

# Trasplante de médula ósea

## Evaluación desde mayo de 1995 a julio de 1998

Dres. Martha Nese<sup>1</sup>, Cecilia Guillermo<sup>2</sup>, Lilian Díaz<sup>3</sup>,  
Hugo Isaurralde<sup>4</sup>, Susana Grinberg<sup>5</sup>, Susana Perdomo<sup>6</sup>,  
Ana Perdomo<sup>7</sup>, Miguel Masi<sup>8</sup>, Eduardo Camejo<sup>9</sup>

### Resumen

*Se evalúan los resultados del Centro de Trasplante de Médula Ósea del sanatorio IMPASA, de mayo de 1995 a julio de 1998. Se realizaron 102 trasplantes de médula ósea, 92 autólogos y 10 alogénicos en 57 hombres y 45 mujeres; 27 linfomas no Hodgkin, 21 linfomas Hodgkin, 19 leucemias agudas, 3 leucemias mieloides crónicas, 6 mielomas múltiples, 1 síndrome mielodisplásico, 3 anemias aplásicas y 22 tumores sólidos. En todos los casos se realizó tratamiento anti factor de necrosis tumoral. Los trasplantes de médula ósea autólogos recibieron factor de crecimiento granulocítico previo a la cosecha de médula ósea y la obtención de células progenitoras de sangre periférica. La media de células mononucleares infundidas fue de  $11,36 \times 10^8/\text{kg}$ . La media de recuperación hematológica fue de nueve días para los neutrófilos y de doce para las plaquetas, la de hospitalización de 30 días. La mortalidad a los 100 días fue 3%. La supervivencia actuarial a los dos años, de acuerdo con la técnica de Kaplan Meier fue similar a la del Registro Americano de Trasplante Autólogo de Médula Ósea (ABMTR). Los trasplantes de médula ósea alogénicos fueron todos de donante HLA idéntico, la media de células mononucleares infundidas fue de  $3,43 \times 10^8/\text{kg}$ , la recuperación hematológica fue de 12 y 14 días como media para los neutrófilos y plaquetas respectivamente y la de internación fue de 33 días. Fallecieron dos de nueve pacientes a los 100 días. Con esta tecnología se ha logrado disminuir los días de aplasia posinfusión, las complicaciones, los requerimientos transfusionales, la media de días de internación y mejorar la expectativa de vida.*

**Palabras clave:** *Trasplante de médula ósea  
Trasplante autólogo  
Trasplante alogénico*

### Introducción

El trasplante de médula ósea (TMO) es una opción terapéutica desarrollada a partir de los trabajos de Donnall Thomas en la década del setenta<sup>(1,2)</sup>. De acuerdo al tipo de donante los TMO pueden ser alogénicos, singénicos o

autólogos. El TMO alogénico se realiza a partir de un donante HLA idéntico relacionado en la mayoría de los casos. En los últimos años, se han comenzado a realizar trasplantes alogénicos a partir de donantes idénticos no relacionados, TMO semicompatibles y trasplantes a partir

1. Prof. Agdo. de Clínica de Hematología. Facultad de Medicina. Director CTMO, IMPASA.

2. Prof. Adj. de Clínica de Hematología. Hematólogo CTMO, IMPASA.

3. Prof. Adj. de Medicina. Dpto. de Emergencia. Facultad de Medicina. Hematólogo CTMO, IMPASA.

4. Prof. Adj. de Medicina. Clínica Médica "A", Facultad de Medicina. Hematólogo CTMO, IMPASA.

5. Ex Asist. de Hematología. Hematólogo CTMO, IMPASA.

6. Médica hemoterapeuta CTMO. Jefe del Banco de Sangre de IMPASA

7. Ex Prof. Adj. de Hemoterapia. Facultad de Medicina. Médico hemoterapeuta/criopreservación CTMO, IMPASA.

8. Director Dpto. Anestesia IMPASA.

9. Prof. Adj. de Anestesia. Facultad de Medicina. Anestésista. CTMO, IMPASA.

**Correspondencia:** Dra. Martha Nese. Almirón 5133. CP 11400 Montevideo, Uruguay.

Presentado: 22/9/98

Aceptado: 12/3/99

de células de cordón con expansión *in vitro*, para lo cual se han creado bancos de donantes de médula ósea y de cordón. El trasplante con células de cordón tiene su principal indicación en niños. El TMO singénico es el que se realiza a partir de un gemelo idéntico. El trasplante autólogo se realiza con progenitores de médula ósea y células progenitoras de sangre periférica (SCSP) o ambos, del propio paciente. La elección del tipo de trasplante depende del paciente (edad, terreno, tratamientos previos), de su enfermedad, de la posibilidad de obtención de un donante y del protocolo aplicado en cada centro con el cual se obtienen los mejores resultados. El trasplante alogénico es un procedimiento complejo con mayor mortalidad inicial que la de los trasplantes autólogos y singénicos, relacionada principalmente con la enfermedad injerto versus huésped (GVHD), la toxicidad hepática y la infección. Sin embargo, la respuesta inmunológica generada por ésta, conocida como enfermedad injerto versus leucemia (GVL) puede disminuir el porcentaje de recaídas y aumentar la posibilidad de curación a largo plazo. En el trasplante autólogo y singénico, la mortalidad inicial es menor pero existe un mayor porcentaje de recaídas a largo plazo, por lo cual uno de los grandes desafíos de la actualidad es generar, a través de una inmunomodulación, un efecto similar al de la GVL.

Las indicaciones fundamentales del TMO alogénico de acuerdo al Registro Internacional de Trasplantes de Médula Ósea (IBMTR) son las leucemias agudas y crónicas que representan un tercio de las indicaciones. Los síndromes mielodisplásicos, los linfomas y las patologías hematológicas del tipo de las aplasias medulares, hemoglobinopatías graves, errores congénitos del metabolismo, representan 10% de las indicaciones. La gravedad de las patologías en las que se aplica el trasplante alogénico, el curso en general mortal de las mismas con los tratamientos clásicos y el hecho de que sólo 30% de los pacientes tengan un donante HLA idénticos ha llevado al desarrollo de opciones alternativas. Dentro de éstas, las que ofrecen mejores posibilidades de extender los beneficios del trasplante alogénico a un número mayor de pacientes son los trasplantes idénticos no relacionados, (TINR) y los trasplantes con células de cordón. El número de TINR ha aumentado en los últimos años, representando en la actualidad aproximadamente 25% de los trasplantes alogénicos del IBMTR; este procedimiento tienen mayor riesgo de GVHD y mortalidad relacionada al trasplante. Es de destacar que en algunas enfermedades como en el caso de la leucemia mieloide crónica (LMC), el TMO alogénico es en la actualidad la única posibilidad efectiva de curación.

