presentados en un reporte de 2001[25] y con la opinión de expertos de que actualmente el TCH está siendo subutilizado. La contraloría general de la república de Estados Unidos estima que en este país solo un tercio de los pacientes que necesitan TCH de donantes no relacionados se les han realizado búsquedas previas a través del National Marrow Donor Registry.

Hay factores socioeconómicos que contribuyen a esta decisión pero muy frecuentemente el TCH es considerado muy tardíamente o no considerado del todo

Actualmente el TCH representa la mejor opción de cura para muchas enfermedades. Investigaciones en el futuro determinarán cuáles son los mejores regímenes mieloablativos para condiciones específicas y el desarrollo tecnológico mejorará los resultados de los TCH de intensidad reducida.

El uso de antagonistas de citoquinas y genes suicidas o la infusión de células T reguladoras puede reducir la severidad de la EICH y el mejor entendimiento de los polimorfismos genéticos en el desarrollo de la misma pueden ayudar a encontrar métodos de prevenirla.

El programa de TCH del Instituto Oncológico Nacional, que es una de las instituciones pioneras en nuestro país en este tipo de tratamientos, se inició a principios del año 2000. Fue el primer centro en realizar un TCH alogénico y se hizo en un paciente con una leucemia aguda avanzada (tercera remisión completa) con un hermano HLA idéntico como donante utilizando un régimen preparativo mieloablativo a base de quimioterapia específicamente Busulfán mas Ciclofosfámid (BuCy).

La fuente de células hematopoyéticas fue la médula ósea del donador y se obtuvo un injerto excelente en 18 días y además el paciente alcanza una remisión completa de su enfermedad. En Panamá existen además otros dos centros que realizan TCH, que son el Hospital del Niño y el Complejo Hospitalario de la Caja de Seguro Social.

El objetivo del presente trabajo es presentar la experiencia del Programa de Trasplante de Células Hematopoyéticas del Instituto Oncológico Nacional de Panamá, una serie de casos atendidos desde sus inicios en enero del año 2000 hasta el 30 de abril de 2016.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se hizo un análisis estadístico descriptivo retrospectivo y un análisis de supervivencia de todos los pacientes sometidos a trasplante de células hematopoyéticas en el Instituto oncológico Nacional desde 1 de enero de 2000 hasta el 30 de abril de 2016.

La fuente principal de información para este análisis retrospectivo es la base de datos de los TCH del Instituto Oncológico Nacional que fue realizada con el programa SPSS versión 17.0 y además la revisión individual de los expedientes clínicos de cada uno de los pacientes.

Se incluyeron todos los pacientes a quienes se le realizó un TCH desde 1 de enero de 2000 hasta 30 de abril de 2016 siguiendo las guías e indicaciones para trasplante de células hematopoyéticas de la Institución. Todos los pacientes tenían consentimiento informado firmado. Los protocolos de tratamiento fueron revisados y aprobados por el comité de ética institucional.

A todos los pacientes se les dio seguimiento desde la fecha del trasplante hasta el día 30 de abril de 2016. Se utilizó la curva de Kaplan Meier para análisis de supervivencia y como prueba estadística para hacer comparaciones globales y establecer igualdad de distribuciones de supervivencia para distintas variables se utilizó la prueba de Mantel-Cox (chi cuadrado).

RESULTADOS

Desde el 1 de enero del 2000 hasta 30 de abril de 2016 se han realizado 204 TCH de los cuales 145 (71%) han sido TCH autólogos y 59 (29%) TCH alogéneos. La mayoría de los casos provienen de la provincia de Panamá y de Chiriquí con un 40 % y 17% respectivamente. (Ver el grafico #1A)

El rango de edad va desde los 17 hasta los 66 años con una mediana de 42 años. 42 (20.5%) de los TCH fueron en pacientes cuyas edades oscilaban entre los 51-60 años y en 6 (3%) de los mismos las edades fueron mayores de 61 años.

En los datos del CIBMTR[62] en el 2015; se puede apreciar que para el periodo 2007-2015 un 44% de los TCH fueron realizados en individuos mayores de 60 años y 56% en menores de 60 años indicando que cada vez son más los pacientes mayores los que se están sometiendo a estos tratamientos. Hecho que también hemos comenzado a ver en nuestro país.

En cuanto a la distribución según el sexo se realizaron 118 TCH en varones y 86 en mujeres lo que da una relación de 1.3:1a favor de los varones.

Las principales indicaciones de TCH autólogos en el Instituto Oncológico Nacional fueron fundamentalmente mieloma múltiple (29.7%), linfoma No Hodgkin (31.1%), y enfermedad de Hodgkin (23.4%). (Ver gráfico 1B.)

