

NOVEDADES

Trasplante de Médula Osea

FRANCISCO CUELLAR, M.D., JORGE ENRIQUE LOZANO, M.D.

Palabras clave: Trasplante, Médula ósea, Donante, Receptor, Singénico, Autólogo, Alogénico, Sistema hematopoyético, Aplasia medular, Histocompatibilidad, Punción - aspiración, Infusión, Quimiorradioterapia, Antibioticoterapia, Rechazo, Injerto contra huésped, Hemorragia, Infección, Recurrencia.

El trasplante de médula ósea en el humano tiene como objetivo el proporcionar al receptor un sistema hematopoyético nuevo que funcione permanentemente después de la administración de dosis supraletales de agentes quimiorradiotépicos utilizados como condicionamiento o preparación para el trasplante mismo. El procedimiento debe efectuarse en un receptor que padezca una de las entidades (neoplasias hematológicas o no, enfermedades congénitas o adquiridas de la médula ósea) en las cuales está plenamente demostrada su utilidad y tenga un donante histocompatible. La evidencia de funcionamiento de la nueva médula ósea se obtiene entre 14-21 días después de su infusión y en el período de aplasia se debe administrar soporte hematológico, nutricional y antibioticoterapia para mantener al receptor. Dentro de las complicaciones se deben mencionar la enfermedad de injerto contra huésped, el rechazo del injerto, la recurrencia de la enfermedad y las infecciones.

INTRODUCCION

El trasplante de órganos se ha venido constituyendo actualmente en un procedimiento clínico-quirúrgico común, y las diferentes técnicas existentes para procurar implantar órganos están lo suficientemente bien establecidas.

Estudios extensos realizados con diferentes especies durante un período de más de 25 años, dieron las bases o fundamentos experimentales para la práctica del Trasplante de Médula Osea (TMO) en el humano (Fig. 1). Sin embargo, la mayoría de estos trasplantes iniciales de médula ósea humana fracasaron. Estos fracasos fueron debidos en muchos pacientes a la condición evolutiva, a menudo terminal, que tenía el receptor antes del injerto, pero la razón principal fue la histoincompatibilidad.

Más recientemente, estos problemas han sido superados en parte y se han venido obteniendo resultados cada vez mejores cuando se realiza el TMO en pacientes seleccionados adecuadamente, bajo la supervisión de un grupo multi e interdisciplinario, siguiendo un protocolo de estudio y de manejo previamente establecido. Desde luego que en la mejoría de estos resultados clínicos han influido recientes avances importantes, tanto en el conocimiento de la tipificación de histocompatibilidad, como en la prevención y manejo de

la enfermedad de injerto contra huésped y en las diferentes medidas generales de soporte.

Los TMO tienen algunas diferencias importantes en relación con los trasplantes de órganos sólidos.

La diferencia más importante es que el TMO involucra la transferencia de células inmunológicamente competentes del donante al receptor. Por lo tanto, existe no sólo el riesgo de que el huésped monte un ataque inmunológico que resulte en rechazo del injerto, sino que el mismo injerto puede instalar un ataque inmunológico contra el huésped, provocando la llamada Enfermedad del Injerto contra ("versus") Huésped. (EIVH).

Otra diferencia, bien interesante, del TMO con respecto al trasplante de órganos sólidos, es que la incompatibilidad de los antígenos ABO no constituye una contraindicación absoluta, aun cuando dicha incompatibilidad sea mayor, en cuyo caso habría solamente la necesidad de absorber temporalmente el anticuerpo anti A o anti B incompatible presente en el receptor para evitar así la posibilidad de una reacción hemolítica luego de la transfusión de la médula ósea.

Por otra parte, aun cuando existen posibilidades de rechazo del injerto medular, dichas posibilidades son menores que las que presentan los trasplantes de otros órganos, no solamente por la inmunosupresión del huésped debida a la enfermedad de base, sino por el tipo de tratamiento utilizado antes del trasplante. En cambio, aparece como complicación importante y exclusiva la llamada EIVH. Otras diferen-

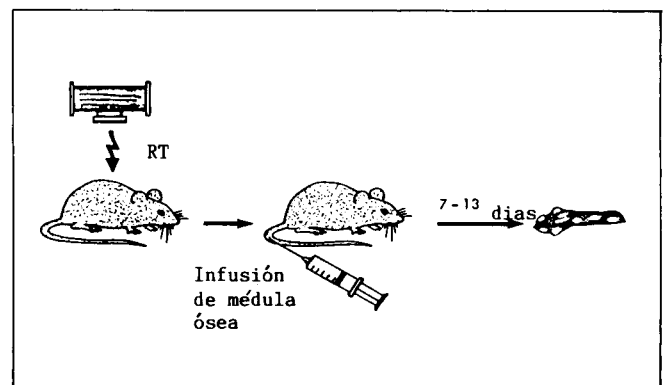


Fig. 1. La mayor parte del conocimiento actual sobre la hematopoyesis y el TMO se originó en las observaciones de Jacobson y Lorenz, que demostraron que la administración de suspensión de células del bazo y la médula ósea, protegían a las ratas irradiadas con dosis supraletales.

