2021

Trasplante alogénico de médula ósea

Información para el paciente

Dr. Martín Saslavsky
Dr. Maximiliano Cattaneo

CETRAMOR
01/01/2021

El presente documento pretende ser una guía para el paciente y allegados brindando detalles sobre el trasplante alogénico de médula ósea.

En el mismo se intenta explicar de manera progresiva el proceso de trasplante en un formato de preguntas y respuestas.

El objetivo es que el paciente pueda leerlo previo a la entrevista inicial para asimilar conceptos y poder reafirmarlos o despejar dudas durante la misma.

¿Qué es la medula ósea?

Es un tejido ubicado en el interior de los huesos que contiene las células madres o células progenitoras hematopoyéticas. Estas células producen todas las células de la sangre como los glóbulos rojos, blancos y plaquetas (no son células sino porciones de células). Tiene la capacidad de auto regenerarse indefinidamente.

En los inicios del trasplante las células madre se obtenían de la medula ósea mediante punciones (método hoy limitado a indicaciones puntuales) por lo cual se lo denominaba trasplante de medula ósea. En la actualidad las células madre o progenitoras hematopoyéticas se obtienen de sangre periférica por lo que el término más apropiado seria trasplante de progenitores hematopoyéticos aunque ambos términos se utilizan de forma indistinta.

¿Qué es el trasplante alogenico de medula ósea?

El trasplante alogenico de médula ósea es un tratamiento curativo para muchas enfermedades oncohematológicas.

Consiste en la administración de lo que denominamos “régimen condicionante”, que consta de quimioterapia y/o radioterapia con la intención de erradicar células residuales de la enfermedad que pudieran haber resistido a los tratamientos instaurados. Luego de ese régimen se realiza la infusión de células del donante que reemplazaran la médula ósea del paciente por una nueva.

En este tipo de trasplante los linfocitos T del donante (un subgrupo de glóbulos blancos) reconocen como extrañas las células de la enfermedad del paciente y las atacan. Este es un efecto inmunológico, exclusivo del trasplante alogenico, que se suma al efecto del régimen condicionante y ayudan a mantener controlada a la enfermedad. Dicha respuesta se denomina efecto “injerto contra tumor”.

Desafortunadamente, los linfocitos T pueden reconocer como extraños algunas células del cuerpo del donante y, por ende, atacarlas, dando lugar a la denominada “enfermedad injerto contra huésped”.

¿Quién puede ser mi donante?

Según el donante se reconocen distintitos tipos de trasplantes alogénicos:

- Singénico: el donante es un gemelo histoidéntico.
- Relacionado histoidéntico: el donante es un hermano 100 % compatible
- Relacionado haploidéntico: el donante es un familiar al menos 50% compatible (hermano, padres, hijos)
- No relacionado: el donante se obtiene de los registros del pool mundial de donantes de medula ósea

Esta clasificación se basa en un estudio de histocompatibilidad donde se evalúa una pequeña porción de ADN, ubicada en el cromosoma 6, denominada antígeno leucocitario humano (HLA por sus siglas en ingles). De ellos los más importantes son HLA A, HLA B, HLA C, HLA DPB1, HLA DQB1, HLA DRB1.

Del HLA se hereda un antígeno de cada padre, ese grupo de antígenos que proviene de cada progenitor se denomina haplotipo. Es por ello que solo podemos encontrar un donante relacionado histoidéntico dentro de los hermanos en un 25% de los casos (basados en las leyes mendelianas de herencia) y un donante al menos 50% compatible dentro de hermanos, padres o hijos aumentando considerablemente las opciones terapéuticas.

En algunos casos puede realizarse una "búsqueda internacional" en los distintos registros intentando disponer de un donante 10/10 o 12/12 según los HLA estudiados y al menos un donante 9/10.

En función de los donantes disponibles el equipo tratante seleccionará el "mejor" donante en función de criterios como edad, sexo, grupo sanguíneo, serología para citomegalovirus (CMV).

Grafico 1. Se representan los haplotipos del paciente, sus padres y madres mediante las letras A, B, C y D. Podemos observar que para el paciente con haplotipos A y C solo tiene como potencial donante histoidéntico a su hermano 3. Tanto su padre como su madre y su hermano 2 son potenciales donante haploidénticos. Su hermano 1 al no compartir ningún haplotipo no es compatible.

¿Cómo se obtienen las células madre (células progenitoras)?

Las células progenitoras se obtienen, en la mayoría de los casos, de la sangre periférica del donante mediante un procedimiento llamado aféresis. Para ello se utilizan factores estimulantes de colonias granulociticas (FEC) que se aplican en forma subcutánea durante 4 días, al 5° día se realiza la colecta (aféresis).