El trasplante autólogo se aplica en general en hemopatías malignas y tumores sólidos quimiosensibles de mal pronóstico, con médula no infiltrada o negatizada pre-

viamente con el tratamiento. Las indicaciones más frecuentes de acuerdo a los datos del Registro Americano de Trasplante Autólogo de Médula Ósea (ABMTR) son las linfopatías tumorales, las leucemias agudas, el mieloma múltiple, el cáncer de mama, los tumores testiculares y el neuroblastoma. El objetivo del TMO autólogo es disminuir la masa tumoral, posibilitando de esta manera que la capacidad inmunológica del paciente en forma espontánea o a través de tratamientos inmunomoduladores, lleve a la desaparición de la enfermedad residual mínima (EMR). Este concepto es fundamental ya que en los tumores quimiosensibles si bien existe una relación exponencial entre la dosis de citostáticos administrada y el número de células destruidas, se conoce actualmente que es poco probable lograr destruir la totalidad de las células tumorales con los tratamientos quimio o radioterápicos. La mayoría de las recaídas se producirían a partir de la enfermedad remanente (EMR) que puede persistir a pesar de los tratamientos condicionantes y no a partir del inóculo. Se encuentran en desarrollo otras indicaciones del autotrasplante en enfermedades autoinmunes y otros tumores quimiosensibles.

En los últimos años, los avances farmacológicos y tecnológicos han permitido disminuir significativamente la morbimortalidad del procedimiento en todas sus formas. De esta manera se ha logrado alcanzar un porcentaje creciente de remisiones completas, mejorar la sobrevida libre de enfermedad y la sobrevida total, en pacientes con afecciones hematológicas, hemato-oncológicas y oncológicas.

El Centro de Trasplante de Médula Ósea de IMPASA aporta sus resultados al ABMTR/IBMTR, punto de referencia internacional, que centraliza los resultados de más de 450 centros en 47 países de acuerdo a una metodología de trabajo normatizada y auditada, realizando una evaluación y publicación periódica de los mismos.

El objetivo de este estudio es evaluar los resultados de los protocolos de TMO autólogo y alogénico del Centro de Trasplante de Médula Ósea de IMPASA (CTMO) desde mayo de 1995 a julio de 1998 tomando como referencia los resultados del ABMTR/IBMTR.

## Material y método

En este período se realizaron 102 TMO, 92 autólogos y 10 alogénicos.

En los TMO autólogos la edad media fue de 38 años (rango 16-61), 51 eran de sexo masculino y 41 de sexo femenino, 27 linfomas no Hodgkin (LNH), 21 enfermedad de Hodgkin (LH), 16 leucemias agudas (LA), 9 mieloblásticas (LAM) y 7 linfoblásticas, 6 mielomas múltiples (MM), y 22 tumores sólidos (TS) (14 neoplasmas de mama, 8 tumores germinales) (figura 1). En 6 pacientes

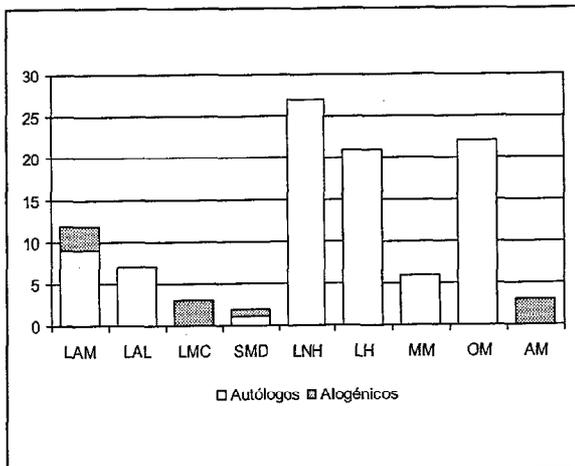


Figura 1. Tipo de trasplante por enfermedad.

se realizaron dobles trasplantes (3 LNH, 2 MM, 1 TS). En todos los casos se administró progenitores de médula ósea y SCSP previa estimulación con factor de crecimiento granulocítico (G-CSF, 12 g/kg/día). Las *stem cells* de sangre periférica (SCSP) se obtuvieron por método de aféresis de largo volumen, con separador celular COBE Spectra realizándose una media de dos aféresis por paciente. La cosecha de médula ósea se realizó por punciones múltiples de las crestas ilíacas posteriores, extrayéndose 10 a 20 ml de médula por quilogramo de peso del paciente bajo anestesia en sala de operaciones y se colectó en un sistema de bolsas con filtros incorporados. El procesamiento se realizó en cámara de flujo laminar y la criopreservación se efectuó mediante un sistema de descenso programado computarizado Nicool Plus. El producto obtenido se mantuvo en nitrógeno líquido a menos 196 grados Celsius en un contenedor Space 300 hasta el momento de la infusión. En todos los casos se colocó durante la cosecha medular un catéter Hickman para la realización de las aféresis, el tratamiento condicionante, la infusión medular y las medidas de soporte. Los tratamientos condicionantes empleados dependieron del tipo de tumor<sup>(3)</sup>. En los LNH y enfermedad Hodgkin (Hodgkin disease, HD) se usó CVB (ciclofosfamida: dosis total (DT) 6.000 mg/m<sup>2</sup>, etopósido: DT 600 mg/m<sup>2</sup>, carbustina (BCNU): DT 300 mg/m<sup>2</sup>) o BEAC (BCNU: DT 300 mg/m<sup>2</sup>, etopósido: DT 800 mg/m<sup>2</sup>, Ara-C (aracitine): DT 800 mg/m<sup>2</sup>, ciclofosfamida: DT 140 mg/kg), en el MM, melfalán DT 200 mg/m<sup>2</sup>, en las LA: busulfán: DT 16 mg/kg - ciclofosfamida DT 120 mg/kg, en los tumores sólidos Maxi-ICE (carboplatino: DT 1.700 mg/m<sup>2</sup>, ifosfamida: DT 10.000 mg/m<sup>2</sup>, vepecid (VP)16: DT 2.400 mg/m<sup>2</sup>)<sup>(4-10)</sup>. La infusión de médula y *stem cells* se realizó en uno o dos días. El paciente permaneció internado en cámara de flujo laminar durante el período de aplasia posinfusión. Se realizó decontamina-

