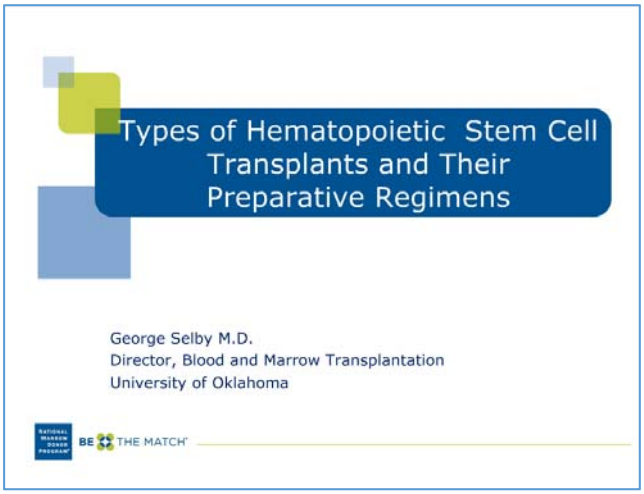
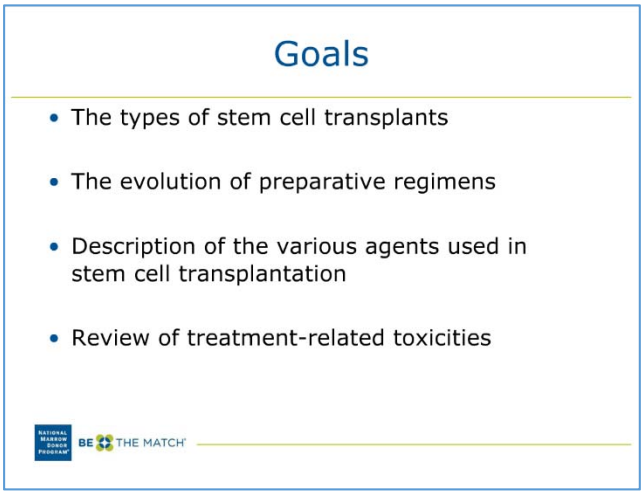
Types of Hematopoietic Stem Cell Transplants and Their Preparative Regimens

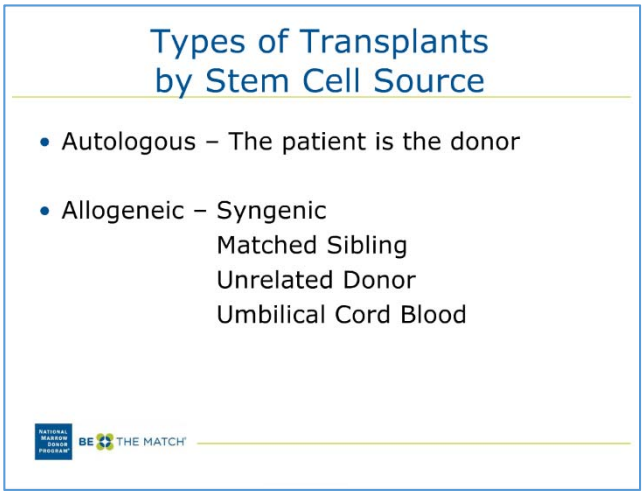
Diapositiva 1



Diapositiva 2
GEORGE SELBY, M.D.: Durante esta presentación, espero definir los diferentes tipos de trasplantes de células troncales hematopoyéticas, repasar el desarrollo y la utilidad actual de los distintos tipos de regímenes preparatorios previos al trasplante, describir los diversos fármacos terapéuticos empleados en el campo del trasplante, y repasar las toxicidades relacionadas con el tratamiento observadas con estos fármacos.

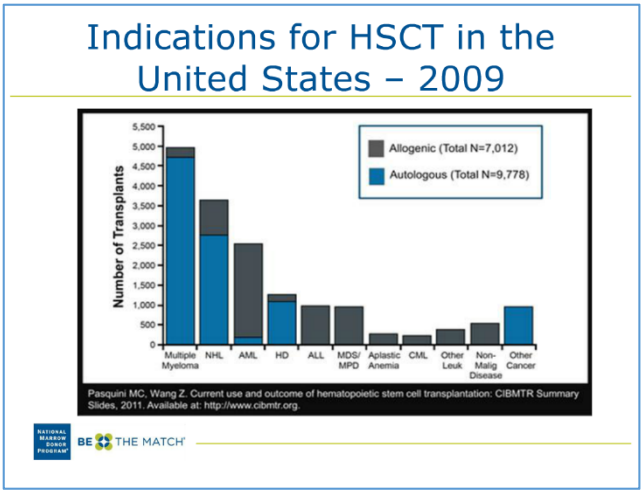


Diapositiva 3
Esencialmente, hay dos tipos de trasplantes de células troncales hematopoyéticas: autólogo y alogénico. El autólogo, que en realidad no es un trasplante en absoluto, en el que los pacientes reciben sus propias células troncales, y el alogénico, en el que el donante es otra persona y no el mismo paciente. Existen varios subtipos de trasplantes de células troncales hematopoyéticas, o HCT: de donante gemelo idéntico o singénico, de hermano compatible, de donante no emparentado y de sangre de cordón umbilical.

