

# CONTRIBUCIONES ORIGINALES

## Trasplante de médula Osea Aspiración múltiple de la médula ósea para trasplante en pacientes de anemia aplásica grave.

Quir. Margarita Parrilla\*  
Blanca Delgado Márquez\*\*  
Manuel Morales Polanco\*\*

### Resumen:

El presente trabajo describe los resultados del procedimiento empleado para obtener los injertos de médula ósea (MO) administrados a enfermos con anemia aplásica grave.

En los años de 1980 a 1984, se realizaron en el Hospital Gral. del C.M.N. del IMSS, cuatro aspiraciones múltiples de la MO en tres donadores sanos, hermanos con antígeno de histocompatibilidad (HLA) compatibles de los pacientes. Para tal fin se utilizó la técnica descrita por Thomas y Storb en 1970 la que permitió obtener sin reacciones indeseables, ni modificaciones en los índices hematológicos en la sangre periférica de los donadores, un número suficiente de células nucleadas para el trasplante.

En dos enfermos el injerto prendió y sólo en uno se observó el rechazo del injerto en dos ocasiones sucesivas lo que ocurrió al parecer por un mecanismo inmunológico.

Se refiere detalladamente el procedimiento empleado y se discuten los factores que modifican su rendimiento; finalmente, se consideran las condiciones que contribuyen a mejorar los resultados del trasplante de médula ósea.

### Introducción

En 1957 Donall Thomas y colaboradores efectuaron con éxito los primeros trasplantes de médula ósea (TMO) en seres humanos. Desde entonces este procedimiento se ha efectuado en un gran número de enfermos para tratar entre otras enfermedades a la anemia aplásica (M) grave<sup>1,2</sup>.

Con la terapéutica tradicional de este padecimiento el 90% de los enfermos fallecen antes de cumplir seis meses de evolución<sup>1</sup>. Por el contrario la aplicación del TMO mejoró en forma importante el pronóstico de tales enfermos dando lugar a sobrevivencias prolongadas hasta en el 80% de los pacientes tratados mediante este procedimiento<sup>1,3</sup>.

Sin embargo el rechazo del trasplante constituye un problema muy importante el que se debe en un

cierto número de casos a un mecanismo inmune y en otros a la aplicación de un número insuficiente de células nucleadas provenientes de la médula ósea del donador. Si dicho número es inferior a  $3.8 \times 10^8/K$  de peso del receptor según Storb<sup>2</sup> o no es mayor a 1.3 de acuerdo con el Registro Internacional de Trasplantes de Médula Osea<sup>3</sup>, el porcentaje de rechazos puede llegar a ser hasta del 90%.

De acuerdo con lo anterior para asegurar el éxito del injerto se debe emplear una técnica que permita obtener un número adecuado de células de la médula ósea (MO) del donador.

En el servicio de Hematología del Hospital General del Centro Médico Nacional del IMSS se instituyó desde 1979 un programa para la realización de TMO en los enfermos de AA grave que tienen un hermano histocompatible. La descripción de la técnica que se empleó para obtener las células de la MO de sus donadores en las primeras cuatro ocasiones en que se efectuó este procedimiento e informar sus resultados, constituyen los motivos principales de la presente comunicación.

### Material y métodos

Los TMO se llevaron a cabo en tres pacientes de AA grave del sexo masculino; como en uno de ellos se realizaron dos intentos de injerto, en total se realizaron cuatro aspiraciones múltiples de la MO en tres donadores.

A cada uno de ellos se le explicó en detalle el procedimiento y luego de demostrar que no tenían impedimento físico ni psicológico, cinco días antes del mismo se les extrajo una bolsa de sangre que se guardó para aplicarla en una autotransfusión durante la aspiración de la MO y así evitar la hipovolemia y la transmisión de enfermedades infectocontagiosas a los donadores.

Tres días más tarde fueron hospitalizados y en todos los casos la aspiración se llevó a cabo al día siguiente en el quirófano con anestesia general. Dos participantes uno a cada lado del donante, realizaron las aspiraciones de la MO tanto de los huesos ilíacos en sus regiones anterior y posterior como en el esternón.

\* Depto. de Cirugía del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional.

\*\* Servicio de Hematología, Centro Médico Nacional

En cada una de las regiones mencionadas se puncciona la piel con agujas de Rosenthal o de Vimm Silverman y a través del mismo orificio se penetra tantas veces como sea posible en la cavidad de la MO. En cada ocasión se cambia la dirección de la aguja a fin de obtener el máximo del contenido medular en una zona lo más amplia posible y únicamente se extraen de 2 a 3 c.c. para no diluir las células con sangre. El aspirado se vierte en una vasija que contiene medio de cultivo 199 (TC-199) y **heparina sin conservadores para mantener viables las células nucleadas e incoagulable el material así obtenido.** El procedimiento se repite hasta obtener un volumen de 10 ml por kilogramo de peso del donador lo que se determina con una regla volumétrica y aproximadamente a la mitad del procedimiento se realiza la autotransfusión

Obtenido el volumen deseado el material aspirado se filtra dos veces. La primera con un filtro con poros de 0.3 mm y la segunda con un filtro con poros de 0.2 mm de apertura. Estos filtros se colocan protegidos por anillos de hule y plástico en un portajeringas metálico el cual también sirve para colocar el barril de una jeringa recortada donde se deja escurrir el contenido de la vasija receptora del material aspirado. El paso del material se forza a través de los filtros por medio del émbolo de la propia jeringa lo que tiene por objeto evitar el paso a la sangre del enfermo o receptor de partículas de grasa, grumos de células o fragmentos óseos que pudieran dar lugar a fenómenos tromboembólicos.