ción intestinal y tratamiento profiláctico antineumocistis-carinii, varicela zóster, herpes simple virus, citomegalovirus y antimicótico. Para disminuir el daño parenquimatoso, se asoció un tratamiento antifactor de necrosis tumoral (anti TNF), con pentoxifilina 2g/día intravenoso, ciprofloxacina 800 mg/día intravenoso, dexametazona 8 mg/día intravenoso y crioterapia local. Para acelerar la recuperación medular, luego de la infusión se asociaron G-CSF 300 g/día subcutáneo, y eritropoyetina (EPO) 2.000 u subcutánea, tres veces por semana. Las medidas de soporte durante el período de aplasia pos infusión, consistieron en reposición hemoterápica con concentrados de glóbulos rojos filtrados y concentrados plaquetarios de donante único con filtro de blancos. La reposición con glóbulos rojos se realizó en pacientes con síndrome funcional anémico o con menos de 7 g/dl de hemoglobina. La reposición con concentrados plaquetarios se efectuó cuando había síndrome hemorrágico o el recuento plaquetario era inferior a  $10 \times 10^9/L$ . En caso de fiebre superior a 38°C se realizó una encuesta bacteriológica completa con hemocultivos seriados, exudado faríngeo, nasal, urocultivo y coprocultivo. Los cuadros infecciosos se trataron con antibióticos de amplio espectro asociándose una cefalosporina de tercera generación y un aminoglucósido. La vancomicina se incluyó en este plan en caso de persistir la fiebre luego de cuatro días de antibióticos o cuando se sospechó infección del catéter o se aisló un estafilococo. De persistir la fiebre bajo tratamiento antibiótico, ante la sospecha de una infección micótica se asoció fluconazol intravenoso o anfotericina B.

En los TMO alogénicos la edad media fue de 32 años (rango 15-52), 6 de sexo masculino y 4 de sexo femenino, 3 LMC, 1 síndrome mielodisplásico (SMD), 3 LAM, 2 anemias aplásicas (AA), en el caso de la AA se realizó un doble trasplante. Los TMO alogénicos se realizaron de donante HLA idéntico. En un caso se asoció a la obtención de progenitores medulares, progenitores de sangre periférica. La técnica de obtención de médula ósea, el tratamiento profiláctico de las infecciones y los regímenes condicionantes fueron similares a los descritos para los TMO autólogos, salvo en la AA en que se usó globulina antitumoral (ATG: DT 90 mg/kg) y ciclofosfamida (DT 200 mg/kg). En todos se utilizó tratamiento anti TNF. Como prevención de la enfermedad de injerto versus huésped (GVHD) se asoció ciclosporina, corticoides y metotrexate, desde el día -2 al +180 a dosis estándar que varían de acuerdo al momento evolutivo y el control de los niveles séricos.

El estudio estadístico fue realizado utilizando el BMTstats<sup>TM</sup> del StemSoft / Software de Stem Cells Technologies Inc. (V1.0), único software autorizado por el ABMTR/IBMTR.

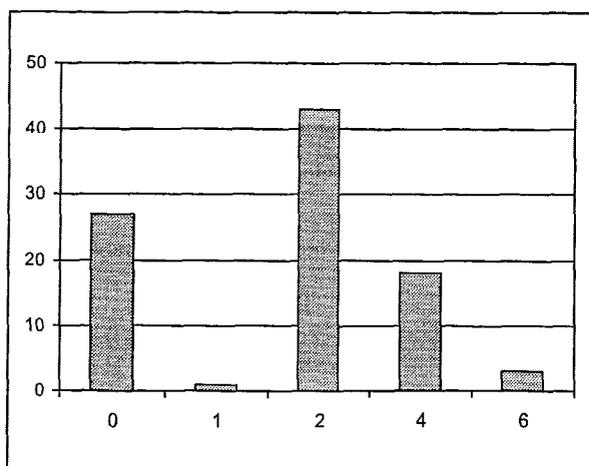


Figura 2. Transfusiones de glóbulos rojos en los primeros 60 días.

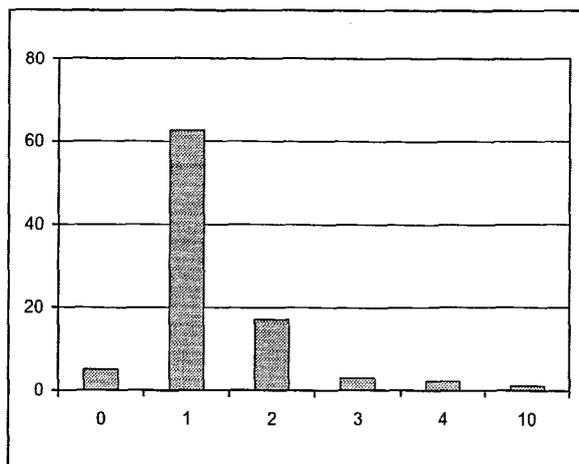


Figura 3. Transfusiones de plaquetas en los primeros 60 días.