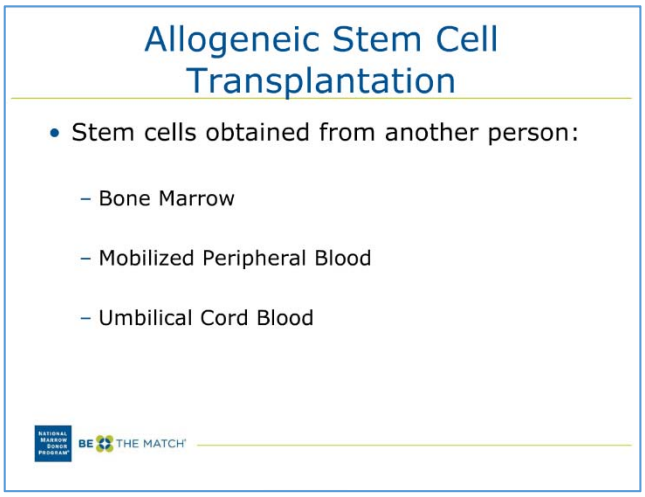


Diapositiva 4
Esta diapositiva del Centro Internacional de Investigaciones sobre el Trasplante de Sangre y Médula Ósea nos da una representación gráfica de la relativa frecuencia de cada uno de estos modos de trasplante y las enfermedades que tratan. La decisión sobre qué tipo de HCT realizar se toma teniendo en cuenta la enfermedad subyacente, su estadio, el tratamiento anterior y la disponibilidad de donantes aptos compatibles en cuanto al antígeno leucocitario humano.

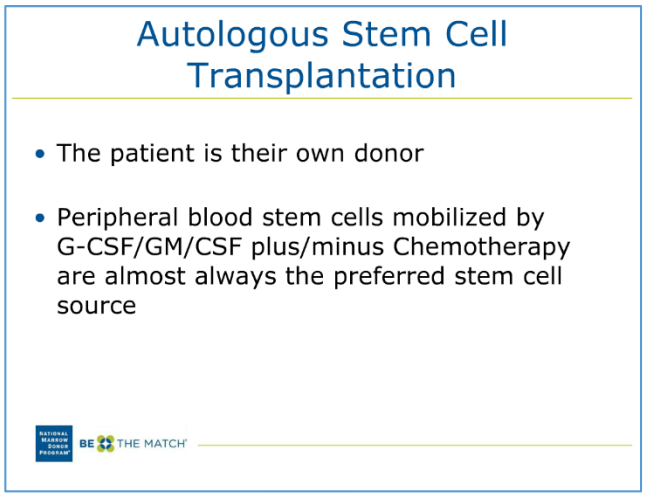
El principio general es que, para las enfermedades de la médula primarias, como la leucemia, el síndrome mielodisplásico y los síndromes de fracaso del trasplante de médula ósea, se usa un trasplante alogénico. Los linfomas y las enfermedades no hematológicas, como el cáncer testicular, se tratan con trasplantes autólogos de células troncales. La excepción es el mieloma múltiple que, si bien es un cáncer primario de la médula ósea, todavía se trata generalmente con un trasplante autólogo.



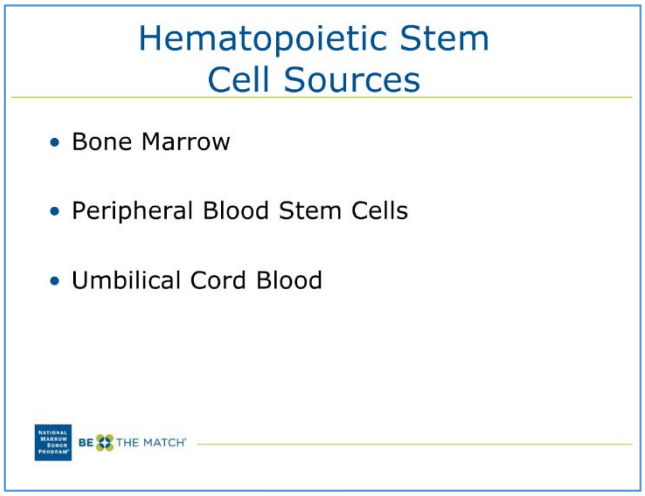
Diapositiva 5
En los trasplantes alogénicos, los pacientes reciben células troncales de otra persona. Las células troncales pueden obtenerse de la médula ósea, de la sangre periférica a la cual han sido movilizadas, o de sangre de cordón umbilical.



Diapositiva 6
Un trasplante autólogo en realidad no es un trasplante en absoluto, ya que el paciente recibe sus propias células. Estas células autólogas se obtienen mediante leucocitaféresis tras la administración de G-CSF o GM-CSF. Con frecuencia, también se administra quimioterapia además de estos factores de crecimiento para estimular la movilización de las células para su extracción.



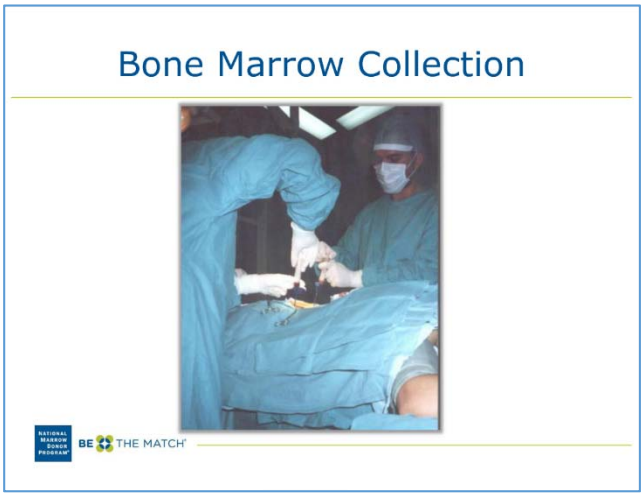
Diapositiva 7
Las células troncales hematopoyéticas para trasplante se pueden obtener por aspiración de la médula ósea, mediante leucocitaféresis de la sangre periférica o extracción de sangre del cordón umbilical.



Diapositiva 8

La médula ósea se extrae mediante aspiraciones repetidas de la cresta ilíaca posterior mientras el donante está anestesiado. El procedimiento se realiza en un quirófano y generalmente es ambulatorio. Los donantes, por lo general, tienen molestias leves en la parte posterior de la pelvis que pueden requerir acetaminofeno o hidrocodona como analgesia durante unos días tras la intervención.

