

T.D.  
E/12

**UNIVERSIDAD DE SEVILLA  
FACULTAD DE MEDICINA**

**TRASPLANTE AUTOLOGO DE  
CELULAS GERMINALES  
HEMATOPOYETICAS EN  
HEMOPATIAS MALIGNAS.**

**EVALUACION DEL PROCEDIMIENTO.**

**Ildefonso Espigado Tocino.**



**Servicio Andaluz de Salud**

GERENCIA PROVINCIAL

HOSPITAL UNIVERSITARIO "VIRGEN DEL ROCIO"

Avenida Manuel Siurot, s/n.

41013 - SEVILLA

JUNTA DE ANDALUCIA

Consejería de Salud

**JUAN MANUEL RODRIGUEZ FERNANDEZ, Profesor Asociado del Departamento de Medicina y JOSE VILLAR ORTIZ, Profesor Titular del Departamento de MEDICINA,**

**COMUNICAN:**

Que el Licenciado **D.ILDEFONSO ESPIGADO TOCINO**, ha realizado el trabajo de investigación que lleva por título: "**TRASPLANTE AUTOLOGO DE CELULAS GERMINALES HEMATOPOYETICAS EN HEMOPATIAS MALIGNAS. EVALUACION DEL PROCEDIMIENTO**", bajo nuestra Dirección, reuniendo las condiciones para ser leída y defendida como tesis para optar al grado de Doctor en Medicina y Cirugía.

Para que conste y a los efectos oportunos, expedimos la presente Comunicación en Sevilla a 9 de Junio de 1.993.

Fdo.: Dr. J.M. Rodríguez F.

Fdo.: Prof. J. Villar



Fdo.: I. Espigado Tocino

DOCTORANDO

UNIVERSIDAD DE SEVILLA

Sevilla, a los 67 días del mes de Mayo de 1967

comprobo que el Sr. [illegible]

Sevilla,

El Jefe del Departamento de Teoría.

*Eloísa Raff. Ue*

*Agradezco a los Profesores Rodríguez y Villar su dirección, y a la Dra Carmona y al Dr. Parody sus sugerencias certeras y brillantes. El Dr. Cayuela me ayudó con la estadística y el Dr. Muñiz con la impresión. Especialmente quiero agradecer a Eloísa su disposición para guiarme en el maremagnum de requisitos necesarios para llegar a leer una tesis. Finalmente, a los enfermeros y auxiliares de la Unidad de Trasplante les agradezco su profesionalidad y entrega en el trabajo.*

# **GLOSARIO.**

**GM-CSF: FACTOR ESTIMULADOR DE COLONIAS GRANULOMONOCITICAS.**

**G-CSF: FACTOR ESTIMULADOR DE COLONIAS GRANULOCITICAS.**

**M-CSF: FACTOR ESTIMULADOR DE COLONIAS MONOCITICAS.**

**IL-2: INTERLEUKINA-2.**

**EPO: ERITROPOYETINA.**

**CMN: CELULAS MONONUCLEADAS.**

**CN: CELULAS NUCLEADAS.**

**CFU-GM: UNIDADES FORMADORAS DE COLONIAS GRANULOMONOCITICAS.**

**CFU-GEMM: UNIDADES FORMADORAS DE COLONIAS GRANULOCITICAS,  
EOSINOFILAS, MONOCITICAS Y MEGACARIOCITICAS.**

**CFU-S: UNIDADES FORMADORAS DE COLONIAS ESPLENICAS.**

**LMC: LEUCEMIA MIELOIDE CRONICA.**

**LANL: LEUCEMIA AGUDA NO LINFOBLASTICA.**

**LAL: LEUCEMIA AGUDA LINFOBLASTICA.**

**FAB: GRUPO COOPERATIVO FRANCO-AMERICANO-BRITANICO PARA EL ESTUDIO  
DE LA LEUCEMIA.**

**EBMTG: EUROPEAN BONE MARROW TRANSPLANTATION GROUP.**

**ADN: ACIDO DESOXIRIBONUCLEICO.**

**DMSO: DIMETIL-SULFOXIDO.**

**SLE: SUPERVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD.**

## **I. INDICE.**

GLOSARIO.

<u>I. INDICE</u> .....	I
<u>II. MOTIVACION</u> .....	4
<u>III. INTRODUCCION</u> .....	5
<u>A. CONCEPTO DE TRASPLANTE AUTOLOGO DE CELULAS GERMINALES HEMATOPOYETICAS</u> .....	5
<u>B. FUNDAMENTOS</u> .....	5
1. LAS CELULAS HEMATOPOYETICAS PRECURSORAS.	
2. RELACION DOSIS/RESPUESTA EN EL TRATAMIENTO DE LAS NEOPLASIAS.	
a. Biología del crecimiento tumoral.	
b. Acción de la radioterapia y de los citostáticos.	
3. AUTOTRASPLANTE DE CELULAS PRECURSORAS HEMATOPOYETICAS DE SANGRE PERIFERICA.	
4. FACTORES DE CRECIMIENTO CELULAR EN EL TRASPLANTE AUTOLOGO.	
5. FUNDAMENTOS DE CRIOPRESERVACION DE CELULAS PRECURSORAS HEMATOPOYETICAS.	
<u>C. EVOLUCION HISTORICA DEL TRASPLANTE AUTOLOGO</u> .....	28
<u>D. INDICACIONES DEL AUTOTRASPLANTE</u> .....	34
<u>IV. PLANTEAMIENTO Y OBJETIVOS</u> .....	50
<u>V. METODOS</u> .....	53
<u>A. CENTRO Y PERIODO DE ESTUDIO</u> .....	53
1. CENTRO HOSPITALARIO.	
2. PERIODO DE ESTUDIO.	
<u>B. CARACTERISTICAS DEL ESTUDIO</u> .....	53
<u>C. PROTOCOLO DE TRANSPLANTE</u> .....	54
1. INDICACIONES.	
2. CRITERIOS DE INCLUSION Y EXCLUSION.	
a. Criterios generales de inclusión.	
b. Criterios generales de exclusión.	
<u>D. DESCRIPCION DEL PROCEDIMIENTO</u> .....	58
1. OBTENCION DE CELULAS PROGENITORAS HEMATOPOYETICAS.	
a. Médula ósea.	
b. Sangre periférica.	

2.	PROCESAMIENTO EN EL LABORATORIO.	
a.	Concentración.	
b.	Congelación.	
c.	Descongelación.	
d.	Controles biológicos.	
3.	SISTEMATICA CLINICA DEL AUTOTRASPLANTE.	
a.	Control del paciente previamente al trasplante.	
b.	Hospitalización: Unidad de Trasplante.	
c.	Lineas generales del cuidado del paciente hospitalizado en la Unidad de Trasplante.	
d.	Sistemática pretrasplante.	
e.	Tratamiento de acondicionamiento.	
f.	Medidas preinfusión.	
g.	Infusión de células progenitoras.	
h.	Evaluación y controles postrasplante.	
i.	Tratamiento de las complicaciones.	
j.	Seguimiento del paciente autotrasplantado.	
<b>E.</b>	<b>FORMULARIOS</b> .....	76
1.	HOJAS DE RECOGIDA DE DATOS.	
2.	AUTORIZACION.	
<b>F.</b>	<b>DESCRIPCION DE LOS METODOS ESTADISTICOS</b> .....	89
<b>VI.</b>	<b>RESULTADOS</b> .....	90
<b>VI a.</b>	<b>DESCRIPCION DE LOS RESULTADOS</b> .....	90
<b>A.</b>	<b>PACIENTES</b> .....	90
1.	DIAGNOSTICOS.	
2.	EDAD.	
3.	SEXO.	
4.	PROCEDENCIA.	
5.	ANTECEDENTES PERSONALES.	
<b>B.</b>	<b>RESULTADOS GLOBALES AGRUPADOS POR DIAGNOSTICOS Y ESTADIOS</b> .....	92
1.	LEUCEMIAS AGUDAS NO LINFOBLASTICAS.	
2.	LEUCEMIAS AGUDAS LINFOBLASTICAS.	
3.	LINFOMAS Y MIELOMAS.	
<b>C.</b>	<b>MODALIDAD DE TRASPLANTE, TRATAMIENTO DE ACONDICIONAMIENTO E INFUSION</b> .....	95
1.	MODALIDAD DE TRASPLANTE.	
2.	TRATAMIENTO DE ACONDICIONAMIENTO.	
3.	CELULAS NUCLEADAS Y UNIDADES FORMADORAS DE COLONIAS INFUNDIDAS.	
<b>D.</b>	<b>APLASIA, RECUPERACION HEMATOLOGICA Y SOPORTE</b> .....	97
1.	INICIO DE LA APLASIA.	
2.	RECUPERACION HEMATOLOGICA.	

## 3. SOPORTE.

**E. TOXICIDAD Y COMPLICACIONES.....102**

1. MORTALIDAD GLOBAL PERITRASPLANTE.
2. TOXICIDAD DEL TRATAMIENTO DE ACONDICIONAMIENTO.
3. TOXICIDAD POR INFUSION DE PROGENITORES.
4. COMPLICACIONES INTERCURRENTES.
5. COMPLICACIONES INFECCIOSAS.
  - a. Duración y descripción general de las infecciones.
  - b. La infección como causa de mortalidad.
  - c. Diagnósticos de los procesos infecciosos.
  - d. Aislamientos microbiológicos.
  - e. Técnicas diagnósticas.
  - f. Comportamiento clínico de las infecciones.

**F. CRONOLOGIA Y EVOLUCION.....109**

1. DIA DE INGRESO EN LA UNIDAD DE TRASPLANTE.
2. DIA DE COLOCACION DEL CATETER VENOSO CENTRAL.
3. DIA DE ALTA DE LA UNIDAD DE TRASPLANTE.
4. DIAS DE SEGUIMIENTO.
5. EVOLUCION.
6. TIEMPO ENTRE REMISION COMPLETA Y OBTENCION DE PROGENITORES (LEUCEMIAS AGUDAS).
7. TIEMPO ENTRE REMISION COMPLETA E INFUSION (LEUCEMIAS AGUDAS).
8. TIEMPO ENTRE OBTENCION E INFUSION (LEUCEMIAS AGUDAS).

**VI b. ANALISIS ESTADISTICO DE LOS RESULTADOS.....114****A. ESTUDIO DE LA APLASIA Y DE LA RECUPERACION HEMATOLOGICA.....114**

1. TRATAMIENTO DE ACONDICIONAMIENTO E INICIO DE LA APLASIA.
2. CORRELACION ENTRE NADIR DE LEUCOCITOS Y DE GRANULOCITOS.
3. RECUPERACION HEMATOLOGICA, EDAD, SEXO Y GRUPOS DIAGNOSTICOS.
4. RECUPERACION HEMATOLOGICA Y TRATAMIENTO DE ACONDICIONAMIENTO.
5. UNIDADES FORMADORAS DE COLONIAS Y CELULAS NUCLEADAS INFUNDIDAS Y LA RECUPERACION HEMATOLOGICA.
6. RECUPERACION HEMATOLOGICA Y MODALIDAD DE TRASPLANTE.
7. FACTOR ESTIMULADOR DE COLONIAS GRANULOCITICAS Y RECUPERACION HEMATOLOGICA.



8. RELACIONES ENTRE LOS DISTINTOS PARAMETROS DE LA RECUPERACION HEMATOLOGICA.	
9. RECUPERACION HEMATOLOGICA Y SOPORTE.	
<b><u>B. ANALISIS ESTADISTICO DEL DIA DE ALTA.....</u></b>	<b>118</b>
<b><u>C. ANALISIS ESTADISTICO DE LAS INFECCIONES.....</u></b>	<b>120</b>
1. CONTAJES LEUCOCITARIOS Y PROCESOS INFECCIOSOS.	
2. DURACION DE LA FIEBRE.	
3. INMUNOGLOBULINAS E INFECCIONES.	
4. AISLAMIENTOS MICROBIOLÓGICOS Y RIESGO DE FALLECER.	
5. INFECCION PULMONAR Y RIESGO DE FALLECER.	
<b><u>D. ANALISIS ESTADISTICO DE LAS UNIDADES FORMADORAS DE COLONIAS GRANULOMONOCITICAS INFUNDIDAS.....</u></b>	<b>123</b>
<b><u>E. ESTUDIO DE LAS MEDIDAS DE SOPORTE.....</u></b>	<b>124</b>
1. MEDIDAS DE SOPORTE Y EDAD, PESO Y SEXO.	
2. SOPORTE Y TRATAMIENTO DE ACONDICIONAMIENTO.	
3. SOPORTE Y UNIDADES FORMADORAS DE COLONIAS Y CELULAS NUCLEADAS INFUNDIDAS.	
4. SOPORTE Y DIAGNOSTICO.	
5. SOPORTE Y MODALIDAD DE TRASPLANTE.	
6. EL IMPACTO DEL USO DE FACTOR DE CRECIMIENTO GRANULOMONOCITICO EN LAS NECESIDADES DE SOPORTE.	
7. CORRELACION DE LOS PARAMETROS DE SOPORTE ENTRE SI.	
<b><u>F. ANALISIS DE LAS SUPERVIVENCIAS.....</u></b>	<b>126</b>
1. SUPERVIVENCIAS GLOBALES.	
a. Probabilidad de supervivencia.	
b. Probabilidad de supervivencia libre de enfermedad.	
2. SUPERVIVENCIAS DE LOS ENFERMOS QUE SOBREVIVEN AL TRASPLANTE.	
a. Probabilidad de supervivencia.	
b. Probabilidad de supervivencia libre de enfermedad.	
<b><u>VII. DISCUSION Y RESUMEN.....</u></b>	<b>130</b>
<b><u>A. CARACTERISTICAS DE LOS PACIENTES. POSIBLES SESGOS DE SELECCION.....</u></b>	<b>130</b>
<b><u>B. RESULTADOS Y SUPERVIVENCIAS: PAPEL DEL AUTOTRASPLANTE.....</u></b>	<b>132</b>
1. LEUCEMIAS AGUDAS.	
2. LINFOMAS Y MIELOMAS.	
<b><u>C. EL PACIENTE AUTOTRASPLANTADO.....</u></b>	<b>144</b>

---

<u>D. MEDIDAS DE SOPORTE Y PREVENCION.....</u>	145
<u>E. APLASIA Y RECUPERACION HEMATOLOGICA.</u> <u>POSTAUTOTRASPLANTE.....</u>	148
<u>F. TOXICIDAD Y COMPLICACIONES.....</u>	150
1. TOXICIDAD DEL ACONDICIONAMIENTO.	
2. COMPLICACIONES INFECCIOSAS.	
<u>G. LOS CULTIVOS CELULARES EN EL AUTOTRASPLANTE.....</u>	154
<u>H. TIEMPO DE HOSPITALIZACION.....</u>	155
<u>RESUMEN.....</u>	157
<u>VIII. CONCLUSIONES.....</u>	159
<u>IX. GRAFICOS.....</u>	170
<u>X. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.....</u>	221

## **II. MOTIVACION.**

La tesis es, en nuestros días, *curriculum*. Casi siempre es algo más. En este caso representa, además de necesidad curricular, la mucho más íntima necesidad personal de analizar, organizar con una cierta perspectiva y comunicar en el ámbito académico, la experiencia propia de más de cuatro años en un campo que, cuando me aproximé a él, siendo médico interno residente, prometía ser interesante. Resultó mucho más: absorbente, a menudo difícil, dramático muchas veces y apasionante siempre.

Con demasiada frecuencia trasplantamos personas condenadas. Esto, como médicos y como hombres, es lo que nos obliga y empuja. El trasplante es un intento, demasiadas veces baldío de cambiar el sino de un semejante. Nuestros fracasos nos alejan de cualquier veleidad de demiurgos.

El trasplante de médula ósea, y su hermano, ya no tan menor, de células progenitoras de sangre periférica, nacieron con vocación de revolucionar el pronóstico de las enfermedades hematológicas malignas. El tiempo ha puesto las cosas en su lugar. Son un arma terapéutica más. Y esto no es poco. Para usar con productividad un recurso terapéutico hay que conocerlo en profundidad. Tanto en su cara, como en su cruz. En sus resultados óptimos y en sus fracasos estrepitosos.

Si en estas líneas se ha de hablar de motivación es para mí obligado nombrar a tres amigos y a tres maestros, la Dra. Carmona, el Dr. Parody y el Dr. Rodríguez. Cada uno a su manera, la han supuesto, quizá sin saberlo, a lo largo de los días de trabajo clínico y también de escritura de estas líneas. Sin duda debo nombrar al equipo de enfermeros y auxiliares de la Unidad de Trasplante. Para ellos es el trabajo duro y, la mayor parte de las veces, la cruz de la moneda. Por último, las personas enfermas, que llamamos pacientes, son la motivación última y la motivación primera.

### **III. INTRODUCCION.**

## A. CONCEPTO.

El autotrasplante de médula ósea es un procedimiento terapéutico que consiste en la reinfusión al paciente de su propia médula ósea, extraída con anterioridad, inmediatamente después de la administración de un tratamiento antineoplásico mieloablatoivo.

La reinfusión de células progenitoras de sangre periférica, en lugar de médula ósea, se adecúa e incluye en la noción de autotrasplante.

## B. FUNDAMENTOS.

Establecer los fundamentos del autotrasplante equivale a responder a estas dos preguntas: ¿Por qué es posible hacer autotrasplantes de células germinales hematopoyéticas? ¿Para qué hacerlos en pacientes con enfermedades malignas?

*Podemos hacer trasplantes autólogos de médula ósea y/o de células germinales de sangre periférica porque existen células hematopoyéticas pluripotentes, y queremos hacerlos porque las neoplasias responden al aumento de dosis de la quimio/radio terapia con aumentos correspondientes de la lisis tumoral.*

Esta afirmación, eje teórico de la práctica clínica en el área del autotrasplante, se basa, explica y desarrolla a continuación.

### **1. LAS CELULAS HEMATOPOYETICAS PRECURSORAS.**

Los dos aspectos más notables del desarrollo de las células de la sangre son la variedad de sus tipos celulares y el relativamente breve lapso vital de las células sanguíneas individuales, lo que requiere la constante regeneración del compartimento celular sanguíneo durante toda la vida. El sistema fisiológico empleado por el organismo para producir continuamente tan diversos tipos celulares es llamado hematopoyesis. La actual visión de la hematopoyesis está estructurada sobre el modelo de la *célula hematopoyética precursora pluripotente o célula madre o célula germinal*. Sobre este modelo

descansa todo nuestro actual pensamiento sobre la hematopoyesis normal y los estados patológicos de las enfermedades hematológicas.

Los estudios pioneros de Paul Ehrlich<sup>1</sup>, hace más de un siglo, y de Pappenheim<sup>2</sup>, dos décadas más tarde, sentaron la hipótesis de que las células maduras sanguíneas procedían de elementos celulares inmaduros distinguibles por sus características tintoriales que Ehrlich llamó *mielocitos*. Las células medulares maduras dentro de cada linaje derivan de un extremadamente pequeño grupo de células muy indiferenciadas cuyo destino es dividirse y diferenciarse en una única vía hematopoyética<sup>3</sup>. Estas células indiferenciadas que originan las células maduras de *una sola rama* hematopoyética son llamadas células progenitoras *comprometidas*. Sobre las bases de observaciones morfológicas, Pappenheim<sup>2</sup> sugirió que las células progenitoras comprometidas de dos diferentes linajes, el de las células mieloides y linfoides, a su vez derivaban de una célula multipotencial común, la *célula hematopoyética precursora*. Durante el siguiente medio siglo los morfológicos han debatido si los linajes hematopoyéticos individuales derivan de una célula tronco multipotencial común o proceden de grupos de células progenitoras completamente distintas.

La evidencia definitiva del linaje múltiple de la *célula hematopoyética precursora* procede de los experimentos de trasplantes de médula ósea en ratones. En primer lugar, Ford et al.<sup>4</sup> demostraron que las células de la médula ósea transfundida podía rescatar a ratones cuyos sistemas hematolinfoides habían sido destruidos mediante rayos X. Usando el mismo modelo experimental Till y McCulloch<sup>5</sup> sacrificaron ratones, irradiados y trasplantados, dos semanas después de la infusión de médula ósea y descubrieron colonias macroscópicas de células hematopoyéticas maduras en los bazos. Cada colonia contenía varios miles de células y muchas colonias incluían células de varios linajes. Además, células procedentes de estas colonias esplénicas, cuando se homogeneizaban e inyectaban en un segundo ratón letalmente irradiado, eran capaces tanto de generar ulteriores colonias esplénicas como de rescatar al ratón del fallo medular<sup>5</sup>.

Till y McCulloch dedujeron tres sencillas conclusiones de sus observaciones. En primer lugar, cada colonia esplénica debía haber surgido por las divisiones repetidas y la diferenciación de una célula única, a la cual llamaron unidad formadora de colonias esplénicas (CFU-S)<sup>1</sup>. En segundo lugar, al menos algunas de estas CFU-S deberían generar células de varios linajes mieloides, y esto hacía cierto el linaje múltiple de los

---

<sup>1</sup> Spleen colony-forming unit.

ancestros celulares. En tercer lugar, estas CFU-S debían incluir células *precursoras* o podrían generarlas por diferenciación y ellas a su vez podrían, ya generar CFU-S adicionales, ya repoblar establemente el sistema hematopoyético completo del ratón. De este modo el compartimento de CFU-S se concibe como capaz de autorrenovarse, de sostener la hematopoyesis de manera estable a largo plazo y constituido por células multipotentes de las cuales se originan al menos todos los linajes hematopoyéticos mieloides. Están, por tanto, estrechamente relacionadas con la auténtica *célula hematopoyética precursora*.

Se estima que existe una *célula hematopoyética precursora* por cada  $10^4$  ó  $10^6$  células medulares. Todo el compartimento de *células madres* comprende no más de  $1$  a  $2 \times 10^6$  células. Estas escasas células regeneran continuamente el sistema hematopoyético produciendo más de  $10^{11}$  células *diarias* en el adulto humano. Sin embargo, mediante técnicas de incorporación de nucleótidos de ADN radiactivos a células en división se calcula que no más de un 5 % de CFU-S se están dividiendo en un momento dado.<sup>6</sup> Las restantes CFU-S están quiescentes, fuera de ciclo, en el llamado estado  $G_0$ .

La *célula hematopoyética precursora* demuestra tener capacidad de autorrenovación. Una primera prueba de ello se encuentra en la vida embrionaria y fetal durante la cual la masa hematopoyética completa, tanto las *células madres* como la progenie diferenciada, se expanden a partir de unas pocas células hasta varios billones de células. Para que esto sea posible, el propio compartimento de *células hematopoyéticas precursoras* debe expandirse en varios órdenes de magnitud. Una expansión similar parece ser inducible en las *células hematopoyéticas precursoras* del adulto. Mientras la mayor parte de *células germinales* del ratón están en fase  $G_0$  en un momento dado, el trasplante de médula ósea parece inducir la división y expansión del *compartimento precursor*, no sólo restaurando la hematopoyesis en los animales receptores sino generando en ellos un nuevo *compartimento precursor* también. Hellman et al<sup>7</sup> y Botnick et al.<sup>8</sup> demostraron que el compartimento de *células hematopoyéticas precursoras* de la médula ósea del ratón tiene suficiente capacidad de autorrenovación para soportar un número finito de trasplantes de médula ósea secuenciales.

La cuestión de si existe una *célula progenitora común* para las células linfoides y mieloides permanece sin contestación definitiva, pero la evidencia experimental sugiere fuertemente su existencia. Aunque las técnicas de cultivo *in vitro* no permiten todavía la identificación de linfocitos B, las células T pueden ser identificadas bajo condiciones específicas. Células mieloides y células T han sido observadas en una aparentemente



única colonia. Sin embargo la frecuencia de este hallazgo es tan baja que no es seguro que las colonias observadas no sean en realidad el resultado de la superposición de dos colonias, una puramente mieloide y otra linfoide T. Los experimentos *in vivo* de trasplantes murinos, sin embargo, apoyan claramente la existencia de un precursor común. Lemischka et al.<sup>9</sup> efectuaron trasplantes de médula ósea usando células donantes a las que se les había transferido retrovirus que contenían el gen Neo<sup>r</sup> como marcador celular. Siguiendo el trasplante de médula ósea con estas células marcadas, tanto las células mieloides como las linfoides parecían derivar de *células hematopoyéticas precursoras* aparentemente idénticas que contenían el mismo gen Neo<sup>r</sup> (de resistencia a la neomicina).

El proceso de definición de linaje y selección está regulado por dos aspectos fisiológicos que se superponen. Por un lado, la diferenciación hematopoyética es *permitida* o no por la presencia o ausencia de factores hematopoyéticos específicos (por ejemplo, el factor estimulador de colonias granulomonocíticas o G-CSF, o el factor estimulador de colonias gránulo-monocíticas o GM-CSF, deben estar presente para permitir la diferenciación neutrófila, mientras que el GM-CSF, la interleukina 3 o IL-3, o la interleukina 5 o IL-5, deben estar presentes para permitir la diferenciación eosinófila), mientras que la decisión celular individual de comprometerse en uno u otro de los linajes permitidos parece producirse al azar.

Ogawa et al.<sup>10</sup> realizaron experimentos demostrando que las células progenitoras cultivadas en medio de cultivo que contenía GM-CSF se comprometían en la restricción de linaje aparentemente de una forma aleatoria. Las células hijas procedentes de una única división de células progenitoras fueron separadas por micromanipulación, y a cada célula se le permitió dividirse y diferenciarse. En contra de lo que se esperaba, en muchas de las parejas separadas, las células que surgían de cada doblete de células hijas eran totalmente diferentes, sin ningún aparente patrón que relacionara las composiciones de los dos linajes. Por tanto, al menos en el contexto de este sistema experimental de cultivos, la diferenciación regulada por la restricción de linaje parece ser estocástica o randomizada por naturaleza.

El proceso de autorrenovación y diferenciación sucede *in vivo* solamente dentro de microambientes medulares o nichos. Estas localizaciones geométricas están pobladas por células hematopoyéticas en diferenciación densamente empaquetadas y por células endoteliales estromales, fibroblastos y adipocitos. Las células estromales sirven no sólo para proporcionar un soporte físico y puntos de adhesión, sino que verdaderamente

*dirigen* el proceso de diferenciación hematopoyética. Estos nichos medulares mantienen la autorrenovación de la *célula hematopoyética precursora* a través de señales desconocidas por el momento. Mientras que las células hematopoyéticas cultivadas en presencia de múltiples factores de crecimiento pero sin células estromales se diferencian rápidamente y mueren, los cultivos establecidos sobre capas estromales soportan una hematopoyesis continua durante semanas a meses<sup>11,12</sup>. Estos hechos indican que las células estromales mantienen la autorrenovación de la *célula hematopoyética precursora*, sin la que la hematopoyesis no podría ser conservada *in vivo*.

Lo expuesto permite afirmar que las células que componen el sistema hematopoyético, es decir, todos los componentes celulares de la sangre y sus precursores, derivan de elementos celulares más indiferenciados. Estas células indiferenciadas reciben los nombres de *células madres*, *células germinales*, *células tronco*, *células fuente* o *células progenitoras*. Estas denominaciones pretenden subrayar el hecho biológico de que tales células son capaces de dar origen mediante división celular a *todas* las células hematológicas. De hecho, en el individuo sano, el mantenimiento en niveles normales de los leucocitos, plaquetas y hematíes sanguíneos así como de la totalidad de células hematológicas de la médula ósea se debe a su continua formación, que compensa su destrucción fisiológica, a partir de este compartimento de células germinales.

Estos precursores hematopoyéticos se encuentran en condiciones fisiológicas en la médula ósea, en el bazo y en cantidad variable en la sangre periférica. Poseen capacidad migratoria, capacidad de transitar a través de la sangre y capacidad de anidación en los órganos hematopoyéticos, con proliferación y maduración posterior. Las células madre conservan estas características biológicas aún después de ser extraídas de su habitat natural, conservadas mediante congelación y reinfundidas, en el caso del trasplante autólogo que nos ocupa, en el mismo individuo. Esta capacidad de "re poblamiento" que tienen las células madre es circunstancia *sine qua non* para el trasplante autólogo.

Por consiguiente, el modelo de la *célula hematopoyética precursora* se ha consolidado basándose, entre otros, en estudios experimentales de trasplantes de médula ósea en animales. A su vez este modelo de hematopoyesis constituye el soporte teórico de la realización de trasplantes en clínica hematológica de humanos.

## 2. RELACION DOSIS/RESPUESTA EN EL TRATAMIENTO DE LAS NEOPLASIAS.

Tanto la radioterapia como los citostáticos producen la muerte de las células tumorales. Los mecanismos mediante los que la producen afectan fundamentalmente a las células que están en período de división activa, es decir a la *fracción de crecimiento* del tumor. También se afectan los tejidos sanos y es precisamente su lesión irreversible, y singularmente la de la médula ósea, el *factor limitante* de la terapia. La fracción de crecimiento de un tumor, esto es, el grupo de células de entre todas las que lo componen que se está dividiendo activamente en un momento dado, no es constante, sino que disminuye conforme crece el tumor. Por consiguiente, *una determinada dosis* de radioterapia o de cualquier citostático actúa sobre el tumor destruyendo siempre un *porcentaje constante* de células tumorales sea cual sea el número total de las mismas y no un número constante de ellas. Si se quiere destruir una fracción mayor de células tumorales hay que *aumentar* la dosis. Si por el contrario se emplean dosis más pequeñas el *porcentaje* de células destruidas disminuye. Se puede construir así una curva que relaciona las dosis administradas con la respuesta citocida para cada tipo tumoral dado.

El trasplante autólogo permite administrar dosis de radio y/o quimioterapia superiores a las convencionales porque el *factor limitante* que constituía la toxicidad sobre la médula ósea sana se soslaya gracias al rescate con el injerto autólogo. Estas ideas son desarrolladas a continuación.

### a. Biología del crecimiento tumoral.

Las neoplasias son enfermedades caracterizadas por la proliferación inadecuada e incontrolada de células que morfológicamente y funcionalmente son inmaduras y aberrantes, y que tienen capacidad para invadir los tejidos normales adyacentes y para diseminarse a distancia, esto es, para metastatizar. Son *enfermedades monoclonales*, es decir, todas las células malignas de un tumor determinado son la descendencia de una *única* célula tumoral originaria. Los tumores malignos se caracterizan por crecer continua y progresivamente.

Las células normales y las células tumorales sufren ciclos vitales similares. Y las fases del *ciclo celular* son iguales para las células tumorales que para las normales. Se puede considerar que la célula entra en su ciclo en la fase  $G_1$  (*intervalo postmitótico* previo a la nueva síntesis de ADN), sigue por la fase S (*período de síntesis* de ADN durante el cual éste es duplicado) hasta la fase  $G_2$  (*intervalo premitótico* donde tiene lugar la

preparación para la mitosis), y alcanza finalmente la fase M o *mitótica* (figura 1). Las dos células hijas resultantes se encuentran entonces en la fase  $G_1$ .

Las células normales y las cancerosas tienen tiempos de duración de ciclo similares. En general el período mitótico dura de media a una hora, el intervalo postmitótico puede durar de dos horas a infinito, la fase de síntesis de seis a veinticuatro horas y el intervalo premitótico de dos a ocho horas.

Las células proliferantes se denominan cíclicas, en contraste con las no proliferantes o células en reposo. Cuando estas últimas están en fase postmitótica pero no han entrado en la fase S, se dice que están en fase  $G_0$ .

En un momento dado sólo una *fracción* de las células de un tumor está dividiéndose activamente, es decir se encuentra en fase S (de síntesis de ADN). Este subgrupo de células es llamado la *fracción de crecimiento*.

La fracción de células en ciclo en una población dada, determinable incorporando timidina tritiada en el DNA (índice de marcado), influye notablemente en el crecimiento del tumor. La tasa de crecimiento queda reflejada por el tiempo que tarda el tumor en doblar su masa (*tiempo de duplicación del tumor*). Este tiempo de duplicación varía según el tipo tumoral desde pocos días a varios años.

El *tiempo de duplicación* es un valor complejo influido por el tiempo del ciclo celular, la fracción de células en la población que se están dividiendo, y la intensidad de pérdida celular de la masa tumoral. La masa tumoral es una variable importante para todas las modalidades de tratamiento.

La escasa diferencia entre el metabolismo de las células cancerosas y las células normales, sobre todo en aquellas que presentan una alta capacidad de división como son las hematopoyéticas, determina que los fármacos antineoplásicos puedan, además de lesionar las células tumorales, lesionar también las células normales del organismo, haciendo que el margen tóxico-terapéutico sea habitualmente muy estrecho. Por tanto, los agentes quimioterapéuticos no son específicos y afectan a las células normales además de a las neoplásicas. Este efecto es más pronunciado con las células rápidamente proliferantes, tales como las de la mucosa del tracto gastrointestinal y la médula ósea. Esto limita la posibilidad de aumentar la dosis y usualmente determina la máxima dosis tolerada.

Cuando una neoplasia surge, la mayor parte de las células tumorales está dividiéndose y la fracción de crecimiento es alta. A medida que crece el tumor, una mayor proporción de células se hacen inactivas y asumen un estado de reposo. El declinar en la fracción de crecimiento puede ser debido a la restricción de espacio, disponibilidad de nutrientes y aporte sanguíneo. Por tanto, inicialmente, el tumor crece exponencialmente, pero según va aumentando de tamaño, su crecimiento disminuye también de una manera exponencial<sup>13</sup>. Este patrón de crecimiento no sigue una curva clásica de crecimiento exponencial y se describe por la *ecuación de Gompertz* (figura 2).

La fracción de crecimiento depende también del tipo de tumor, con valores que oscilan desde menos del 10 % en algunos carcinomas a más del 90 % de algunos linfomas. Este concepto es de la mayor importancia ya que la mayor parte de los agentes terapéuticos son más efectivos contra las células en división que contra las células en reposo. Cuando una enfermedad tumoral presenta sintomatología clínica y es por tanto diagnosticada (lo que se denomina fase visible de la enfermedad), ésta ha alcanzado más de  $10^9$  células tumorales (en las leucemias agudas, más de  $10^{12}$  células).

El cáncer ha demostrado ser una enfermedad clonal. No obstante, a medida que progresa, el cáncer se va haciendo marcadamente heterogéneo. Dentro de un único tumor esta heterogeneidad es expresada como variaciones en su histopatología, citogenética, expresión de antígenos de superficie, velocidad de crecimiento, potencial metastásico, y lo que es más importante, sensibilidad a los agentes citotóxicos. El factor más importante responsable de esta heterogeneidad es la *mutación espontánea*. Los tumores también son heterogéneos en su aporte de nutrientes y oxígeno, factores que pueden posteriormente incrementar su inestabilidad genética<sup>14,15</sup>.

La media de crecimiento de un tumor está dictada por el número de células en división, su *fracción de crecimiento*, y la incidencia de muerte de células cancerosas. En un tumor dado para el cual la incidencia de mutación se considere constante y para el que se asuma una incidencia de muerte celular nula, a mayor número de células en división, mayor será el tumor, mayor el número de mutaciones y por tanto más grande la posibilidad de tener clonas resistentes a la quimioterapia. Esto determina que cuando el tumor se ha hecho clínicamente detectable aún no se han producido un número de mutaciones alto. De aquí deriva la alta sensibilidad a los citostáticos de los tumores de crecimiento rápido. Los pacientes que tienen este tipo de tumores son, en general, potenciales candidatos a autotrasplante de médula ósea. Si por el contrario se asume una frecuencia de mutaciones constante en un tumor con una alta incidencia de mortalidad celular, muchas más células en división debe haber y por tanto muchas más mutaciones

deben producirse para que el tumor alcance un determinado tamaño<sup>16</sup>. Esta última situación se aplica a tumores de crecimiento lento, aparentemente porque la incidencia de pérdida celular es alta. De este modo, en el momento en que los tumores de crecimiento lento son clínicamente detectables, han sufrido ya múltiples mutaciones y tienen un gran número de células que son virtualmente resistentes a todos los agentes anticancerosos disponibles. En otros términos, se puede contemplar a un paciente con un tumor voluminoso de crecimiento lento como realmente portador de cánceres varios. Consecuentemente la actual quimioterapia rara vez tiene éxito en este tipo de enfermos y por ende, no son buenos candidatos a recibir un autotrasplante de médula ósea.

#### **b. Acción de la radioterapia y de los citostáticos.**

La inespecificidad de los citostáticos y la escasa diferencia entre el metabolismo de las células cancerosas y las células normales del huésped condiciona el estrecho margen tóxico-terapéutico de la radioterapia y de los quimioterápicos antineoplásicos. Para un tipo específico de cáncer, cuanto mayor sea la masa, menor la probabilidad de destruir el tumor sin causar grave daño a los tejidos normales vecinos.

Desde el punto de vista conceptual, las células tumorales pueden dividirse en tres compartimentos cinéticos distintos, cada uno con significación particular en relación con la eficacia de la quimioterapia. Primero está la fracción de células tumorales sensibles a la quimioterapia que crecen activamente y son más vulnerables a la quimioterapia. Segundo, hay una fracción de células que temporalmente no se están dividiendo, pero tienen la capacidad de regresar a un estado de reproducción. En términos de cinética de ciclo celular, estas células se hallan en una fase  $G_0$  o  $G_1$  *extendida* (figura 1) y son considerablemente menos sensibles a los agentes antitumorales, en particular a los antimetabolitos específicos de alguna fase del ciclo celular, aunque este tipo de resistencia puede ser temporal. Finalmente hay un compartimento de células que han perdido en forma permanente su capacidad de proliferar, pero que aún contribuyen a la masa estimada del tumor en la clínica, hasta que mueran al final de su proceso de diferenciación.

Los agentes citotóxicos pueden dividirse en *específicos de fase* y *no específicos de fase* de acuerdo con su efecto predominante sobre el ciclo celular. Los antineoplásicos interfieren mecanismos que intervienen fundamentalmente en la reproducción celular y destruyen células cancerosas según una *cinética de primer orden*, es decir, una

determinada dosis de un fármaco destruirá un *porcentaje constante* de células, sea cual sea el número total de las mismas.

La mayor parte de la quimioterapia puede reducir el número de células en uno a tres órdenes de magnitud logarítmica; esto sólo es capaz de producir una paliación mínima en un paciente con  $10^{12}$  células tumorales, debido en parte al número relativamente grande de células tumorales fuera de ciclo, que son menos vulnerables a fármacos que matan por interferir con el crecimiento o división celular. Por lo tanto, la erradicación total de las células tumorales es imposible en el cáncer metastásico avanzado en todas las neoplasias malignas, menos las más sensibles a la quimioterapia.

Una serie de tratamiento capaz de reducir en  $10^3$  reducirá un tumor con  $10^{10}$  células a  $10^7$ , o una neoplasia de  $10^5$  a  $10^2$  células. La mayor parte de fármacos aisladamente tienen un potencial citocida limitado.

Se puede, pues, establecer una curva teórica que relacione la dosis de un determinado citostático administrado con la respuesta, cifrada en términos de destrucción de masa tumoral o de su inversa, el número de células sobrevivientes (figura 3). Es la llamada *curva de dosis/respuesta*.

Las curvas de dosis/respuesta tanto para toxicidad como para efecto terapéutico de los antineoplásicos son muy inclinadas. En algunos experimentos en roedores, la reducción de 20 % de la dosis da lugar a un 50 % en la tasa de curación. Esta observación se ha extendido a dosis de medicamentos únicos dentro de combinaciones farmacológicas eficaces.

La *pendiente* de la porción exponencial de la curva suele denominarse  $D_0$  (*dosis letal media*) y es un punto de referencia estándar. Cuanto más radiosensible sea la célula, más inclinada la curva. En la práctica, la curva logarítmica no es exactamente una línea recta. Existe un pequeño hombro que hay que sobrepasar antes de que la línea se vuelva exponencial. El hombro en la curva refleja dosis por debajo de las cuales la célula puede reparar el daño causado por la radiación o los quimioterápicos. La dosis desde la cual la curva se vuelve exponencial ( $D_q$ ) es la *dosis umbral*. La reparación del daño causado por la radiación puede llevarse a cabo en unas dos horas. La identificación del tiempo de reparación de  $D_q$  y  $D_0$ , y los mecanismos de reparación, tiene implicaciones importantes en el fraccionamiento de la dosis clínica, sobre todo en tratamientos que combinan fármacos con radioterapia.

La dosis se refiere a la administración de una cantidad determinada de fármaco en un tiempo finito. Como la mayor parte de los quimioterápicos son tóxicos para las células en división, los intervalos entre los ciclos de tratamiento dependen de la recuperación de los fondos comunes de tejidos normales en renovación, generalmente la médula ósea, lo que requiere generalmente 18 a 28 días en el hombre. Los intervalos prolongados entre ciclos de tratamiento, incluso si los fármacos se administran en dosis plenas, reducen la dosis y pueden permitir tanto el nuevo crecimiento de los tumores como el desarrollo de resistencia permanente. Esto se ha demostrado claramente en modelos animales y en clínica, en el tratamiento de la leucemia mieloide aguda, la enfermedad de Hodgkin, y el cáncer pulmonar de células pequeñas.

La consecuencia de producir la muerte de una *fracción* celular es que, para erradicar una población de células tumorales sensibles a los fármacos, es necesario aumentar la dosis del fármaco o fármacos dentro de límites tolerables para el huésped, o iniciar el tratamiento cuando el número de células sea suficientemente pequeño para permitir la destrucción del tumor con dosis razonablemente toleradas.

Numerosos estudios<sup>17,18</sup> han comprobado que cuanto mayores son las dosis de radioterapia o quimioterapia administradas, tanto mayor resulta el efecto antitumoral. Sucesivas investigaciones han aportado una base experimental para afirmar que al aumentar la intensidad del tratamiento, se alcanzan respuestas significativas incluso en tumores considerados resistentes a las dosis convencionales de quimioterapia. Como queda explicado en párrafos anteriores, la sensibilidad de las células precursoras hematopoyéticas a la quimioterapia constituye la fundamental limitación para su uso a dosis altas. El riesgo de provocar una fase prolongada de mielodepresión intensa con elevadas probabilidades de infección y de hemorragia ha impedido, hasta fechas recientes, el empleo de quimioterapia a dosis efectivas en tumores caracterizados por su mala respuesta a la quimioterapia convencional. El empleo de pautas intensivas de poliquimioterapia, en especial cuando se complementan con radioterapia holocorporal, se asocia con un efecto tóxico, con frecuencia irreversible, sobre la médula ósea que contraindica su empleo, exepcto que se siga de rescate mediante la infusión de células hematopoyéticas normales. Los resultados iniciales obtenidos en ensayos clínicos indican que la administración de quimioterapia, complementada o no con radioterapia, a dosis que requieren rescate medular consigue respuestas valorables en pacientes con tumores resistentes a la administración de los mismos fármacos a dosis convencionales. El rescate medular autólogo se ha mostrados viable en numerosos ensayos clínicos en fase I, con una toxicidad aceptable<sup>19,20</sup>.



La aplicación de modalidades terapéuticas de gran intensidad, y singularmente el autotrasplante de médula ósea, merecen considerarse en el campo de las hemopatías malignas, y determinadas neoplasias sólidas, en las que a pesar de una elevada quimiosensibilidad el número de pacientes curados con pautas convencionales de tratamiento es reducido, y en el de ciertos tumores que son difícilmente curables en fase diseminada.

Con este panorama terapéutico previo, la finalidad primordial del trasplante autólogo consiste en mejorar los resultados conseguidos con las pautas convencionales de tratamiento, sobre las bases de aumentar al máximo las dosis de quimio y/o radioterapia.

### **3. AUTOTRASPLANTE DE CELULAS PRECURSORAS HEMATOPOYETICAS DE SANGRE PERIFERICA.**

La primera evidencia de que las células hematopoyéticas, capaces de repoblar una médula aplástica, y mantener la linfohematopoyesis, circulaban en la sangre, fue obtenida en animales de experimentación<sup>21,22,23,24</sup>. Posteriormente, se demostró la presencia de estos progenitores en la fracción de células mononucleadas de la sangre periférica humana<sup>25</sup>, con una concentración de 10 a 100 veces menor que la existente en la médula ósea<sup>26,27</sup>. Debido a este pequeño número, se pensaba que no era posible su utilización para conseguir una reconstitución hematopoyética completa tras quimioterapia ablativa. Pero en 1976, Richman<sup>28</sup> demostró un incremento de células progenitoras circulantes, medidas a través de CFU-GM, en la fase de recuperación tras quimioterapia mielosupresora, lo que posteriormente fue confirmado por otros autores<sup>29,30</sup>. Desde entonces, numerosos trabajos han demostrado que el autotrasplante, utilizando estas células progenitoras, obtenidas mediante citaféresis, puede conducir a una rápida reconstitución hemopoyética<sup>31,32,33,34</sup>.

Aunque el trasplante a partir de sangre periférica se ha realizado repetidamente con éxito en la experimentación animal desde hace más de dos décadas<sup>35,36</sup>, hasta fechas recientes en la clínica humana sólo había resultado satisfactorio en pacientes afectos de *leucemia mieloide crónica* a los que se había infundido un número de células precursoras muy superior al que corresponde a una extracción medular habitual<sup>37</sup>.

El reconocimiento del tránsito de las células progenitoras hematopoyéticas por la sangre periférica ha propiciado el desarrollo de técnicas para su recolección y preservación en cantidades comparables a las que se obtienen mediante la aspiración convencional de médula ósea<sup>38</sup>. La sangre periférica constituye una fuente útil de *células hematopoyéticas precursoras*, a considerar en clínica cuando existe una elevada probabilidad de infiltración de la médula ósea o cuando ésta proporciona un número insuficiente de células progenitoras. Excepto en los pacientes afectados de leucemia mieloide crónica (LMC), el número de células precursoras de las tres series medulares (CFU-GEMM) circulantes es escaso<sup>39</sup> y oscila alrededor de  $10\text{-}50 \times 10^6$  células nucleadas. Durante el período de recuperación celular postquimioterapia se produce un efecto rebote, con una notable elevación del número de *células hematopoyéticas precursoras* circulantes en sangre periférica<sup>40,41,42</sup>, de manera que mediante el procesamiento de la sangre periférica se puede obtener un número de CFU-GM equiparable al de una extracción de médula ósea.

Por lo general, los procesos de leucoaféresis permiten obtener una celularidad suficiente para asegurar, desde el punto de vista cuantitativo, el implante a partir de la sangre periférica<sup>43</sup>.

Se postulan dos diferencias notables entre la recogida de las células precursoras en sangre periférica y la de la médula ósea autólogas. La primera es que el producto obtenido por citoféresis probablemente se encuentra libre o mínimamente contaminado por células tumorales<sup>44</sup>. La segunda, que contiene una mayor proporción de precursores comprometidos, más tardíos, lo que explica la mayor rapidez con la que se recuperan los contajes hematimétricos postrasplante, en comparación con la infusión de médula ósea<sup>45</sup>.

El autotrasplante de células madres de sangre periférica surgió como opción terapéutica como respuesta al problema que representaban los enfermos que no podían beneficiarse de un trasplante medular alogénico por caracer de hermano histocompatible, ni de un trasplante medular autólogo por coexistir circunstancias que impedían su realización, tales como que la anestesia supusiera un riesgo inaceptable, o porque no fuera posible la obtención de *células hematopoyéticas precursoras* en número suficiente de la médula del sujeto ya por la invasión medular por células tumorales ya por radioterapia previa de la pelvis<sup>46,47,48,49</sup>. En la actualidad, pocos años después de estos planteamientos iniciales, el trasplante autólogo de progenitores sanguíneos representa una alternativa no necesariamente secundaria en la clínica hematológica.

La cuestión de si el trasplante de células sanguíneas puede permitir un prendimiento completo a largo plazo parece estar hoy día fuera de toda duda por cuanto existen pacientes que mantiene una función hemopoyética normal, más de cinco años después del trasplante. Esto ha llevado a algunos autores a postular que ya no es necesario disponer de una médula ósea de reserva como hasta ahora se hacía<sup>50</sup>.

#### 4. FUNDAMENTOS DEL USO DE LOS FACTORES DE CRECIMIENTO CELULAR EN EL TRASPLANTE AUTOLOGO.

El sistema hematopoyético es un ejemplo paradigmático de la capacidad de respuesta de los tejidos de los mamíferos a los estímulos medioambientales. Las respuestas a los últimos de cada linaje celular del sistema hematopoyético resulta del aumento coordinado en la producción y actividad funcional de la línea celular apropiada, sin expansión de otras líneas. La respuesta a la altitud mediante la expansión de la línea eritroide constituyó una de las primeras aportaciones para el conocimiento de la capacidad de autorregulación de la hemopoyesis<sup>51,52</sup>. Esta respuesta particular resulta del aumento, inducido por la hipoxia, de los niveles circulantes de *eritropoyetina*, una hormona glicoprotéica que estimula específicamente la proliferación y diferenciación de las células del linaje eritroide<sup>53,54,55,56</sup>. La eritropoyetina es sólo uno de los, al menos, trece factores de crecimiento hematopoyético bien caracterizados hasta el momento que regulan la producción y la actividad de las células sanguíneas. Aunque hay, sin duda, factores hematopoyéticos aún no caracterizados esperando ser descubiertos, un aspecto básico de la hemopoyesis es probado: la naturaleza de todos los reflejos hematopoyéticos específicos de línea depende, en gran parte, de los niveles en los tejidos hemáticos de determinadas proteínas que gobiernan la producción de células sanguíneas maduras. Estas sustancias se conocen de forma genérica como *factores de crecimiento hematopoyéticos*.

La reciente disponibilidad de factores de crecimiento hematopoyético bien identificados, y el conocimiento de sus genes y los de sus receptores han permitido conocer exactamente cómo un determinado cambio en el ambiente celular incita la expresión de los genes adecuados en el momento adecuado<sup>57,58,59</sup>. Los experimentos en muchos laboratorios usando ADN clonado, transcripción *in vitro*, y proteínas recombinantes, han descubierto nuevos niveles de complejidad y han proporcionado nuevas reglas sobre cómo funcionan los organismos biológicos<sup>60,61</sup>.

Los resultados de los ensayos terapéuticos en los que se administraron factores de crecimiento recombinante e interleucinas a animales<sup>62,63,64,65,66</sup> y a humanos<sup>67,68,69,70,71,72</sup> muestran respuestas congruentes con las observadas durante muchos años por los investigadores usando técnicas *in vitro*. Tales observaciones *in vivo*, de este modo, legitiman el uso de estos factores en clínica humana. Aunque mucho ha sido lo aprendido durante los últimos años, la investigación en biología molecular básica de los factores de crecimiento se encuentra en su infancia, y el cuerpo de conocimiento existente está en evolución.

La técnica del ADN recombinante ha permitido en fechas recientes la producción de factores de crecimiento en cantidades suficientes para su uso clínico. Actualmente están disponibles para su utilización en clínica, en diferentes estadios de investigación, la eritopoyetina o EPO, el factor estimulador de colonias granulocíticas o G-CSF, el factor estimulador de colonias granulo-monocíticas o GM-CSF, la interleukina 2 o IL-2, el factor estimulador de colonias monocíticas o M-CSF y la interleukina 3 o IL-3. Se considera en la actualidad que al menos tres de ellos tienen un papel viable y potencialmente útil en el trasplante autólogo de médula ósea: el G-CSF, el GM-CSF y la IL-2<sup>73</sup>.

El papel de la IL-2 se basa en su capacidad estimuladora de la actividad antitumoral linfocitaria. Sus posibilidades terapéuticas empleada en el postrasplante precoz para minimizar las recaídas son altamente prometedoras.

Se destacarán aquí los *factores estimuladores de las colonias granulocíticas y granulomonocíticas*, ya que uno de ellos, el G-CSF ha sido utilizado con fines clínicos en este estudio. Aunque conceptualmente las diferencias entre el G-CSF y el GM-CSF son importantes, su utilidad clínica es similar y no están, por ahora, establecidas indicaciones específicas para uno u otro, ya que *el objetivo clínico de su uso es reducir períodos de neutropenia* en diferentes grupos de enfermos, y en otra esfera de utilidad, mejorar las posibilidades de recogida de células *precursoras* en sangre periférica, con o sin quimioterapia previa.

Antes de ser empleado en pacientes que reciben un trasplante autólogo de médula ósea, el G-CSF y el GM-CSF han sido utilizados en estudios sobre otros grupos de pacientes.

El efecto inmediato de G-CSF y GM-CSF consiste en una reducción transitoria del recuento leucocitario que aparece a los pocos minutos de la inyección en bolo y se

sigue, de seis a doce horas más tarde, de un aumento del recuento leucocitario. Cuando se administra G-CSF el aumento de los leucocitos se debe *fundamentalmente* a los neutrófilos. La causa principal del aumento de los leucocitos después de administrar GM-CSF es igualmente la neutrofilia, aunque los eosinófilos y monocitos también aumentan. Los dos factores de crecimiento incrementan el recuento de neutrófilos por una amplificación del compartimento de maduración de la médula ósea. En el caso de G-CSF, los neutrófilos recién formados son liberados en un lapso muy breve en comparación con el habitual: un día frente a cinco días<sup>74</sup>. Estos efectos precoces, que ocurren en las primeras veinticuatro horas, se pueden atribuir a una liberación acelerada de las reservas de granulocitos de la médula ósea y a una maduración más corta de los precursores tardíos de los neutrófilos, a la *desmarginación* del conjunto adherido al endotelio y a la prolongación de la supervivencia de estas células en la circulación. Sin embargo, cuando se prolonga la administración, se observa un aumento de los leucocitos que depende de la dosis, aunque varía según cada sujeto. Este aumento puede ser de gran intensidad apareciendo precursores inmaduros en sangre periférica<sup>75</sup>.

En los estudios en los que se han comparado directamente ciclos de quimioterapia, con o sin G-CSF humano recombinante asociado, se han observado una disminución del número de días de fiebre, de la incidencia de infecciones y, como consecuencia, de la duración del tratamiento antibiótico<sup>76,77,78,79</sup>.

En dos ensayos clínicos, doble ciego, de distribución aleatoria, en fase III se observó una reducción significativa de la incidencia de neutropenia febril con G-CSF, en comparación con placebo, en 314 pacientes con carcinoma microcítico de pulmón sometidos a quimioterapia intensiva<sup>80,81</sup>.

La recuperación de las células maduras normales de la sangre después del autotrasplante depende, en principio, de la proliferación de las células *precursoras comprometidas* en cada línea hematopoyética. A su vez, las células multipotenciales y finalmente las pluripotenciales contribuyen a restaurar los niveles normales de precursores y células maduras (figura 4).

Varios estudios clínicos preliminares han demostrado que G-CSF reduce significativamente el tiempo de recuperación de los neutrófilos tras la terapia de acondicionamiento y el trasplante autólogo de médula ósea<sup>82,83,84</sup>.

El valor mediano del tiempo de recuperación de los neutrófilos hasta  $0.5 \times 10^9/L$  en todos los estudios fue igual o inferior a 14 días, lo que aventaja a los más de 20 días de estudios previos. No se ha demostrado que el G-CSF reduzca el número de episodios febriles, pero sí disminuye su duración, con una disminución significativa del número de días de fiebre y del período de tratamiento antibiótico parenteral postrasplante<sup>85</sup>. Además, los requerimientos de nutrición parenteral total, que refleja la magnitud de la mucositis asociada a los períodos prolongados de neutropenia en el trasplante, se redujo significativamente en los pacientes tratados con G-CSF, en comparación con controles históricos de características similares. Los estudios muestran también una disminución significativa del período de aislamiento y una tendencia a la reducción de los días de hospitalización.

En los primeros meses de 1992 nuestro grupo consideró que existía base teórica suficiente y estudios clínicos demostrativos para el uso de G-CSF en el trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos. Desde esa fecha se utiliza sistemáticamente en el postrasplante. Sus beneficiosos resultados preliminares se analizan en esta tesis.

## **5. FUNDAMENTOS DE CRIOPRESERVACION DE CELULAS PRECURSORAS HEMATOPOYETICAS.**

La práctica del autotrasplante de médula ósea o de células germinales hematopoyéticas de sangre periférica requiere que éstas sean almacenadas durante períodos variables. Los procedimientos usados para ello deben garantizar la supervivencia y la integridad funcional de las células progenitoras. Sin embargo, las células en general, son muy lábiles fuera de su medio natural.

La conservación de las células progenitoras a temperaturas superiores a  $0^\circ C$  es muy limitada en el tiempo. Se han realizado estudios conservando médulas a  $4^\circ C$  que han demostrado que más allá de 48 horas este sistema de almacenamiento no garantiza el éxito del prendimiento<sup>86</sup>. Por consiguiente este método de conservación tiene escasas aplicaciones clínicas.

No obstante, es posible almacenar prolongadamente las células hematopoyéticas progenitoras utilizando técnicas de congelación. Polge describió en 1949, utilizando el glicerol como agente crioprotector, una técnica para congelación y descongelación de espermatozoides<sup>87</sup>. En 1955 Barnes y Loutit demostraron que las células hematopoyéti-

cas eran viables después de su congelación y descongelación usando la misma técnica<sup>88</sup>. Desde estos trabajos se ha venido desarrollando la investigación relacionada con la criopreservación de células hematopoyéticas, disponiéndose hoy de distintos procedimientos aplicables en la práctica.

#### **a. principios de la congelación celular.**

La integridad estructural y funcional de las células sometidas a congelación y descongelación depende de varios factores. Entre ellos se cuentan las características del elemento celular que se pretende preservar, su grado de integridad en el momento de iniciar el procedimiento, las manipulaciones a las que haya sido sometido previamente, la concentración celular, la presencia en el medio de otros tipos celulares además del que se quiere conservar, la rapidez y el control del descenso térmico, el agente crioprotector empleado y su concentración, la temperatura final de conservación, la duración del período de conservación, la velocidad de descongelación y las manipulaciones adicionales que deban realizarse después de la descongelación.

Estos factores son interdependientes y es muy importante que cada uno de ellos sea el más adecuado en relación con los restantes para que el resultado sea óptimo.

Cada tipo celular se comporta de forma diferente frente a un mismo procedimiento de congelación y descongelación. Por tanto, las características del elemento celular que se va a preservar debe determinar las particularidades de las técnicas a emplear. Un sistema capaz de conservar la integridad celular de un elemento puede, en cambio, provocar la lisis de otro.

Todo proceso de congelación implica, independientemente de la bondad de su diseño, una agresión de mayor o menor grado a la célula. Sus consecuencias son mayores para aquéllas que ya presentaban alteraciones previamente al proceso. Por esto es de gran utilidad reducir y cuidar el período previo a la congelación.

**b. Cambios celulares inducidos por el descenso de temperatura.**

El descenso de temperatura produce alteraciones celulares incluso antes de que se produzca la congelación. A medida que desciende la temperatura se enlentece el metabolismo celular. No todas las reacciones metabólicas se afectan en el mismo grado, y esto provoca un desacoplamiento de las diferentes vías metabólicas interrelacionadas<sup>89</sup>. Algunos compuestos de baja solubilidad llegan a precipitar y las constantes de disociación se modifican, lo que origina cambios en la composición y en el pH de las soluciones intracelulares<sup>90,91</sup>. Otros trastornos se producen como consecuencia de alteraciones de la membrana celular, como cambios de fase de los lípidos que la componen<sup>92</sup> y desequilibrios en el funcionamiento de la bomba de sodio<sup>93</sup>.

Existe una clara interrelación de la viabilidad celular con el ritmo de descenso térmico. Un enfriamiento excesivamente rápido puede conducir a la muerte celular antes de llegar a la temperatura de congelación. Este fenómeno se ha denominado *shock hipotérmico*<sup>94</sup>. A su vez, los cambios físicos que se producen una vez alcanzada la temperatura de congelación, que constituyen el fundamental mecanismo de la lesión celular, están estrechamente vinculados con la velocidad del descenso térmico.

Cuando el descenso de la temperatura se produce a un ritmo lento, la formación de cristales de hielo en el agua extracelular origina un aumento progresivo de la concentración de los diversos solutos en la fracción de agua no congelada. Posteriormente, la concentración de solutos también aumenta en el medio intracelular como consecuencia de la salida de agua a través de la membrana, fenómeno que es inducido por el desequilibrio osmótico. Este aumento de la concentración intracelular de solutos y la reducción del volumen celular motivada por la pérdida del agua, que provoca alteraciones estructurales en la membrana, son los principales factores responsables del desarrollo de lesión celular<sup>95,96</sup>.

Si el descenso térmico se realiza de manera brusca, la rapidez de la congelación no permite que se produzcan alteraciones del equilibrio osmótico. Pero, en cambio, se forman cristales de hielo en el interior de las células, que no han perdido su contenido de agua<sup>97</sup>. Durante la descongelación dichos cristales se aglomeran y aumentan de tamaño, hecho que provoca el desarrollo de lesiones mecánicas que pueden ocasionar la muerte celular<sup>98</sup>.



El hecho más característico de todo proceso de congelación es el *cambio de estado* del producto. Durante este período de cambio de estado, el agua libera el calor latente de fusión para pasar al estado sólido. Esta liberación de calor enlentece el ritmo de descenso térmico y prolonga la fase de cambio de estado, cuya duración tiene una influencia crítica sobre la viabilidad celular<sup>99,100</sup>. En la actualidad, los modernos congeladores programables permiten controlar con bastante eficacia el curso de esta etapa.

### c. Crioprotectores.

Los agentes crioprotectores son compuestos que reducen o evitan el desarrollo de los fenómenos fisicoquímicos responsables de las lesiones celulares que se observan durante los procesos de congelación/descongelación. Permiten utilizar ritmos lentos de descenso térmico. Los más utilizados en la práctica clínica son los denominados por su capacidad de atravesar la membrana celular, *intracelulares*, como el dimetilsulfóxido (DMSO), usado por nuestro grupo, o el glicerol. El mecanismo de su acción es complejo. Una de las propiedades mejor conocidas de estos compuestos es la de unirse a las moléculas de agua, enlenteciendo su incorporación a los cristales de hielo en formación, con lo que contribuye a restringir el aumento de la presión osmótica extracelular. Existen dos condiciones esenciales para la eficacia y seguridad de los agentes crioprotectores: no ser tóxico para las células a las concentraciones que se han de usar para que actúen como protectores en la congelación, y ser capaz de atravesar rápidamente la membrana celular, porque de lo contrario provocaría una intensa deshidratación de causa osmótica, lo que originaría una lesión celular similar a la que se pretende prevenir.

No obstante debe tenerse en consideración que en general los crioprotectores atraviesan la membrana más lentamente que el agua, por lo que su adición súbita a una suspensión celular puede generar transitoriamente gradientes osmóticos de considerable importancia.