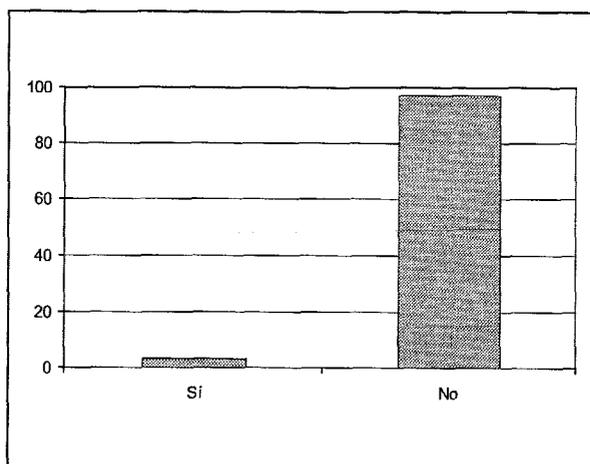


Figura 4. Mortalidad a los 100 días.

## Resultados

En los TMO autólogos, la recuperación hematológica evaluada por el ascenso de los neutrófilos (glóbulos blancos  $> 1 \times 10^9/L$ ), fue de 9 días como media (rango 6–24) y el de las plaquetas (plaquetas  $> 20 \times 10^9/L$ ) fue de 12 días (rango 8–86).

La hospitalización media fue 30 días (rango 21–105). Durante el período de internación se presentó fiebre en 84 pacientes. La etiología bacteriana se documentó microbiológicamente en 41 casos (43%). Los gérmenes se aislaron en 23 hemocultivos (59%), 9 exudados de vías aéreas superiores (22%), 5 coprocultivos (12%), 2 urocultivos (5%), una infección del sitio de inserción del catéter (2%). Correspondieron a Gram negativos, 32% (enterobacter 2,5%, *E. coli* 2,5%, *Pseudomonas aeruginosa* 22%, *Pseudomonas picketti* 5%), y 68% a Gram positivos (*Streptococcus viridans* 5%, neumococo 17%, estafilococos coagulasa negativos 46%). En un caso se presen-

tó infección micótica sistémica a *Cándida tropicalis* y en dos infección digestiva baja a *Cándida albicans*. Las complicaciones no infecciosas se observaron en 14 pacientes (16%), 5 mucositis (tres severas), una hemorragia digestiva, 5 trombosis venosas profundas del confluente yúgulo subclavio, 2 trastornos del ritmo (una extrasístolia ventricular trigeminada, una taquicardia paroxística supraventricular), un vólvulo de intestino delgado. No se registraron complicaciones pulmonares, hepáticas ni renales.

La media de reposición con concentrados de glóbulos rojos, fue de dos (rango 0–6), figura 2, y la de plaquetas de uno (rango 0–10) (figura 3).

El número medio de células mononucleares (CMN) infundido fue de  $11,36 \times 10^8/kg$  (rango 2,76–25).

La mortalidad a los 100 días fue de 3% (figura 4). La sobrevida actuarial a los 24 meses, de acuerdo a la técnica de Kaplan Meier (figura 5), en los LNH fue de 83%, en los LH 92%, en las LAL 67%, en las LAM 75%, en los MM 84%. En los tumores sólidos, la sobrevida actuarial fue de 70% en los germinales y de 35% en los cánceres de mama avanzados estadios III, IV e inflamatorios (figura 6).

En los TMO alogénicos la recuperación media de los granulocitos neutrófilos fue de 12 días (rango 5–14) y la de plaquetas de 14 días (rango 11–20). El período medio de internación fue de 33 días (rango 25–44). Durante la internación, ocho pacientes presentaron fiebre. La etiología bacteriana se documentó en cuatro, dos Gram positivos, y dos Gram negativos, aislándose un *Streptococcus viridans*, un estafilococo coagulasa negativo, un *Corine bacterium* y una *Escherichia coli*. La documentación microbiológica de la infección se realizó en dos hemocultivos, un cultivo de expectoración y un exudado del sitio de inserción del catéter. En siete casos se desarrolló una

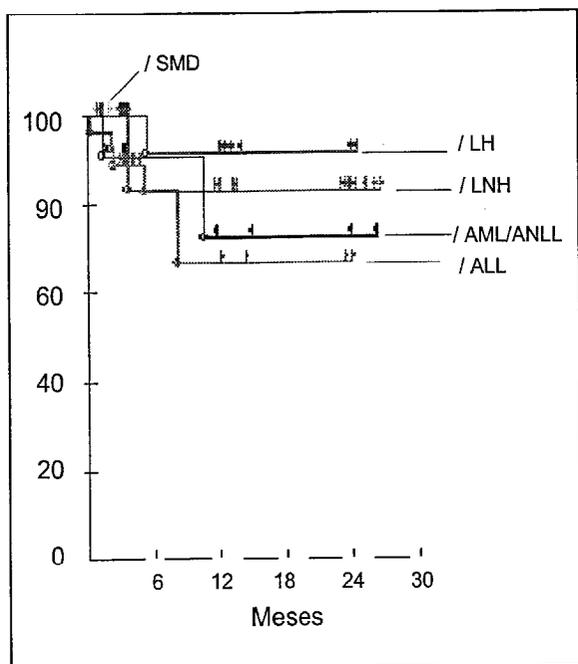


Figura 5. Porcentaje de supervivencia de trasplantes autólogos en meses, según enfermedad.

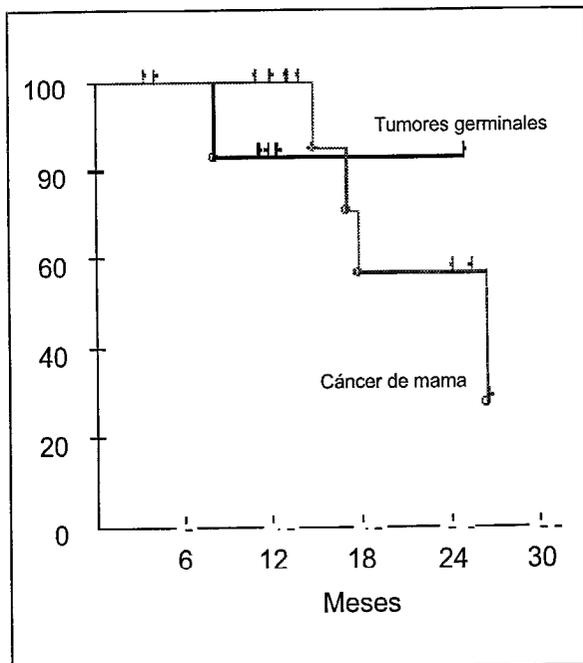


Figura 6. Supervivencia en porcentaje de tumores sólidos.