Históricamente, el único lugar de donde se podían obtener células troncales era de la médula ósea, tanto para el trasplante alogénico como el autólogo. Sin embargo, con el desarrollo de una tecnología de leucocitaféresis eficiente, hoy rara vez se usa médula ósea en el trasplante autólogo y su uso está prácticamente restringido a los casos alogénicos.

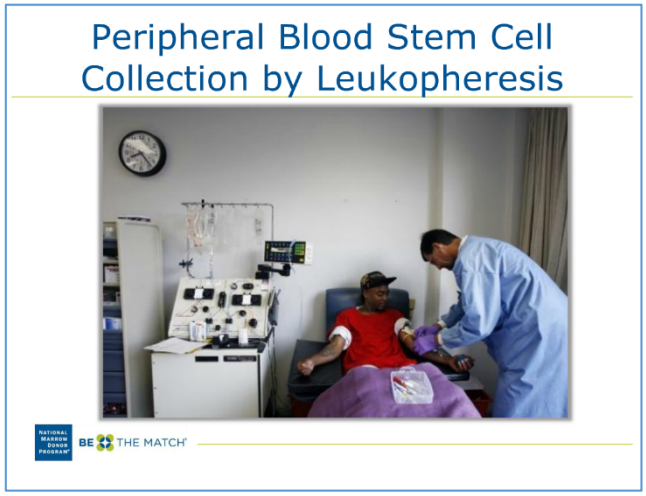


Diapositiva 9

Las células troncales que se extraerán mediante leucocitaféresis se movilizan desde la médula ósea hacia la sangre circulante usando factores de crecimiento hematopoyéticos GSF o GM-CSF solos o en combinación con quimioterapia. Cuando se usan como agente movilizador único, los factores de crecimiento se administran por vía subcutánea durante cuatro días antes de comenzar la aféresis.

El día 5, el donante se somete a leucocitaféresis con acceso vascular por vena periférica o catéter para leucocitaféresis. Si también se usa quimioterapia, como ciclofosfamida, para la movilización, la aféresis comienza tan pronto como los glóbulos blancos del paciente comienzan a recuperarse de la quimioterapia. Durante esta recuperación aparece un notable flujo de células CD34-positivas y permiten una extracción eficiente.

Los donantes alogénicos no reciben quimioterapia y solo rara vez requieren que se inserte un catéter para aféresis. Durante una sesión de leucocitaféresis, se procesan unos nueve litros de sangre a lo largo de alrededor de cuatro horas. Pueden ser necesarias sesiones diarias repetidas para obtener el número deseado de células troncales. Si es poco probable que se pueda obtener un número adecuado de células para uso autólogo usando factores de crecimiento o movilización mediante quimioterapia, se administra el agonista del receptor de quimiocina, plerixafor, para favorecer la movilización y la extracción.

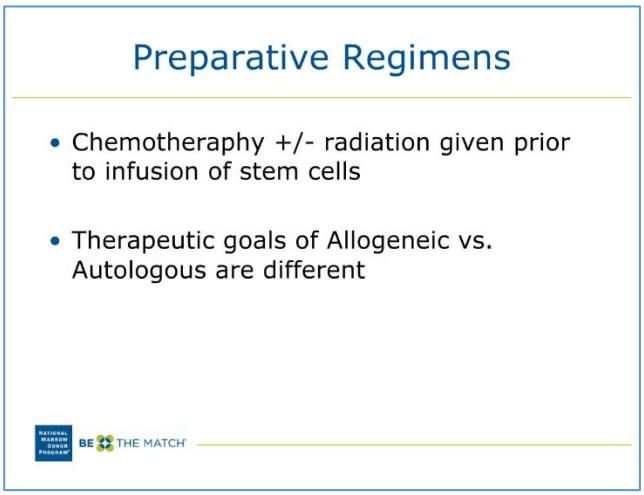


Diapositiva 10
El tipo más reciente de fuente de células troncales para utilizar en trasplantes es la sangre de cordón umbilical. Se obtiene en el momento del parto en la sala de obstetricia y se criopreserva para su uso futuro.

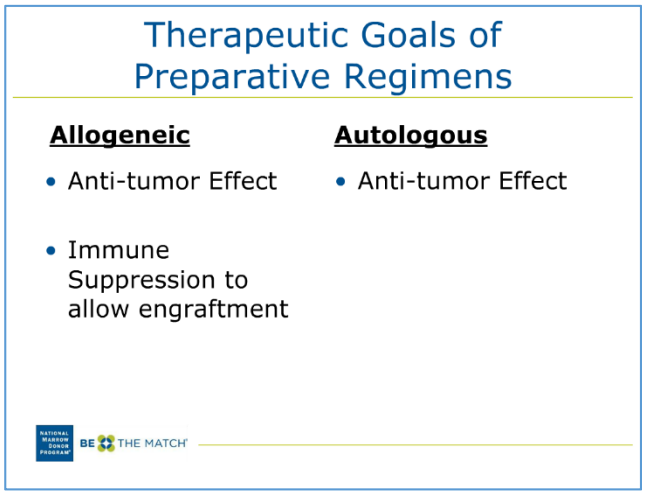
La placenta y el cordón umbilical se suspenden de un soporte y la sangre del cordón y la placenta se escurren y/o aspiran en recipientes. Luego se procesa, criopreserva en nitrógeno líquido y almacena en casetes para uso futuro. Puede congelarse durante años y seguir siendo viable.