Habitualmente para la aféresis se coloca un catéter venoso con dos líneas, por una sale la sangre, pasa por una maquina (circuito cerrado y estéril) que separa células madre y devuelve mediante la otra línea el resto de los componentes. En casos seleccionados, cuando el donante presente buenos accesos venosos periféricos puede omitirse la colocación del catéter. La duración es de 4 a 6 horas.

Es un procedimiento bien tolerado, la aplicación de los FEC puede generar dolores óseos, musculares o febrícula que responde bien al paracetamol o ibuprofeno. La aféresis puede producir hormigueos en las manos que se resuelve con aportes de calcio.

¿Qué pasa con las células madres recolectadas?

Una vez realizada la recolección, las células progenitoras pueden infundirse en forma inmediata o criopreservarse (congelarse) para su posterior uso.

¿Cómo se realiza el trasplante?

El paciente se interna en el centro de trasplante y se coloca un nuevo catéter (en los casos en los que continua internado luego de la colecta se utiliza el mismo catéter), luego comienza el régimen condicionante ya citado. La duración del mismo es variable según la patología del paciente. Luego de finalizado el condicionamiento se realiza el trasplante propiamente dicho, que consiste en la infusión de las células progenitoras hematopoyéticas recolectadas a través del catéter. Es un procedimiento que tiene una duración alrededor de 30 minutos y es bien tolerado. El día que se realiza la infusión de las células madres se denomina “día 0”.

Esas células van a circular hasta ubicarse dentro de la medula ósea para comenzar a restablecer el funcionamiento de la misma a los 12 a 14 días posteriores al trasplante.

El restablecimiento de la función de la medula ósea se denomina engraftment o prendimiento.

¿Qué pasa después del trasplante?

Como consecuencia del régimen condicionante descienden los valores de glóbulos rojos, blancos y plaquetas. Ello trae aparejado dos eventos:

- Un riesgo elevado de infecciones: a pesar de que la internación se realiza en habitaciones que tiene aire purificado por filtros de alta eficacia (filtros HEPA) y de presión positiva, el daño que produce el tratamiento en el aparato digestivo hace que las bacterias que están normalmente de el intestino pueda llegar a la sangre. Por tal motivo ante el desarrollo de fiebre o sospecha de alguna infección se realiza la toma de cultivos y se utilizan antibióticos de amplio espectro.
- L a necesidad de soporte transfusional para combatir los síntomas propios de la anemia por un lado, y prevenir hemorragias por el otro.

Como adelantamos, el aparato digestivo, al estar conformado por células muy sensibles a la quimioterapia, se ve también comprometido. Dicho compromiso se engloba dentro del término de mucositis y suele manifestarse desde el cuarto día hasta la recuperación hematológica. Dentro de la mucositis las manifestaciones son marcada inapetencia, nauseas, vómitos, diarrea, ulceras orales que a veces pueden ir acompañadas de dolor. De esto se realiza tratamiento sintomático.

Para prevenir el desarrollo de enfermedad injerto contra huésped se utilizan diversos fármacos inmunosupresores como metotrexate, ciclosporina A, micofelonato mofetil, ciclofosfamida. La duración de la profilaxis es de al menos 6 meses postrasplante. Al tratarse de fármacos inmunosupresores el sistema inmunológico responde de forma menos eficaz ante diversos

gérmenes por lo cual deben utilizarse distintos tratamiento para evitar determinadas infecciones.

¿Qué ocurre después del engraftment?

Luego de producido el prendimiento los valores del hemograma tienden a normalizarse paulatinamente. Además, al mejorar los síntomas digestivos el paciente comienza a tolerar sólidos y líquidos. La medicación que se administraba por vía endovenosa se rota a la vía oral. Por otro lado si hubo que realizar un tratamiento antibiótico el mismo se completa. Es decir que esta es la etapa de recuperación en la cual se prepara al paciente para el alta. Esta etapa dura de 5 a 7 días luego del engraftment.