Doctores, Francisco Cuéllar Ambrosi, Jefe de la Sección de Hematología del Departamento de Medicina Interna de la Facultad de Medicina de la U. de Antioquia; Jorge Enrique Lozano Bernal, Prof. de Hematología, Depto. de Med. Interna, Fac. de Med. U. de Antioquia, Hosp. San Vicente de Paul, Medellín - Colombia.

cias posteriores del TMO en relación con el trasplante de órganos sólidos son: que requiere como donantes únicamente a sujetos vivos, y que no es necesaria la participación de los cirujanos.

1. TIPOS DE TRASPLANTE DE MEDULA OSEA

Existen 3 variedades, formas o tipos de TMO, que dependen del tipo de donante utilizado para la práctica del procedimiento. Estos tipos son:

1.1. TMO singénico - Es aquel en el cual el donante utilizado es un gemelo idéntico al receptor. Como se podrá apreciar, la factibilidad de este tipo de TMO es poco posible.

1.2. TMO autólogo - Es aquel en el cual el donante utilizado es el propio receptor. De entrada, se podrá deducir no solamente la mayor factibilidad de realización, sino los menores costos y complicaciones que conlleva. La EIVH, por ejemplo, es muy rara.

1.3. TMO alogénico - Es aquel en el cual el donante utilizado es un sujeto HLA histocompatible, o relacionado con el receptor, y que casi siempre se trata de un familiar cercano. Se trata del TMO más frecuentemente utilizado y sobre el cual se tiene en este momento la mayor experiencia disponible.

2. PROCEDIMIENTO

Antes de efectuarse un TMO es necesario llenar algunos requisitos básicos. En primer lugar, el receptor debe padecer alguna de las entidades en las cuales está plenamente demostrada la utilidad del procedimiento, aspecto que analizaremos en la última parte de este escrito. Sin embargo, para ser candidato a un TMO, el punto principal que debe cumplirse es el de que el paciente tenga un donante compatible.

El complejo mayor de histocompatibilidad humano, conocido como HLA y localizado en el cromosoma 6, es el que juega el papel principal en la selección del donante.

En esta región cromosómica, los 3 locus mayores fundamentales, el HLA, A-B y D/DR poseen cada uno múltiples alelos. Los antígenos determinados por estos alelos deben ser similares en el donante y en el receptor (Fig. 2). Ellos son reconocidos en estudios inmunológicos mediante: 1. Una tipificación serológica para el A y B; y 2. Estudios en cultivo mixto de leucocitos para el D/DR.

Los primeros TMO exitosos fueron llevados a cabo con gemelos idénticos como donadores, es decir, trasplantes singénicos, los cuales son por supuesto, genéticamente similares o iguales para todos los locus. En el TMO alogénico se utilizan hermanos HLA idénticos como donantes. Dentro de una familia existen únicamente 4 haplotipos HLA, así que hay una opción en cuatro de que haya un hermano HLA idéntico con el paciente. Más recientemente, han sido realizados TMO exitosos utilizando otros miembros de familia con solamente un haplotipo HLA genéticamente idéntico con el paciente, y con el otro haplotipo siendo fenotípicamente parcialmente idéntico. Es más, se han realizado TMO exitosos utilizando donantes no relacionados pero fenotípicamente HLA idénticos con los pacientes. Todo esto quiere decir que, una vez encontrado un paciente candidato al TMO, el médico deberá proceder a realizar una tipificación serológica para HLA A y B en los padres y en todos sus hermanos. De resultar alguno de ellos HLA similar al paciente,

deberá realizar un cultivo mixto de leucocitos para confirmar la identidad HLA. De no encontrarse un HLA idéntico disponible, se deberá entonces examinar la familia completa.

Algunos centros han elaborado listas de donantes voluntarios no relacionados con fenotipo HLA conocido. Con la expansión de estos paneles de donantes se aumentará la probabilidad de encontrarse uno de ellos no relacionado fenotípicamente, HLA idéntico con el paciente.

La mayoría de los centros de TMO han establecido como edad límite superior los 50 años, y éste se ha realizado en pacientes menores de 1 año. Los mejores resultados se han obtenido en pacientes por debajo de los 30 años.