Las unidades de sangre umbilical generalmente contienen solo una décima parte de las células CD34-positivas de las otras fuentes de células troncales y esto puede hacer que el injerto tarde más en prender en pacientes de contextura grande. Este problema se puede resolver parcialmente usando múltiples unidades de sangre de cordón umbilical en los pacientes de contextura grande. Las ventajas de la sangre umbilical son que se puede conseguir rápidamente para usar dado que está criopreservada y lista para usar, pero probablemente su mejor atributo sea que sus células no requieren el mismo grado de compatibilidad HLA que otras fuentes de células troncales y, por lo tanto, el riesgo de enfermedad del injerto contra el huésped es menor.

Diapositiva 11
Regímenes preparatorios: ahora que ya tenemos las células troncales para el trasplante a la mano, necesitamos usar... Con solo unas pocas excepciones en pediatría, todos los pacientes sometidos a trasplante autólogo o alogénico requerirán algún tipo de régimen preparatorio que consiste en quimioterapia y, a veces, radiación inmediatamente antes de la infusión de las células troncales. Si bien los regímenes preparatorios son similares para el trasplante autólogo y el alogénico, los objetivos son muy distintos.



Diapositiva 12
El tratamiento que se usa para preparar a los pacientes para el trasplante alogénico para la infusión de células no solo debe tener un efecto citotóxico contra el cáncer primario sino también ser lo suficientemente inmunosupresor como para permitir que las células alogénicas prendan sin rechazo. Los tratamientos que se brindan a los pacientes que reciben trasplantes autólogos tienen el único objetivo de ser letales para el tumor y, dado que las células troncales son de origen autólogo, no es necesaria la inmunosupresión.



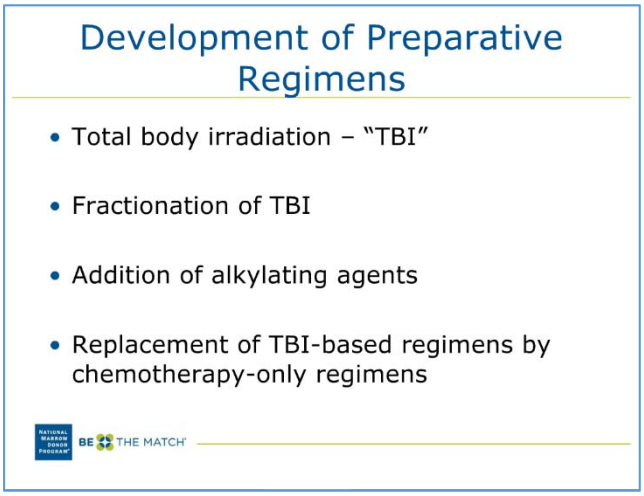
Diapositiva 13
La radiación ionizante corporal total fue reconocida al comienzo de la historia del trasplante de médula ósea como un método eficaz para eliminar la médula ósea y lograr una inmunosupresión suficiente para permitir que las células hematopoyéticas alogénicas prendan. También se observó que, si la radiación se administraba a lo largo de varios días en fracciones diarias más pequeñas, se podía administrar una dosis más alta y disminuir la toxicidad.

El fármaco citotóxico e inmunosupresor llamado ciclofosfamida se incorporó a los regímenes preparatorios ya que ofrecía citotoxicidad adicional y disminuía el riesgo de rechazo del injerto sin una toxicidad inaceptable adicional. La irradiación corporal total típica, o TBI, consiste en 12 Grays de TBI administrada en ocho fracciones a lo largo de cuatro días y la administración de ciclofosfamida por vía intravenosa a lo largo de un día.

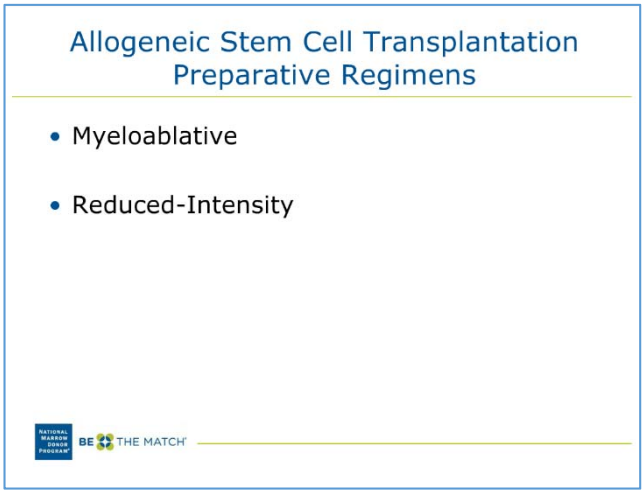
Con el correr de los años, otros quimioterápicos han sustituido a la ciclofosfamida. Estos incluyen alquilantes melfalán y busulfán, los antimetabolitos citarabina y fludarabina, y el inhibidor de la topoisomerasa etopósido. Es difícil definir cualquiera de estos regímenes en términos amplios como superior a los otros, y su uso específico está determinado principalmente por la preferencia de cada institución.

El desarrollo de regímenes de quimioterapia solamente, sin TBI preparatoria, ha estado impulsado por un deseo de eliminar la toxicidad relacionada con la radiación, brindar un tratamiento en dosis altas a los pacientes con linfoma de Hodgkin y no hodgkiniano que han progresado o recidivado tras la radiación, y liberar el tratamiento de los pacientes receptores de trasplantes de las limitaciones de tiempo y recursos del departamento de radioterapia.