La indicación más común de TCH alogéneos fue la leucemia mieloide crónica (37.3%), leucemias aguda linfoblástica (28.8%), leucemia aguda mieloide (22%), anemia aplásica grave (5.1%) y otros (6.8%) La categoría de "otros" incluye algunos pacientes con síndrome mielodisplásico, linfoma de células grandes. Mieloma múltiple y enfermedad de Hodgkin.

Los datos del CIBMTR[62] muestran que en el 2015 de un total de 8197 TCH alogéneos realizados en Estados Unidos; las principales indicaciones fueron leucemia aguda mieloide (36.5%), leucemia aguda linfóide (12.1%), linfomas No Hodgkin (10%), síndromes mielodisplásicos (14.6%), leucemia mieloide crónica (0.1%), enfermedad de Hodgkin (0.1%), anemia aplásica grave (2.4%).

Los datos del CIBMTR[62] de los TCH autólogos son muy parecidos a los de nuestra casuística sin embargo en el caso de los TCH alogéneos en nuestra base de datos la leucemia mieloide crónica fue la mayor indicación sin embargo desde el año 2008 no se han realizado prácticamente más que un TCH alogéneo en leucemia mieloide crónica y esto obedece a que con la introducción en el mercado de los inhibidores de tirosina quinasa del gene BCR-ABL se obtiene resultados de remisión molecular hasta más altos que lo que se logra obtener con los TCH alogéneos pero con una menor morbilidad y mortalidad relacionada al régimen[63].

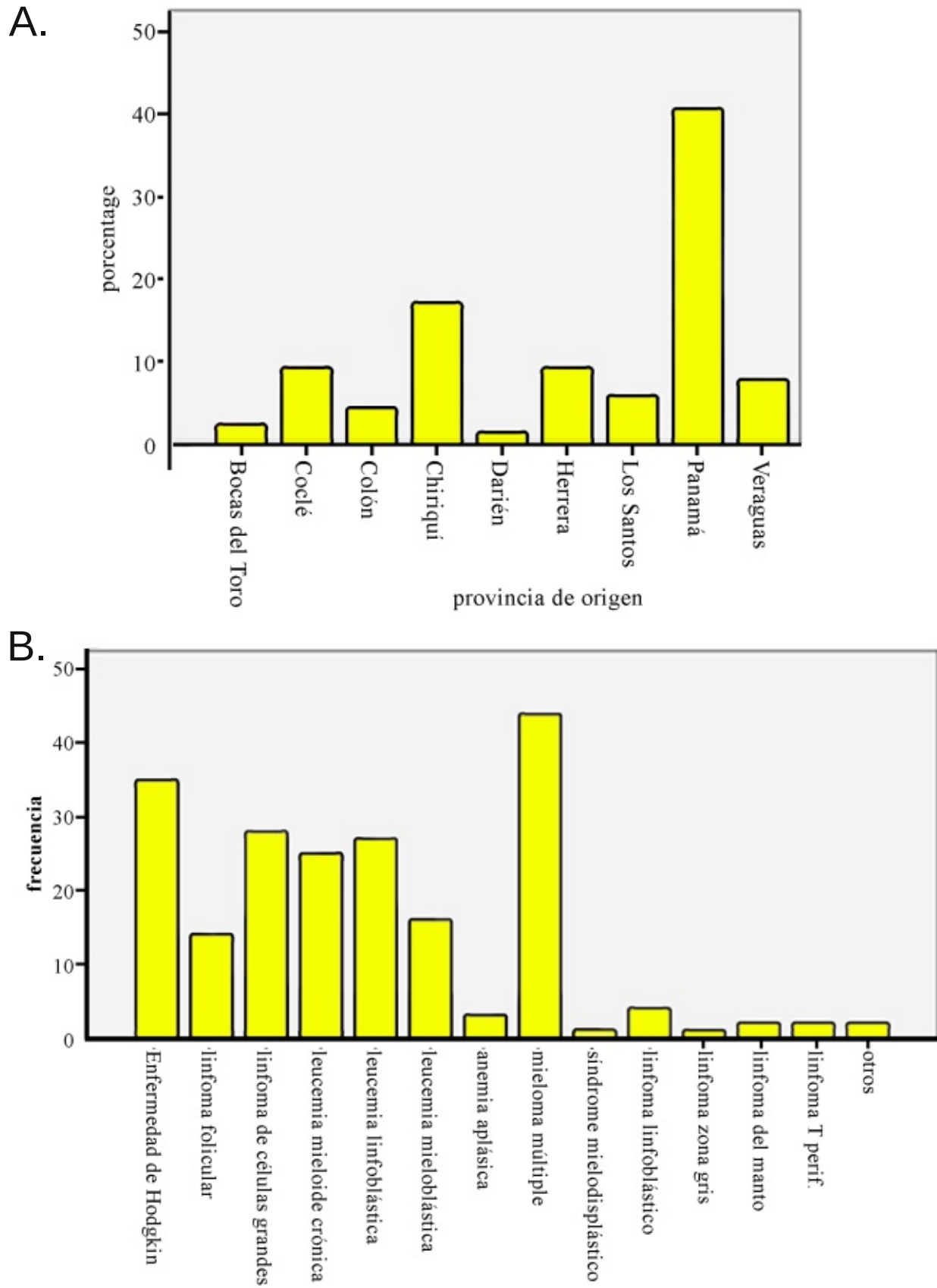
En EEUU al igual que en Panamá ya prácticamente no se realizan TCH alogéneos en leucemia mieloide crónica (según datos del CIBMTR en el año 2015 0.15% de los TCH) [61]. En nuestra institución no se han realizado TCH alogéneos en hemoglobinopatías severas (anemia falciforme o talasemia mayor).