Una vez elegido el donante respectivo, tanto el receptor como el donante deberán ser sometidos a la práctica de diferentes exámenes biológicos rutinarios, incluyendo la búsqueda de ciertos procesos infecciosos como tuberculosis, toxoplasmosis, mononucleosis infecciosa, hepatitis viral y citomegalovirus entre otros.

Luego de comprobada la negatividad o normalidad de todos estos estudios, el receptor es hospitalizado y deberá ser preparado con el llamado "régimen condicionante" en el cual se utiliza quimioterapia y/o radioterapia a altas dosis, y del cual hablaremos a continuación, antes de ser sometido a la infusión de la médula ósea del donante.

El procedimiento del TMO en pocas palabras, consiste en reemplazar la médula ósea enferma, defectuosa o no funcio-

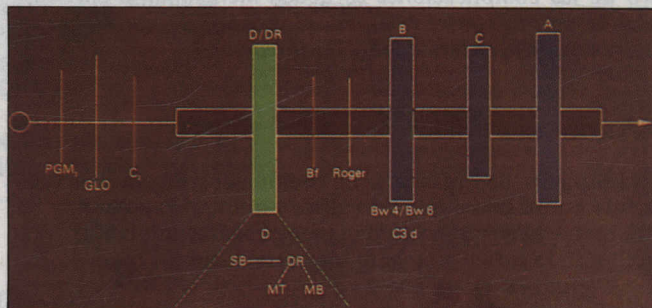


Fig. 2. El complejo mayor de histocompatibilidad, HLA, está localizado en el cromosoma 6 y es el que juega el papel principal en la selección del donante.



Fig. 3. Bajo anestesia general se efectúan al donante, en promedio, unas 150 aspiraciones de 2 a 3 c.c. de médula ósea, en el esternón y las crestas ilíacas.

4.2. Las infecciones - Son la complicación más frecuente, más importante y más delicada, pues es la que con mayor frecuencia causa mortalidad en estos pacientes. Su etiología es multifactorial, pues en su patogenia intervienen numerosas modificaciones en los mecanismos defensivos normales del huésped, como son, la granulocitopenia con alteración de la fagocitosis, y las alteraciones de las barreras defensivas normales y de la inmunidad celular y humoral, ocasionadas por la enfermedad de base, o por el régimen condicionante utilizado, o bien por la asociación de una complicación como la EIVH. La más delicada de estas infecciones, que conlleva mucha mortalidad, es la neumonía intersticial, la cual en la mayoría de los casos es viral o idiopática.

4.3. La enfermedad del injerto contra ("versus") el huésped (EIVH) - Esta complicación se comentará más adelante en un numeral especial.

4.4 El rechazo del injerto - Se puede presentar principalmente en pacientes con anemia aplásica severa, problema al parecer relacionado con transfusiones de componentes sanguíneos realizadas previamente al TMO.

4.5 Las recurrencias de la enfermedad de base - Se relacionan específicamente con la leucemia o la enfermedad neoplásica, para la cual se realizó el TMO. Sin embargo, considerables progresos recientes han hecho posible obviar al máximo esta complicación, tales como los avances en las técnicas y en los equipos de radioterapia; el uso de nuevos agentes inmunosupresores; la disponibilidad de nuevos productos para uso profiláctico y terapéutico contra virus y hongos, y de nuevos y más efectivos agentes antibióticos; el mejor conocimiento de la histocompatibilidad humana; la factibilidad de mejores técnicas para realizar una remoción selectiva de linfocitos T alo-reactivos de la médula ósea que se va a transfundir.

5. ENFERMEDAD DE INJERTO CONTRA ("VERSUS") HUESPED (EIVH)

La EIVH es un síndrome clínico, considerado como una complicación, observado en receptores de TMO alogénica y el cual es presumiblemente debido a un ataque de las células inmunológicamente competentes del donante infundidas con la MO, contra los tejidos del receptor o paciente (Fig. 5). Constituye una importante causa de morbilidad en los pacientes tratados con TMO alogénica.