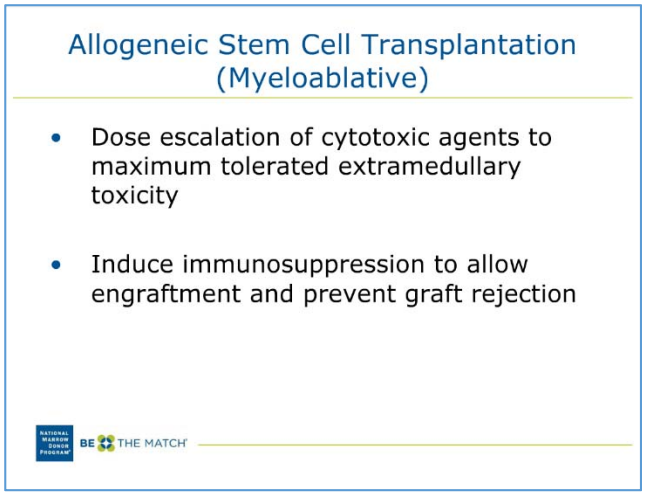
Los regímenes preparatorios para el trasplante autólogo se desarrollaron paralelamente a los del aloinjerto, pero ahora son regímenes casi exclusivamente sin TBI. Los regímenes preparatorios para el trasplante autólogo han incorporado fármacos antineoplásicos adicionales debido a su actividad antitumoral específica, más que a su potencial mieloablativo o inmunosupresor.



Diapositiva 14
El trasplante alogénico de células troncales se realiza después de uno de dos tipos de regímenes preparatorios, el régimen mieloablativo o el régimen de intensidad reducida. Hasta hace poco, los regímenes de intensidad reducida también se conocían como trasplantes no mieloablativos, minitrasplantes o trasplantes livianos. Estos términos han causado más confusión que clarificación, así que han sido reemplazados por el término 'intensidad reducida'.

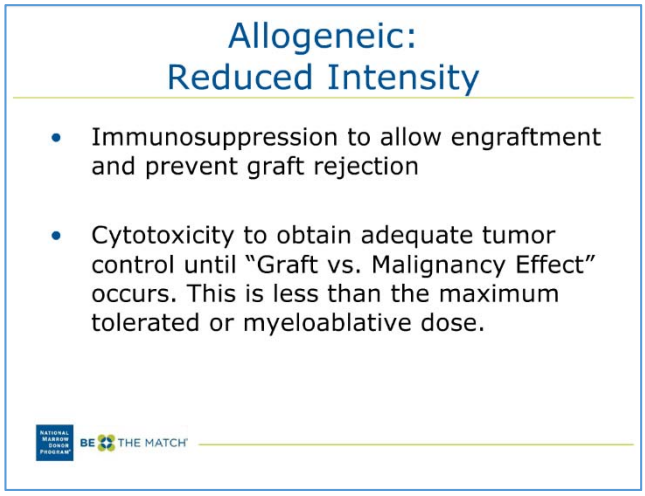


Diapositiva 15
Un régimen preparatorio mieloablativo antes de un trasplante alogénico tiene dos objetivos. El primero es administrar suficiente tratamiento citotóxico como para destruir hasta la última célula cancerosa. Esto se consigue llevando la dosis de los agentes, quimioterápicos con o sin radioterapia, a una dosis que está limitada por la toxicidad no hematológica extramedular. El segundo objetivo del régimen preparatorio mieloablativo es destruir el sistema inmunitario del receptor para que no pueda rechazar las células troncales del injerto.



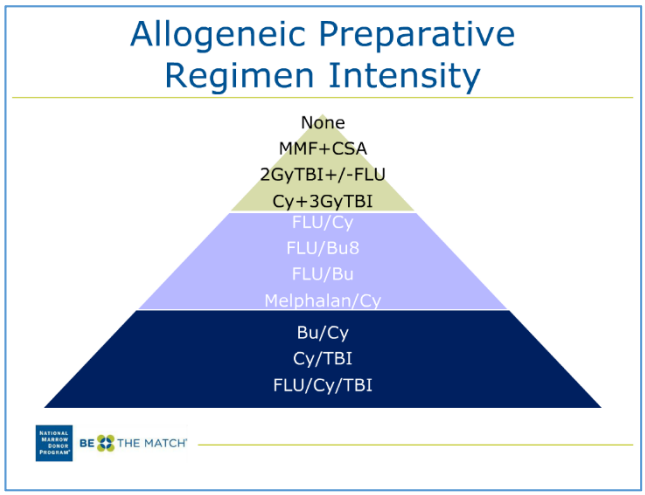
Diapositiva 16
Los regímenes de intensidad reducida fueron desarrollados tras observaciones clínicas de que los pacientes que contraían una enfermedad del injerto contra el huésped leve tenían un menor riesgo de recaida, y esto se ha descrito como 'efecto del injerto contra la leucemia' o, de manera más general, 'efecto del injerto contra el tumor'.

Sobre la base de esta observación, se desarrollaron regímenes preparatorios que eran menos intensos y tóxicos pero que igual ofrecían suficiente inmunosupresión como para permitir que el injerto alogénico prenda. El efecto terapéutico anticanceroso, por consiguiente, pasó de la citotoxicidad del régimen preparatorio a permitir que el sistema inmunitario del donante establezca un efecto terapéutico de injerto contra el tumor.



Diapositiva 17
Esta figura es una demostración gráfica de la intensidad relativa de regímenes preparatorios representativos usados en el trasplante alogénico. La intensidad aumenta a medida que la pirámide se ensancha. El menos intenso de los esquemas preparatorios es cero preparación. Los niños con inmunodeficiencias combinadas graves son el único grupo en el cual esta estrategia resulta apropiada.