GVHD aguda, seis grado I y una grado IV con enfermedad veno oclusiva hepática. Un paciente evolucionó a una GVHD crónica y otro presentó una pérdida de *engraftment*. La reposición media con productos sanguíneos filtrados e irradiados fue de dos concentrados de glóbulos rojos (rango 0-26) y de tres concentrados plaquetarios (rango 1-17). El número medio de células mononucleares infundidas fue de  $3,43 \times 10^8/\text{kg}$  (rango 1,16-10,26). Dos pacientes fallecieron antes de los 100 días, uno por GVHD grado IV y otro por pérdida del *engraftment*. Un tercer portador de LMC, falleció al año en remisión completa por una afección intercurrente.

### Discusión

El trasplante de médula ósea constituye una opción terapéutica segura y efectiva que ha logrado superar los resultados de la terapia convencional en una amplia gama de afecciones hematológicas, hemato-oncológicas y oncológicas, pudiendo aplicarse en un rango cada vez mayor de edades<sup>(11-13)</sup>. Esto ha sido posible por la disminución de la toxicidad de los regímenes condicionantes, los avances en la profilaxis y tratamiento de las complicaciones y la mayor celeridad en la recuperación medular<sup>(14)</sup>.

Los pacientes incluidos en el protocolo de trasplante autólogo, siguiendo los criterios internacionales, eran todos de mal pronóstico, por su tipo histológico, su estadio avanzado, su gran masa tumoral y por tratarse de respues-

tas parciales a los tratamientos de primera línea o de recidivas<sup>(15-19)</sup>. Los TMO alogénicos eran también, en su mayoría, pacientes de alto riesgo cuya única posibilidad de supervivencia era el trasplante. Las tres LAM se encontraban en recaída y una era secundaria a un síndrome mielodisplásico. Un paciente con LMC tenía más de 50 años y las aplasias fueron formas evolucionadas politransfundidas<sup>(20,21)</sup>.

Se usaron como tratamientos condicionantes esquemas de quimioterapia similares a los empleados a nivel internacional<sup>(22,23)</sup>. Se asoció en forma sistemática en todos los casos un tratamiento anti TNF, en base a pentoxifilina, ciprofloxacina y dexametazona sumado a crioterapia localizada a nivel bucofaringeo. Numerosos estudios demuestran que el daño parenquimatoso se produce por la liberación de citoquinas durante el tratamiento condicionante, en especial el factor de necrosis tumoral. Distintos agentes se encuentran en investigación en busca del bloqueo o inhibición de estos factores<sup>(24)</sup>. La baja toxicidad observada en nuestra serie a pesar de las altas dosis de quimioterapia utilizadas, postulamos estaría relacionada al tratamiento anti TNF que habría sido muy efectivo en la protección del daño tisular y explicaría la baja incidencia de complicaciones parenquimatosas aunque otros equipos no han obtenido hasta el momento resultados similares con el uso de este tratamiento anti TNF. Creemos que la crioterapia fue otro elemento de gran importancia en la baja incidencia de mucositis. Es de destacar que los tres casos que tuvieron mucositis severas no

Tabla 1. Probabilidad de sobrevida.

	LNH	LH	LAM	LAL	Tumores germinales	Cáncer de mama
ABMTR (1990-6)*	78%	88%	64%	56%	63%	48%
ABMTR (1990-6)**	70%	84%	57%	47%	—	48%
CTMO (1995-8)***	83%	92%	75%	67%	70%	35%

\* Resultados ABMTR a los dos años (New 1998 IBMTR/ABMTR).  
 \*\* Resultados ABMTR a los tres años.  
 \*\*\* Resultados a los dos años.

habían cumplido adecuadamente este tratamiento. Las complicaciones cardiovasculares fueron mínimas, rápidamente reversibles con tratamiento médico y se presentaron en pacientes con antecedentes de trastornos del ritmo o mayores de 60 años. En ningún caso se presentó daño pulmonar, renal o hepático<sup>(25)</sup>.

Otro pilar fundamental en la recuperación postrasplante es el cuidado de la infección. El uso de cámaras de flujo laminar, la decontaminación intestinal y las medidas profilácticas y terapéuticas empleadas contra diferentes microorganismos fueron de real importancia. Pero tal vez lo más importante haya sido el ascenso precoz del nivel de neutrófilos, parámetro aceptado internacionalmente como marcador del inicio del *engraftment*. Existe una estrecha relación entre la severidad y la duración de la neutropenia y las posibilidades de muerte por infección<sup>(26)</sup>. En nuestra casuística a pesar del uso del tratamiento anti TNF, no observamos infecciones severas o graves como ha sido señalado en algunas publicaciones<sup>(27)</sup>, lo que se correlaciona con el rápido ascenso de los neutrófilos. 43% de los TMO autólogos y 40% de los alogénicos presentaron infecciones documentadas. Estas fueron, en la mayoría de los casos, bacterianas y a gram positivos igual a lo señalado por otros centros que no usan este tipo de tratamiento anti TNF. Todos los episodios febriles fueron breves y no se observaron muertes por infección. La mayor incidencia de gram positivos al igual que la tendencia internacional, estaría vinculada al uso de catéteres de larga duración y al empleo de regímenes de decontaminación intestinal que actúan fundamentalmente sobre la flora gram negativa<sup>(28)</sup>. La infección fue microbiológicamente documentada en forma predominante en los hemocultivos, lo que está en relación con las repetidas bacteriemias que se producen en los pacientes neutropénicos a partir de la flora endógena particularmente del tubo digestivo. Estas se ven favorecidas por la mucositis secundaria al tratamiento condicionante agravada por la reactivación del herpes simple y las sobreinfecciones bacterianas y micóticas.