**d. Descongelación.**

El último paso de la criopreservación celular es la descongelación. La velocidad de descongelación es otro factor de gran importancia para la viabilidad celular. Si se efectúa lentamente, la descongelación puede facilitar el paso de agua hacia el interior celular como consecuencia de la hipotonía relativa del medio extracelular y, de esta forma, provocar el estallido de la membrana. Por otra parte, la descongelación excesivamente lenta favorece el fenómeno de la recrystalización, caracterizado por la unión de los pequeños cristales de hielo a los de mayor tamaño, lo que origina lesiones celulares de tipo mecánico. Diversos estudios de viabilidad han demostrado las ventajas de la descongelación rápida<sup>101,102</sup>.

**e. Procesamiento de la médula ósea y de las células madres de sangre periférica.**

La dosis mínima de células progenitoras necesarias para realizar con éxito un trasplante autólogo se ha estudiado en diversos modelos experimentales. Estos estudios no pueden practicarse en el hombre, por lo que las estimaciones de esta dosis se han realizado de forma indirecta, sobre la base de experiencias clínicas, analizando la relación entre las celularidades infundidas y la cinética de las recuperaciones de la función medular. La dosis mínima recomendada es de  $0.5 \times 10^8$  células nucleadas por Kg del paciente.

Debe tenerse en cuenta, no obstante, que es necesario partir de una celularidad mayor para compensar las pérdidas que siempre suceden en mayor o menor medida durante las distintas etapas del proceso de descongelación.

Las manipulaciones que se efectúan sobre la médula ósea o sobre las células sanguíneas previamente a la congelación tienen como objetivos reducir volumen del producto y recuperar la mayoría de las células germinales con la menor contaminación posible de hematíes y polimorfonucleares. No existen diferencias sustanciales en nuestro laboratorio entre el procesamiento a que se somete la médula ósea y las células sanguíneas para autotrasplante.

Hay varias razones que justifican el interés de reducir el volumen de la suspensión celular antes de iniciar el proceso de congelación. Resulta más fácil el control y la homogeneidad del descenso térmico cuando el producto es de volumen reducido. La cantidad de crioprotector a añadir puede también reducirse, lo que hace posible la reinfusión al paciente sin necesidad de manipulaciones de lavado. Tampoco resultan desdeñables otras ventajas, como un menor requerimiento de espacio para su almacenamiento en el congelador y el ahorro de reactivos cuando se realizan tratamientos *in vitro*. Aunque la médula ósea puede congelarse sin necesidad de someterlas a un fraccionamiento previo, cabe señalar que los métodos de congelación que hacen posible la supervivencia de las células germinales no respentan de la misma forma a las células diferenciadas como hematíes y granulocitos. Estas células se destruyen durante la descongelación y dejan escapar al medio el contenido intracelular. Los hematíes liberan hemoglobina, que puede provocar trastornos severos en el paciente. Las nucleoproteínas y las enzimas lisosómicas liberadas por los granulocitos determinan la formación de un gel que origina aglutinaciones macroscópicas de los restantes elementos celulares que permanecían indemnes<sup>103,104</sup>. Por otra parte, se ha demostrado que los hematíes y los granulocitos interfieren la acción de los fármacos utilizados para el tratamiento *in vitro* de la médula ósea<sup>105,106</sup>.

Las células precursoras se encuentran fundamentalmente en la fracción celular mononucleada. Se han utilizado diversas técnicas para la purificación de las células madres en la solución a infundir. En algunas se emplean procedimientos sencillos de sedimentación tras la adición de sustancias macromoleculares<sup>107</sup>. Sin embargo, la mayoría de los métodos descritos requieren el uso de separadores celulares de centrifugación<sup>108,109,110</sup>, que generalmente proporcionan recuperaciones de células mononucleadas superiores al 65-70 % en volúmenes que oscilan entre el 10 % y el 20 % del original.

El compuesto que ha demostrado mayor eficacia para la criopreservación de las células matrices humanas es el Dimetilsulfóxido (DMSO). Los mejores resultados se han obtenido utilizando este producto a una concentración final del 10 %. No obstante, a esta concentración el DMSO es altamente tóxico para las células madres, por lo cual la congelación no debe demorarse después de añadir el crioprotector. Por esta misma razón, la infusión debe realizarse inmediatamente después de la descongelación, en un

período máximo de 10 a 15 minutos. Se ha observado que la adición de plasma o suero, incluso en cantidades reducidas, mejora el efecto protector de las soluciones de DMSO. Para almacenar el producto generalmente se emplean bolsas de plástico resistentes a bajas temperaturas (teflon, kapton, polyolefina). Para que el descenso térmico se realice de manera uniforme, las bolsas deben colocarse entre láminas de aluminio, de modo que el contenido forme una capa homogénea y delgada.

Para obtener resultados óptimos al congelar la solución que contiene a las células madres criopreservadas con DMSO al 10 %, el descenso térmico debe ser lento. Dicho descenso debe realizarse a una velocidad comprendida entre 1 y 3 ° C por minuto hasta llegar a temperaturas de -50 °C. Puesto que la *fase de cambio del estado* líquido al estado sólido es crítica, el programa de congelación debe adaptarse para reducir este período, que no debe prolongarse más de 2 a 3 minutos. Una vez alcanzada la temperatura de -50 °C, el ritmo de descenso térmico puede aumentarse a 5 °C por minuto. Se ha comprobado que se pueden obtener excelentes recuperaciones, incluso después de tres años, si el almacenamiento se realiza a temperaturas inferiores a -150 °C.

#### f. Descongelación.

La suspensión debe descongelarse de forma rápida, en un baño a 37 °C. Si se ha utilizado DMSO al 10 %, como hace nuestro grupo, la infusión puede realizarse sin necesidad de manipulaciones adicionales de lavado o centrifugación, que comprometen la integridad y la recuperación de las células madres. Aunque la infusión intravenosa del DMSO acompañante produce un olor desagradable, no se han descrito en clínica humana efectos tóxicos significativos.

### C. EVOLUCION HISTORICA DEL TRASPLANTE AUTOLOGO.

Los primeros intentos de uso terapéutico de la médula ósea parece que fueron hechos por Brown-Sequard y d'Arsonaval en 1891 según cita Quine. Estos clínicos en las postrimerías del siglo pasado administraron médula ósea por vía oral a pacientes con anemia relacionada con leucemias. Schretzenmayr en 1937 fue el primero en administrar médula ósea mediante una técnica que podía haber permitido que las células sobreviviesen en el receptor. Trató a pacientes anémicos que sufrían de malaria o de infecciones helmínticas mediante inyecciones intramusculares de médula ósea autóloga inmediatamente después de ser extraída, o de médula ósea alogénica. El autor reportó resultados alentadores pero no logró impresionar a ningún otro investigador. En 1939 Rasjek, según cita Migdalska, fue el primero en usar la vía intramedular de inyección de médula ósea en receptores que sufrían de leucemia linfática y de anemia perniciosa. Sin embargo la primera comunicación detallada usando este método fue la de Morrisin y Samwick en 1940. Describieron a un paciente afecto de anemia aplásica que se recuperó tras recibir tres infusiones que totalizaban 13 ml de médula ósea aspirada de su hermano. En 1939, Osgood, Riddle y Mathews comunicaron la primera inyección intravenosa de médula ósea en un intento sin éxito de tratar un caso de anemia aplásica. No hubo ninguna evidencia de "prendimiento" en estos primeros casos, lo cual no es sorprendente puesto que tuvieron lugar antes de que se tuviera conocimiento de los requerimientos de la inmunosupresión.

En 1949 Jacobson et al. comunicaron que los ratones que eran expuestos a radiaciones en intensidad suficiente para producir la muerte del animal por aplasia medular podían ser protegidos escudando el bazo (un órgano hematopoyético en el ratón). Ocasionalmente el bazo se infartó por completo pero, con todo, el animal quedaba protegido. Con una notable perspicacia Jacobson et al. concluyeron que los bazos infartados podían ser considerados equivalentes a un autoinjerto de bazo, y pronto comunicaron que la implantación de un bazo autólogo no irradiado después de una irradiación letal del animal tenía un efecto terapéutico similar. Además fueron capaces de demostrar que la inyección intraperitoneal de suspensiones celulares singénicas era terapéuticamente efectiva.

En 1951 Lorenz et al. demostraron que los ratones letalmente irradiados y los cobayos podían ser protegidos mediante la administración parenteral de médula singénica después de una irradiación letal. En artículos sucesivos se informó de la eficacia terapéutica de las suspensiones celulares alogénicas y xenogénicas de médula ósea, medida mediante la supervivencia a 20 ó 30 días.

Inicialmente Jacobson pensó que el factor protector era de índole humoral. No obstante, en 1956 varios equipos de trabajo pudieron demostrar mediante el uso de una variedad de marcadores genéticos que el efecto protector contra la irradiación letal era debido a la colonización de la médula del receptor por las células del donante. El término "quimera de radiación" fue introducido por For et al. en 1956 para designar un animal que es portador de un sistema hematopoyético extraño, a consecuencia de irradiación total del organismo seguida de un trasplante de células hematopoyéticas. Posteriormente la palabra "radiación" fue abandonada puesto que la quimera se podía producir de varias maneras.

El desarrollo actual del Trasplante autólogo de médula ósea y de sangre periférica se ha producido a partir del éxito del trasplante alogénico. El concepto, sin embargo, data de la década de los cincuenta, en la que se publicó (1958) el primer ensayo clínico<sup>111</sup>. Entre 1959 y 1962 fueron comunicados más de 50 casos similares<sup>112,113,114,115,116,117,118</sup>.

Los resultados de estos primeros ensayos fueron malos, y no fueron capaces de demostrar mejoría en la actividad antitumoral, ni tan siquiera que la médula ósea autóloga fuera necesaria para acortar el tiempo de aplasia. Por ello, momentáneamente se redujo el entusiasmo por este método terapéutico. Con los prometedores resultados y auténticas curaciones que, usando el trasplante alogénico, comunicaron Thomas y sus colegas en 1975, el interés en el trasplante autólogo volvió a despertarse<sup>119</sup>.

Algunas características del trasplante autólogo fueron reconocidas por los investigadores, impulsando su uso. La primera y más evidente fue que el uso de la médula ósea autóloga obviaba la necesidad de un donante histocompatible, cuya disponibilidad teórica es de uno entre cuatro hermanos. De igual manera el uso de células autólogas descartaba la reacción del injerto contra el huésped y obviaba la alta mortalidad relacionada con ella y con su tratamiento. Finalmente, y como consecuencia

de ello, hacía innecesaria la inmunosupresión en el contexto del trasplante. Estas características definitorias del trasplante autólogo permitió que pudiera ser ofrecido a un mayor número de enfermos pudiéndose incluir además, pacientes de mayor edad.

Más tarde, estudios experimentales en animales demostraron concluyentemente el efecto protector contra la Irradiación total corporal de la reinfusión de médula ósea autóloga<sup>120,121</sup>. Varios estudios sugirieron entre 1976 y 1979 el mismo efecto protector en humanos<sup>122,123,124,125</sup>.

Posteriormente, Appelbaum y su grupo demostraron que pacientes en recaída de linfomas de Burkitt podían ser curados con altas dosis de terapia<sup>126</sup>. Estos estudios sobre linfomas, publicados en 1978 produjeron una renovación en el interés sobre el trasplante autólogo y quedó fuera de duda que el autotrasplante acortaba el período de mielosupresión tras una variedad de regímenes citorreductores<sup>127,128,129</sup>. A partir de ellos se realizaron notables esfuerzos dirigidos directamente a usar el trasplante autólogo de médula ósea en otros desórdenes malignos<sup>130,131,132,133</sup>.

El trasplante autólogo requiere habitualmente la criopreservación de los progenitores hematopoyéticos. La criopreservación de células hematopoyéticas en humanos fue precedida de estudios experimentales animales<sup>134,135</sup> e *in vitro*<sup>136</sup>. Y se desarrolló como consecuencia natural de la necesidad de conservar la médula ósea hasta el momento de su infusión.

Se demostró que el número de células madres necesarias para la reconstitución hematológica en el trasplante autólogo era considerablemente menor que en el alogénico<sup>137</sup>. Actualmente se han publicado numerosos protocolos para la preparación, congelación y descongelación de la médula ósea y de las células pluripotentes sanguíneas<sup>138,139,140</sup>.

Aunque la *leucemia aguda* representa una de las situaciones menos satisfactorias del tratamiento mediante trasplante autólogo, o quizá precisamente por eso, este problema ha recibido una notable atención, en parte a causa del éxito del trasplante alogénico en la leucemia aguda no linfoblástica en primera remisión<sup>141</sup>. Pronto, distintos grupos pioneros iniciaron distintas estrategias. En Seattle y Glasgow se usó Ciclofosfamida con Irradiación total corporal con médula ósea sin manipular *in vitro* para

la leucemia aguda no linfoblástica en primera remisión. En Boston el mismo acondicionamiento fue usado para la *leucemia aguda linfoblástica común* en segunda remisión y la médula ósea era tratada *ex vivo* con el anticuerpo monoclonal J5 y lisis con complemento<sup>142</sup>.

También prontamente se intentó la purga farmacológica de la leucemia aguda no linfoblástica con 4-hidroperoxiciclofosfamida por varios centros<sup>143</sup>. La necesidad, y sobre todo la utilidad, del tratamiento *in vitro* permanece en fuerte controversia aún hoy. Actualmente se piensa que la mayor parte de las recaídas, al menos en la leucemia aguda no linfoblástica son explicadas por la persistencia de la leucemia en el sujeto. Consecuentemente hay escaso fundamento para el tratamiento *in vitro*<sup>144</sup>.

El trasplante autólogo para la *leucemia granulocítica crónica* en crisis blástica o acelerada fue investigado extensamente por un período de años usando tanto la médula ósea como la sangre periférica como fuente de células progenitoras<sup>145</sup>. Este procedimiento no se mostró totalmente satisfactorio, ya que si bien un pequeño número de pacientes eran retrotraídos a una segunda fase crónica, la población blástica era extremadamente difícil de erradicar. Se publicaron no obstante, casos en los que se produjo la regeneración de una hematopoyesis Ph<sup>1</sup> negativa<sup>146,147,148</sup>. Estos hechos se interpretaron en el sentido de que la célula progenitora presente en la sangre o la médula ósea obtendría *ventaja proliferativa* durante la congelación o durante el período regenerativo. Como en la leucemia aguda, la utilidad del autotrasplante en estadios más precoces de la leucemia mieloide crónica fue inmediatamente abordada. Actualmente se han publicado supervivencias libres de enfermedad a 5 años con autotrasplante de médula ósea convencional próximas al 10%<sup>149</sup>. También son aproximaciones recientes aún no completamente evaluables en esta entidad el autotrasplante usando células de médula ósea cultivadas *in vitro* y el autotrasplante de células sanguíneas con o sin tratamiento previo con interferón.

El posible papel del trasplante autólogo en los *linfomas* fue y es difícil de medir ya que son tumores sensibles potencialmente curables con combinaciones quimioterápicas incluso en casos avanzados<sup>150</sup> y posiblemente en recaída<sup>151</sup>. A pesar de esto existen pacientes jóvenes tanto con linfomas de Hodgkin como no Hodgkin que recaen o que inicialmente son resistentes al tratamiento y que se pensaron como excelentes candidatos para el autotrasplante. Como se ha mencionado más arriba, Appelbaum mostró que era posible obtener supervivencias a largo plazo en pacientes con linfoma



de Burkitt en recaída<sup>16,17,18</sup>. Posteriormente Philip publicó una tasa de respuestas en linfomas en estadios terminales del 50 % aunque con alta tasa de recaídas posteriores<sup>152</sup>.

En linfomas avanzados de intermedio o alto grado, la supervivencia libre de progresión a 2 y 3 años publicada actualmente oscila entre 20 y 60 %<sup>153,154,155</sup>. Este amplio rango de resultados probablemente refleja un insuficiente número de enfermos y quizás un sesgo de selección en algunos estudios. No se ha conseguido ningún régimen pretrasplante que mejore los resultados de los demás. Hoy día los linfomas son considerados como uno de los terrenos más ciertos de aplicación del autotrasplante. Aunque desde muy pronto se empezaron a aplicar anticuerpos monoclonales para la purga in vitro de la médula, tampoco en esta patología está aún en la actualidad definido el papel del tratamiento *ex vivo*. Ni siquiera está demostrado que sea necesario o efectivo<sup>156</sup>.

Actualmente se realizan autotrasplantes en pacientes con *mieloma múltiple*. Las situaciones en que más se emplea son tras fracaso de la terapia inicial o en recaída tras terapia con agentes múltiples. El acondicionamiento pretrasplante típicamente consiste en melfalán a altas dosis o tiotepa con o sin irradiación total corporal<sup>157,158</sup>.

Desde principios de la década de los ochenta empezó a usarse, y pronto a extenderse, el trasplante autólogo como tratamiento de *tumores sólidos*. Se pensó en principio que la implicación menos frecuente de la médula ósea en neoplasias sólidas haría apropiada esta terapéutica. Sin embargo la relativa insensibilidad de estos tumores a la quimioterapia y a la irradiación y el hecho de que aquellos tumores más sensibles tienden a metastatizar más en médula ósea ha representado un obstáculo importante.

El *carcinoma bronquial* de células pequeñas fue prontamente abordado con trasplante autólogo en base a su quimiosensibilidad con altas tasas de remisiones breves y a su pobre pronóstico con terapias convencionales. Se usó el trasplante como terapia de primera línea<sup>159</sup> y como consolidación o intensificación tardía<sup>160</sup>.

En el *cáncer de mama* se ha estudiado el uso del trasplante como tratamiento para la enfermedad metastásica, receptor de estrógeno negativa, en mujeres premenopáusicas. Esta población representa un gran número de pacientes que tienen una enfermedad

incurable<sup>161,162</sup>. Si bien en un principio ha sido usado en mujeres con enfermedad metastásica avanzada, estudios más recientes se han centrado en mujeres que han recaído después de terapias convencionales<sup>163</sup>. Y también en fechas recientes se han realizado autotrasplantes en mujeres con carcinoma pulmonar precoz de alto riesgo de recaída<sup>164</sup>.

En el *neuroblastoma*, también un tumor quimiosensible con pobre pronóstico en estadios avanzados, tratado con altas dosis de quimioterapia o Irradiación total corporal fraccionada seguidas de trasplante autólogo, se consiguieron respuestas a largo plazo en algunos pacientes<sup>165</sup>. Los niños con neuroblastomas avanzados (estadios 3 y 4) rara vez son curados con quimioterapia. Con autotrasplante se han comunicado series con supervivencias libres de enfermedad superiores al 20%<sup>166,167</sup>. El autotrasplante es empleado hoy día también en otros tumores pediátricos como, el tumor de Wilms, sarcoma osteogénico, tumores renales y Sarcoma de Ewing<sup>168</sup>.

El *cáncer testicular* también resultó una atractiva proposición para el trasplante autólogo de médula ósea ya que el paciente tiende a ser joven y la respuesta a la quimioterapia es alta y en relación con la dosis. Los primeros resultados sin embargo no son esperanzadores<sup>169</sup>.

El *melanoma* refractario se ha intentado tratar con altas dosis de quimioterapia, usualmente melfalán y trasplante autólogo. Se obtienen respuestas, pero las remisiones duraderas son raras y el coste tóxico es alto<sup>170</sup>.

Otros tumores en los que la utilidad del trasplante autólogo ha sido explorada en la década de los ochenta son, el *cáncer de ovario* y los *gliomas*<sup>171,172,173,174</sup>.

Actualmente en un número creciente de autotrasplantes las células madres sanguíneas son añadidas o usadas en vez de las células de la médula ósea<sup>175</sup>. Los hitos históricos más relevantes de este aspecto del trasplante autólogo se exponen en la sección dedicada al autotrasplante de células sanguíneas de FUNDAMENTOS.

Desde 1989 se ha incorporado a la clínica, y de manera especialmente útil al trasplante autólogo, el uso de los factores de crecimiento hematopoyético. Su breve pero



apasionante historia se esquematiza en la sección dedicada a los factores de crecimiento de FUNDAMENTOS.

El desarrollo histórico del trasplante autólogo fue en sus comienzos esperanzador pero incierto. Posteriormente, al transformarse en un procedimiento progresivamente más seguro, su uso se ha extendido en apenas una década de manera expansiva, tanto por el número de centros que lo practican, como por la patología que se considera subsidiaria de su uso, como por el número de enfermos tratados. El futuro inmediato parece que no cambiará de dirección. En 1990, sólo en Europa, 143 equipos de trasplante realizaron 4234 trasplantes de progenitores hematopoyéticos. 2097 eran autólogos<sup>176</sup>.

A pesar de todos los esfuerzos realizados, hasta la fecha no ha habido ningún estudio prospectivo y randomizado que demuestre inequívocamente un beneficio con significación estadística a favor del trasplante autólogo de médula ósea con respecto a terapias convencionales. La dificultad de la metodología del análisis de los resultados en el autotrasplante lo ha venido impidiendo. Varios estudios con este objetivo están en marcha. Sus primeros resultados parciales están disponibles ya. No obstante el autotrasplante se considera hoy día una indicación terapéutica precisa en determinadas patologías, y una indicación posible en otras más. Este aspecto es motivo de abordaje detallado en el capítulo INDICACIONES.

#### **D. INDICACIONES Y SITUACION ACTUAL DEL AUTOTRASPLANTE.**

El preciso papel del autotrasplante de médula ósea (y de progenitores hematopoyéticos de sangre periférica) en el tratamiento de las enfermedades malignas está en debate. Después de más de 30 años y de miles de trasplantes (allogénicos, singénicos, autólogos de médula y de células precursoras de sangre periférica) realizados en decenas de Centros en todo el mundo, aún no está determinado el momento de trasplantar en cada patología, ni qué tipo de trasplante realizar en según qué circunstan-

cias y ni siquiera si la enfermedad maligna se beneficiaría más de quimioterapia convencional o de trasplante en determinados momentos evolutivos.

Sin embargo el número de trasplantes realizados en el mundo está sufriendo un crecimiento exponencial. En 1992 se efectuaron más de 6000 trasplantes en más de 300 Centros en todo el mundo<sup>177</sup>. En la raíz de esta actitud clínica están, en primer lugar, los insatisfactorios resultados que, salvo excepciones, se obtienen en las enfermedades malignas con terapias convencionales.

Cabría esperar del trasplante, por tanto, que mejorara lo que podríamos llamar *resultados clásicos* que parecen haber alcanzado su "techo" hace varias décadas. Esta expectativa con respecto a la potencialidad del trasplante está por confirmar en muchas entidades, pero parece vislumbrarse e incluso tomar sólida consistencia en otras. La principal ventaja de los autotrasplantes sobre los alotrasplantes radica en la ausencia de problemas inmunológicos, lo que comporta una baja incidencia de complicaciones peritrasplante y, en consecuencia, la ausencia de límite teórico de edad para su realización. Como contrapartida, al no existir el efecto inmunológico del *injerto contra la leucemia*, la probabilidad de recaída de los pacientes con esta patología, es más alta que en los alotrasplantes<sup>178,179</sup>.

No está dilucidado si estas recaídas tienen lugar a partir de la enfermedad residual acantonada en el paciente o, si por el contrario, se deben a la persistencia de células leucémicas en la médula ósea de rescate<sup>180</sup>. Aunque, como se expone en otros apartados, la enfermedad residual en el enfermo parece ser la causa fundamental de la recaída.

Existe una relativa consistencia de los resultados de los autotrasplantes en linfomas y tumores sólidos, los cuales parecen tener altos porcentajes de supervivencia libre de enfermedad en personas con enfermedad avanzada. ¿Por qué ocurre esto y qué significa? Quizá esto representa el límite máximo de las curaciones adicionales conseguibles mediante el aumento de dosis; ulteriores aumentos de dosis pueden no ser más efectivos o pueden cambiar un aumento en la eficacia anticancerosa por toxicidad. También sería esencial precisar si esta aparente mejoría de los resultados sobre la terapia convencional no se debe a una selección de sujetos o al sesgo que introduce la espera

hasta el momento del autotrasplante. Mediante un seguimiento prolongado, se podrá conocer si estas personas están definitivamente curadas.

Otro punto de interés se relaciona con el momento "óptimo" para el autotrasplante. Ciertamente, los mejores resultados medios se obtienen seleccionando "los mejores" sujetos. Es decir, los estadios menos avanzados, en pacientes más jóvenes con mejores índices de Karnofsky. Sin embargo los factores pronósticos para los resultados del autotrasplante son similares a los de la quimioterapia. Además, una consecuencia potencial de la selección de los mejores sujetos para el autotrasplante es excluir precisamente aquellas personas que más se podrían beneficiar de él. Se necesita obtener un equilibrio entre la mejoría de los resultados del autotrasplante e incluir el mayor número de sujetos potencialmente curables. Cómo alcanzar este balance, es, hoy día, difícil de responder. Actualmente hay mucho entusiasmo por los autotrasplantes, su uso se está extendiendo rápidamente. En ciertos cánceres y estadios de enfermedades el autotrasplante probablemente representa la terapia más efectiva actualmente. Sin embargo, no se sabe si esto es así para la mayor parte de los trasplantes. Se necesitan ensayos controlados y/o randomizados para evaluar la eficacia en otros subgrupos. Posiblemente estos estudios se realizarán pronto.

A continuación se intenta delimitar, a la luz de los conocimientos y resultados publicados actuales, el papel del autotrasplante y algunos aspectos íntimamente relacionados con él, en distintas entidades clínicas.

## **1. LEUCEMIA AGUDA NO LINFOBLASTICA.**

Actualmente, según la mayoría de los autores, el mejor tratamiento antileucémico en las leucemias mieloides agudas, independientemente de cual sea la fase de la enfermedad, es el trasplante de médula ósea alogénico<sup>181</sup>.

Sin embargo el 60 a 70 % de los pacientes con Leucemia aguda no linfoblástica (LANL) no tienen un donante apropiado, y una proporción de ellos tiene más de 50 años (límite de edad admitido para el trasplante alogénico), por lo que un 80 % aproximadamente de estos pacientes no podrá recibir un trasplante de médula ósea alogénico.

La razón fundamental para el autotrasplante en la leucemia es que el aumento de la intensidad de la terapia aumenta las respuestas y por tanto las posibles curaciones. ¿Se corresponde esta afirmación teórica con la práctica clínica? La respuesta puede radicar en el análisis de los resultados en el trasplante entre gemelos. En esta singular situación de trasplante, la médula reinfundida es normal, y además, los mecanismos antileucémicos inmunomediados asociados con los trasplantes entre hermanos HLA-*idénticos*, no existen<sup>182,183</sup>. Por tanto en el trasplante singénico se puede evaluar *exclusivamente* el efecto antitumoral del aumento de dosis, puesto que la médula ósea reinfundida es normal (y a ella no se le puede atribuir una eventual recaída) y además no existe efecto injerto contra leucemia.

Los datos procedentes de trasplantes entre gemelos arrojan sobre un 35 % de recaídas en adultos con leucemia aguda linfoblástica en primera remisión y sobre 50 % en niños y adultos con leucemia aguda no linfoblástica en primera remisión. Estas tasas son inferiores a las del autotrasplante.

Por otra parte, diversos estudios realizados en pacientes con LANL en primera remisión indican que es posible obtener una supervivencia libre de enfermedad a 5 años en el 40-50 % de los casos, siendo la recaída leucémica la principal causa de fallo terapéutico<sup>184,185,186</sup>. La probabilidad de conseguir largas remisiones ininterrumpidas con los autotrasplantes en estadíos más avanzados de la enfermedad es del 20 %, <sup>187,188</sup> mientras que la quimioterapia sólo es eficaz en un 5 % de los pacientes<sup>189</sup>.

Sin embargo, estos resultados del autotrasplante deben ser comparados a los comunicados con quimioterapia ajustando los datos para los *sesgos* que se producen en los ensayos clínicos, tales como la selección de sujetos con mejor o peor pronóstico, la influencia de los factores pronósticos de la recaída y del fracaso del tratamiento y las diferencias en los resultados debidas al tiempo que transcurre hasta que se efectúa el trasplante<sup>190,191</sup>. Las razones para el fracaso del tratamiento son comparables entre el grupo tratado con Radio/Quimioterapia y el trasplantado. Y la razón predominante es la recaída leucémica. Algunos datos sugieren que las personas con *leucemia aguda no linfoblástica* trasplantadas tras largos intervalos en primera remisión, tienen menor incidencia de recaídas. Se ha argüido que esto se debe a que la quimioterapia postremisión administrada durante este intervalo erradica en el sujeto las células leucémicas ocultas (la llamada leucemia mínima residual) y consecuentemente en la

médula ósea extraída. Sin embargo esta explicación parece poco probable. Una explicación más plausible es la selección de sujetos que implica trasplantar enfermos con remisiones prolongadas, una interpretación apoyada por la demostrada incapacidad que tienen las más agresivas quimioterapias postremisión para aumentar las curaciones en los adultos con leucemias agudas, lifoblásticas o no linfoblásticas.

En segunda o tercera remisiones completas las largas remisiones ininterrumpidas no superan el 20 %, y están próximos a cero en estadíos más avanzados<sup>192,193,194</sup>. Desafortunadamente los resultados publicados por los distintos grupos de investigación son muchas veces contradictorios.

En cualquier caso la cuestión más importante en este momento no parece ser decidir en la opción trasplante *versus* quimioterapia, sino elegir el momento óptimo de trasplantar a las personas en que falle o tenga altas posibilidades de fallar la quimioterapia<sup>195</sup>.

## 2. LEUCEMIA AGUDA LINFOBLASTICA.

El trasplante para la leucemia aguda linfoblástica, en mayor grado que cualquier otra leucemia, es un tratamiento abocado a estar en comparación con aproximaciones quimioterápicas<sup>196</sup>. Esto se debe al éxito de la quimioterapia, que alcanza una alta tasa de curación en el niño y, en menor grado, en el adulto. Como consecuencia, los pacientes seleccionados para el trasplante son aquéllos con un alto riesgo en los que se considera que la quimioterapia será infructuosa o pacientes en los que ya ha fallado primariamente la quimioterapia. Existen, además ciertas dificultades en interpretar el papel del trasplante para la LAL por varios factores: la LAL es un grupo heterogéneo de enfermedades, con respuesta al tratamiento que varía desde los subtipos de leucemias que curan con quimioterapia de intensidad moderada, a aquéllos que parecen incurables incluso por los más intensos y prolongados esquemas quimioterápicos. Incluso en un subtipo determinado de LAL, otros factores pronósticos como el contaje celular a la presentación, la edad del paciente, la presencia o ausencia de alteraciones citogenéticas, o el subtipo inmunológico, diversifican el pronóstico. Por otra parte el número de pacientes electivamente considerados para trasplante es relativamente pequeño. Además, la mayor

parte de trasplantes son efectuados como tratamiento cuando ha fallado la quimioterapia convencional, y esto hace más complicado cualquier intento de análisis de los resultados. Los pacientes con LAL en segunda remisión que recaen antes de terminar el tratamiento de mantenimiento tienen muy pocas posibilidades de curarse con la quimioterapia<sup>197</sup>. Para ellos, los trasplantes, alogénicos y autólogos han proporcionado largas supervivencias en el 30-45 % y 20-35 % de los pacientes, respectivamente. Como se ha mencionado más arriba el número de enfermos con donante apropiado es muy limitado. Aquellos pacientes con enfermedad resistente o con altas probabilidades de serlo, o en recidiva, y sin donante apropiado, deberían recibir un autotrasplante.

### 3. EL TRATAMIENTO *IN VITRO* PARA LAS LEUCOSIS AGUDAS.

Existe una considerable disparidad entre los distintos autores sobre el posible papel del tratamiento *in vitro* de la médula en el autotrasplante para la leucemia aguda. La mayor parte de las recaídas en las leucemias agudas no linfoblásticas son explicadas por la persistencia de la leucemia en el sujeto. Consecuentemente, existe escaso fundamento para el tratamiento *in vitro*<sup>198</sup>. Sin embargo este tema dista de estar zanjado. Una revisión del European Bone Marrow Transplant Group (EBMTG) informó de una menor tasa de recaídas en pacientes con leucemia aguda no linfoblástica en primera remisión con tratamiento *in vitro*, pero sólo cuando el intervalo entre la remisión y el autotrasplante sobrepasó los seis meses. Curiosamente, la incidencia fue menor que en gemelos que fueron trasplantados tras períodos comparables en remisión. Estos datos sugieren que la menor incidencia de recaídas asociada con el tratamiento *in vitro*, si es cierta, no se debe a que las células malignas hayan sido eliminadas de la médula reinfundida. Quizás el tratamiento *in vitro* altera la recuperación inmune postrasplante favoreciendo las reacciones del injerto contra la leucemia. Esto parece improbable ya que la mayor parte de los datos sugieren una supresión inmune tras tal tratamiento<sup>199</sup>.

En contraste con la leucemia aguda no linfoblástica, puede ser posible evaluar la eficacia del tratamiento *in vitro* en adultos con leucemia aguda linfoblástica en primera remisión. Aquí los datos de trasplantes entre gemelos sugieren que al menos algunas recaídas se desarrollan a partir de células leucémicas reinfundidas. Sin embargo, los datos del EBMTG no muestran ninguna disminución en las recaídas después de *tratamiento in vitro*.



Los resultados de los autotrasplantes en leucemias agudas más avanzadas, por ejemplo, en segunda o tercera remisión a los que se efectúa tratamiento *in vitro*<sup>3</sup> de la médula ósea, son peores, con peor supervivencia libre de enfermedad y más recaídas. Aquí existe una similar preocupación sobre si el resultado de los trasplantes es superior a la quimioterapia. ¿Podría el sesgo de selección explicar los aparentemente mejores resultados? Las altas incidencias de recaídas leucémicas excluye ningún análisis significativo de la eficacia del tratamiento *in vitro*. Estas dudas no pueden ser despejadas por el momento.

#### 4. LEUCEMIA MIELOIDE CRONICA.

El papel del autotrasplante en esta entidad es presumiblemente limitado. Fundamentalmente se conocen datos en torno al autotrasplante en fase crónica de la *leucemia mieloide crónica*. Aquí la supervivencia libre de enfermedad a 3-5 años con autotrasplante convencional fue inferior al 10 %. En fases más avanzadas el trasplante autólogo proporciona resultados peores. También se han publicado datos de autotrasplantes usando células de médula ósea cultivadas *in vitro*. Por ahora varios pacientes han recaído, atemperando el entusiasmo por este procedimiento. Los datos de autotrasplantes de células progenitoras sanguíneas de sujetos tratados convencionalmente o de células sanguíneas o de médula ósea de personas que recibieron interferón son demasiado limitados en número y seguimiento para hacer un análisis significativo. La ausencia de hermano histocompatible en un paciente en fase crónica con negativización del cromosoma Philadelphia y con crecimiento normal de la médula ósea en cultivos a largo plazo, es probablemente la situación ideal para intentar un autotrasplante<sup>200</sup>.

#### 5. LINFOMAS Y ENFERMEDAD DE HODGKIN.

El trasplante autólogo se ha convertido en una terapia aceptada para los pacientes con linfomas que no pueden ser curados con regímenes quimioterápicos habituales. El *linfoma no Hodgkin* es el diagnóstico más habitual por el que, en todo el mundo, los pacientes reciben un trasplante autólogo. Está demostrado que el trasplante autólogo puede ser curativo para linfomas de alto grado y que estos pacientes tienen

más probabilidad de ser curados cuando se tratan precozmente en el curso de su enfermedad, en el momento en que el tumor permanece sensible a la quimioterapia<sup>201</sup>.

Un importante terreno del autotrasplante en linfomas es el *linfoma linfoblástico* y los *linfomas difusos de células grandes y nodulares mixtos*. En estas circunstancias las posibilidades de éxito con la quimioterapia son muy pocas después de una recaída. El autotrasplante, realizado en primera recaída o segunda remisión, proporciona unas posibilidades de remisión del 30-50 %<sup>202</sup>. Este amplio rango de resultados probablemente refleja un pequeño número de sujetos en los estudios y un sesgo de selección en los distintos trabajos publicados. Hay consenso en que los resultados mejores se obtienen en sujetos con enfermedad menos avanzada, especialmente en aquéllos que todavía responden a la quimioterapia. Los sujetos con remisión parcial previa que consiguen remisión completa con el régimen pretrasplante tienen una supervivencia libre de progresión superior a los no respondedores. Igualmente las personas con factores pronósticos favorables para la quimioterapia responden mejor al autotrasplante. Ningún régimen pretrasplante ha producido resultados claramente superiores. Tampoco está demostrado que el tratamiento *in vitro* de la médula ósea sea necesario o efectivo.

La controversia en *linfomas de grado medio y alto* es si la aparente ventaja del autotrasplante con respecto a la quimioterapia está causada porque muchos sujetos están ya curados antes de recibir el autotrasplante. Esto podría ocurrir por la selección de sujetos y por el sesgo del tiempo hasta el tratamiento, en el grupo trasplantado. En una revisión de unos 1000 sujetos con linfomas de células grandes difusas avanzados de grado intermedio y alto, se estimó una supervivencia libre de enfermedad mínima inferior al 5 % con quimioterapia *versus* 15 % con autotrasplante. Es improbable que esta diferencia se deba solamente a motivos de selección. Se necesitan comparaciones randomizadas. Varios estudios dirigidos por grupos cooperativos están en curso actualmente. Una cuestión similar se relaciona con los pacientes con un linfoma de alto grado de células B, especialmente el *linfoma de Burkitt* y los adultos con *linfoma linfoblástico de pobre pronóstico*. Hay una considerable controversia sobre si los resultados de la quimioterapia en el último grupo son tan pobres como para justificar el autotrasplante como terapia inicial. (En los niños con estos diagnósticos los resultados de la quimioterapia son suficientemente buenos como para excluir esta estrategia). Los ensayos cooperativos para evaluar el autotrasplante precoz en adultos con linfoma linfoblástico de alto riesgo o linfoma de células grandes difusas se están desarrollando

lentamente. Por tanto, la cuestión del momento óptimo para el trasplante no será contestada pronto.

Otra cuestión es si el tratamiento *in vitro* del injerto de médula ósea previene la recaída. Algún estudio en linfoma difuso de células grandes ha mostrado una correlación entre el crecimiento *in vitro* de (presumibles) células tumorales de la médula ósea pretrasplante y la recaída postrasplante. Sin embargo la mayor parte de las recaídas se produjeron en localizaciones previas de la enfermedad, y no en la médula ósea. La cuestión es si la afectación de la médula ósea predice o causa la recaída. Quizás células linfomatosas contaminantes migran a localizaciones previas de la enfermedad. Sólo un ensayo randomizado puede contestar esta pregunta. Tampoco se conoce si el tratamiento *in vitro* de la médula ósea es efectivo en personas con *linfomas de bajo grado* que reciben autotrasplante. Aquí los datos no son convincentes. Es desconcertante que en linfomas de bajo grado pocos sujetos adicionales alcancen remisiones con una terapia pretrasplante intensiva aumentada. Esto habla contra una relación dosis/respuesta en esta enfermedad.

Un estudio muy interesante<sup>203</sup> en sujetos con linfomas no Hodgkin y enfermedad de Hodgkin comparó los resultados del autotrasplante con hermanos HLA idénticos y trasplantes entre gemelos. Había una incidencia levemente mayor de recaídas en los receptores de un autotrasplante. Esto iría de acuerdo con el concepto de la recaída a partir de células de linfoma reinfundidas, ausencia de efecto injerto contra linfoma o ambas cosas. Este efecto fue modesto y la supervivencia libre de enfermedad, comparable.

Los pacientes con *Enfermedad de Hodgkin* resistente a la quimioterapia convencional o que recaen precozmente, tienen más posibilidades de curarse con un autotrasplante que con quimioterapia<sup>204</sup>. La terapia citotóxica intensiva seguida de trasplante autólogo de médula ósea es actualmente una parte aceptada del plan de tratamiento para la enfermedad de Hodgkin avanzada o progresiva<sup>205</sup>. Este tratamiento es curativo en aproximadamente un 55 % de casos<sup>206</sup>.

## 6. CANCER DE MAMA.

El posible papel del autotrasplante en el cáncer de mama ha generado considerable interés y controversia<sup>207,208</sup>. Ciertos estudios, que afectaron a más de 800 sujetos, comenzaron en mujeres con enfermedad metastásica avanzada. Estudios más recientes se han centrado en mujeres que han recaído después de terapias convencionales. También algunos trasplantes son ahora realizados en mujeres con un cáncer de mama precoz de alto riesgo de recaída tales como cáncer mamario localmente avanzado o inflamatorio o con estadíos 2 ó 3 de enfermedad operable con 10 o más nódulos linfáticos axilares positivos o con otros factores pronósticos adversos (amplificación del gen HER2/NEU, aneuploidía, alta fracción de fase S, receptor de estrógeno negativo). La mayor parte de los ensayos de terapia de altas dosis combinan tres o más drogas alquilantes incluyendo platinol o carboplatino seguido por un autotrasplante de médula ósea. En algunas ocasiones se ha administrado sangre periférica, en lugar de, o combinada con médula ósea. En varios ensayos recientes, factores de crecimiento hematopoyéticos tales como G o GM-CSF fueron administrados para acelerar la recuperación hematopoyética.

Existen varias importantes cuestiones en el autotrasplante para el cáncer mamario. Primero, ¿existe relación entre el aumento de dosis y la respuesta? Aquí los resultados de los ensayos tradicionales son contradictorios. Se arguye que los ensayos que no muestran relación dosis/respuesta típicamente investigan pequeños rangos de dosis. Por otra parte, pocos estudios escalan dosis de drogas alquilantes como las usadas para autotrasplantes. Un aspecto más complicado es si el aumento en las respuestas se traduce en un aumento de supervivencia libre de enfermedad a largo plazo o en curaciones. Los datos de varios estudios de autotrasplante concuerdan en mostrar una relación dosis/respuesta en el cáncer de mama; las mujeres con enfermedad avanzada no respondedora a dosis convencionales alcanzan la remisión con una más intensa quimioterapia. Sin embargo la mayoría de las respuestas son breves. De manera no sorprendente, la frecuencia de respuestas es mayor en mujeres con enfermedad menos avanzada. Estas personas probablemente también responderían mejor a terapias convencionales. La mayor dificultad estriba en evaluar la eficacia del autotrasplante en el cáncer de mama precoz. Hay varios problemas aquí. Uno es que algunos sujetos están ya curados o podrían estar curados con quimioterapia menos intensa o con tratamiento hormonal. Otra cuestión es si las mujeres con cáncer de mama en estadío 2 ó 3 con

suficientemente pobre pronóstico para justificar una terapia intensa pueden ser identificadas con seguridad. Estos aspectos generan considerable debate. Aunque cuanto más precoz el trasplante, se producen mejores resultados, es difícil demostrar una ventaja sobre la quimioterapia convencional. El trasplante precoz en el curso de la enfermedad, tras una buena respuesta a la quimioterapia habitual, produce una respuesta completa y se han publicado estudios con resultados finales entre un 10 y un 20 % superiores a los informados con terapias a dosis estándar<sup>209</sup>. Evidentemente, la eficacia en cáncer mamario precoz sólo puede ser críticamente analizada en ensayos randomizados.

Los autotrasplantes en el cáncer mamario avanzado proporcionan aspectos adicionales. Aquí el debate, es si las respuestas reflejan selección de sujetos y/o el sesgo por el tiempo de espera hasta el tratamiento y si algunas mujeres con enfermedad avanzada pueden ser curadas. La mayor parte de autores (pero no todos) están convencidos que el 20 % de respuestas completas en este subgrupo es superior a las alcanzadas con terapias convencionales<sup>210,211,212</sup>. Sin embargo, por el momento hay un número insuficiente de sujetos y un seguimiento demasiado breve publicados para estar seguros de la existencia de curaciones. Esta cuestión es similar a las discutidas en referencia al autotrasplante en linfomas.

Otra cuestión en el autotrasplante para el cáncer de mama es si la contaminación de la médula ósea con células cancerosas causa recaída. Sobre un 20 % de las médulas óseas histológicamente normales contienen células cancerosas detectables por técnicas más sensibles como tinción histológica con anticuerpos monoclonales o cultivos celulares *in vitro*. ¿Son estas células capaces de causar recaída y lo hacen en las habituales condiciones de trasplante? Los datos disponibles sugieren una compleja relación en caso de que exista. Dos estudios han informado de un aumento de recaídas en localizaciones previas de la enfermedad en personas que recibieron trasplante de médula ósea que contenía estas células. Estos datos sugieren que o bien las células reinfundidas anidan en estas localizaciones o bien la afectación de la médula ósea es una correlación, pero no la causa directa, de la recaída. Una relación similarmente compleja ha sido informada en los linfomas. Sin embargo un pequeño ensayo randomizado de altas dosis de quimioterapia seguido por reinfusión de médula ósea o no, también mostró recaídas en localizaciones previas de la enfermedad. Estos datos sugieren la cuestión de un posible

papel para el tratamiento *in vitro* de la médula ósea en el autotrasplante para el cáncer de mama. Esto podrá ser contestado solamente en un ensayo controlado.

## 7. NEUROBLASTOMA.

El autotrasplante se emplea en tumores pediátricos como el neuroblastoma, sarcoma de Ewing, tumor de Wilms, sarcoma osteogénico y tumores renales. En el neuroblastoma existen suficientes datos para sugerir algunas conclusiones tentativas. Los niños con neuroblastomas avanzados (estadios 3 y 4) son rara vez, si lo son alguna, curados con quimioterapia. En contraste, algunas series han informado de un 20 % de supervivencia libre de enfermedad en unos 200 niños que recibieron autotrasplante. Ningún régimen pretrasplante fue superior a otros y la impresión es de una relación entre la eficacia antitumoral y la toxicidad. Ya que la afectación de la médula ósea es común en el neuroblastoma existe el debate de si el tratamiento *in vitro* es necesario o efectivo (son dos cuestiones completamente diferentes). Aquí no hay consenso; la mayor parte de los Centros tratan la médula ósea *in vitro* pero no se han presentado datos convincentes de su eficacia. Hay varias maneras de determinar este punto. Un ensayo randomizado es la mejor. Una alternativa es el análisis de los resultados de trasplantes entre gemelos idénticos, pero hay demasiados pocos casos publicados. Menos satisfactorio es el análisis de los resultados del trasplante de un hermano idéntico. Sin embargo esto es complicado, al menos teóricamente, por la cuestión del efecto antitumoral inmunomediado. Este aspecto ha sido ampliamente comunicado en leucemias y posiblemente demostrado también en linfomas; si ocurre en tumores sólidos, es desconocido (y no ha sido estudiado).

## 8. MIELOMA MULTIPLE.

Actualmente se efectúan muchos autotrasplantes para tratamiento del mieloma múltiple<sup>213</sup>. Lo más frecuente es que se realicen en personas en las que ha fallado la terapia inicial o que recaen después de terapia con múltiples agentes tales como VAD (vincristina, doxorubicina [adriamicina], dexametasona). El acondicionamiento pretrasplante típicamente consiste en melfalán a altas dosis o tiotepa con o sin irradiación

total corporal<sup>214</sup>. En algunos casos se usan combinaciones de drogas alquilantes, tales como ciclofosfamida y busulfán, sin radiación. Parece haber pequeñas diferencias entre estos planteamientos. El objetivo del autotrasplante en el mieloma múltiple es reducir marcadamente la masa de células tumorales. Ello se basa en la premisa de que la supervivencia se correlaciona con la masa tumoral y que el nuevo crecimiento del tumor es relativamente lento. Ya que tanto la sangre como la médula ósea, muy probablemente, contienen células tumorales o sus progenitores, la curación no es el objetivo primario en todos los sujetos.

Se han comunicado unos 400 autotrasplantes en el mieloma múltiple. Como en otras enfermedades la incidencia de respuestas es mayor en personas con enfermedad menos avanzada. Una dificultad añadida en esta entidad es cómo evaluar las respuestas con seguridad. La mayor parte de los estudios informan de remisiones completas definidas como la normalización de los leucocitos y desaparición de la paraproteína relacionada con el mieloma o del exceso de cadenas ligeras de Inmunoglobulinas en la sangre u orina tal como se detectan con las técnicas convencionales<sup>215</sup>. Algunos estudios también requieren la normalización de los niveles séricos de Inmunoglobulinas en la definición de la remisión completa. Desgraciadamente pocos estudios usan técnicas más sensibles tales como análisis del exceso de cadena ligera clonal o anticuerpos antiidiotipos para definir la remisión completa. Por consiguiente no es posible conocer con seguridad si la remisión completa es alcanzada. Quizás esto es del mayor interés científico, ya que actualmente, la mayor parte de los sujetos eventualmente recaen. Otra cuestión en el mieloma es si el tratamiento *in vitro* es necesario y/o efectivo. La conclusión aquí es como en otras neoplasias discutidas anteriormente. Actualmente la mayoría de las recaídas se desarrollan a partir de células que permanecen en el receptor.

Hasta que esta cuestión se resuelva, la reinfusión de células mielomatosas o sus progenitores es una cuestión menor. De hecho parece haber una pequeña correlación entre el porcentaje de células mielomatosas en el autotrasplante y los resultados. (Naturalmente la mayor parte de los receptores de autotrasplante tienen menos del 25 % de tales células en su médula ósea). Apoyando esta noción existe un ensayo en el que los sujetos recibieron terapia a altas dosis seguido por células sanguíneas con o sin médula ósea: los resultados fueron similares. Por otro lado, algunos trasplantes en los que la proporción de células de mieloma en la médula ósea superaba el 50 % parecen arrojar resultados similares a los convencionales.

## 9. PROGENITORES HEMATOPOYETICOS DE SANGRE PERIFERICA.

En un número creciente de autotrasplantes las células madres derivadas de la sangre son añadidas o usadas en vez de las células de la médula ósea. Estos estudios proporcionan varias cuestiones muy interesantes. Una es si las células madres derivadas de la sangre pueden restaurar permanentemente la hematopoyesis después del tratamiento intensivo. La respuesta no se conoce pero podría no ser terriblemente importante. Ciertamente, las células madres derivadas de la sangre restauran la hematopoyesis transitoriamente después de la terapia intensiva. Ya que ésta es la mayor preocupación después del autotrasplante, la fuente de células madre responsable de la reconstitución a largo plazo es interesante científicamente pero no clínicamente. Otra cuestión es si los trasplantes de sangre probablemente contienen menos células cancerosas que los de médula ósea. Obviamente esto es importante sólo si es posible erradicar el cáncer en el receptor. Una cuestión más es si las células cancerosas de la sangre tienen la misma capacidad de causar recaída que las de la médula ósea, una cuestión quizás más relevante para autotrasplantes en leucemia y mieloma múltiple. En la actualidad parece que la mayor parte de recaídas se producen por células que persisten en el receptor. Por consiguiente, el interés de la cuestión trasplantes de sangre *versus* médula ósea es de relativo interés.

En algunos estudios la sangre periférica es añadida al autotrasplante de médula ósea. En estas circunstancias la recuperación hematológica parece acelerada. Este efecto sucede sólo cuando las células sanguíneas son colectadas tras el tratamiento del donante con drogas mielotóxicas y/o con Factores estimulantes de colonias (GM-CSF ó G-CSF). En muchos estudios estos factores también se han administrado postrasplante.

Consecuentemente no es posible conocer si una recuperación comparablemente tan rápida sería observada sin añadir células sanguíneas; se necesitan ensayos controlados. Aunque esta aproximación podría disminuir la morbilidad y mortalidad del autotrasplante, ello no debería cambiar su eficacia anticancerosa a menos que la intensidad del tratamiento se aumente concomitantemente. Además, aunque los gastos hospitalarios pueden ser disminuídos a causa de la más rápida recuperación, los costos de las repetidas leucoaféresis deben ser añadidos para determinar el costo total.



## 10. FACTORES DE CRECIMIENTO HEMATOPOYETICO.

El posible papel de los *factores de crecimiento* en el autotrasplante genera una discusión sustancial y una gran controversia. Se han publicado al menos 7 ensayos con Factor estimulante de colonias granulocíticas (G-CSF) o granulomonocíticas (GM-CSF) en el autotrasplante. Ninguno fue randomizado. Cinco mostraron una modesta (en uno de ellos) o sustancial (en cuatro de ellos) aceleración de la recuperación una vez que los granulocitos aparecen en la sangre. Sin embargo el intervalo postrasplante sin granulocitos detectables no se acortó. Seis estudios informaron de una disminución de las infecciones documentadas y los siete informaron de la disminución de los días de fiebre. Como ninguno de estos estudios fue randomizado no es posible estar seguros de que estas disminuciones son consecuencia del uso de estos factores. Sin embargo parece probable. Por otra parte, ya que las muertes por infecciones relacionadas con la granulocitopenia después del autotrasplante son relativamente raras, es poco probable que se pueda demostrar una mejoría en la supervivencia. En un estudio se aceleró la recuperación de granulocitos en correlación con el número de células progenitoras mieloides (CFU-GM) infundidas. Estos datos implican que los factores de crecimiento hematopoyético pueden ser menos efectivos cuando el injerto sea tratado *in vitro* con drogas mielotóxicas. Nuestra experiencia propia, mostrada y discutida en este texto, es favorable a los Factores de Crecimiento hematopoyético en el postrasplante.

Otro uso de los factores hematopoyéticos en el autotrasplante se basa en su utilidad para aumentar el número de células progenitoras mieloides (y presumiblemente de las células madres) colectadas de la sangre y/o médula ósea. La estrategia usual es administrar G o GM-CSF seguido por leucaféresis o recolección de médula ósea. Varios estudios sugieren que este planteamiento es tan efectivo como la quimioterapia administrada antes de la leucoaféresis. No se han comunicado estudios comparando la quimioterapia con los factores de crecimiento. Quizá la cuestión más importante en lo que respecta a los factores de crecimiento es si harán a los autotrasplantes innecesarios.

La respuesta a esto es desconocida y sin duda compleja. Como se indicó, los factores de crecimiento no aceleran la recuperación granulocítica después del autotrasplante de un número pequeño de CFU-GM. Por otra parte, estudios en monos no muestran ningún efecto en animales que reciben más de 12 Gy de irradiación total corporal. Estos datos indican que hay probablemente un límite en la escalada de dosis

posible sin un autotrasplante incluso administrando factores de crecimiento. Se requerirán varios años para resolver estas importantes cuestiones.

#### **IV. PLANTEAMIENTO Y OBJETIVOS.**

## A. PLANTEAMIENTO.

El autotrasplante de Células Progenitoras Hematopoyéticas ha supuesto, junto con el trasplante alogénico, un prometedor avance en el tratamiento de las hemopatías malignas y de otras neoplasias no hematológicas. En torno a él se han creado grandes expectativas. Sin embargo, su uso clínico aún se produce en el seno de profundas incertidumbres. ¿Qué enfermedades se pueden beneficiar del autotrasplante y cuáles no? ¿En qué estadios evolutivos? ¿En qué momento de la evolución de la neoplasia se debe realizar el autotrasplante? ¿Es necesario el tratamiento *in vitro* de los progenitores reinfundidos?

Varios Centros y equipos de investigación están trabajando en todo el mundo para avanzar soluciones a estas preguntas. No es la misión de un solo Centro, eminentemente asistencial, como es el nuestro, abordar cuestiones tan esenciales.

No obstante, es necesaria una reflexión crítica sobre el propio trabajo. De esa necesidad surge esta tesis. Desde noviembre de 1988 (fecha en que se trasplantó el primer enfermo en nuestro Servicio) hasta febrero de 1992, nuestro grupo ha realizado 50 autotrasplantes de progenitores hematopoyéticos. Es tiempo de evaluar el autotrasplante en nuestras manos. Desde el principio se fueron recogiendo los datos referentes a nuestros pacientes. Ahora esperamos poder dar respuesta a cuestiones fundamentales para cualquier grupo de trasplante de médula ósea. Tales respuestas orientarán en gran manera el trabajo futuro. ¿Qué resultados, evaluados en términos de supervivencias, obtenemos? ¿Qué utilidad tienen los procedimientos de soporte y prevención que empleamos? ¿Qué mortalidad, toxicidad, y complicaciones tiene el autotrasplante y de qué factores dependen? ¿Cómo se produce la aplasia iatrógena y la posterior recuperación hematológica en nuestros enfermos autotrasplantados, y qué factores las influyen? ¿Cuál es la utilidad en el área clínica del autotrasplante de la técnica complementaria de cultivos celulares? Y finalmente, ¿Cuál es la duración de la estancia hospitalaria que impone el autotrasplante y qué factores podrían acortarla? Los objetivos de esta tesis son dar respuesta a estas preguntas.

## **B. OBJETIVOS.**

1. Evaluación de la UTILIDAD DEL PROCEDIMIENTO DE TRASPLANTE AUTOLOGO en hemopatías malignas.

1. ANALISIS DE LAS CURVAS DE SUPERVIVENCIA Y DE SUPERVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD, GLOBALES Y POR GRUPOS DIAGNOSTICOS.

2. ANALISIS DE LA MORTALIDAD Y DEL SEGUIMIENTO DE LOS PACIENTES FALLECIDOS Y VIVOS.

2. Análisis de los PROCEDIMIENTOS DE SOPORTE Y PREVENCION y su utilidad.

1. ESTUDIO DEL CONSUMO DE HEMODERIVADOS Y DE LA ADMINISTRACION DE NUTRICION PARENTERAL TOTAL Y FACTORES QUE LOS INFLUYEN.

2. EVALUACION DE LOS CULTIVOS MICROBIOLÓGICOS Y DE VIGILANCIA Y ANALISIS DE SU UTILIDAD CLINICA Y DE SU VALOR PREDICTIVO.

3. Evaluación de la APLASIA Y DE LA RECUPERACION HEMATOLOGICA POSTRASPLANTE AUTOLOGO.

1. ANALISIS DE LA APLASIA Y DE LOS FACTORES QUE LA INFLUYEN.

2. ANALISIS DE LA RECUPERACION HEMATOLOGICA Y DE LOS FACTORES QUE LA INFLUYEN.

4. Evaluación DE LA TOXICIDAD Y DE LAS COMPLICACIONES PRECOCES del procedimiento.

1. ESTUDIO DE LA TOXICIDAD Y DE LOS FACTORES QUE LA DETERMINAN.

2. ANALISIS DE LAS COMPLICACIONES INFECCIOSAS Y DE SU IMPACTO EN LA MORTALIDAD PERITRASPLANTE.

5. Evaluación DE LA UTILIDAD CLÍNICA DE LA METODOLOGÍA DE CULTIVOS CELULARES EN EL CONTEXTO DEL TRASPLANTE AUTOLOGO.

6. Análisis de la ESTANCIA HOSPITALARIA y factores que la determinan.

## **V. METODOS.**

Se describen en este capítulo las características metodológicas del estudio, incluyendo las indicaciones y contraindicaciones para la inclusión de pacientes, la descripción de las técnicas tanto clínicas como de laboratorio necesarias, y las líneas maestras del seguimiento de los pacientes después del trasplante. También se describen las hojas de recogida de datos y la metodología estadística.

## **A. CENTRO Y PERIODO DE ESTUDIO.**

### **1. CENTRO HOSPITALARIO.**

El presente estudio ha sido realizado en el Servicio de Hematología del Hospital Universitario Virgen del Rocío de Sevilla. Se trata de un hospital de tercer nivel. Cuenta con mil setecientas camas y es centro de referencia para varias especialidades, entre ellas Hematología y Hemoterapia.

### **2. PERIODO DE ESTUDIO.**

Se han incluido todos los pacientes que han recibido un *trasplante de células germinales hematopoyéticas* autólogas desde noviembre de 1988, fecha en que fue tratado el primer paciente, hasta febrero de 1992.

## **B. CARACTERISTICAS DEL ESTUDIO.**

La recogida de los datos ha tenido carácter prospectivo. Para ello se aplicó el protocolo que se expone a continuación.



## C. PROTOCOLO DE TRASPLANTE.

### 1. INDICACIONES.

Nuestra área de hospitalización corresponde a clínica hematológica. Por este motivo, así como por razones "históricas" el presente protocolo de trasplante fue concebido con orientación a la patología hematológica. No obstante, en la actualidad las indicaciones del trasplante autólogo de células germinales hematopoyéticas en nuestro Centro, como en el resto de instituciones capaces de realizarlo, se han ampliado para la patología no estrictamente hematológica como se precisa en la Introducción. En el diseño del protocolo que guía el presente estudio se incluyeron las siguientes indicaciones:

#### 1. *Leucemia Aguda No Linfoblástica (LANL):*

\* Todos los pacientes en primera remisión completa que no sean candidatos a Trasplante alogénico.<sup>2</sup>

\* Los pacientes en remisiones completas posteriores son considerados individualmente.

#### 2. *Leucemia Aguda Linfoblástica (LAL):*

\* Pacientes en primera remisión completa con los siguientes signos de mal pronóstico:

- Fenotipo B.
- Alteraciones cromosómicas.
- Pacientes con LAL bifenotípica.
- Antecedentes de infiltración del Sistema Nervioso Central.

---

<sup>2</sup> En nuestro Centro las leucemias agudas no linfoblásticas menores de 40 años de edad en primera remisión completa con donante histocompatible reciben un trasplante alogénico de médula ósea.

- Contraindicación o imposibilidad para Trasplante alogénico<sup>3</sup>
- Dificultad para conseguir la remisión completa; definida como la remisión completa conseguida *después* de las primeras cuatro semanas de iniciado el tratamiento de inducción.

- Edad mayor de veinte años en el momento del diagnóstico.

- \* Todos los pacientes en segunda remisión completa.

- \* Los pacientes en posteriores remisiones completas son considerados individualmente.

### 3. *Enfermedad de Hodgkin:*

- \* Pacientes en recaída tras protocolo MOPP, ABVD, ABVP o similares y que sean sensibles a la quimioterapia.

- \* Pacientes con respuesta lenta a la quimioterapia o remisión incompleta.

### 4. *Linfomas:*

- \* Linfomas de alto grado:

- Todos los linfomas de Burkitt.

- Todos los linfomas linfoblásticos.

- Otros linfomas de alto grado:

- + Pacientes con afectación de la médula ósea o del Sistema Nervioso Central.

- + Pacientes con respuesta lenta a la quimioterapia o en remisión incompleta.

- + Pacientes en recaída.

- \* Linfomas de grado intermedio: pacientes en recaída quimiosensible.

---

<sup>3</sup> Los pacientes con leucemia aguda linfoblástica de alto riesgo, menores de 40 años, con hermano histocompatible, en primera remisión completa, con signos de enfermedad residual, reciben un trasplante alogénico de médula ósea.