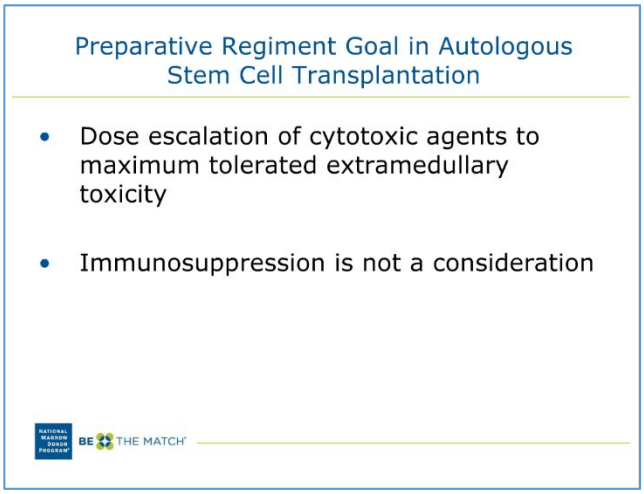
A medida que descendemos por la pirámide, se agregan fármacos en dosis más altas siendo la combinación clásica de irradiación corporal total de aproximadamente 12 Grays y ciclofosfamida con o sin fludarabina el más intenso en cuanto a su efecto tanto inmunosupresor como citotóxico.



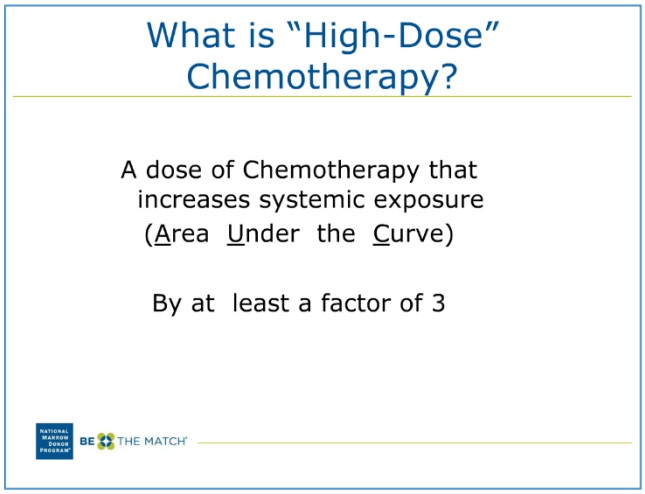
Diapositiva 18
Pasando ahora al trasplante de células troncales autólogo o su nombre más apropiado, quimioterapia en dosis alta con rescate de células troncales autólogas. Como se indicó antes, la finalidad del régimen preparatorio es diferente de la del trasplante de células troncales alogénicas. La administración de células troncales hematopoyéticas permite aumentar la dosis de quimioterapia —que, de otro modo, estaría limitada por la toxicidad medular— a una dosis limitada por la toxicidad no medular.

Dado que el prendimiento o el rechazo del injerto no es un problema en los trasplantes autólogos, los fármacos se seleccionan por su potencial citotóxico y no por tener un efecto inmunosupresor específico. Actualmente, en la mayoría de los pacientes sometidos a rescate con células troncales autólogas, el éxito depende de regímenes preparatorios de quimioterapia sola, sin irradiación corporal total.

Las distintas clases de fármacos usados difieren en la manera en que concentraciones más altas del fármaco mejoran la eliminación de las células tumorales. Los fármacos alquilantes, como la ciclofosfamida y los compuestos de platino, tienen una curva de respuesta a la dosis pronunciada, y la capacidad citolítica aumenta a medida que aumenta la dosis. La citotoxicidad de los antimetabolitos, como fludarabina y citosina arabinósido, se estabiliza dentro de un estrecho intervalo de concentración. Los taxanos y el etopósido son más eficaces con una exposición total prolongada, que maximiza su acción citolítica. Estas características sirven para determinar si un fármaco se administra en forma de infusión breve o prolongada.

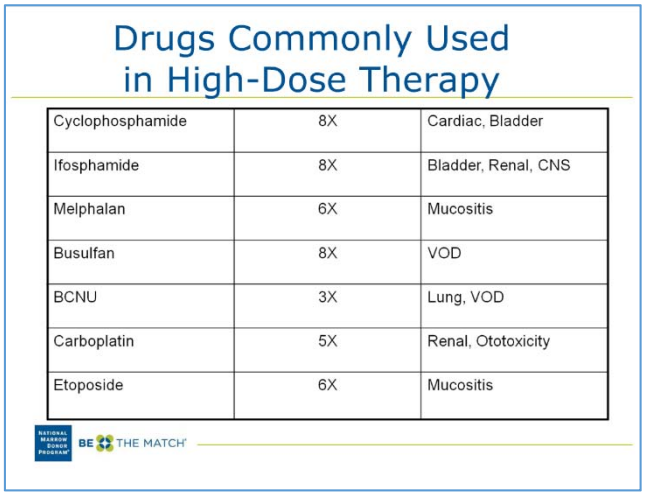


Diapositiva 19
No se ha establecido una definición exacta de lo que es un tratamiento en dosis alta. En algunas publicaciones, se usa con el sentido de una dosis de fármaco que hace que el área bajo la curva como mínimo se triplique. Incluso con este aumento de la dosis, algunos regímenes preparatorios para trasplante autólogo no son verdaderamente mieloablativos sino que las células troncales se administran como medida de seguridad para acortar lo que de otro modo sería un período prolongado de supresión profunda de la médula ósea.