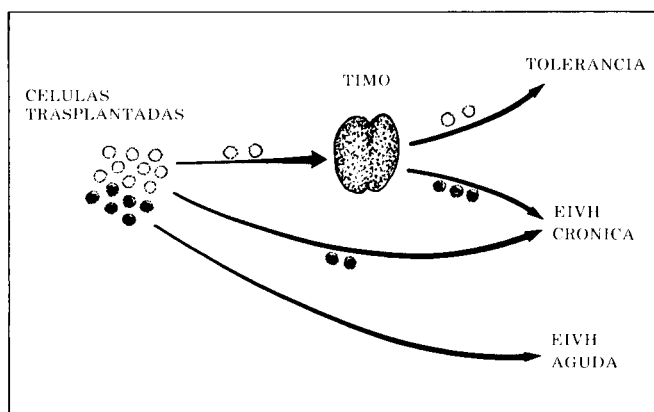


Fig. 5. Los mecanismos postulados en la génesis de la enfermedad injerto contra huésped aguda y crónica (EIVH) se basan en la demostración de que los linfocitos T reactivos montan ataque inmunológico contra el receptor.

Para que la EIVH se desarrolle, deben ser llenados tres requisitos básicos, los cuales fueron clásicamente descritos por Billingham, así: 1. Histoincompatibilidad genéticamente determinada, entre el donante y el receptor. 2. Presencia de células inmunocompetentes en el inóculo medular del donante. 3. Incapacidad del receptor para montar una respuesta inmune y rechazar el injerto. En otras palabras, que el receptor se encuentre inmunosuprimido.

Como se podrá apreciar, el paciente sometido a TMO alogénico, cumple perfectamente con estos tres requisitos.

Sin embargo, en la práctica han sido llevados a cabo en muchos casos de TMO entre donantes y receptores compatibles para antígenos del HLA sin evidencia clínica de EIVH, pese a presentar diferencias en gran número de antígenos de histocompatibilidad menores. En el humano, la EIVH puede presentarse clínicamente bajo dos formas: aguda, o crónica.

La EIVH aguda se presenta en cualquier momento durante los primeros 100 días pos-TMO alogénico. Suele ocurrir en un 35 a 50% de los casos y su compromiso suele ser limitado, teniendo como órganos blanco primordiales, la piel, el tracto gastrointestinal y el hígado. Su característica histopatológica primaria suele ser la destrucción y necrosis del epitelio con escasa respuesta inflamatoria. Aun cuando característicamente se presenta después del TMO alogénico, ha sido ocasionalmente informada en casos de TMO singénico y autólogo.

La EIVH crónica, por el contrario, se presenta luego de transcurridos 100 días del TMO alogénico. Suele ocurrir en un 25 a 45% de los casos y su compromiso suele ser muy amplio, generalmente multisistémico, simulando perfectamente enfermedades del colágeno y autoinmunes como LES, síndrome de Sjögren, escleroderma y cirrosis biliar primaria. Los órganos blanco principalmente comprometidos son, aparte de la piel, el tracto gastrointestinal e hígado, el sistema linfático, las membranas mucosas oral y vaginal; las glándulas salivares y lagrimales; la función pulmonar, las serosas y el sistema músculo-esquelético. Su característica histopatológica primaria es un compromiso mixto epitelial y mesenquimatoso, con una importante y marcada respuesta inflamatoria. No ha sido descrita en paciente con TMO singénico, ni autólogo. Como se podrá apreciar, se trata de dos entidades totalmente diferentes y que, posiblemente, presentan etiofisiopatologías distintas. La forma aguda parece ser debida a la acción directa de células Killer o asesinas naturales; o a la liberación de linfoquinas u otros agentes citotóxicos durante la interacción de células linfoidales y del sistema retículoendotelial del donante y receptor, con destrucción de estructuras epiteliales cercanas. La forma crónica parece ser debida, ella sí, a un fenómeno de histoincompatibilidad.

Clínicamente, la EIVH aguda se ha clasificado en 4 etapas o estadios de acuerdo con el compromiso que presente el paciente en sus órganos blanco de ataque, lo cual tiene importantes implicaciones pronósticas; siendo muy bueno el pronóstico en el estadio I, intermedio en el II, reservado en el III y malo en el estadio IV (Fig. 6).

En forma global se puede afirmar que la EIVH aguda no es directamente mortal, pero sí predispone a procesos infecciosos, que son los que en última instancia agravan el pronóstico. La mayor propensión a los procesos infecciosos en la EIVH aguda es debida a varios factores, a saber: 1. Daño