\* Los pacientes con linfomas de bajo grado son considerados individualmente.

5. *Leucemia Mieloide Crónica (LMC)* con positividad para el cromosoma Philadelphia (Ph<sup>+</sup>) al diagnóstico: pacientes en fase crónica con negativización de cromosoma Philadelphia y crecimiento normal de la médula ósea en cultivos a largo plazo que no sean candidatos a trasplante alogénico<sup>4</sup>.

6. *Mieloma múltiple*: pacientes con infiltración de médula ósea inferior al 30 % que no sean candidatos a trasplante alogénico<sup>5</sup>.

## 2. CRITERIOS DE INCLUSION Y EXCLUSION.

Para que un determinado paciente pueda ser, en principio, incluido en el protocolo de trasplante debe cumplir unos requisitos que permitan asegurar una buena función de los distintos sistemas orgánicos durante el trasplante. Esta exigencia se fundamenta en la necesidad de asegurar que la agresión que supone la terapia de acondicionamiento y las posibles complicaciones previsibles en el curso de la ulterior recuperación hematopoyética no supongan un riesgo inaceptable para la vida del paciente. Sin embargo siempre se valorará el riesgo que las circunstancias de la propia enfermedad de base representa para el sujeto y si es razonable o no, en determinadas condiciones, afrontar el trasplante. El propio enfermo, o sus representantes legales en caso de minoría de edad, es quien en última instancia tiene la decisión final.

### a. Criterios generales de inclusión:

1. *Performance status* > del 90 % según escala de Karnofsky.
2. Creatininemia < 2 mg/dl y aclaramiento de creatinina > 70 ml/min.

---

<sup>4</sup> Con las características descritas un paciente con hermano histocompatible menor de 40 años recibe un trasplante alogénico en nuestro Centro.

<sup>5</sup> En nuestro Servicio los pacientes con Mieloma Múltiple menores de 40 años con hermano histocompatible son considerados candidatos a trasplante alogénico de médula ósea.

3. Bilirrubinemia < 2 mg/dl, fosfatasas alcalinas, Transaminasa glutámico oxalacética y transaminasa glutámico pirúvica < dos veces los valores plasmáticos normales.
4. Capacidad vital pulmonar forzada (FVC) > 75 % de la predecible.
5. Fracción de eyección ventricular izquierda normal.
6. Ausencia de afectación del sistema nervioso central.
7. Ausencia de infecciones activas.

**b. Criterios generales de exclusión.**

1. Pacientes que no cumplan todos los criterios de inclusión.
2. Pacientes con edad superior a 55 años.
3. Pacientes candidatos a trasplante alogénico de médula ósea.
4. Pacientes con situación muy avanzada de su enfermedad.
5. Pacientes con antecedentes de cistitis severa por ciclofosfamida.
6. Pacientes con dosis acumulada de Adriamicina o Daunomicina superior a 450 mg/m<sup>2</sup>.
7. Pacientes con alteraciones psiquiátricas graves.

## D. DESCRIPCION DEL PROCEDIMIENTO.

A grandes rasgos, el autotrasplante consiste, una vez hecha la indicación del mismo, en primer lugar, en obtener células progenitoras autólogas del paciente, ya de la médula ósea, ya de la sangre periférica. Ambas técnicas de obtención se explican en este capítulo. Para la obtención de progenitores se elige un momento evolutivo de la enfermedad, fundamentalmente en lo que se refiere a las leucemias agudas, en el que el producto obtenido esté, teóricamente, libre de células tumorales. Posteriormente, en el momento que dictan las circunstancias clínicas del paciente y de su enfermedad, como se discute en INDICACIONES, se procede al trasplante propiamente dicho. Para ello se llevan a cabo una serie de medidas sobre el enfermo, incluidas la administración de un tratamiento de acondicionamiento con quimio/radioterapia mieloablativa y la infusión de las células *hematopoyéticas precursoras autólogas*. Una vez realizado el autotrasplante el paciente es sometido a un seguimiento vigilante encaminado a evitar, y tratar en su caso, las complicaciones tardías. Estos aspectos son discutidos en este capítulo.

### **1. OBTENCION DE CELULAS PROGENITORAS HEMATOPOYETICAS.**

Las células progenitoras de la hematopoyesis fueron obtenidas de dos fuentes distintas según las circunstancias clínicas de los pacientes: la médula ósea y la sangre periférica.

#### **a. Médula ósea.**

Para la extracción de médula ósea se exigieron los siguientes *requisitos*, además de los generales para anestesia:

1. Remisión completa del paciente en las leucemias agudas.
2. Transcurso de al menos dos meses tras la remisión completa en las leucemias agudas.

3. En sangre periférica, leucocitos  $> 3.0 \times 10^9/L$  y plaquetas  $> 0.1 \times 10^{12}/L$  en todos los casos.

La extracción se realizó en quirófano, bajo anestesia general, mediante punciones múltiples en crestas ilíacas anteriores y posteriores, y esternón cuando fue necesario, y aspiración con jeringas bañadas en solución protectora constituida por medio de cultivo y heparina. La médula ósea así obtenida se depositó en una bolsa de recolección con un diez por ciento de dicha solución protectora. Posteriormente el contenido de la bolsa de recolección fue vertido en otra bolsa haciéndolo pasar a través de tres filtros sucesivos de 500, 300 y 200 micras a fin de liberarlo de esquirlas óseas y otros posibles restos tisulares.

Se extrajo una cantidad de 10 a 15 cc de médula ósea por Kg de peso del paciente.

#### **b. Sangre periférica.**

La recolección de células progenitoras circulantes en sangre periférica se realizó mediante un separador celular de flujo continuo. El procedimiento no requiere anestesia. A través de los accesos venosos se hace pasar la sangre del paciente mediante un sistema estéril totalmente cerrado al separador celular, que sirviéndose de centrifugación en doble cámara y de un dispositivo de lectura de la densidad óptica celular, separa en una bolsa la fracción de células mononucleadas, donde se encuentra la subpoblación celular progenitora, devolviendo al paciente el resto de su sangre<sup>216</sup>.

Este procedimiento se realizó siempre en el período de recuperación de una aplasia inducida por quimioterapia para tratamiento de la enfermedad de base, en días sucesivos, y por un número de veces suficiente para obtener una cantidad de células progenitoras capaz de generar un sistema hematopoyético completo.

## 2. PROCESAMIENTO EN EL LABORATORIO.

Las soluciones obtenidas, ya por punción de la médula ósea, ya por aféresis de sangre periférica, no son idóneas tal como se obtienen para ser reinfundidas al paciente en el procedimiento de trasplante. Así la *médula ósea* requiere un procesamiento en el laboratorio con el objeto de *reducir su volumen y disminuir su hematocrito*. Igualmente se requiere su criopreservación y almacenamiento hasta el momento de ser utilizadas.

### a. Concentración de médula ósea.

Se persigue con este procedimiento que la solución a infundir al paciente en el momento del trasplante tenga un volumen lo más reducido posible, que contenga una fracción celular mononuclear máxima y que esté libre de células maduras granulocíticas y de eritrocitos. Para ello, en nuestro laboratorio, la solución conseguida mediante los procedimientos de obtención se procesa en un separador celular de flujo continuo. El separador posee un sistema de centrifugación en doble cámara y un dispositivo de lectura de densidad óptica mediante los cuales, y a través de las órdenes de procesamiento que manda un microprocesador electrónico que incorpora la máquina, se obtiene una solución final idónea. El volumen final se aproxima a 200 ml, y su hematocrito oscila entre un dos y un siete por ciento. La recuperación de células mononucleadas con respecto a la solución de partida se mueve entre un ochenta y un noventa y cinco por ciento. El método es altamente reproducible, no habiéndose producido en ningún caso resultados fuera de los rangos esperados<sup>217</sup>.

### b. Congelación.

La solución que contiene a las células progenitoras requiere ser conservada hasta el momento de la infusión al paciente. Esto hace necesaria su congelación, ya que el tiempo óptimo de conservación sin congelar es sólo de unas cuarenta y ocho horas. La congelación requiere que una solución crioprotectora sea añadida previamente. Esta solución está compuesta por plasma autólogo y dimetilsulfóxido (DMSO) al 80 % y 20 % respectivamente. La solución de congelación protege a las células de la formación de cristales de hielo que, de otro modo, se producirían en el interior celular causando daño

citológico. Esta solución crioprotectora se añade a la que contiene las células hematopoyéticas, en cámara de flujo laminar, en condiciones estériles, en un tiempo de diez minutos.

La solución a congelar se distribuye en bolsas de congelación que son inmediatamente introducidas en una cámara de congelación que usa nitrógeno líquido para producir descenso de la temperatura y que tiene incorporado un microprocesador que controla el descenso crioscópico en función del tiempo. El enfriamiento en el interior de la cámara de congelación se produce a una velocidad de 1°C/minuto hasta los -40°C y desde esta temperatura a 5°C/minuto hasta los -120°C. Posteriormente se transfieren las bolsas a un contenedor de nitrógeno líquido en donde se almacenan a -196°C.

#### **d. Descongelación.**

La descongelación se efectúa sumergiendo las bolsas, una por vez, en un baño a 40°C en condiciones de esterilidad dentro de una cámara de flujo laminar. La solución a perfundir se transfiere a jeringas estériles o a bolsa de infusión para facilitar su administración al paciente.

#### **e. Controles.**

Durante el procesamiento, desde la extracción de la médula ósea o precursores sanguíneos hasta la infusión, se realizan contajes de células nucleadas y se calcula la fracción mononucleada. Se determina la viabilidad por medio de la exclusión de azul tripán y se realizan controles bacteriológicos.

Se estudian los progenitores de células mieloides mediante el cultivo de Unidades Formadoras de Colonias Granulomonocíticas (CFU-GM). Estos cultivos celulares se han realizado en medio semisólido de ágar, usando como factor estimulante un medio de placenta humana o una capa de nutriente de leucocitos sanguíneos. Se siembran  $1 \times 10^5$  células mononucleadas por placa de cultivo, y se incuban en estufa de CO<sub>2</sub> al 5 % a 37°C y con un 95 % de humedad. Se leen a los 14 días, considerando colonias los agregados de más de 50 células.



### 3. SISTEMATICA CLINICA DEL AUTOTRASPLANTE.

En este apartado se describen las medidas sistemáticas que antes, durante y después del trasplante siguieron todos los pacientes independientemente de consideraciones diagnósticas, clínicas o evolutivas individuales y que estuvieron destinadas a minimizar las complicaciones y efectos secundarios del procedimiento.

#### a. Control del paciente previamente al trasplante.

En la *consulta pre-trasplante* se valoraron los enfermos posibles candidatos a ser trasplantados. Esta valoración tuvo el objetivo primero de indicar o contraindicar el procedimiento de autotrasplante, y una vez decidido que determinado paciente podía beneficiarse del trasplante, programar la obtención de células germinales hematopoyéticas, y posteriormente preparar al paciente para el trasplante propiamente dicho. A este fin, se recopilan los datos relevantes de la historia clínica y las pruebas complementarias de utilidad incluyendo:

##### 1. Resumen de la Historia clínica con referencia a:

- Edad.
- Diagnóstico hematológico y fecha.
- Protocolo de tratamiento y respuesta.
- Recidivas si las hubo, su tratamiento y la respuesta.
- Ultima quimioterapia recibida y fecha.
- Especificación de posibles episodios infecciosos durante los tratamientos previos (focos, gérmenes, antibióticos usados, respuestas y secuelas).
- Incidencias con catéteres centrales si las hubo.
- Fecha de obtención de células germinales hematopoyéticas, modalidad a emplear (progenitores de sangre periférica o de médula ósea), celularidad obtenida y resultados de cultivos celulares.
- Particularidades del tratamiento *in vitro* si procede.

## 2. Analítica:

- Grupo sanguíneo y Rh.
- Título de aglutininas.
- Antígenos eritrocitarios.
- Hemograma y estudio de coagulación.
- Aspirado de médula ósea, repetido una semana antes del ingreso en la Unidad de Trasplante.
- Punción lumbar y estudio de líquido cefalorraquídeo una semana antes del ingreso en la Unidad de Trasplante.
- Bioquímica hepática, deshidrogenasa láctica, ácido úrico, calcemia, fosforemia, magneemia, colesterolemia, trigliceridemia.
- Glucemia, uremia, creatininemia, natremia, caliemia.
- Proteinograma, cuantificación de inmunoglobulinas, prealbúmina, retinol y transferrina.
- En orina, densidad, sedimento, urea, sodio y potasio.
- Cultivos para citomegalovirus en sangre y orina.
- Títulos séricos de anticuerpos anti-citomegalovirus, virus de Ebstein-Barr, virus herpes simple, virus varicela zóster, virus de la inmunodeficiencia humana y aspergillus.
- Marcadores de hepatitis viral B y C.

## 3. Otras exploraciones complementarias:

- Radiografías posteroanterior y lateral de tórax.
- Electrocardiograma.
- Ecocardiograma.
- Examen de fondo de ojo.
- Pruebas de función respiratoria.
- Estudio de subpoblaciones linfocitarias.
- Revisión del paciente por el Servicio de Odontología.
- Medidas antropométricas si está prevista Irradiación corporal total.
- Criopreservación de espermatozoides en caso de paciente varón si procede.
- Consentimiento firmado del paciente, con testigos.

**b. Hospitalización: Unidad de trasplante.**

El paciente que va a recibir un trasplante autólogo de células hematopoyéticas ingresa en la Unidad de Trasplante, en una habitación individual dotada con un sistema de renovación aérea propio, capaz de ultrafiltrar el aire. Este, antes de entrar en la habitación pasa, mediante un sistema de conducción, a través de un complejo de filtros absolutos de 100 micras. Es impulsado por el sistema hacia la habitación del enfermo mediante un compresor capaz de producir, al menos, 32 renovaciones aéreas cada hora.

**c. Lineas generales del cuidado del paciente hospitalizado.**

El principal objetivo de la Unidad de Trasplante es evitar la exposición de los enfermos, en circunstancias de inmunosupresión crítica, a agentes microbiológicos que pueden producir infecciones mortales. El diseño arquitectónico de la Unidad obedece a este fin. Con este objetivo en la Unidad se siguen las siguientes normas:

1. Evitar la entrada en la Unidad de personas con infecciones conocidas.
2. Evitar la entrada de niños menores de 12 años, potenciales portadores de procesos infecciosos.
3. Si el paciente es menor de 16 años le acompaña un familiar, generalmente su madre, durante todo el procedimiento.
4. Si el paciente es mayor de 16 años permanece sin acompañante estable.
5. El paciente, como principio, no abandona la habitación durante el período de aplasia; si por algún motivo tiene que hacerlo (exploraciones complementarias que lo requieran) portará mascarilla, guantes, gorro, calzas y bata estériles protectores.
6. Cualquier persona que entre en la Unidad de trasplante debe llevar pijama quirúrgico estéril y calzas. Se debe haber lavado las manos con jabón antiséptico.



7. Cualquier persona que entre en una habitación de aislamiento debe llevar mascarilla, gorro quirúrgico y bata estéril sobre el pijama. Debe lavarse las manos o usar guantes estériles de un solo uso.
8. Salvo el enfermo o su acompañante no se puede comer en la habitación de aislamiento.
9. Salvo el enfermo o su acompañante nadie puede usar el servicio de la habitación de aislamiento.
10. No se permite fumar dentro de la Unidad de Trasplante.
11. Los visitantes no entran en la habitación de aislamiento.

La *higiene personal* del paciente merece mención especial ya que es parte muy importante de los cuidados que se le prestan durante su estancia en la Unidad:

#### 1. Cuidados de la piel:

El paciente se ducha o lava diariamente con clorhexidina y posteriormente con jabón líquido de pH 5.5. Se inspeccionan diariamente los sitios de punción, catéteres centrales, axilas, boca, nariz, ingles, vagina, ano y cualquier localización de lesión dérmica previa. Se persigue evitar la sequedad dérmica secundaria al tratamiento, especialmente por la Irradiación Total Corporal, y la infección de la misma.

#### 2. Cuidados de la cavidad oral:

- Los dientes se lavan con una goma tipo foame.
- No se usa cepillo al objeto de no producir microtraumatismos orales.
- Enjuagues de la boca y gárgaras con digluconato de clorhexidina al 0.2 % tres veces al día.

#### d. Sistemática pretrasplante.

##### 1. CATETER VENOSO.

Al día siguiente a su ingreso en la Unidad se coloca al enfermo un catéter central de Hickman de doble luz. Estos dispositivos de acceso venoso tienen un trayecto subcutáneo desde el punto de entrada en la luz vascular, generalmente vena subclavia, hasta su salida a nivel pectoral. Esta disposición limita en gran manera la posibilidad de paso de gérmenes superficiales epiteliales al torrente sanguíneo. La manipulación del catéter se hace siempre en condiciones estériles. Sus principales características son las siguientes:

- Pueden permanecer colocados largos períodos de tiempo.
- Permiten disponer de una vía de alto flujo, amplia y cómoda para la administración de hemoderivados, nutrición parenteral, fluidoterapia y medicación.
- La extracción de muestras sanguíneas para análisis es fácil y permite obviar venopunciones repetidas.
- Permiten medir la presión venosa central con exactitud.

##### 2. TRATAMIENTO DE SOPORTE.

Durante el período del trasplante, y a causa del tratamiento de acondicionamiento, el paciente tiene una incapacidad total para determinadas funciones vitales. Debido a la mucositis de grado variable que afecta a todo el aparato digestivo pero fundamentalmente a la boca, no puede comer ni alimentarse por vía oral. Secundariamente a la abolición total de su función medular no produce células sanguíneas. Esta última carencia condicionaría una anemia progresiva y severa hipoxia tisular concomitante, trombopenia intensa y el consiguiente riesgo de sangrado, y una deficiencia severa en la función inmune. Cualquiera de estas deficiencias por sí sola podría ser causa de muerte del paciente si no estuvieran compensadas. Sin embargo, en la actualidad, podemos nutrir adecuadamente al paciente así como proporcionarle hematíes y plaquetas en la manera necesaria. A la inversa, nuestra capacidad actual de suplir al

sistema inmune transitoriamente abolido es deficiente y ésta es sin duda la causa de uno de los principales riesgos de este procedimiento: las infecciones.

La profilaxis y tratamiento de las infecciones se pormenorizan en otros apartados. Aquí se describe la sistemática de nutrición y aporte de hemoderivados.

#### *a. Nutricion.*

##### 1. ALIMENTACION ORAL.

Antes del inicio del tratamiento de acondicionamiento y posteriormente durante la etapa de recuperación hematológica que se produce cuando el paciente todavía está hospitalizado, éste puede comer. Para la ingestión de alimentos se siguen las siguientes normas, que persiguen administrar una dieta carente de gérmenes:

- Toda la comida se cocina en olla a presión.
- No se permiten frutas frescas salvo las que tienen piel y que deberán encontrarse en buen estado.
- Se usan platos, cubiertos y vasos estériles.
- El agua se usa estéril y embotellada.

##### 2. NUTRICION PARENTERAL TOTAL.

Cuando, debido a la mucositis que origina el tratamiento de acondicionamiento, el paciente reduce su ingesta oral se inicia la nutrición parenteral. El aporte de nitrógeno se hace mediante un patrón de aminoácidos tipo huevo-patata en función de las pérdidas del paciente, medidas por la excreción de urea urinaria y teniendo el objetivo de mantener un balance de nitrógeno estable siempre que la condición clínica y metabólica del paciente así lo permitan.

El aporte energético se hace mediante glucosa y grasas de tipo *intralipid*. La relación calorías no protéicas/nitrógeno es de 150 Kcal. por gramo de nitrógeno administrado, aunque esta proporción se adaptó a las circunstancias clínicas y metabólicas y los controles del estado nutricional.

El potasio en forma de cloruro, el fosfato en forma potásica y la insulina se usaron según las necesidades indicadas por los controles analíticos. Se asociaron oligoelementos y vitaminas de forma sistemática en la nutrición parenteral.

Antes de iniciar la nutrición parenteral y durante todo el tiempo que se administró se hicieron determinaciones analíticas dirigidas a su control como sigue:

\* Se determinó en sangre diariamente: glucemia, sodio, cloro, potasio, creatinina, urea, proteínas totales, equilibrio acidobásico y hemograma.

\* Se determinó en sangre de forma trisemanal: albúmina y proteinograma, bioquímica hepática, calcio, fósforo, prealbúmina, transferrina, proteína ligada a retinol y pruebas de coagulación.

\* Se determinó en orina diariamente: glucosa, urea, creatinina, sodio, potasio, cloro, densidad, pH y se analizó el sedimento.

#### *b. Administración de hemoderivados.*

Todos los hemoderivados fueron irradiados con 3.000 rads. y desleucocitados previamente a su administración a fin de minimizar los posibles efectos secundarios de la administración de leucocitos exógenos a un huésped fuertemente inmunodeprimido. Se infundieron plaquetas de manera que se mantuvieron los recuentos entre 20.000 y 50.000 por microlitro con el objetivo de reducir el riesgo hemorrágico. Se transfundieron hematíes en forma de concentrados para mantener la hemoglobina sanguínea en niveles iguales o superiores a 10 gramos por decilitro.

### 3. MEDIDAS PROFILACTICAS.

La prevención es la forma de actuación más eficaz en el curso del trasplante de células hematopoyéticas. Tiene varias vertientes y campos específicos pero el fundamental es sin duda el terreno de la profilaxis de las infecciones.

a. *Profilaxis de las infecciones.*

Las circunstancias de aislamiento antimicrobiológico de la Unidad de trasplante, las condiciones de esterilidad con que se maneja al enfermo y su catéter y las medidas de higiene personal y de cuidados del tubo digestivo a las que se somete al enfermo son procedimientos eficaces, descritos en párrafos anteriores, de profilaxis antiinfecciosa. Por otra parte se hizo una profilaxis antiinfecciosa *medicamentosa* sistematizada en todos los pacientes:

\* Profilaxis de infecciones por hongos:

- Nistatina oral en forma de enjuagues tres veces al día.
- Ketoconazol, 400 mg orales al día en dosis única.

\* Profilaxis de las infecciones virales:

- En todos los individuos con serología viral a *herpes simplex* positiva o con historia previa de infecciones herpéticas: Aciclovir, 500 mg/m<sup>2</sup> cada 8 horas de forma intravenosa.

- En los pacientes con título serológico y cultivos negativos para *citomegalovirus* se administró gammaglobulina hiperinmune, 100 mg/Kg cada tres semanas de forma intravenosa.

\* Profilaxis de las infecciones por *pneumocistis carinii*:

- Cotrimoxazol 5 mg/Kg cada seis horas de forma intravenosa hasta el día previo a la infusión de las células germinales hematopoyéticas y desde el día +20 postrasplante.

\* Profilaxis antibacteriana:

- Norfloxacin, 400 mg orales cada doce horas en adultos.

- Inmunoglobulinas intravenosas para mantener los niveles sanguíneos por encima de 600 mg/dl.

b. *Profilaxis de déficits vitamínicos.*

\* Vitamina K, 10 mg semanales intravenosos.



\* Vitamina B<sub>12</sub>, 1.000 mcg semanales intravenosos.

\* Acido folínico 10 mg trisemanales intravenosos.

*c. Profilaxis antiemética.*

\* Ondasetrón, 8 mg intravenosos cada 8 horas mientras existen vómitos. Si el paciente tiene una superficie corporal menor de 1.2 m<sup>2</sup> la dosis se reduce a 4 mg.

\* Como alternativas se usaron según las necesidades de los pacientes concretos:

- Fenobarbital, 60 mg/m<sup>2</sup> intravenoso.

- Clorpromacina, 10 mg/m<sup>2</sup> intravenosa.

**e. Tratamiento de acondicionamiento.**

Los criterios de selección de la terapia de acondicionamiento y los antecedentes bibliográficos en que está basada se discute en el capítulo correspondiente. El presente estudio se diseñó con los siguientes tratamientos de acondicionamiento en función de los diagnósticos:

1. *Leucemia aguda no linfoblástica*: Busulfán ( 4 mg/Kg/día en cuatro dosis diarias x 4 días) + Ciclofosfamida (60 mg/Kg/día en una dosis diaria x dos días).

2. *Leucemia aguda linfoblástica*: Irradiación total corporal fraccionada (165 cGy/12 h., 8 dosis) + Ciclofosfamida (60 mg/Kg/día en una dosis diaria x dos días).

3. *Situaciones especiales (enfermedad avanzada) en leucemias agudas tanto no linfoblásticas como linfoblásticas*: Busulfán (2 mg/Kg/día en cuatro dosis diarias x 4 días) + Irradiación total corporal fraccionada (165 cGy/12 h., ocho dosis) + Ciclofosfamida (25 mg/Kg/día en una dosis diaria x dos días).

4. *Enfermedad de Hodgkin*: B.C.N.U. (300 mg/m<sup>2</sup> x 1 día en una sola dosis) + VP-16 (150 mg/m<sup>2</sup>/12 h x 3 días) + Ciclofosfamida (1.5 g/m<sup>2</sup> x 4 días).

5. *Linfoma*: Irradiación total corporal fraccionada (165 cGy/12h., 8 dosis) + Ciclofosfamida (60 mg/Kg/día en una dosis diaria x dos días).

6. *Mieloma múltiple*: Irradiación total corporal fraccionada (165 cGy/12 h., 8 dosis) + Ciclofosfamida (60 mg/Kg/día en una dosis diaria x dos días).

**f. Medidas preinfusión.**

Previamente a la infusión de la solución que contiene las células germinales hematopoyéticas autólogas se tomaron determinadas medidas encaminadas a evitar posibles efectos secundarios.

Al menos doce horas antes de la infusión se inició hiperhidratación del paciente con suero fisiológico y suero glucosado al 5 % a razón de 3 litros por metro cuadrado de superficie corporal. Se consiguen así diuresis superiores a 100 cc/hora. Se asocia bicarbonato sódico en dosificación suficiente para mantener el pH urinario a niveles de

7. Quince minutos antes de la infusión se administra:

- 50 cc de manitol al 20 %.
- 10 mg de dexclorfeniramina (o antihistamínico similar).
- 250 mg de metil-prednisolona.
- 10 mg de clorpromacina.

En la habitación del paciente se dispone durante la infusión de oxígeno, equipo de aspiración, material de intubación, adrenalina, gluconato cálcico, antihistamínicos, metil-prednisolona, jeringas y agujas, electrocardiógrafo, aspirador y otros materiales para aplicación de medidas de resucitación cardiopulmonar.

**g. Infusión de células progenitoras.**

La descongelación se efectúa en cámara de flujo laminar en condiciones estériles en una habitación contigua a la del paciente. La solución se transfunde a través de vía central sin filtro tan rápidamente como sea posible. Para ello se usan jeringas de 50 cc. o bolsas de infusión. Previamente, durante y después de la infusión se toman las constantes vitales del enfermo de las que se hace un seguimiento estricto durante las

siguientes doce horas. Se aplican las medidas correctoras de las desviaciones hemodinámicas y metabólicas cuando es necesario.

#### h. Evaluación y controles postrasplante.

Hasta que se produce la recuperación hematológica los pacientes permanecen en la Unidad de Trasplante en el interior de sus habitaciones de flujo aéreo con presión positiva. Siguen un estricto protocolo de control aún cuando no exista complicación clínica alguna. Lógicamente situaciones y problemas clínicos determinados exigen actitudes y manejos clínicos específicos. Los controles clínicos sistemáticos fueron los siguientes:

- \* Exploración clínica y valoración del *performance status* diarios.
- \* Peso diario.
- \* Hemograma diario.
- \* Determinación de glucosa, urea, creatinina, sodio y potasio en sangre y orina diaria.
- \* Gasometría venosa diaria.
- \* Determinación de reticulocitos dos veces por semana.
- \* Aspirado de médula ósea semanal para examen citológico y cultivos celulares, haciéndose el primero en el día de la infusión.
- \* Evaluación semanal de otras localizaciones previas de la enfermedad hematológica si las hubo.
- \* Bioquímica renal, hepática, determinación de calcemia y fosforemia, magnese-mia, estudio de coagulación y sedimento urinario tres veces por semana.
- \* Proteinograma y cuantificación de inmunoglobulinas trisemanal.
- \* Determinación de prealbúmina, retinol y transferrina en sangre, trisemanal.
- \* Creatinina en orina semanal.
- \* Cultivos para bacterias y hongos en sangre, orina, heces, exudado faríngeo, cutáneos y cualquier localización con sospecha de infección, dos veces por semana.
- \* Cultivos para *citomegalovirus* en sangre y orina cada cuatro semanas.
- \* Electrocardiograma semanal.
- \* Radiografía de tórax semanal.

### **i. Tratamiento de las complicaciones.**

Determinadas complicaciones previsibles y frecuentes fueron tratadas según un protocolo preestablecido y de manera reglada en todos los pacientes. Cuando fue necesario se hicieron las particularidades de manejo precisas.

#### **1. ANTIBIOTERAPIA EMPIRICA.**

Las infecciones se trataron en función del foco infeccioso, antibiograma y caracteres clínicos, de forma específica. Sin embargo la aparición de fiebre sin focalidad infecciosa fue tratada de manera empírica fundamentalmente por la necesidad de prevenir el shock séptico por bacilos gramnegativos en estos pacientes críticamente inmunodeprimidos.

Se consideró necesario comenzar antibioterapia empírica en ausencia de focalidad infecciosa al registrar dos determinaciones de 37.5° C consecutivas, con un intervalo de 6 horas, o una única determinación de 38° C o superior, siempre que en las horas precedentes no se hubieran administrado hemoderivados o medicación capaz de producir hipertermia.

La antibioterapia empírica administrada fue:

\* Aztreonam: 50 mg/Kg/día cada 6 horas de forma intravenosa.

\* Vancomicina: 20 mg/Kg/día cada 6 horas de forma intravenosa.

Si en 72 horas permanece el paciente febril y sin foco infeccioso se asocia Anfotericina B intravenosa a dosis de 0.25 mg/Kg/día.

#### **2. ANTIPIRETICOS.**

La fiebre se trató cuando estaba acompañada de sintomatología significativa, tal como cefalea, tiritona, taquicardia importante o mal estado general, y cuando subió por encima de los 39° C.

Se usaron preferentemente medidas físicas (toallas humedecidas con suero salino aplicadas sobre tórax, abdomen, frente, miembros). Como fármacos antipiréticos se usaron:

\* Paracetamol: 650 mg oral en cada dosis. Para pacientes entre 6 y 12 años, 325 mg por dosis.

\* Dipirona magnésica: 2000 mg oral o intravenoso en cada dosis. Entre 6 y 12 años, 1000 mg.

### 3. ANALGESIA.

Varias circunstancias clínicas del paciente trasplantado cursan con dolor. Su tratamiento es importante, tanto desde el punto de vista de la evolución clínica como desde el punto de vista psicológico.

Siempre que fue posible se trató primariamente la causa del dolor. Cuando fue necesario se trató el dolor de forma específica.

El dolor leve o moderado fue tratado con los siguientes fármacos anlgésicos:

\* Paracetamol: 650 mg. oral en cada dosis. Entre 6 y 12 años, 325 mg.

\* Dextropropoxifeno: 150 mg. oral en cada dosis. Entre 6 y 12 años, 65 mg.

\* Dipirona magnésica: 2000 mg. oral o intravenoso en cada dosis. Entre 6 y 12 años, 1000 mg.

El dolor intenso se trató con morfina de forma oral, 13 mg. por dosis, o intravenosa, 10 mg. por dosis. Entre 6 y 12 años se usaron dosis reducidas a la mitad.

#### **j. Seguimiento del paciente autotrasplantado.**

Tras ser dados de alta de la Unidad de Trasplante los pacientes son seguidos en su evolución en la *consulta post-trasplante*. Los cuidados del catéter venoso central, su retirada cuando fue oportuna y la transfusión de plaquetas mientras fue necesaria, se realizaron en el *Hospital de Día*.

Los pacientes fueron vistos en la consulta semanalmente durante el primer mes, quincenalmente durante los dos meses siguientes, mensualmente durante el primer medio año postrasplante y cada tres meses durante dos años. Posteriormente se hacen revisiones semestrales. Además, son vistos en consulta siempre que procesos intercurrentes lo hacen necesario.

La evaluación postrasplante incluye las siguientes exploraciones:

\* Durante los seis primeros meses:

- Exploración física y valoración del *performance status* cada vez que el enfermo se ve en la consulta.
- Hemograma y reticulocitos semanales.
- Aspirado de médula ósea mensual incluyendo estudio citológico, cultivos celulares y citogenética si existían alteraciones cariotípicas al diagnóstico.
- Bioquímica hepática, renal y perfil lipídico mensual.
- Cuantificación de inmunoglobulinas mensual.
- Estudio de subpoblaciones linfocitarias en sangre periférica quincenal.
- Cultivos para *citomegalovirus* en orina mensual.
- Títulos de Anticuerpos anti *citomegalovirus*, *virus herpes simple*, *virus varicela zóster*, *virus de Ebstein-Barr* y *Aspergillus* mensual.
- Electrocardiograma cada dos meses.
- Radiografía de tórax cada tres meses.

\* Durante el año siguiente los estudios anteriores se repiten cada tres meses.

\* Durante los dos años siguientes se repiten cada seis meses.

\* Posteriormente las revisiones se realizan una vez al año.

## **E. FORMULARIOS.**

### **1. HOJAS DE RECOGIDA DE DATOS.**

Para la recogida de datos del estudio se confeccionaron dos fichas que fueron cumplimentadas a medida que se obtenían los datos. Los resultados obtenidos se transcribieron a una base de datos, usando el programa informático dBASE IV (by Microsoft press, Ashton-Tate Corporation, Washington 1988).

La primera ficha recoge todos los datos referentes a la filiación del paciente y a las características y evolución de su enfermedad hematológica previamente al trasplante, los datos referentes a la infusión, a la recuperación hematológica y la evolución postrasplante del enfermo. La segunda ficha de recogida de datos está exclusivamente dedicada a infecciones. A continuación se detallan ambas.

---

**HOJA DE RECOGIDA DE DATOS DE LOS PACIENTES SOMETIDOS A TRASPLANTE DE CELULAS HEMATOPOYETICAS**

**DATOS REFERENTES A LA FILIACION DEL PACIENTE Y CARACTERISTICAS DE SU ENFERMEDAD:**

TRASPLANTE N°:

N° DE HISTORIA DE HOSPITAL GENERAL:

CENTRO DE DIAGNOSTICO:

HOSPITAL MATERNAL:

HOSPITAL DE TRAUMATOLOGIA:

APELLIDOS:

NOMBRE:

EDAD:

VARON/MUJER:

DOMICILIO:

TELEFONO:

PROVINCIA DE PROCEDENCIA:

PROCEDE DE NUESTRO SERVICIO ? S/N

ANTECEDENTES PERSONALES:

DIAGNOSTICO:

FECHA DE DIAGNOSTICO:

TRATAMIENTO DE INDUCCION INICIAL:

SE CONSIGUIO REMISION COMPLETA ? S/N

FECHA DE LA REMISION COMPLETA:

OTRO TRATAMIENTO INICIAL APLICADO:



LOCALIZACION DE 1ª RECIDIVA:

FECHA DE 1ª RECIDIVA:

TRATAMIENTO APLICADO EN LA 1ª RECIDIVA:

SE CONSIGUIO REMISION COMPLETA ? S/N

FECHA DE LA REMISION COMPLETA:

OTRO TRATAMIENTO APLICADO EN LA 1ª RECIDIVA:

LOCALIZACION DE 2ª RECIDIVA:

FECHA DE 2ª RECIDIVA:

TRATAMIENTO APLICADO EN LA 2ª RECIDIVA:

SE CONSIGUIO REMISION COMPLETA ? S/N

FECHA DE LA REMISION COMPLETA:

OTRO TRATAMIENTO APLICADO EN LA 2ª RECIDIVA:

SE EXTRAJERON CELULAS HEMATOPOYETICAS PRECURSORAS PERIFERICAS ?  
S/N

TRATTO PREVIO A LA OBTENCION DE CELULAS HEMATOPOYETICAS PRECUR-  
SORAS PERIFERICAS:

FECHA DE TRATTO PREVIO A LA OBTENCION DE CELULAS HEMATOPOYETICAS  
PRECURSORAS PERIFERICAS:

FECHA DE EXTRACCION DE MEDULA OSEA:

SITUACION HEMATOLOGICA A LA EXTRACCION DE MEDULA OSEA:

TRATAMIENTO IN VITRO:

DATOS REFERENTES A LA INFUSION:

FECHA DE INGRESO EN LA UNIDAD TMO:

FECHA COLOCACION CATETER HICKMAN:

TIPO DE TRASPLANTE: MEDULA/SANGRE PERIFERICA

TRATAMIENTO DE ACONDICIONAMIENTO:

TOXICIDAD DEL TTO DE ACONDICIONAMIENTO:

FECHA DE INFUSION:

SITUACION HEMATOLOGICA A LA INFUSION:

PESO A LA INFUSION:

CFU-GM INFUNDIDAS (x E4/Kg):

CMN INFUNDIDAS (x E8/Kg):

SE INFUNDIERON CELULAS HEMATOPOYETICAS PRECURSORAS PERIFERICAS:

S/N

CFU-GM INFUNDIDAS DE CELULAS HEMATOPOYETICAS PRECURSORAS PERIFERICAS (x E4/Kg):

CMN INFUNDIDAS DE CELULAS HEMATOPOYETICAS PRECURSORAS PERIFERICAS (x E8/Kg):

TOXICIDAD POSTINFUSION:

DATOS REFERENTES A LA RECUPERACION HEMATOLOGICA:

CIFRA NADIR DE LEUCOCITOS:

FECHA DEL NADIR DE LEUCOCITOS (PRIMER DIA):

CIFRA DEL NADIR DE GRANULOCITOS:

FECHA DEL NADIR DE GRANULOCITOS (PRIMER DIA):

FECHA EN QUE ALCANZA 1000 LEUCOCITOS:

FECHA EN QUE ALCANZA 100 GRANULOCITOS:

FECHA EN QUE ALCANZA 500 GRANULOCITOS:

FECHA EN QUE SE SUSPENDE LA TRANSFUSION DE PLAQUETAS:

FECHA EN QUE ALCANZA 50000 PLAQUETAS:

FECHA EN QUE ALCANZA 1 % DE RETICULOCITOS:

HUBO CURVA BIMODAL ? S/N (descenso en 20 % o más del número de leucocitos y/o granulocitos mantenido más de 48 h)

Nº DE CONCENTRADOS DE GLOBULOS ROJOS TRANSFUNDIDOS:

Nº DE UNIDADES DE PLAQUETAS TRANSFUNDIDAS:

Nº DE DIAS DE ADMINISTRACION DE NUTRICION PARENTERAL:

SE PRODUJO DETENCION DEL IMPLANTE ? S/N

CAUSA DE DETENCION DEL IMPLANTE:

TRATAMIENTO PARA DETENCIÓN DEL IMPLANTE:

RECUPERO TRAS LA DETENCIÓN ? : S/N

DATOS REFERENTES A LA EVOLUCIÓN DEL ENFERMO:

EN LA UNIDAD TMO

Nº DE DÍAS DE HIPERTERMIA:

SE AISLO GERMEN INFECTANTE ? : S/N

HUBO SANGRADO MENOR?: S/N

HUBO SANGRADO MAYOR?: S/N

OTRAS COMPLICACIONES:

TOLERANCIA PSÍQUICA A LA UNIDAD TMO: BUENA/REGULAR/MALA

FECHA DE ALTA DE LA UNIDAD TMO:

FUERA DE LA UNIDAD TMO

FECHA DE RETIRADA DE CATETER DE HICKMAN:

LOCALIZACIÓN DE RECAÍDA POST-TMO:

FECHA DE RECAÍDA:

EXITUS EN LA UNIDAD TMO ? : S/N

FECHA DE EXITUS:

CAUSA EXITUS:

NECROPSIA ? : S/N

OBSERVACIONES:

**FICHA DE RECOGIDA DE DATOS DE PROCESOS INFECCIOSOS EN PACIENTES  
SOMETIDOS A TRASPLANTE DE CELULAS HEMATOPOYETICAS**

TRANSPLANTE N°:

APELLIDOS:

NOMBRE:

FECHA DE INICIO DEL EPISODIO:

FECHA DE RESOLUCION DEL EPISODIO:

ANTIMICROBIANOS PREVIOS AL EPISODIO ? S/N

INMUNOGLUBULINA I.V. PREVIA ? S/N

INMUNOGLOBULINA ORAL PREVIA ? S/N

INMUNOGLOBULINA ANTI-CMV PREVIA ? S/N

RELACIONAR TODOS LOS ANTIMICROBIANOS QUE SE ESTABAN ADMINIS-  
TRANDO AL PACIENTE PREVIAMENTE AL EPISODIO INFECCIOSO:

1----- 4----- 7----- 10-----

2----- 5----- 8----- 11-----

3----- 6----- 9----- 12-----

DATOS DEL ULTIMO CONTROL PREVIO AL EPISODIO INFECCIOSO: (si fueron determinados en las 72 h. previas al inicio del episodio infecc.; en caso contrario no especificar estos datos).

NUMERO DE LEUCOCITOS: /mm

NUMERO DE GRANULOCITOS: /mm

NUMERO DE LINFOCITOS: /mm

VALORES DE INMUNOGLOBULINA G: mg/dl

VALORES DE INMUNOGLOBULINA A: mg/dl

VALORES DE INMUNOGLOBULINA M: mg/dl

HUBO FOCO INFECCIOSO CLINICO PREVIO ? S/N  
ESPECIFICAR FOCO INFECCIOSO CLINICO PREVIO:

GERMENES CON SIGNIFICADO EN EL EPISODIO INFECCIOSO:

<u>GERMEN IDENTIFICADO</u>	<u>MUESTRA/S</u>	<u>METODO DE IDENTIFICACION</u>
	(sangre, LCR...)	(cultivo, serología, visualización, biopsia)

AISLADOS ANTES DEL EPISODIO INFECCIOSO:

1°	-----	-----	-----
2°	-----	-----	-----
3°	-----	-----	-----
4°	-----	-----	-----

AISLADOS DURANTE EL EPISODIO INFECCIOSO:

1°	-----	-----	-----
2°	-----	-----	-----
3°	-----	-----	-----
4°	-----	-----	-----

GERMENES SIN SIGNIFICADO EN EL EPISODIO INFECCIOSO:

AISLADOS ANTES DEL EPISODIO INFECCIOSO:

1°	-----	-----	-----
2°	-----	-----	-----
3°	-----	-----	-----
4°	-----	-----	-----

AISLADOS DURANTE EL EPISODIO INFECCIOSO:

1°	-----	-----	-----
2°	-----	-----	-----
3°	-----	-----	-----
4°	-----	-----	-----

LOCALIZACION DE FOCO/S INFECCIOSOS:

DIAGNOSTICO/S:

FIEBRE?: S/N

DIAS DE DURACION DE LA FIEBRE:

TECNICA COMPLEMENTARIA DIAGNOSTICA USADA:

FECHA DE REALIZACION DE LA TECNICA COMPLEMENTARIA:

FUE UTIL LA TEC. COMPL. PARA EL DIAGNOSTICO ? S/N

SE CAMBIO EL TRATAMIENTO EN BASE A LOS RESULTADOS DE LA TEC.  
COMPLEMENTARIA ? S/N

ANTIMICROBIANOS AÑADIDOS

NUMERO DE DIAS USADOS

1°-----	-----
2°-----	-----
3°-----	-----
4°-----	-----
5°-----	-----
6°-----	-----
7°-----	-----
8°-----	-----
9°-----	-----

REMITIO LA INFECCION ?: S/N

HUBO EXITUS CAUSADO POR LA INFECCION ?: S/N

DATOS DEL MOMENTO DE LA REMISION DE LA INFECCION O EXITUS: (si fueron determinados en las 72 h. previas al inicio del episodio infeccioso; en caso contrario no especificar estos datos).

Nº DE LEUCOCITOS: /mm

Nº DE GRANULOCITOS: /mm

Nº DE LINFOCITOS: /mm

VALORES DE INMUNOGLOBULINA G:       mg/dl  
VALORES DE INMUNOGLUBULINA A:       mg/dl  
VALORES DE INMUNOGLOBULINA M:       mg/dl

TOXICIDAD POR ANTIMICROBIANOS:

OBSERVACIONES:



## 2. AUTORIZACION.

Todos los pacientes, o sus representantes legales, dieron su consentimiento por escrito antes de ser incluidos en el protocolo de transplante. Para ello fueron debidamente informados de las características de su enfermedad y de los riesgos y potenciales beneficios del autotrasplante. Se les explicó las características generales del procedimiento, sus beneficios y desventajas respecto a otras alternativas terapéuticas, las características de la hospitalización (colocación de catéter, radioterapia en su caso, traslados, aislamientos, alimentos, aseo y monitorización de constantes). Se detallaron sus complicaciones potenciales, tanto precoces (náuseas, vómitos, mucositis, anorexia, alopecia, infecciones, hepatopatías, diarrea y hemorragias) como tardías (esterilidad, hepatitis crónica, deficiente desarrollo estatural en niños y recaída de la enfermedad de base).

Los modelos de estas autorizaciones se exponen a continuación.

**AUTORIZACION DE TRASPLANTE DE CELULAS PRECURSORAS HEMATOPOYE-  
TICAS**

El que suscribe, D.....  
de..... años de edad, estado civil..... con Documento Nacional de Identidad  
Nº..... y actualmente asistido en el Servicio de Hematología del Hospital  
Universitario Virgen del Rocío de Sevilla, o en caso de minoría, de edad su padre, madre  
o tutor D..... con Documento Nacional de Identidad Nº.....-  
.....

**MANIFIESTA**

1. Que ha sido informado con detalle de las características de la enfermedad que padece,  
de las posibles modalidades de tratamiento de la misma y de las ventajas e inconvenien-  
tes de cada una de ellas.

2. Que con plena libertad se DECIDE por el procedimiento terapéutico consistente en .-  
.....

y por ello auotriza al Dr. Juan Manuel Rodríguez Fernández, Jefe del Servicio de  
Hematología del Hospital Universitario Virgen del Rocío de Sevilla, y a su equipo, para  
que lleven a cabo en la persona dEl suscrito el tratamiento mencionado, previa  
preparación mediante la tecnología adecuada.

3. Que le consta al suscrito que se han realizado las pruebas necesarias, previas al  
procedimiento, para que éste se lleve a cabo con las máximas garantías posibles.

4. Que tiene conocimineto del carácter optativo de dicha medida terapéutica, si bien le  
consta que la realización con éxito de la misma supondría una notable mejoría en el  
proceso patológico del suscrito.

5. Que asimismo ha sido advertido de las complicaciones del procedimiento terapéutico  
mencionado, entre las cuales destacan por su frecuencia las infecciones bacterianas y  
fúngicas, la neumonía intersticial y las hepatopatías. Asimismo el suscrito asume el  
elevado riesgo que para su vida comporta la práctica de la terapéutica descrita en la  
manifestación segunda.

6. Que reconoce que en el Hospital Universitario Virgen del Rocío de Sevilla existen los  
medios técnicos y científicos necesarios para la realización en óptimas condiciones del  
proceso terapéutico indicado, así como para prestar toda la atención médica precisa  
destinada a subsanar, dentro de las posibilidades médicas actualmente conocidas,  
cualquier complicación que de dicho proceso pudiera derivarse.



Y con pleno conocimiento de las manifestaciones anteriores, encontrándose en la plenitud de sus facultades mentales y volitivas, en este acto AUTORIZA al Dr. Juan Manuel Rodríguez Fernández y a su equipo para que realicen en la persona del suscrito el proceso terapéutico que se describe en la manifestación segunda, haciendo expresa aceptación del riesgo que para su vida comporta, y asumiendo plenamente el resultado de la medida que autoriza, tanto respecto al propio proceso terapéutico como en relación con las consecuencias del mismo.

Asimismo, autoriza le sean practicadas todas las exploraciones complementarias que el equipo médico considere necesarias para el mejor conocimiento, diagnóstico y tratamiento de las complicaciones que pueden presentarse en relación con dicha maniobra terapéutica.

Y para que conste firma el presente en Sevilla en presencia de los señores D-.....con Documento Nacional de Identidad N°..... y Don ..... con Documento Nacional de Identidad N°....., quienes actúan en calidad de testigos, el día.....del mes.....de 199 .

Fdo: El interesado D.

Testigo D.....DNI.....

Testigo D.....DNI.....

## **F. DESCRIPCION DE LOS METODOS ESTADISTICOS.**

Las comparaciones de medias se realizaron mediante la prueba de student, asumiendo que las varianzas eran iguales o desiguales según el resultado de la prueba de Fisher; se presentan con el valor del estadígrafo y el grado de significación estadística. Para las comparaciones de proporciones se utilizó el test de la chi-cuadrado.

Para verificar la relación entre una variable categórica y una variable cuantitativa que siguieron una distribución no normal se usó el test de Kruskal-Wallis<sup>218</sup>. En las variables que seguían una distribución normal se usó el análisis de varianzas (más de dos muestras) y el test de student (dos muestras).

El análisis de la supervivencia se efectuó según el método de Kaplan-Meier. Para la comparación de supervivencia de grupos se utilizó el test de log-rank de Mantel-Haenzel<sup>6</sup>.

Para investigar la relación entre variables cuantitativas se usó el coeficiente de correlación de Pearson<sup>219,220</sup>.

---

<sup>6</sup> Los enfermos que se trasplantaron dos veces fueron censurados el día de infusión del segundo trasplante.

**VI. RESULTADOS.**  
**(a. Descripción)**

## A. PACIENTES.

### 1. DIAGNOSTICOS.

Se han efectuado 50 trasplantes consecutivos en un colectivo de cuarenta y siete pacientes. Tres enfermos se trasplantaron en dos ocasiones. Un grupo de 42 pacientes, el más numeroso, padecía *leucemia aguda*. De ellos, 20 estaban afectados de leucemia aguda no linfoblástica (a este subgrupo pertenecen dos enfermos que recibieron dos trasplantes sucesivos) y otros 22 sufrían leucemia aguda linfoblástica (a este subgrupo pertenece otro enfermo que recibió dos trasplantes). Por subgrupos del FAB (*Grupo Cooperativo Franco-Americano-Británico*) se agrupan así: entre las leucemias agudas no linfoblásticas, 2 eran  $M_1$ , 5 eran  $M_2$ , 4 eran  $M_3$ , 1 era  $M_4$  y 8 eran  $M_5$ . Entre las leucemias agudas linfoblásticas, 6 eran  $L_1$  y 16 eran  $L_2$ . Los restantes pacientes tenían las siguientes enfermedades hematológicas: cuatro sufrían *enfermedad de Hodgkin* (2 con histología de esclerosis nodular y otros 2 de celularidad mixta), tres padecían *linfomas* (dos de bajo grado de malignidad y uno de alto grado de malignidad) y uno un *mieloma múltiple* (figura 5).

### 2. EDAD.

La edad *media* en el momento del trasplante fue de  $21.5 \pm 12.6$  años, con un rango entre 3 y 48. La *mediana* de la distribución fue de 19 años (figura 6).

### 3. SEXO.

Veintisiete trasplantes se efectuaron en varones y veintitrés en mujeres (figura 7). La distribución del sexo según los diagnósticos es la siguiente: de los afectados de *leucemia aguda no linfoblástica* 12 eran varones y 8 mujeres; entre los afectados de *leucemia aguda linfoblástica*, 9 eran varones y 13 mujeres; de los que sufrían una *enfermedad de Hodgkin* 3 eran varones y 1 mujer. Dos pacientes afectados de *linfoma* eran varones y uno mujer. El paciente con el *mieloma múltiple* era varón (figura 8).

#### 4. PROCEDENCIA.

La mayor parte de los enfermos, 32, habían sido diagnosticados y tratados en fases previas de su enfermedad en nuestro Centro. Los 18 restantes procedían de distintos Hospitales andaluces, a saber, 2 de Cádiz, 4 de Huelva, 1 de Jaén, 2 de Málaga y 9 de otros hospitales de Sevilla (figuras 9 y 10).

#### 5. ANTECEDENTES PERSONALES.

La mayor parte de los pacientes tenía una historia médica previa carente de acontecimientos de interés. Sin embargo, determinados pacientes habían presentado con anterioridad al momento del trasplante *antecedentes médicos importantes*.

Tres enfermos han sido trasplantados en dos ocasiones sucesivas. Cada uno de estos autrasplantes se considera en este estudio de forma independiente. Dos pacientes habían sido diagnosticados y tratados de enfermedades neoplásicas previas (carcinoma ovárico y liposarcoma mixoide). Cuatro enfermos habían tenido procesos infecciosos de entidad (tuberculosis pulmonar (2), endocarditis candidiásica y hepatitis C). Un enfermo había sido esplenectomizado y otro sufría un síndrome depresivo previo al diagnóstico de su enfermedad hematológica (tabla 1).

Otros *antecedentes médicos menores* fueron parálisis del nervio facial, cialgia bilateral, hernia inguinoescrotal, bartolinitis de repetición, dermatitis atópica, flebitis subclavia secundaria a catéter y síndrome hemofagocítico (tabla 1).

## **B. RESULTADOS GLOBALES AGRUPADOS POR DIAGNOSTICOS Y ESTADIOS.**

### **1. LEUCEMIAS AGUDAS NO LINFOBLASTICAS.**

Se realizaron 20 trasplantes en pacientes afectos de leucemia aguda no linfoblástica. Catorce en primera remisión completa y seis en situaciones más avanzadas. Ocho eran mujeres y doce varones (tabla 2).

La edad media fue  $20.1 \pm 13.7$  con mínimo de 3 años y máximo de 46. Catorce pacientes fueron trasplantados en *primera remisión completa*, teniendo este grupo un seguimiento medio de  $379.3 \pm 351.2$  días con rango entre 9 y 1111. De ellos, uno murió en el día +20 postrasplante, en el curso de una sepsis (*trasplante número 9*), otro (*trasplante número 41*) falleció en el día +73 con una aspergilosis pulmonar invasiva comprobada por necropsia tras fallo de implante medular resistente a tratamiento, y un tercero falleció a consecuencia de enfermedad venooclusiva hepática en el día +31 (*trasplante número 49*). De los 11 pacientes restantes, uno (*trasplante número 11*) falleció en el día +1111 sin evidencia de recidiva leucémica a causa de una obstrucción intestinal, 5 viven en remisión completa en el día +619 de media, con rango entre +272 y +1064, y 5 recidivaron (figura 11). Los pacientes que recidivaron lo hicieron en el día +152.0 como valor medio, oscilando la recaída entre los días +55 y +335.

Otros seis trasplantes se efectuaron en *situaciones más avanzadas* que la primera remisión completa (3 en segunda remisión completa, 1 en tercera remisión completa, 1 en primera recidiva y 1 en segunda remisión parcial) En este subgrupo de enfermedad avanzada se produjeron dos muertes peritrasplante: un varón de 33 años trasplantado en segunda remisión completa (*trasplante número 1*) murió en el día +9 postrasplante en el curso de una sepsis y una mujer de 46 años (*trasplante número 44*) trasplantada en segunda remisión completa, falleció en el día +36 en el curso de una insuficiencia respiratoria y fallo multiorgánico con evidencia de inicio de prendimiento del trasplante. Los cuatro trasplante restantes recidivaron. Una mujer de 21 años fue trasplantada en primera recidiva usando células madres de sangre periférica y posteriormente se volvió a trasplantar en segunda remisión completa usando médula ósea (*trasplantes número 6 y 8*); la paciente volvió a recidivar en el día +78 del segundo trasplante falleciendo en



el día +179. Un niño de nueve años (*trasplante número 22*) se trasplantó en tercera remisión completa, recidivó en el día +98 y falleció en el +157. Un niño de 8 años (*trasplante número 14 y 30*) recibió un segundo trasplante en segunda remisión parcial; recidivó en el día +256 tras éste.

## 2. LEUCEMIAS AGUDAS LINFOBLASTICAS.

Se realizaron 22 trasplantes en pacientes con leucemia aguda linfoblástica (tabla 3 y figura 12). Trece eran mujeres y nueve, varones. La edad media fue  $20.0 \pm 10.7$  con oscilación entre 6 y 46 años.

Siete pacientes se sometieron a trasplante en primera remisión completa, nueve en segunda remisión completa, dos en tercera remisión completa y cuatro en recidiva, tres en segunda y uno en tercera, respectivamente.

El seguimiento global medio es de  $423.1 \pm 423.5$  días, con rango entre 37 y 1427 días.

De los 7 pacientes trasplantados en *primera remisión completa* cuatro viven en remisión continuada en el día medio postrasplante +603, con rango entre 210 y 1105 días.

De los otros tres enfermos, una chica de 16 años (*trasplante número 28*) recayó en el día +99, un varón de 19 años (*trasplante número 40*) recayó en el día +86 y una mujer de 38 años (*trasplante número 18*) falleció en el día +91 postinfusión por fallo de prendimiento.

De los 9 pacientes trasplantados en *segunda remisión completa*, cuatro permanecen en remisión completa continuada en el día +508 de *media* con oscilación entre +199 y +1728 días. Otros cuatro recidivaron: una mujer de 46 años (*trasplante número 12*) en el día +233, una niña de 9 años (*trasplante número 16*) en el día +77, una chica de 18 años (*trasplante número 29*) en el día +50 y un varón de 28 años (*trasplante número 47*) en el día +144. Los cuatro fallecieron. Un quinto paciente que recidivó ha recibido un segundo trasplante en tercera remisión completa como a continuación se explica.

Dos pacientes se trasplantaron en *tercera remisión completa*. Uno vive en remisión 1242 días después del trasplante (*trasplante número 2*). El otro paciente trasplantado en *tercera remisión completa* (*trasplante número 46*) recibió un primer autotrasplante (*trasplante número 3*) en *segunda remisión completa*, del que recidivó en el día +1027. Tras conseguir nueva remisión ha vuelto a ser trasplantado, encontrándose en remisión completa 172 días después del segundo autotrasplante.

Tres pacientes se trasplantaron en *segunda recidiva*. Una mujer de 18 años (*trasplante número 10*) recayó en el día +289. Otra mujer de 19 años (*paciente número 17*) no consiguió remisión completa tras el trasplante falleciendo en el día +166. Un niño de 8 años (*trasplante número 50*) vive en remisión completa en el día +42.

Un varón de 18 años (*trasplante número 7*) que se trasplantó en *tercera recidiva* murió en el día +37 a causa de una hemorragia cerebral encontrándose en remisión completa.

### 3. LINFOMAS Y MIELOMA.

Se trasplantaron cuatro pacientes afectados de **enfermedad de Hodgkin**. Tres varones y una mujer. La edad media fue  $24.0 \pm 10.6$  años. Con mínimo de 12 y máximo de 36 años.

Un varón de 12 años se trasplantó en *primera recidiva* (*trasplante número 5*). En la actualidad se encuentra en remisión completa en el día +1323. Una mujer de 19 años (*trasplante número 4*) se trasplantó en *segunda recidiva*. Recidivó en el día +1014 postrasplante, consiguiendo una ulterior remisión completa en la que se encuentra actualmente, 1351 días postrasplante. Un varón de 36 años se trasplantó en *segunda recidiva* (*trasplante número 25*). Recayó en el día +691. Vive en remisión parcial en el día +767.

El varón de 29 años (*trasplante número 19*) que fue trasplantado en remisión parcial por no conseguirse remisión tras quimioterapia convencional, tampoco consiguió remisión de su enfermedad tras el trasplante, falleciendo en el día +227 postrasplante.

Se trasplantaron 3 pacientes afectados de **linfoma no Hodgkin**. Un varón de 48 años (*trasplante número 20*) en primera remisión completa (bajo grado de malignidad), un niño de 14 años (*trasplante número 41*) en primera remisión completa (alto grado de malignidad) y una mujer de 35 años (*trasplante número 35*) en segunda recidiva (bajo grado de malignidad). Los dos últimos están en remisión completa en el día postrasplante +370 y +538, respectivamente. El primero recayó en el día +214 y falleció en el +904. Se trasplantó un paciente varón de 41 años con un **mieloma múltiple** al ser diagnosticado. El trasplante consiguió remisión parcial. Con posterior quimioterapia convencional se consiguió remisión completa en la que se encuentra al día +504 (tabla 4 y figura 13).

## **C. MODALIDAD DE TRASPLANTE, TRATAMIENTO DE ACONDICIONAMIENTO E INFUSION.**

### **1. MODALIDAD DE TRASPLANTE.**

Las células germinales procedieron de sangre periférica en nueve trasplantes. En los cuarenta y uno restantes su origen fue la médula ósea. Ninguno de los 16 pacientes procedentes de Centros Hospitalarios distintos del nuestro pudo entrar en protocolo de recogida de células madres de sangre periférica por razones logísticas. Entre los 32 pacientes procedentes de nuestra propia área de hospitalización clínica, sólo en nueve se reunían criterios (explicitados en **PACIENTES Y METODOS**) y fue técnicamente posible recoger sangre periférica como fuente de progenitores. En el resto de enfermos se usó la médula ósea a tal fin.

### **2. TRATAMIENTO DE ACONDICIONAMIENTO.**

En los pacientes incluidos en el estudio los regímenes de acondicionamiento esenciales fueron tres. De un lado, *Busulfán asociado con Ciclofosfamida* para acondicio-

namiento de las leucemias agudas no linfoblásticas (n=18)<sup>7</sup>. De otro, *Irradiación Total Corporal asociada con Ciclofosfamida* para acondicionar las leucemias agudas linfoblásticas, linfomas, y mieloma (n=21). La totalidad de las ocasiones la Irradiación se administró en dosis fraccionadas con excepción de los dos primeros casos de leucemia aguda linfoblástica, por motivos logísticos. El tercer régimen de acondicionamiento esencial lo constituyó la asociación de *BCNU, VP-16 y Ciclofosfamida* que fue usado para tratar los enfermos afectos de enfermedad de Hodgkin (n=4).

La asociación de *M-AMSA con Citarabina a altas dosis* se usó en tres situaciones especiales: en una leucemia aguda no linfoblástica que fue trasplantada en situación de primera recidiva (*paciente número 6*) y en dos leucemias agudas linfoblásticas trasplantadas respectivamente en segunda recidiva (*paciente número 10*) y tercera recidiva (*paciente número 7*).

Una leucemia aguda linfoblástica trasplantada en segunda remisión completa fue acondicionada con *Citarabina a altas dosis y Ciclofosfamida (trasplante número 12)*<sup>8</sup> (tabla 5).