La mortalidad en los primeros 100 días después de un TCH es una forma de evaluar la mortalidad asociada fundamentalmente al régimen de acondicionamiento y al procedimiento del trasplante en sí y es una medida de la eficacia de un programa de TCH. En nuestra institución la tasa de mortalidad en los primeros 100 días en el caso de los TCH alogéneos es de 18.6% y en el caso de los TCH autólogos es de 9.7%.

Estas tasas de mortalidad varían según la enfermedad de base de tal forma que en el caso de los TCH autólogos para la enfermedad de Hodgkin la misma fue de 2.9%, para el mieloma múltiple fue de 4.5%, para los linfomas de células grandes 10.7% y para los linfoma foliculares 21.4%.

Los datos del CIBMTR[62] muestran para la enfermedad de Hodgkin una tasa de mortalidad en los primeros 100

Gráfico No 1 - TCH según A) provincia de origen o según B) enfermedad



TCH: Trasplante de células hematopoyéticas. Fuente: Base de Datos de los TCH. Instituto Oncológico Nacional. 2016.

días de 2.2%, para el mieloma múltiple 1.5%, para el linfoma de células grandes 2.3% y para el linfoma folicular 2.4%.

En el caso de los TCH alogeneicos la tasa de mortalidad en los primeros 100 días según la enfermedad de base en nuestra población fue de 10.7% para los pacientes con leucemia mieloide crónica, leucemia linfoblástica 22.2% y para la leucemia mieloide aguda fue de 18.8%.

En los datos del CIBMTR la tasa de mortalidad en los primeros 100 días para estos padecimientos fueron 4.5%, 4.2% y 4.8% respectivamente.

La curva de supervivencia global a 10 años (Kaplan Meier) para todos los TCH muestra una media de supervivencia de 118.8 meses con un intervalo de confianza de 95 (106.5 meses–131.2 meses). Se observa que después de 10 años aun no alcanza la mediana de supervivencia (Ver gráfico No 2)

La supervivencia global a 9 años (Kaplan-Meier) de los TCH según el tipo de trasplante realizado muestra una mediana de 17.8 meses para los TCH alogeneicos con un intervalo de confianza de 95% (0-51.7m) mientras que aún no se ha alcanzado para los TCH autologos (chi cuadrado de 3.4 con una $p=0.063$) (ver gráfico 3).

Esta diferencia obedece a la mayor tasa de mortalidad relacionada al régimen de acondicionamiento o a la mortalidad en los primeros 100 días más elevada y a la presencia de EICHa en estadio II-IV en un 35% en los TCH alogeneicos lo que disminuye considerablemente la supervivencia global.

La curva de supervivencia a 9 años de los TCH autologos según el grupo de edad mayor ó menor de 40 años de edad mostró una media de 80.5 meses para los

menores de 40 años con un intervalo de confianza de 95% (61.7m-99.3m) y de 64 meses para los mayores de 40 años con un intervalo de confianza de 95% (47.4m-80.6m) (chi cuadrado 0.248 con una $p=0.65$) que es una diferencia estadísticamente no significativa.

La curva de supervivencia global de los TCH alogeneicos según la edad mayor ó menor de 40 años mostro una diferencia estadísticamente significativa (chi cuadrado 29.076 con una $p= 0.000$) con una mediana de 45 meses para los menores de 40 años vs 24.3 meses para los mayores de 40 años (Ver gráfico 4).

