

Transplante de médula ósea

Dr. Oscar Porras*

Introducción

El Transplante de Médula Osea (TMO) es un procedimiento en el cual se transfieren Células Hematopoyéticas Pluripotenciales (CHP) de un donador sano a un receptor con alguna enfermedad que compromete la función de las células derivadas de la diferenciación de la CHP. El procedimiento permite la reconstrucción de todo o parte del sistema hematopoyético a partir de la anidación y diferenciación en la médula ósea de las células transplantadas (19, 41).

Los experimentos en animales en la década de los 50, demostraron que se podía prevenir la muerte de roedores expuestos a radiación corporal total con la infusión de células del bazo o de la médula ósea de un donador singénico y que el material proveniente de animales genéticamente diferentes no prevenía la muerte pero producía la reconstitución de la médula ósea. La experiencia con animales permitió los procedimientos en humanos realizados durante la década de los 60, en los supervivientes de un accidente nuclear en Yugoslavia (41). El avance en la definición de los conceptos y mecanismos asociados a la histocompatibilidad y a la inducción de inmunosupresión permitieron el desarrollo con éxito del TMO (19, 41). En 1970 se reportaron 203 casos realizados entre 1952 y 1962 y al final de 1990 se habían realizado 40.000 TMO, con una tasa de alrededor de 5.000 trasplantes por año en todo el mundo (5, 41).

Los problemas que se presentaron con el procedimiento en los años 60 son los mismos que tenemos en la actualidad; sin embargo, hemos aprendido a manejarlos y a usar tecnologías que permiten la recuperación de los pacientes y previenen algunas de las complicaciones (19, 41).

En Costa Rica se realizó el primer TMO en diciembre de 1985 a un niño con una Inmunodeficiencia Severa Combinada. Dicho procedimiento correspondió también al primer trasplante realizado en Centro América. De 1985 a 1993 el Equipo de TMO del Hospital Nacional de Niños (ETMO) ha realizado 16 trasplantes.

* Servicio Inmunología, Hospital Nal. Niños Dr. Carlos Sáenz Herrera, San José - Costa Rica.

En este artículo se discuten el procedimiento de TMO, sus complicaciones y los resultados obtenidos en el programa en Costa Rica.

Procedimiento de trasplante

El procedimiento de trasplante lo realiza el ETMO que incluye profesionales en enfermería, infectología, hematología, trabajo social, psicología, cuidado intensivo e inmunología. Además tiene un coordinador que interactúa con los servicios de apoyo del Hospital (Cuadro 1).

Cuadro 1

Esquema de un ETMO

Coordinador
Inmunología
Infectología
Hematología
Enfermería
Trabajo Social
Psicología
Microbiología y Banco de Sangre
Cultivo de tejidos y compatibilidad

El TMO tiene las siguientes etapas:

1. Evaluación del caso y de las indicaciones para el procedimiento.
2. Evaluación de la función hepática, renal, pulmonar, cardíaca del receptor y estado serológico en relación con hepatitis, infección por VIH, citomegalovirus y virus de Epstein-Bar de donador y receptor.
3. Definición del donador y del grado de compatibilidad.
4. Estudio social y de las condiciones del hogar.
5. Discusión del caso con el ETMO.
6. Discusión del procedimiento y sus complicaciones con los padres. Programación del procedimiento.
7. Discusión del procedimiento con el donador.
8. Aislamiento protector, condicionamiento y transplante.
9. Control durante la implantación y el período post-transplante inmediato.
10. Transplante social y regreso al hogar.
11. Control y manejo de las complicaciones tardías.

El TMO sigue un protocolo de procedimientos, medicamentos y cuidados que permiten el condicionamiento, aislamiento, profilaxis contra infección y control del paciente (Cuadro 2). En Costa Rica el condicionamiento, que tiene como objetivo eliminar la MO del receptor y ofrecer un espacio a la del donador, se realiza con 2 ó 3 citotóxicos: Busulfan-Ciclofosfamida- (Etopoxido), y no se utiliza radiación corporal (19). Para reducir el rechazo se usan anticuerpos monoclonales. En los casos de donador haploidéntico se depleta la MO donada de células T con anticuerpos monoclonales. En los casos de donador idéntico se utiliza profilaxis contra enfermedad injerto versus huésped (ElvsH) con Metotrexate y Ciclosporina A (19). Durante el período pre-implantación y en casos de neutropenias graves pos-TMO se utiliza el factor de crecimiento hematopoyético G-CSF (Neupogen) (19, 34).