### 3. CELULAS NUCLEADAS Y UNIDADES FORMADORAS DE COLONIAS INFUNDIDAS.

En base al origen de las células progenitoras infundidas hay dos grupos de pacientes. Los que recibieron células germinales procedentes de la médula ósea (n=41) y los que recibieron células germinales procedentes de la sangre periférica (n=9). Como parámetros de valoración indirecta de la capacidad de prendimiento del trasplante usamos, de un lado, el número de células nucleadas (CN) infundidas, expresadas en unidades  $\times 10^8$ /Kg de peso del paciente; de otro, el número de Unidades Formadoras de Colonias granulomonocíticas (CFU-GM) infundidas, expresadas en unidades  $\times 10^4$ /Kg de peso del paciente.

---

<sup>7</sup> Este acondicionamiento también fue usado en una LLA que fue trasplantada en segunda recidiva y que había recibido irradiación corporal en fases previas del tratamiento de su enfermedad (*trasplante número 17*).

<sup>8</sup> También se usó este acondicionamiento para una LLA que recibió un segundo Trasplante Autólogo y que en el primero había sido acondicionado con irradiación total corporal y ciclofosfamida.

La cantidad *media* de CN infundidas fue de  $1.18 \pm 0.82$  en el caso de la médula ósea, con *mínimo* de 0.30 y *máximo* de 5.00 y de  $4.20 \pm 3.95$  en el caso de la sangre periférica, con *mínimo* de 1.24 y *máximo* de 14.07 (tabla 6 y figura 14).

La cantidad *media* de CFU-GM infundidas fue de  $5.96 \pm 4.84$  en el caso de la médula ósea, con *mínimo* de 0.17 y *máximo* de 19.00 y de  $10.70 \pm 13.16$  en el caso de la sangre periférica con *mínimo* de 1.10 y *máximo* de 40.00 (tabla 7 y figura 15).

Considerando el total de enfermos, el valor medio de las CN infundidas fue de  $1.80 \pm 2.22$  con *mínimo* de 0.30 y *máximo* de 14.07. Por su parte el valor medio de las CFU-GM infundidas cuando se consideran todos los enfermos fue de  $6.82 \pm 7.13$  con *mínimo* de 0.17 y *máximo* de 40.0.

## **D. APLASIA, RECUPERACION HEMATOLOGICA Y SOPORTE.**

### **1. INICIO DE LA APLASIA.**

La aparición de la aplasia, medida como el día en que se alcanzan las cifras *nadir* de leucocitos y granulocitos se sitúa en torno al día +4.

El nadir de leucocitos tuvo una media de aparición en el día  $+4.0 \pm 2.89$ , con una mediana de +4.0. Sus valores extremos oscilaron entre los días -4 y +11. El nadir de granulocitos se situó como valor medio en el día  $+4.2 \pm 3.08$ . El valor mediano fue +4 y los extremos -4 y +11.

### **2. RECUPERACION HEMATOLOGICA.**

La valoración global de la recuperación hematológica se ha basado en el análisis de los siguientes parámetros: día postrasplante en que se alcanzan  $0.1$  y  $0.5 \times 10^9/L$  neutrófilos, y  $1.0 \times 10^9/L$  leucocitos, el día postrasplante en que se suspenden las

transfusiones de plaquetas, el día en que se alcanza  $0.05 \times 10^{12}/L$  plaquetas, y el día postrasplante en que se alcanza 1 % de reticulocitos.

Los neutrófilos alcanzaron  $0.1 \times 10^9/L$  en el día  $+13.3 \pm 5.4$  de valor medio, con mediana de +12.0 y rango entre +4 y +36. Y alcanzaron  $0.5 \times 10^9/L$  el día  $+23.9 \pm 12.3$  con mediana de +21.0 y rangos entre +5 y +58.

Los  $1.0 \times 10^9/L$  leucocitos fueron alcanzados como valor medio el  $+21.4 \pm 12.1$ , con mediana de +18.0 y rangos de +5 a +55.

La suspensión de la administración de plaquetas se efectuó el día  $+58.7 \pm 61.1$  siendo el +12 el día más precoz, y el +324 el más tardío. Se alcanzaron las  $0.05 \times 10^{12}/L$  plaquetas el día  $+59.6 \pm 73.4$  con valor mediano en +37.0 y rangos de +10 y +391.

El 1 % de reticulocitos se alcanzó el  $+36.6 \pm 19.3$  con mediana de +35.0 y rango de +9 a +91.

Estos valores quedan expresados en la tabla 8. Se especifican el número de casos analizados, y para cada variable, el valor medio, mediano, mínimo, máximo y la desviación estándar. No se valoran los 5 pacientes que fallecieron sin alcanzar la recuperación hematológica.

Determinados pacientes tuvieron incidencias reseñables en su recuperación hematológica y requieren por tanto un comentario especial.

#### **Paciente número 1.**

Varón de 33 años afecto de *leucemia aguda no linfoblástica (LANL-M<sub>2</sub>)* que fue trasplantado en segunda remisión completa. Los progenitores procedían de médula ósea. Fue acondicionado con Busulfán y Ciclofosfamida. En el día +9 postrasplante falleció en el curso de una sepsis. No había iniciado la recuperación hematológica.

**Paciente número 4.**

Mujer de 19 años afecta de *Enfermedad de Hodgkin (tipo esclerosis nodular)*. Fue trasplantada en segunda recidiva. Los progenitores hematopoyéticos procedían de médula ósea. El régimen de acondicionamiento empleado fue BCNU, VP-16 y Ciclofosfamida. En la segunda semana postrasplante se documentó una infección pulmonar por *pneumocistis carinii*. Fue tratada con cotrimoxazol. La infección remitió. Los parámetros de recuperación hematológica quedaron dentro de límites normales ( $0.1 \times 10^9$ /l neutrófilos: día +13,  $0.5 \times 10^9$ /l neutrófilos: día +21,  $1.0 \times 10^9$ /l leucocitos: día +21, suspensión de plaquetas: día +49,  $0.05 \times 10^{12}$ /l plaquetas: día +43, reticulocitos de 1%: día +20). La paciente vive en remisión completa con un seguimiento de 1166 días.

**Paciente número 9.**

Varón de 13 años con *Leucemia aguda no linfoblástica (LANL-M<sub>1</sub>)* que fue trasplantado en primera remisión completa. Los progenitores procedían de médula ósea. El tratamiento de acondicionamiento fue Busulfán y Ciclofosfamida. Muere en el día +20 en el curso de una infección pulmonar por *pneumocistis carinii*. No había iniciado la recuperación hematológica.

**Paciente número 11.**

Niño de 7 años afecto de *Leucemia aguda no linfoblástica (LANL-M<sub>1</sub>)*. Se trasplanta en primera remisión completa con progenitores hematológicos procedentes de médula ósea. Se acondicionó con Busulfán y Ciclofosfamida. Se encuentra en el día +984 postrasplante; ha recuperado todas las series hematológicas a excepción de la plaquetar.

**Paciente número 18.**

Mujer de 33 años afecta de *Leucemia aguda linfoblástica (LLA-L<sub>2</sub>)*. Se trasplanta en primera remisión completa. Los progenitores hematopoyéticos procedían de sangre periférica. El acondicionamiento se realizó con Irradiación total corporal fraccionada y

Ciclofosfamida. Se produjo fallo del prendimiento medular sin evidencia alguna de recuperación hematopoyética. Se trató con infusión de médula ósea de reserva y Factor estimulante de Colonias granulomonocíticas (GM-CSF) sin éxito. Falleció en el día +91 en el curso de una sepsis.

**Paciente número 28.**

Mujer de 16 años con *Leucemia aguda linfoblástica (LLA-L<sub>1</sub>)* trasplantada en primera remisión completa. Las células germinales procedían de médula ósea. El acondicionamiento se hizo con Irradiación total corporal fraccionada y Ciclofosfamida. Tras el inicio de la recuperación hematológica se produce detención del implante con caída de los valores hematimétricos en sangre periférica. Se diagnostica infección por Citomegalovirus que es aislado mediante cultivos microbiológicos en muestras de sangre y orina. La paciente es tratada con Ganciclovir e Inmunoglobulina hiperinmune anticitomegalovirus produciéndose recuperación hematológica completa tanto en médula ósea como en periferia y negativizándose los cultivos microbiológicos. La enferma fue dada de alta en remisión completa. Sufrió una recaída medular en el día +99 falleciendo en el día +133.

**Paciente número 29.**

Mujer de 18 años afecta de *Leucemia aguda linfoblástica (LLA-L<sub>2</sub>)* que es trasplantada en segunda remisión completa. Los progenitores procedían de médula ósea y el acondicionamiento se efectuó con Irradiación total corporal y Ciclofosfamida. Inició recuperación de valores hematimétricos en sangre periférica ( $0.1 \times 10^9/l$  neutrófilos: día +12,  $1.0 \times 10^9/l$  leucocitos: día +48) pero ésta no fue completa, no llegando a alcanzar los  $0.5 \times 10^9$  neutrófilos, las  $0.05 \times 10^{12}/l$  plaquetas, ni el 1% de reticulocitos. La recuperación hematológica postrasplante se produjo coincidiendo con recidiva en médula ósea de su leucosis (día +50). Falleció en el día +81.



**Paciente número 40.**

Niño de 13 años afecto de *Leucemia aguda no linfoblástica (LANL-M<sub>1</sub>)* que es trasplantado en primera remisión completa. Durante la inducción a la remisión de su enfermedad presentó un Síndrome hemofagocítico y fue esplenectomizado. La fuente de progenitores fue la médula ósea. Se acondicionó con Busulfán y Ciclofosfamida. Presentó fallo del prendimiento del trasplante que no respondió a Factor de Crecimiento de Colonias Granulocíticas e infusión de médula ósea de reserva. Murió en el día + 73 en el curso de infección pulmonar invasiva por *Aspergillus* comprobada en necropsia.

**Paciente número 43.**

Mujer de 46 años afecta de *Leucemia aguda no linfoblástica (LANL-M<sub>1</sub>)* que es trasplantada en segunda remisión completa. Los progenitores procedían de médula ósea. Se acondicionó con Busulfán y Ciclofosfamida. Murió en el día +36 en fallo multiorgánico en Unidad de Cuidados Intensivos tras haber requerido intubación orotraqueal por insuficiencia respiratoria.

**Paciente número 49.**

Mujer de 46 años afecta de *leucemia aguda no linfoblástica (LANL-M<sub>2</sub>)* con antecedentes de carcinoma ovárico tratado con cirugía y quimioterapia. Los progenitores hematopoyéticos procedían de médula ósea. Se acondicionó con Busulfán y Ciclofosfamida. Falleció en el día +31 a consecuencia de Enfermedad venooclusiva hepática.

**3. SOPORTE.**

Se valoran el número de concentrados de hematíes, el número de concentrados de plaquetas y el número de días de nutrición parenteral total requeridos por los enfermos. No se consideran los cinco pacientes que fallecieron sin alcanzar la recuperación hematológica (fallo de prendimiento o infecciones precoces), ya que por

exceso o por defecto el soporte que requirieron se aleja de los valores del resto de los pacientes. El soporte necesario fue muy variable para cada enfermo. El número de concentrados de glóbulos rojos oscilaron entre 3 y 28 con media de  $10.3 \pm 5.4$  y mediana de 9.0. el de plaquetas entre 4 y 68 con media de  $28.3 \pm 15.8$  y mediana de 25.0. El número de días de nutrición parenteral varió de 12 a 61 con media de  $32.6 \pm 11.1$  y mediana de 31.0 (tabla 9). Cuando se relacionan con las CFU-GM infundidas y la velocidad de recuperación hematológica, los requerimientos de soporte son previsibles como demuestra el estudio estadístico (ver RESULTADOS. b) Análisis estadístico).

## **E. TOXICIDAD Y COMPLICACIONES.**

### **1. MORTALIDAD GLOBAL PERITRASPLANTE.**

La mortalidad relacionada con el procedimiento fue del 14 % (siete pacientes). La causa fundamental fue el fallo de prendimiento en dos pacientes (*pacientes número 18 y 40*), infecciones intercurrentes en otros dos (*pacientes número 1 y 9*), toxicidad en dos (*pacientes número 43 y 49*) y hemorragia cerebral en uno (*paciente número 7*); éste último había sido dado de alta de la Unidad de trasplante.

### **2. TOXICIDAD DEL TRATAMIENTO DE ACONDICIONAMIENTO.**

Para expresar la toxicidad extramedular del acondicionamiento la dividimos en *efectos tóxicos menores* y *efectos tóxicos mayores*.

No hubo diferencias estadísticamente significativas en el grado o intensidad de toxicidad extramedular de los distintos regímenes de acondicionamiento. Sin embargo sólo hubo mortalidad atribuible al acondicionamiento en el grupo que recibió Busulfán y Ciclofosfamida.

Consideramos *efectos tóxicos mayores* aquéllos que por su naturaleza pusieron en peligro la vida del paciente o le causaron molestias o dolor de gran intensidad y/o difícilmente controlables. Con estas características se presentaron la cistitis hemorrágica (un paciente) y la mucositis oral de grado III (seis pacientes). Dos pacientes fallecieron de causa atribuible directamente a la toxicidad del tratamiento de acondicionamiento. El *paciente número 43*, una mujer de 46 años, afecta de una LANL-M<sub>3</sub> trasplantada en segunda remisión completa, fue acondicionada con Busulfán y Ciclofosfamida y recibió un trasplante autólogo de médula ósea. Presentó un cuadro de fracaso multiorgánico, falleciendo en el día +36.

El *paciente número 49* era una mujer de 46 años, afecta de una LANL-M<sub>2</sub>, con antecedentes de carcinoma ovárico, que fue trasplantada en primera remisión completa de su leucemia. Se acondicionó con Busulfán y Ciclofosfamida y recibió un trasplante autólogo de médula ósea. Presentó un cuadro clínico de enfermedad venooclusiva hepática, a consecuencia del cual falleció en el día +31.

El resto son considerados *efectos tóxicos menores*, que a su vez clasificamos por sistema de cruces según su frecuencia: los que aparecen en menos del 10 % de los pacientes (+), los que aparecen en más del 75 % de los pacientes (+++), y los que aparecen entre el 10 y el 75 % de los pacientes (++) . Ver tabla 10.

### 3. TOXICIDAD POSTINFUSION.

La toxicidad relacionada con la infusión de las células progenitoras fue reducida, de escasa entidad clínica y siempre transitoria. En 4 pacientes apareció subictericia, en 6 hemoglobinuria macroscópica, en 13 hemoglobinuria microscópica, en 4 fiebre y en 2 escalofríos postinfusión. En un paciente se produjo hipotensión, vómitos y leucocitosis neutrófila (tabla 11).

### 4. COMPLICACIONES INTERCURRENTES.

En el curso del trasplante se produjeron determinadas complicaciones no relacionadas con el tratamiento de acondicionamiento ni su toxicidad, ni con la infusión de progenitores, ni atribuibles a procesos infecciosos ni a toxicidad de los antimicrobianos.

Se produjo una mala tolerancia psíquica al aislamiento en dos casos y una regular tolerancia en seis casos. En el resto fue buena.

Cuatro pacientes perdieron el acceso venoso de su catéter de Hickman y en tres de ellos fue necesario recolocar uno nuevo en la misma posición. Otro paciente sufrió un neumotórax cuatro días después de la colocación del catéter venoso central que obligó a retrasar en siete días el inicio del acondicionamiento hasta su resolución.

En relación con la administración de plaquetas tres pacientes presentaron edema palpebral transitorio y otros dos un eritema exudativo multiforme.

Un paciente presentó hipertensión arterial que requirió tratamiento específico. Dos presentaron hipersecreciones mucosas en relación con *ondasetrón* que requirió cambiar de antiemético y un paciente que sufría una leucemia aguda linfoblástica de origen T con masa mediastínica al diagnóstico, presentó dolor de caracteres pleuropericárdicos tras el tratamiento de acondicionamiento (tabla 12).

## 5. COMPLICACIONES INFECCIOSAS.

*Todos* los enfermos presentaron *hipertermia* durante el trasplante. Cuando fue de 37.5 °C a 37.9 °C en dos determinaciones hechas con intervalo de seis horas o de 38 °C en una sola determinación, se consideró fiebre infecciosa salvo que el paciente hubiera recibido hemoderivados o medicación capaz de producir hipertermia en las seis horas previas. Siempre que la hipertermia cumplió este criterio de fiebre infecciosa fue iniciada inmediatamente antibioterapia empírica como se describe en **PACIENTES Y METODOS**.

Dos enfermos no tuvieron ninguna infección. Seis pacientes tuvieron dos episodios febriles independientes durante el período de trasplante, y un paciente tuvo tres episodios febriles. En los 41 enfermos restantes hubo un solo proceso infeccioso identificable. Se registraron por tanto un total de 56 episodios infecciosos en los 50 trasplantes del estudio.

### a. Duración y descripción general de las infecciones.

La fiebre apareció en el día medio postrasplante  $9.2 \pm 13.0$  oscilando entre el día -3 y el +84 con mediana de +6. Se incluyen en éstos datos todos los procesos infecciosos peritrasplante. Cuando se consideran exclusivamente los *primeros episodios infecciosos* de cada enfermo, la fiebre aparece en el día medio postrasplante  $5.5 \pm 3.6$ , con mínimo de -3 y máximo de +21, siendo de 5 días el valor mediano.

Cada episodio febril infeccioso se catalogó con un diagnóstico al menos. En seis ocasiones se identificaron dos diagnósticos coincidentes en un mismo episodio infeccioso y en dos ocasiones hasta tres diagnósticos.

La duración media de los episodios infecciosos fue de  $8.5 \pm 8.7$  días, rango entre 1 y 38 días y valor mediano de 5 días. Considerados sólo los *primeros episodios* en cada trasplante, la media de duración es de  $8.5 \pm 8.3$ , mínimo de 1 día y máximo de 37 días, y valor mediano de 5 días.

### b. La infección como causa de mortalidad.

La infección fue la causa de la muerte de cuatro enfermos aunque en dos de ellos existió primariamente un fallo de prendimiento del trasplante y el proceso infeccioso terminal fue tardío, ocurriendo sendos éxitos en los días +91 (*paciente número 18*) y +73 (*paciente número 40*) respectivamente. Los dos pacientes con mortalidad primariamente infecciosa fallecieron en los días +9 (*paciente número 1*) y +20 (*paciente número 9*).

Tres de las infecciones relacionadas con mortalidad fueron de origen pulmonar. En una se identificó *serratia marcenses* en sangre (*paciente número 1*), en otra *pneumocistis carinii* en lavado broncoalveolar (*paciente número 9*) y en la tercera, *aspergilosis* pulmonar invasiva en necropsia (*paciente número 41*).

La cuarta (*paciente número 18*) fue una sinusitis maxilar con afectación de partes blandas de la cara y sepsis final sin identificación de germen en el foco infeccioso aunque con aislamiento de *cándida crusei* en otras localizaciones.

### c. Diagnósticos de los procesos infecciosos.

El diagnóstico más frecuente fue el de bacteriemia, que se diagnosticó en 18 ocasiones (12 aisladas y 6 acompañadas de otros diagnósticos focales).

La siguiente en frecuencia es la infección pulmonar, diagnosticada en 7 casos y que resultó mortal en tres. Hubo 6 infecciones con origen en tracto gastrointestinal. Cuatro infecciones fueron de partes blandas, con resultado mortal en una de ellas. Se identificaron cuatro infecciones urinarias. Cinco episodios infecciosos se debían a infecciones víricas. En 20 episodios no hubo foco infeccioso evidente pero en 17 de ellos existía mucositis oral concomitante (de grado I en 5, de grado II en 8 y de grado III en 2). Ver figura 16.

En cinco ocasiones se dieron 2 diagnósticos para el proceso infeccioso y en dos ocasiones hasta tres diagnósticos. Esto explica que el total de diagnósticos sea 64 mientras que se registraron 56 episodios infecciosos.

### d. Aislamientos microbiológicos.

Los microorganismos que fueron identificados como causa de infección en nuestros pacientes trasplantados se muestran en la figura 17 y, clasificados microbiológicamente tal como los identificó el laboratorio de microbiología, en la tabla 13. Existe un fuerte predominio de las bacterias (n=48) sobre el resto de los gérmenes aislados (n=8). Dentro de las bacterias el predominio es de los grampositivos (n=31) sobre los gramnegativos (n=17). Ver figura 17.

Los microorganismos más frecuentemente aislados, cocos y bacilos grampositivos no causaron ninguna mortalidad.

Los llamados *gérmenes oportunistas* incluyendo hongos y protozoos se aislaron en 8 ocasiones y en tres de ellas los pacientes fallecieron. Por tanto las bacterias estuvieron implicadas en la mortalidad una vez de las 48 que se aislaron (2%). Las grampositivas, nunca, a pesar de aislarse en 31 ocasiones (0%), y las gramnegativas en una ocasión de las 17 que se identificaron (5.8%). Los gérmenes

oportunistas estaban implicados en infecciones mortales en 3 de las 8 veces que se aislaron (37.5%). Ver figura 18.

El aislamiento de citomegalovirus produjo en un caso detención del implante medular que pudo ser tratada con éxito mediante tratamiento específico.

En 20 ocasiones la muestra biológica diagnóstica se obtuvo antes del inicio de la fiebre. En otras 32 ocasiones el aislamiento se produjo después de la aparición de la fiebre. En 20 procesos infecciosos no se aisló germen infectante antes ni durante el mismo.

#### e. Técnicas diagnósticas.

*Antes del comienzo de la fiebre* los métodos de cultivos de vigilancia más efectivos fueron la toma periódica de muestras de sangre del catéter, que permitió hacer 8 aislamientos, y de la orina, donde se hicieron otros 6. También fueron útiles para identificar gérmenes infectantes *antes* de la aparición de la fiebre (tabla 14), los coprocultivos (3), el cultivo de esputo (1) y el cultivo del exudado de los puntos de canalización de la vía venosa central (2).

*Después del inicio de la fiebre* (tabla 15) los hemocultivos seriados (tomados a través del catéter venoso central) permitieron efectuar 16 aislamientos de gérmenes infectantes, mostrándose este procedimiento como el de mayor rendimiento para la identificación de microorganismos. Otros 16 aislamientos microbiológicos se realizaron después que se iniciara el ascenso de temperatura en otras muestras biológicas. El coprocultivo identificó 6 gérmenes que se consideró producían infección. Un lavado broncoalveolar fue especialmente útil por identificar *pneumocistis carinii*. Urocultivos (2), cultivos de esputo (3), cultivo de exudado del punto de tunelización del catéter (1), el aspirado del contenido de un absceso (1) y muestras de vigilancia del catéter (2) permitieron hacer aislamientos microbiológicos de gérmenes infectantes después del inicio de la fiebre. Ver tabla 15.

En conjunto, la realización de cultivos de vigilancia tanto antes como durante el episodio infeccioso fue de utilidad para diagnosticar infección en los siguientes casos:

hemocultivos, urocultivos, coprocultivos, cultivo de esputo, lavado broncoalveolar, cultivos de exudado de los puntos de inserción y tunelización del catéter central, aspirado de abscesos de partes blandas y cultivos de sangre de catéter.

Por otra parte, los cultivos de exudado faríngeo, exudado nasal, exudado vaginal y muestras dérmicas no permitieron aislar gérmenes infectantes. Los aislamientos que se realizaron en estas localizaciones, cuando se realizaron, correspondieron a gérmenes colonizantes que no causaban infección.

#### **f. Comportamiento clínico de las infecciones.**

La infección no presentó sintomatología focal alguna *antes del comienzo de la fiebre* en 33 casos de los 56 episodios infecciosos registrados. En los otros 23, sí existió focalidad infecciosa clínica previamente a la aparición de la fiebre. Su localización fue la siguiente: pulmonar en 5 casos, en senos paranasales 1, tracto gastrointestinal en 3, mucositis oral en 12, catéter central en 1 y orina en 2 (figura 19).

*Después del inicio de la fiebre* los pacientes tenían síntomas localizadores de infección en 30 infecciones y carecían de ellos en las 26 restantes. Las localizaciones fueron las siguientes: en 7 casos pulmonar, en 5 gastrointestinal, en 5 tejidos blandos, en 4 urinaria, mucositis oral en 10. Existieron 7 bacteriemias aisladas que consideramos como focos identificables, un caso fue un herpes orbitario y otro un herpes labial (figura 20). En ocho procesos febriles hubo 2 focos infecciosos simultáneos y en uno, tres. Esto explica que en 30 infecciones con foco los focos identificados sean 40.

En la figura 21 se muestran todos los focos infecciosos identificados independientemente de que lo fueran antes o después de la aparición de la fiebre en el global de los 56 episodios infecciosos.



## **F. CRONOLOGIA Y EVOLUCION.**

### **1. DIA DE INGRESO EN LA UNIDAD.**

Los pacientes ingresaron en la Unidad de Trasplante entre el día -7 (mínimo) y el día -20 (máximo). El día de ingreso medio fue el  $-11.7 \pm 2.73$ , con mediana de -12.0.

### **2. DIA DE COLOCACION DEL CATETER VENOSO CENTRAL.**

El catéter venoso central tipo Hickman fue colocado de forma homogénea unos once días antes de la infusión. El día *medio* de colocación fue el  $-10.9 \pm 3.7$ , siendo la *mediana* de -11.0 días y los valores mínimo y máximo de -4 y -29, respectivamente. De este cálculo se han excluido cuatro enfermos que ingresaron en la Unidad de trasplante con catéter venoso central colocado previamente, el día -233 (*paciente número 17*) y -144 (*paciente número 44*) -73 (*paciente número 48*) y -90 (*paciente número 50*).

### **3. DIA DE ALTA DE LA UNIDAD DE TRASPLANTE.**

No son valorables para éste parámetro los pacientes que fallecieron en la Unidad de Trasplante. Tampoco se incluye en esta valoración la paciente número 10, una mujer de 18 años afecta de *Leucemia aguda linfoblástica (LLA-L<sub>1</sub>)* que fue trasplantada en tercera remisión completa con progenitores procedentes de sangre periférica obtenidos en segunda remisión completa, cuyo trasplante se efectuó con éxito en área de Hospitalización convencional de Leucemias Agudas. Para los 43 enfermos valorados el día *medio* de alta fue el  $+30.2 \pm 11.5$  siendo el valor *mediano* +29.0, con *mínimo* de +10 y *máximo* de +58.

### **4. DIAS DE SEGUIMIENTO.**

Se consideran como días de seguimiento los transcurridos desde que el paciente es trasplantado, hasta que fallece o se pierde su seguimiento por otro motivo. En este estudio no hay pacientes "perdidos". En los casos en que los enfermos reciben un

segundo trasplante, el seguimiento del primero se interrumpe el día de infusión del segundo trasplante. Considerando todos los enfermos incluidos en el estudio la media de seguimiento es de  $457.6 \pm 344.5$  días, con 344.5 de mediana, 9 de mínimo y 1427 de máximo.

El seguimiento, excluyendo a los enfermos que fallecieron como consecuencia del procedimiento, (n=43) tiene un tiempo medio de  $514.0 \pm 403.3$  días. El valor mediano es 402.5. El rango oscila entre 37 y 1427.

## 5. EVOLUCION.

El seguimiento de la evolución global de los enfermos arroja una *mortalidad peritrasplante* dentro de la Unidad, de 6 enfermos (12 %). Dos por fallo de prendimiento en los días +73 y +91 (*pacientes 40 y 18*), dos por infecciones intercurrentes en los días +9 y +20 (*pacientes +1 y +9*), y dos en relación con la toxicidad del acondicionamiento en los días +31 y +36 (*pacientes 43 y 49*).

Un paciente falleció por hemorragia cerebral en el día +37, fuera de la Unidad de trasplante (*paciente número 7*).

La *supervivencia global*, con un seguimiento medio de  $457.6 \pm 408$ . días (mínimo de 37 y máximo de 1427), es de 25 enfermos (50% del total y 58% de los que superan el trasplante). La media de supervivencia es de  $647.9 \pm 422.2$  días, con mínimo de 42 y máximo de 1427 días. Ver tabla 16.

La *mortalidad global* es de 25 pacientes (50%). La *mortalidad posterior* al procedimiento es de 18 enfermos de 43 valorables (41%). Para estos enfermos el día medio de éxitus es  $+354.7 \pm 305.2$ , con mínimo de +81 y máximo de +1111 días.

La evolución de los enfermos en base a sus **diagnósticos** es la siguiente:

\* Se trasplantaron 20 pacientes afectados de *LEUCEMIA AGUDA NO LINFOBLÁSTICA*. Su edad media fue  $20.0 \pm 13.0$  años. De ellos fallecieron 14 (70%) y permanecen vivos 6 (30%). Cinco (25%) de ellos fallecieron en relación con el procedimiento de

trasplante. De los 15 enfermos que superan el trasplante, la supervivencia es de 6 enfermos (40%) y la mortalidad de 9 (60%). Ver tabla 17.

Los que fallecieron, tuvieron una supervivencia media de  $414 \pm 353$  días con mínimo de 98 y máximo de 1111. Ver tabla 18.

Los enfermos vivos tiene un seguimiento medio de  $614 \pm 283$  días con mínimo de 272 y máximo de 1064.

Atendiendo al *estadio hematológico en el momento del trasplante*, las *leucemias agudas no linfoblásticas* que fueron trasplantadas en situaciones más avanzadas que la primera remisión completa (n=6) fallecieron todas. Dos como consecuencia del procedimiento, y cuatro tras recaída. En este subgrupo por tanto la supervivencia es nula. En cambio, de las que fueron trasplantadas en primera remisión completa fallecieron 3 (21 %) de causas peritrasplante. Del resto, once enfermos, que superaron el trasplante, permanecen en remisión completa 6 (55 %) y fallecieron 5 (45 %). Ver figura 22.

\* El grupo de *LEUCEMIAS AGUDAS LINFOBLASTICAS* tiene 22 pacientes. Su edad media fue de  $20 \pm 10$  años. En este subgrupo fallecieron 9 (41%) enfermos y sobreviven 13 (49%). Dos enfermos fallecieron en relación con el trasplante (9%) por lo que 20 sobrevivieron al trasplante. Entre ellos la supervivencia de 13 enfermos supone el 65 %, y el fallo de 7 el 35 %. Ver tabla 17. El tiempo de supervivencia de los que fallecieron es de  $217 \pm 130$  días, con mínimo de 81 y máximo de 425. El seguimiento medio de los enfermos vivos es de  $589 \pm 478$  días con mínimo de 42 y máximo de 1427. Ver tabla 18.

El *estadio en que se hizo el trasplante* en las leucemias agudas linfoblásticas no establece diferencias entre los distintos subgrupos. No hay suficiente número de enfermos en cada uno de ellos para sacar conclusiones, pero la tendencia actual de la serie es que no existen diferencias en resultados entre primera y segunda remisión completa; y sí las hay, a favor de la primera, entre remisión completa y recidiva. Ver figura 23.

\* El tercer grupo incluye 8 enfermos (4 ENFERMEDAD DE HODGKIN, 3 LINFOMAS NO HODGKIN, y un MIELOMA MÚLTIPLE). La edad media es  $32 \pm 19$  años.

En este grupo no hubo mortalidad relacionada con el trasplante (0%). Por tanto todos los enfermos superaron el procedimiento de trasplante. De ellos han fallecido 2 (25%) y sobreviven 6 (75%). Ver tabla 17. La supervivencia de los que fallecieron fue de  $565 \pm 478$  días con rango entre 227 y 904. Ver tabla 18.

En este grupo diagnóstico el seguimiento de los pacientes vivos es de  $808 \pm 428$  días con mínimo de 370 y máximo de 1351 días (tabla 18).

#### **6. TIEMPO ENTRE REMISION COMPLETA Y OBTENCION DE PROGENITORES (LEUCEMIAS AGUDAS).**

En las *leucemias agudas* cabe considerar el tiempo transcurrido entre la obtención de la última remisión completa y la obtención de las células germinales hematopoyéticas. Como se expresa en la figura 24 este tiempo fue menor y más homogéneo para las *leucemias agudas no linfoblásticas*,  $n=20$ , ( $192.6 \pm 107.2$  días), que para las *leucemias agudas linfoblásticas*,  $n=22$ , ( $302.2 \pm 326.3$  días).

#### **7. TIEMPO ENTRE REMISION COMPLETA E INFUSION (LEUCEMIAS AGUDAS).**

Para las *leucemias agudas no linfoblásticas*,  $n=20$ , este tiempo fue de  $290.3 \pm 199.7$  días. Para las *leucemias agudas linfoblásticas*,  $n=22$ , fue de  $412.3 \pm 355.0$ . Es mayor por tanto para estas últimas. Ver figura 25.

#### **8. TIEMPO ENTRE OBTENCION E INFUSION (LEUCEMIAS AGUDAS).**

Este tiempo es similar para ambos tipos de leucemias agudas: para las *leucemias agudas no linfoblásticas*,  $n=20$ , fue de  $97.7 \pm 136$ . Para las *leucemias agudas linfoblásticas*,  $n=22$ , fue de  $110.0 \pm 102$ . Ver figuras 26 y 27.

**VI. RESULTADOS.**  
**(b. Análisis)**

## A. ESTUDIO DE LA APLASIA Y DE LA RECUPERACION HEMATOLOGICA.

### 1. TRATAMIENTO DE ACONDICIONAMIENTO E INICIO DE LA APLASIA.

El inicio de la aplasia medido como el día postrasplante en que el paciente alcanza el nadir de leucocitos y granulocitos fue diferente con clara significación estadística para los distintos protocolos de acondicionamiento.

Así, los pacientes que se acondicionaron con *Busulfán/Ciclofosfamida* (n=18) alcanzan el **nadir de leucocitos totales** en el día  $+6.3 \pm 2.2$ , oscilando entre el día +4 y +11 con mediana de 4.0.

Para los pacientes acondicionados según el régimen *Irradiación total corporal fraccionada/Ciclofosfamida* (n=21) el día medio de aparición del nadir es  $+3.7 \pm 1.9$ , con rango entre el día 0 y el +8 y mediana de 5.5.

Los acondicionados con *BCNU/VP16/CF* alcanzan el nadir de leucocitos el día  $+4.5 \pm 1.7$  con rango entre 3.0 y 7.0 y mediana de 4.0 (tabla 19).

El **nadir de granulocitos** es, para el régimen *Busulfán/Ciclofosfamida* de  $+6.3 \pm 2.2$  con rango entre +4 y +11 y mediana de 6.0.

Para el acondicionamiento *Irradiación total corporal fraccionada/Ciclofosfamida* es de  $+3.7 \pm 2.1$  con rango entre el día 0 y el +8 y mediana de 6.0.

Para el acondicionamiento *BCNU/VP16/CF* el nadir de los granulocitos se alcanza el día  $+4.5 \pm 1.7$  con oscilación entre 3.0 y 7.0 y mediana de 4.0 (tabla 20).

### 2. CORRELACION ENTRE NADIR DE LEUCOCITOS Y DE GRANULOCITOS.

Existió una alta correlación estadística entre el día de aparición del nadir de leucocitos y el de granulocitos ( $r= 0.911$ ,  $p= 0.001$ ).

### 3. RECUPERACION HEMATOLOGICA, EDAD, SEXO Y GRUPOS DIAGNOSTICOS.

No se hallaron diferencias entre los parámetros de recuperación hematológica y la edad, el sexo o el diagnóstico de los pacientes.

### 4. RECUPERACION HEMATOLOGICA Y TRATAMIENTO DE ACONDICIONAMIENTO.

La recuperación hematológica mostró patrones muy similares entre los pacientes acondicionados con *Busulfán* y *Ciclofosfamida* y los acondicionados con *Irradiación total corporal fraccionada* y *Ciclofosfamida*. No se hallaron diferencias con significación estadística entre ellos.

El grupo de enfermos acondicionados con *BCNU*, *VP-16* y *Ciclofosfamida* presenta unos patrones de recuperación hematológica más breves. El escaso número de enfermos en este grupo impide la demostración estadística de esta tendencia.

Otros regímenes de acondicionamiento empleados fueron incidentales por lo que no se consideran para su estudio inferencial.

### 5. UNIDADES FORMADORAS DE COLONIAS Y CELULAS NUCLEADAS INFUNDIDAS Y RECUPERACION HEMATOLOGICA.

La rapidez de la recuperación hematológica dependió de la cantidad de CFU-GM infundidas por Kg de peso para los leucocitos globales, granulocitos y serie roja. No fue así en lo que respecta a la recuperación de plaquetas.

En el estudio estadístico se halló una significativa correlación negativa entre el número de *Unidades formadoras de colonias granulomonocíticas (CFU-GM)* infundidas y los tiempos de recuperación hematológica de las series granulocítica y roja pero no en la plaquetaria (tabla 21).



No se ha encontrado, en cambio, correlación entre el número de células nucleadas infundidas y la rapidez de la recuperación hematológica de ninguna de las series hematopoyéticas.

#### 6. RECUPERACION HEMATOLOGICA Y MODALIDAD DE TRASPLANTE.

Los patrones de recuperación hematológica de las dos modalidades de trasplante, médula ósea y sangre periférica, presentan esquemas distintos. En general la recuperación de las tres series se produce antes en los enfermos trasplantados con células precursoras de sangre periférica, aunque las diferencias no alcanzan significado estadístico. La disparidad de los grupos en cuanto al número de enfermos en cada grupo es probablemente la responsable.

#### 7. FACTOR ESTIMULADOR DE COLONIAS GRANULOMONOCITICAS Y RECUPERACION HEMATOLOGICA.

En nuestros enfermos el *Factor de crecimiento granulopoyético (G-CSF)* acorta los tiempos de recuperación de granulocitos y leucocitos totales. La diferencia tiene fuerte significación estadística a pesar de que sólo hay 6 pacientes en el brazo con factor granulopoyético. Así, se alcanzan  $0.1 \times 10^9/L$  neutrófilos el día  $14.1 \pm 5.3$  (mediana 12.0) para los enfermos que no reciben G-CSF (n=40) y el día  $8.3 \pm 2.7$  (mediana 8.5) para los enfermos que sí lo reciben. ( $p=0.01$ ). Se alcanzan  $0.5 \times 10^9/L$  neutrófilos el día  $26.0 \pm 11.8$  (mediana 24.0) para los enfermos sin G-CSF (n=38) y el día  $10.5 \pm 3.5$  (mediana 11.5) para los enfermos a los que se les administra factor (n=6).

Se alcanzan  $1.0 \times 10^9/L$  leucocitos el día  $32.2 \pm 11.9$  (mediana 21.0) para los que no reciben G-CSF (n=40) y el  $9.3 \pm 4.1$  (mediana 9.0) para los que sí lo reciben (n=6).

La recuperación de plaquetas también tiende a ser más precoz en el grupo al que se administró factor de crecimiento granulomonocítico pero las diferencias no tienen significación estadística (tabla 22).



La recuperación de la serie roja expresada como el tiempo para alcanzar el 1% de reticulocitos es  $38.4 \pm 19.0$  (mediana 38.4) para el grupo sin factor ( $n=34$ ) y  $15.6 \pm 6.1$  (mediana 15.5) para el grupo con factor ( $n=6$ ). Aquí las diferencias tienen significación estadística pero en el límite del significado de  $p$  por lo que este hallazgo debe ser interpretado con cautela. Ver tabla 22.

#### **8. RELACIONES ENTRE LOS DISTINTOS PARAMETROS DE LA RECUPERACION HEMATOLOGICA.**

Las distintas series hematopoyéticas se correlacionaron entre sí en los tiempos de recuperación en terminos generales. Y esta correlación tuvo significado estadístico. Hay que hacer, sin embargo, algunas matizaciones: el tiempo hasta alcanzar  $0.05 \times 10^{12}/L$  plaquetas no se correlacionó con el tiempo hasta alcanzar  $0.1 \times 10^9/L$  neutrófilos ni  $1.0 \times 10^9/L$  leucocitos, aunque sí con el tiempo para alcanzar los  $0.5 \times 10^9/L$  neutrófilos, 1 % de reticulocitos. Curiosamente, tampoco se correlacionaron el tiempo hasta alcanzar  $0.05 \times 10^{12}/L$  y el momento de suspensión de la administración de plaquetas.

Existió en cambio, una fuerte y estrecha correlación entre los restantes parámetros de la recuperación hematopoyética (tabla 23).

#### **9. RECUPERACION HEMATOLOGICA Y SOPORTE.**

El análisis demostró que el soporte de hematíes, plaquetas y nutrición parenteral total que requieren los enfermos depende de los tiempos de recuperación hematológica.

Las necesidades de transfusión de glóbulos rojos se correlacionó con significación estadística, con los parámetros de recuperación de serie blanca y serie roja, pero no con los de recuperación de serie plaquetaria (tabla 24).

Las necesidades de transfusión de plaquetas se correlacionó con significación estadística con todos los parámetros de la recuperación hematológica sin excepción (tabla 25).

El número de días que los pacientes necesitaron nutrición parenteral total se corelacionó con significación estadística con todos los parámetros de la recuperación hematológica salvo con la recuperación de la serie plaquetaria (tabla 26).

## **B. ANALISIS ESTADISTICO DEL DIA DE ALTA.**

El día de alta postrasplante fue el  $+27.1 \pm 10.2$  (mediana 25.0) para los varones y  $+34.0 \pm 12.2$  (mediana 30.0) para las mujeres, estando esta diferencia dentro del límite de la significación estadística (tabla 27).

En función de los diagnósticos, los enfermos con *LANL* fueron dados de alta el día  $35.7 \pm 11.4$  (mediana 30.0), con *LAL* el  $27.0 \pm 10.6$  (mediana 26.0), y los *linfomas* el  $27.8 \pm 11.1$  (mediana 24.0). Estas diferencias no alcanzan la significación estadística (tabla 28).

Los trasplantes de médula ósea fueron dados de alta el día  $+31.6 \pm 10.7$  (mediana 34.5), mientras que los de progenitores periféricos lo fueron el  $+22.8 \pm 13.2$  (mediana 24.0). Estas diferencias no llegan a alcanzar el grado de significación estadística (tabla 29), pero están próximas.

El día de alta postinfusión fue algo más tardío para los enfermos acondicionados con *Busulfán/Ciclofosfamida* que con otros tratamientos, pero estas diferencias no son estadísticamente significativas (tabla 30).

El día de alta para los enfermos que recibieron G-CSF fue muy significativamente anterior al de los que no lo recibieron. Sin factor de crecimiento, los enfermos fueron dados de alta el día  $+31.9 \pm 10.9$  (mediana 29.5), mientras que con factor lo fueron el día  $+16.8 \pm 4.8$  (mediana 16.0). Ver tabla 31. Estas diferencias tienen fuerte significado estadístico a pesar del escaso número de enfermos que recibieron G-CSF (n=6).

No se encontró correlación entre el día de alta y la edad de los pacientes. El día de alta postrasplante sí se correlacionó con fuerte significación estadística con todos los parámetros de la recuperación hematológica. Ver tabla 32. El análisis estadístico también reveló una fuerte correlación positiva entre el día de alta y los parámetros de soporte, como era previsible (tabla 33).

De manera muy interesante, el análisis estadístico demostró que el número de CFU-GM por Kg de peso infundidas y también el número de células nucleadas infundidas por Kg (aunque este parámetro más débilmente) se corelacionaron negativamente con el día en que el enfermo fue dado de alta (tabla 34).

Cuando se analiza el día de alta en función de las CFU-GM infundidas para cada modalidad de trasplante, se encuentra correlación negativa estadísticamente significativas entre el número de CFU-GM infundidas y el día que el enfermo es dado de alta cuando el trasplante es de médula ósea. En el grupo de trasplante de células periféricas también existe esta correlación negativa, pero aquí no alcanza el grado de la significación estadística. El número de células nucleadas (CN) infundidas no alcanza correlación negativa significativa para ninguna de las dos modalidades de trasplantes. Ver tabla 35.

El día de alta también se correlaciona con el tiempo que tardaron los pacientes en alcanzar el nadir de leucocitos y granulocitos. Cuanto antes lo alcanzaron, antes fueron dados de alta. Esta correlación es estadísticamente significativa para el nadir de leucocitos (tabla 36).

## **C. ANALISIS ESTADISTICO DE LAS INFECCIONES.**

### **1. CONTAJES LEUCOCITARIOS Y PROCESOS INFECCIOSOS.**

Existió una muy estrecha relación entre los contajes hematológicos en sangre periférica y la evolución de los procesos infecciosos. Así, los valores de leucocitos totales, neutrófilos y linfocitos en sangre periférica en el momento del inicio de la fiebre son muy inferiores a los encontrados en el momento de la resolución del episodio infeccioso. El estudio estadístico (t de student para datos pareados) comparativo entre los contajes de leucocitos totales, expresados en células  $\times 10^9/L$  de sangre en el inicio ( $0.216 \pm 0.280$ ) y resolución ( $0.533 \pm 0.547$ ) del proceso infeccioso demuestra una  $p < 0.000$  ( $t=4.59$ ). Si se comparan las determinaciones de granulocitos en las mismas situaciones ( $0.039 \pm 0.094$  y  $0.172 \pm 0.234$ , respectivamente) resulta una  $p < 0.000$  ( $t=4.50$ ). La comparación de los linfocitos totales ( $0.159 \pm 0.172$  y  $0.273 \pm 0.267$ ) tiene una  $p = 0.002$  ( $t = 3.28$ ).

Se infiere que los contajes en sangre periférica de leucocitos totales, granulocitos y linfocitos son superiores en el momento de la resolución del episodio infeccioso que en el momento del inicio del mismo (figura 28). Esta afirmación se soporta en un fuerte significado estadístico.

### **2. DURACION DE LA FIEBRE.**

La media de duración de la fiebre fue de  $8.0 \pm 7.1$  días, con un valor mediano de 8.0. El rango de variación fue amplio, oscilando entre 1 y 38 días. Se incluyen aquí *todos* los procesos infecciosos ( $n=56$ ).

### **3. INMUNOGLOBULINAS E INFECCIONES.**

Los valores de Inmunoglobulinas plasmáticas fueron determinados para las subclases G, A y M tres veces por semana en todos los pacientes. Se han comparado los valores plasmáticos de Inmunoglobulinas en el momento del inicio del episodio

infeccioso y en el momento de la resolución del mismo, señalados por el inicio y fin de la hipertermia, respectivamente. Los valores se expresan en mg/dl.

Los valores obtenidos para la Ig. G son los siguientes:

En el momento del inicio de la infección: (n=56), media de  $1152.6 \pm 469.2$ , con mínimo de 299.0 y máximo de 3270.0.

En el momento de la resolución de la infección: (n=56), media de  $1142.6 \pm 430.5$ , con mínimo de 241.0 y máximo de 2880.0.

Mediante la aplicación de un t-test para datos pareados resulta una  $t = 0.25$  y una  $p = 0.80$ . Se infiere que los niveles de Inmunoglobulina G **no** son distintos en el momento de inicio y fin de la infección.

Los valores de la Ig. A son los siguientes:

En el momento de inicio de la infección: (n=55), media de  $115.1 \pm 68.7$ , con mínimo de 16.0 y máximo de 353.0.

En el momento de la resolución de la infección: media de  $120.5 \pm 58.1$ , con mínimo de 15.0 y máximo de 262.0.

Aplicando el mismo t-test para datos pareados resulta una  $t = 1.43$  y una  $p = 0.16$ . De estos resultados se deduce que los niveles de Inmunoglobulina A al resolverse la infección **tampoco** son distintos de los encontrados al inicio de la misma.

Los valores de Ig. M son los siguientes:

En el momento del inicio de la infección: (n=55), media de  $59.2 \pm 46.1$ , con mínimo de 4.0 y máximo de 304.0.

En el momento de la resolución del proceso infeccioso: (n=55), media de  $75.2 \pm 53.4$ , con mínimo de 34.0 y máximo de 341.0.

Aplicando el mismo t-test para datos pareados, se obtiene una  $t = 3.68$  y una  $p = 0.001$  (figura 29). Estos datos permiten concluir que los niveles de Inmunoglobulina M en el inicio y resolución de los procesos infecciosos **son distintos y superiores** en el

momento de la resolución. Esta afirmación se apoya en una fuerte significación estadística.

#### 4. AISLAMIENTOS MICROBIOLÓGICOS Y RIESGO DE FALLECER.

Se estimó el *riesgo relativo* de fallecer que tiene cada paciente en función de los aislamientos microbiológicos que se producen.

Cuando se aislan *bacterias grampositivas* el riesgo relativo es 1.73 ( $p= 0.3$ ). Es decir, el riesgo relativo teórico de fallecer es sólo 1.73 veces mayor que para los pacientes en que no se aislan estos gérmenes. Este aumento teórico del riesgo relativo no es estadísticamente significativo. Ver tabla 37.

Cuando se aislan *bacterias gramnegativas* el riesgo relativo es 2.3 veces superior que cuando no se aislan ( $p= 0.2$ ). Tampoco tiene significado estadístico el aumento de riesgo teórico hallado. Ver tabla 37.

Cuando se aislan *gérmenes oportunistas* el riesgo relativo de fallecimiento es 11.7 ( $p= 0.003$ ). Este mayor riesgo relativo de fallecer de los pacientes en que se aislan gérmenes oportunistas con respecto a los que no se aislan, tiene un fuerte significado estadístico. Ver tabla 37.

Se intentó estimar el riesgo relativo de fallecer para cada grupo de germen identificado teniendo en cuenta los aislamientos de gérmenes concomitantes. Este abordaje no es posible por el reducido número de fallecimientos de origen infeccioso en relación con las infecciones diagnosticadas.

#### 5. INFECCION PULMONAR Y RIESGO DE FALLECER.

La estimación del *riesgo relativo* de fallecer cuando la infección fue de focalidad pulmonar comparada con cualquier otra localización de la infección fue de 6.9 ( $p= 0.01$ ).

Esta diferencia hallada tiene significado estadístico. Ver tabla 38.

#### **D. ANALISIS ESTADISTICO DE LAS CFU-GM.**

El número de Unidades Formadoras de Colonias Granulomonocíticas (CFU-GM) infundidas (expresadas  $\times 10^4$ /Kg de peso) se correlacionan con el número de Células nucleadas (CN) infundidas (expresadas  $\times 10^8$ /Kg de peso). Ver tabla 39.

Cuando el análisis se hace desglosando el total de enfermos por modalidad de trasplante, esta correlación no alcanza la significación estadística en el grupo de trasplantes de médula ósea, pero persiste con significación estadística en el grupo de trasplantes de progenitores de sangre periférica. Ver tabla 40.

Cuando se consideran *todos* los enfermos que fallecieron en relación con el procedimiento de trasplante, sea cual fuere la causa de la muerte, e incluyendo por tanto los enfermos que fallecieron con y sin prendimiento del injerto, y se ponen en relación con las CFU-GM infundidas se encuentra que el grupo de pacientes que falleció había recibido una cantidad media de CFU-GM ( $\times 10^4$ /Kg) menor que el grupo que sobrevivió al trasplante. Estas diferencias tienen significado estadístico para el grupo de trasplantes de médula ósea. Ver tabla 41 y figura 30. Pero no alcanzan significado estadístico en el grupo de trasplantes de progenitores de sangre periférica. Ver tabla 41 y figura 30. Cuando se intenta hacer el mismo estudio en función de las CN también se encuentran diferencias en los valores medios infundidos, pero estas diferencias no alcanzan significado estadístico.

Otros aspectos del análisis estadístico que atañen a las CN y CFU-GM infundidas se describen en los párrafos correspondientes (Ver análisis de la RECUPERACION HEMATOLÓGICA, del DÍA DE ALTA y de las MEDIDAS DE SOPORTE).

## **E. ESTUDIO DE LAS MEDIDAS DE SOPORTE.**

### **1. MEDIDAS DE SOPORTE Y EDAD, PESO Y SEXO.**

No se encontraron diferencias entre las necesidades de soporte, es decir, el número de Unidades de concentrados de hematíes, de unidades de plaquetas y de días de nutrición parenteral total administrados, en función de la edad o el peso de los pacientes.

El soporte de unidades de glóbulos, unidades de plaquetas y días de nutrición parenteral total necesarios fue mayor para las mujeres que para los varones como término medio. Sin embargo estas diferencias sólo son estadísticamente significativas para las unidades de plaquetas (tabla 42).

### **2. SOPORTE Y TRATAMIENTO DE ACONDICIONAMIENTO.**

El soporte necesario no fue distinto para los distintos tipos de tratamiento de acondicionamiento empleado.

### **3. SOPORTE Y UNIDADES FORMADORAS DE COLONIAS Y CELULAS NUCLEADAS INFUNDIDAS.**

El soporte necesitado por los pacientes fue menor cuantas más CFU-GM por Kg de peso se infundieron. Esta correlación fuertemente negativa hallada, afecta tanto a los días de nutrición parenteral ( $p=0.006$ ) como a las unidades de glóbulos rojos ( $p=0.009$ ) y plaquetas (0.019) trasfundidos. Ver tabla 43.

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los parámetros de soporte y el número de CN por Kg de peso infundidas.



#### 4. SOPORTE Y DIAGNOSTICO.

No hubo diferencias entre el soporte necesitado por los pacientes en función de los grupos diagnósticos.

#### 5. SOPORTE Y MODALIDAD DE TRASPLANTE.

Los pacientes que fueron trasplantados usando células sanguíneas requirieron un soporte superior a los que se trasplantaron con médula ósea. Esta disparidad alcanza significación estadística para el número de unidades de glóbulos rojos administradas, pero no para las unidades de plaquetas o los días de nutrición parenteral. Ver tabla 44.

#### 6. NECESIDADES DE SOPORTE Y FACTOR DE CRECIMIENTO GRANULOMONOCITICO.

La administración, o no, de G-CSF determinó importantes diferencias entre las necesidades de soporte. Estas diferencias tienen fuerte significación estadística. El número de unidades de glóbulos desciende de  $11.7 \pm 6.5$  (mediana, 10.0) para los enfermos a los que no se administró G-CSF hasta  $6.1 \pm 2.4$  (mediana 6.0) para los que sí se administró ( $p = 0.01$ ). El número de unidades de plaquetas son  $31.6 \pm 18.5$  (mediana, 28) y  $16.6 \pm 5.4$  (mediana 16.0), respectivamente ( $p = 0.02$ ).

Los días de administración de nutrición parenteral se reducen drásticamente, pasando de  $36.3 \pm 15.7$  (mediana 33.0) para los enfermos a los que no se les administró G-CSF, a  $20.0 \pm 3.9$  (mediana 21.0) para los que sí se les administró ( $p = 0.001$ ). Ver tabla 45.

#### 7. CORRELACION DE LOS PARAMETROS DE SOPORTE ENTRE SI.

Existió una estrecha correlación entre las necesidades de los distintos parámetros de soporte. Ver tabla 46. Cuantas más unidades de glóbulos necesitaron los pacientes, más unidades de plaquetas ( $p = 0.000$ ) y más días de nutrición parenteral total ( $p = 0.000$ )

se administró. Igualmente las necesidades de unidades de plaquetas se correlacionan con significación estadística con los días de nutrición parenteral ( $p= 0.000$ ).

## **F. ANALISIS DE LAS SUPERVIVENCIAS.**

Salvo que se haga mención expresa en contra, las predicciones de supervivencia se hacen en estos párrafos a tres años y medio.

### **1. SUPERVIVENCIAS GLOBALES.**

#### **a. Probabilidad de supervivencia.**

La probabilidad de supervivencia de todos los enfermos trasplantados a 3 años y medio es del 52 %. Ver figura 31.

Distibuidos por sexo, la probabilidad de supervivencia de los varones es algo superior (54 %) y las de las mujeres algo inferior (51) %. Esta diferencia no tiene significado estadístico. Ver figura 32.

Agrupando a los enfermos por diagnósticos, el análisis demuestra una probabilidad de supervivencia de las *LANL* del 35 %, de las *LAL* en torno del 63 %, y del grupo de *linfomas y mieloma*, del 88 %. Estas diferencias encontradas son estadísticamente significativas. Ver figura 33.

Si se consideran las *leucemias agudas* como único grupo y se estratifican según el estadio en que se trasplantaron, no se obtienen diferencias significativas.

Cuando se consideran las *LANL* agrupadas en primera remisión completa y en estadios más avanzados, el análisis revela una probabilidad de supervivencia del 50 %

cuando el autotrasplante se efectúa en en primera remisión completa, y del 16 % (predicción a los 20 meses) en estadíos más avanzados. Sin embargo estas diferencias no son estadísticamente significativas. Ver figura 34.

Al estratificar las *LAL* en primera remisión completa y estadíos más avanzados, la probabilidad de supervivencia es del 71 % para el primer grupo (predicción a siete meses) y del 66 % (predicción a dieciséis meses) para el segundo. El número de casos y el seguimiento son insuficientes para abordar estadísticamente este grupo de enfermos. Ver figura 35.

#### **b. Probabilidad de supervivencia libre de enfermedad.**

Considerando todos los enfermos, a tres años y medio, la probabilidad de supervivencia libre de enfermedad (SLE) es del 46 %. Ver figura 36. Los varones están algo por debajo (44 %) y las mujeres algo por encima (47%), pero estas diferencias en función del sexo carecen de significado estadístico. Ver figura 37.

Agrupando a los enfermos por diagnósticos, las *LANL* tienen una supervivencia libre de enfermedad del 30 %. Las *LAL* tienen una supervivencia libre de enfermedad del 50 %. El grupo de *linfomas y mieloma* la tiene del 62 %. Estas diferencias son estadísticamente significativas. Ver figura 38.

Considerando las *leucemias agudas* solamente y estratificándolas en primera remisión completa y estadíos más avanzados, la SLE de las primeras es del 43 %, y la de las segundas es del 38%. Las diferencias sin embargo no alcanzan el grado de significación estadística. Ver figura 39.

Para las *LANL* la probabilidad de SLE cuando se trasplanta en primera remisión completa es del 43 %, y en estadíos más avanzados es (predicción a un año) del 16 %. Estas diferencias no tienen significado estadístico. Ver figura 40.

Para las *LAL* la probabilidad de SLE cuando el autotrasplante se realiza en primera remisión completa es del 58 % (predicción a un año) y del 53 % cuando se

realiza en estadios más avanzados (predicción a un año). Estos resultados no tienen significación estadística. Ver figura 41.

## **2. SUPERVIVENCIAS DE LOS ENFERMOS QUE SOBREVIVEN AL AUTOTRASPLANTE.**

Si se excluyen los enfermos que fallecieron durante el procedimiento de trasplante se puede estudiar las probabilidades de supervivencia y de supervivencia libre de enfermedad de los pacientes que han completado con éxito el procedimiento de autotrasplante.

### **a. Supervivencia de los pacientes que superan el autotrasplante.**

A tres años y medio, la probabilidad de supervivencia para los enfermos que superan el trasplante es del 60 %. Ver figura 42.

Por sexos, es algo superior para los varones (65 %) y algo inferior para las mujeres (55 %), sin que esta diferencia tenga significación estadística. Ver figura 43. Agrupando por diagnósticos, para las *LANL* es del 47 %, para las *LAL* es superior al 65 % (predicción a año y medio) y para los *linfomas y mielomas* es del 87 %. Estas diferencias tienen significado estadístico. Ver figura 44.

No es abordable estadísticamente por el escaso número de casos y el escaso seguimiento, la estratificación por estadios de las leucemias agudas en bloque, ni agrupadas en linfoblásticas y no linfoblásticas.

### **b. Supervivencia libre de enfermedad de los pacientes que superan el autotrasplante.**

La supervivencia libre de enfermedad del conjunto de enfermos que reciben el trasplante con éxito, a tres años y medio, es del 46 %. Ver figura 45. Por sexos es algo mayor para varones que para mujeres, sin significación estadística.

---

Para las LANL es del 40 %. Para las LAL es del 55 %. Para el grupo de *linfomas y mieloma* es del 62 %. Estas diferencias encontradas tienen significación estadística. Ver figura 46.

No se obtienen conclusiones significativas al abordar estadísticamente la estratificación de las leucemias agudas en función del estadio al trasplante, ya en su conjunto o ya clasificadas en linfoblásticas y no linfoblásticas.

## **VII. DISCUSION Y RESUMEN.**

## A. CARACTERISTICAS DE LOS PACIENTES TRASPLANTADOS Y POSIBLES SESGOS DE SELECCION.

El 82 % de los autotrasplantes que analizamos se realizaron en sujetos afectados de *leucemia aguda* (figura 5). Tal predominancia tiene dos causas fundamentales. En primer lugar, en el Servicio de Hematología del Hospital Virgen del Rocío de Sevilla, donde se ha realizado este estudio, esta patología es mayoritaria en el grupo de enfermos con hemopatías malignas subsidiarios de recibir un autotrasplante. En segundo lugar, los enfermos remitidos de otros Centros Hospitalarios andaluces proceden de sendos Servicios de Hematología, con circunstancias similares.

Esta definición de partida en el tipo de patología considerada, condiciona *a priori* la serie, y por ende los resultados esperables, habida cuenta de la escasa tasa de curaciones y remisiones prolongadas que las terapias convencionales tradicionalmente consiguen en las leucemias agudas. Sin embargo, la *supervivencia global* calculada de nuestros enfermos tres años y medio postrasplante es del 52 % (figura 31), cifra alta para una serie de las características antedichas. Por otra parte, los criterios de inclusión de nuestro protocolo de autotrasplante en todos los subgrupos patológicos introduce pacientes de alto riesgo (ver PACIENTES Y METODOS), por lo que los resultados no pueden ser atribuidos a ningún sesgo de selección tendente a mejorar los resultados, antes bien, al contrario.

La distribución por subgrupos del FAB de las leucemias agudas incluídas en el estudio es heterogénea. Entre las *no linfoblásticas* el 40 % son M<sub>5</sub>, el 25 y 20 % son M<sub>2</sub> y M<sub>3</sub> respectivamente, y 10 y 5 % son M<sub>1</sub> y M<sub>4</sub>. Entre las *linfoblásticas*, el 73 % son L<sub>2</sub> y el 27 % son L<sub>1</sub>. Cuatro de ellas eran *leucemias agudas linfoblásticas infantiles*, pero las cuatro eran de alto riesgo y fueron autotrasplantadas en estadíos más avanzados que la primera remisión completa.

Sólo el 18 % de los enfermos padecían *linfoma, Enfermedad de Hodgkin o mieloma múltiple* (figura 5).

El límite máximo de edad para entrar en el protocolo fue de 55 años (ver PACIENTES Y METODOS). La edad de los pacientes autotrasplantados osciló entre 3 y 48 años, con media de  $21.5 \pm 12.6$  (figura 6). Las edades medias de los subgrupos diagnósticos es homogénea:  $20.1 \pm 13.7$  (3-46) en las LANL,  $20.0 \pm 10.7$  (6-46) en las LLA y  $24.0 \pm 10.6$  (12-36) en *linfomas y mieloma*. Se trata por tanto de un grupo con edad media intermedia y con amplio rango puesto que ha incluido desde pacientes pediátricos a pacientes adultos en la quinta década de la vida.