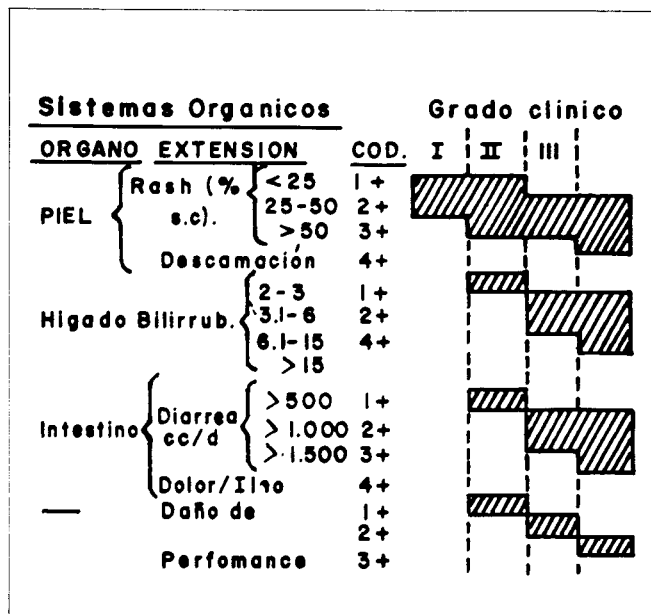


Fig. 6. Etapas clínicas de la EIVH aguda. Según H.J. Deeg y R. Storb.

de superficies tegumentarias. 2. Reactivación de virus latentes. 3. Agravamiento de la inmunodeficiencia. 4. Su tratamiento es inmunosupresor.

En la frecuencia de presentación de la EIVH influyen, la edad del paciente, siendo menores las posibilidades de presentación cuanto más joven sea el receptor; y la enfermedad de base del paciente; así, la incidencia es mayor en pacientes con anemia severa, intermedia en la leucosis y menos común en las inmunodeficiencias congénitas.

La EIVH crónica puede presentarse clínicamente en dos formas: limitada, que es cuando el compromiso se limita a la piel y/o al hígado, o bien, en forma extensa, cuando el compromiso es generalizado simulando una enfermedad del colágeno. En la forma limitada el pronóstico suele ser bueno, mientras que en la forma extensa el pronóstico es reservado.

Se han considerado como factores de riesgo para la presentación de la EIVH crónica 3 hechos principales: 1. Los pacientes que han presentado la forma aguda de la enfermedad, tienen mayores probabilidades de sufrir la forma crónica. La frecuencia de EIVH crónica es del 20% si no se ha presentado la forma aguda; del 6% si viene precedida de la EIVH aguda, estadio I, y del 80% si viene precedida de la EIVH aguda, estadios II al IV. 2. La edad avanzada. 3. La infusión de células de "buffy coat" del donador, lo cual se ha utilizado en pacientes con anemia aplásica severa que reciben TMO alogénico.

La EIVH puede progresar hasta ocasionar: 1. Descamación de tejidos, piel y mucosa intestinal, predisponiendo al paciente a infecciones. 2. Falla hepática. 3. Secuelas crónicas por deformidades y contracturas musculares. 4. Mayor propensión a los procesos infecciosos.

Se han realizado continuos esfuerzos tendientes a encontrar medidas útiles para prevenir la EIVH tratando de disminuir no sólo su incidencia sino su severidad. Con tal fin se han utilizado numerosas medidas que en síntesis tratan de suprimir o destruir el sistema inmune, específicamente la

respuesta inmune celular y los linfocitos T. Así se han utilizado, esteroides, metotrexato, ciclofosfamida, globulina anti-timocítica, ciclosporina o combinaciones de estos agentes.

Incluso se ha empleado la remoción de células T inmunocompetentes del inóculo medular *in vitro*, utilizando anticuerpos monoclonales anti-células T, con o sin complemento, o unidos a toxinas, como la ricina. También se ha usado la formación de rosetas con GR de carnero y la aglutinación de lecitina de soya.

En el tratamiento de la EIVH aguda ya establecida se han ensayado, igualmente, gran variedad de métodos con resultados variables, como la globulina anti-timocítica, los esteroides o glucocorticoides en altas dosis, los anticuerpos monoclonales marinos y la ciclosporina.

En la EIVH crónica se utilizan drogas inmunosupresoras, especialmente esteroides solos o combinados con agentes citotóxicos como ciclofosfamida, azatioprina o procarbazona. Este tratamiento detiene la enfermedad en un tercio de los pacientes y produce mejoría clínica en la mayoría de los dos tercios restantes.

El concepto de EIVH tiene otras dos importantes implicaciones prácticas, aparte de lo ya comentado. En primer lugar está el llamado efecto del injerto "versus" leucemia. Es tal vez el único beneficio que ha sido observado con el desarrollo de una EIVH, y consiste en que su presentación tiene un efecto favorable, evitando las recaídas de leucemias luego del TMO (Fig. 7).

Ha sido demostrado que la EIVH, causa destrucción de células leucémicas residuales luego de efectuar TMO en ratones leucémicos letalmente irradiados.