En los TMO autólogos el período de recuperación de la aplasia posinfusión tuvo una media de nueve días para los granulocitos neutrófilos y de 12 para las plaquetas. En los TMO alogénicos, la recuperación medular fue igualmente rápida con una media de 12 días para los neutrófilos y de 14 para las plaquetas. El tiempo de reconstitución de la hematopoyesis está en relación con el número de CD34 infundidas. El producto infundido aporta progenitores medulares muy indiferenciados que aseguran el *engraftment* a largo plazo y células comisionadas periféricas que aceleran la recuperación medular estimuladas con factores de crecimiento (G-CSF y EPO)<sup>(29)</sup>. La mayoría de los centros consideran necesario recolectar más de  $5 \times 10^6$  CD 34xkg para una rápida reconstitución de la hematopoyesis en los TMO autólogos y de  $2 \times 10^6$  xkg en los alogénicos. La determinación de CD34 en sangre periférica es también de gran valor predictivo para definir la oportunidad de la recolección celular<sup>(30)</sup>. También influyen en la reconstitución medular y explican la dispersión de los resultados las características del estroma medular y de las células dendríticas afectadas por la patología inicial y los tratamientos quimio y radioterápicos previos.

El acortamiento del período de aplasia posinfusión disminuyó los requerimientos transfusionales de glóbulos rojos y de plaquetas en ambos tipos de TMO. El promedio de concentrados requeridos en nuestra serie fue muy bajo, esto es de gran importancia ya que a pesar de tratarse de productos filtrados y de donante único seleccionado, no están exentos de riesgos de transmisiones virales o reacciones adversas de mecanismo inmune. La única complicación hemorrágica severa observada fue en un paciente con antecedentes de gastritis erosiva, que presentó una hemorragia digestiva en el curso de un TMO autólogo, coincidiendo con el nadir de plaquetas y que evolucionó satisfactoriamente con reposición y tratamiento médico.

La mortalidad a los 100 días en los TMO autólogos fue de 3% coincidiendo con las cifras más bajas reportadas en la literatura. La mínima toxicidad parenquimatosa de

los regímenes condicionantes que postulamos se relaciona con el tratamiento anti TNF y la rápida recuperación de la hematopoyesis con minimización de las complicaciones hemorrágicas e infecciosas que se logró con esta tecnología unido al control clínico permanente explican estos resultados. El ABMTR/IBMTR tiene una mortalidad a los 100 días que oscila entre menos de 5% en pacientes con cáncer de mama y más de 20% en portadores de leucemias agudas en recaída. (December 1998, ABMTR Newsletter)

La probabilidad de sobrevida a los dos años en nuestra serie fue, para los linfomas no Hodgkin de 83%, en los linfomas de Hodgkin de 92%, en las leucemias mieloides agudas de 75%, en las leucemias linfoides agudas de 67%, en los tumores germinales de 70% y en los cánceres de mama avanzados de 35%. Para el ABMTR, la probabilidad de sobrevida a los dos años fue de 78%, 88%, 64%, 56%, 63% y 48% respectivamente (tabla 1). Los resultados de los TMO superan los obtenidos con los tratamientos clásicos en este tipo de patologías como lo demuestran los resultados publicados a nivel nacional e internacional<sup>(31-40)</sup>.

En los TMO alogénicos, las complicaciones que fueron causa de muerte a los 100 días se dieron en pacientes muy graves al momento del trasplante. La GVHD aguda grado IV se instaló en una paciente de más de 40 años con una leucemia mieloide aguda trasplantada en recaída. De acuerdo con los resultados internacionales son éstos los pacientes con mayor riesgo de desarrollar una GVHD grave. La pérdida de *engraftment* se dio en una aplasia evolucionada politransfundida retrasplantada. Los demás pacientes se encuentran vivos al momento actual, salvo uno que falleció al año por una afección intercurrente en remisión completa.

### Conclusiones

Los resultados obtenidos en este período demuestran que la técnica de trasplantes desarrollada con este protocolo de trabajo es de muy baja morbimortalidad con riesgos y resultados comparables a los observados a nivel internacional. El uso del tratamiento anti TNF y la crioterapia local, postulamos permitieron disminuir la incidencia de complicaciones parenquimatosas y mejorar la tolerancia al procedimiento. Las curvas actuariales de sobrevida superan hasta el momento los resultados logrados en el mismo período con los tratamientos clásicos, lo cual esperamos se reflejará en el futuro en una mejor expectativa de vida.

### Summary

Results obtained at the Bone Marrow Transplantation

Centre (CTMO-IMPASA) from May 1995 to July 1998 were assessed. The surveyed group comprised 57 males and 45 females, 102 bone marrow transplants were performed including 92 autologous and 10 allogenic ones. The cases included 27 Non-Hodgkin's lymphoma, 21 Hodgkin's lymphoma, 19 acute leukemia, 3 chronic myeloid leukemia, 6 multiple myeloma, 1 myelodysplastic syndrome, 3 aplastic anemia, and 22 solid tumors. Anti-Tumor Necrosis Factor treatment was performed in every case. Patients treated with bone marrow transplantation received Stimulant Factor of Granulocytary Colonies previous to the harvesting of bone marrow and before the attainment of peripheral blood stem cells was done. The mean haematologic recovery lasted 9 days in the case of neutrophils and 12 days for platelets. The mean hospitalization was 30 days. Mortality at 100 days was 3%. Actuarial survival in the second year was similar to the American record of Autologous Bone Marrow Transplantation according to the Kaplan Meier technic. The allogenic bone marrow transplantation were performed from an identical HLA, the mean infused mononuclear cells was  $3,43 \times 10^8/\text{kg}$ , the mean haematologic recovery was 12 and 14 days in the case of neutrophils and platelets respectively and the mean hospitalization was 33 days. 2 patients out of 9 died at 100 days. The technology used allowed a shortening of post-infusion aplasia period, complications, transfusion requirements, mean hospitalization and improvements in life expectancy.