El 54 % de los enfermos eran varones y el 46 % mujeres (figura 7), con predominancia de varones entre las LANL y de mujeres en las LLA (figura 8).

La procedencia de los pacientes fue nuestro propio Centro en el 64 % y otros hospitales en el 36 % (figura 9), y la provincia de Sevilla en el 82 % y otras provincias andaluzas en el 18 % (figura 10).

En su conjunto, no se ha incluido ningún criterio considerable como sesgo de selección "positivo" para los resultados, puesto que si es cierto que la edad media no es alta y se exigió un buen *performance status*, se han incluido *exclusivamente* enfermos de alto riesgo y mal pronóstico teórico para la evolución de su enfermedad. En qué manera se compensan o interinfluyen estas condiciones es difícil de establecer. La edad y el *performance* deben influir en mejorar la mortalidad peritrasplante, mientras que el alto riesgo de recidiva, en empeorar la evolución a largo plazo. Esta es una estrategia razonable puesto que se debe someter a este tipo de tratamiento, considerado como "agresivo", a pacientes con mal pronóstico, pero esto debe ser compatibilizado con minimizar el riesgo de morir a causa del procedimiento.



## **B. RESULTADOS Y ESTIMACION DE SUPERVIVENCIAS: PAPEL DEL TRASPLANTE AUTOLOGO.**

La probabilidad de supervivencia global a tres años y medio de todos los enfermos autotrasplantados es del 52 % (figura 31), y la supervivencia libre de enfermedad (SLE) es de 46 % (figura 36). No es posible predecir con exactitud cuáles serían las probabilidades de supervivencias esperadas *sin autotrasplante*, en una serie heterogénea en diagnósticos y estadios como es la presente. No obstante, probablemente a tres años y medio, no cabría esperar supervivencias muy superiores al 30 ó 35 % como se argumenta a continuación. Una comparación útil del autotrasplante con tratamientos convencionales debe hacerse forzosamente por grupos diagnósticos y preferiblemente por estadios.

Seguidamente revisamos el estado actual del autotrasplante en las situaciones clínicas en que nosotros lo hemos empleado y cotejamos los resultados publicados por otros autores con los nuestros propios.

### **1. LEUCEMIAS AGUDAS.**

La mayor parte de los adultos con leucemia aguda, tratados con terapias convencionales, eventualmente mueren de su enfermedad, ya por resistencia a los tratamientos o por complicaciones de la terapia<sup>221,222</sup>. Este hecho es esencial para aproximarse al papel que el autotrasplante pueda jugar en el tratamiento de esta entidad. Nuestra casuística arroja una SLE del 43 % a tres años y medio para el total de enfermos afectados de *leucemia aguda* que han recibido un trasplante autólogo en primera remisión completa (figura 39) y del 38 % a 37 meses para los que lo recibieron en estadios más avanzados (figura 39).

#### **a. Leucemia Aguda no linfoblástica (LANL).**

Aún considerando la mejoría en los resultados de los pacientes con LANL tratados con modernos regímenes terapéuticos que incluyen regímenes tan intensivos

como altas dosis de Citarabina y un antraciclínico, más del 50 % de los pacientes que alcanzan la remisión completa, recaen<sup>223</sup>. Las terapias salvajes consiguen reinducir la remisión en menos del 50 % de estos pacientes y la media de supervivencia tras alcanzar una segunda remisión completa en la mayor parte de los trabajos publicados es de unos 4 meses<sup>224</sup>. En estadios más avanzados que la primera remisión completa muy pocos pacientes son curados con tratamientos convencionales. Un trabajo del MD Anderson Hospital sobre supervivientes a largo plazo tras recaída leucémica revela que algún paciente ocasional que alcance una segunda remisión completa puede sobrevivir varios años<sup>225</sup>. Como término medio, menos del 5 % del total de pacientes que recaen sobreviven a los 5 años en el MD Anderson Hospital y de los diez enfermos que comunica el trabajo citado, siete recibieron un trasplante de médula ósea, ya autólogo, ya alogénico. La supervivencia global de nuestros enfermos autotrasplantados con LANL es del 35 % a 38 meses (figura 32) y la SLE es del 30 % a tres años y medio (figura 37). La mayor parte de los autores aceptaría que un paciente con leucemia aguda no linfoblástica que recaee debe ser considerado candidato a trasplante de médula ósea, ya en segunda remisión, ya en el momento de la recaída<sup>226</sup>.

### 1. AUTOTRASPLANTE EN PRIMERA REMISION PARA LANL.

Han sido publicados un considerable número de estudios sobre trasplante autólogo en primera remisión completa. La mayoría de ellos son no randomizados y multicéntricos<sup>227,228,229,230,231</sup>. Todos ellos han demostrado la supervivencia libre de enfermedad (SLE) de un número sustancial de enfermos a largo plazo. Sin embargo, ya que dichos estudios implican a pacientes altamente seleccionados y los regímenes de acondicionamiento son heterogéneos, una evaluación crítica del autotrasplante en la leucemia aguda no linfoblástica en primera remisión no es aún posible.

Las cifras de supervivencia libre de enfermedad comunicadas por estos trabajos oscilan entre 34 %<sup>232</sup> y 58 %<sup>233</sup>. Los regímenes terapéuticos empleados son múltiples, y ninguno ha mostrado ser mejor que los demás. Nuestro grupo ha usado *Busulfán* y *Ciclofosfamida* como se describe en PACIENTES Y METODOS. Los resultados mejores publicados, significativamente, se dan en las series más cortas<sup>234,235</sup>. Pero las series que incluyen más enfermos, como la de 194 pacientes del EBMTG (European Bone Marrow Transplantation Group) arroja una SLE prolongada del 34 %. Las comparaciones

*directas* con la quimioterapia o con el trasplante alogénico no son fácilmente realizables, pero los datos disponibles sugieren que el trasplante autólogo no es tan efectivo como el alogénico, pero es considerablemente mejor que las dosis estándar de quimioterapia aislada.

En nuestra serie, la supervivencia global de los pacientes afectos de *leucemia aguda no linfoblástica en primera remisión completa* a 3 años y medio (40 meses) es del 50 % (figura 34), y la supervivencia libre de enfermedad (SLE) al mismo tiempo es del 43 % (figura 40). Estos datos coinciden con los publicados por otros autores. Y corroboran la utilidad del autotrasplante en esta situación. Que el autotrasplante sea superior a la quimioterapia debe demostrarse con ensayos clínicos controlados y randomizados. Por el momento los datos disponibles sugieren fuertemente que sea así.

## 2. AUTOTRASPLANTE EN ESTADIOS MAS AVANZADOS QUE LA PRIMERA REMISION PARA LANL.

Como se ha mencionado en líneas precedentes, tras una primera recaída, la supervivencia a largo plazo publicada con quimioterapia es anecdótica. Con autotrasplante se han publicado resultados alentadores. La mejor serie publicada en pacientes en *segunda remisión* usó el régimen de acondicionamiento pretrasplante BAVC (Carmustina, Ara-C, Etopósido, Ciclofosfamida) en 21 pacientes, con una SLE actuarial del 52 % a 63 meses<sup>236</sup>. Series más acordes con las expectativas reales del autotrasplante proporcionan SLE prolongadas en torno al 20 % en segunda remisión completa<sup>237</sup>. Estos resultados son muy superiores a los convencionales.

Las primeras aplicaciones del trasplante autólogo de médula ósea fueron en pacientes en recaída. De las dos series más extensas publicadas, con un total de 58 pacientes autotrasplantados en esta situación, se obtienen unas SLE calificadas como "a largo plazo" en torno al 10 %<sup>238,239</sup>. La probabilidad de supervivencia libre de enfermedad a 20 meses en nuestra serie es del 16 % cuando el trasplante se efectuó en situaciones más avanzadas que la primera remisión completa (figura 40). Aunque en esta condición nuestra serie incluye sólo 6 pacientes, todos han fallecido o recaído en la actualidad (figura 22). Tanto de los datos publicados por otros autores como de los nuestros propios, se concluye que en la LANL en estadios avanzados, el autotrasplante

no mejora sustancialmente las escasas probabilidades de supervivencia a largo plazo tradicionales, aunque sí alarga el tiempo de supervivencia esperable. Esto posibilita que estos estadios "desesperados" puedan ser situaciones razonables para ensayar tratamientos alternativos como el tratamiento *in vitro* de la médula ósea o el uso coadyuvante de modificadores de la respuesta biológica como la Interleukina-2, cuando no se dispone de un donante histocompatible. El trasplante de donante no emparentado es otra opción plausible en esta situación.

Se puede concluir respecto a la LANL en primera remisión que los resultados del autotrasplante son *generalmente* mejores que los de la quimioterapia aislada y usualmente inferiores a los del trasplante alogénico. Sin embargo es difícil concluir que ninguna de estas modalidades es definitivamente superior por varias razones. Una es que los factores de riesgo para la SLE no se comunican generalmente en los trabajos, de manera que en las pequeñas series comunicadas es posible que los pacientes sean de buen o mal pronóstico previo. Otro factor es que el trasplante alogénico se efectúa generalmente en pacientes más jóvenes y esto debe influir en los mejores resultados que habitualmente se le atribuyen. *Tras la primera recaída* los supervivientes con quimioterapia sola son raros, por lo que es razonable para los pacientes con buena situación clínica menores de 60 años recibir un trasplante. Los resultados del alogénico no son claramente superiores a los del autólogo, y éste tiene la ventaja adicional de evitar *la enfermedad del injerto contra el huésped*, y por tanto su mortalidad derivada. Los intentos actuales de inducir efecto *injerto contra leucemia* podrían contribuir a la eficacia antileucémica del autotrasplante.

#### **b. Leucemia Aguda Linfoblástica (LAL).**

Los resultados actuales con quimioterapia en los adultos con LAL han mejorado, consiguiéndose en los estudios más optimistas SLE de 35 a 45 % a los cinco años<sup>240</sup>. Por otra parte, los resultados son sustancialmente peores para los subgrupos con factores que condicionan un alto riesgo, tales como, el fenotipo inmunológico B, la edad elevada, el conteo de leucocitos alto al diagnóstico, el tiempo en alcanzar la remisión completa tras la terapia de inducción inicial prolongado, las anormalidades cariotípicas, y la afectación extramedular (sistema nervioso central, bazo, hígado y mediastino). Para los pacientes que recaen, se obtiene una segunda remisión completa en tasas que oscilan entre el 10 y el 75 % según el régimen de tratamiento; sin embargo, la duración de estas

remisiones es escasa. Estos últimos pacientes con pobres pronósticos han sido generalmente objeto de estudio usando el trasplante de médula ósea al objeto de mejorar la duración de la remisión. Los resultados procedentes de múltiples centros disponibles en el *International Bone Marrow Transplant Registry* muestran prometedoras expectativas con trasplante de médula ósea alogénica<sup>241</sup>. Se demuestra una SLE actuarial a cinco años del 39 % en pacientes adultos de alto riesgo en primera remisión y del 26 % en segunda remisión, tanto en adultos como en niños. Un análisis de pacientes adultos con *LAL* de alto riesgo trasplantados con alogénico en Seattle demostró una SLE del 21 % para la primera remisión completa y del 15 % para la segunda o posterior remisión completa, y del 12 % para aquellos pacientes trasplantados en recaída<sup>242</sup>. La contribución del régimen de acondicionamiento previo al trasplante en erradicar la *LAL* ha sido difícil de separar del *efecto injerto contra leucemia* del trasplante alogénico. Los resultados de los trasplantes singénicos, obvian este problema. En la *LAL* el trasplante singénico en primera remisión produce unas remisiones prolongadas de aproximadamente el 50 %, mientras que en recaída las remisiones a largo plazo son del 20 %<sup>243</sup>. La probabilidad de remisiones duraderas alcanzadas por la quimioterapia de acondicionamiento intensiva y radioterapia en las *LAL* con soporte de trasplante de médula ósea ha conducido a una aplicación extensa de esta tecnología, incluyendo su expansión a fuentes alternativas de médula, y especialmente la autóloga. En 1990, 143 equipos europeos realizaron 4234 trasplantes medulares incluyendo 1802 trasplantes alogénicos de hermano histocompatible, y 2097 autólogos<sup>244</sup>. De ellos, 767 fueron realizados para tratar pacientes con *LAL*: 418 alogénicos, 9 singénicos, 56 alogénicos de donantes alternativos y 284 autólogos.

No obstante, los ensayos clínicos realizados con autotrasplante en adultos con *LAL* han sido comunicados hasta la fecha de una manera preliminar y como resultados de un pequeño grupo de enfermos procedente de un determinado Centro. Además, muchos de estos trabajos incluyen niños y adultos, dificultando la interpretación de los datos. El grupo de Minesota ha definido el "alto riesgo" como la recaída previa y edad por encima de 50 años, primera remisión con contaje de leucocitos al diagnóstico por encima de 50,000/uL y edad entre 16 a 50 años, y primera remisión completa y edad entre 16 y 50 años<sup>245</sup>. El grupo italiano la ha definido de manera más "clásica" como la recaída leucémica, la presencia de marcadores cromosómicos, el contaje celular por encima de 25,000/uL, la enfermedad con masa tumoral y la afectación extrahemopoética<sup>246</sup>. Los criterios de nuestro grupo, más acordes con esta última visión están expuestos en PACIENTES Y METODOS. En cualquier caso, sólo hemos considerado candidatos al autotrasplante pacientes con *leucemias agudas linfoblásticas de alto riesgo*. En

su conjunto, los enfermos afectos de *LAL* que hemos autotrasplantado tienen una supervivencia global del 63 % a los veinte meses (figura 32), y una SLE del 50 % a tres años y medio (figura 38).

### 1. AUTOTRASPLANTE EN PRIMERA REMISION PARA LA LAL.

El EBMTG ha comunicado un 20 % de SLE en pacientes adultos trasplantados en primeras remisiones de alto riesgo<sup>247</sup>. Un análisis mayor, que incluyó resultados de niños, demostró una SLE del 44 % y una incidencia de recaídas del 45 %. Otros grupos han publicado resultados con SLE desde 20 %<sup>248</sup> hasta 65 %<sup>249</sup>.

La mayor parte de los acondicionamientos publicados incluyen Irradiación total corporal (fraccionada o no) y otro agente que generalmente es Ciclofosfamida.

### 2. AUTOTRASPLANTE EN SEGUNDA Y TERCERA REMISION Y EN RECAIDA PARA LAL.

Una revisión del EBMTG que incluye niños y adultos con *LAL* después de la primera recaída muestra una SLE del 32 %, y una tasa de recaída del 62 %<sup>250</sup>. El grupo cooperativo italiano ha publicado supervivencias equivalentes, para pacientes en segunda remisión completa con y sin tratamiento *in vitro* con mafosfamida (33 % y 33 % respectivamente). El grupo de Minesota ha comparado su experiencia con dos series consecutivas de pacientes, la primera tratada con Ciclofosfamida e Irradiación total corporal, y la segunda con Irradiación total corporal seguida de Ara-C. No ha habido diferencias entre ambos regímenes en lo que respecta a toxicidad o resultados<sup>251</sup>. El estudio incluyó tanto niños como adultos y no se demostró diferencias en los resultados entre ambos grupos. Otros varios regímenes de acondicionamiento se están utilizando y sus resultados preliminares han sido comunicados<sup>252,253,254,255,256</sup>, sin que ninguno se haya mostrado superior a los otros.

En nuestros pacientes con *LAL* autotrasplantados la SLE a tres años y medio es del 50 % (figura 38). Cuando el trasplante se hizo en primera remisión completa, la SLE

actuarial *al año* es del 58 %, y cuando se hizo en estadíos más avanzados es del 53 % (figura 41). El seguimiento es corto para predecir si esta similitud en los resultados se mantendrá a largo plazo, pero es interesante que por el momento no existan diferencias significativas entre ambos grupos. Si fuera así, ello podría orientar la estrategia terapéutica en la LAL.

### 3. ¿TRASPLANTE AUTOLOGO O ALOGENICO PARA LA LAL?

La mayoría de los ensayos comparativos entre el trasplante autólogo y el alogénico para la LAL incluyen niños y adultos. Un trabajo publicado por Kersey<sup>257</sup> compara el trasplante autólogo y el alogénico tras Ciclofosfamida/Irradiación total corporal o alta dosis de Ara-C/Irradiación total corporal en pacientes de alto riesgo, predominantemente en segunda o tercera remisión, tratando *in vitro* en el autólogo con una batería de anticuerpos monoclonales. No hubo diferencias entre el grupo de niños y el de adultos. La SLE fue similar en ambos grupos, con un 27 % en el grupo del trasplante alogénico y de 20 % en el del autólogo, a 4 años. Hubo una tendencia de muertes precoces asociadas con *la enfermedad del injerto contra el huésped* en el grupo de alogénicos y muertes tardías en el grupo del autólogo, relacionadas con recaídas. Los beneficios del autotrasplante en esta serie fueron, una mayor rapidez para el prendimiento de la serie blanca, una menor mortalidad precoz y una estancia hospitalaria reducida. Estos hallazgos han sido confirmados por el grupo de Marsella, que ha tratado un grupo de alto riesgo fundamentalmente en primera remisión, compuesto predominantemente por adultos. La SLE fue del 71 % para el grupo alogénico y 57 % para el grupo autólogo, a 4 años.

### 4. COMPARACION DEL AUTOTRASPLANTE CON LA QUIMIOTERAPIA EN LA LAL.

Actualmente hay en curso algunos ensayos randomizados para comparar el autotrasplante y la quimioterapia en adultos con LAL. No obstante, las comparaciones posibles por el momento son indirectas. Un análisis que compara la quimioterapia en adultos en dos ensayos amplios alemanes con el trasplante alogénico de médula ósea por el *Bone Marrow Transplant Registry* no ha mostrado ninguna diferencia entre quimioterapia y trasplante<sup>258</sup>. En este estudio se ajustan estadísticamente los datos en función de

las características de la enfermedad y el tiempo transcurrido hasta el tratamiento. La probabilidad de SLE a 5 años fue de 38 % para el grupo con quimioterapia y 44 % para el grupo trasplantado. Sin embargo existieron diferencias en la causa de la muerte. La probabilidad de recaída a 5 años fue de 59 % para el grupo de quimioterapia y 26 % para el grupo de trasplante. La probabilidad de muerte relacionada con el tratamiento fue del 4 % en el grupo con quimioterapia y 39 % en el grupo de trasplante. Los factores pronósticos asociados con riesgo de fallo del tratamiento fueron similares en ambos grupos, con un mayor impacto para el tiempo en alcanzar la primera remisión superior a 8 semanas, y fenotipo distinto del T. El conteo de células blancas tuvo poca relación con la recaída en el grupo de pacientes trasplantados. En contraste con estos resultados, Proctor<sup>259</sup> publicó una SLE del 30 % para pacientes adultos con LAL trasplantados contra un 12 % para los que recibieron quimioterapia de mantenimiento con 6-mercaptopurina y methotrexate, a 3 años, tras una terapia de inducción común. En esta serie, los pacientes que recibieron un trasplante alogénico tuvieron peores resultados que los que recibieron un autotrasplante. Aunque estos dos estudios no pueden ser comparados directamente, los datos sugieren fuertemente que la consolidación con trasplante autólogo es superior a la realizada con regímenes con dosis intensivas.

## 5. ¿TRATAMIENTO IN VITRO PARA LA LAL?

Este aspecto se ha discutido en otros apartados de esta tesis. Aquí mencionaremos que su utilidad o su necesidad no están establecidas, y que se han publicado trabajos contradictorios. Se admite hoy, según se argumenta en la INTRODUCCION que la recaída leucémica procede de la enfermedad residual en el sujeto. Aunque un buen número de equipos de trasplante están ensayando diversos métodos de purga *ex vivo*, ninguno ha probado su necesidad, y un número mayor de equipos de trasplante no efectúa tratamientos *in vitro*.

## 2. LINFOMAS Y MIELOMAS.

El tercer grupo de pacientes autotrasplantados que analizamos incluye personas con *enfermedad de Hodgkin, linfoma no Hodgkin y mieloma múltiple*. El grupo es heterogéneo y corto en número. La SLE en este grupo tras el autotrasplante es la mejor de toda



nuestra casuística ya que es del 62 % a 3 años y medio. Dado que todos los enfermos eran de alto riesgo o se trasplantaron con enfermedad avanzada, las expectativas teóricas con terapias convencionales hubieran sido inferiores a las obtenidas.

No obstante, de esta corta serie no es posible establecer conclusiones en cuanto a la eficacia del autotrasplante o su comparación con otras modalidades terapéuticas.

#### a. linfomas no hodgkin.

El *linfoma* es la enfermedad en la que, en todo el mundo, se efectúan más trasplantes autólogos. Por lo tanto existe una vasta experiencia a nivel internacional en esta patología y algunos aspectos pueden estar claros en lo que respecta al papel del autotrasplante. En nuestra serie se incluyen 3 enfermos con esta enfermedad (figura 13). Dos sobreviven en remisión completa prolongada. Otro falleció a los tres años del autotrasplante. Aunque, por las causas comentadas en el apartado A de la DISCUSION, nuestra experiencia en autotrasplantes en linfomas es reducida, es de sumo interés una revisión de las líneas esenciales más actuales en esta entidad.

#### 1. AUTOTRASPLANTE SEGUN EL ESTADIO.

En primer lugar, el autotrasplante no es útil para la *inducción de la remisión*. La experiencia en esta fase de la enfermedad se limita a menos de 20 enfermos, en su mayoría tratados en el Instituto de Hematología de Bologna<sup>260</sup>. Los pacientes en estadios precoces alcanzan resultados similares a los que lograrían con la terapéutica convencional. Los pacientes en estadios más avanzados no alcanzan la remisión completa o bien recaen pronto.

Como *consolidación de una primera remisión* el trasplante autólogo tiene unos resultados claramente favorables, por lo que es la fase en que más se practica. Los resultados recientes de varios grupos<sup>261,262,263,264</sup> proporcionan SLE prolongadas en torno al 60-65 %, con una mortalidad del procedimiento inferior al 10 %. Quizás la única duda que se puede plantear en esta situación es que algunos pacientes podrían estar curados de su enfermedad cuando se trasplantan. Por ello muchos autores efectúan

el trasplante sólo en linfomas de alto grado en estadios avanzados que presenten factores de mal pronóstico.

En pacientes *en primera remisión parcial* la indicación del trasplante autólogo está fuera de toda duda siempre que el tratamiento de primera línea haya sido adecuado. Los resultados de SLE prolongada se aproximan al 50 % con toxicidad muy aceptable<sup>265</sup>.

*Como rescate de una recaída sensible a la quimioterapia* el autotrasplante proporciona peores resultados que en primera remisión completa y remisión parcial, pero mejores que en segunda remisión completa. En pacientes *refractarios o resistentes a la quimioterapia de rescate*, los resultados del autotrasplante son malos pero mejores que los logrados con quimioterapia convencional. En este grupo la toxicidad y la mortalidad son importantes, con perimortalidad publicada del 30 %, pequeños porcentajes de remisiones alcanzadas y casos de SLE prolongadas excepcionales.

*En segunda remisión completa* se obtienen unas SLE próximas al 30 %. La toxicidad acumulada de los fármacos utilizados para alcanzar esta segunda remisión determina que la toxicidad del autotrasplante sea alta. Por ello parece preferible realizar el autotrasplante en primera recaída.

A pesar de estos malos resultados en fases tardías existe una amplia experiencia con autotrasplante en estadios avanzados de la enfermedad pues, como en toda nueva modalidad terapéutica, los primeros autotrasplantes se efectuaron en linfomas resistentes o en recidiva, que habían agotado toda posibilidad terapéutica convencional<sup>266,267,268</sup>.

## 2. AUTOTRASPLANTE SEGUN EL TIPO HISTOLOGICO.

En el *linfoma de Burkitt* en primera remisión completa el autotrasplante estaría indicado en pacientes con infiltración medular o del sistema nervioso central inicial. También está indicado cuando sólo se alcanza remisión parcial tras quimioterapia intensiva. En las recidivas, especialmente si son quimiosensibles, debe igualmente intentarse el autotrasplante<sup>269</sup>. En el *linfoma linfoblástico* el autotrasplante se admite indicado en estadio IV de Ann Arbor con infiltración del sistema nervioso central o

medular. En estas circunstancias la quimioterapia convencional proporciona SLE a cinco años del 20 % mientras que el trasplante autólogo ofrece mejores resultados, próximos al 70 % a los 4 años<sup>270</sup>. En estadíos inferiores la probabilidad de SLE con quimioterapia es elevada por lo que no se aconseja un autotrasplante en primera remisión completa. Sí estaría indicado por contra, en todo paciente que sólo alcanzara una remisión parcial. En los *restantes linfomas de alto grado de malignidad* en estadíos I y II, los excelentes resultados de la quimio y radioterapia convencionales desaconsejan el autotrasplante en primera remisión completa. En estadíos III y IV la SLE es muy variable (entre 20 y 80 %) dependiendo probablemente de la existencia o no de factores de riesgo desfavorables. Los más comunmente valorados son la presencia de sintomatología general, la afectación extranodal, las variedades inmunológicas T, la respuesta lenta a la quimioterapia inicial, y fundamentalmente, grandes masas tumorales y grandes elevaciones de la enzima láctico deshidrogenasa. Con alguno de estos factores de riesgo las SLE a largo plazo con terapias convencionales son del 15 al 20 %; esto justifica la realización del autotrasplante. Todo paciente que sólo alcance una remisión parcial tras el tratamiento inicial debe recibir un autotrasplante, mientras que en los pacientes sin factores pronósticos desfavorables es preferible realizar el trasplante en recidiva<sup>271</sup>.

En los *linfomas de bajo grado de malignidad* el autotrasplante no ha sido difusamente empleado por la prolongada supervivencia de los pacientes. No obstante, al ser su pronóstico inevitablemente mortal a pesar de emplear quimioterapia, algunos grupos están valorando la utilidad del autotrasplante en fases tempranas de la enfermedad<sup>272</sup>.

Respecto al *acondicionamiento en los linfomas* parece haber acuerdo en que si el paciente ha recibido radioterapia previa sobre campos pulmonares es preferible utilizar quimioterapia, con la opción de complementar con radioterapia sobre las zonas de masas tumorales de gran tamaño. Si no ha recibido radioterapia pulmonar, es aconsejable emplear quimioterapia junto con Irradiación corporal total. Nosotros siguiendo esta tendencia hemos acondicionado todos nuestros paciente con Irradiación total corporal fraccionada y ciclofosfamida como se describe en PACIENTES Y METODOS.

**b. enfermedad de hodgkin.**

El pronóstico de la *enfermedad de Hodgkin* ha mejorado considerablemente en base a los avances de la Radioterapia y la Quimioterapia. El uso de esquemas terapéuticos tipo MOPP (ciclofosfamida, vinblastina, procarbacin y prednisona) o sus variantes, permite obtener remisiones completas en un 70-80 % de los pacientes previamente no tratados o en recidiva tras remisiones con radioterapia. El 50 % de los pacientes que con estos esquemas entran en remisión completa se pueden considerar curados si no recaen en los 10 años siguientes a la remisión<sup>273</sup>. Además, el 60 % de los pacientes que logran una remisión completa si recayeran volverían a conseguir una segunda remisión completa utilizando el mismo tratamiento, siempre que la recidiva se produzca al menos un año después del tratamiento. No obstante, los enfermos que recaen antes de transcurrido un año desde el tratamiento tienen muy mal pronóstico. Los pacientes que recaen por segunda vez también tienen un pronóstico malo. En estas circunstancias es donde el trasplante autólogo se ha venido usando en esta enfermedad<sup>274,275,276</sup>. Casi todos los enfermos que han sido autotrasplantados, por tanto, han recibido al menos dos esquemas terapéuticos sin resistencia cruzada (generalmente MOPP o similares y ABVD - adriamicina, bleomicina, vinblastina, DTIC-). En fases más tempranas de la enfermedad la experiencia es muy escasa. Aproximadamente la mitad de los pacientes alcanza la remisión completa con el trasplante, lo cual debe considerarse un resultado excelente si se tiene en cuenta que se trata de pacientes resistentes a la quimioterapia convencional. Un porcentaje adicional de enfermos alcanza una remisión parcial, que frecuentemente se convierte en remisión completa mediante la aplicación postrasplante de radioterapia sobre zonas afectas residuales. La toxicidad del autotrasplante en esta situación es elevada, con una mortalidad peritrasplante de un 10 a 15 %, que alcanza el 25 % si se emplean esquemas de acondicionamiento con irradiación total corporal. El 30 a 60 % de enfermos que han alcanzado la remisión completa acaba recayendo, de forma que las SLE a cinco años en la mayoría de las series no sobrepasan el 25 %<sup>277,278,279</sup>. Existen varios tratamientos de acondicionamiento útiles en la *enfermedad de Hodgkin*. Nosotros hemos empleado Carmustina, Etopósido y Ciclofosfamida como se describe en PACIENTES Y METODOS. Nuestra serie incluye cuatro pacientes con *Enfermedad de Hodgkin*. Un enfermo se trasplantó en primera recidiva, dos en segunda recidiva y uno en remisión parcial por resistencia a la quimioterapia (figura 13). En este último el autotrasplante consiguió remisión parcial y posteriormente el paciente falleció por progresión de su enfermedad. Los otros tres enfermos viven, uno de ellos en remisión

parcial tras recaer dos años después del trasplante y dos de ellos en remisión completa más de tres años postrasplante. No se pueden sacar conclusiones de una serie tan corta, pero los resultados son, sin duda, alentadores.

### c. mieloma múltiple.

En la actualidad existe una expansión en las utilidades clínicas del autotrasplante. El *mieloma múltiple* es una entidad en la que se viene utilizando de manera progresiva, especialmente en la modalidad de trasplante de progenitores de sangre periférica<sup>280,281</sup>. El motivo fundamental para trasplantar enfermos con mieloma múltiple es que se trata de una enfermedad incurable hasta hoy. Nosotros hemos trasplantado un paciente afecto de mieloma múltiple. Su acondicionamiento se realizó con Irradiación total corporal y Ciclofosfamida como se describe en PACIENTES Y METODOS. Se consiguió remisión parcial con el autotrasplante de médula ósea, y remisión completa con la asociación de quimioterapia, situación en la que permanece el paciente cerca de dos años postrasplante.

## C. EL PACIENTE AUTOTRASPLANTADO.

Una vivencia habitual del clínico que realiza trasplantes es la pregunta del enfermo trasplantado "*¿Y ahora qué?*" Aparte de la esencial carga psicológica que comporta, la respuesta a esta pregunta *en términos de supervivencias actuariales esperables* puede tener implicaciones terapéuticas importantes, ya que los subgrupos con malas expectativas deben ser los candidatos para la utilización de los tratamientos complementarios al trasplante, actualmente en fase experimental, que persiguen eliminar la

enfermedad residual persistente, causa de la eventual recaída postrasplante, cuales son, fundamentalmente, los *modificadores de la respuesta biológica*<sup>9</sup>.

Para este grupo mayoritario de enfermos que superan el trasplante autólogo, la supervivencia global a tres años y medio, en nuestros pacientes, es del 60 % (figura 42), y la SLE es del 46 % (figura 45). En función de los diagnósticos, la *supervivencia global* es del 47 % para las LANL (a 40 meses), del 74 % para las LAL (a 17 meses) y del 87 % para el grupo de *linfomas y mieloma* (a 34 meses). Ver figura 44.

La *supervivencia libre de enfermedad (SLE)*, dato más útil para enfocar decisiones terapéuticas, es del 40 % en las LANL a 40 meses, del 55 % en las LAL a 37 meses y del 62 % en el grupo de *linfomas y mieloma* a 37 meses. Ver figura 46. Independientemente de otras consideraciones, como son el estadio en que se recibe el autotrasplante, o la propia actividad biológica intrínseca de los tratamientos complementarios que se consideren utilizar, las *leucemias agudas no linfoblásticas* se perfilan como el terreno idóneo para la utilización postrasplante de los *modificadores de la respuesta biológica*, según los resultados de nuestra casuística.

#### **D. MEDIDAS DE SOPORTE Y PREVENCIÓN.**

La ausencia transitoria de función medular que se produce en el autotrasplante determina que durante el período de aplasia subsecuente, la vida del paciente dependa, en gran manera, de que se le suministren una serie de cuidados y medidas que en su conjunto llamamos *sopORTE*. El aislamiento en Unidad de Trasplante con aire ultrafiltrado estéril, los cultivos microbiológicos, la antibioterapia, los hemoderivados y la nutrición parenteral, son los más importantes. El aislamiento y la antibioterapia se comentan en relación con las complicaciones infecciosas. Aquí se analizan los aspectos más

---

<sup>9</sup> En nuestro Centro está en realización un estudio controlado con Interleukina-2.

interesantes de nuestras conclusiones sobre la administración de hemoderivados y nutrición parenteral total.

Reducir el soporte necesario es importante porque reduce sus posibles efectos secundarios. Entre ellos se encuentran la transmisión potencial de agentes infecciosos de tanta importancia en el contexto del postrasplante como el *citomegalovirus*, o los *virus de la hepatitis B y C* entre otros, y las reacciones a pirógenos o por leucoaglutininas, en lo que respecta a los hemoderivados; en cuanto a la nutrición parenteral total, las infecciones asociadas a su uso, singularmente la infección por *cándidas* sp. y agentes infecciosos bacterianos, los trastornos metabólicos, y la toxicidad hepática, fundamentalmente.

Por otra parte, el soporte es uno de los factores que representa más gasto económico en el trasplante de médula ósea.

La mayor parte de las variables que hemos analizado no marcaron diferencias significativas en las necesidades de soporte hemoterápico o de nutrición parenteral. Pero encontramos dos correlaciones de sumo interés. Por una parte la dosis de CFU-GM administrada fue inversamente proporcional a las necesidades de soporte. Por tanto éste es un motivo más, para ir al trasplante con el mayor número posible de CFU-GM infundidas por kilogramo de peso del paciente. Este dato magnifica la importancia de optimizar los métodos de concentración y criopreservación de laboratorio al objeto de minimizar la pérdida de progenitores hematopoyéticos que originan. Además, con la reserva que toda predicción en medicina exige, pues sin duda existen otros factores a considerar, una dosis alta de CFU-GM permite, en general, preveer un soporte potencialmente reducido.

De otra parte, el uso de G-CSF descendió las necesidades de soporte en cifras próximas a la mitad. Este dato es de la máxima trascendencia, especialmente porque, como se comenta en otro párrafo, la forma en que el G-CSF reduce las necesidades de soporte es acelerando la salida de la aplasia, y por tanto acortando el período de máxima vulnerabilidad del paciente.

Esta reducción de los requerimientos de soporte que produce el G-CSF contrarresta, probablemente con creces, su propio coste económico.

Otro aspecto importante del soporte son los *cultivos microbiológicos* practicados en determinadas circunstancias clínicas y los efectuados rutinariamente con fines de vigilancia, descritos pormenorizadamente en PACIENTES Y METODOS. Se trata de técnicas caras, pero a la vez, cuando son efectivas, muy útiles porque permiten identificar los gérmenes responsables o potencialmente responsables de infección. La infección condiciona morbilidad y mortalidad. El aislamiento microbiológico útil permite tratamientos antibióticos más efectivos, más selectivos, más baratos y menos tóxicos. En este estudio hemos demostrado que los cultivos de exudado faríngeo, exudado nasal, exudado vaginal y muestras dérmicas no permitieron aislamientos microbiológicos *útiles*. Esto ha determinado su abandono como técnica rutinaria en nuestra Unidad de Trasplante. Se realizan aún en las contadas ocasiones en que las circunstancias clínicas lo recomiendan. Esto ha supuesto una reducción importante del coste económico y de la carga de trabajo.

Por otra parte, tanto antes como después del inicio de la infección, el hemocultivo ha demostrado ser la técnica microbiológica más efectiva, permitiendo el aislamiento de gérmenes que *siempre son patógenos*, puesto que están produciendo bacteriemia, en enfermos severísimamente inmunodeprimidos y profundamente neutropénicos. El hemocultivo positivo siempre tiene importancia clínica, y muy a menudo comporta cambios terapéuticos. Su realización por tanto debe potenciarse en las Unidades de Trasplante.

Finalmente, los cultivos de muestras biológicas, como son, exudados de las entradas cutáneas del catéter venoso central, orina, lavado broncoalveolar, heces y esputo, tuvieron un rendimiento variable. La interpretación del hallazgo microbiológico está aquí condicionada a menudo por las circunstancias clínicas. Por otra parte la identificación de gérmenes no es frecuente si no hay clínica infecciosa. Estas circunstancias condicionarían su utilidad. Sin embargo, en nuestra casuística han permitido diagnosticar un número importante de infecciones y ha implicado a menudo tomar decisiones terapéuticas. En nuestra opinión esto es suficiente para recomendar su uso razonado en la Unidad de Trasplante.



## **E. APLASIA Y RECUPERACION HEMATOLOGICA TRAS AUTO-TRASPLANTE.**

### **a. Aplasia.**

El inicio de la aplasia producida por el tratamiento de acondicionamiento determina la puesta en marcha de una serie de medidas sobre el paciente y marca el comienzo del período de máxima vulnerabilidad del enfermo. La trombopenia y la anemia obligan a empezar la administración de plaquetas y concentrados de hemáties.

La neutropenia, condiciona la previsión de hipertermia infecciosa, con foco clínico evidente o sin él, y por tanto el uso de antibióticos, así como la realización de los cultivos microbiológicos pertinentes. Son, por consiguiente, de gran utilidad práctica los resultados encontrados respecto al comienzo de la aplasia. El inicio de la aplasia máxima se sitúa en el día +4 como valor mediano. Sin embargo los distintos tratamientos de acondicionamiento instauran el descenso de los contajes hematimétricos con distinta rapidez. El más precoz (día +4) es el acondicionamiento de *Irradiación total corporal/Ciclofosfamida*. El acondicionamiento *Carmustina/Etopósido/Ciclofosfamida* produce el nadir de los contajes en sangre el día +5. Finalmente, el más tardío es la combinación *Busulfán/Ciclofosfamida*, que produce el inicio de la aplasia el día +7 ( $p= 0.001$ ). Ver tabla 19.

### **b. Recuperación hematológica.**

La recuperación hematológica es uno de los temas más importantes en el postrasplante. Su ausencia condiciona el fallo de implante y muy probablemente la muerte del paciente en aplasia irreversible. En nuestra casuística hemos tenido dos fallos de implante. Uno en la modalidad de trasplante de médula ósea y otro en la modalidad de trasplante de progenitores hematopoyéticos de sangre periférica. Ninguno respondió a la infusión de médula ósea autóloga de reserva. Por qué no prenden determinados injertos es una pregunta sin respuesta definitiva. Un número elevado de CFU-GM infundidas es un factor importante para prevenir esta eventualidad, aunque no lo asegura. Algunas infecciones, y fundamentalmente por *Citomegalovirus*, se han

correlacionado con fallo de prendimiento<sup>282,283</sup>. En una de nuestras pacientes, como pormenorizadamente se describe en RESULTADOS, se produjo una caída de los contajes hemoperiféricos después de haberse iniciado la recuperación hematológica; se aisló *citomegalovirus* en sangre y orina y fue tratada con Ganciclovir e Inmunoglobulina hiperinmune anticitomegalovirus, produciéndose negativización de los cultivos microbiológicos y la recuperación hematológica completa tanto en médula ósea como en sangre periférica.

Por otra parte, la recuperación hematológica de los pacientes no sólo aleja el raro pero temido fantasma del fallo de prendimiento, sino que cuando se produce, condiciona un cambio esencial en la situación del paciente y por tanto en las medidas que sobre él se toman. Como hemos demostrado, poco antes de alcanzar  $0.2$  granulocitos neutrófilos  $\times 10^9/L$  de sangre se produce, por término medio, la resolución del proceso infeccioso (figura 28). Cuando el paciente alcanza  $0.5 \times 10^9/L$  neutrófilos o  $1.0$  leucocitos totales  $\times 10^9/L$  en ascenso sostenido, es posible darlo de alta si otras circunstancias no lo impiden. Esto ocurrió en nuestros enfermos en el día +23 y +21, respectivamente. La recuperación hematológica que permite dejar de administrar hemoderivados, es decir, 1 % de reticulocitos y  $0.05$  plaquetas  $\times 10^{12}/L$  se produjo en nuestros enfermos el día +36 y +59, respectivamente. Se demuestra también en nuestro análisis que las necesidades de soporte de hematíes, plaquetas y nutrición parenteral se correlacionan negativamente con la velocidad de recuperación hematológica. La rapidez de la recuperación es por tanto esencial para reducir el período de vulnerabilidad del paciente en el que el riesgo de fallecimiento de causa infecciosa es máximo, y para reducir el período de aislamiento y la cuantía de la transfusión de hemoderivados y administración de nutrición parenteral. El estudio de los factores que pudieran acortarla es por consiguiente de máxima importancia.

Los distintos parámetros de la recuperación hematológica se han correlacionado entre sí en nuestra casuística. Esto da solidez a nuestros propios datos y resultados. En nuestro análisis la rapidez de la recuperación hematológica no se influyó por la edad, el sexo, el diagnóstico o el número de células nucleadas infundidas por kilo de peso del paciente. Tampoco los distintos tratamientos de acondicionamiento produjeron distintas velocidades de recuperación.

Sin embargo, la rapidez de la recuperación hematopoyética se correlacionó con la dosis de CFU-GM infundida. Muy recientemente Schwartzberg<sup>284</sup> ha publicado un trabajo en la misma línea que nuestros resultados. Este dato abunda en la idea de infundir la dosis máxima posible por kilo de peso del paciente. La arriba comentada optimización del procesamiento de laboratorio es de nuevo mencionable.

La modalidad de trasplante de progenitores hematopoyéticos de sangre periférica se demostró más veloz en la recuperación que la de médula ósea. Esto es una ventaja más de este método, como se comenta extensamente en la INTRODUCCION.

El uso del factor de crecimiento de colonias granulomonocíticas (G-CSF) acortó, por sí solo unos 15 días el tiempo hasta la recuperación de los neutrófilos. Este dato es trascendente ya que permite minimizar el tiempo en que el enfermo está expuesto a fallecer por un proceso infeccioso. Una dosis elevada de CFU-GM y el uso de G-CSF, combinados, proporcionan una recuperación acelerada y una pancitopenia breve. Esto hace más seguro el procedimiento de trasplante.

## **F. TOXICIDAD Y COMPLICACIONES.**

### **1. TOXICIDAD DEL TRATAMIENTO DE ACONDICIONAMIENTO.**

El análisis de los *efectos secundarios del tratamiento de Acondicionamiento pretrasplante* es un tema capital. El más importante de sus efectos es la abolición de la función de la médula ósea y su potencial destrucción irreversible. Esto es asumido como normal en el trasplante y constitutivo de su propia esencia y en las enfermedades en las que es la propia médula ósea el órgano enfermo, como es el caso de las leucemias, es un efecto deseado. Los progenitores hematopoyéticos autólogos reinfundidos actúan con

función de rescate de la fisiología medular. Hasta que éste se produce, el llamado *soporte* actúa de forma vicariante.

Otros efectos tóxicos del acondicionamiento son indeseables y en ningún caso tienen utilidad. Gran parte de las medidas y tratamientos a que se somete al paciente en esta fase precoz del autotrasplante están encaminados a tratarlos y minimizarlos como se describe en PACIENTES Y METODOS.

Dos pacientes fallecieron de causa directamente atribuible al acondicionamiento: uno por enfermedad venooclusiva hepática y otro por fallo multiorgánico. Ambos habían sido previamente politratados en fases previas de su historia clínica. Una era una mujer de 46 años con una LANL que se trasplantó en segunda remisión completa. La otra era una paciente de 48 años con antecedentes de carcinoma ovárico para el que había recibido poliquimioterapia, que fue trasplantada en la primera remisión de una LANL secundaria. Ambas se acondicionaron con Busulfán y ciclofosfamida. Por tanto en nuestra experiencia, ser mujer en la quinta década de la vida, afecta de LANL, acondicionada con Busulfán y Ciclofosfamida y previamente politratada con quimioterapia, constituye un perfil de paciente de alto riesgo para la toxicidad del acondicionamiento.

Probablemente, la edad, el tipo de acondicionamiento y el politratamiento previo deben ser los factores más determinantes de esta sensibilidad. Si el diagnóstico de LANL por sí mismo y el sexo mujer, constituyen factores de riesgo habrá que probarlo en series más extensas.

Hemos dividido el resto de la toxicidad del tratamiento de acondicionamiento en mayor (si ponen en peligro la vida del paciente o le causan molestias o dolor de gran intensidad y/o difícilmente controlables) y menor (si no es así). La más importante es la toxicidad mayor. Tuvimos con estas características una cistitis hemorrágica y seis mucositis orales de grado III. El resto fueron complicaciones menores.

Por su parte, la *toxicidad relacionada con el procedimiento de infusión* de células progenitoras y la solución de congelación que la vehiculiza, produjo toxicidad de escasa entidad, transitoria y prácticamente anecdótica.

## 2. COMPLICACIONES INFECCIOSAS.

El análisis de las infecciones en la etapa peritrasplante es de gran importancia, pues ellas son responsables de apreciable morbilidad y mortalidad. El aislamiento en cámara estéril, las medidas higiénicas y la política de profilaxis y tratamiento antibacteriano se describen en PACIENTES Y METODOS. En nuestros 50 autotrasplantes hemos registrado 56 episodios infecciosos. La duración media del episodio infeccioso está en torno a los 5 a 8 días, pero con una gran variabilidad, desde un sólo día a más de un mes. El primer episodio infeccioso, que en la mayoría de casos es único, se produce en la primera semana postinfusión. El diagnóstico más frecuente es el de bacteriemia (28 %) y el segundo el de infección pulmonar (11 %). Ver figura 16. Las bacterias se aislaron con máxima frecuencia (86 %), fundamentalmente las gram positivas (56 %), mientras que los gérmenes oportunistas se aíslan en menor tasa (30 %). Ver figura 17. En algo más de un tercio de infecciones no se aislaron agentes microbiológicos responsables. En el resto sí se aislaron. El aislamiento fue más frecuente después de la aparición de la clínica infecciosa, pero en un número importante de casos se aislaron en muestras obtenidas *antes* de la aparición de la misma. En cuanto a la focalización clínica de la infección *antes* de la aparición de fiebre, existió en algo más de la mitad de los casos (55 %). Mientras que algo menos de la mitad de ellos (45 %) no presentaron foco detectable *antes* de que apareciera la fiebre (figura 19). Cuando hubo foco infeccioso antes de la aparición de fiebre éste fue la mucosa oral aproximadamente en un tercio de veces, bacteriemia en otro tercio, repartiéndose el tercio restante entre pulmón, tejidos blandos, tracto intestinal, catéter y vías urinarias (figura 19). Especialmente la focalidad pulmonar previa a la aparición de fiebre tiene gran interés, si se tiene en cuenta, como se comenta seguidamente, el papel de la infección pulmonar en la mortalidad peritrasplante.

*Después* de la aparición de la fiebre los pacientes tenían síntomas localizadores de la infección en más de la mitad de casos (61 %) y carecían de ellos en bastante menos de la mitad (39 %). La distribución de focos después de la aparición de la fiebre es similar a la descrita en el párrafo anterior (figura 20).

La recuperación hematológica es determinante en la evolución de la infección. Los contajes de leucocitos totales, linfocitos y, fundamentalmente, granulocitos, son superiores, con significado estadístico ( $p < 0.000$ ), en la resolución de la infección con respecto a su inicio (figura 28). Los valores de inmunoglobulina G no se diferenciaron

al iniciar o al resolverse la infección a pesar de administrarse exógenamente. Esto cuestiona la utilidad de su uso. Los valores de inmunoglobulinas A tampoco fueron *significativamente* superiores al resolverse la infección que al iniciarse. Sin embargo, los valores de Inmunoglobulinas M fueron sustancialmente superiores ( $p = 0.001$ ) en el momento de resolverse la infección que a su inicio, aunque en fases tan precoces del postrasplante aún no se alcanzan los valores de la normalidad (figura 29). Esto apoya la importancia del inicio de la recuperación inmunológica en la resolución de los procesos infecciosos.

La *mortalidad de causa infecciosa* merece un atento análisis. La infección fue la causa de muerte en cuatro enfermos (8%), aunque en dos de ellos existió primariamente un fallo de implante y el proceso infeccioso fue terminal y tardío; con fallecimiento en los días +91 y +73, respectivamente. En las otras dos muertes relacionadas con infección el proceso infeccioso fue primariamente la causa del éxitus y ocurrieron precozmente: días +9 y +20, respectivamente.

Las bacterias estuvieron implicadas en la mortalidad una vez de las 48 en que se aislaron (2 %). Las grampositivas, nunca, a pesar de aislarse en 31 ocasiones (0 %) y las gramnegativas, una de las 17 en que se aislaron (5.8 %). Los llamados gérmenes *oportunistas*, incluyendo hongos y protozoos, estaban implicados en infecciones mortales en 3 de las 8 veces que se aislaron (37.5 %). Ver figura 18. Por lo tanto, como revela el estudio estadístico, el riesgo relativo de fallecer no aumenta significativamente cuando se aíslan bacterias grampositivas o gramnegativas. Sin embargo cuando se aíslan gérmenes *oportunistas* el riesgo relativo de fallecer es 11.7 veces superior ( $p = 0.003$ ) que cuando no se aíslan. Ver tabla 37.

Se puede concluir que el tratamiento antibacteriano es más efectivo que el empleado contra gérmenes oportunistas. Pero también se puede concluir que lo sabemos emplear de mejor manera. O ambas cosas. Pero cualquiera de estas conclusiones probablemente sería demasiado simplista. Sabemos que la antibioterapia de amplio espectro que empleamos para tratar y para prevenir las infecciones bacterianas modifican la flora saprófita del organismo que limita la proliferación de los gérmenes oportunistas<sup>285</sup>. También sabemos que el uso de los quimioterápicos antibacterianos selecciona cepas resistentes. Además, los largos períodos de neutropenia que los pacientes en su mayoría han sufrido antes de llegar al trasplante condicionan crucialmente la aparición

y evolución de sus procesos infecciosos<sup>286</sup>. Probablemente el control prácticamente total de las infecciones bacterianas alcanzado, se ha de pagar en infecciones oportunistas, y sea necesario buscar un balance óptimo entre ambas vertientes. De las cuatro infecciones relacionadas con mortalidad en nuestra casuística, tres fueron pulmonares. De las siete ocasiones en que se diagnosticó infección pulmonar, en tres resultó mortal. La estimación estadística del riesgo relativo de fallecer cuando la infección fue de focalidad pulmonar comparada con cualquier otra localización de la infección fue 6.9 veces superior ( $p=0.001$ ). Ver tabla 38. Nosotros realizamos una broncoscopia con lavado broncoalveolar, en el que se diagnosticó el germen infeccioso. Si se tiene en cuenta que, en número alto de casos, en la infección pulmonar la sintomatología focal precedió a la aparición de fiebre se puede concluir que la realización de pruebas invasivas diagnósticas precoces, como fibrobroncoscopia con lavado broncoalveolar, debe ser de utilidad en el autotrasplante.

### **G. UTILIDAD CLINICA DE LA METODOLOGIA DE CULTIVOS CELULARES EN EL TRASPLANTE AUTOLOGO.**

El número de Unidades Formadoras de Colonias Granulomonocíticas (CFU-GM) infundidas (expresadas  $\times 10^4$ /Kg de peso) se correlaciona con el número de células nucleadas (CN) infundidas (expresadas  $\times 10^8$ /Kg de peso). Ver tabla 39. Por tanto, el número de CN, parámetro más rápida y fácilmente obtenible que el número de CFU-GM, puede usarse para valorar, aunque de manera muy indirecta, la "calidad" del producto a injertar en cualquier momento, desde su obtención a su infusión, incluyendo todo el proceso de laboratorio.

Cuando se consideran todos los enfermos que fallecieron en relación con el procedimiento de trasplante, sea cual fuere la causa de la muerte, incluyendo por tanto los enfermos que fallecieron con y sin prendimiento del injerto, y se comparan las CFU-

GM infundidas en cada grupo, se encuentra que la cohorte de pacientes que falleció había recibido una cantidad media de CFU-GM significativamente menor que el grupo que sobrevivió al trasplante. Estas diferencias tienen significado estadístico para el grupo de trasplantes de médula ósea pero no alcanzan significado estadístico en el grupo de trasplantes de sangre periférica, probablemente por insuficiente número de casos en esta modalidad y escasa mortalidad en la misma (Ver tabla 41). No hubo diferencias en el grupo con y sin mortalidad en función del número de células nucleadas infundidas.

Este es un argumento sólido para intentar infundir la mayor cantidad posible de CFU-GM por kilo de peso del paciente en el autotrasplante.

Otros aspectos de la utilidad de los cultivos celulares se comentan en otras partes de esta discusión en relación con los aspectos concretos con los que se relacionan.

## **H. ANALISIS DEL TIEMPO DE HOSPITALIZACION.**

El dinero que se gasta en Sanidad siempre ha sido importante. Recientemente nos hemos dado cuenta. Este es uno de los aspectos que condiciona la importancia del tiempo de hospitalización que necesite el enfermo en el autotrasplante. Pero no es menos importante, que el número de camas de trasplante es limitado y el número de enfermos que se pueden beneficiar del trasplante es creciente. Finalmente, y de máxima relevancia, es el hecho de que el enfermo al estar en la Unidad de trasplante está aislado de su entorno y familia, lo que siempre es doloroso, pero además su tolerancia al aislamiento no siempre es buena.



Para dar de alta al paciente se exigió un conteo de  $0.5 \times 10^9/L$  neutrófilos en subida además de una buena situación clínica. No se exigió independencia de la transfusión de hemoderivados.

Nuestros enfermos fueron dados de alta en torno al día +30 postrasplante, con un rango muy variable que osciló entre +10 y +58. Se consideran en estos datos los 44 pacientes que no tuvieron mortalidad relacionada con el procedimiento. Ni la edad ni el diagnóstico de base influyeron, y los varones fueron dados de alta unos siete días antes que las mujeres, alcanzando esta diferencia significado estadístico ( $p: 0.04$ ). Ver tabla 27.

Los factores que en nuestros enfermos han influenciado el día de alta son los siguientes. En primer lugar, la modalidad de trasplante de progenitores periféricos permitió el alta unos 10 días antes que la modalidad de médula ósea (tabla 29).

La recuperación hematológica se correlacionó con fuerte significado estadístico con el día de alta (tabla 32), y esto no sólo en lo que hace referencia a la recuperación de granulocitos, lo cual sería poco sorprendente, sino también a los demás parámetros de la recuperación hematológica. Esto concuerda con el hecho de que la administración de G-CSF ha permitido dar de alta unos 14 días antes a los enfermos que lo recibieron, sin duda en relación con las rápidas elevaciones de granulocitos en sangre periférica que produce. También concuerda con el dato que hemos encontrado de que las necesidades de soporte se correlacionan con el tiempo de hospitalización.

Finalmente, y de manera muy interesante, existió una correlación negativa entre el número de CFU-GM infundidas por Kg de peso del paciente y el día de alta. Cuanto mayor fue ese número, más se acortó la hospitalización. Este es un argumento más para intentar infundir el mayor número posible de CFU-GM por Kg de peso del enfermo.

## RESUMEN.

Todos los análisis de probabilidad de supervivencia libre de enfermedad del trasplante autólogo mejoran los resultados obtenidos con tratamientos convencionales.

Este hecho encontrado por nosotros ha sido descrito por otros autores. La comparación con el trasplante alogénico es más ambigua: la menor tasa de recidivas de éste se contrapone a la menor perimortalidad de aquél y a la ausencia de la *enfermedad* del injerto contra el huésped aguda y crónica. No se puede generalizar sobre esta difícil elección. Como regla general el trasplante alogénico debe ser empleado para enfermedades más agresivas y estadios más avanzados, o en pacientes con signos de enfermedad residual en el caso de las leucemias agudas. La ausencia de hermano histocompatible hace en la mayoría de casos la elección. Cuando al clínico le toca elegir debe ponderar cada paciente individualmente. Los resultados concretos de cada Centro y su experiencia en cada modalidad deben ser tenidos en cuenta.

El trasplante autólogo se está convirtiendo en un procedimiento progresivamente más seguro en los Centros con suficiente experiencia. Cuatro resultados de esta tesis pueden contribuir sustancialmente a su mayor seguridad y por tanto a reducir la mortalidad y morbilidad relacionada con él. En primer lugar, la dosis de CFU-GM infundidas influye la velocidad de recuperación hematopoyética, el soporte administrado, la estancia hospitalaria y la mortalidad peritrasplante. Hay por tanto razones de mucho peso para infundir al paciente un número alto de CFU-GM. La optimización del procesamiento de laboratorio y de los procedimientos de movilización de progenitores en el terreno clínico, cobran consecuentemente toda relevancia. En segundo lugar, el uso de G-CSF acorta el período de aplasia crítica en dos semanas aproximadamente. Probablemente esta es la innovación clínica más trascendente que se ha producido en la presente década en el terreno del autotrasplante. En tercer lugar, la modalidad de autotrasplante de progenitores hematopoyéticos periféricos permite acceder al trasplante a personas con contraindicación de anestesia y por lo tanto con imposibilidad de extracción del injerto de médula ósea, pero a cualquier paciente le puede evitar el riesgo anestésico. Hemos demostrado, con otros autores, que esta modalidad de autotrasplante permite una recuperación hematopoyética sostenida y duradera, y presumiblemente más

rápida que la que proporcionan los progenitores medulares, acortando el tiempo de estancia hospitalaria. Finalmente, el reconocimiento del importante papel que los gérmenes oportunistas y las infecciones de focalidad pulmonar juegan en la mortalidad peritrasplante, puede permitir, mediante el uso de medidas profilácticas, diagnósticas y terapéuticas precoces y dirigidas, una reducción de la morbilidad y mortalidad de esta causa.

El sesgo de selección de pacientes dificulta la obtención de conclusiones en los estudios comparativos de distintas terapias. Pero para centros fundamentalmente asistenciales es una de las mejores armas terapéuticas. Se debe trasplantar con la máxima seguridad posible. Para decidir trasplantar a un enfermo hay que contraponer al beneficio terapéutico esperable el riesgo potencial del procedimiento. Por consiguiente, se deben seleccionar para el autotrasplante los pacientes con enfermedades agresivas que tengan buenas expectativas de superar el procedimiento. Desgraciadamente muchas veces esto no es posible y se opta por la opción menos mala para cada enfermo concreto.

Como ha quedado de manifiesto a lo largo de estas páginas, permanecen muchas incertidumbres respecto al uso del trasplante autólogo de células germinales hematopoyéticas. Sus limitaciones también se han perfilado. Mucho se ha avanzado, pero las hemopatías malignas siguen segando vidas de niños, jóvenes y mayores. La batalla se prevee incierta. Sin duda, queda largo camino por delante.

## **VIII. CONCLUSIONES.**

## **1. EVALUACION DE LA UTILIDAD DEL PROCEDIMIENTO DE TRASPLANTE AUTOLOGO EN HEMOPATIAS MALIGNAS.**

### **1. ANALISIS DE LAS CURVAS DE SUPERVIVENCIA Y DE SUPERVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD GLOBALES Y POR GRUPOS DIAGNOSTICOS.**

1. Todos los análisis de probabilidades de supervivencias obtenidas con trasplante autólogo mejoran los resultados de los tratamientos convencionales.
2. La probabilidad de supervivencia del conjunto de enfermos trasplantados, a 3 años y medio es del 52 %. (figura 31).
3. La probabilidad de supervivencia de las *LANL* es (predicción a 38 meses) del 32 %, de las *LAL* es (predicción a 20 meses) del 63 %, y de los *linfomas y mieloma*, (predicción a 32 meses) es del 88 %. (figura 33).
4. Considerando todos los enfermos, a tres años y medio, la probabilidad de supervivencia libre de enfermedad (SLE) es del 46 %. (figura 36).
5. La probabilidad de supervivencia libre de enfermedad (SLE) para las *LANL* es (predicción a 40 meses) del 30 %, para las *LAL* (predicción a 37 meses) es del 50 %, y para los *linfomas y mieloma* (predicción a 37 meses) es del 62 %. (figura 38).

### **2. EVALUACION DE LA SUPERVIVENCIA Y DE LA SUPERVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD DE LOS ENFERMOS QUE SOBREVIVEN AL AUTOTRASPLANTE.**

1. A tres años y medio, la probabilidad de supervivencia para los enfermos que superan el autotrasplante es del 60 %. (figura 42).

2. La probabilidad de supervivencia para los enfermos que superan el autotrasplante en las LANL ( a tres años y medio) es del 47 %, para las LAL (a los 15 meses) es del 74 %, y para los *linfomas y mielomas* (a tres años) es del 87 % (figura 44).
3. La supervivencia libre de enfermedad (SLE) del conjunto de enfermos que superan el procedimiento, a tres años y medio, es del 46 %. (figura 45).
4. La supervivencia libre de enfermedad (SLE) en los enfermos que sobreviven al autotrasplante para las LANL es del 40 %, para las LAL es del 55 %, y para el grupo de *linfomas y mieloma* es del 62 %. (figura 46).

### 3. ANALISIS DE LA MORTALIDAD Y SEGUIMIENTO DE LOS PACIENTES FALLECIDOS Y DE LOS PACIENTES VIVOS.

1. La *mortalidad peritrasplante* dentro de la Unidad de trasplante es de 6 enfermos (12 %). Dos por fallo de prendimiento en los días +73 y +91 (*pacientes 40 y 18*), dos por infecciones intercurrentes en los días +9 y +20 (*pacientes 1 y 9*), y dos en relación con la toxicidad del acondicionamiento en los días +31 y +36 (*pacientes 43 y 49*).
2. La *supervivencia global*, con un seguimiento medio de  $457.6 \pm 408$  días (mínimo de 37 y máximo de 1427), es de 25 enfermos (50% del total y 58% de los que superaron el trasplante).
3. La media de supervivencia es de  $647.9 \pm 422.2$  días, con mínimo de 42 y máximo de 1427 días. Ver tabla 16.
4. La *mortalidad global* es de 25 pacientes (50%).
5. La *mortalidad posterior* al procedimiento es de 18 enfermos de 43 valorables (41%).
6. Los pacientes que fallecieron, tuvieron una supervivencia media de  $414 \pm 353$  días con mínimo de 98 y máximo de 1111. Ver tabla 18.