Los análisis recientes de los resultados del TMO en humanos soportan también esta observación. En un estudio, la probabilidad de recaída leucémica, luego del TMO alogénico, fue 2.5 veces menor en pacientes que habían tenido EIVH aguda en estadios II a IV, que en aquellos que no la sufrieron.

De acuerdo con lo anterior, los pacientes leucémicos tratados con TMO singénico o autólogo, en donde es muy raro el

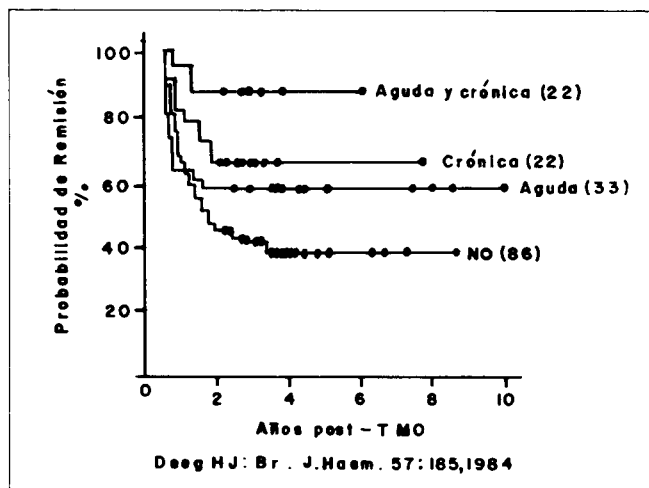


Fig. 7. Quizá el único beneficio observado en relación con la enfermedad injerto contra huésped, es su efecto favorable al evitar recaídas de la leucemia, luego del TMO.

desarrollo de EIVH aguda, tienen un más alto riesgo de recaída que los pacientes tratados con TMO alógeno.

Más recientemente, ha sido demostrado, igualmente, que la EIVH crónica tiene efectos antileucémicos, mejorando la sobrevida, particularmente en pacientes con leucemia linfoblástica aguda trasplantados en recaída. Actualmente se realizan estudios que tratan de explotar este efecto antileucémico de la EIVH.

El otro punto de indudable valor práctico en relación con la EIVH, es tener en cuenta que esta entidad puede presentarse también después de la transfusión de componentes sanguíneos a pacientes con función inmunológica comprometida, bien por inmadurez inmunológica, por una enfermedad de base que comprometa el sistema inmunológico, o bien por tratamiento con inmunosupresores. Es más, la EIVH ha sido postulada como posible responsable de otras numerosas enfermedades, tales como la cirrosis biliar primaria.

Los pacientes con trastornos de la función inmunológica que reciben transfusión de productos sanguíneos no irradiados, cumplen con los requerimientos clásicos de la Bilingham para desarrollar una EIVH: por una parte, son pacientes inmunosuprimidos, y por otra, reciben transfusión de linfocitos inmunocompetentes e histocompatibles.

Tener en mente esta posibilidad diagnóstica es muy importante, ya que constituye una causa fundamental de mortalidad en estos pacientes. El diagnóstico es histológico y el cuadro clínico es el ya anotado para la EIVH aguda.

La enfermedad se previene con irradiación de los productos sanguíneos que se van a administrar, con 1.400 a 1.500 rads, dosis con la cual se destruyen los linfocitos, mas no los demás elementos sanguíneos formes. Esta es la razón para irradiar todos los productos sanguíneos que se utilizan en los pacientes que han recibido un TMO.

En nuestra experiencia hemos tenido 4 casos documentados hasta la fecha de EIVH aguda post-transfusional, 2 de ellos con leucemias agudas, uno con enfermedad de Hodgkin y otro con un linfoma.

Un factor que al parecer juega papel relevante en el desarrollo de la EIVH es la contaminación bacteriana del huésped.

Estudios clínicos hechos en animales y posteriormente en el humano han demostrado que existe una notable disminución en la incidencia de la EIVH si se disminuyen al mínimo las posibilidades de infección bacteriana, ya con aislamiento protector con o sin flujo laminar, o con salas convencionales; o bien, con descontaminación del tracto gastrointestinal mediante antibióticos orales no absorbibles.

La explicación más probable de este hecho es que, las enterobacterias pueden invadir y lesionar la mucosa intestinal, mostrando determinantes antígenicos de las células epiteliales intestinales, lo cual produciría una reactivación o amplificación de clones de linfocitos contra el epitelio intestinal desencadenando la EIVH.

6. INDICACIONES

Hasta hace una década, el TMO era considerado como un procedimiento heroico que se efectuaba en pacientes terminales de leucemia o de anemia aplástica que no respondían

a los tratamientos habituales. Posteriormente, y dado el creciente número de sobrevivientes a largo plazo, las indicaciones para el TMO han cambiado radicalmente.