La presencia de EICHa posterior al TCH alogeneico afecto significativamente la supervivencia alcanzándose una media de 25.9 meses con un intervalo de confianza 95% (8.6 meses – 43.2 meses) en los casos en los que se presentó la EICHa vs 101.2 meses con un intervalo de confianza 95% (74.8 meses – 127.5 meses) en los que no se presentó EICHa (Ver gráfico 5)

La presencia de EICHe posterior al TCH alogeneico afecto de manera estadísticamente significativa la supervivencia obteniéndose una media de 110.7 meses con un intervalo de confianza 95 (78.7 meses – 142.72 meses) para los pacientes que no presentaron esta complicación vs 55, 04 meses con un intervalo de confianza 95 (26.6 meses – 83.4 meses) en los pacientes que si presentaron EICHe (chi cuadrado 5.8 con una $p = 0.016$) (Ver gráfico 6).

Las principales causas de muerte en los pacientes con TCH alogeneicos fueron la recidiva de la enfermedad de base, infección ó sepsis y la EICHa (Ver figura 1).

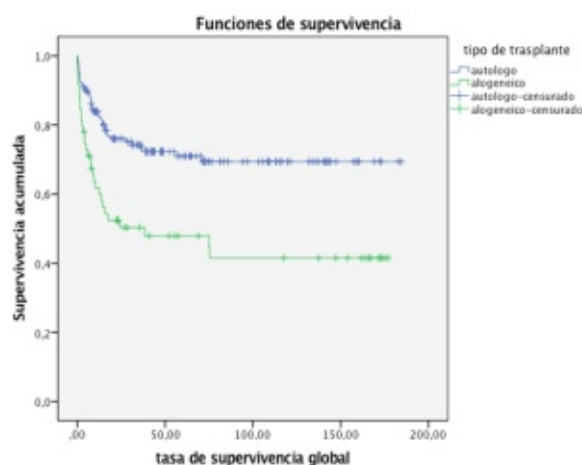
Las principales causas de muerte en los TCH autologos fueron la recidiva de la enfermedad de base, la toxicidad orgánica y los procesos infecciosos (Ver figura 2).

Gráfica 2 - Supervivencia global de TCH realizados en Instituto Oncológico Nacional de Panamá desde 2000-2016.



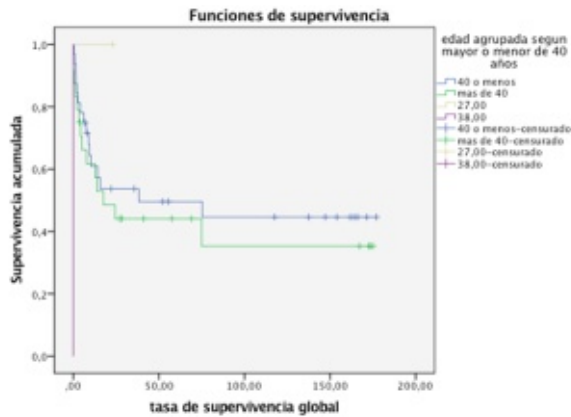
TCH: Transplante de células hematopoyéticas. Fuente: Base de Datos de los TCH. Instituto Oncológico Nacional. 2016.

Gráfica 3 - Curva de supervivencia global de TCH en el Instituto Oncológico Nacional según tipo de trasplante.



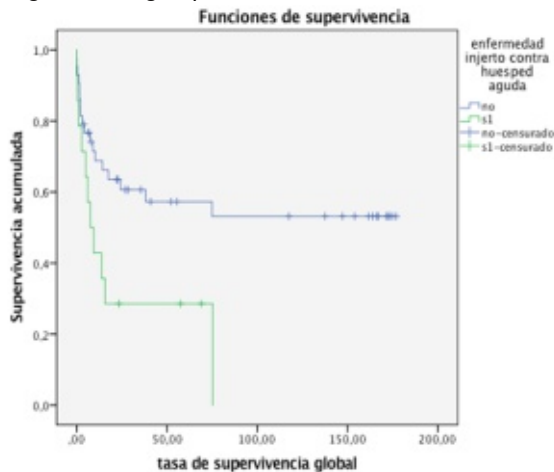
TCH: Transplante de células hematopoyéticas. Fuente: Base de Datos de los TCH. Instituto Oncológico Nacional. 2016.

Gráfico 4 - Curva de supervivencia global de TCH alogénicos en ION según edad mayor o menor de 40 años.