Cuadro 2

Secuencia de eventos en un protocolo de TMO

Definición del caso
Definición del donador
Estudio Social
Discusión en el ETMO
Discusión del TMO con el paciente y la familia
Consentimiento para TMO del paciente y su familia
Pruebas pre-TMO
Colocación de catéter venoso central
Inducción de aplasia medular
 Profilaxis contra infección
 Aislamiento protector
 Protección de mucosas
 Manejo nutricional - Alimentación parenteral
 Apoyo de Trabajo Social y Psicología
Aspiración de la Médula Osea donada
Depleción de Linfocitos T en la médula donada
 Sólo en casos con donador haploidéntico
Transplante
Profilaxis contra Enfermedad Injerto vs Huésped
Manejo de las complicaciones de la fase aplásica
Manejo de las complicaciones tempranas
Regreso al hogar
Control y manejo de complicaciones tardías

El protocolo está diseñado para prevenir o tratar las principales complicaciones del procedimiento:

1. Toxicidad por medicamentos.
2. Mucositis.
3. Infección.
4. Enfermedad injerto versus huésped.
5. Falla de implantación.
6. Inmunodeficiencia pos-transplante.
7. Enfermedad venoclusiva hepática.

Existen otras complicaciones, que deben tomarse en cuenta en diferentes períodos después del transplante (Cuadro 3); sin embargo, infección y EI vs H son las dos principales causas de morbilidad y mortalidad (8, 13, 19, 41, 44, 47, 50).

Indicaciones

Las patologías que se transplantan están determinadas por las condiciones de salud del área de atracción del Centro de Transplantes. Las indicaciones de tratamiento con TMO se limitan a problemas en que existe evidencia de su eficacia y no hay otra forma de curación (29, 30, 37). El Registro Internacional de Transplantes de Médula Osea (IBMTR) (5) reportó en 1992 transplantes en las siguientes etiologías:

1. Leucemia aguda (47%)
2. Leucemia crónica (26%)
3. Otras enfermedades malignas (10%)
4. Anemia aplástica (8%)
5. Inmunodeficiencias primarias (3%)
6. Otras enfermedades (metabólicas (2%), talasemia mayor (2%), otras (2%)).

Cuadro 3

Complicaciones asociadas al TMO

Toxicidad de los medicamentos
Mucositis
Infección
Cistitis hemorrágica
Reacciones medicamentosas
Aplasia medular
Ausencia de implantación
Enfermedad Injerto vs Huésped
Enfermedad veno-oclusiva hepática
Pérdida del injerto
Inmunodeficiencia post-TMO
Depresión
Enfermedad por citomegalovirus
Síndrome linfoproliferativo por virus de Epstein-Bar
Bronquiolitis obliterante
Sangrado
Ulceras perianales
Nefropatía
Miocardiopatía
Trastornos de crecimiento y desarrollo
Falta de corrección o reinicio de la enfermedad de fondo
Malignidad post-transplante
Esterilidad
Alteraciones endocrinológicas

En Costa Rica se definieron las siguientes indicaciones prioritarias para TMO:

1. Anemia aplásica grave.
2. Inmunodeficiencias primarias graves.
3. Osteopetrosis maligna.
4. Leucemias de mal pronóstico (leucemia mieloide aguda, síndrome mielodisplásico, etc.)
5. Anemias congénitas (drepanocitosis, talasemia mayor).

En las indicaciones anotadas es motivo de controversia el uso de TMO en leucemia aguda y tumores sólidos. Se argumenta que no hay una ventaja terapéutica para TMO alogénico o autólogo sobre la terapia convencional. Se debe tomar en cuenta también que el TMO produce más efectos tóxicos y tiene más riesgo de secuelas a largo plazo que la terapia convencional para las enfermedades malignas del niño (37). Sin embargo, el manejo de los problemas asociados a TMO, su resolución o prevención, van a desviar la balanza hacia TMO como tratamiento de cáncer en el futuro.

Tipos de transplante

Alogénico: el injerto proviene de un donador que tiene Antígenos de Histocompatibilidad (HLA) idénticos al receptor, puede ser un familiar (un hermano (a)), ocasionalmente uno de los padres u otro familiar. O bien proviene de un donador localizado en un registro y que no es familiar del paciente pero es HLA idéntico.

Autólogo: la médula ósea proviene del paciente quien dona para sí mismo.