Realizada la doble filtración se mide el volumen del material obtenido y este se transfiere por medio de una jeringa y aguja larga conectadas por una llave de tres vías, a una bolsa de transfusión. Lo anterior se realiza en el quirófano, por separado para cada una de las regiones aspiradas y en cada volumen obtenido se determina el número de células nucleadas.

Finalmente la MO se transfunde al receptor por la vía intravenosa con un equipo sin filtro antes de que transcurran cuatro horas del final del procedimiento.

Cuando el donador se recupera de la anestesia, únicamente experimenta dolor y la aparición de hematomas en las zonas de punción pero 24 horas después puede egresar del hospital y de ser necesario participar en el control hematológico de su familiar mediante la donación de granulocitos o de plaquetas en tanto prende el injerto.

### Resultados

Los cuatro procedimientos se realizaron sin problemas para los donadores. La dificultad más común durante los mismos fue la consistencia de los huesos ilíacos, principalmente en la donadora del tercer paciente.

Las aspiraciones se realizaron en ilíacos y el esternón; su duración varió de 90 a 120 minutos; el volumen obtenido de 550 a 850 ml y las células nucleadas transfundidas por 108/K de peso del receptor **fueron en el primer caso 4.6, en los procedimientos segundo y terceros realizados en el mismo donador y para el mismo paciente el rendimiento fue de 3.8 y 2 respectivamente en tanto que en el cuarto procedimiento efectuado para trasplantar al tercer enfermo de la presente serie se obtuvieron 1.6 células.**

La transfusión de la MO en las tres primeras ocasiones no produjo ninguna reacción y en el cuarto, ocurrieron hipertensión e hipertermia transitorias. El primer injerto prendió y funcionó desde el día once postrasplante, pero el paciente desarrolló una reacción injerto contra huesped y falleció por ésta 36 días después <sup>4</sup>. En este caso el donador de la MO proporcionó mediante citoféresis concentrados de granulocitos a su enfermo en 17 ocasiones diferentes.

En el segundo paciente el primer injerto funcionó desde el día once postrasplante pero fue rechazado el día 70. El segundo trasplante se efectuó 27 días más tarde y aunque prendió, nuevamente fue rechazado el día 103. Después de cada uno de los trasplantes y del segundo rechazo, el donador de la MO proporcionó concentrados de granulocitos en 15 ocasiones. Afortunadamente el enfermo se recuperó de la aplasia medular en forma autóloga y actualmente vive, está asintomático y su MO funciona normalmente <sup>7</sup>.

En el tercer enfermo el injerto funcionó desde el día séptimo postrasplante pero falleció el día 13 por una septicemia consecutiva a la ruptura total del aislamiento preventivo provocada por el propio enfermo <sup>5</sup>. En este caso la donadora de la MO donó granulocitos en sólo 2 ocasiones.

### Comentario

Hasta el momento el TMO constituye como ya se mencionó el mejor tratamiento de la AA grave <sup>1,2</sup> Sin embargo en los pacientes trasplantados existen problemas importantes durante la evolución de los injertos que provocan una morbimortalidad muy elevada. Uno de los problemas más sobresalientes es el rechazo el que puede aparecer sobre todo cuando se transfunden al receptor un número escaso de las células nucleadas de la MO del donador <sup>2,3</sup>. De allí que para aumentar las probabilidades de injerto del trasplante se deben obtener suficientes células del donador empleando un procedimiento adecuado para tal fin.

La técnica que más se utiliza es la descrita por Thomas y colaboradores <sup>6</sup> y fue la que se empleó en los procedimientos del presente trabajo. Con ella se logró extraer un número suficiente de células en todos los casos y el injerto prendió en dos de los tres

pacientes trasplantados. En el segundo paciente no se pudo establecer el mecanismo del primer rechazo y el segundo rechazo del injerto seguramente obedeció a la inmunización provocada por el primer intento de trasplante.

Bortin y colaboradores<sup>3</sup> refirieron que el rechazo es más frecuente cuando el donador es una mujer pero no ofrecieron explicación acerca de tal fenómeno. En el tercer paciente del presente trabajo el donador fue una hermana y el procedimiento proporcionó el menor número de células trasplantadas. Lo anterior pudo deberse a la dureza de sus huesos ilíacos pero por otro lado, es posible que de las mujeres en general se obtengan menos células que de los varones porque la capacidad de su cavidad medular es menor<sup>3</sup> lo cual puede explicar en parte la observación mencionada<sup>3</sup>.