7. Los enfermos vivos tiene un seguimiento medio de  $614 \pm 283$  días con mínimo de 272 y máximo de 1064.
8. Atendiendo al *estadio hematológico en el momento del trasplante*, las *leucemias agudas no linfoblásticas* que fueron trasplantadas en situaciones más avanzadas que la primera remisión completa (n=6) fallecieron todas. Dos como consecuencia del procedimiento, y cuatro tras recaída. En este subgrupo por tanto la supervivencia es nula.
9. En cambio, de las *leucemias agudas no linfoblásticas* que fueron trasplantadas en primera remisión completa fallecieron 3 (21 %) de causas peritrasplante. El resto, once enfermos, permanecen en remisión completa 6 (55 %), y fallecieron 5 (45 %). Ver figura 22.
10. El grupo de *leucemias agudas linfoblásticas* tiene 22 pacientes. En este subgrupo fallecieron 9 enfermos (41 %) y sobreviven 13 (49%). Dos enfermos fallecieron en relación con el trasplante (9%) por lo que 20 superaron el autotrasplante (91 %). Entre ellos la supervivencia de 13 enfermos supone el 65 %, y el fallo de 7 el 35 %. Ver tabla 17. El tiempo de supervivencia de los que fallecieron es de  $217 \pm 130$  días, con mínimo de 81 y máximo de 425. El seguimiento medio de los enfermos vivos con leucemia aguda linfoblástica es de  $589 \pm 478$  días con mínimo de 42 y máximo de 1427. Ver tabla 18.
11. El tercer grupo incluye 8 enfermos (4 *Enfermedad de Hodgkin*, 3 *linfomas no Hodgkin*, y un *mieloma múltiple*). En este grupo no hubo mortalidad relacionada con el trasplante (0%). Por tanto todos los enfermos sobrevivieron al trasplante. De ellos han fallecido 2 (25%) y sobreviven 6 (75%). Ver tabla 17. La supervivencia de los que fallecieron fue de  $565 \pm 478$  días con rango entre 227 y 904. Ver tabla 18. En este grupo diagnóstico el seguimiento de los pacientes vivos es de  $808 \pm 428$  días con mínimo de 370 y máximo de 1351 días (tabla 18).

## 2. ANALISIS DE LOS PROCEDIMIENTOS DE SOPORTE Y PREVEN- CION.

### 1. HEMODERIVADOS Y NUTRICION PARENTERAL TOTAL.

1. Se valoran el número de concentrados de hematíes, el número de concentrados de plaquetas y el número de días de nutrición parenteral total requeridos por los enfermos. El número de concentrados de glóbulos rojos transfundidos es de  $10.3 \pm 5.4$  y el de plaquetas de  $28.3 \pm 15.8$ . Los días de administración de nutrición parenteral total fueron  $32.6 \pm 11.1$ .

2. No se encontraron diferencias entre las necesidades de soporte en función de la edad o el peso de los pacientes.

3. El soporte de unidades de glóbulos, unidades de plaquetas y días de nutrición parenteral total necesarios fue mayor para las mujeres que para los varones como término medio. (tabla 42).

4. El soporte necesario no fue distinto para los distintos tipos de tratamiento de acondicionamiento empleado.

5. El soporte necesitado por los pacientes fue menor cuanto mayor fue la dosis de CFU-GM por Kg de peso infundidas. Esta correlación fuertemente negativa hallada, afecta tanto a los días de nutrición parenteral ( $p=0.006$ ) como a las unidades de glóbulos rojos ( $p=0.009$ ) y plaquetas ( $0.019$ ) trasfundidos. Ver tabla 43.

6. No se encontraron diferencias entre los parámetros de soporte y el número de Células nucleadas por Kg de peso infundidas.

7. No hubo diferencias entre el soporte necesitado por los pacientes en función de los grupos diagnósticos.



8. El uso de Factor de Crecimiento de Colonias Granulomonocíticas (G-CSF) disminuyó en magnitud próxima a la mitad las necesidades de soporte de los pacientes.
9. Existió una estrecha correlación entre las necesidades de los distintos parámetros de soporte entre sí. Ver tabla 46.

## **2. CULTIVOS MICROBIOLÓGICOS Y DE VIGILANCIA: UTILIDAD CLÍNICA Y ANÁLISIS DE SU VALOR PREDICTIVO.**

1. *Antes del comienzo de la fiebre* los métodos de cultivos de vigilancia más efectivos fueron la toma periódica de muestras de sangre del catéter y de la orina. También fueron útiles para identificar gérmenes infectantes *antes* de la aparición de la fiebre (tabla 14), los coprocultivos, el cultivo de esputo y el cultivo del exudado de los puntos de canalización de la vía venosa central.
2. *Después del inicio de la fiebre* (tabla 15) los hemocultivos seriados se mostraron como el procedimiento de mayor rendimiento para la identificación de microorganismos. También fueron útiles para el diagnóstico microbiológico después del inicio de la infección, los coprocultivos, un lavado broncoalveolar, urocultivos, cultivos de esputo, cultivos de exudado del punto de tunelización del catéter, el aspirado del contenido de un absceso y muestras de vigilancia del catéter. Ver tabla 15.
3. En conjunto, la realización de cultivos de vigilancia *tanto antes como durante el episodio infeccioso* fue de utilidad para diagnosticar infección en los siguientes casos: hemocultivos, urocultivos, coprocultivos, cultivo de esputo, lavado broncoalveolar, cultivos de exudado de los puntos de inserción y tunelización del catéter central, aspirado de abscesos de partes blandas y cultivos de sangre de catéter. Por otra parte, los cultivos de exudado faríngeo, exudado nasal, exudado vaginal y muestras dérmicas no permitieron aislar gérmenes infectantes. Los aislamientos que se realizaron en estas localizaciones, cuando se realizaron, correspondieron a gérmenes colonizantes que no causaban infección.

### 3. EVALUACION DE LA APLASIA Y DE LA RECUPERACION HEMATOLOGICA POSTRASPLANTE AUTOLOGO.

#### 1. ANALISIS DE LA APLASIA.

1. La aparición de la aplasia, medida como el día en que se alcanzan las cifras *nadir* de leucocitos y granulocitos se sitúa en torno al día +4.
2. El inicio de la aplasia se produce más precozmente (día +4) cuando se emplea el régimen de acondicionamiento *Irradiación total corporal fraccionada/Ciclofosfamida*, y más tardíamente (día +7) cuando se emplea el régimen *Busulfán/Ciclofosfamida*. Los pacientes acondicionados con *BCNU/VP16/CF* alcanzan el nadir de manera intermedia el día +5.

#### 2. ANALISIS DE LA RECUPERACION HEMATOLOGICA Y DE LOS FACTORES QUE LA INFLUYEN.

1. La recuperación hematológica de los parámetros que permiten dar de alta al paciente, 0.5 neutrófilos  $\times 10^9/L$  y 1.0 leucocitos  $\times 10^9/L$ , se produce el día  $+23.9 \pm 12.3$  y  $+21.4 \pm 12.1$  respectivamente, como término medio.
2. La recuperación hematológica que permite dejar de administrar hemoderivados al paciente, 1% de reticulocitos y 0.05 plaquetas  $\times 10^{12}/L$  se produce en el día  $+36.6 \pm 19.3$  y  $+59.6 \pm 73.4$  respectivamente, como valores medios.
3. No se hallaron diferencias entre los parámetros de recuperación hematológica y la edad, el sexo o el diagnóstico de los pacientes.
4. La recuperación hematológica mostró patrones similares entre los pacientes acondicionados con *Busulfán* y *Ciclofosfamida* y los acondicionados con *Irradiación total corporal fraccionada* y *Ciclofosfamida*.

5. La rapidez de la recuperación hematológica se correlaciona con la dosis de CFU-GM infundidas por Kg de peso. (tabla 21).
6. No existe correlación entre el número de células nucleadas infundidas y la rapidez de la recuperación hematológica de ninguna de las series hematopoyéticas.
7. La recuperación hematológica es más precoz en la modalidad de trasplante de progenitores sanguíneos que en la modalidad de progenitores de médula ósea.
8. El factor de crecimiento granulopoyético (G-CSF) acorta los tiempos de recuperación de granulocitos y leucocitos totales en períodos próximos a los 14 días, como término medio.
9. Las distintas series hematopoyéticas se correlacionan entre sí en sus tiempos de recuperación.
10. El soporte de hemáties, plaquetas y nutrición parenteral total que requieren los enfermos depende de los tiempos de recuperación hematológica.

#### **4. EVALUACION DE LA TOXICIDAD Y DE LAS COMPLICACIONES PRECOCES DEL TRASPLANTE AUTOLOGO.**

##### **1. ANALISIS DE LA TOXICIDAD.**

1. Dos pacientes fallecieron de causa atribuible directa y exclusivamente a la toxicidad del tratamiento de acondicionamiento (4 %).

2. No hubo diferencias en el grado o intensidad de toxicidad extramedular de los distintos regímenes de acondicionamiento. Sin embargo sólo hubo mortalidad atribuible al acondicionamiento en el grupo que recibió Busulfán y Ciclofosfamida (4%).

3. Consideramos *efectos tóxicos mayores* aquéllos que por su naturaleza pusieron en peligro la vida del paciente o le causaron molestias o dolor de gran intensidad y/o difícilmente controlables. Con estas características se presentaron la cistitis hemorrágica (un paciente) y la mucositis oral de grado III (seis pacientes).

4. La toxicidad relacionada con la infusión de las células progenitoras fue reducida, de escasa entidad clínica y siempre transitoria.

## 2. COMPLICACIONES INFECCIOSAS.

1. Se registraron un total de 56 episodios infecciosos en los 50 trasplantes del estudio.

2. La fiebre se inició en la primera semana postrasplante (día +5 de mediana).

3. La duración media de los episodios infecciosos fue de  $8.5 \pm 8.7$  días, con rango entre 1 y 38 días y valor mediano de 5 días.

4. Considerados sólo los *primeros episodios* en cada trasplante, la media de duración es de  $8.5 \pm 8.3$ , con mínimo de 1 día y máximo de 37 días, y valor mediano de 5 días.

5. El diagnóstico más frecuente de la infección fue el de *bacteriemia* (28 %). La siguiente en frecuencia es la *infección pulmonar* (11 %). Ver figura 16.

6. En los aislamientos microbiológicos existe un fuerte predominio de las bacterias (85 %) sobre el resto de los gérmenes aislados (15 %). Dentro de las bacterias el predominio es de los grampositivos (56 %) sobre los gramnegativos (30 %). Ver figura 17.

7. En 20 ocasiones la muestra biológica diagnóstica se obtuvo antes del inicio de la fiebre. En otras 32 ocasiones el aislamiento se produjo después de la aparición de la fiebre. En 20 procesos infecciosos no se aisló germen infectante antes, ni durante el mismo.

8. El 11 % de las infecciones no presentó foco localizador. En el 89 % restante se encontraron las siguientes localizaciones de la infección: bacteriemias (30 %), mucositis oral (18 %), infección pulmonar (13 %), infección gastrointestinal (9 %), infección de tejidos blandos (7 %), infección urinaria (5 %) e infección viral (7 %). Ver figura 21.

9. Existió una muy estrecha relación entre los contajes hematológicos en sangre periférica y la evolución de los procesos infecciosos. Los contajes en sangre periférica de leucocitos totales, granulocitos y linfocitos son superiores en el momento de la resolución del episodio infeccioso que en el momento del inicio del mismo (figura 28).

10. Los valores de Inmunoglobulina G no fueron distintos en el momento de inicio y fin de la infección a pesar de administrarse exógenamente. Tampoco los de Inmunoglobulina A.

11. Los valores de Inmunoglobulina M son superiores en el momento de resolverse la infección que en el momento de iniciarse ( $p=0.001$ ). Ver figura 29.

12. La infección fue la causa de la muerte de cuatro enfermos, aunque en dos de ellos existió primariamente un fallo de implante y el proceso infeccioso terminal fue tardío, ocurriendo sendos éxitus en los días +91 (*paciente número 18*) y +73 (*paciente número 40*) respectivamente. Los dos pacientes con mortalidad primariamente infecciosa fallecieron en los días +9 (*paciente número 1*) y +20 (*paciente número 9*).

13. Las bacterias estuvieron implicadas en la mortalidad una vez de las 48 que se aislaron (2%). Las grampositivas, nunca, a pesar de aislarse en 31 ocasiones (0%), y las gramnegativas en una ocasión de las 17 que se identificaron (5.8%). Los gérmenes oportunistas estaban implicados en infecciones mortales en 3 de las 8 veces que se aislaron (37.5%). Ver figura 18.

14. Tres de las infecciones relacionadas con mortalidad fueron de origen pulmonar.

15. Cuando se aislan bacterias sean grampositivas o gramnegativas el riesgo relativo de fallecer no aumenta significativamente. Cuando se aislan *gérmenes oportunistas* el riesgo relativo de fallecimiento es 11.7 veces superior ( $p= 0.003$ ) que cuando no se aislan. Ver tabla 37.

16. La estimación del *riesgo relativo* de fallecer cuando la infección fue de focalidad pulmonar comparada con cualquier otra localización de la infección fue 6.9 veces superior ( $p= 0.01$ ). Ver tabla 38.

## **5. EVALUACION DE LA UTILIDAD CLINICA DE LA METODOLOGIA DE CULTIVOS CELULARES EN EL TRASPLANTE AUTOLOGO.**

1. El número de Unidades Formadoras de Colonias Granulomonocíticas (CFU-GM) infundidas (expresadas  $\times 10^4$ /Kg de peso) se correlacionan con el número de Células nucleadas (CN) infundidas (expresadas  $\times 10^8$ /Kg de peso). Ver tabla 39.

2. Cuando se consideran *todos* los enfermos que fallecieron en relación con el procedimiento de trasplante, sea cual fuere la causa de la muerte, e incluyendo por tanto los enfermos que fallecieron con y sin prendimiento del injerto y se ponen en relación con las CFU-GM infundidas, se encuentra que el grupo de pacientes que falleció había recibido una cantidad media de CFU-GM ( $\times 10^4$ /Kg) *significativamente* menor que el grupo que sobrevivió al trasplante. Estas diferencias tienen significado estadístico para el grupo de trasplantes de médula ósea. Ver tabla 41. Pero no alcanzan significado estadístico en el grupo de trasplantes de progenitores de sangre periférica. Ver tabla 41.

3. No hay diferencias en el grupo con y sin mortalidad peritrasplante en función del número de células nucleadas infundidas.

## 6. ANALISIS DE LA ESTANCIA HOSPITALARIA Y DE LOS FACTORES QUE LA DETERMINAN.

1. No son valorables para éste parámetro los pacientes que fallecieron en la Unidad de Trasplante. Para los 44 enfermos valorados el día *medio* de alta fue el  $+30.2 \pm 11.5$  siendo el valor *mediano*  $+29.0$ , con *mínimo* de  $+10$  y *máximo* de  $+58$ .
2. El día de alta postrasplante fue el  $+27.1 \pm 10.2$  para los varones y  $+34.0 \pm 12.2$  para las mujeres, estando esta diferencia dentro del límite de la significación estadística (tabla 27).
3. No existen diferencias para el día de alta según diagnósticos. Tampoco se encontró correlación entre el día de alta y la edad de los pacientes.
4. Los trasplantes de médula ósea fueron dados de alta el día  $+31.6 \pm 10.7$ , mientras que los de progenitores periféricos lo fueron el  $+22.8 \pm 13.2$ . Estas diferencias no llegan a alcanzar el grado de significación estadística (tabla 29). Por tanto los trasplantes de progenitores de sangre periférica son dados de alta unos diez días antes que los de médula ósea.
5. La administración de Factor de Colonias Granulomonocíticas (G-CSF) permite dar de alta a los pacientes unos catorce días antes.
6. El día de alta postrasplante se correlacionó con fuerte significación estadística con todos los parámetros de la recuperación hematológica. Ver tabla 32.
7. Las necesidades de soporte se correlacionan con el tiempo de estancia en la Unidad de trasplante.
8. El número de CFU-GM por Kg de peso infundidas y también el número de células nucleadas infundidas por Kg (aunque este parámetro más débilmente) se correlacionan negativamente con el día en que el enfermo fue dado de alta (tabla 34).

9. El día de alta se correlaciona con el tiempo que tardaron los pacientes en alcanzar el nadir de leucocitos y granulocitos. Cuanto antes lo alcanzaron, antes fueron dados de alta.



## **IX. GRAFICOS.**

**Tabla 1. ANTECEDENTES PERSONALES DE INTERES.**

---

ANTECEDENTES PERSONALES MAYORES.

Trasplante autólogo previo (3).  
Carcinoma ovárico (1).  
Liposarcoma mixoide (1).  
Tuberculosis pulmonar (2).  
Endocarditis candidiásica (1).  
Hepatitis C (1).  
Esplenectomía (1).  
Síndrome depresivo (1).

ANTECEDENTES PERSONALES MENORES.

Parálisis facial periférica (3).  
Ciatalgia bilateral (1).  
Hernia inguinoescrotal (1).  
Bartolinitis de repetición (1).  
Dermatitis atópica (1).  
Flebitis subclavia por catéter (1).  
Síndrome hemofagocítico (1).

---

**Tabla 2. PACIENTES CON LEUCEMIA AGUDA NO LINFOBLASTICA.**

---

Nº TRASPL.	EDAD	SEXO	ACONDICIONAMIENTO	ESTADIO
1	33	V	B/CF	2 RC
6	21	M	M-AMSA/ARA-C	1 R
8	21	M	B/CF	2 RC
9	13	V	B/CF	1 RC
11	7	V	B/CF	1 RC
14	7	V	B/CF	1 RC
15	21	M	B/CF	1 RC
21	26	V	B/CF	1 RC
22	9	V	ITC/CF	3 RC
23	19	V	B/CF	1 RC
24	12	V	B/CF	1 RC
30	8	V	ITC/CF	2 RP
31	35	M	B/CF	1 RC
33	42	V	B/CF	1 RC
37	16	M	B/CF	1 RC
38	3	V	B/CF	1 RC
40	13	V	B/CF	1 RC
43	46	M	B/CF	2 RC
44	4	M	B/CF	1 RC
49	46	M	B/CF	1 RC

---

**Tabla 3. PACIENTES CON LEUCEMIA AGUDA LINFOBLASTICA.**

---

Nº TRASPL.	EDAD	SEXO	ACONDICIONAMIENTO	ESTADIO
2	26	M	ITC/CF	3 RC
3	24	V	ITC/CF	2 RC
7	18	V	M-AMSA/ARA-C	3 R
10	18	M	M-AMSA/ARA-C	2 R
12	46	M	ARA-C (AD)/CF	2 RC
13	16	M	ITC/CF	1 RC
16	9	M	ITC/CF	2 RC
17	19	M	B/CF	2 R
18	38	M	ITC/CF	1 RC
26	37	M	ITC/CF	1 RC
27	7	V	ITC/CF	2 RC
28	16	M	ITC/CF	1 RC
29	18	M	ITC/CF	2 RC
32	9	M	ITC/CF	2 RC
34	20	V	ITC/CF	2 RC
39	19	V	ITC/CF	1 RC
42	12	M	ITC/CF	1 RC
45	15	V	ITC/CF	1 RC
46	31	V	ITC/CF	1 RC
47	28	V	ITC/CF	2 RC
48	6	M	ITC/CF	2 RC
50	8	V	ITC/CF	2 R

---

**Tabla 4. PACIENTES CON LINFOMAS Y MIELOMAS.**

---

Nº TRASPL.	EDAD	SEXO	DIAGNOSTICO	ACONDICIONAMIENTO	ESTADIO
4	19	M	EH	BCNU/VP16/CF	2 R
5	12	V	EH	BCNU/VP16/CF	1 R
19	29	V	EH	BCNU/VP16/CF	1 RP
25	36	V	EH	BCNU/VP16/CF	2 R
20	48	V	LNH	ITCf/CF	1 RC
35	35	M	LNH	ITCf/CF	2 R
14	14	V	LNH	ITCf/CF	1 RC
36	41	V	MM	ITCf/CF	DG*

---

(\*) DG: al diagnóstico.

**Tabla 5. REGIMENES DE ACONDICIONAMIENTO Y DIAGNOSTICOS.**

	LMA	LLA	EH	LNH	MM	<b>TOTALES</b>
B/CF	17	1	-	-	-	<b>18</b>
ITCf/CF	2	15	-	3	1	<b>21</b>
ITCdu/CF	-	2	-	-	-	<b>2</b>
M-AMSA/ARA-C	1	2	-	-	-	<b>3</b>
ARA-C/CF	-	2	-	-	-	<b>2</b>
BCNU/VP16/CF	-	-	4	-	-	<b>4</b>
<b>TOTALES</b>	<b>20</b>	<b>22</b>	<b>4</b>	<b>3</b>	<b>1</b>	<b>50</b>

**Tabla 6. CELULAS NUCLEADAS INFUNDIDAS SEGUN MODALIDAD DE TRASPLANTE.**

	CELULAS NUCLEADAS INFUNDIDAS				
	n	MEDIA+D.E.	MEDIANA	MINIMO	MAXIMO
MEDULA OSEA	41	1.18+0.82	0.99	0.30	5.00
SANGRE PERIFER.	9	4.20+3.95	3.54	1.24	14.07
TOTALES	50	1.80+2.22	1.08	0.30	14.07

**Tabla 7. UNIDADES FORMADORAS DE COLONIAS INFUNDIDAS SEGUN MODALIDAD DE TRASPLANTE.**

	UNIDADES FORMADORAS DE COLONIAS INFUNDIDAS				
	n	MEDIA+D.E.	MEDIANA	MINIMO	MAXIMO
MEDULA OSEA	41	5.96+4.84	4.80	0.17	19.00
SANGRE PERIFER	9	10.70+13.16	5.00	1.10	40.00
TOTAL	50	6.82+7.13	4.85	0.17	40.00

**Tabla 8. TIEMPO (EXPRESADO EN DÍAS) EN ALCANZAR LOS DISTINTOS PARAMETROS DE RECUPERACIÓN HEMATOLOGICA.**

	TIEMPO (DIAS) DE RECUPERACION HEMATOLOGICA				
	n	MEDIA+D.E.	MEDIANA	MINIMO	MAXIMO
0.1x10 <sup>9</sup> /L NEUTROF.	46	13.3+5.4	12.0	4	36
0.5x10 <sup>9</sup> /L NEUTROF.	44	23.9+12.3	21.0	5	58
1.0x10 <sup>9</sup> /L LEUCOC.	46	21.4+12.2	18.0	5	55
SUSPENSION PLAQUET	41	58.7+61.1	39.0	12	324
0.05x10 <sup>12</sup> /L PLAQ.	37	59.6+73.4	37.0	10	391
1% RETICULOCITOS	37	36.6+19.3	36.0	9	91

**Tabla 9. VALORACION DE LOS REQUERIMIENTOS DE SOPORTE.**

	REQUERIMIENTOS DE SOPORTE				
	n	MEDIA+D.E.	MEDIANA	MINIMO	MAXIMO
UNIDADES GLOBULOS	45	10.3+5.4	9.0	3	28
UNIDADES PLAQUETAS	45	28.3+15.8	25.0	4	68
DIAS NUTR PARENT	45	32.6+11.1	31.0	12	68



**Tabla 10. EFECTOS TÓXICOS MENORES DEL TRATAMIENTO DE ACONDICIONAMIENTO.**

---

ALTERACIONES DIGESTIVAS

Vómitos (+++)  
Pirosis (++)  
Anorexia (+++)  
Pesadez gástrica (++)  
Mucositis grado I y II (++)  
Diarrea (+++)  
Náuseas (+++)  
Hipertrofia parotídea (+)  
Dolor abdominal (++)

ALTERACIONES HEPATICAS

Elevación enzimática (+++)  
Ictericia (+)

ALTERACIONES HEMORRAGICAS

Microhematuria (++)  
Macrohematuria (+)  
Epistaxis (+)

ALTERACIONES DERMICAS

Alopecia (+++)  
Prurito (+)  
Exantema cutáneo (++)  
Dermatitis peribuca (+)  
Dermatitis escrotal (+)

OTRAS ALTERACIONES

Hipertermia (++)  
Conjuntivitis (+)  
Tos (+)  
Cefalea (++)  
Síndrome miccional (+)  
Dolores óseos (+)  
Dolor retroauricular (+)  
Eosinofilia (+)

---

(+) afecta a menos del 10 % de los enfermos.  
(++) afecta a más del 10 % y menos del 75 % de los enfermos.  
(+++) afecta a más del 75 % de los enfermos.

**Tabla 11. FRECUENCIA DE TOXICIDAD POSTINFUSIÓN.**

---

Subictericia (4)  
Hemoglobinuria macroscópica (6)  
Hemoglobinuria microscópica (13)  
Fiebre (4)  
Escalofríos postinfusión (1)  
Hipotensión (1)  
Vómitos (1)  
Leucocitosis neutrófila (1)

---

**Tabla 12. FRECUENCIA DE COMPLICACIONES INTERCURRENTES.**

---

Tolerancia psíquica mala (2)  
Tolerancia psíquica regular (6)  
Pérdida del acceso venoso central (4)  
Neumotórax yatrógeno (1)  
Edema palpebral secundario a plaquetas (3)  
Eritema exudativo multiforme (2)  
Hipertensión arterial (1)  
Hipersecreciones mucosas (2)  
Dolor pleuropericárdico (1)

---

**Tabla 13. Gérmenes infectantes.**

---

GERMENES AISLADOS. (56)

COCOS GRAMPOSITIVOS (25)

*neumococo* (3)  
*estaphilococo epidermidis* (5)  
*estaphilococo coagulasa negativo* (4)  
*enterococo* (4)  
*estreptococo sp.* (2)  
*estreptococo alfa-hemolítico* (1)  
*estreptococo del grupo D* (1)  
*estreptococo viridans* (5)

BACILOS Y COCOBACILOS GRAMNEGATIVOS (17)

*serratia marcenses* (1)  
*escherichia coli* (7)  
*klebsiella pneumoniae* (2)  
*pseudomona aeruginosa* (2)  
*haemophilus influenzae* (2)  
*proteus mirabilis* (1)  
*campylobácter yeyuni* (1)  
*enterobácter* (1)

BACILOS GRAMPOSITIVOS (6)

*bacillus sp.* (4)  
*corynebacterium sp.* (2)

HONGOS (4)

*aspergillus\** (1)  
*cándida crusei* (1)  
*cándida albicans* (1)  
*cándida tropicalis* (1)

VIRUS (2)

*virus de la hepatitis C* (1)  
*citomegalovirus* (1)

PROTOZOOS (2)

*pneumocistis carinii* (2)

---

(\*) *aspergillus* se aisló postmortem como causa de neumonía necrotizante.

**Tabla 14. Muestras biológicas y aislamientos microbiológicos previos al inicio de la fiebre.**

---

CATETER (8).

*estreptococo viridans* (3)  
*corynebacterium sp.* (1)  
*estafilococo coagulasa negativo* (1)  
*proteus mirabilis* (1)  
*bacillus sp.* (2)

EXUDADO DEL PUNTO DE TUNELIZACION (1).

*cándida krusei* (1)

HECES (3).

*estreptococo del grupo D* (1)  
*campylobácter yeyunii* (1)  
*klebsiella pneumoniae* (1)

ORINA (6).

*escherichia coli* (3)  
*enterococo* (1)  
*pseudomona aeruginosa* (1)  
*cándida tropicalis* (1)

PUNTO DE INSERCIÓN DEL CATETER (1).

*bacillus sp.* (1)

ESPUTO (1).

*haemophilus influenzae* (1)

---

**Tabla 15. MUESTRAS BIOLÓGICAS Y AISLAMIENTOS MICROBIOLÓGICOS  
POSTERIORES AL INICIO DE LA FIEBRE.**

---

SANGRE (16).

*neumococo* (3)  
*estaphilococo coagulas negativo* (2)  
*estaphilococo epidermidis* (4)  
*escherichia coli* (3)  
*estreptococo alfa-hemolítico* (1)  
*serratia marcenses* (1)  
*virus hepatitis C* (1)  
*citomegalovirus* (1)

EXUDADO EN PUNTO DE TUNELIZACION (1).

*bacillus sp.* (1)

HECES (6).

*estreptococo viridans* (1)  
*enterococo* (2)  
*klebsiella pneumoniae* (1)  
*pseudomona aeruginosa* (1)  
*rhodotorula rubra* (1)

LAVADO BRONCOALVEOLAR (1).

*pneumocistis carinii* (1)

ORINA (2).

*escherichia coli* (1)  
*citomegalovirus* (1)

CATETER (2).

*corynebacterium sp.* (1)  
*serratia marcenses* (1)

ESPUTO (3).

*pneumocistis carinii* (1)  
*haemophilus influenzae* (1)  
*pseudmona aeruginosa* (1)

ASPIRADO DE ABSCESO (1).

*estreptococo sp.* (1)

Nota: tres gérmenes se aislaron en varias muestras simultáneamente: *serratia marcenses* (sangre, piel, exudado faríngeo y úlcera bucal), *citomegalovirus* (sangre y orina) y *pseudomona aeruginosa* (exudado faríngeo, esputo y heces).

---

**Tabla 16. SUPERVIVENCIA GLOBAL DE TODOS LOS PACIENTES POR GRUPOS DIAGNOSTICOS.**

DIAGNOSTICO	SUPERVIVENCIA GLOBAL POR DIAGNOSTICOS			
	n	EDAD+DE	EXITUS	VIVOS
LANL	20	20+13	14 (70%)	6 (30%)
LAL	22	20+10	9 (41%)	13 (49%)
LINFOMAS	8	32+19	2 (9%)	6 (91%)
TOTAL	50	21+12	25 (50%)	25 (50%)

**Tabla 17. SUPERVIVENCIA DE LOS ENFERMOS QUE SOBREVIVEN AL TRATAMIENTO DE TRASPLANTE.**

DIAGNOSTICO	SUPERVIVENCIA DE LOS ENFERMOS QUE SOBREVIVEN			
	n	EDAD+DE	EXITUS	VIVOS
LANL	15	16+11	9 (60%)	6 (40%)
LAL	20	19+10	7 (35%)	13 (65%)
LINFOMAS	8	32+8	2 (25%)	6 (75%)
TOTAL	43	24+13	18 (42%)	25 (58%)

**Tabla 18. TIEMPO DE SUPERVIVENCIA PARA LOS ENFERMOS QUE SOBREVIVEN AL TRATAMIENTO DE TRASPLANTE, EXPRESADO EN DÍAS DE SUPERVIVENCIA POSTRASPLANTE + DESVIACIÓN ESTÁNDAR Y RANGO.**

DIAGNOSTICO	DIAS DE SEGUIMIENTO DE LOS ENFERMOS VALORABLES PARA LA EFICACIA		
	n	EXITUS	VIVOS
LANL	15	414+353 (98-1111)	614+283 (272-1064)
LAL	20	217+130 (81-425)	589+478 (42-1427)
LINFOMAS	8	565+478 (227-904)	808+428 (370-1351)
TOTAL	43	354+305 (81-1111)	647+422 (42-1427)

**Tabla 19. COMPARACION DEL TIEMPO (EXPRESADO EN DIAS) EN ALCANZAR EL NADIR DE LEUCOCITOS SEGUN EL TRATAMIENTO DE ACONDICIONAMIENTO.**

	NADIR DE LEUCOCITOS SEGUN ACONDICIONAMIENTO		
	ITCf/CF	BCNU/VP16/CF	B/CF
n	21	4	18
MEDIA+D.E.	3.7+1.9	4.5+1.7	6.3+2.2
MEDIANA	4.0	4.0	5.5

F= 8.074

p= 0.001

**Tabla 20. COMPARACION DEL TIEMPO (EXPRESADO EN DIAS) EN ALCANZAR EL NADIR DE GRANULOCITOS SEGUN EL TRATAMIENTO DE ACONDICIONAMIENTO.**

	NADIR DE GRANULOCITOS SEGUN ACONDICIONAMIENTO		
	ITCf/CF	BCNU/VP16/CF	B/CF
n	21	4	18
MEDIA+D.E.	3.7+2.1	4.5+1.7	6.3+2.3
MEDIANA	3.0	4.0	6.0

F= 7.315

p= 0.002

**Tabla 21. CORRELACION ENTRE EL NUMERO DE CFU-GM/KG DE PESO INFUNDIDAS Y LOS PARAMETROS DE LA RECUPERACION HEMATOLOGICA.**

	n	r	R <sup>2</sup>	p
0.1 x 10 <sup>9</sup> /L NEUTROFILOS	46	-0.386	0.14	0.004
0.5 x 10 <sup>9</sup> /L NEUTROFILOS	44	-0.400	0.16	0.004
1.0 x 10 <sup>9</sup> /L LEUCOCITOS	46	-0.424	0.17	0.002
0.05 x 10 <sup>12</sup> /PLAQUETAS	37	0.160	0.02	0.171
1 % RETICULOCITOS	37	-0.345	0.11	0.018
DIA SUSPENSION PLAQUETAS	41	0.012	0.00	0.468

**Tabla 22. COMPARACION DE LOS TIEMPOS DE RECUPERACION HEMATOLOGICA (EXPRESADOS EN DIAS) SEGUN SE ADMINISTRE O NO FACTOR DE CRECIMIENTO DE COLONIAS GRANULOMONOCITICAS (GCS-F).**

	DIAS POSTRASPLANTE		ESTADISTICOS	
	SIN G-CSF	CON G-CSF	F	p
1.0 x 10 <sup>9</sup> /L LEUCOCITOS	23.2±11.9 (21.0)	9.3±4.1 (9.0)	7.824	0.001
0.1 x 10 <sup>9</sup> /L NEUTROFILOS	14.1±5.3 (12.0)	8.3±2.7 (8.5)	6.686	0.010
0.5 x 10 <sup>9</sup> /L NEUTROFILOS	26.0±11.8 (24.0)	10.5±3.5 (11.5)	9.981	0.000
0.05 x 10 <sup>12</sup> /L PLAQUETAS	62.2±76.1 (38.5)	29.6±8.3 (34.0)	0.537	0.231
1% RETICULOCITOS	38.4±19.0 (38.4)	15.6±6.1 (15.6)	4.182	0.040

**Tabla 23. CORRELACIONES ENTRE LOS DISTINTOS PARAMETROS DE LA RECUPERACION HEMATOLOGICA.**

	CORRELACION PARAMETROS RECUPERACION HEMATOLOGICA					
	0.1 x 10 <sup>9</sup> /L NEUTROFILOS	0.5 x 10 <sup>9</sup> /L NEUTROFIL.	1.0 x 10 <sup>9</sup> /L LEUCOCITOS	0.05 x 10 <sup>12</sup> /L PLAQUETAS	1% RETICULOCIT	SUSPENSION DE PLAQUETAS
0.1 x 10 <sup>9</sup> /L NEUTROFILOS	+					
0.5 x 10 <sup>9</sup> /L NEUTROFILOS	n=44 r=0.64*** R <sup>2</sup> =0.36	+				
1.0 x 10 <sup>9</sup> /L LEUCOCITOS	n=46 r=0.44** R <sup>2</sup> =0.19	n=44 r=0.71*** R <sup>2</sup> =0.50	+			
0.05 x 10 <sup>12</sup> /L PLAQUETAS	n= 37 r=0.19 R <sup>2</sup> =0.003	n=37 r=0.41** R <sup>2</sup> =0.16	n=37 r=0.03 R <sup>2</sup> =0.00	+		
1 % DE RETICULOCITOS	n=37 r=0.40** R <sup>2</sup> =0.16	n=43 r=0.51** R <sup>2</sup> =0.26	n=37 r=0.56*** R <sup>2</sup> =0.31	n=33 r=0.40* R <sup>2</sup> =0.16	+	
SUSPENSION DE PLAQUETAS	n=40 r=0.34* R <sup>2</sup> =0.10	n=40 r=0.30* R <sup>2</sup> =0.09	n=40 r=0.29* R <sup>2</sup> =0.08	n=37 r=0.22 R <sup>2</sup> =0.04	n=35 r=0.17 R <sup>2</sup> =0.02	+

\* significa p < 0.05

\*\* significa p < 0.01

\*\*\* significa p < 0.001



**Tabla 24. CORRELACION ENTRE TIEMPOS DE RECUPERACION HEMATOLOGICA Y CONSUMO DE GLOBULOS ROJOS.**

	CONSUMO DE UNIDADES DE HEMATIES			
	n	r	R <sup>2</sup>	p
0.1 × 10 <sup>9</sup> /L NEUTROFILOS	46	0.372	0.13	0.005
0.5 × 10 <sup>9</sup> /L NEUTROFILOS	44	0.345	0.11	0.011
1.0 × 10 <sup>9</sup> /L LEUCOCITOS	46	0.642	0.40	0.000
0.05 × 10 <sup>12</sup> /L PLAQUETAS	37	0.183	0.03	0.138
1 % DE RETICULOCITOS	37	0.395	0.15	0.008
SUSPENSION PLAQUETAS	41	0.248	0.05	0.059

**Tabla 25. CORRELACION ENTRE TIEMPOS DE RECUPERACION HEMATOLOGICA Y CONSUMO DE UNIDADES DE PLAQUETAS.**

	CONSUMO DE UNIDADES DE PLAQUETAS			
	n	r	R <sup>2</sup>	p
0.1 × 10 <sup>9</sup> /L NEUTROFILOS	45	0.622	0.38	0.000
0.5 × 10 <sup>9</sup> /L NEUTROFILOS	43	0.527	0.27	0.000
1.0 × 10 <sup>9</sup> /L LEUCOCITOS	45	0.413	0.16	0.002
0.05 × 10 <sup>12</sup> /L PLAQUETAS	36	0.407	0.16	0.007
1 % DE RETICULOCITOS	37	0.320	0.10	0.026
SUSPENSION DE PLAQUETAS	40	0.376	0.13	0.008

**Tabla 26. CORRELACION ENTRE TIEMPOS DE RECUPERACION HEMATOLOGICA Y NUMERO DE DIAS DE ADMINISTRACION DE NUTRICION PARENTERAL TOTAL (NPT).**

	DIAS DE ADMINISTRACION DE NPT			
	n	r	R <sup>2</sup>	p
0.1 × 10 <sup>9</sup> /L NEUTROFILOS	46	0.492	0.24	0.000
0.5 × 10 <sup>9</sup> /L NEUTROFILOS	44	0.651	0.42	0.000
1.0 × 10 <sup>9</sup> /L LEUCOCITOS	46	0.642	0.40	0.000
0.05 × 10 <sup>12</sup> /L PLAQUETAS	37	0.241	0.05	0.075
1 % DE RETICULOCITOS	37	0.331	0.10	0.023
SUSPENSION DE PLAQUETAS	41	0.361	0.12	0.010

**Tabla 27. DIA DE ALTA POSTRASPLANTE EN FUNCION DEL SEXO.**

	DIA DE ALTA POSTINFUSION SEGUN EL SEXO		
	n	MEDIA+D.E.	MEDIANA
VARON	24	27.1+10.2	25.0
MUJER	19	34.0+12.2	30.0

F: 4.064  
p= 0.047

**Tabla 28. DIA DE ALTA POSTRASPLANTE SEGUN DIAGNOSTICOS.**

	DIA DE ALTA POSTINFUSION SEGUN DIAGNOSTICOS		
	n	MEDIA+D.E.	MEDIANA
LANL	15	35.7+11.4	30.0
LAL	20	27.0+10.6	26.0
LINFOMAS	8	27.8+11.1	24.0

F= 2.906  
p= 0.064

**Tabla 29. DIA DE ALTA POSTRASPLANTE SEGUN MODALIDAD DE TRASPLANTE.**

	DIA DE ALTA POSTINFUSION SEGUN MODALIDAD DE TRASPLANTE		
	n	MEDIA+D.E.	MEDIANA
MEDULA OSEA	36	31.6+10.7	34.5
SANGRE PERIFERICA	7	22.2+13.2	24.0

F= 3.617  
p= 0.061

**Tabla 30. DIA DE ALTA POSTRASPLANTE PARA LOS DISTINTOS TRATAMIENTOS DE ACONDICIONAMIENTO.**

	DIA DE ALTA POSTINFUSION SEGUN TRATAMIENTO DE ACONDICIONAMIENTO		
	n	MEDIA+D.E.	MEDIANA
BUSULFAN/CICLOFOSFAMIDA	13	35.9+12.2	49.0
ITCf/CICLOFOSFAMIDA	20	28.2+16.2	38.0
BCNU/VP-16/CICLOFOSFAMIDA	4	28.4+10.2	32.0

F=1.774

p=0.183

ITCf: Irradiación total corporal fraccionada.

BCNU: Carmustina.

VP-16: Etopósido.

**Tabla 31. DIA DE ALTA POSTRASPLANTE SEGUN SE ADMINISTRE O NO, FACTOR ESTIMULANTE DE COLONIAS GRANULOMONOCITICAS (G-CSF).**

	DIA DE ALTA CON Y SIN G-CSF		
	n	MEDIA+D.E.	MEDIANA
SIN G-CSF	38	31.9+10.9	29.5
CON G-CSF	5	16.8+4.8	16.0

F= 9.150

p= 0.004

**Tabla 32. CORRELACION ENTRE EL DIA DE ALTA POSTINFUSION Y LOS PARAMETROS DE LA RECUPERACION HEMATOLOGICA.**

	DIA DE ALTA POSTINFUSION			
	n	r	R <sup>2</sup>	p
0.1x10 <sup>9</sup> /L NEUTROFILOS	43	0.538	0.28	0.000
0.5x10 <sup>9</sup> /L NEUTROFILOS	42	0.737	0.53	0.000
1.0x10 <sup>9</sup> /L LEUCOCITOS	43	0.737	0.49	0.000
0.05x10 <sup>12</sup> /L PLAQUETAS	36	0.307	0.09	0.034
1% RETICULOCITOS	37	0.437	0.18	0.004

**Tabla 33. CORRELACION ENTRE EL DIA DE ALTA POSTINFUSION Y LOS PARAMETROS DE SOPORTE.**

	DIA DE ALTA POSTINFUSION			
	n	r	R <sup>2</sup>	p
UNIDADES DE HEMATIES	43	0.596	0.34	0.000
UNIDADES DE PLAQUETAS	43	0.754	0.56	0.000
DIAS DE NPT	43	0.855	0.72	0.000

NPT: nutrición parenteral total.

**Tabla 34. CORRELACION ENTRE EL DIA DE ALTA POSTINFUSION Y EL NUMERO DE CFU-GM/KG Y DE CELULAS NUCLEADAS/KG INFUNDIDAS.**

	DIA DE ALTA POSTINFUSION			
	n	r	R <sup>2</sup>	p
CFU-GM x 10 <sup>4</sup> /Kg	43	-0.497	0.24	0.000
CELULAS NUCLEADAS x10 <sup>8</sup> /Kg	43	-0.314	0.09	0.029

**Tabla 35. CORRELACION ENTRE EL DIA DE ALTA Y EL NUMERO DE CFU-GM (EXPRESADAS x 10<sup>4</sup>/Kg) Y CELULAS NUCLEADAS (EXPRESADAS x 10<sup>8</sup>/Kg) INFUNDIDAS, PARA CADA MODALIDAD DE TRASPLANTE.**

		NUMERO DE CFU-GM INFUNDIDAS	NUMERO DE CN INFUNDIDAS
DIA DE ALTA	MEDULA OSEA (n=36)	r= -0.41 R <sup>2</sup> = 0.16 p= 0.006	r= -0.05 R <sup>2</sup> = 0.0 p= 0.381
	CELULAS SANGUINEAS (n=7)	r= -0.59 R <sup>2</sup> = 0.34 p= 0.079	r= -0.32 R <sup>2</sup> = 0.10 p= 0.237

**Tabla 36. CORRELACION ENTRE EL DIA EN QUE SE ALCANZAN LOS NADIRES DE LOS CONTAJES HEMATIMETRICOS EN SANGRE PERIFERICA Y EL DIA DE ALTA POSTRASPLANTE.**

	CORRELACION DEL DIA DE ALTA Y TIEMPO EN ALCANZAR NADIRES EN SANGRE PERIFERICA			
	n	r	R <sup>2</sup>	p
NADIR DE LEUCOCITOS	42	0.289	0.078	0.031
NADIR DE GRANULOCITOS	43	0.254	0.062	0.050

**Tabla 37. ESTIMACION DEL RIESGO RELATIVO DE FACELLECER SEGUN EL TIPO DE AISLAMIENTO MICROBIOLÓGICO.**

Riesgo relativo de fallecer si existe exposición a la infección		INFECCION POR GRAMPOSITIVOS	
		SI	NO
MUERTE	SI	3	1
	NO	20	26

Riesgo relativo (RR) = 1.73

IC:  $0.90 < RR < 3.30$

Test exacto de Fisher,  $p = 0.3$

Riesgo relativo de fallecer si existe exposición a la infección		INFECCION POR GRAMNEGATIVOS	
		SI	NO
MUERTE	SI	2	2
	NO	10	37

Riesgo Relativo (RR): 2.3

IC:  $0.70 < RR < 7.20$

Test exacto de Fisher,  $p = 0.2$

Riesgo relativo de fallecer si existe exposición a la infección		INFECCION POR OPORTUNISTAS	
		SI	NO
MUERTE	SI	3	1
	NO	3	44

Riesgo relativo (RR) = 11.7

IC:  $3.4 < RR < 40.3$

Test exacto de Fisher,  $p = 0.003$

**Tabla 38. ESTIMACION DEL RIESGO RELATIVO DE FALLECER SI EXISTE INFECCION DE FOCALIDAD PULMONAR.**

Riesgo relativo de fallecer si existe infección pulmonar		INFECCION PULMONAR	
		SI	NO
MUERTE	SI	3	1
	NO	5	41

Riesgo relativo (RR) = 6.9

IC: 2.5 < RR < 18.8

Test exacto de Fisher, p = 0.01

**Tabla 39. CORRELACION ENTRE CELULAS NUCLEADAS ( $\times 10^6/\text{Kg}$ ) INFUNDIDAS Y UNIDADES FORMADORAS DE COLONIAS GRANULOMONOCITICAS ( $\times 10^4/\text{Kg}$ ) INFUNDIDAS.**

	NUMERO DE CELULAS NUCLEADAS INFUNDIDAS			
	n	r	R <sup>2</sup>	p
NUMERO DE CFU-GM INFUNDIDAS	50	0.54	0.29	0.000

**Tabla 40. CORRELACION ENTRE CELULAS NUCLEADAS ( $\times 10^6/\text{Kg}$ ) INFUNDIDAS Y UNIDADES FORMADORAS DE COLONIAS ( $\times 10^4/\text{Kg}$ ) INFUNDIDAS EN FUNCION DE LA MODALIDAD DE TRASPLANTE.**

		NUMERO DE CELULAS NUCLEADAS INFUNDIDAS			
		n	r	R <sup>2</sup>	p
NUMERO DE CFU-GM INFUNDIDAS	MEDULA OSEA	41	0.17	0.02	0.132
	SANGRE PERIFERICA	9	0.60	0.36	0.041

**Tabla 41. UNIDADES FORMADORAS DE COLONIAS GRANULOMONOCITICAS (CFU-GM) INFUNDIDAS, EXPRESADAS x 10<sup>4</sup>/Kg DE PESO, EN PACIENTES QUE FALLECIERON Y QUE NO FALLECIERON EN RELACION CON EL PROCEDIMIENTO DE TRASPLANTE, EN TRASPLANTE DE MEDULA OSEA.**

	CFU-GM INFUNDIDAS (MEDULA OSEA)		
	n	MEDIA+D.E.	MEDIANA
SIN MORTALIDAD	36	6.5+4.8	5.1
CON MORTALIDAD	5	1.8+2.1	0.4

F= 4.417

p= 0.039

**UNIDADES FORMADORAS DE COLONIAS GRANULOMONOCITICAS (CFU-GM) INFUNDIDAS, EXPRESADAS x 10<sup>4</sup>/Kg DE PESO, EN PACIENTES QUE FALLECIERON Y QUE NO FALLECIERON EN RELACION CON EL PROCEDIMIENTO DE TRASPLANTE, EN TRASPLANTE DE PROGENITORES DE SANGRE PERIFERICA.**

	CFU-GM INFUNDID. (PROGENITORES PERIFERICOS)		
	n	MEDIA+D.E.	MEDIANA
SIN MORTALIDAD	7	13.0+14.2	5.0
CON MORTALIDAD	2	2.5+2.0	2.5

F= 0.989

p= 0.645



**Tabla 42. DIFERENCIAS EN LAS NECESIDADES DE SOPORTE EN FUNCION DEL SEXO DE LOS PACIENTES.**

	VARON (n=27)	MUJER (n=23)	F	p
UNIDADES GLOBULOS	9.5 $\pm$ 4.7 (9.0)	12.9 $\pm$ 7.7 (12:0)	2.33	0.126
UNIDAD. PLAQUETAS	24.6 $\pm$ 15.1 (24.0)	36.2 $\pm$ 19.7 (33.0)	5.38	0.023
DIAS DE NPT	31.9 $\pm$ 14.6 (30.0)	37.2 $\pm$ 16.7 (34.0)	1.40	0.241

NPT: nutrición parenteral total.

**Tabla 43. CORRELACION ENTRE EL NUMERO DE UNIDADES FORMADORAS DE COLONIAS GRANULOMONOCITICAS INFUNDIDAS (EXPRESADAS POR 10<sup>4</sup>/Kg DE PESO) Y EL SOPORTE NECESITADO POR LOS PACIENTES.**

	NUMERO DE CFU-GM INFUNDIDAS/KG			
	n	r	R <sup>2</sup>	p
UNIDADES DE GLOBULOS	46	-0.334	0.10	0.009
UNIDADES DE PLAQUETAS	45	-0.296	0.08	0.019
DIAS DE NPT	46	-0.353	0.12	0.006

NPT: nutrición parenteral total.

**Tabla 44. NECESIDADES DE SOPORTE EN FUNCION DE LA MODALIDAD DE TRASPLANTE.**

	MODALIDAD TRASPLANTE		ESTADISTICOS	
	M.O. (n=41)	S.P. (n=9)	F	p
UNIDADES GLOBULOS	9.9 $\pm$ 5.2 (9.0)	16.4 $\pm$ 8.9 (14.0)	5.28	0.021
UNIDAD. PLAQUETAS	28.7 $\pm$ 16.5 (25.0)	35.3 $\pm$ 25.3 (28.0)	0.88	0.645
DIAS NPT.	34.1 $\pm$ 13.6 (32.0)	35.3 $\pm$ 23.9 (27.0)	0.59	0.440

NPT: nutrición parenteral total.

**Tabla 45. DIFERENCIAS EN LAS NECESIDADES DE SOPORTE EN FUNCION DE LA ADMINISTRACION O NO, DE FACTOR DE CRECIMIENTO GRANULOPROYETICO (G-CSF).**

	<u>NO</u> G-CSF (n=44)	<u>SI</u> G-CSF (n=6)	F	p
UNIDADES GLOBULOS	11.7 $\pm$ 6.5 (10.0)	6.1 $\pm$ 2.4 (6.0)	5.77	0.016
UNIDADES PLAQUETAS	31.6 $\pm$ 18.5 (28.0)	16.6 $\pm$ 5.4 (16.0)	4.96	0.025
DIAS DE NPT	36.3 $\pm$ 15.7 (33.0)	20.0 $\pm$ 3.9 (21.0)	10.80	0.001

NPT: nutrición parenteral total.

**Tabla 46. CORRELACION DE LOS DISTINTOS PARAMETROS DE SOPORTE ENTRE SI.**

n = 45	CORRELACIONES ENTRE PARAMETROS DE SOPORTE		
	UNIDADES DE HEMATIES	UNIDADES DE PLAQUETAS	DIAS DE NPT
UNIDADES DE HEMATIES	+		
UNIDADES DE PLAQUETAS	r=0.746*** R <sup>2</sup> =0.54	+	
DIAS DE NPT	r=0.694*** R <sup>2</sup> =0.62	r=0.797*** R <sup>2</sup> =0.47	+

NPT: Nutrición parenteral total.

\*\*\* significa p < 0.001

# CICLO CELULAR

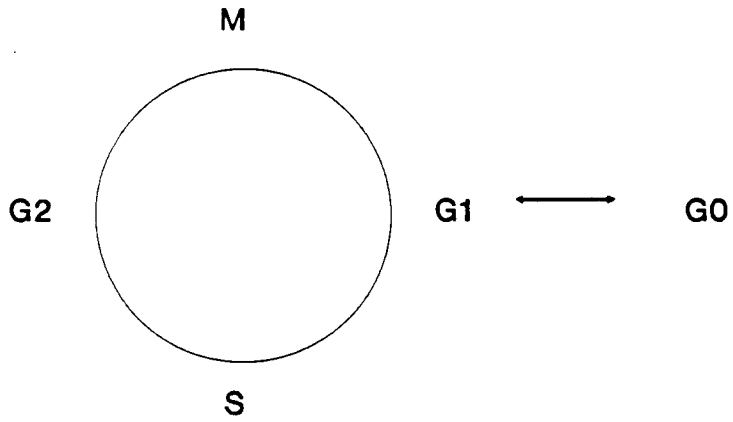


FIGURA 1

# REPRESENTACION DE LA ECUACION DE GOMPERTZ

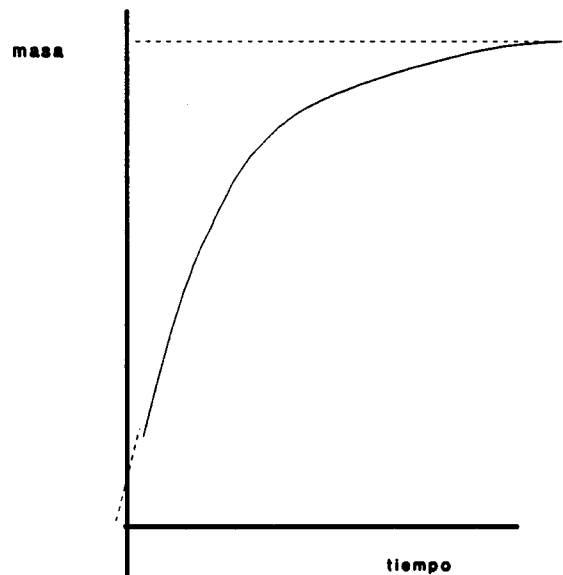


FIGURA 2

## DOSIS/RESPUESTA

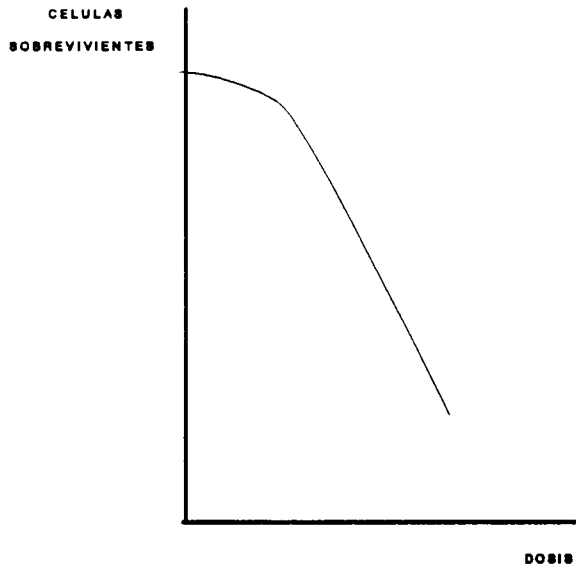


FIGURA 3

## CONTRIBUCION DE LAS CELULAS PROGENITORAS A LA RECUPERACION CELULAR SANGUINEA

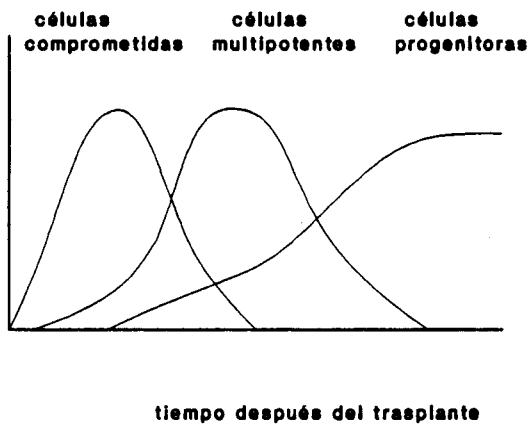


FIGURA 4

# DIAGNOSTICOS

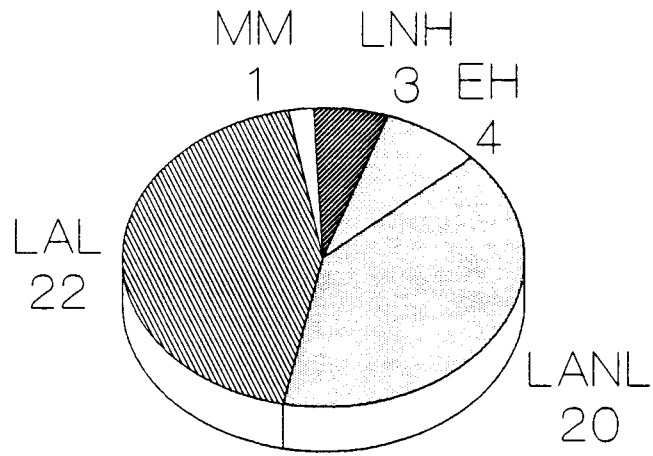


FIGURA 5

n = 50

# DISTRIBUCION DE LA EDAD

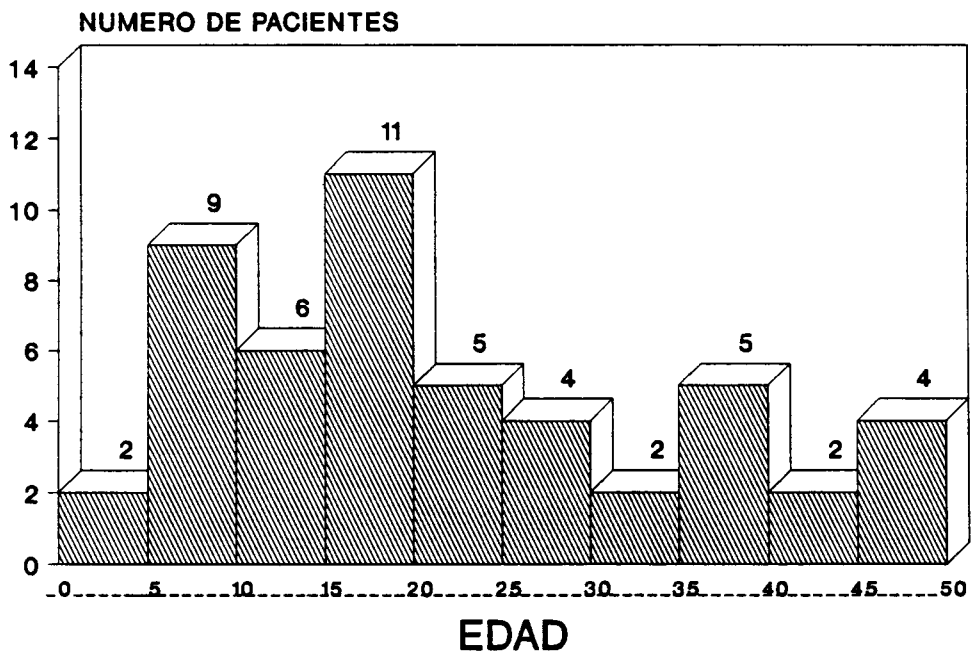


FIGURA 6

n : 50

## DISTRIBUCION POR SEXO

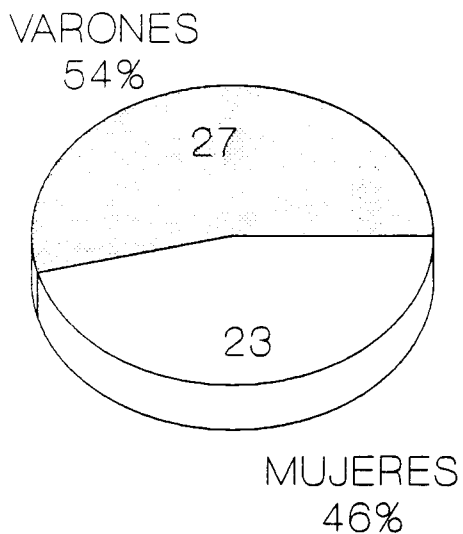


FIGURA 7

n : 50

## DISTRIBUCION DEL SEXO POR DIAGNOSTICOS n : 50

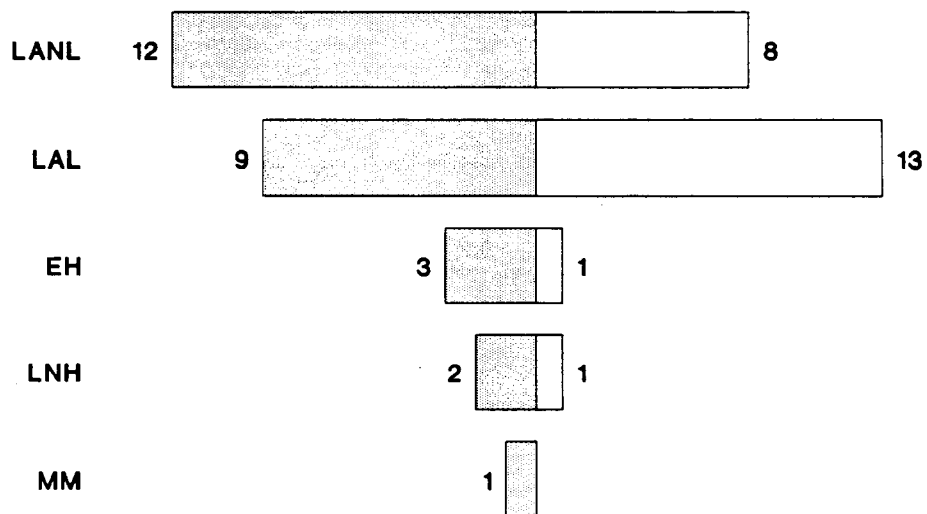


FIGURA 8

VARONES (27)

MUJERES (23)