Es así, como en la actualidad es el tratamiento utilizado para una larga lista de padecimientos malignos y no malignos. Es un tratamiento que busca la curación del paciente que se somete al procedimiento y no se considera de ninguna manera paliativo.

Es el tratamiento de elección, cuando esto es posible, para la anemia aplástica y las enfermedades inmunodeficientes congénitas, y ha emergido como una medida altamente promisorio para el tratamiento de formas de leucemias de alto riesgo, y para otras neoplasias hematológicas o no. Las principales enfermedades no malignas en las que ha demostrado ser útil el TMO son: las inmunodeficiencias congénitas severas, la anemia aplástica, la hemoglobinuria paroxística nocturna, y algunos desórdenes genéticos medulares como las talasemias, las anemias de células falciformes, la osteoporosis y el síndrome de Kostmann, entre otras.

En los casos de inmunodeficiencias congénitas y desórdenes congénitos medulares, idealmente el procedimiento deberá realizarse antes de los 5 años de edad, cuando los riesgos de EIVH son mínimos y antes de transfusiones sanguíneas, las cuales incrementan los riesgos de rechazo del injerto y/o la sobrecarga de hierro.

En la anemia aplástica severa las tasas de curabilidad y de sobrevida global luego de TMO alógeno han sido de 45% para pacientes previamente transfundidos; 70% para pacientes transfundidos, pero cuyo implante medular fue complementado con células del "buffy coat" del donante; y 80% para pacientes que son trasplantados antes de cualquier transfusión de productos sanguíneos (Fig. 8). De lo anotado podemos deducir la importancia de no transfundir pacientes con anemia aplástica severa, candidatos a un TMO.

Dentro de las enfermedades malignas en las cuales se considera al TMO como una importante alternativa terapéutica, se pueden citar, la leucemia linfoblástica aguda en segunda remisión completa; la leucemia no linfoblástica aguda en la remisión completa; la leucemia mieloide crónica en fase proliferativa; y cierto número de pacientes con linfomas de

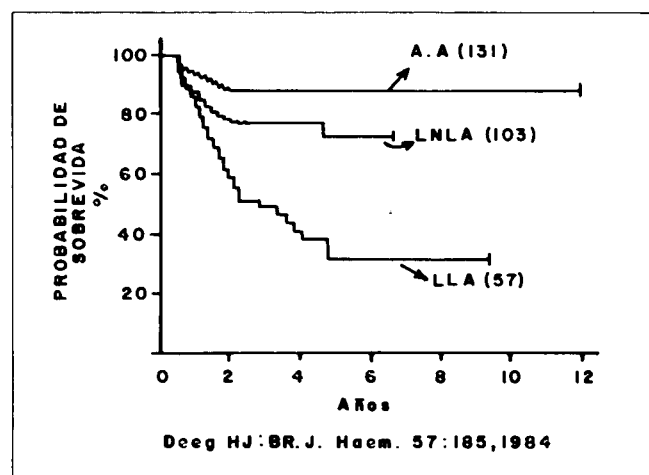


Fig. 8. La anemia aplástica (AA), la leucemia aguda no linfoblástica (LNLA) y la leucemia aguda linfoblástica (LLA) son los padecimientos en los que se busca curación con el TMO.

alto riesgo y con enfermedad de Hodgkin, rebeldes a la quimioterapia; y con menor frecuencia, en pacientes con mieloma múltiple, leucemias de células peludas y mielofibrosis (Fig. 8).

Más recientemente, viene siendo investigada la aplicabilidad del TMO autólogo, específicamente en casos de leucemias, linfomas y tumores sólidos no hematológicos, cuando no existe comprometido medular. Como se sabe que estos tumores son sensibles a quimioterapia y/o radioterapia con una perfecta correlación dosis-respuesta, y que la mielotoxicidad es la que ha impuesto las limitaciones a las dosis, se están utilizando dosis altas de tratamiento sistémico que destruyen la actividad tumoral y obviamente producen aplasia medular, siendo seguido por "rescate" con TMO autólogo. De esta manera, algunos pacientes con leucemias, con linfomas y menos frecuentemente con enfermedad de Hodgkin y tumores sólidos no hematológicos sin probabilidad de curabilidad por el tratamiento convencional, o en fase de recaída sin respuesta a la quimioterapia, han tenido la oportunidad de curarse, algunos incluso con largas sobrevivencias como en los casos de neuroblastoma metastásico.