En los casos en los que se obtiene pocas células de la MO del donador, este debe proporcionar en los días consecutivos al trasplante, concentrados de granulocitos de su sangre periférica que también contienen células tallo hematopoyéticas a fin de evitar el rechazo debido a una transfusión insuficiente de células<sup>1</sup>. Debe tenerse presente sin embargo que lo anterior puede facilitar la aparición de la reacción del injerto en contra del huésped. Es importante hacer notar que la aspiración múltiple de la MO no disminuye la capacidad hematopoyética de los donadores ni tampoco modifica el contenido de los elementos formes en su sangre circulante como lo demuestra el hecho de que inmediatamente después del trasplante pueden donar granulocitos y plaquetas en numerosas ocasiones.

En resumen la aspiración de la MO para el trasplante se llevó a cabo con una técnica sencilla, rápida, de fácil aplicación y que no ocasiona trastornos al donador. Por este método se comprobó que se pueden obtener en la mayoría de las ocasiones, un número suficiente de células de la MO las que se aplican por la vía intravenosa al receptor sin el riesgo de provocar complicaciones.

Como hasta el momento no existe otro método más eficaz para tratar a los enfermos con AA grave<sup>1, 2, 5</sup> las siguientes recomendaciones pueden ser útiles para asegurar el mayor número de éxitos del TMO:

Efectuar tempranamente el TMO en enfermos de AA grave que tengan un hermano gemelo idéntico o que sea compatible en los sistemas HLA<sup>1, 3, 5</sup>.

Antes del trasplante se debe evitar transfundir al enfermo innecesariamente para limitar el desarrollo de resistencia inmunológica en contra de las células del injerto.

Para llevar a cabo el trasplante se debe emplear una inmunosupresión adecuada en el enfermo y administrarle un número suficiente de células nucleadas de la MO del donador empleando una técnica

que sea confiable, como la que se utilizó en el presente trabajo.

## REFERENCIAS

- 1.- Deeg, H.J.; Self S.; Storb, R.; Doney, K.; Appelbaum, F.R.; Witherspoon, R.P.; Sullivan, K.M.; Sheehan, K.; Sanders, J.; Mickelson, E. Y Thomas, E.D.: Decreased incidence of marrow graft rejection in patients with severe aplastic anemia: Changing impact of risk factors. *Blood* 68:1363, 86.
- 2.- Storb, R.F.; Thomas, E.D.; Weiden, P.L.; Buckner, C.D.; Clift, R.A.; Fefer, A.; Goodell, B.W.; Johnson, F.L.; Neiman, P.E.; Sanders, J.E. y Singer, J.: One-hundred-ten patients with aplastic anemia (AA) treated by marrow transplantation in Seattle. *Transplant. Proc.* 10:135, 78.
- 3.- Bortin, M.M.; Gale, R.P.; Rimm, A.A.; por el Committee of the International Bone Marrow Transplantation registry: Allogeneic bone marrow transplantation for 144 patients with severe aplastic anemia. *J.A.M.A.* 245:1132, 81.
- 4.- Pizzuto J.; Conte, G.; Sinco, A.; Morales, M.; Avilés, A.; Ambriz, R. y Fernández A.: Use of androgens in acquired aplastic anaemia. Relation of response to aetiology and severity. *Acta Haematol.* 64:18, 80.
- 5.- Morales Polanco M.R. y Pizzuto Chávez, J. por el Comité de Trasplantes de médula ósea del Instituto Mexicano del Seguro Social; Trasplante de médula ósea en anemia aplástica. Estado actual y revisión de los primeros trasplantes alogeneicos en México, *Gac. Méd. Méx.* 120:49, 84.
- 6.- Morales Polanco, M.R.; Pizzuto Chávez, J.; Ambriz Fernández, R.; Avilés Miranda, A.; Sinco Angeles, A. y Herrera Gómez, J.: Trasplante de médula ósea alogeneica parcialmente compatible en un caso de anemia aplástica grave. *Rev. Invest. Clín. (Méx.)* 35:155, 83.
- 7.- Morales Polanco, M.R.; Pizzuto Chávez, J.; Sinco Angeles, A.; Ambriz Fernández, R. y Avilés Miranda, A.: Inmunosupresión, trasplante de médula ósea y recuperación autóloga de la hematopoyesis en un paciente con anemia aplástica. *Gac. Méd. Méx.* 120:351, 84.
- 8.- Thomas, E.D. y Storb R.: Technique for human marrow grafting *Blood.* 36:507, 70.
- 9.- Hoffbrand, A. y Pettit, J.E.: I. Formación de las células de la sangre (Hemopoyesis). En: *Hematología básica: Ed. Hoffbrand y Pettit: LI-MUSA; México; 1987; pág. 13-44.*

## PALABRAS CLAVE

T.M.O. TRASPLANTE DE MEDULA OSEA

M.O. MEDULA OSEA

H.L.A. ANTIGENO DE HISTOCOMPATIBILIDAD

A.A. ANEMIA APLASTICA