## PROCEDENCIA DE LOS PACIENTES

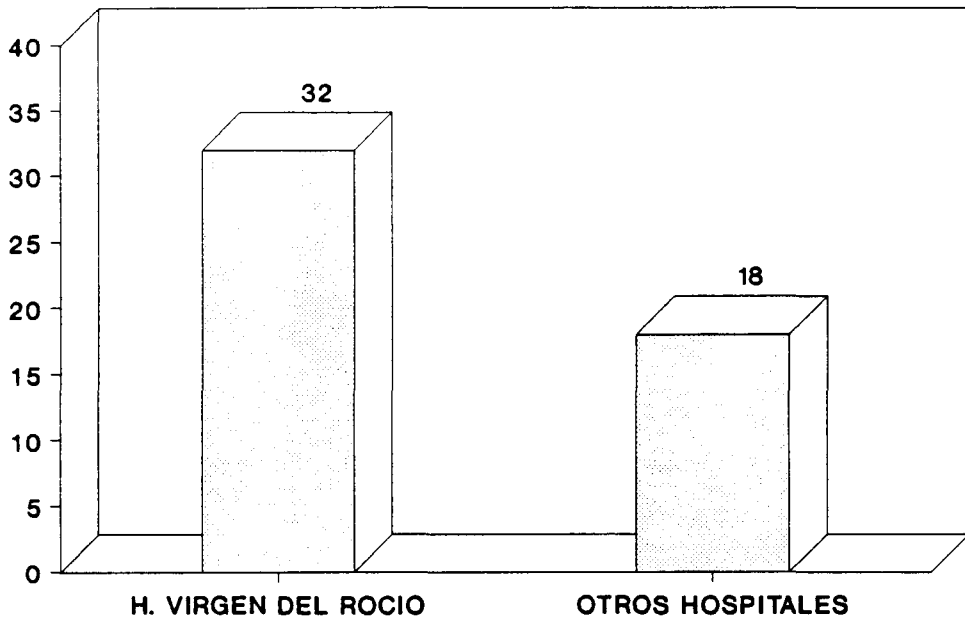


FIGURA 9

n : 50

## PROVINCIAS DE PROCEDENCIA DE LOS PACIENTES

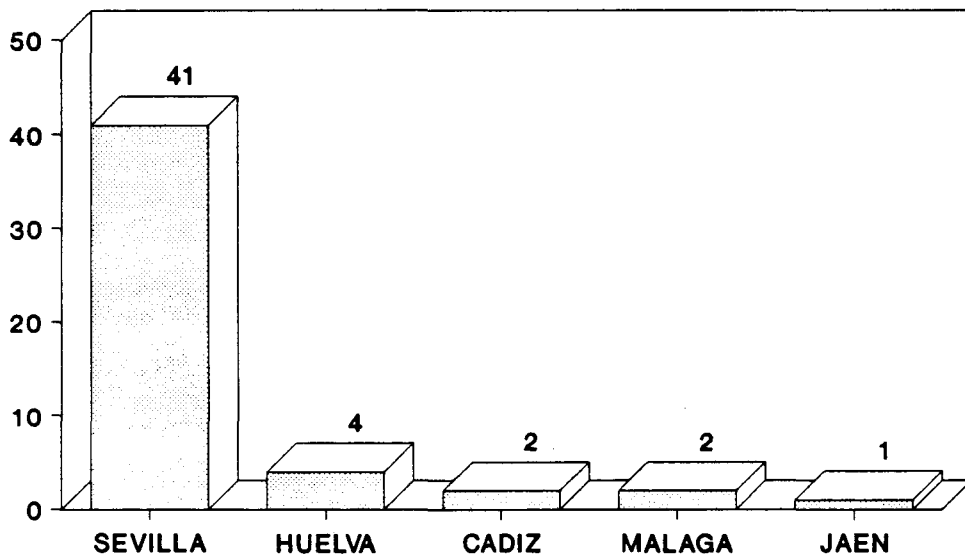


FIGURA 10

n : 50

# LANL

20 TRASPLANTES/18 ENFERMOS

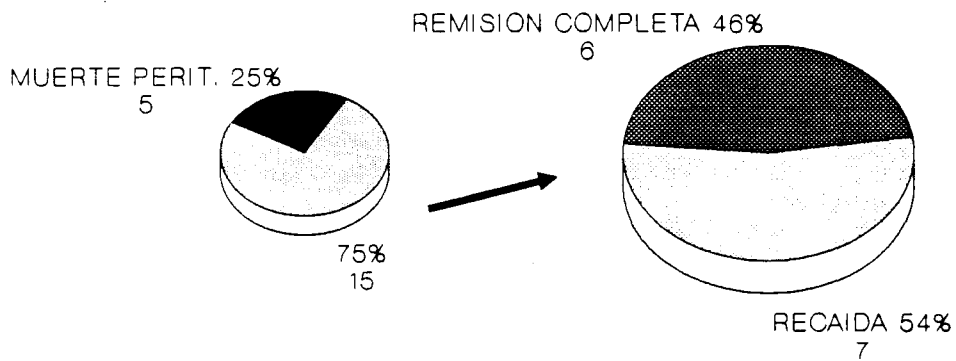


FIGURA 11

n : 20

# LLA

22 TRASPLANTES/21 ENFERMOS

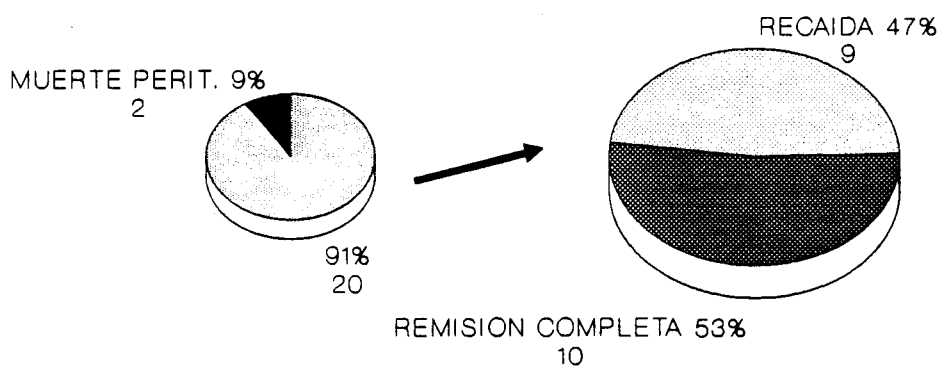


FIGURA 12

n : 22



# LINFOMAS Y MIELOMAS

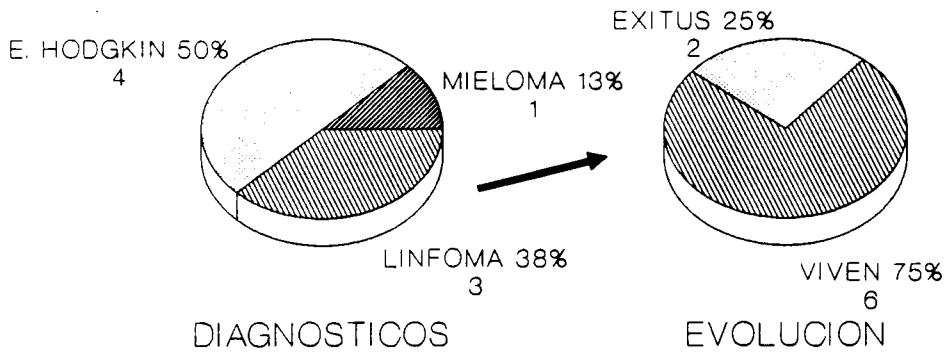


FIGURA 13

n : 8

# CELULAS NUCLEADAS INFUNDIDAS SEGUN TIPO DE TRASPLANTE (x 10 E8/Kg)

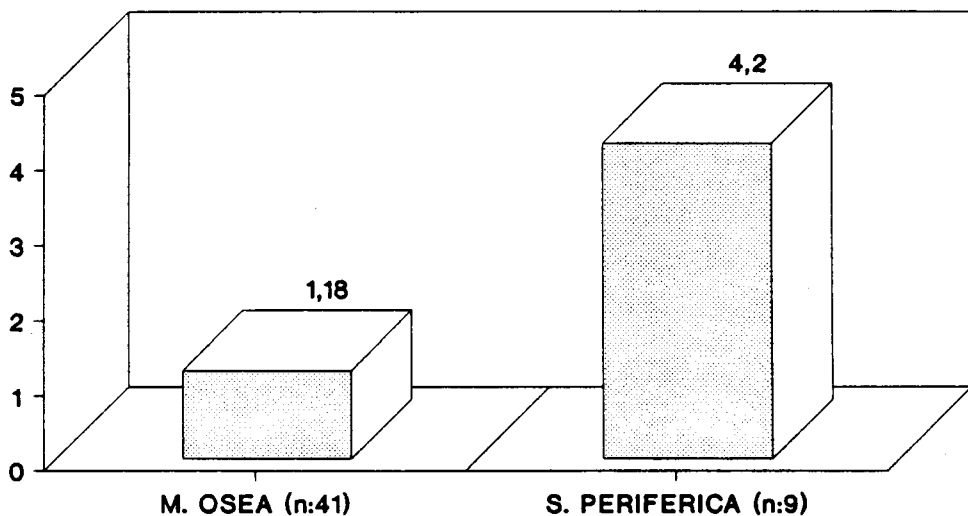
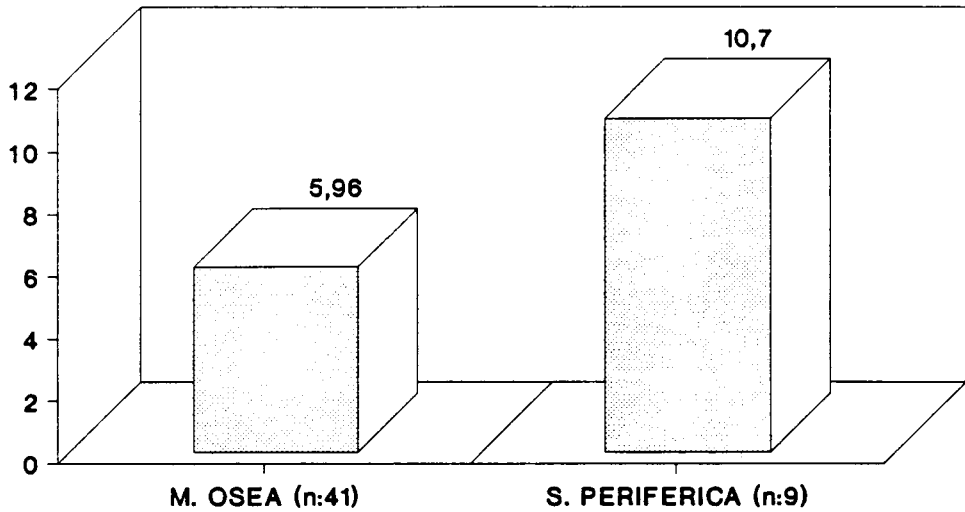


FIGURA 14

n : 50

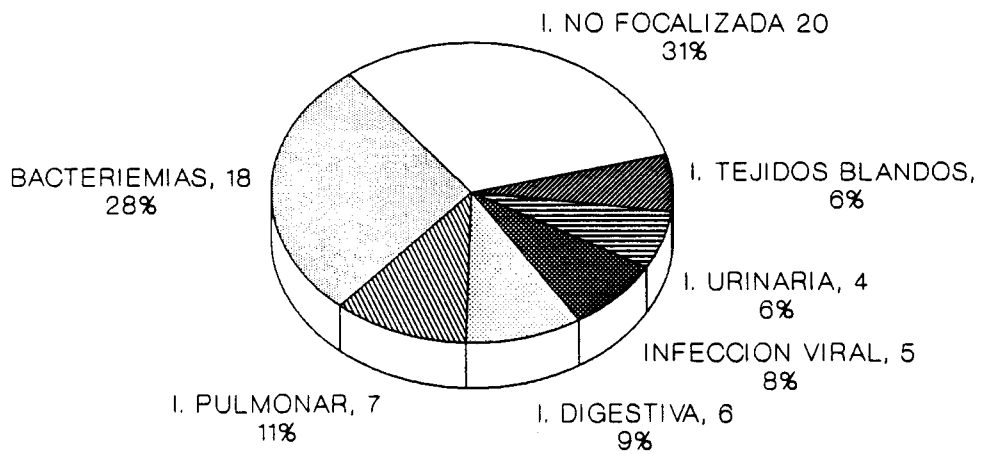
### CFU-GM INFUNDIDAS SEGUN TIPO DE TRASPLANTE (x 10 E4/Kg)



**FIGURA 15**

**n : 50**

### DIAGNOSTICOS DE LAS INFECCIONES



**FIGURA 16**

**n : 64**

## AISLAMIENTOS DE GERMENES INFECTANTES

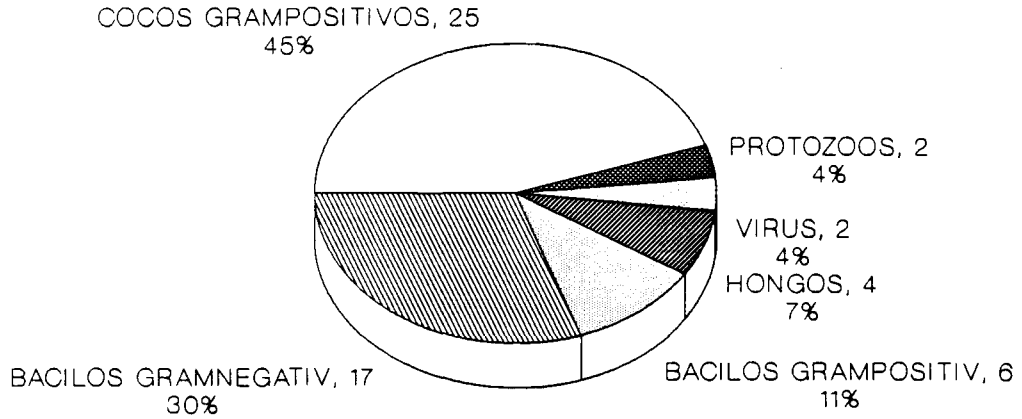


FIGURA 17

n : 56

## RIESGO RELATIVO DE MORTALIDAD DE LOS GERMENES INFECTANTES

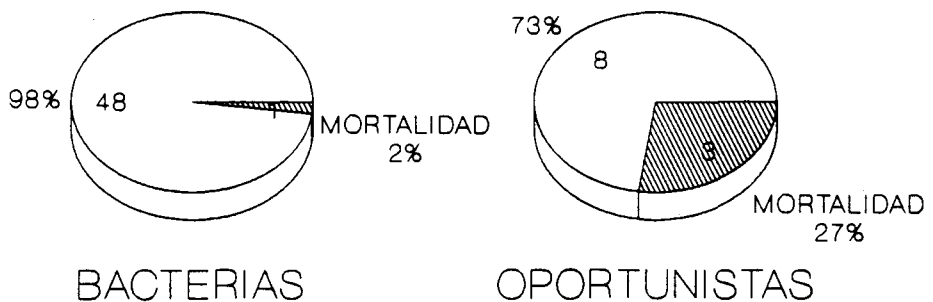


FIGURA 18

## LOCALIZACION DE FOCOS INFECCIOSOS ANTES DEL INICIO DE LA FIEBRE

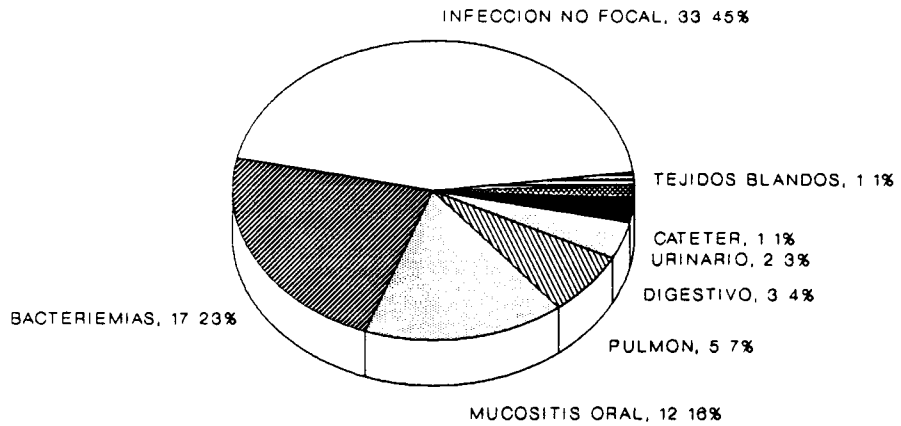


FIGURA 19

n : 56

## LOCALIZACION DE FOCOS INFECCIOSOS DESPUES DE LA APARICION DE FIEBRE

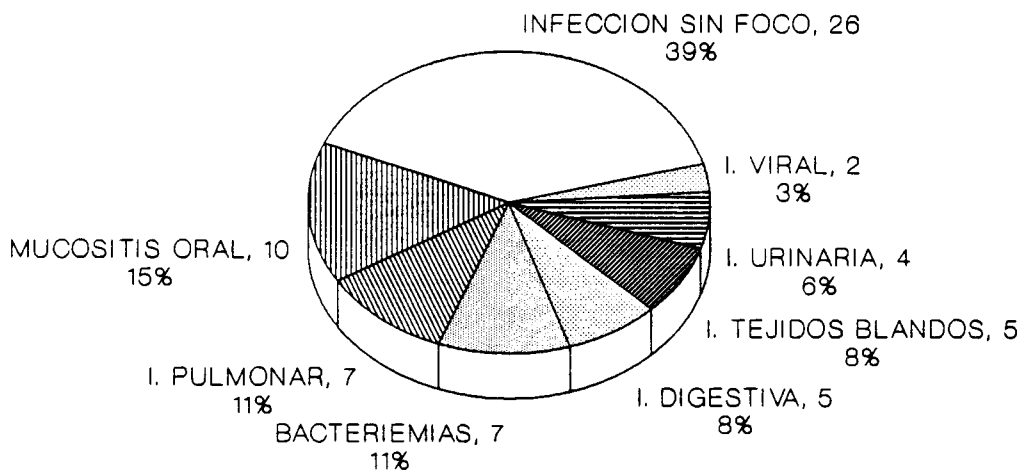


FIGURA 20

n : 56

## LOCALIZACION DE FOCOS INFECCIOSOS

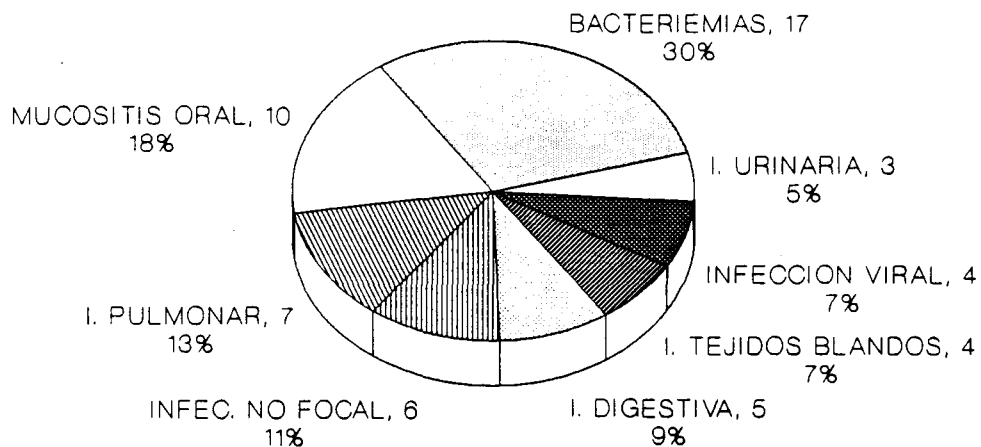
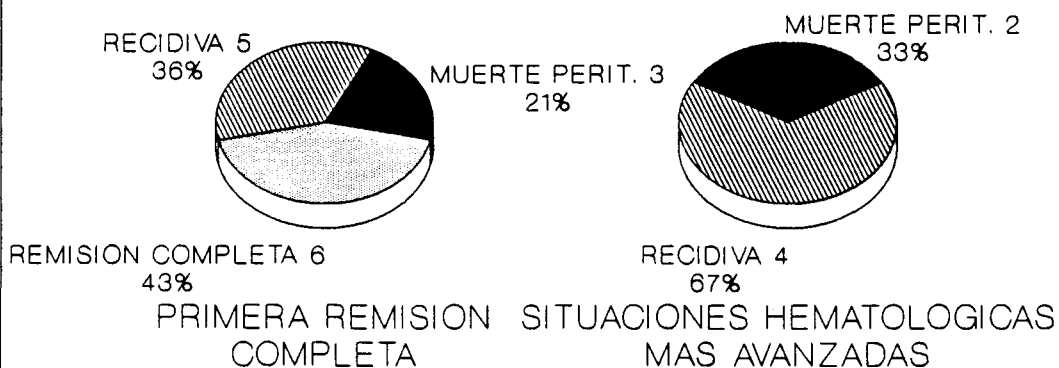


FIGURA 21

n : 56

FIGURA 22

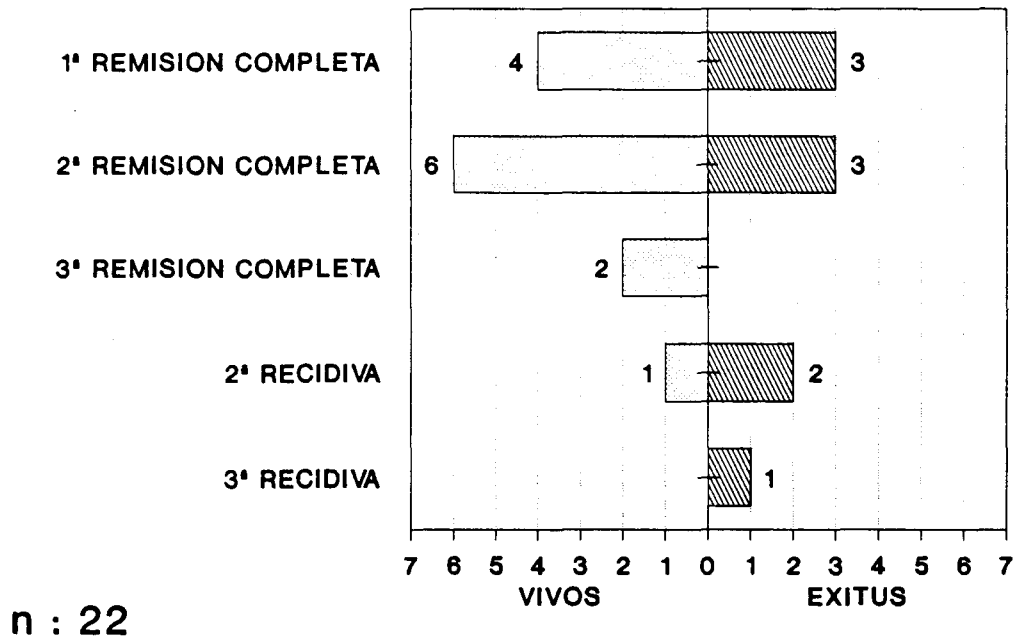
## LANL SEGUN ESTADIO HEMATOLOGICO AL TRASPLANTE (n : 20)



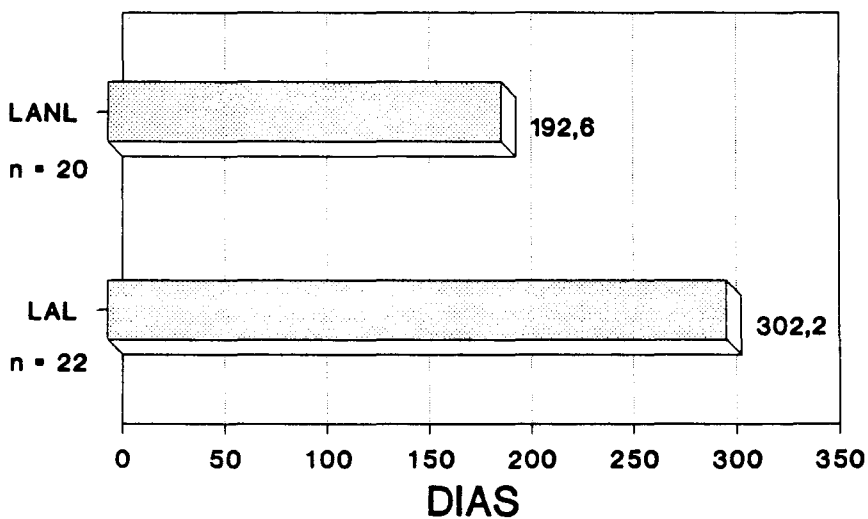
14

6

**FIGURA 23** **LAL**  
**SEGUN ESTADIO HEMATOLOGICO AL TRASPLANTE**



**TIEMPO ENTRE REMISION COMPLETA Y OBTENCION DE PROGENITORES (LEUCEMIAS AGUDAS)**



**FIGURA 24**

n : 42

## TIEMPO ENTRE REMISION COMPLETA Y TRASPLANTE (LEUCEMIAS AGUDAS)

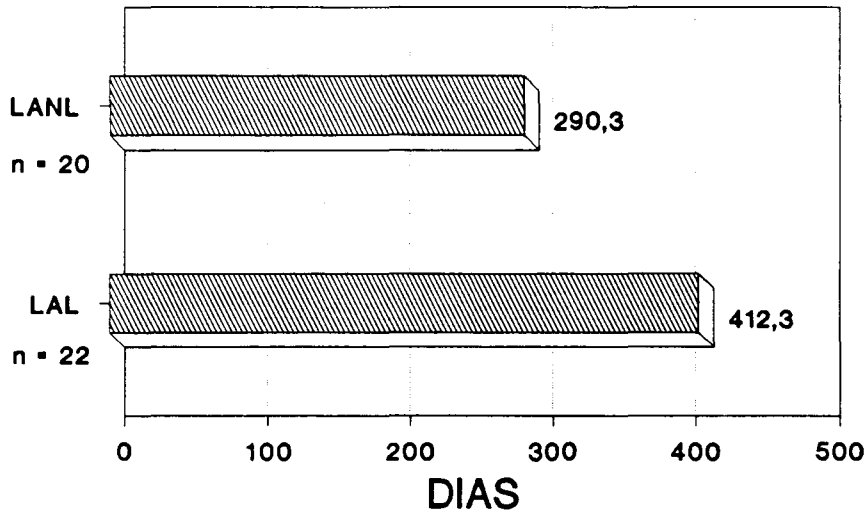


FIGURA 25

n : 42

## TIEMPO ENTRE OBTENCION DE PROGENITORES Y TRASPLANTE (LEUCEMIAS AGUDAS)

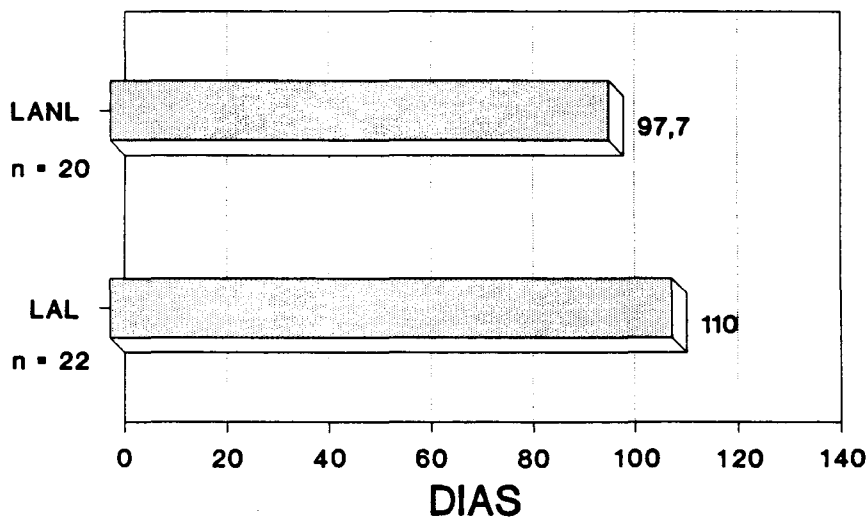


FIGURA 26

n : 42

## SECUENCIA DE REMISION COMPLETA/OBTENCION DE PROGENITORES/ TRASPLANTE (LEUCEMIAS AGUDAS)

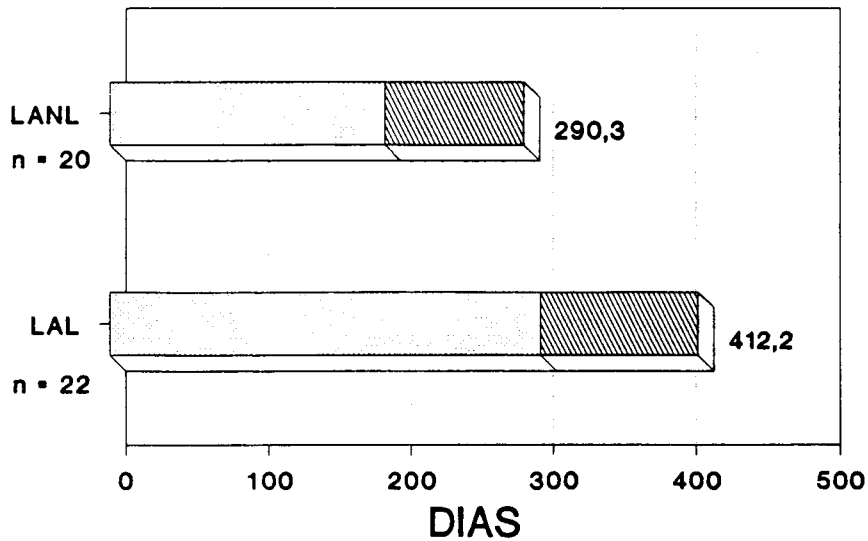


FIGURA 27

n : 42

## INFECCIONES Y CONTAJES LEUCOCITARIOS

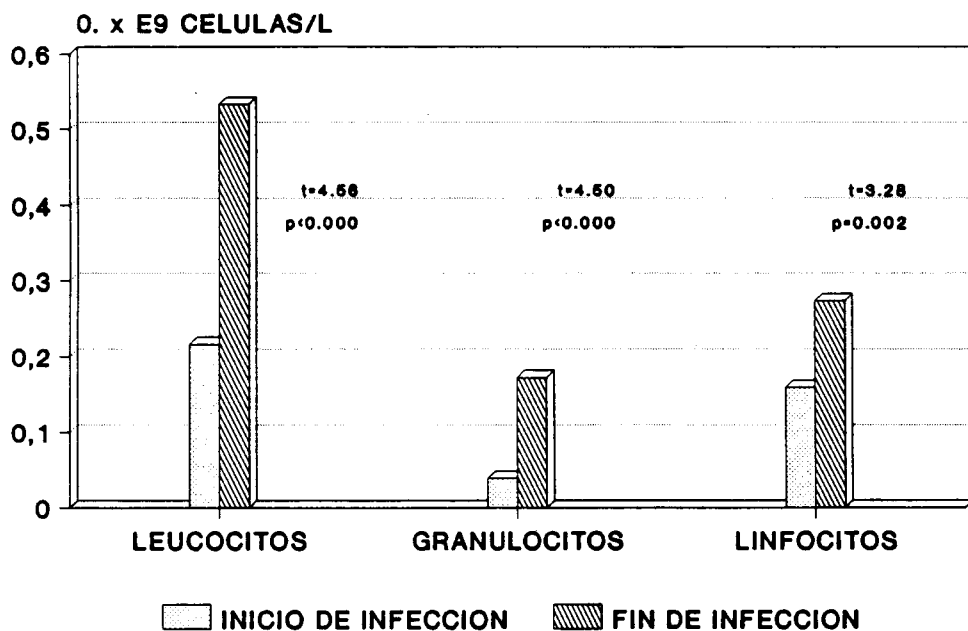


FIGURA 28

n : 56



## VALORES PLASMATICOS DE INMUNOGLUBULINAS M

n : 56

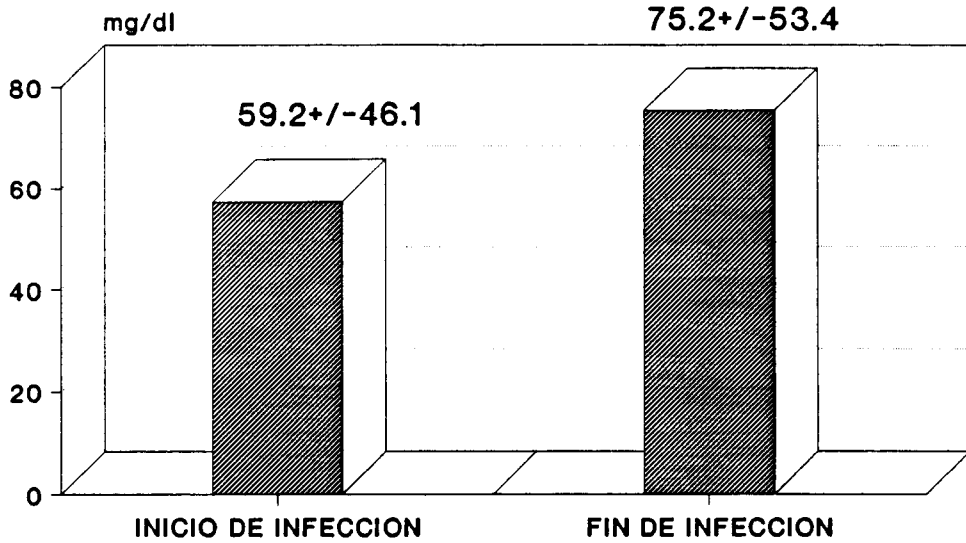


FIGURA 29

t= 3.68    p= 0.001

## DOSIS DE CFU-GM (x 10 E4/KG) Y RIESGO DE MORTALIDAD PERITRASPLANTE

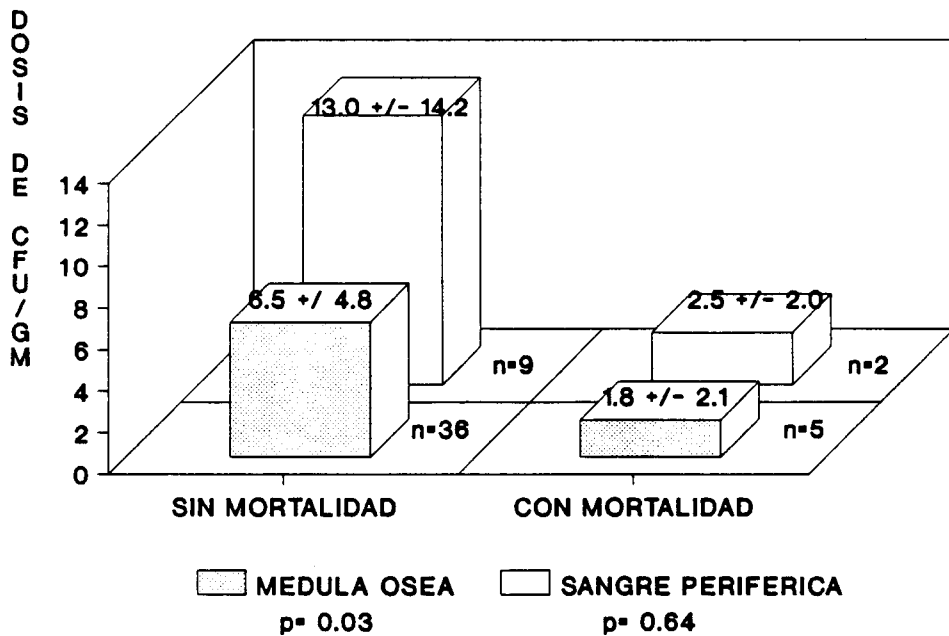


FIGURA 30

# SUPERVIVENCIA GLOBAL

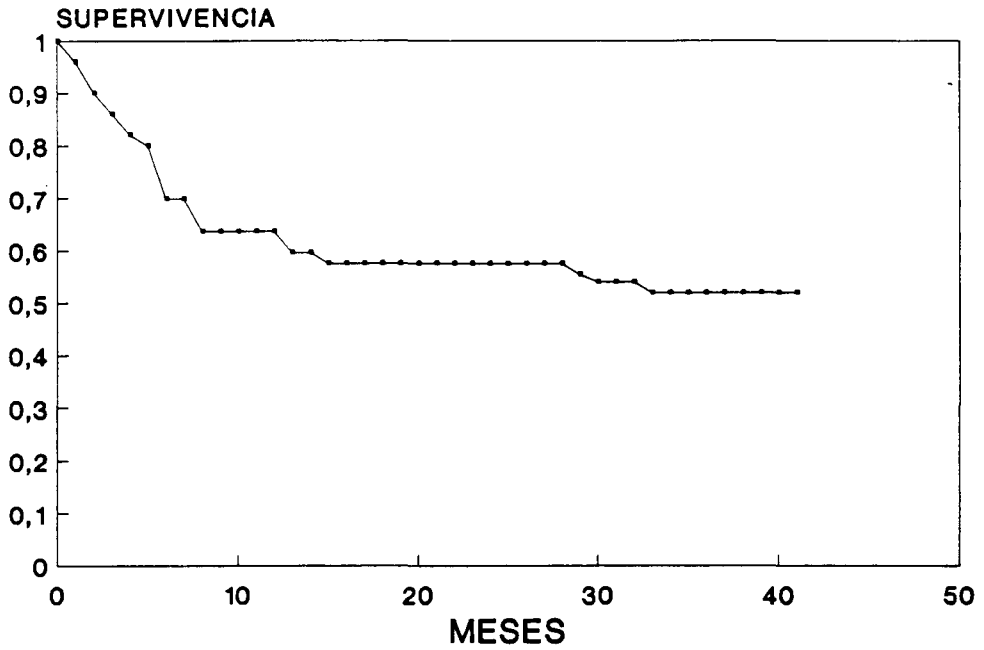


FIGURA 31

n : 50

# SUPERVIVENCIA GLOBAL SEGUN SEXO

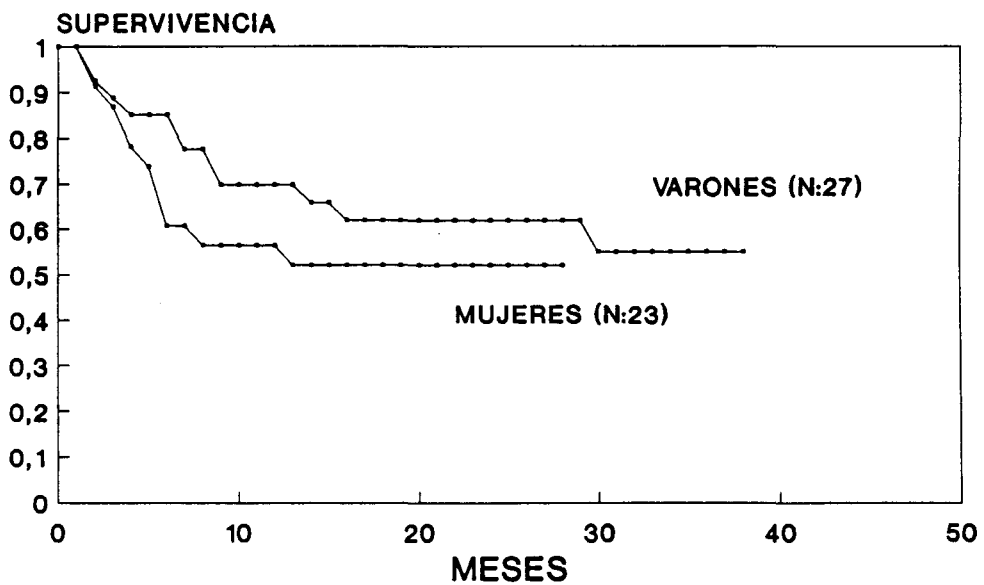


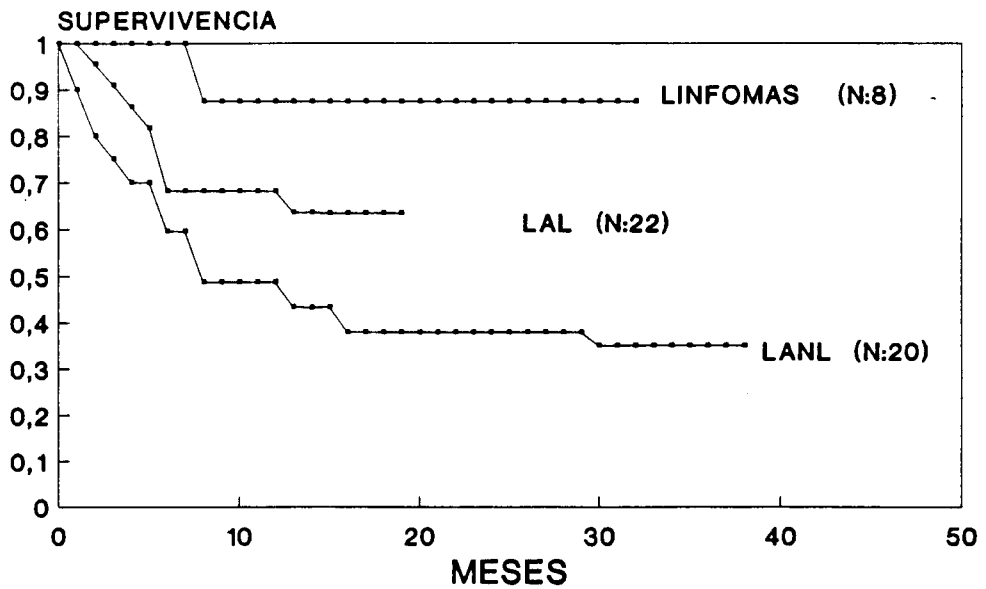
FIGURA 32

n : 50

chi-cuadrado: 1.87

p: 0.171

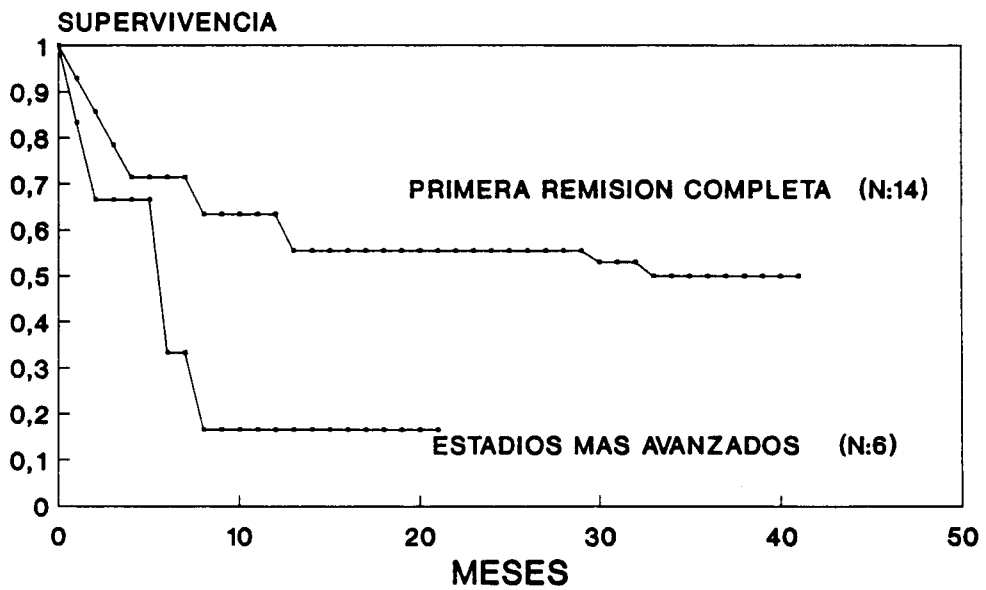
## SUPERVIVENCIA GLOBAL POR DIAGNOSTICOS



n : 50  
 chi cuadrado: 15.20  
 p: 0.001

FIGURA 33

## SUPERVIVENCIA EN LANL SEGUN ESTADIOS



n : 20  
 chi-cuadrado: 0.47  
 p: 0.490

FIGURA 34

## SUPERVIVENCIA EN LAL SEGUN ESTADIOS

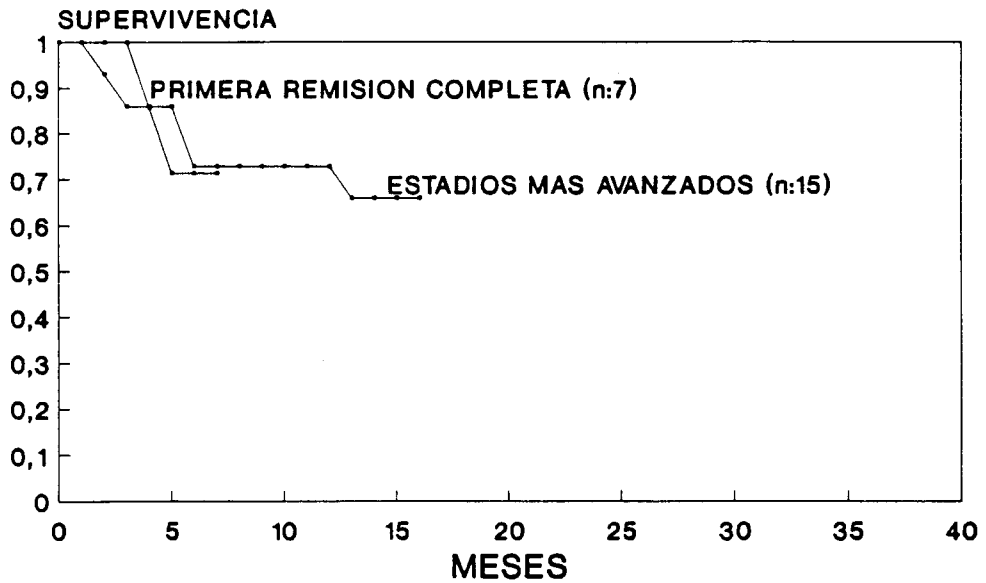


FIGURA 35

n : 22  
chi-cuadrado: 0.771  
p: 0.380

## SUPERVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD GLOBAL

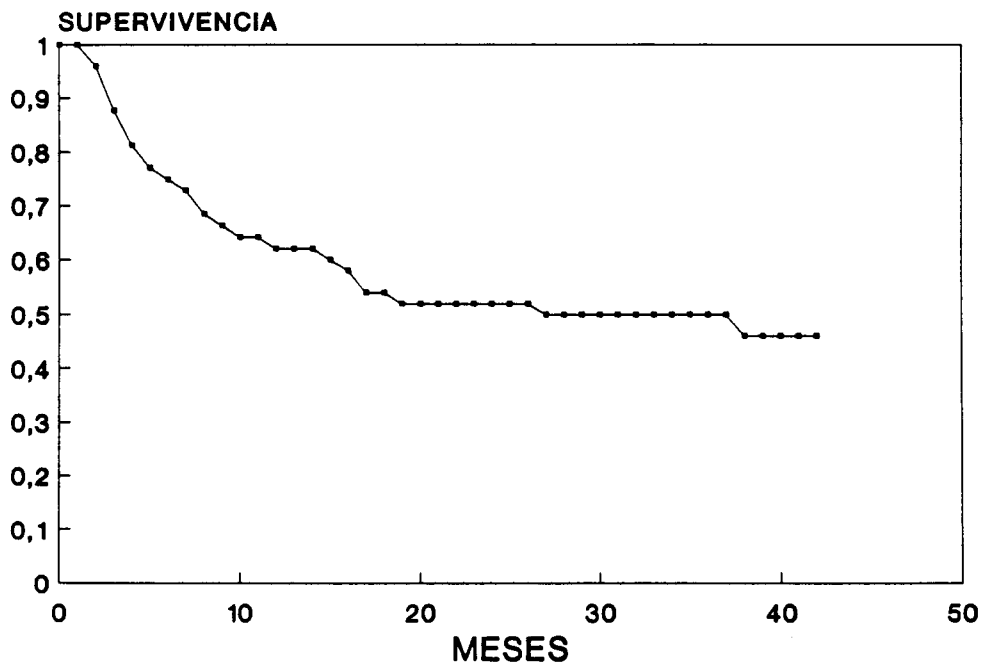
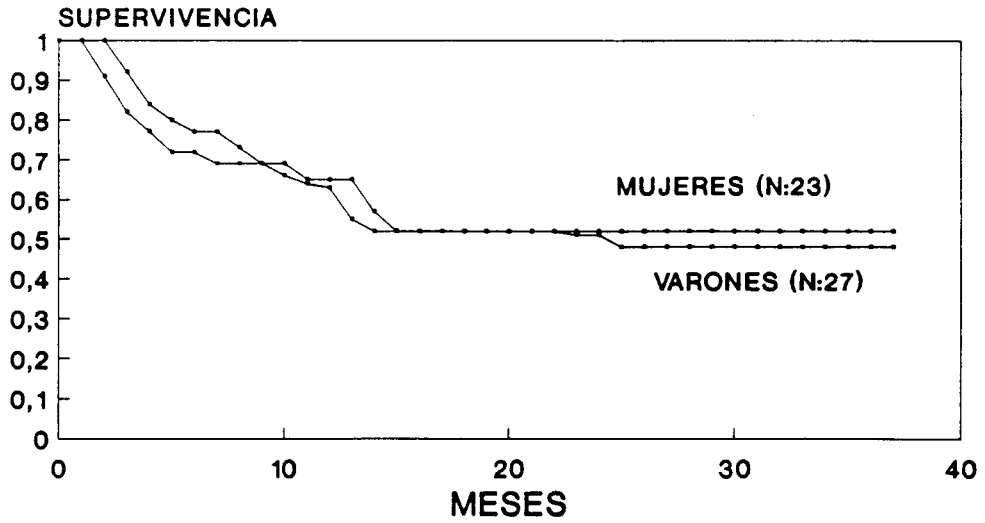


FIGURA 36

n : 50

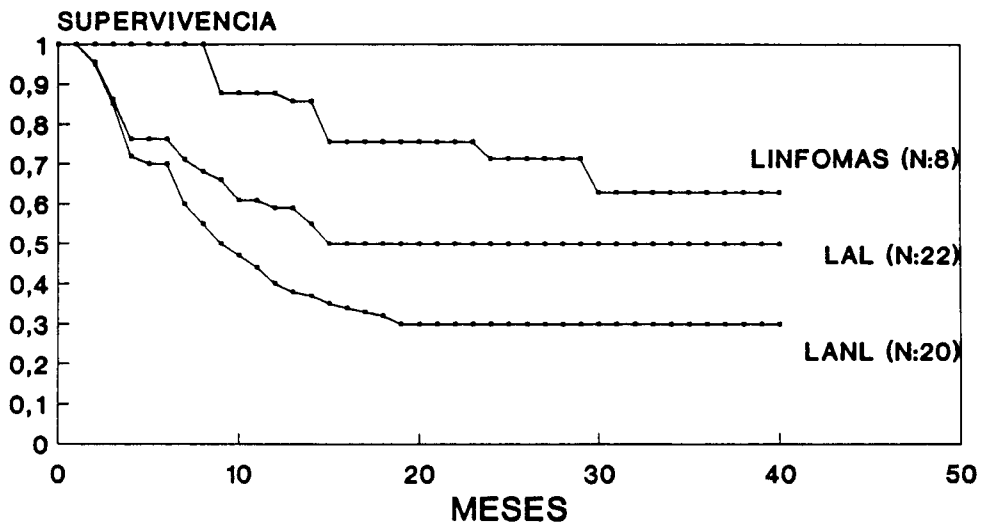
## SUPERVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD SEGUN EL SEXO



n : 50  
 chi-cuadrado: 0.66  
 p: 0.414

FIGURA 37

## SUPERVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD POR GRUPOS DIAGNOSTICOS



n : 50  
 chi-cuadrado: 12.08  
 p: 0.002

FIGURA 38

## SUPERVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD EN LEUCEMIAS AGUDAS SEGUN ESTADIO

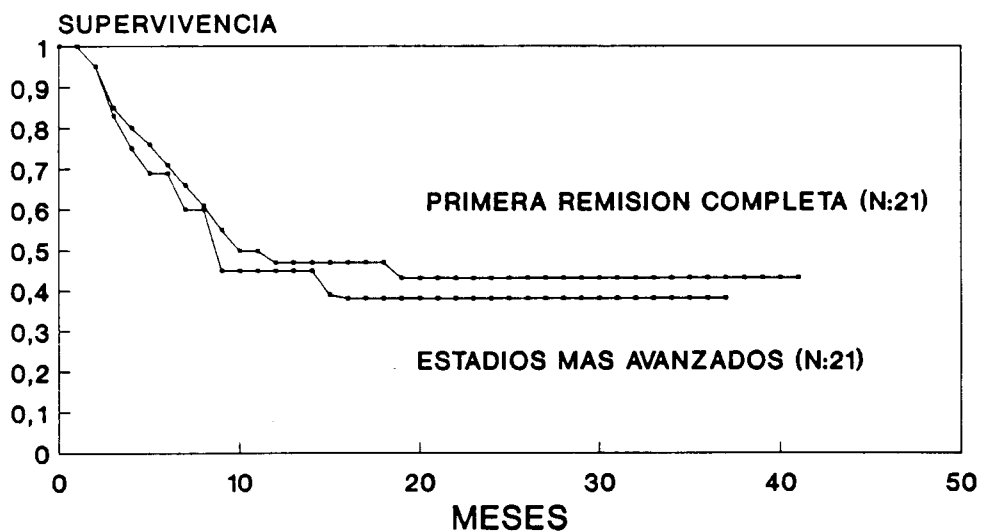


FIGURA 39

n : 42  
chi-cuadrado: 0.04  
p: 0.83

## SUPERVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD EN LANL SEGUN ESTADIOS

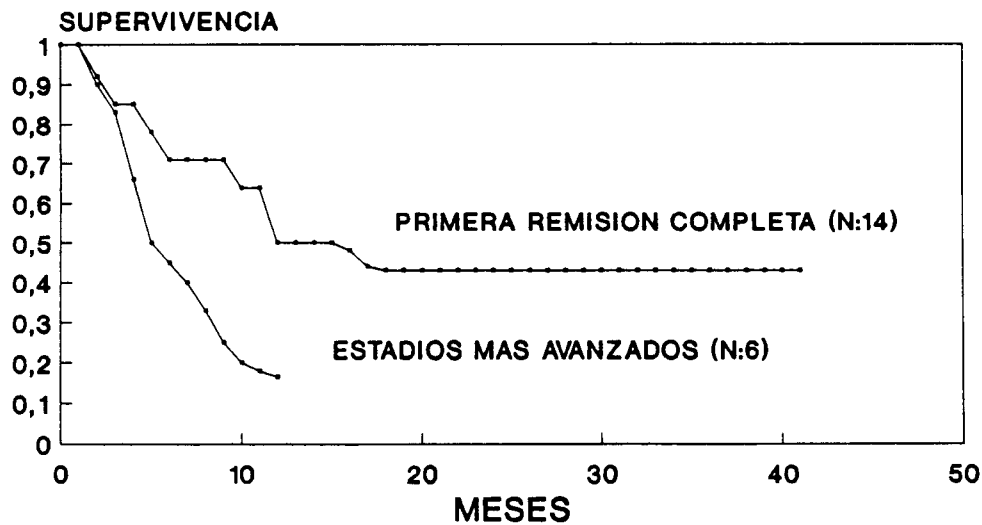


FIGURA 40

n : 20  
chi-cuadrado: 0.37  
p: 0.54

## SUPERVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD EN LAL SEGUN ESTADIOS

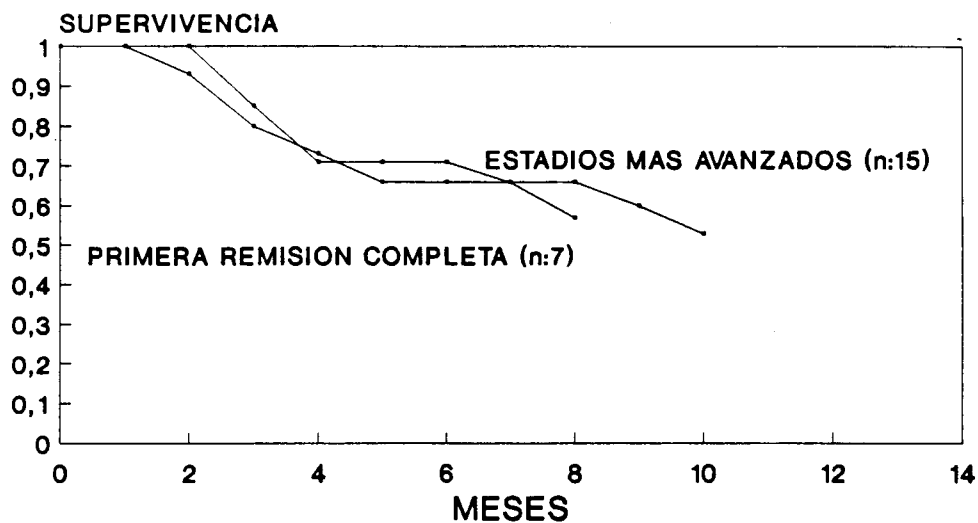


FIGURA 41

n : 22  
 chi-cuadrado: 0.45  
 p: 0.49

## SUPERVIVENCIA DE LOS PACIENTES QUE SUPERAN EL TRASPLANTE

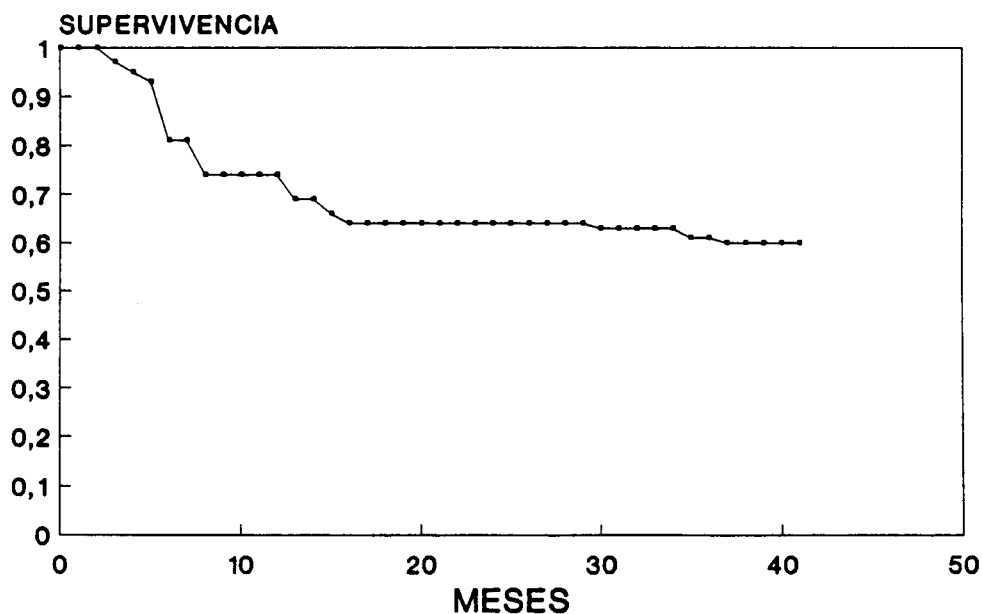
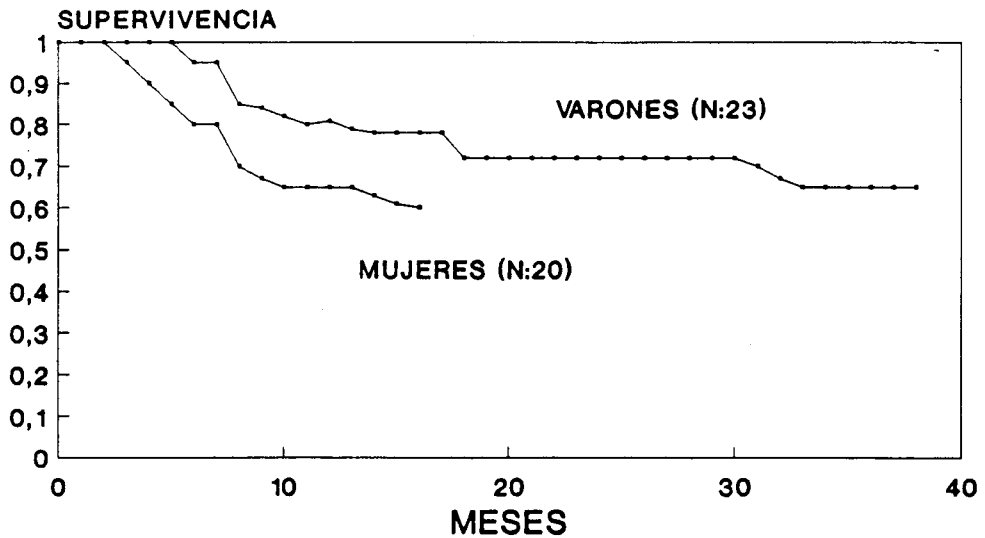


FIGURA 42

n : 43

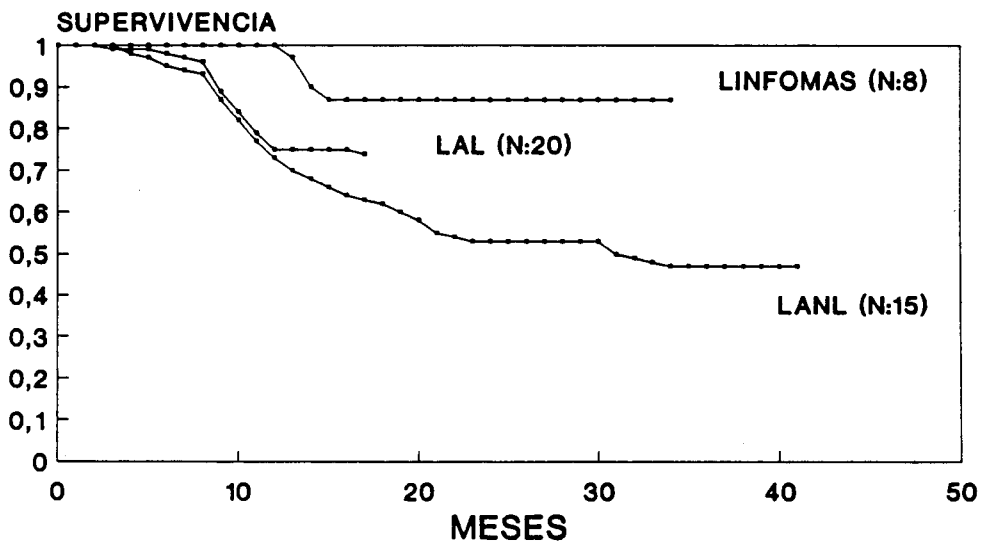
## SUPERVIVENCIA DE LOS PACIENTES QUE SUPERAN EL TRASPLANTE, SEGUN EL SEXO



n : 43  
 chi-cuadrado= 3.83  
 p= 0.051

FIGURA 43

## SUPERVIVENCIA DE PACIENTES QUE SUPERAN EL TRASPLANTE, SEGUN DIAGNOSTICOS

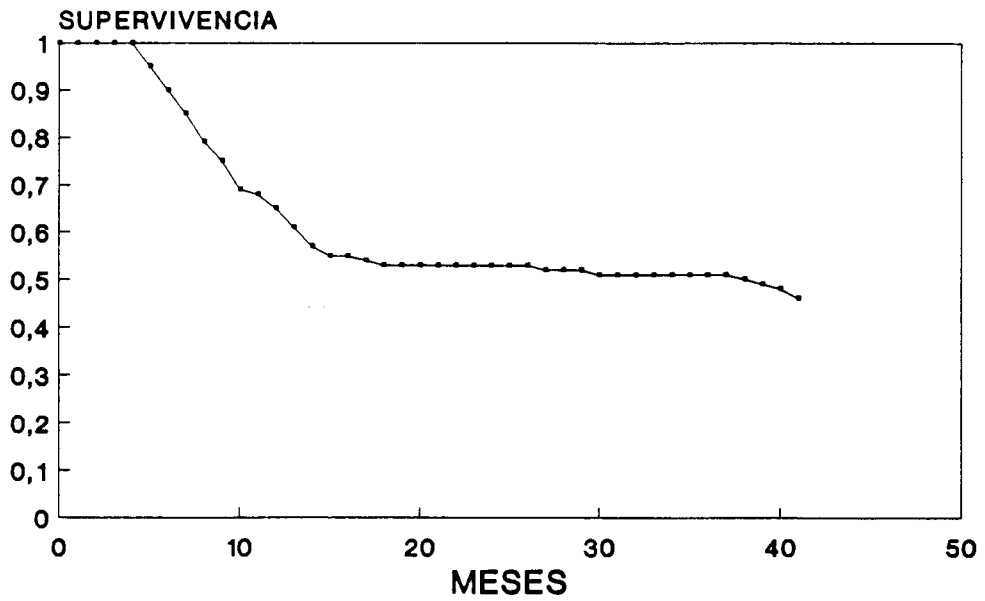


n : 43  
 chi-cuadrado: 15.28  
 p: 0.001

FIGURA 44



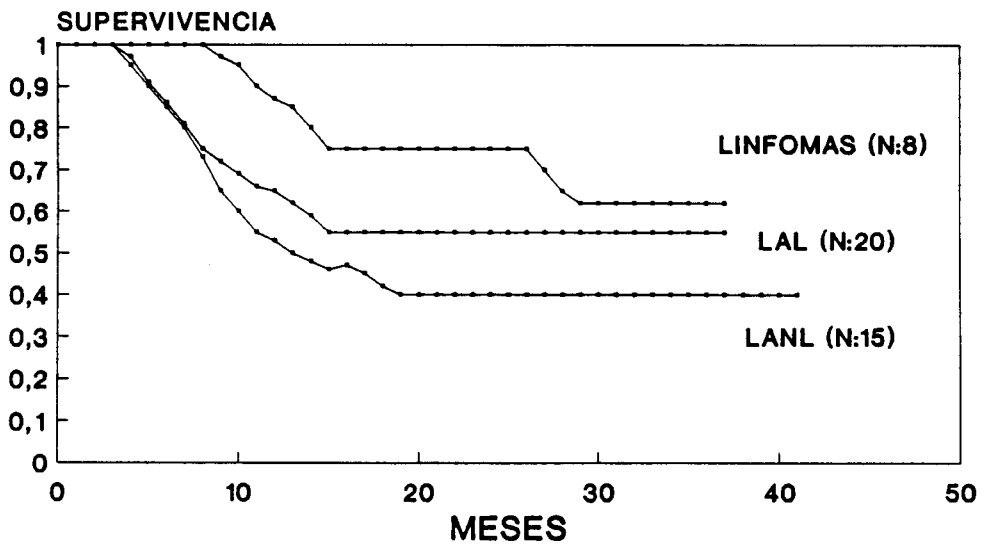
## SUPERVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD DE PACIENTES QUE SUPERAN EL TRASPLANTE



**FIGURA 45**

**n : 43**

## S. L. E. EN PACIENTES QUE SUPERAN EL TRASPLANTE, SEGUN DIAGNOSTICOS



**FIGURA 46**

**n : 43**

**chi-cuadrado: 10.09**

**p: 0.007**

## **X. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.**

1. EHRLICH P: Uber die specifischen Granulationed des Blutes. Arch Anat Physiol Abt 2:571, 1879.
2. PAPPENHEIM A: Abstammung und Entstehung der roten Blutzelle. Virchows Arch (A) 151:89, 1898.
3. LAJTHA LC: The common ancestral stem cell. In Wintrobe MW (ed): Blood, Pure and Eloquent. McCraw-Hill, New York, 1980.
4. FORD CE, HAMERTON JL, BARNES DWH, LOUTIT JF: Cytological identification of radiation chimeras. Nature (Lond) 177:452, 1956.
5. TILL JE, McCULLOCH EA: Direct measurement of the radiation sensitivity of normal mouse bone marrow cells. Radiat Res 13:213, 1961.
6. LAJTHA LG, POSSI LV, SCHOFIELD R, FOX M: Kinetic properties of haemopoietic stem cell. Cell Tissue Kinet 2:39, 1969.
7. HELLMAN S, BOTNICK LE, HANNON EC, VIGNEULLE RM: Proliferative capacity of murine hematopoietic stem cells. Proc Natl Acad Sci USA 75:490, 1978.
8. BOTNICK LE, HANNON EC, HELLMAN S: Limited proliferation of stem cells surviving alkylating agents. Nature (Lond) 262:68, 1978.
9. LEMISCHKA IF, RAULET CH, MULLIGAN RC: Developmental potential and dynamic behavior of hematopoietic stem cell. Cell 45:917, 1986.
10. NAKHATA T, GROSS AJ, OGAWA M: Stochastic model of self-renewal and commitment to differentiation of the primitive hemopoietic stem cells in culture. J Cell Physiol 113:355, 1982.
11. DEXTER TM, ALLEN GD, LAJTHA LJ: Conditions controlling the proliferation of haematopoietic stem cells in vitro. J Cell Physiol 91:335, 1977.
12. GREENBERGER JS: Sensitivity of corticosteroid-dependent insulin resistant lipogenesis in marrow preadipocytes of obese-diabetic (db/db) mice. Nature (Lond) 275:752, 1978.
13. TUBINA M. Tumor cell proliferation kinetics and tumor growth rate. Rev Oncol (in Acta Oncol) 2:133, 1989.
14. HEPPNER GH: Tumor heterogeneity. Cancer Res 44:2259, 1984.
15. SCHNIPPER LE: Clinical implications of tumor-cell heterogeneity. N Engl J Med 314:1423, 1986.