En los casos de tumores sólidos (mieloma, cáncer del pulmón, neuroblastoma, sarcoma de Ewing, carcinoma del ovario, mama, colon, cerebro y testículos), se ha realizado

TMO; el porcentaje de respuesta favorable varía de un 17% a un 18% en el carcinoma del pulmón de células pequeñas.

Como se podrá apreciar, estamos apenas en los albores de un auspicio futuro terapéutico, para una gran cantidad de pacientes, los cuales, de otra forma, estarían irremediablemente condenados a fallecer sin ninguna esperanza.

ABSTRACT

The purpose of the transplantation of bone marrow in the human subject is the provision to the receptor of a new hemopoietic system capable of continued function following the administration of the supralethal doses of chemotherapy administered as conditioning or preparation for the transplantation procedure. The procedure must be performed in a receptor affected by one of the entities (hematologic and non hematologic malignancies, congenital and acquired bone marrow diseases) in which its utility has been well demonstrated and for whom there is an histocompatible donor available. Evidence of function by the new bone marrow can be demonstrated 14-21 days after infusion; hematologic and nutritional support, combined with antibiotic therapy, must be provided during the period of aplasia in the receptor. Complications include "graft vs. host disease", transplant rejection, recurrence of the original disease and sepsis.

BIBLIOGRAFIA

1. COHEN, D. et al: Nonfatal Graft Versus Host Disease Occurring After Transfusion with Leucocytes and Platelets Obtained from Normal Donors. *Blood*, 53 (6), 1979: 1053-57.
2. CHESON, B.D and CURT, G.A: Bone Marrow Transplantation: Current perspectives and future directions. *J.N.C.I.*, 76 (6), 1986: 1265-1267.
3. DEEG, HJ: Bone Marrow Transplantation. A review of delayed complications. *British Journal of Haematology*, 57, 1984: 185-208.
4. DEEG, HJ and STORB, R: Graft versus host disease. Pathophysiological and Clinical Aspects. *Ann. Rev. Med.* 35, 1984: 11-24.
5. DEEG, H.J. and STORB, R: Acute and chronic graft versus host disease: Clinical manifestations, prophylaxis and treatment. *J.N.C.I.*, 76, (6) 1986: 1325-28.
6. DINSMORE, R.E. et al: Fatal graft versus host disease following blood transfusion in Hodgkin's disease documented by HLA typing. *Blood*, 55 (5), 1980: pp 831-34.
7. GOLDSTONE, A.H: Autologous bone marrow transplantation. *Brit. J. Haemat.*, 58, 1984: 1-7.
8. HANSEN, J.A. and THOMAS, E.D: HLA and Marrow transplantation. In FERRONE 5 and GSOLHER B. HLA Typing. Methodology and clinical aspect. CRC PRESS. Boca Raton, 1982: pp 158-180.
9. O'REILLY, R.J: Allogenic bone marrow transplantation: Current status and future directions. *Blood* 62 (5), 1983: 941-64.
10. SNOVER, D.C: Acute and chronic graft versus host disease: Histopathological evidence for two distinct pathogenetic mechanisms. *Human Pathol.* 15 (3), 1984: 202-205.
11. STORB, R, et al: Marrow transplantation in thirty "untransfused" patients with severe Aplastic Anemia. *Ann. Intern Med.* 92, 1980: 30.
12. THOMAS, ED, et al: Bone marrow transplantation (first of two parts). *N. Engl. J. Med.*, 292 (16), 1975: 832-43.
13. THOMAS, ED, et al: Bone marrow transplantation (second of two parts). *N. Engl. J. Med.*, 292 (17), 1975: 895-902.
14. THOMAS, ED, et al: Indications for marrow transplantation. *Ann. Rev. Med.* 35, 1984: 1-9.
15. THOMAS, ED: Current Status of bone marrow transplantation. *Transp. Proc.* XVII (1), 1985: pp 428-431.
16. THOMAS, ED. and STORB, R: Technique for human marrow grafting. *Blood* 36 (4), 1970: 507-515.
17. VAN BEKKUM, D. W and LOWENBERG, B: Bone marrow transplantation: Biological mechanisms and clinical practice, Marcel Dekker, INC, 1985.
18. WEINDEN, P: GRAFT versus Host disease following blood transfusions. *Arch. Int. Med.*, 144, 1984: 1557-8.
19. WELLS, JV y RIES, CA: Enfermedades hemáticas, Trasplante de médula ósea. En FUNDENBERG, HH. Manual de Inmunología Clínica. Segunda Edición: Manual Moderno, 1980: pp 555-59.
20. WOODS, W.G: Prevention of graft versus host disease. *Ann. J. Pediat. Hemat. Oncol.* 6 (3), 1984: 283-6.