### Résumé

On évalue les résultats du CTMO de IMPASA, depuis mai 1995 jusqu'en juillet 1998. On a réalisé 102 TMO, dont 92 autogreffes et 10 allogéniques, chez 57 hommes et 45 femmes, dont 27 LNH, 21 LH, 19 LA, 3 LMC, 6 MM, 1 SMD, 3 AA et 22 TS. Dans tous les cas, on a fait un traitement anti-TNF. Les TMO autogreffées ont reçu G-CSF avant le recueil de moelle osseuse et de SCSP. La moyenne de cellules mononucléaires infusées a été de  $11,36 \times 10^8/\text{kg}$ . La moyenne de récupération hématologique a été de 9 jours pour les neutrophiles et de 12 pour les plaquettes, celle d'hospitalisation a été de 30 jours. La mortalité après 100 jours a été de 3%. La survie actuarielle après deux ans, selon la technique de Kaplan Meier a été semblable à celle du ABMTR. Les TMO allogéniques ont été tous de donnant HLA identique, la moyenne de cellules mononucléaires infusées a été de  $3,43 \times 10^8/\text{kg}$ , la récupération hématologique a été de 12 et 14 jours comme moyenne pour les neutrophiles et plaquettes respectivement, et celle d'hospitalisation a été de 33 jours. Deux de 9 patients sont morts 100 jours après. Avec cette technologie, on a réussi à diminuer les jours d'aplasie post-infusion, les complications, les conditions transfusionne-

lles, la moyenne de jours d'hospitalisation, ainsi qu'à améliorer l'espoir de vie.

## Bibliografía

1. **Forman S, Blume K, Thomas D.** Bone Marrow Transplantation. Boston: Blackwell Scientific, 1994: 1226 pp.
2. **Thomas ED, Buckner CD, Clift RA, Fefer A, Jobson FL, Neiman PI et al.** Marrow transplantation for acute nonlymphoblastic leukemia in first remission. *N Engl J Med* 1979; 30:597-600.
3. **Nese M, Perdomo S, Perdomo A, Guillermo C, Díaz L, Isaurralde H et al.** Trasplante de médula ósea autólogo con progenitores medulares y de sangre periférica. *Rev Méd Uruguay* 1996; 12:106-11.
4. **Martin-Algarra S, Bierman PI, Anderson J, Vose J, Ketsinger A, Armitage Jo:** Cyclophosphamida, BCNU, VP16 followed by autologous bone marrow or peripheral blood stem cell transplantation in Hodgkin's disease: retrospective analysis of 10 years experience at the University of Nebraska Medical Center. *Blood* 1994; 84 (supl 1):2131a.
5. **Barlogie B, Hall R Zander, Dicke K, Alexanian R:** High dose melphalan with autologous bone marrow transplantation for multiple myeloma. *Blood* 1986; 67:1298-300.
6. **Cunningham D, Paz Ares L, Milan S, Pozles R, Nicolson M, Hickish T et al.** High dose melphalan and autologous bone marrow transplantation as consolidation in untreated myeloma. *J Clin Oncol* 1994; 12:759-62.
7. **Sanz MA, De la Rubia J, Sanz GF, Martin G.** Busulfan plus cyclophosphamide followed by autologous blood stem cell transplantation for patient with acute myeloblastic leukemia in first complete remission. *J Clin Oncol* 1993; 11:1661-7.
8. **Peters WP, Ross M, Vredenburgh JJ.** High-dose chemotherapy and autologous bone marrow support as consolidation after standard-dose adjuvant therapy for high-risk primary breast cancer. *J Clin Oncol* 1993; 11:1132-43.
9. **Peters WP:** High-dose chemotherapy and autologous bone marrow support for breast cancer. In: De Vita VT, Hellman S, Rosenbergs SA, Eds. *Important Advances in Oncology*, Philadelphia: JB Lippincott, 1991: 135-50 (Vol 1).
10. **Peters WP, Fay JW, Holland K, Ahmed T, Bolwell BJ, Wolf J.** Autologous bone marrow transplantation in primary breast cancer: the American experience. *Bone Marrow Transplant* 1995; 15:254-8.
11. **Beatty PG.** Bone marrow transplantation for the treatment of hematologic diseases: Status in 1994. *Exp Hematol* 1995; 23:277-80.
12. **Biggs JC, Horowitz MM, Gale RP, Ash RC, Atkinson K, Helbing W et al.** Bone marrow transplants may cure patients with acute leukemia never achieving remission with chemotherapy. *Blood* 1992; 80:1090-94.
13. **De Bellis R, Nese M, Miller A, Di Landro J, Caneiro A, Stoll D et al.** Introducción, adaptación y perspectivas del Trasplante de Médula Ósea en el Uruguay. Montevideo. Gran Premio Nacional de Medicina, 1986. Inédito
14. **Kessinger A, Armitage JO.** The evolving role of autologous peripheral stem cell transplantation following high-dose therapy for malignancies. *Blood* 1991; 72:211-2.
15. **Gulati SC, Shank B, Black P.** Autologous bone marrow transplantation for patients with poor-prognosis lymphoma. *J Clin Oncol* 1988; 6:1303-13.
16. **Milpied N, Ifrah N, Kuentz M.** Bone marrow transplantation for adults poor prognosis lymphoblastic lymphoma in first complete remission. *Br J Haematol* 1989; 73:82-7.
17. **Santini G, Coser P, Chiesi T.** Autologous bone marrow transplantation for advanced stage adult lymphoblastic lymphoma in first complete remission: a pilot study of the non-Hodgkin's Lymphoma Cooperative Study Group (NHLCSG). *Bone Marrow Transplant* 1989; 4:399-404.
18. **Nademance A, Schmidt GM, O'Donnell MR.** High-dose chemo-radiotherapy 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* 1992; 80:1130-4.
19. **Makke J, Bricem JP, Marolleau P, Gisselbrecht C.** Long term hematologic recovery after autologous peripheral blood progenitors or bone marrow transplantation for advanced lymphomas. In: Karel A, Dicke and Keating ed. *Autologous Marrow and Blood Transplantation*. Texas: Arlington, 1995:581-6.
20. **Clift RA, Storb R.** Marrow transplantation for CML: The Seattle experience. *Bone Marrow Transplant* 1996, 17 (suppl 3):S1.
21. **Horowitz MM, Rowlings PA, Passweg JR.** Allogeneic bone marrow transplantation for CML: A report from the International Bone Marrow transplantation Registry. *Bone Marrow Transplant* 1996, 17 (suppl):S5.
22. **McMillan AK, Goldstone AH, Linch DC.** High dose chemotherapy and autologous bone marrow transplantation in acute myeloid leukemia. *Blood* 1990;76:480-8.
23. **Rowlings PA, Passweg JR, Armitage JO, Gale RP, Sobocinski KA, Klein JP et al.** Current status of allogeneic and autologous blood and marrow transplantation: Report from the IBMTR and ABMTR - North America. In: Lanza RP, Chick WL, eds. *Year book of Cell and Tissue Trasplantation*. Amsterdam: Kluwer Academic, 1996: 19-34.
24. **Bianco JA, Appelbaum FR, Nemunaitis J et al.** Phase I-II trial of pentoxifylline for the prevention of transplant related toxicities following bone marrow transplantation. *Blood* 1991; 78: 1205-11.
25. **Sullivan KM, Koppa SD.** Marrow Transplantation Reviews. Virginia: Kluge Carden Jennings, 1995: 211 pp.
26. **Bodey GP, Bucley M, Sathe YS, Freireich EJ.** Quantitative relationships between circulating leukocytes and infection in patients with acute leukemia. *Ann Int Med* 1966; 64:328-40.
27. **Ferra C, de Sanjose S, Lastra CF, Martí F, Mariño EL, Suerda A et al.** Pentoxifylline, ciprofloxacin and prednisone failed to prevent transplant-related toxicities in bone marrow transplant recipients and were associated with an increased incidence of infectious complications. *Bone Marrow Transplant* 1997; 2:1075-80.
28. **Arns da Cunha C, Weisdorf D, Shu XO, DeFor T, Pastor III JD, Johanson JR.** Early gram-positive bacteremia in BMT recipients: impact of three different approaches to antimicrobial prophylaxis. *Bone Marrow Transplant* 1998; 21:173-80.
29. **Bishop MR, Anderson JR, Jackson JD, Bierman PJ, Reed EC, Vose JM et al.** High dose therapy and peripheral blood progenitor cell transplantation: effects of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor on the autograft. *Blood* 1994; 83:610-2.
30. **Beguin Y, Baudoux E, Sautois B, Fraipont V, Schaaf-Lafontaine N, Pereira M et al.** Hematopoietic recovery in cancer patients after transplantation of autologous peripheral blood CD 34 cells or unmanipulated peripheral blood stem and progenitors cells. *Transfusion* 1998; 38 (2):199-208.
31. **Philip T, Armitage JO, Spitzer G.** High-dose therapy and autologous bone marrow transplantation after failure of conventional chemotherapy in adults with intermediate-grade or high-grade non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 1987; 316:1493-8.
32. **Reiffers J, Korling M, Labopin M, Stoppa M, Attal M, Michallet M et al.** Autologous blood stem cell transplantation versus autologous bone marrow transplantation for acute myeloid leukemia in first complete remission. *Bone Marrow Transplant* 1991; 7:141-5.