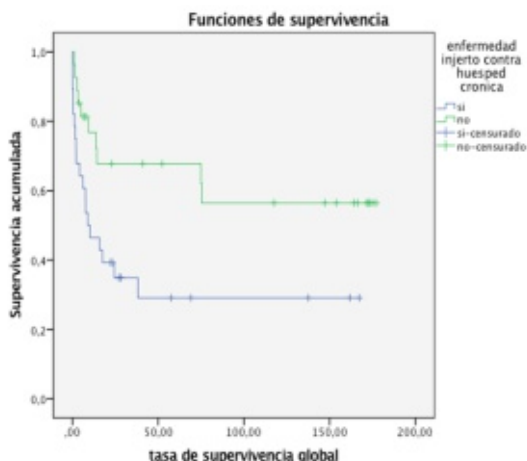
TCH: Trasplante de células hematopoyéticas. Fuente: Base de Datos de los TCH. Instituto Oncológico Nacional. 2016.

Gráfica 5 - Curva de supervivencia global de TCH alogénicos según presencia de EICHa en ION.



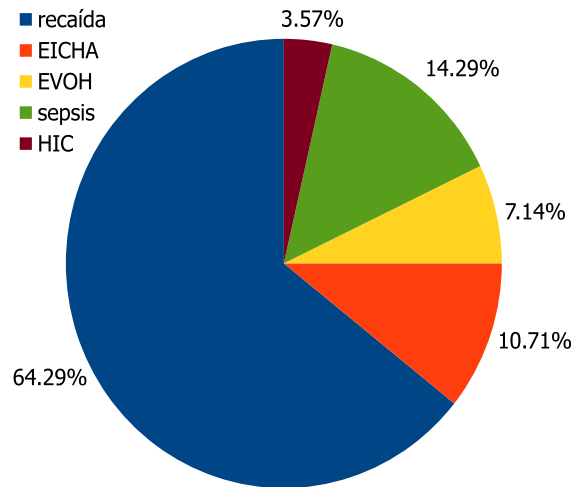
TCH: Trasplante de células hematopoyéticas. Fuente: Base de Datos de los TCH. Instituto Oncológico Nacional. 2016.

Gráfico 6 - Curva de supervivencia global de tch alogénico según presencia de EIChc en ION.



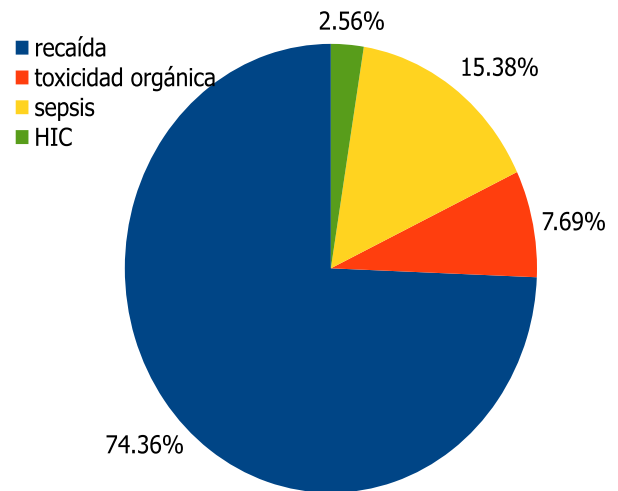
TCH: Trasplante de células hematopoyéticas. Fuente: Base de Datos de los TCH. Instituto Oncológico Nacional. 2016.

Figura 1 - Causas de muerte de TCH alogénicos en ION.



TCH: Trasplante de células hematopoyéticas. Fuente: Base de Datos de los TCH. Instituto Oncológico Nacional. 2016.

Figure 2 - Causas de muerte en los TCH autologos en ION.



TCH: Trasplante de células hematopoyéticas. Fuente: Base de Datos de los TCH. Instituto Oncológico Nacional. 2016.

DISCUSIÓN

Los datos del CIBMTR mostraron que en el 2015 en EEUU de aproximadamente 19000 TCH realizados un 57.8% fueron autologos y un 42.2% fueron alogeneicos que no son muy parecidos a los de nuestra casuística por el hecho de que en Norte América en los últimos años el número de TCH alogeneicos con otros donante diferente a un hermano HLA idéntico (ej.: donante haploidentico, donante voluntario no relacionado) está

aumentando anualmente mientras que en nuestra Institución los TCH haploidenticos están en fase de inicio y en Panamá no se están realizando de manera cotidiana TCH de donantes no relacionados.

Los datos del CIBMTR [61] muestran que las principales indicaciones de TCH autologos en los EEUU para el año 2015 fueron mieloma múltiple (57.7%), linfomas (26.6%) y enfermedad de Hodgkin (10.1%). Estos datos muestran una concordancia con las principales indicaciones de TCH en nuestro país.