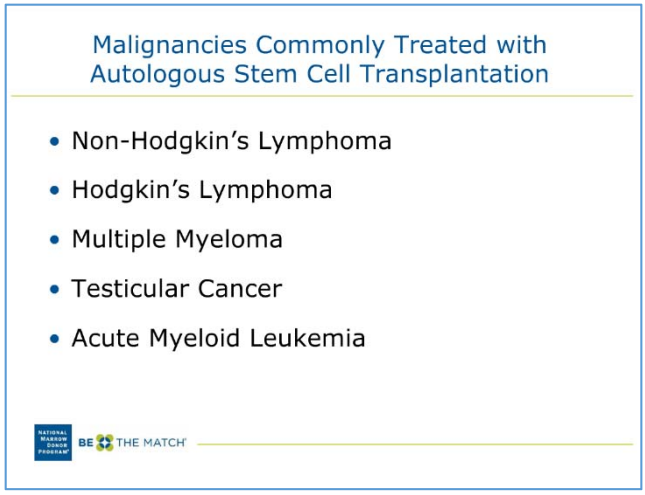
Diapositiva 20
En esta tabla se muestra la toxicidad limitante de la dosis no hematológica de los fármacos y con qué múltiplo de la dosis estándar ocurre. La ciclofosfamida tiene un aumento de ocho veces, pero más allá de ese nivel, las toxicidades limitantes son la necrosis miocárdica y la cistitis hemorrágica. La ifosfamida también está limitada por la cistitis hemorrágica pero puede asimismo causar deterioro renal y toxicidad en el sistema nervioso central, como coma o convulsiones.

Si bien la mucositis es problemática en muchas situaciones de trasplante, es lo suficientemente grave cuando se aumentan las dosis de melfalán y etopósido que su gravedad impide continuar aumentándola. El busulfán y la BCNU pueden causar enfermedad venoclusiva, también llamada síndrome de oclusión sinusoidal. Afecta principalmente el hígado, pero también puede causar fibrosis pulmonar. La administración de carboplatino se ve limitada por el riesgo de toxicidad renal y ototoxicidad, que se manifiesta por el desarrollo de sordera.

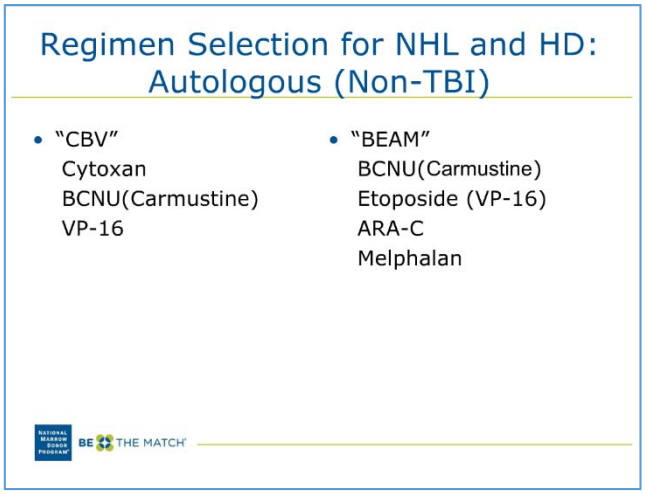


Diapositiva 21
Esta es una lista de las enfermedades que comúnmente se tratan con quimioterapia en dosis alta en el rescate con células troncales autólogas.

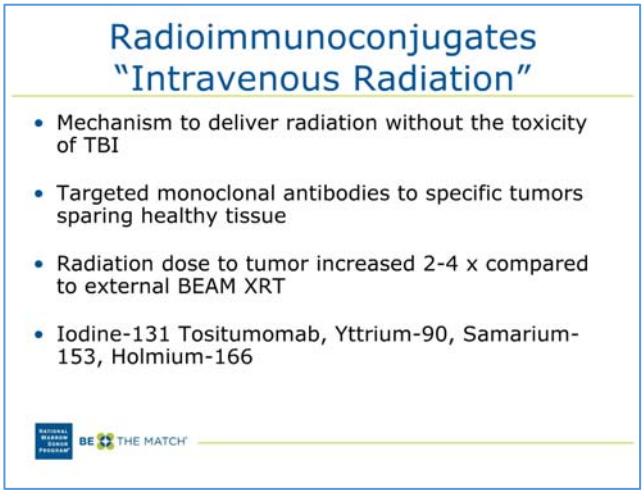
Los procedimientos autólogos son posibles una vez que se ha documentado que la médula ósea no está afectada por el cáncer primario mediante técnicas morfológicas, de citometría de flujo y moleculares. La excepción a esto es el mieloma. Los trasplantes autólogos en el mieloma se pueden realizar incluso si las células plasmáticas cancerosas persisten en la médula porque la intención de la quimioterapia en dosis alta en el mieloma no es la cura sino una prolongación de la remisión.



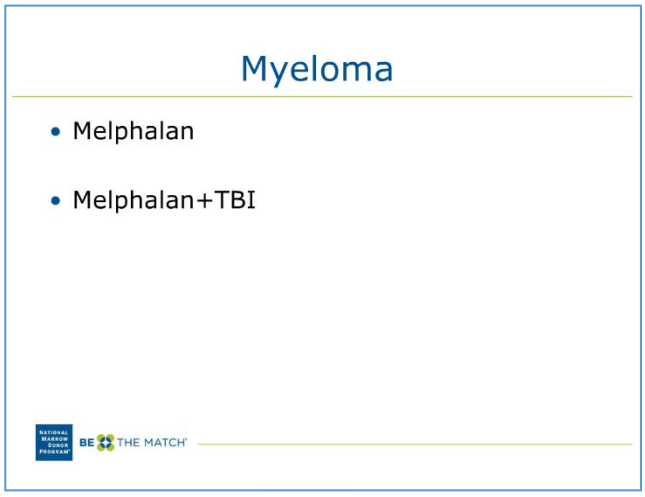
Diapositiva 22
Los regímenes preparatorios usados con más frecuencia para el linfoma de Hodgkin y los linfomas no hodgkinianos son los mismos. La mayoría de los centros usan CBV, citoxán, BCNU y VP-16 o bien 'B-E-A-M' que es BCNU, VP-16 o etopósido, ARA-C y melfalán.