16. GOLDIE JH, COLDMAN AJ: Quantitative model for multiple levels of drug resistance in tumors. *Cancer Treat Rep* 67:923, 1983.
17. FREI E, CANELLOS GP. Dose: A critical factor in cancer chemotherapy. *Am J Med* 69:585, 1980.
18. SCHABEL FM, GRISWOLD DP, CORBETT TH, et al. Increasing the therapeutic response rates to anticancer drugs by applying the basic principles of pharmacology. *Cancer* 15:1160, 1984.
19. HUMBLET Y, DOYEN C, BOSLEY A et al. Phase I high-dose alkylating agent association of cyclophosphamide, BCNU and melphalan with ABMT. *Bone Marrow Transpl* 3:101, 1988.
20. ANTMAN K, EDER JP, ELIAS A et al. High-dose combination alkylating agent preparative regimen with autologous bone marrow support: The Dana-Farber Cancer Institute/Beth Israel Hospital experience. *Cancer Treat Rep* 71:119, 1987
21. GOODMAN J, HODGSON F.: Evidence of stem cells in the peripheral blood of mice. *Blood* 19:702, 1962.
22. McCREDIE KK, HERSCH EM, FREIREICH EJ: Cells capable colony formation in the peripheral blood of man. *Science* 71:293, 1971.
23. NOTHDURFT W, BRUCH C, FLIEDNER T et al.: Studies on the regeneration of the CFU-C population in blood and bone marrow of lethally irradiated dogs after autologous transfusion of cryopreserved mononuclear blood cells. *Scand J Haematol* 19:470, 1977.
24. DEBELAK-FEHIR K, EPSTEIN R.: Restoration of hematopoiesis in dogs by infusion of cryopreserved autologous peripheral white cells following busulfan-cyclophosphamide treatment. *Transplantation* 20:63, 1975.
25. McCREDIE KK, HERSH EM, FREIREICH EJ: Cells capable of colony formation in the peripheral blood of man. *Science* 71:293, 1971.
26. CHEVERNICK P, BOGGS D.: In vitro growth of granulocyte and mononuclear cell colonies from blood of normal individuals. *Blod* 37:131, 1971.
27. KURNICK J, ROBINSON W.: Colony growth of human peripheral white blood cells in vitro. *Blood* 37:136, 1971.
28. RICHMAN CM, WEINER RS, YANKEE RA: Increase in circulating stem cells following "chemotherapy in man". *Blood* 47:1031, 1976.
29. STIFF PJ, MURGO AJ, WITTES RE et al.: Quantification of the peripheral blood colony forming unit-culture rise following chemotherapy. Could leukocytaphereses replace bone marrow for autologous transplantation? *Transfusion* 23:500, 1983.

30. TO LB, HAYLOCK DN, KIMBER RJ et al.: High levels of circulating haemopoietic stem cells in very early remission from acute non-lymphoblastic leukemia and their collection and cryopreservation. *Br J Haematol* 58:399, 1984.
31. KORBLING M, DORKEN B, HO AD et al.: Autologous transplantation of blood derived hemopoietic stem cells after myeloablative therapy in a patient with Burkitt's lymphoma. *Blood* 7:529, 1986.
32. BELL AJ, FIGES A, OSCIER DG et al.: Peripheral blood stem cells autografts in the treatment of lymphoid malignancies: Initial experience in three patients. *Br J Haematol* 66:63, 1987.
33. CASTAIGNE S, CORTIVO LD, LEVERGER G et al.: Autogreffes a partir des cellules souches sanguines. *Nouv Rev Fr Hematol* 30:69, 1988.
34. KESSINGER A, ARMITAGE J, LANDMARK et al.: Autologous peripheral hematopoietic stem cells transplantation restores hematopoietic function following marrow ablative therapy. *Blood* 71:723, 1988.
35. GOODMAN JW, HODGSON BS. Evidence for stem cells in the peripheral blood of mice. *Blood* 19:702, 1962.
36. CALVO W, FLIEDNER TM, HERBST E, et al. Regeneration of blood forming organs after autologous leukocyte transfusion in lethally irradiated dogs. II Distribution and cellularity of the marrow in irradiated and transfused animals. *Blood* 47:593, 1976.
37. REIFFERS J, BERNARD P, DAVID B et al. Autografting for chronic myeloid leukemia in transformation. *Am J Haematol* 18:105, 1985.
38. RODRIGUEZ JM, CARMONA G, NOGUEROL P et al.: Obtención y criopreservación de células progenitoras pluripotenciales hematopoyéticas de sangre periférica. *Biol Clin Hematol* 11:199, 1989.
39. GORIN NC. Collection, manipulation and freezing of haematopoietic stem cells. *Clin Haematol* 15:19, 1986.
40. TO LB, HAYLOCK DN, KIMBER RJ et al. High levels of circulating haematopoietic stem cells in very early remission from acute non-lymphoblastic leukemia and their collection and cryopreservation. *Br J Haematol* 58:399, 1984.
41. JUTTNER CA, TO LB, DYSON P et al. The peripheral blood CFU-mix: CFU-GM ratio during very early remission from acute non-lymphoblastic leukaemia. *Br J Haematol* 62:598, 1986.
42. GEISLER K, HINTERBERGER W, LECHNER K. Increased ratio of granulocyte/macrophage progenitor cells (CFU-GM) to multilineage progenitor cells (CFU-mix) in the peripheral blood from patients with acute nonlymphoblastic leukaemia in very early remission. *Br J haematol* 62:596, 1986.

43. LASKY LC, ASH RC, KERSEY JH et al. Collection of pluripotential hematopoietic stem cells by cytopheresis. *Blood* 59:822, 1982.
44. PRENTICE HG, BRENNER MK, VALLERA DA.: Recent advances in bone marrow transplantation in the treatment of leukemia. In V. Hoffbrand (ed), *Recent advances in Haematology*, Churchill-Livingstone, Edinbugh, pp 153, 1988.
45. REIFFERS J, LEVERGER G, MARIT G et al.: Haematopoietic reconstitution after autologous blood stem cells transplantation. In RP Gale, RE Champlin (eds), *Bone Marrow Transplantation, Current Controversies, UCLA Symposia on molecular and Cellular Biology, New series vol 91*, Alan R Liss, New York, pp 313, 1989.
46. KÖRBLING M, MARTIN H. Autologous blood stem cells transplantation: A new treatment concept for patients with malignant lymphohematopoietic disorders. En *Autologous bone marrow trasplantation*. Houston University of texas, MD Anderson Press 615, 1987.
47. KÖRBLING M BAUMANN M, HOLDERMANN E et al. Autologous blood stem cells transplantation (ABSCT) in 34 patient: its methodological advantage and limitations. *Bone Marrow Transpl* 3:51, 1988.
48. REIFFERS J, MARIT G, BERNARD PH et al. Haematopoietic reconstitution after peripheral blood stem cells autografting. *Bone Marrow Transpl* 3:51, 1987.
49. KESSINGER A, ARMITAGE JO, LANDMARK JD, et al. Autologous peripheral hamatopoietic stem cells transplantation restores hematopoietic function following marrow ablative therapy. *Blood* 71:723, 1988.
50. GALE RP, HENON P, JUTTNER C: Blood stem cells transplants come of age. *Bone Mar Traspl* 9:151, 1992.
51. ERSLEV AJ: Humoral regulation of red cell production. *Blood* 8:349, 1953.
52. STOHLMAN F Jr, RATH CE, ROSE JC: Evidence for a humoral regulation of erythropoiesis: Studies on a patient with polycythemia secondary to regional hypoxia. *Blood* 9:721, 1954.
53. ECKARDT K-U, BOUTELLIER U, KURTZ A et al.: Rate of erythropoietin formation in humans in response to acute hypobaric hypoxia. *J Appl Physiol* 66:1785, 1989.
54. GOLDBERG MA, GLASS GA, CUNNINGHAM JM, et al: the regulated expression of erythropoietin by two human hepatoma cell lines. *Proc Natl Acad Sci USA* 84:7972, 1987.
55. GOLDBERG MA, DUNNING SP, BUNN HF: Regulation of the erythropoietin gene: Evidence that the oxygen sensor is a heme protein. *Science* 242:1412, 1988.
56. NIJHOF W, WIERENGA PK, SAHR K et al.: Induction of globin mRNA transcription by erithropoietin in differentiating erythroid precursor cells. *Exp Hematol* 15:779, 1987.

57. DONAHUE RE, WANGE EA, STONE DK et al.: Stimulation of haematopoiesis in primates by continuous infusion of recombinant human GM-CSF. *Nature (Lond)* 321:872, 1986.
58. BROXMEYER HE, WILLIAMS DE, HANGOC G et al.: The opposing actions in vivo on murine myelopoiesis of purified preparations of lactoferrin and the colony stimulating factors. *Blood Cells* 70:206, 1987.
59. NETA R, SZTEIN MB, OPPENHEIM JJ et al: The in vivo effects of interleukin 1. I. Bone marrow cells are induced to cycle after administration of interleukin 1. *J Immunol* 139:1861, 1987.
60. STORK LC, PETERSON VM, RUNDUS CH et al.: Interleukin-1, enhances murine granulopoiesis in vivo. *Exp Hematol* 16:163, 1988.
61. KAUSHANSKY K, BROUDY VC, HARLAM JM et al.: Tumor necrosis factor-alfa and tumor necrosis factor-beta (lymphotoxin) stimulate the production of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, macrophage colony-stimulating factor, and IL-1 in vivo. *J Immunol* 141:3410, 1988.
62. NETA R, VOGEL SN, SIPE JD et al.: Comparison of in vivo effects of human recombinant IL 1 and human recombinant IL 6 in mice. *Lymphokine Res* 7:403, 1988.
63. MAYER P, LAM C, OBENAUS H et al.: Recombinant human GM-CSF induces leukocytosis and activates peripheral blood polymorphonuclear neutrophils in nonhuman primates. *Blood* 70:206, 1987.
64. DONAHUE RE, SEEHRA J, METZGER M et al.: Human IL-3 and GM-CSF act synergistically in stimulating hamatopoiesis in primates. *Science* 241:1820, 1988.
65. JOHNSON CS, KECKLER DJ, TOPPER MI et al.: In vivo hematopoietic effects of recombinant interleukin 1-alfa in mice: stimulation of granulocytic, monocytic, megakariocytic, and early erythroid progenitors, suppression of late-stage erithropoiesis, and reversal of erythroid suppression with erythropoietin. *Blod* 73:678, 1989.
66. SUZUKI C, OKANO A, TAKATSUKI F et al: Continuous perfusion with interleukin 6 (IL-6) enhances production of hematopoietic stem cells (CFU-S). *Biochem Biophys Res Commun* 159:933, 1989.
67. MORSTYN G, CAMPBELL LM, KEECH JN et al.: Effect of granulocyte colony stimulating factor on neutropenia induced by cytotoxic chemotherapy. *Lancet* i:667, 1988.
68. BRANDT SJ, PETERS WP, ATWATER SK et al.: Effect of recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor on hematopoietic reconstitution after high-dose chemotherapy and autologous bone marrow transplantation. *N Engl J Med* 318:869, 1988.

69. GABRILOVE JL, JAKUBOWSKI A, SCHER H et al.: Effect of granulocyte colony-stimulating factor on neutropenia and associated morbidity due to chemotherapy for transitional-cell carcinoma of the urothelium. *N Engl J Med* 318:1414, 1988.
70. KODO H, TAJIKA K, TAKAHASHI S et al.: Acceleration of neutrophilic granulocyte recovery after bone-marrow transplantation by administration of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor. *Lancet* ii:38, 1988.
71. VADHAN-RAJ S, BUESCHER S, BROXMERYER HE et al.: Stimulation of myelopoiesis in patients with aplastic anemia by recombinant human granulocyte-macrophage colony stimulating factor. *N Engl J Med* 319:1628, 1988.
72. DUHRSEN U, VILLEVAL J-L, BOYD J et al.: Effects of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor on hematopoietic progenitor cells in cancer patients. *Blood* 72:2074, 1988.
73. GROOPMAN JE, MOLINA M, SCADDEN DT. Hematopoietic growth factors. *N Engl J Med* 321:1449, 1989.
74. LORD BI, BRONCHUD MH, OWNES S et al. The kinetics of human granulopoiesis following treatment with granulocyte colony-stimulating factor in vivo. *Proc Natl Acad Sci USA* 86:9499, 1989.
75. PLATZER E: Human haematopoietic growth factors. *Europ J Haematol* 42:1, 1989.
76. BRONCHUD MH, SCARFFE JH, THATCHER N et al: Phase I/II study of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor in patients receiving intensive chemotherapy for small cell lung cancer. *Br J Can* 56:809, 1987.
77. MORSTYN G, CAMPBELL L, LIESCHHE GK et al.: Treatment of chemotherapy-induced neutropenia by subcutaneously administered granulocyte colony-stimulating factor with optimization of dose and duration of chemotherapy. *J Clin Oncol* 7:1554, 1989.
78. NEIDHART J, MANGALIK A, KOHLER W et al.: Granulocyte colony-stimulating factor stimulates recovery of granulocytes in patients receiving dose-intensive chemotherapy without bone marrow transplantation. *J Clin Onc* 7:1685, 1989.
79. BRONCHUD MH, HOWELL A, CROWTHER D et al.: The use of granulocyte colony-stimulating factor to increase the intensity of treatment with doxorubicin in patients with advanced breast and ovarian cancer. *Br J Can* 60:121, 1989.
80. CRAWFORD J, OZER H, STOLLER R et al.: Reduction by granulocyte colony stimulating factor of fever and neutropenia in patients with small cell lung cancer. *New Engl J Med* 325:164, 1991.
81. GREEN JA, TRILLET VN, MANEGOLD R. R-metHuG-CSF (G-CSF) with CDE chemotherapy (CT) in small cell lung cancer (SCLC): interim results from a randomized, placebo controlled trial. *Proc Am S Clin Onc* 10:243 (abs 832), 1991.



82. TAYLOR KM, JAGANNATH S, SPITZER G et al. Recombinant human granulocyte colony-stimulating factor hastens granulocyte recovery after high-dose chemotherapy and autologous bone marrow transplantation. *J Clin Onc* 7(12):1791, 1989.
83. PETERS WP, KURTZBERG J, ATWATER S et al.: Comparative effects of r-HuG-CSF and HuGM-CSF on hematopoietic reconstitution and granulocyte function following high-dose chemotherapy and autologous bone marrow transplantation (ABMT). *Proc Am Soc Clin Onc* 8:702A, 1989.
84. PETERS WP: The effect of recombinant human colony stimulating factors on hematopoietic reconstitution following autologous bone marrow transplantation. *Sem Hematol* 26(2 Suppl. 2):18, 1989.
85. SHERIDAN WP, MORSTYN G, WOLF M et al.: Granulocyte colony-stimulating factor and neutrophil recovery after high-dose chemotherapy and autologous bone marrow transplantation. *Lancet* ii:891, 1989.
86. BURNET AK, WATKINS R, MAHARAJ D et al.: Transplantation of unpurged autologous bone marrow in acute myeloid leukemia in first remission. *Lancet* ii: 1068, 1984.
87. POLGE C, SMITH AU, PARKES AS: Revival of spermatozoa after vitrification and dehydration at low temperatures. *Nature* 164, 1949.
88. BARNES DWH, LOUTIT JF: The radiation recovery factor: preservation by the Polge-Smith-Parkes technique. *J Nat Can Ins* 15:901, 1955.
89. PEGG DE: Long term preservation of cells and tissues: a review. *Clin Pathol* 29:271, 1976.
90. VAN DEN BERG L: The effect of addition of sodium and potassium chloride to the reciprocal system  $\text{KH}_2\text{PO}_4\text{-Na}_2\text{HPO}_4\text{-H}_2\text{O}$  on pH and composition during freezing. *Arch Biochem* 81:319, 1959.
91. VAN DEN BERG L, ROSE D: Effect of freezing on the pH and composition of sodium and potassium phosphate solutions. *Arch Biochem* 81:319, 1959.
92. LYONS JM: Phase transitions and control of cellular metabolism at low temperatures. *Cryobiology* 9:341, 1972.
93. LEAF A: Maintenance of concentration gradients and regulation of cell volume. *Ann N Y Acad Sci* 72:396, 1959.
94. LOVELOCK JE: Haemolysis by thermal shock. *Br J Haematol* 1:117, 1955.
95. LOVELOCK JE: The mechanism of the protective action of glycerol against haemolysis by freezing and thawing. *Biochimica et Biophysica Acta* 11:28, 1953.

96. MERYMAN HT: Modified model for the mechanism of freezing injury in erythrocytes. *Nature* 218:341, 1968.
97. MANSOORI GA: Kinetics of water loss from cells at subzero centigrade temperatures. *Cryobiology* 12:34-45, 1975.
98. SHIMADA K, ASAHINA E: Visualization of intracellular ice crystals formed in very rapidly frozen cells at -27° C. *Cryobiology* 12:209-218, 1975.
99. ROWE AW, RINFRET AP: Controlled rate freezing of bone marrow. *Blood* 20:636, 1962.
100. LEWIS JP, PASSOVOY M, CONTI SA et al.: The effect of cooling regimen on the transplantation potential of marrow. *Transfusion* 7:17-32, 1967.
101. LEIBO SP, FARRANT J, MAZUR P et al.: Effects of freezing on marrow stem cells suspensions: interactions of cooling and warming rates in the presence of PVP, sucrose or glycerol. *Cryobiology* 6:315-320, 1970.
102. KUBOTA S, GRAHAM EF, CRABO BG, et al: The effect of freeze rate, duration of phase transition, and warming rate on survival of frozen canine kidneys. *Cryobiology* 13:455-462, 1976.
103. WELLS JR, SULLIVAN A, CLINE MJ: A technique for the separation and cryopreservation of myeloid stem cells from human bone marrow. *Cryobiology* 16:201-210, 1979.
104. WEINER RS, RICHMAN CM, YANKEE RA: Dilution techniques for optimum recovery of cryopreserved bone marrow cells. *Exp Hematol* 7:1, 1979.
105. DOUAY L, GORIN NC, GEROTA I: In vitro treatment of leukemic bone marrow for autologous transplantation. *Exp Hematol* 10:sup 12,113-122, 1982.
106. HERVE P, CAHN JY, PLOVUER E et al.: Autologous bone marrow transplantation for acute leukemia using transplant chemopurified with metabolite of Oxazophosphorines (Asta Z 7557, INN Mafosfamide). First clinical results. *Investigational New Drugs* 2:245-252, 1984.
107. WARKENTIN Phl, HILDEN JM, KERSEY JH, et al.: Transplantation of major ABO-incompatible bone marrow depleted of red cells by hydroxyethyl starch. *Vox Sang* 48:89-104, 1985.
108. GEROTA J, BONNAK H, BUNTHOR H, et al.: Concentration of bone marrow stem cells using the haemonetics system. *Cryobiology* 19:675, 1982.
109. GILMORE MJML, PRENTICE HG, BLACKLOCK HA et al.: A technique for rapid isolation of bone marrow mononuclear cells using Ficoll-metrizoate and the IBM-2991 blood processor. *BR J Haematol* 50:619-626, 1982.

110. VAN DE OUWELAND F, DE WITTE T, GEERDINK P et al.: Enrichment and cryopreservation of bone marrow progenitor cells for autologous reinfusion. *Cryobiology* 19:292-298, 1982.
111. KURNICK NB, MONTANO A, GERDES JC et al.: Preliminary observations on the treatment of postradiation hematopoietic depression in man by the infusion of stored autogenous bone marrow. *Ann Intern Med* 49:973, 1958.
112. McFARLAND WF, GRANVILLE NB, DAMESHEK W: Autologous bone marrow infusion as an adjunct in therapy of malignant disease. *Blood* 14:503, 1959.
113. McGOVERN JJ Jr, RUSSELL PS, ATKINS I et al.: Treatment of terminal leukemic relapse by total body irradiation and intravenous infusion of stored autologous bone marrow obtained during remission. *N Engl J Med* 260:675, 1959.
114. NEWTON KA, HUMBLE IJ, WILSON CW, et al.: Total thoracic supervoltage irradiation followed by the intravenous infusion of stored autologous marrow. *Br Med J* 1:531, 1959.
115. CLIFFORD P, CLIFT RA, DUFF JK: Nitrogen mustard therapy combined with autologous marrow infusion. *Lancet* 1:687, 1961.
116. KING ER: Use of total body radiation in the treatment of far advanced malignancies. *JAMA* 177:610, 1961.
117. KURNICK NB: Autologous and isologous bone marrow storage and infusion in the treatment of myelosuppression. *Transfusion* 2:178, 1962.
118. PEGG DE, HUMBLE JG, NEWTON KA: The clinical application of bone marrow grafting. *Br J Cancer* 16:417, 1962.
119. THOMAS ED, STORB R, CLIFT RA et al.: Bone marrow transplantation. *N Engl J Med* 292:832 and 895, 1975.
120. LEWIS JP, TROBAUGH FE: The assay of the transplantation potential of fresh and stored bone marrow by two in vivo systems. *Ann NY Acad Sci* 114:677, 1964.
121. HABER EB, MANNICK JA, THOMAS ED, et al: Dogs that survive "lethal" exposures to radiation. *Radiat Res* 14:192, 1961.
122. BUCKER CD, STEWART P, CLIFT RA, et al.: Treatment of blastic transformation of chronic granulocytic leukemia by chemotherapy, total body irradiation and infusion of cryopreserved autologous marrow. *Exp Hematol* 6:96, 1978.
123. TOBIAS JS, WEINER RS, GIFFITHS CT, et al.: Cryopreserved autologous marrow infusion following high dose cancer chemotherapy. *Eur J Cancer* 13:269, 1979.
124. GALE RP, GREZE PR, WELLSJ, et al.: Autologous bone marrow transplantation in patients with cancer. *Exp Hematol* 7(suppl 5):351, 1979.

125. DICKE KA, McCREDIE KB, STEVENS EE, et al.: Autologous bone marrow transplantation in a case of acute adult leukemia. *Transplant Proc* 9:193, 1977.
126. APPELBAUM FR, HERZIG GP, ZIEGLER JL, et al.: Successful engraftment of cryopreserved autologous bone marrow in patients with malignant lymphoma. *Blood* 52:85, 1978.
127. APPELBAUM FR, DEISSEROTH AB, GRAW RG, et al.: Prolonged complete remission following high dose chemotherapy of Burkitts lymphoma in relapse. *Cancer* 41: 1059, 1978.
128. APPELBAUM FR, HRRZIG G, GRAW RG et al.: Accelerated hemopoietic recovery following the infusion of cryoprserved autologous bone marrow in humans. *Exp haematol* 7 (supp 5): 297, 1979.
129. GORIN NC, NAJMAN A, VAN DEN AKKER, J, et al.: High dose combination chemotherapy (TACC) with and without autologous bone marow trasnplantation for the treatment of acute leukaemia and malignant diseases. *Europ J Cancer* 15: 1113, 1979.
130. ARMITAGE JO: The tratment of lymphoma with autologous bone marrow transplantation. In Gale RP, Champlin RE (Eds): *Bone Marrow Transplantation-Current Controversies*. New York, Alan R. Liss, p237, 1989.
131. McELWAIN TJ, HEDLEY DW, BURTON G.: Marrow autotransplantation accelerated haematological recovery in patients with malignant melanoma treated with high dose melphalan *Br J Can* 40:72, 1979.
132. SPITZER G, TANNER N, SCHENELL, F et al.: High AMSA and autologous bone marrow tranplantation in patients with refractory breast cancer. *J Cel Biochem (supp)* 7A 66, 1983.
133. SOUHAMI RL, HARPER PG, LINCH DC,: High dose cyclophosphamide with autologous bone marrow transplantation for small cell carcinoma of the bronchus. *Can Chemother Pharmacol* 10:205, 1983.
134. CAVINS JA, SCHEER SC THOMAS ED et al.: The recovery of lethally irradiated dogs given infusions of autologous leukocytes preserved at -80 C *Blood* 23:38, 1964.
135. GOLDMAN JM, TH'NG: The functional capacity of frozen mouse and human bone marrow cells. *Cryoconservation des cellules Normales et Neoplasiques* (Weiner RS, Oldham RK, Schwarzenberg (Eds) pp:71, 1973.
136. GRAY JL, ROBINSON WA: In vitro colony formation by human bone marrow cells after freezing. *J Lab and Clin Med* 81:317, 1973.
137. GORIN NV, HERZIG G, BULL MI, et al.: Long term preservation of bone marrow and stem cell pool in dogs. *Blood* 51:257, 1978.

138. WELLS JR, SULLIVAN A, CLINE MJ: A technique for the separation and cryopreservation of myeloid stem cells from human bone marrow. *Cryobiology* 16:201, 1979.
139. GILLMORE MJML, PRENTICE HG, BLACKLOCK, et al.: A technique for rapid isolation of bone marrow mononuclear cells using Ficoll metrizate and the IBM 2991 blood cell processor. *Br J Haematol* 50:619, 1982.
140. LINCH DC, KNOTT LS, PATTERSON KG et al.: Bone marrow processing and cryopreservation. *J Clin Pathol* 35: 186, 1982.
141. THOMAS ED, BUCKNER CD, CLIFT RA et al.: Marrow transplantation for acute non-lymphoblastic leukemia in first remission. *N Engl J Med* 301:597, 1979.
142. RITZ J, SALLAN SE, BAST RC et al.: Marrow transplantation in cALL a-positive acute lymphoblastic leukaemia after in vitro treatment with J5 monoclonal antibody and complement. *Lancet* ii: 60, 1982.
143. KAISER H, STUART RK, BROOKMEYER R.: Autologous bone marrow transplantation in acute leukaemia: a phase study of in vitro treatment of marrow with 4 hydroperoxycyclophosphamide to purge tumor cells. *Blood* 62 (supp 1):799, 1983.
144. GALE RP, BUTTURINI A: Autotransplant in leukaemia. *Lancet* ii:315, 1989.
145. GOLDMAN JM, KEARNEY L, PITMAN S et al.: Haemopoietic stem cell autografting for chronic granulocytic leukaemia: clinical results and cytogenetic findings. *Exp Haematol* 10 (supp):76, 1982.
146. KORBLING M, BURKE P, BRAINE H et al.: Successful engraftment of blood derived normal haemopoietic stem cells in chronic myelogenous leukaemia. *Exp Haematol* 6:684, 1981.
147. GORIN NC, NAJMAN A, VAN DEN AKKER J et al.: Disappearance of Ph<sup>1</sup> chromosome after autologous bone marrow transplantation for treatment of chronic myeloid leukaemia in acute crisis. *Lancet* i:44, 1982
148. REIFFERS J, BROUSTET A, GOLDMAN JM, et al.: Philadelphia chromosome negative progenitors in chronic granulocytic leukemia. *N Eng j Med* 309: 1460, 1983.
149. BUTTURINI A, KEATING A, GOLDMAN JM, et al.: Autotransplants in chronic myelogenous leukaemia: strategies and results. *Lancet* 1:1225, 1990.
150. DE VITA VT, CANELLOS GP, CHABNER BA et al.: Advanced diffuse histiocytic lymphoma, a potentially curable disease. *Lancet* i:248, 1975.
151. CABANILLAS F, HAGEMEISTER FB, BODEY GP et al.: An effective regimen for patients with lymphoma who have relapsed after initial combination chemotherapy. *Blood* 60:693, 1982.

152. PHILIP T, BIRON P, HERVE P et al.: Massive BACT chemotherapy with autologous bone marrow transplantation in 17 cases of non-Hodgkin's malignant lymphoma with a very bad prognosis. *Eur J Can Clin Onc* 19:1371, 1983.
153. ARMITAGE JO: Bone marrow autotransplantation in patients with lymphoma. *Blood* 73:1749, 1989.
154. SURBONNE A, ARMITAGE J, GALE RP: Autotransplants in lymphoma: are they effective? (en prensa).
155. ARMITAGE JO, GALE RP: Bone marrow autotransplantation. *Am J Med* 86:203, 1989.
156. GALE RP, ARMITAGE JO, DICKE KA: Autotransplants: now and in the future. *Bone Marrow Transplantation* 7:153, 1991.
157. BARLOGIE B, EPSTEIN J, SELVANAGAYAM P, et al.: Plasma cell myeloma-new biological insights and advances in therapy. *Blood* 73:866, 1989.
158. TURA S, CAVO M, GOBBI M.: Proceedings of the International Conference on Multiple Myeloma. Biology, pathophysiology, prognosis and treatment. *Eur J Haematol* 43 (supp 51), 1989.
159. SOUHAMI RL, HARPER PG, LINCH DC, et al.: High dose cyclophosphamide with autologous bone marrow transplantation for small cell carcinoma of the bronchus. *Can Chemo Pharm* 10:205, 1983.
160. FARHA P, SPITZER G, VALDIVIESO M: High dose intensification with autologous bone marrow transplantation for treated disease small cell lung cancer chemotherapy. *Am J Med* 69:585, 1983.
161. STEWART P: Autologous bone marrow transplantation in metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2:85, 1982.
162. PETERS WP, JONES RB, SHPALL EJ ET AL.: Strategies in the treatment of breast cancer with intensive chemotherapy and autologous bone marrow support. In Dicke KA, Spitzer G, Jagannath S (Eds): Autologous bone marrow transplantation. Proceedings of the Third International Symposium. Houston, The University of Texas, MD Anderson Hospital and Tumor Institute pp:407, 1987.
163. ANTMANT K, GALE RP: Advanced breast cancer: high dose chemotherapy and bone marrow autotransplants. *Ann Intern Med* 1108:570, 1988.
164. ANTMANT K, BEARMAN SI, DAVISON N et al.: Dose intensive therapy in breast cancer:current status. En: *New Strategies in Bone Marrow Transplantation*. Champlin R, Gale RP (eds). Wiley/Liss: New York pp423, 1990.
165. PRITCHARD J, McELWAIN TJ, GRAHAM-POLE J: High dose melphalan with autologous marrow for treatment of advanced neuroblastoma. *Br J Can* 45:86, 1982.

166. PINKERTON R, PRITCHARD J, DE KRAKER J et al.: ENSG 1: Randomized study of high-dose melphalan in neuroblastoma. En Dicke ka, Spitzer G, Jagannath S (Eds): Autologous bone marrow transplantation. Proceedings of the Third International Symposium. Houston, The University of Texas, MD Anderson Hospital and Tumor Institute, pp375, 1987.
167. SEEGER RC, REYNOLDS CP, MOSS TJ, et al.: Autologous bone marrow transplantation for poor-prognosis neuroblastoma. In Dicke KA, Spitzer G, Jagannath S (Eds): Autologous bone marrow transplantation. Proceedings of the Third International Symposium. Houston, The University of Texas, MD Anderson Hospital and Tumor Institute, pp:375, 1987.
168. GRAHAM-POLE J, GROSS S, HERZIG R et al.: High dose melphalan and autologous marrow transplantation for resistant neuroblastoma and Ewing's sarcoma. *J Cel Bioch (supp) 7A:65*, 1983.
169. BLIJALM C, SPITZER G, LITAM J et al.: The treatment of advanced testicular carcinoma with high dose chemotherapy and autologous marrow support. *Eur J Can 17:433*, 1981
170. HERZIG RH, WOLFF SN, FAY JW et al.: Treatment of advanced melanoma with high-dose chemotherapy and autologous bone marrow transplantation. In Dicke KA, Spitzer G, Jagannath S (eds): Autologous bone marrow transplantation. Proceedings of the Third International Symposium. Houston, The University of Texas, MD Anderson Hospital and Tumor Institute pp:531, 1987.
171. CARELLA AM, GIORDIANO D, SANTINI G, et al: High dose BCNU followed by autologous bone marrow infusion in glioblastoma multiforme. *Tumouri 67:473*, 1981.
172. International cooperative study report. Bone-marrow autotransplantation in man. *Lancet 2:960*, 1986.
173. DICKE KA, SPITZER G: Evaluation of the use of high-dose cytoreduction with autologous marrow rescue in various malignancies. *Transplantation 41:4*, 1986.
174. LAZARUS H, HERZIG R, GRAHAM-PALE S et al.: Intensive melphalan chemotherapy and crypreserved autologous bone marrow transplantation for the treatment of refractory cancer. *J Clin Oncol 2:359*, 1988.
175. GALE RP, HENON PR: Transplants of blood derived hematopoietic cells. In peripheral Blood Stem Cell Autografts. Heron PR: Wunder T (eds) Springer Verlag: Berlin, 1992.
176. GRATWOHL A: Bone marrow transplantation activity in Europe 1990. *Bone Marrow Transplantation, 8:197*, 1991.
177. GALE RP, CHAMPLIN RE: Preface of de proceedings of the Symposium on Bone Marrow Transplantation. Keystone, Colorado, 1992.

178. Anónimo. Autologous bone-marrow transplantation. *Lancet* 1:303-304, 1987.
179. KERSEY JH, WEISDORF D, NESBITY ME et al.: Comparison of autologous and allogenic bone marrow transplantation for treatment of high-risk refractory acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 317:461-467, 1987.
180. CHAMPLIN R, GALE RP. Bone Marrow transplantation for acute leukemia: recent advances and comparison with alternative therapies. *Semin Hematol* 24:55-67, 1987.
181. GALE RP, KAY HM, RIMM A, et al.: Bone marrow transplantation for acute myelogenous leukemia in first remission. *Lancet* 2:1006-1008, 1982.
182. BUTTURINI A, BORTIN MM, GALE RP: Graft-vs-leukemia following bone marrow transplantation. *Bone marrow Transplant* 2:233-242, 1987.
183. HOROWITZ MM, GALE RP, SONDEL PM et al.: Graft-versus-leukemia following bone marrow transplantation in humans. *Blood*, 75:555-562, 1990.
184. GORIN NC, HERVE P, AEGERTER P et al.: Autologous bone marrow transplantation for acute leukemia in remission. *Br J Haematol* 64:385-395, 1986.
185. BOURNETT AK, WATKINS R, MAHRAJ D et al.: Transplantations of unpurged autologous bone-marrow in acute myeloid leukaemia in first remission. *Lancet* 2:1086-1070, 1984.
186. GALE RP, ARMITAGE JO, DICKE KA. Autotransplants: now and in the future. *Bone Marrow Transplant*. 1991; 7:153-157.
187. LINCH DC, BURNET AK: Clinical studies of ABMT in acute myeloid leukaemia. *Clin Haematol* 15:167-186, 1986.
188. KORBLIN M, HAAS R, BAUMANN M, et al.: A median two year follow-up evaluation of 42 patients with acute leukaemia following ABMT: a single study experience. *Bone Marrow Transplant* 3:76-77, 1988.
189. CHAMPLIN R, GALE RP: Acute myelogenous leukemia: recent advances in therapy. *Blod* 69:1551-1562, 1987.
190. CHAMPLIN RE, GALE RP: Acute myelogenous leukemia: recent advances. *Blood* 69:1551-1562, 1987.
191. CHAMPLIN RE, GALE RP: Acute lymphoblastic leukemia: recent advances in biology and therapy. *Blood* 73:2051-2066, 1989.
192. GORIN NC, AEGERTER P, AUBERT B, et al.: Autologous bone marrow transplantation for acute myelocytic leukemia in first remission: a European survey of the role of marrow purging. *Blod* 75:1606-1614, 1990.



193. GOLDSTONE AH (ed). Autologous bone marrow transplantation. *Clinical Hematology*. 15:1.272, 1986.
194. GALE RP, BUTTURINI A: Autotransplants in leukemia. *Lancet* 2:315-317, 1989.
195. GALE RP, BUTTURINI A: Transplants in AML. *Bone Marrow Transplant* 10 (sup 1) 25-29, 1992.
196. BARRET AJ: Transplant in ALL, *Bone marrow transp* 10 (sup 1) 30-36, 1992.
197. BUTTURINI A, RIVERA GK, BORTIN MM, et al: Which treatment for childhood acute lymphoblastic leukemia in second remission? *Lancet* 1:429-432, 1986.
198. GALE RP, BUTTURINI A: Autotransplants in leukaemia. *Lancet* ii:315-317, 1989.
199. SKORSKI T, KAWALEC M: Recovery of ability to induce immune resistance against L1210 lymphatic leukemia in semisyngeneic CD2F mice after lethal irradiation and reconstitution with bone marrow purged of leukemia with mafosfamide (ASTA Z 7654). *Bone Marrow Transplant* 2:435-440, 1987.
200. GOLDMAN JM, DEISSEROTH AB: Use of Autotransplants in Chronic Myeloid Leukaemia. *Bone marrow Transp* 10 (sup 1): 74-76, 1992.
201. ARMITAGE JO: Autologous bone marrow transplantation for patients with aggressive non-Hodgkin lymphoma. *Bone Marrow Transplant* 10 (sup 1):62-63, 1992.
202. APPELBAUM FR: Marrow transplantation for malignant lymphoma. *Bone Marrow Transplant* 2:227-231, 1987.
203. LITZOW MR, PETERSON FB, APPELBAUM FR, BUCKNER CD. Autologous versus allogenic bone marrow transplantation (BMT) for Hodgkin's disease. *Blood*. 1990; 76 (Supl.): 550a.
204. CANELLOS GP, NADLER L, TAKVORIAN T: Autologous bone marrow transplantation in the treatment of malignant lymphoma and Hodgkin's disease. *Semin hematol* 25:58-65, 1988.
205. PHILIPS GL, REECE DE, CONNORS JM: Bone marrow Transplantation in Hodgkin's disease. *Bone Marrow Transp* 10 (sup 1): 64-66, 1992.
206. REECE DE, BARNETT MJ, CONNORS J et al.: *Blood* 78 (sup) 1:273-275, 1991.
207. ANTMAN K, GALE RP. Advanced breast cancer: high dose chemotherapy and bone marrow autotransplants. *Ann Intern Med* 1988; 108: 570-574.
208. ANTMAN K, BEARMAN SI, DAVISON N *et al.* Dose intensive therapy in breast cancer:current status. In: *New Strategies in Bone Marrow Trasplantation*. Champlin R, Gale RP (eds). Wiley/Liss: New York, 1990, p423-436.

209. CLARK G, SLEDGE GW, OSBORNE CK et al.: Survival from first recurrence: relative importance of prognostic factors in 1015 breast cancer patients. *J Clin Oncol* 5:55-61, 1987.
210. ANTMAN K, CORRINGHAM R, de VRIES E.: Dose intensive Therapy in breast cancer. *Bone Marrow Trnsp* 10 (sup 1):67-73, 1992.
211. MICK R, BEGG CB, ANTMAN K, et al.: Diverse prognosis in metastatic breast cancer: who should be offerd alternative initial therapies? *Breast Cancer Res Treat* 13:33-38, 1989.
212. WOLFF S, FER M, McKAY C: High-dose VP-16-213 and autologous bone marrow transplantation for refractory malignancies: a phase I study. *J Clin Oncol* 1:701-705, 1983.
213. BARLOGIE B, EPSTEIN J, SELVANAYAGAM P, et al: *Blood* 73:865-879, 1989.
214. BARLOGIE B, SMITH L, ALEXANIAN R: *New Engl J Med* 310:1352-1356, 1984.
215. BARLOGIE B, JAGANNATH S: Autotransplants in Myeloma. *Bone Marrow Transpl* 10 (sup 1): 37-44, 1992.
216. ESPIGADO I, RODRIGUEZ JM, CARMONA M et al.: Peripheral blood stem cells collection: comparison of two protocols. *Bone Marrow Transplantation* 5 (suppl 1):32, 1990.
217. RODRIGUEZ JM, CARMONA M, NOGUEROL P, et al: Peripheral stem cells collection and cryopreservation. *Biol Clin Hematol* 11:199, 1989.
218. ALTMAN DG, GORE SM, GARDNER et al.: Statistical guidelines for contributors to medical journals. *Br Med J* 286:1489-1493, 1983.
219. SENTIS VILALTA J, ASCASO T, VALLES SEGALES A, et al.: *Licenciatura Bioestadística*. Ediciones Científicas y Técnicas, S.A. Masson-Salvat. Barcelona (España), 1992.
220. JIMENEZ VILLALTA J, GRIFELL MARTIN E: *Conceptos de estadística aplicada*. En *Manual de Atención Primaria*. Martín Zurro A y Cano Pérez JF (Eds), Ediciones Doyma S.A. Barcelona (España), 1986.
221. CHAMPLIN R, GALE R: Acute myelogenous leukemia: Recent advances in therapy. *Blood* 69:1551, 1987.
222. HOELZER D, GALE R: Acute lymphoblastic leukemia in adults: Recent progress, future directions. *Semin Hematol* 24:27, 1987.
223. BALL ED, RYBKA WB: Autologous bone marrow transplantation for adult leukemia in *Advances in the Management of Adult Acute Leukemia: 201-231*, in *Hematology/Oncology clinics of North America* vol 7 n 1, Bloomfield CD and Herzig GP (Eds), 1993.

224. CHAMPLIN R, GALE R: Acute myelogenous leukemia: Recent advances in therapy. *Blood* 69:1551, 1987.
225. KEATING M, KANTARJIAN H, SMITH T, et al.: Response to salvage therapy and survival after relapse in acute myelogenous leukemia. *J Clin Oncol* 7:1071, 1989.
226. MILLS LE, CORNWELL GG, BALL ED: Autologous bone marrow transplantation in the treatment of acute myeloid leukemia-The Dartmouth experience and a review of literature. *Cancer Invest* 8:181, 1990.
227. LOWENBERG B, VERDONCK L, DEKKER A, et al.: Autologous bone marrow transplantation in acute myeloid leukemia in first remission: Results of a Dutch prospective study. *J Clin Oncol* 8:287, 1990.
228. McMILLAN A, GOLDSTONE A, LINCH D, et al.: A comparison of the outcome of ABMT in first remission acute myeloid leukemia. *Blood* 76:480, 1990.
229. WILLEMZE R, FIBBE W, KLUIN-NELEMANS J, et al.: Bone Marrow transplantation or chemotherapy as post-remission treatment of adult acute myelogenous leukemia. *Ann Hematol* 62:59, 1991.
230. REIFFERS J, STOPPA A, RIGAL-HUGUET F et al.: Allogenic versus autologous bone marrow transplantation versus chemotherapy for treatment of acute myeloid leukemia in first complete remission (BGM 84 and BGMT 87 studies). The BGMT Group. *Bone Marrow Transplant* 2 (sup 7):36, 1991.
231. STEWART P, BUCKNER C, BENSINGER W: Autologous Marrow Transplantation in patients with acute nonlymphocytic leukemia in first remission. *Exp Hematol* 13:267, 1985.
232. GORIN N, AEGERTER P, AUVERT B: Autologous bone marrow transplantation for acute myelocytic leukemia in first remission: A European survey of the role of marrow purging. *Blood* 75:1606, 1990.
233. MELONI G, VIGNETTI M, DE FABRITIIS P et al.: BAVC regimen in CR AML patients. *Bone Marrow Transplant* 2 (Sup 7):134, 1991.
234. BURNETT A: Autograft to eliminate minimal residual disease in AML in first remission-update of the Glasgow experience. *Bone Marrow Transplant* 6 (sup 1):59, 1990.
235. BEELEN D, QUABECK K, GRAEVEN u, et al.: Acute toxicity and first clinical results of intensive postinduction therapy using a modified busulfan and cyclophosphamide regimen with autologous bone marrow rescue in first remission of acute myeloid leukemia. *Blood* 74:1507, 1989.
236. MELONI G, DE FABRITIISP, PETTIT M, et al.: BAVC regimen and autologous bone marrow transplantation in patients with acute myelogenous leukemia in second remission. *Blood* 12:2282, 1990.

237. GORIN N, AEGERTER P AUVERT B: Autologous bone marrow transplantation (ABMT) for acute myelocytic leukemia (AML) in remission (CR): Decreased risk of relapse associated with marrow purging with mafosfamide. *Blood* 72:388, 1988.
238. HERVE P: Autologous bone marrow transplantation in acute leukemia: A French review of 120 patients. In Dicke, Spitzer, Zander (eds): *Proceedings of the First International Symposium on Bone Marrow Transplantation*. Houston, University of Texas and MD Anderson Tumor Institute, 1985.
239. ZANDER A, VELLEKOOP L, SPITZER G, et al.: Combination of high dose cyclophosphamide, BCNU, and VP-16213 followed by autologous bone marrow transplantation in the treatment of relapsed leukemia. *Cancer Treat Rep* 65:377, 1983.
240. HOELZER D, GALE R: Acute lymphoblastic leukemia in adults: Recent progress, future directions. *Semin Hematol* 24:27, 1987.
241. BARRET A, HOROWITZ M, GALE R, et al.: Marrow transplantation for acute lymphoblastic leukemia: Factors affecting relapse and survival. *Blood* 74:862, 1989.
242. DONEY K, FISHER, L APPELBAUM F, et al.: Treatment of adult acute lymphoblastic leukemia with allogenic bone marrow transplantation. Multivariate analysis of factors affecting acute-versus-host disease, relapse, and relapse-free survival. *Bone Marrow Transplant* 7:453, 1991.
243. FEFER A, CHEEVER M, GREENBERG P: Identical-twin (syngeneic) marrow transplantation for hamatologic cancers. *J Natl Cancer Inst* 76:1269, 1986.
244. GRATWOHL A: Bone marrow transplantation activity in Europe 1990- report from the European Group for Bone Marrow Transplantation (EBMT). *Bone Marrow Transplant* 8:197, 1991.
245. KERSEY J, WEISDORF T, HOLLE R, et al.: Comparison of autologous and allogeneic bone marrow transplantation for treatment of high-risk acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 317:461, 1987.
246. RIZZOLI V, MANGONI L, CARELLA A, et al.: Purging procedures for acute leukemias in autologous BMT. *Bone Marrow Transplant* 4 (sup 7):77, 1989.
247. GORIN N, AEGERTER P, AUVERT B: Autologous bone marrow transplantation (ABMT) for acute leukaemia in remission: Fifth European survey. Evidence in favour of marrow purging. Influence of pretransplant intervals. *Bone Marrow Transplant* 3 (sup 1):39, 1988.
248. McMILLAN A, GOLDSTONE A CHOPRA R et al.: A comparison of the outcome of ABMT in first remission acute myeloid and lymphoblastic leukemia in a single centre. *Bone Marrow Transplant* 6 (sup 1):72, 1990.

249. SIMMONSSON B, BURNETT A, PRENTICE H, et al.: Autologous bone marrow transplantation with monoclonal antibody purged marrow for high risk acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 3:631, 1989.
250. GORIN N: Autologous bone marrow transplantation in hematological malignancies. *Am J Clin Oncol* 14:55, 1991.
251. WOODS W, RAMSAY N, WEISDORF D, et al.: Bone marrow transplantation for acute lymphocitic leukemia utilizing total body irradiation followed by high doses of cytosine arabinosid: Lack of superiority over cyclophosphamide-containing regimens. *Bone Marrow Transplant* 6:9, 1990.
252. CAHAN J, BORDIGONI P, SOUILLET G, et al.: The TAM regimen prior to allogenic and autologous bone marrow transplantation for high-risk acute lymphoblastic leukemias: A cooperative study of 62 patients. *Bone Marrow Transplant* 7:1, 1991.
253. DAVIS H, REVELL P, GIANGRANDE P, et al.: Safe application of a 13-Gy splitdose total body irradiation a schedule prior to bone marrow transplantation. *Bone marrow Transplant* 3:349, 1988.
254. PHILLIPS G, BARNETT M, LANSDOR P, et al.: Busulfan, cyclophosphamide, and melphalan conditioning for autologous bone marrow transplantation in hematologic malignancy. *J Clin Oncol* 9:1880, 1991.
255. PORCELLINI A, MANNA A, MORETTI L, et al.: Busulfan and cyclophosphamide as conditioning regimen for autologous BMT in acute lymphoblastic leukemia. *Bone Marrow Transplant* 4:331, 1989.
256. ROWLEY S, MILLER C, PIANTADOSI S, et al.: Phase I study of combination drug purging for autologous bone marrow transplantation. *J Clin Oncol* 9:2210, 1991.
257. KERSEY J, WEISDORF D, NESBIT M et al.: Comparison of autologous and allogeneic bone marrow transplantation for treatment of high-risk acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 317:461, 1987.
258. HOROWITZ M, MESSERER D, HOELZER D et al.: Chemotherapy compared with bone marrow transplantation for adults with acute lymphoblastic leukemia in first remission. *Ann Intern Med* 115:13, 1991.
259. PROCTOR S, HAMILTON P, TAYLOR P et al.: A comparative study of combination chemotherapy versus marrow transplant in first remission adult acute lymphoblastic leukemia. *Leuk Res* 11:987, 1987.
260. TURA S, MAZZA P, GHERLINZONI F et al.: High-dose therapy followed by autologous bone marrow transplantation (ABMT) in previously untreated non-Hodgkin's lymphoma. *Scand Haematol* 37:347-352, 1986.

261. TAKVORIAN T, CANELLOS GP, RITZ J et al.: Prolonged disease-free survival after autologous bone marrow transplantation in patients with non-Hodgkin's lymphoma with poor prognosis. *N Engl J Med* 316:1499-1505, 1987.
262. BRAINE HG, SANTOS GW, KAIZER H et al.: Treatment of poor prognosis non-Hodgkin's lymphoma using cyclophosphamide and total body irradiation regimens with autologous bone marrow rescue. *Bone Marrow Transplant* 2:7-14, 1987.
263. VERDONCK LF, DEKKER AW, VENDRICK PJ, et al.: Intensive cytoreductive therapy followed by autologous bone marrow transplantation for patients with hematologic malignancies or solid tumors. *Cancer* 60:289-295, 1987.
264. GULATI SC, SHANK B, BLACK P et al.: Autologous bone marrow transplantation for patients with poor prognosis lymphoma, *J Clin Oncol* 6:1303-1313, 1988.
265. PHILIP T, BIRON P, PHILIP I, et al.: High-dose therapy and autologous bone marrow transplantation in partial remission after first-line induction therapy for diffuse non-Hodgkin's lymphoma. *Scand J Haematol* 37:347-352, 1986.
266. SINGER CRJ, GOLDSTONE AH: Clinical studies of ABMT in non-Hodgkin's lymphoma. *Clin Haematol* 15:105-150, 1986.
267. PHILIP T, ARMITAGE JO, SPITZER G et al.: 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* 316:1493-1498, 1987.
268. GRIBBEN JG, VAUGAHAN HUDSON B, LINCH DC: The potential value of very intensive therapy with autologous bone marrow rescue in the treatment of malignant lymphomas. *Hematol Oncol* 5:281-293, 1987.
269. PHILIP T, BIRON P, PHILIP I et al.: Autologous bone marrow transplantation in Burkitt's lymphoma: 50 cases in the Lyons protocol. En Dicke KA, Spitzer G, Jagannath S, (eds). *Proceedings of the third international symposium on autologous bone marrow transplantation*. Houston, Universidad de Texas, MD Anderson and Tumor Institute 249-268, 1987.
270. MILPIED N, IFRAH N, KUENTZ M, et al.: Bone marrow transplantation for adult poor prognosis lymphoblastic lymphoma in first complete remission. *Bone Marrow Transplant* 3 (sup 1): 63, 1988.
271. ARMITAGE JO: Bone marrow transplantation in relapsed diffuse large cell lymphoma. En Dicke KA, Spitzer G, Jagannath S, (eds). *Proceedings of the third international symposium on autologous bone marrow transplantation*. Houston, Universidad de Texas, MD Anderson and Tumor Institute, 269-274, 1988.
272. ROHATINER AZS, BARNETT MJ, ARNOTT S et al.: Ablative therapy supported by autologous bone marrow transplantation with in vitro treatment of marrow in patients with B cell malignancies. *Blood* 68 (sup 1):241a, 1986.

273. LONGO DL, YOUNG RC, WESLEY M et al.: Twenty years of MOPP therapy for Hodgkin's disease. *J Clin Oncol* 4:1295-1306, 1986.
274. PHILLIPS GL, REECE DE: Clinical studies of autologous bone marrow transplantation in Hodgkin's disease. *Clin Haematol* 15:151-166, 1986.
275. JAGANNATH S, ARMITAGE JO, DICKE KA et al.: Updated results of CBV and autologous bone marrow transplantation for Hodgkin's disease. En Dicke KA, Spitzer G, Jagannath S (eds) *Proceedings of the third international symposium on autologous bone marrow transplantation*. Houston, Universidad de Texas, MD Anderson and Tumor Institute, 217-221, 1987.
276. WOLFF SN, PHILLIPS GL, FAY JW, LeMAISTRE CF et al.: Treating advanced Hodgkin disease with intensive chemoradiotherapy and autologous bone marrow transplantation. Houston, Universidad de Texas, MD Anderson and Tumor Institute: 231-235, 1987.
277. PHILIP T, DUMONT J, TEILLET F et al.: High dose chemotherapy and autologous bone marrow transplantation in refractory Hodgkin's disease. *Br J Cancer* 53:737-742, 1986.
278. CARELLA AM, CONGIU A, MELONI G, et al.: High-dose chemotherapy/ABMT in 72 patients with advanced resistant Hodgkin's disease. An Italian study group. *Bone Marrow Transplant* 3 (sup 1):60-62, 1988.
279. GOLDSTONE AH, LINCH DC, GRIBBEN JG, et al.: A experience of autologous bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant*, 3 (sup 1) 65-66, 1988.
280. KESSINGER A, ARMITAGE JO: The evolving role of autologous peripheral stem cell transplantation following high-dose therapy for malignancies. *Blood* 77:211-213, 1991.
281. TARELLA C, BOCCADORO P, OMEDE P, et al.: Role of chemotherapy and GM-CSF on hemopoietic progenitor cell mobilization in multiple myeloma. *Bone Marrow Transplant* 11:271-277, 1993.
282. WINGARD JR, PIANTADOSI S, BURNS WH, et al.: Cytomegalovirus infection in Bone Marrow Transplants given Intensive Cytoreductive therapy. *Rev Infect Dis*, 12 (sup 7):793-804, 1990.
283. DUNCOMBE AS, GRUNDY JE, PRENTICE HG et al.: IL2 activated killer cells may contribute to cytomegalovirus induced marrow hypoplasia after bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 7:81-87, 1991.
284. SCHWARTZBERG L, BIRCH R, BLANCO R et al.: Rapid and sustained hematopoietic reconstitution by peripheral blood stem cell infusion alone following high-dose chemotherapy. *Bone Marrow Transplant* 11:369-374, 1993.

285. PIZZO PA: Empirical therapy and prevention of infection in the immunocompromised host. En Mandell GL, Douglas RG Bennett JE (eds). Principles and practice of infectious diseases. John Wiley & sons. New York 2303-2312, 1990.
286. HUGHES WT, ARMSTRONG D, BODEY GP, et al.: Guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with unexplained fever. J Infect Dis 161:381-396, 1990.



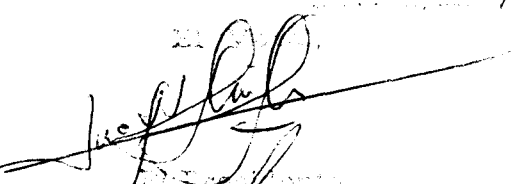
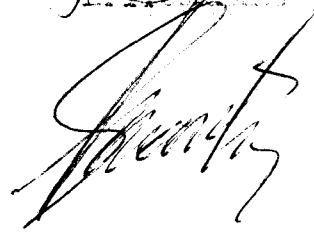
UNIVERSIDAD DE BOGOTÁ

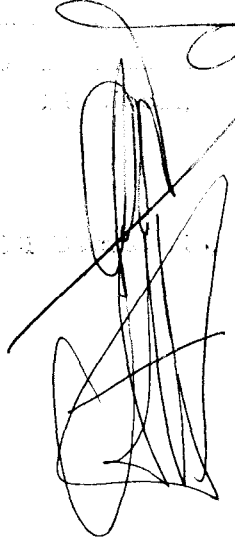
1. [Faded text] Firmantes


El doctor Espigado Tomic  
Trasplante autólogo de células ge-  
miales hematopoyéticas en Hemopatías malignas.  
n.º 25. Evaluación del procedimiento.

Apto con LAUDE

H. Octubre 93



  
El Doctorado.  