33. **Doney K, Buckner CD, Fisher L, Petersen FB, Sanders J, Appelbaum FR et al.** Autologous bone marrow transplantation for acute lymphoblastic leukemia. *Bone Marrow Transplant* 1993; 12:315-8.
34. **Martelli M, Vignetti M, Zinzani PL, Gherlinzoni F, Meloni G, Fiacchini M et al.** High-dose chemotherapy followed by autologous bone marrow transplantation versus dexametasone, cisplatin, and cytarabine in aggressive non-Hodgkin's lymphoma with partial response to front-line chemotherapy: A prospective randomized Italian multicenter study. *J Clin Oncol* 1996; 14: 534-8.
35. **Verdonck LF, Van Putten WLJ, Hagenbeek A, van Imhoff GW, Kluin-Nelemans HC, Raenckers JMH et al.** Comparison of CHOP chemotherapy with autologous bone marrow transplantation for slowly responding patients with aggressive non-Hodgkin lymphoma. *N Engl J Med* 1995; 332:1045-9.
36. **Vitolo U, Cortellazzo S, Liberati AM, Freihone R, Falda M, Bertini M et al.** Intensified and high-dose chemotherapy with granulocyte colony-stimulating factor and autologous stem-cell transplantation support as first-line therapy in high-risk diffuse large-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 1997; 15:491-4.
37. **Nademanee A, Molina A, Smithe E, Stein A, Planas I, Vora N et al.** High-dose therapy and autologous peripheral blood stem transplantation (ABSCT) during first remission in patients (PTS) with advanced stages and poor-prognosis mantle cell lymphoma (MCL). *Proc ASCO* 1997; 16 (suppl 1): 474a.
38. **Majolino I, Pearce R, Taghipour G, Goldstone AH.** Peripheral-blood stem-cell transplantation versus autologous bone marrow transplantation in Hodgkin's and non-Hodgkin's lymphomas: A new matched-pair analysis of the European Group for blood and Marrow Transplantation Registry data. *J Clin Oncol* 1997; 15:509-11.
39. **Goldman JM, Schmitz N, Niethammer D, Gratwohl AA.** Allogeneic and autologous transplantation for haematological diseases, solid tumors and immune disorders: current practice in Europe. *Bone Marrow Transplant* 1998; 21:1-7.
40. **Nese M, De Bellis R, Di Landro J, García A, Murieda B, Magnifico G et al.** Leucemia Aguda. Evaluación del protocolo 80. *Rev Soc Hemat Uruguay* 1990; 1 (1):15-20.

---

## Fe de erratas

En el número anterior de la Revista (volumen 14, número 3), se omitieron los siguientes datos:

En la página 226, en el artículo "Estudio de la toxoplasmosis en la Unidad de Perinatología del BPS en el período 1991-1996", del Dr. Ismael Conti y colaboradores, debió decir

Presentado: 9/12/97

Aceptado: 10/7/98.

En la página 248, en el artículo "Taquicardias auriculares: nuevos conceptos fisiopatológicos y terapéuticos. Revisión de la literatura y presentación de la casuística del Servicio", del Dr. José de Horta y colaboradores, debió decir:

Presentado: 16/1/98 (y no Recibido: 28/9/98)

Aceptado: 31/7/98

---