La razón de que el Mieloma múltiple sea la indicación más frecuente en nuestra casuística es tal vez porque epidemiológicamente este padecimiento es más frecuente que las otras patologías mencionadas y que a diferencia de en los linfomas y en la enfermedad de Hodgkin el TCH es la terapia de primera línea en los pacientes con mieloma múltiple con un buen estado general y relativamente jóvenes (menores de 65 años); en cambio en las otras patologías el TCH es una opción terapéutica de rescate después de una recaída a la primera línea de tratamiento.

En el caso de los TCH alogeneicos las indicaciones más comunes en nuestro país son la leucemia mieloide crónica y las leucemias agudas. Los datos del CIBMTR[61] para el año 2015 muestra que las indicaciones más comunes de TCH alogeneico en EEUU fueron la leucemia aguda mieloide (36.5%), síndromes mielodisplásicos (18.7%), y leucemia aguda linfoblástica (12.8%). Estos datos si muestran diferencias importantes con respecto a los datos de nuestro país.

En primer lugar que el TCH alogeneico fue la primera opción de tratamiento para los pacientes con leucemia mieloide crónica que tenían un donante HLA- idéntico, tenían menos de 40 años y gozaban de un buen estado general hasta el año 2008 año en que se introdujeron los inhibidores de tirosina quinasa en el mercado de nuestro país lográndose obtener con estos medicamentos tasa de remisiones moleculares tan altas como las obtenidas con el TCH alogeneico pero con una mortalidad y morbilidad muchísimo menor y eso motivo que los TCH alogeneicos dejaran de realizarse como tratamiento de primera línea quedando relegados a casos de refractariedad a los inhibidores de tirosina quinasa. En nuestra data la leucemia mieloide crónica fue la primera indicación de TCH alogeneico hasta el año 2008 en que comenzaron a utilizarse estos medicamentos en nuestro país y de allí en adelante prácticamente se han realizado muy pocos TCH alogeneicos en esta patología salvo en casos muy específicos[62].

Por otro lado los síndromes mielodisplásicos en nuestro medio son una patología de difícil diagnóstico, los pacientes son referidos a los centros especializados cuando la enfermedad está ya transformada en una leucemia aguda y muchas veces los paciente son de edad muy avanzada y con comorbilidades que hacen del TCH

alogeneico una opción terapéutica muy limitada para esta patología[62].

Los datos del CIBMTR [61] y del Grupo Europeo de Trasplantes (EMTG) [63] muestran que el porcentaje de pacientes mayores de 60 años a los cuales se les realizó TCH autologos en el 2015 en EEUU fue de un 40% y en el periodo comprendido entre 1993 y 1990 solo fueron el 18%. Las TCH alogeneicos en el 2015 según los datos de esta misma fuente muestran que el 20% de los trasplantes realizados fueron a mayores de 60 años en contraste con los datos del periodo 1993-1999 cuando solo representaban el 1%.

Como puede apreciarse en la población de estudio de nuestro trabajo de investigación la distribución por grupos etarios muestra un rango de edad que va desde los 17 años hasta en pacientes mayores de los 50-60 años de edad incluso hasta los 65 años de edad; particularmente en los procedimientos realizados en los últimos años. Y esto se debe a que con el pasar de los años los cuidados de los pacientes trasplantados han mejorado muchísimo y las tasas de mortalidad en los primeros 100 días y además las morbilidades secundarias se han ido disminuyendo permitiendo que este procedimiento pueda ser ofrecido cada vez más a pacientes de mayor edad que lo que se hacía hace 5-10 años. Este ha sido un hallazgo común en casi todas las bases de datos.

Cabe mencionar que tradicionalmente se usaba la barrera de los 40 años como una edad máxima en la que se podían realizar estos procedimientos por la elevada mortalidad relacionada al régimen en individuos mayores de esta edad sin embargo podemos apreciar que hay una gran cantidad de casos que se han realizado en pacientes por arriba de los 40 años inclusive cada vez hay más casos de enfermos por arriba de los 60 años de edad[62].

Los casos de TCH alogeneicos en leucemia mieloide crónica que fueron la principal indicación de TCH alogeneico en Panamá fueron en su gran mayoría en la fase crónica de la enfermedad (etapa temprana) en la era previa a la aparición de los inhibidores de tirosina quinasa del gen BCR-ABL que han relegado al TCH prácticamente solo a los pocos casos refractarios a este tipo de terapia al blanco. Sin embargo los primeras TCH alogeneicos en leucemias agudas en el Instituto Oncológico Nacional fueron realizados en pacientes con leucemias agudas en etapas muy avanzadas de su enfermedad (tercera remisión completa) y los resultados de supervivencia prolongada no fueron muy alentadores y la tasa de mortalidad en los primeros 100 días eran elevadas.