Singénico: cuando el donador es un gemelo idéntico.

Compatibilidad

Una de las consideraciones para la escogencia del donador es la compatibilidad de tejidos, la cual se realiza definiendo la identidad HLA de receptor y donador, con cultivo mixto de linfocitos y con la prueba de reacción cruzada (19, 41).

Identidad HLA: está definida por un grupo de genes que se encuentran en el brazo corto del cromosoma 6, codifican para los antígenos HLA y forman parte del Sistema Principal de Histocompatibilidad (MHC) del ser humano. Se pueden distinguir dos clases de antígenos HLA, los Clase I (determinantes A, B y C) y los Clase II (determinantes de la región D: DR, DQ, DP). En la práctica sabemos que se heredan dos haplotipos: uno de la madre y otro del padre, en los cuales están representadas especificidades de cada uno de los grupos A, B, C y D. La igualdad en todas las especificidades define a un donador HLA-idéntico y la igualdad en un haplotipo define a un donador HLA-haploidéntico (19, 41).

Cultivo mixto de linfocitos (CML): permite medir la capacidad de reacción in vitro de los linfocitos del donador contra los del receptor y viceversa, se reporta como negativa o como positiva con diferentes índices de reactividad.

Reacción cruzada (RC): se realiza por medio de una prueba de linfocitotoxicidad que define la ausencia de anticuerpos contra los linfocitos del donador en el receptor.

El mejor donador es el HLA-idéntico con CML negativo y RC negativa. En algunos casos se acepta un donador con diferencia en uno de los antígenos HLA. También se realizan transplantes con donadores haploidénticos en casos en que la única posibilidad es que uno de los padres sirva de donador y que la patología a transplantar permita el uso de médula ósea depletada de linfocitos T.

El donador

En el TMO, al donador se le extrae la médula ósea, pero éste es un tejido que se restituye en las siguientes 2 semanas de la donación, con lo cual no pierde una parte de su cuerpo, lo que es comparable al acto de donar sangre. En realidad, excepto por el riesgo de anestesia, en el TMO el donador no tiene otros problemas. Se requiere de una preparación y evaluación previa del donador, que incluye serología viral (CMV, hepatitis, VIH), función renal, hepática y cardíaca, estudios de función del sistema inmune y de compatibilidad. El procedimiento se discute en todos sus aspectos con el donador y se le solicita un permiso escrito para la donación.

El receptor

Los requisitos del receptor incluyen un diagnóstico definido de una patología susceptible de corrección con TMO y una evaluación clínica y de laboratorio completa. En general no se programan para TMO pacientes infectados ni pacientes con enfermedades malignas que no estén en remisión. El paciente debe estar en

buena condición general para resistir el procedimiento por lo cual se evalúa en función hepática, renal, cardiovascular, nutricional, de higiene oral y psicosocial. El procedimiento, con sus problemas y consecuencias, se debe discutir ampliamente con los padres y con los pacientes en los casos en que éstos sean escolares o adolescentes. Se requiere de un permiso escrito de los padres para efectuar el TMO en menores de edad.

Complicaciones

Enfermedad Injerto versus Huésped (ElvsH)

Los linfocitos T de la MO donada identifican al receptor como un tejido extraño que debe ser destruido e inician un proceso inflamatorio. Para que se desarrolle la ElvsH se requiere:

1. Células inmunocompetentes en el injerto.
2. Isoantígenos en el huésped que no existen en el donador, de tal forma que el huésped resulte diferente y produzca un estímulo antigénico al injerto.
3. Un huésped incapaz de desarrollar una respuesta inmunológica en contra del injerto.

Se pueden definir 2 formas: aguda con inicio entre los 7 y 100 días pos-TMO y crónica que se presenta a partir de los 3 meses y hasta 2 años después del trasplante (19, 27, 41, 55).

Se han definido factores de riesgo (2, 27) para la aparición de ElvsH:

1. Las diferencias antigénicas entre receptor y donador.
2. Infecciones, sobretodo la infección por CMV.
3. Edad de donador y receptor.
4. Manejo previo con radiación y citotóxicos.

ElvsH aguda (ElvsHa): de intensidad moderada o grave ocurre en 20 - 80% de los pacientes transplantados de un hermano HLA-idéntico. Clínicamente se diagnostica por un compromiso de magnitud variable a nivel de piel, mucosa intestinal y función hepática (Cuadro 4) (11, 53, 55). La ElvsH se considera como

un factor de riesgo por el desarrollo de neumonía idiopática en el transplantado (9). En los casos de leucemia se ha demostrado un efecto protector anti-leucemia asociado en forma directa al grado en ElvsH (21).