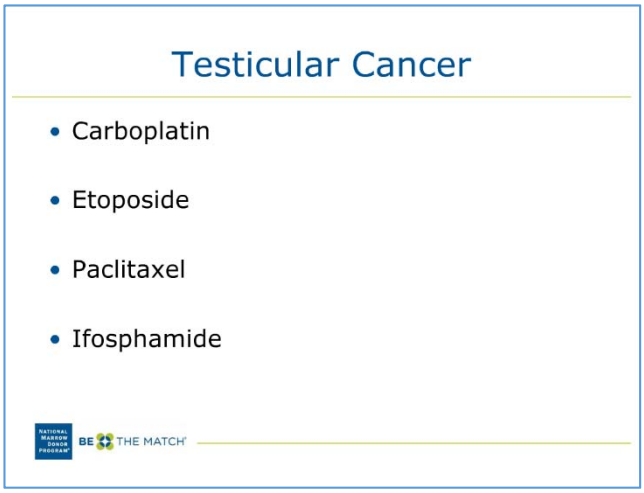
Diapositiva 23
Como se mencionó antes, el uso de la irradiación corporal total ha disminuido en los trasplantes autólogos pero, en un esfuerzo por explotar la radiosensibilidad del linfoma, se han desarrollado regímenes preparatorios que usan radioinmunoconjugados para administrar una radioterapia más concentrada. Esto ha permitido aumentar entre dos y cuatro veces la dosis de radiación dirigida al tumor, en comparación con la radioterapia de haz externo. Los isótopos más ampliamente estudiados incluyen yodo-131, itrio-90, samario-153 y holmio-166.



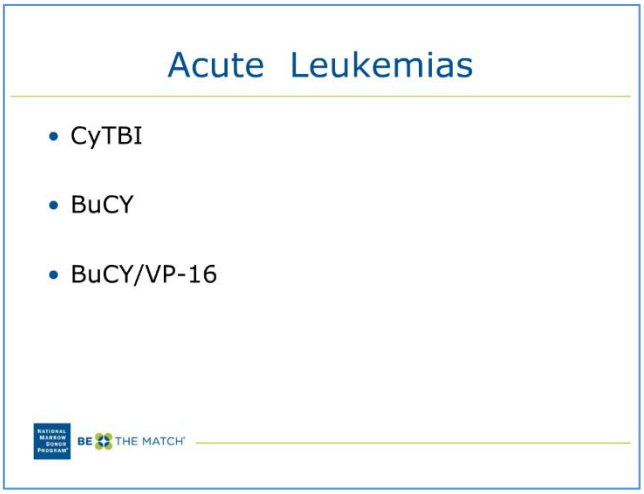
Diapositiva 24
El régimen preparatorio para el mieloma es simple. Es el fármaco intravenoso único melfalán. Si bien la irradiación corporal total se había incorporado en los regímenes preparatorios en el pasado, en su mayor parte se ha abandonado debido a su toxicidad y beneficio terapéutico limitado.



Diapositiva 25
Si bien los cánceres testiculares, en general, son muy curables con dosis convencionales de quimioterapia combinada, a veces hay pacientes cuya enfermedad no logra entrar en remisión o ha recidivado. Un número significativo de estos hombres se cura mediante un tratamiento en dosis alta en el que se usa carboplatino con etopósido o paclitaxel con ifosfamida.



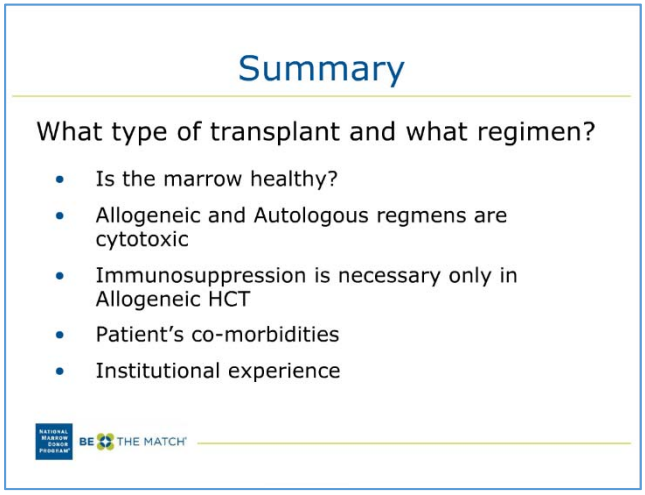
Diapositiva 26
Si bien la mayor parte de la atención en el tratamiento de la leucemia aguda con trasplante se ha centrado en el trasplante alogénico, el trasplante autólogo como parte de un tratamiento de consolidación o para controlar una segunda remisión a veces es un enfoque terapéutico adecuado. Los regímenes que se usan con los trasplantes autólogos son idénticos a los que se usan con los trasplantes alogénicos.



Diapositiva 27

En resumen, ¿cómo se toma la decisión de qué trasplante usar, si alogénico o autólogo, y qué régimen preparatorio usar? En primer lugar, en general, si la enfermedad no afectó la médula ósea y esta está sana, entonces se puede considerar un trasplante autólogo.

En segundo lugar, es posible que el paciente haya recibido una cantidad significativa de tratamiento tóxico medular para controlar su enfermedad o quizá ya haya recibido un trasplante autólogo, lo que haría que otro trasplante autólogo tenga pocas probabilidades de éxito; en un caso así, se hace un trasplante alogénico.

Tercero, ciertas comorbilidades, como el estado físico general o una enfermedad pulmonar, cardíaca o renal, podrían aumentar el riesgo que rodea al trasplante a niveles inaceptables que requieran el uso de un régimen preparatorio alogénico de intensidad reducida.

Cuarto, distintos programas de trasplante tienen distintas preferencias terapéuticas e intereses de investigación. Gran parte de la variación en la práctica se debe a la experiencia institucional con ciertas decisiones sobre el tratamiento tomadas sobre la base de la experiencia local y el nivel de comodidad de la institución.