En los últimos años se ha mejorado la selección de pacientes con leucemias agudas realizando el procedimiento en enfermos en etapas más temprana de la enfermedad (primera remisión completa en los de "alto riesgo" y segunda remisión completa en los de riesgo es-

tándar) de esta manera mejorando los resultados.

La curva de supervivencia (Kaplan-Meier) de todos los pacientes trasplantados incluyendo los TCH autólogos y alogéneos muestra que aun después de 15 años de seguimiento no se ha alcanzado una mediana de supervivencia y cuando los separamos a los pacientes según el tipo de trasplante realizado se puede observar que se obtienen mejores resultados en el grupo de TCH autólogos.

Esto se debe básicamente a que en los TCH alogéneos la tasa de mortalidad en los primeros 100 días es mayor; principalmente por la incidencia de complicaciones que no se presentan en el caso de los TCH autólogos como son la EICHa, toxicidad relacionada al régimen de acondicionamiento como lo es la enfermedad veno oclusiva hepática, cardiotoxicidad por ciclofosfamida, infecciones fúngicas invasivas, neumonía por reactivación de citomegalovirus y otras.

Nuestros resultados confirman una vez más que la edad mayor de 40 años y la presencia de EICHa y EICHe tienen un efecto negativo tanto en la mortalidad en los primeros 100 días del TCH alogénico como en la curva de supervivencia.

Los avances sobre todo en la última década en el área de la tipificación del sistema HLA por técnicas moleculares, nuevos abordajes para mejorar la tolerancia inmunológica en el receptor, refinamientos en la inmunosupresión con ciclosporina, metotrexate y otros nuevos inmunosupresores seguramente harán que la morbimortalidad asociada a estas complicaciones disminuya y la toxicidad relacionada al régimen de acondicionamiento en los TCH alogéneos mejore considerablemente.

Muchas de las medidas que se han incorporado en los últimos años como es la vigilancia de reactivación de infección por citomegalovirus (CMV) utilizando técnicas de biología molecular como la detección de antigenemia del virus e igualmente la determinación de la presencia de antígeno galactomanano como herramienta útil para diagnosticar de manera precoz una posible infección fúngica invasiva por *aspergillus* sp y escoger el inicio de un tratamiento "pre emptivo" de manera temprana; la mejor disponibilidad de antimicrobianos y antivirales, entre otras han ayudado a disminuir la mortalidad asociada al régimen del TCH[63]. Por otro lado es necesario incorporar algunas medidas como por ejemplo la disponibilidad de nuevos medicamentos anti fúngicos como la anfotericina B liposomal, el poder contar con Busulfan intravenoso en vez del Busulfan tabletas y otras lograran definitivamente disminuir la mortalidad asociada al régimen de acondicionamiento que tenemos en los TCH alogénico.

Por otro lado las modificaciones realizadas en la selección de los pacientes candidatos reservando este procedimiento de preferencia en pacientes en etapas tempranas nos ayudaran a disminuir la mortalidad tardía

por recidivas de la enfermedad y de esa manera mejorar las curvas de supervivencia global.

CONCLUSIONES

El programa de trasplante de células hematopoyéticas se ha consolidado a través de los 15 años que tiene de desarrollo.

Se tiene ya no solo la modalidades de trasplante autólogo y alogénico sino también haploidéntico.

Su tasa de mortalidad es aceptable para un programa de este tipo y nivel.

REFERENCIAS

- [1] Osawa M, Hanada K, Nakauchi H, . Long term lymphohematopoietic reconstitution by a single CD34- low/negative hematopoietic stem cell. *Science* 1996; 273:242-5.
- [2] Bonnet D, Dick JE,. Human acute myeloid leukemia is organized as a hierarchy that originates from a primitive hematopoietic stem cell. *Nat Med* 1997; 3:730-7.
- [3] Lessard J, Sauvageau G. Bmi-1 determines the proliferative capacity of normal and leukemic stem cells. *Nature* 2003; 423:255-60.
- [4] Lapidot T, Sirard C, Vormour J, et al. A cell initiating human acute myeloid leukemia after transplantation in SCID mice. *Nature* 1994; 367:645-8.
- [5] Dean M, Fojo T, Bates S. Tumor stem cells and drug resistance. *Nature rev cáncer* 2005; 5:275-84.
- [6] Bleakley M, Riddell R. Molecules and mechanisms of the graft vs leukemia effect. *Nat Rev Cancer* 2004; 4:371-80.
- [7] Vogt ML, Van den Muijsenberg JW, Goulmy B, et al. The DRY gene codes for an HLA-DQS- restricted human male specific minor histocompatibility antigen involved in graft vs host disease. *Blood* 2002; 99:3027-32.
- [8] Randolph SS, Gooley TA, Warren EH, Appelbaum FR, Riddell SR. Female donors contribute to selective graft vs leukemia effect in male recipients of HLA matched related hematopoietic stem cell transplants. *Blood* 2004; 103:347-52.
- [9] Hill GR, Ferrara JL. The primacy of the gastrointestinal tract as a target organ of acute graft vs host disease: rationales for the use of cytokine shields in allogeneic bone marrow transplantation. *Blood* 2000; 95:2754-9.
- [10] Lake RA, Robinson BW. Immunotherapy and chemotherapy- a practical partnership. *Nat Rev cáncer* 2005; 5:397-405.
- [11] Santos GW, Tutschka PJ, Brookmeyer R, et al. Marrow transplantation for acute non lymphocytic leuk-