Cuadro 4

Enfermedad injerto vs huésped aguda

Piel	Eritema de palmas y manos Exantema de extensión variable Eritrodermia
Tracto digestivo	Diarrea leve Diarrea moderada Diarrea severa con dolor abdominal
Hígado	Aumento de bilirrubinas leve Aumento de bilirrubinas moderado Aumento de bilirrubinas severo Aumento de transaminasas

Los factores de riesgo específicos (21) asociados a este problema son:

1. Sexo donador/receptor, el mayor riesgo es de donador femenino hacia receptor masculino.
2. Edad.
3. Ausencia de profilaxis.

El manejo de esta complicación (19, 41, 36) se realiza en dos formas:

1. Depleción de linfocitos T.
2. Profilaxis: Metotrexate y Ciclosporina A.
3. Tratamiento: prednisona, metilprednisolona, globulina antitimocítica, anticuerpos monoclonales.

ElvsH crónica (ElvsHc): se presenta en el 50% de los supervivientes del TMO en los que el donador era HLA-idéntico. Sus manifestaciones son semejantes a las de una colagenopatía con hiper e hipo pigmentación, esclerodermia, alopecia, fibrosis subcutánea y hepática, contracturas, síndrome de sica, enfermedad pulmonar obstructiva, mucositis, diarrea crónica e infección recurrente. Se puede presentar "de novo" o bien en secuencia después de una ElvsHa (1, 19, 31, 35, 49). La bronquiolitis obliterante se asocia con la presencia de ElvsHc y defectos de subclases de IgG (25). Si la enfermedad es extensa y no se trata, menos del 20% de los pacientes se recuperan completamente (52). Se habla de una mortalidad del 27%; sin embargo, se reporta un 50% de pacientes muertos con el diagnóstico principalmente por infección (52). Tres elementos son predictivos de mortalidad (52):

1. Enfermedad progresiva, que evoluciona de ElvsHa.
2. Piel liqueinoide o cambios en membranas mucosas.
3. Alteración hepática.

Pacientes sin factores de riesgo al inicio, tienen una sobrevida de 70% a 6 años en comparación con pacientes con dos o más factores de riesgo que tienen una sobrevida del 20%. En el tratamiento se utilizan inmunosupresores (esteroides y Ciclosporina A) y Talidomida (52).

Infección (INF)

Cada etapa del TMO está asociada a procesos específicos de inmunosupresión y de alteración de las barreras físicas de defensa, lo cual condiciona características especiales en la clase de infección y en su etiología (16, 51).

1. El período pretransplante se caracteriza por neutropenia y lesión de las barreras de protección. El 12% de las infecciones ocurren en este período, el 60% son localizadas en la piel y tejidos blandos, mucosa oral, y tracto urinario, y su etiología está dada por bacilos aeróbicos Gram negativos, producen poca mortalidad y no afectan el pronóstico del TMO (16, 39, 51, 54, 56, 57).

2. La etapa pre-implantación se caracteriza por aplasia medular con neutropenia prolongada asociada a mucositis con daño de piel y mucosas. Bacterias, hongos y virus *Herpes simplex* son las causas principales de infección. Las bacteremias se presentan en el 15 - 50% de los pacientes; además, son frecuentes las infecciones bacterianas asociadas al catéter y las neumonías que ocurren en 40 - 60%

de los pacientes transplantados, con 35% de los episodios en esta etapa. En < 20% de los pacientes con infiltrados pulmonares se documenta infección y del 4 al 20% de los casos la etiología es bacteriana. Las infecciones por hongos se presentan, como promedio, a las 2 semanas post-transplante y *Aspergillus* y *Candida* son los organismos más frecuentes. Hay un 11% de infecciones por *Candida* en transplantados con *Candida albicans* como la especie más frecuente y con *C. tropicalis* como etiología en el 25%. *Aspergillus* se presenta en el 4 - 20% de los transplantados; el factor de riesgo más importante es la neutropenia prolongada. Las infecciones por virus *Herpes simplex* desarrollan síntomas en 80% de los pacientes seropositivos pre-transplante. La gingivostomatitis por VHS-1 es lo más frecuente, 80% de los casos, y representa el 50% de todas las lesiones orales en este período (16, 17, 24, 39, 51).