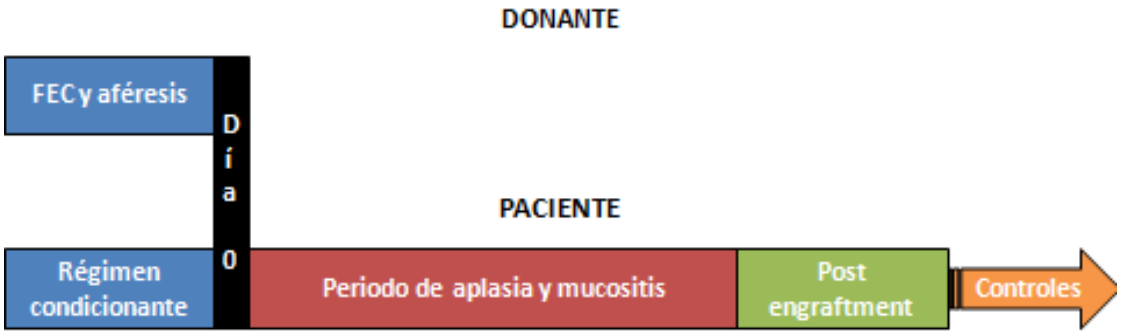

Grafico 2. Esquema de las distintas etapas del trasplante alogenico. El donante comienza con los FEC prácticamente al mismo tiempo que el paciente lo hace con el régimen condicionante para podes, el "día 0", realizar el trasplante. En rojo se representa los primeros 14 días donde se observa el descenso del recuento de glóbulos y plaquetas y los síntomas digestivos. Luego del engraftment comienza el periodo de recuperación y preparación para el alta que lleva aproximadamente 7 días. Luego se continúan los controles ambulatorios.

¿Cuáles son las complicaciones del trasplante?

Además de las relacionadas con el descenso de los recuentos (infecciones y transfusiones) y del compromiso digestivo pueden generarse otras complicaciones de característica sumamente excepcional:

- Fallo de implante: es la falta de recuperación de glóbulos blancos y plaquetas luego del día +28.
- Microangiopatía trombótica: compromiso del riñón por algunas drogas, suele resolverse
- al retirar la medicación causal.
- Enfermedad veno oclusiva hepática: obstrucción de venas del hígado puede aparecer en los primeros 20 0 21 días posteriores al trasplante.
- Toxicidad pulmonar.
- Cistitis hemorrágica: inflamación de la vejiga de diversa índole (virus o medicamentos) que puede producir sangrado microscópico o macroscópico.

¿Qué es la enfermedad injerto contra huésped?

Los linfocitos T del donante pueden reconocer elementos presentes en la superficie de las células del receptor (antígenos) como extraños y por ende, al estar encargados de la defensa del organismo lo pueden atacar. Esto puede ocurrir aun en trasplantes 100% compatibles ya que ese porcentaje se da solamente en una parte muy pequeña del ADN como ya anticipamos.

Para evitar el desarrollo se utilizan distintas estrategias con medicamentos inmunosupresores durante al menos 6 meses post-trasplante. A pesar de utilizar la profilaxis, la EICH se desarrolla en alrededor del 20 al 30% de los pacientes según el trasplante.

Se distinguen dos tipos de EICH. La aguda que se manifiesta en los primeros 100 días post-trasplante y la crónica que se desarrolla luego de ese periodo. También pueden superponerse manifestaciones de ambas.

Las manifestaciones clínicas de la forma aguda son compromiso de piel en forma de erupción generalizada, compromiso digestivo con diarrea y/o vómitos o del hígado con alteración del laboratorio o coloración amarillenta denominada ictericia.

La forma crónica se presenta fundamentalmente con lesiones en piel variables, sequedad en boca y/u ojos aunque puede comprometer cualquier órgano. Estas alecciones suelen controlarse con tratamiento aunque en algunos casos pueden persistir meses e incluso años.

El pilar del tratamiento en ambos casos son los corticoides en altas dosis asociados a otros inmunosupresores.

¿Puede volver la enfermedad después del trasplante?

Si, lamentablemente el trasplante no asegura la cura. Las probabilidades de recaída varían en función de la enfermedad, su estadio previo al trasplante, el tipo de trasplante realizado, el desarrollo de EICH entre otros factores.

Las recaídas suelen producirse en los primeros dos años de trasplante.

Las opciones terapéuticas en estos casos dependen de la enfermedad de base, el grado de recaída, el estado clínico del paciente y el tipo de trasplante realizado.

¿Cuáles son las condiciones necesarias para el alta?

Para el alta del paciente necesitamos tres elementos:

- Una médula ósea funcionante:
  - Más de 1000 neutrófilos por mm^3 (subpoblación de glóbulos blancos encargados de la defensa inicial ante potenciales infecciones)
  - Más de 50.000 plaquetas por mm^3.
- En caso de infecciones la misma debe encontrarse resuelta o en vías de resolución y con tratamiento dirigido por vía oral.
- Buena tolerancia oral:
  - Ingesta adecuada de líquidos.

  - Ingesta adecuada de alimentos.
  - Buena tolerancia al tratamiento oral.
- Ausencia de complicaciones relacionadas con el trasplante alogenico.