- emia after treatment with busulfan and cyclophosphamide. *New Engl J Med* 1983; 309:1347-53.
- [12] Tutschka PJ, Copelan EA, Klein JP. Bone marrow transplantation for leukemia following a new busulfan and cyclophosphamide regimen. *Blood*. 1987; 70:1382-8.
- [13] McSweeney PA, Niederweisser D, Shizuru JA, et al. Hematopoietic cell transplantation in older patients with hematologic malignancies replacing high dose cytotoxic therapy with graft vs tumor effects. *Blood* 2001; 97:3390-4000.
- [14] Sandmaier BM, Strob R,. Nonmyeloablative therapy and hematopoietic cell transplantation for hematologic disorders. In: Blume KG, Forman SI, Appelbaum FR, eds. *Thomas's Hematopoietic cell transplantation*. 3er edition. Malden, MA: Blackwell Publishing. 2004:1164-76.
- [15] Levine JE, Uberti JP, et al. Lowered-intensity preparative regimen for allogeneic stem cell transplantation delays acute graft vs host disease but does not improve outcome for advanced hematologic malignancy. *Biol Blood and Marrow trasplant* 2003. 9:189-97
- [16] Stewart BL, Storrer B, Storek J, et al. Duration of immunosuppressive treatment for chronic graft vs host disease. *Blood*. 2004; 104:3501-06.
- [17] Flomenberg N, Devine SM, DiPersio JF, et al. The use of AMD3100 plus G-CSF for autologous hematopoietic progenitor cell mobilization is superior to G-CSF alone. *Blood* 2005; 106:1867-74.
- [18] Philip T, Armitage JO, Spitzer G, et-al. High dose therapy and autologous bone marrow transplantation after failure of conventional chemotherapy in adults with intermedia grade or high grade non-Hodgkin's lymphoma. *New Engl J Med* 1987; 316:1493-8.
- [19] Brenner MK, Rill DR, Moen RC, et al. Gene marking in trace origin of relapse after autologous bone marrow transplantation. *Lancet*. 1993; 341:85-6.
- [20] Flommenberg N, Baxter-Lowe LA, Confer D, et al, Impact of HLA class I and class II high resolution matching on outcomes of unrelated donor bone marrow transplantation: HLA-C mismatching is associated with a strong adverse effect on transplantation outcome. *Blood*; 2004; 104:1923-30.
- [21] Wagner JE, Barker JN, DeFor TR et al. Transplantation of unrelated donor umbilical cord blood in 102 patients with malignant and nonmalignant diseases: influence pf CD34 cell dose and HLA disparity on treatment-related mortality and survival. *Blood* 2002; 100:1611-18.
- [22] Barker JN, Weisdorf DJ, DeFor TE, et al. Transplantation of 2 partially HLA matched umbilical cord blood units to enhance engraftment in adults with hematologic malignancy. *Blood* 2005; 105:1343-7.
- [23] Fernández MN, Regidor C, Cabrera R, et al. Unrelated umbilical cord blood transplants in adults: early recovery of neutrophils by supportive con-transplantation of a low number of highly purified peripheral blood CD34+ cells from an HLA-haploidentical donor. *Exp hematol* 2003; 31:535-44.
- [24] Aversa F, Tabilio A, Velardi A, et al. Treatment of high risk acute leukemia with T cell-depleted stem cells from related donors with one fully mismatched HLA haplotype. *New Engl J Med* 1998;339:1186-93.
- [25] Davies SM, Ruggieri L, DeFor T, et al. Evaluation of KIR ligand incompatibility in mismatched unrelated donor hematopoietic transplants. *Blood* 2002; 100:3825-7.