3. En el período post-implantación se ha corregido la neutropenia y rehabilitado las mucosas. Los factores asociados a infección en este período son la inmunodeficiencia post-transplante, la presencia de ElvsH y el uso de inmunosupresión para controlar la ElvsH. El problema infeccioso más importante durante esta fase es citomegalovirus (CMV). La seroconversión ocurre en alrededor del 50% de los pacientes transplantados. La reactivación es la causa principal (16, 18, 23, 51). El uso de productos sanguíneos CMV negativos es la medida más efectiva de prevención para la enfermedad por este virus, incluso en la eventualidad de un donador CMV positivo. El uso de inmunoglobulina intravenosa (Igiv) reduce la incidencia y severidad de la enfermedad, pero no mejora la sobrevida (56). Otras medidas preventivas efectivas son el uso de productos sanguíneos irradiados y filtrados por medio de filtros de leucocitos. El Ganciclovir profiláctico después de la implantación es efectivo; sin embargo, se debe tomar en cuenta que produce neutropenia, con lo cual aumenta el riesgo de infección bacteriana (2, 23, 54, 57). La neumonía por CMV tiene una incidencia de 8,8% en TMO; es más frecuente en transplantes alogénicos que en autólogos (12,4% vs 3,3%). La mortalidad es > 50% y es aun mayor en pacientes que requieren ventilación. En pacientes no ventilados y tratados con Ganciclovir y Igiv el pronóstico es mejor y se reduce la mortalidad (18).

4. En el período pos-transplante tardío (> 100 días post-TMO), la ElvsHc es el factor asociado, así como su efecto sobre la recuperación de sistema inmune. Predominan las infecciones por virus varicela-zoster (40%), una tercera parte son infecciones bacterianas del tracto respiratorio y un 20% de los episodios son por hongos (16, 51).

Mucositis (MU)

La MU se considera un efecto directo del uso de citotóxicos, y afecta mucosas y piel. Los componentes clínicos con lesiones de diferente tipo a nivel de mucosa oral, disfagia, eritema, edema y dolor. El cuadro se inicia alrededor del segundo día post-transplante y se resuelve alrededor del día 15, con el problema en su punto más grave al día 7. La MU tiene una asociación frecuente con bacteremia por *Streptococcus viridans* y con neutropenia. Se ha reportado un sistema de puntaje que permite medir la gravedad y extensión diaria del problema y que permite definir causas, tratamiento y prevención (15, 19, 41).

Enfermedad venoclusiva hepática (EVOH)

La toxicidad acumulada del procedimiento y sus medicamentos con daño previo por infección y medicamentos, puede producir un cuadro de alteración aguda de la función hepática en el 5 - 20% de los pacientes entre los 15 - 30 días post-transplante al cual se da el nombre de EVOH. Clínicamente se caracteriza por una hepatomegalia dolorosa, ictericia, hipertensión portal, ascitis, edema y aumento de peso. La mortalidad es de 50%. Se han publicado dos estudios que definen criterios para EVO, los de Jones (4) y los de McDonald (4). Sobre esa base se identifica un grupo de pacientes de inicio temprano con mayor mortalidad (4) y se recomienda el uso de dichos criterios (Cuadro 5). Sin embargo, el estudio histológico confirma el 60% de los casos definidos por criterios clínicos que tienen una especificidad alta pero baja sensibilidad, por lo cual algunos autores recomiendan la biopsia como la metodología para el diagnóstico más exacto. Los riesgos asociados a la EVOH son:

1. Dosis de Busulfán mayores de 16 mg/kg/dosis.
2. Usar tres agentes alquilantes en lugar de dos.
3. Usar Busulfan de primero en la secuencia de tres agentes alquilantes (3, 4, 6, 32, 33).

El tratamiento incluye restricción de líquidos y de sodio y el uso de Espironolactona como diurético. Se ha reportado también el uso del Activador Tisular de Plasminógeno recombinante y de Prostaglandina E1 (19, 3).

Cuadro 5

Criterios para Enfermedad Venoso-Oclusiva

McDonald	Jones
Cumplir 2 criterios antes del día +30	Cumplir los criterios antes del día +21
Ictericia >27 mmol/L	Ictericia >34 mmol/L
Hepatomegalia dolorosa	y dos criterios:
Ascitis o aumento de peso	Hepatomegalia
	Ascitis
	Aumento de peso
Mortalidad 28,1%	Mortalidad 75%

Inmunodeficiencia pos-transplante (IPTMO)

Los sistemas hematopoyético e inmunológico del donador van a repoblar al receptor después de TMO. La recuperación del sistema inmune está asociada al tiempo post-TMO, a la presencia de Elvsh y a la infección por CMV. Después del TMO se presenta una inmunidad celular y humoral deficiente. Las inmunoglobulinas G y M se normalizan en los 6 meses posteriores al trasplante, IgA puede mantenerse en niveles anormales hasta 1 ó 2 años después y deficiencias de subclases de IgG (IgG2 e IgG4) se demuestran en los supervivientes a largo plazo. En pacientes transplantados con infección por neumococo se ha demostrado la ausencia o disminución de los niveles séricos de IgG2 y de IgG4. La mayoría de los transplantados tienen una síntesis de Interleucina 2 (IL2) disminuida, una expresión defectuosa del receptor de IL2 y defectos en la activación para producir proliferación de la célula T mediada por CD2 y CD3. Los componentes no específicos del sistema inmune se recuperan entre los 2 y 6 meses pos-transplante, pero la reconstitución de los linfocitos T y B tarda de 1 a 2 años, o más si hay Elvsh (28, 40, 43, 46).

Fallas en la implantación

Usualmente se atribuyen a rechazo del injerto; sin embargo, también pueden deberse a exposición a virus, uso de drogas mielotóxicas y daño a las células del estroma de la médula del hospedero debido a ElvsH. A largo plazo el regreso de la enfermedad que motivó el trasplante puede destruir el injerto o reemplazarlo. El mecanismo principal de la falla para implantarse es el rechazo del injerto, el cual se asocia a un mecanismo mediado por células T. La frecuencia de rechazo está asociada a la compatibilidad entre donador y receptor, el nivel de sensibilización pre-TMO y al protocolo de inmunosupresión que se use pre-TMO y para la prevención de ElvsH (26, 38).;

Desarrollo de cáncer secundario a TMO

La quimioterapia, el uso de radiación, la inmunosupresión y la infección por virus de Epstein Bar, son los factores asociados al desarrollo de tumores en pacientes que han recibido un TMO. Se reportan 1,2 casos de cáncer secundario a TMO/100 años paciente (82 casos en 4.294 trasplantes ó 109 casos en 9.732 trasplantes IBMTR). El riesgo está asociado al uso de globulina anti-timocítica y anti-CD3, ElvsH y al uso de radiación corporal total. El desarrollo de linfoma no-Hodgkin está asociado además a depleción de Linfocitos T en la médula donada y al uso de un donador HLA incompatible (14).

Resultados

El procedimiento tiene en general una mortalidad del 50% y se pueden definir morbilidad y mortalidad temprana y tardía que condicionan las tasas de sobrevida (37).

En inmunodeficiencias primarias (IDP) y sobretodo en Inmunodeficiencia Combinada Grave (SCID), se reportan los mejores resultados del TMO con sobrevida e implantación del 70%. En general los defectos genéticos tienen tasas de sobrevida de 85 - 90% (29, 42).

Anemia Aplástica Grave (AAG) en menores de 20 años de edad tiene una tasa de sobrevida de 65 a 77% a 4 años pos-TMO, lo que convierte al procedimiento en el tratamiento de elección en niños y adultos jóvenes (5, 22, 37, 45).

En talasemia mayor la probabilidad de sobrevida libre de enfermedad es de 60 a 75% (30, 37). En drepanocitosis, TMO está asociado a un 10% de riesgo de

mortalidad y morbilidad, la eficacia del procedimiento ha sido comprobada con los resultados de curación en alrededor de 50 trasplantes (12, 37). En osteopetrosis maligna el TMO es la única alternativa de curación; sin embargo, no ofrece más de un 15% de éxito (20, 37).

En leucemias se manejan cifras de supervivencia libre de enfermedad del 40% cuando se usa donador idéntico, sin embargo, los resultados se asocian al tipo de malignidad y al estadio de la enfermedad (5, 22, 37).

Transplante de médula ósea en Costa Rica

En Costa Rica se inició un programa de TMO en diciembre de 1985 cuando se trasplantó un niño con una SCID utilizando a su madre como donador haploidéntico. Las indicaciones de trasplante al inicio del programa fueron inmunodeficiencias graves, anemia aplásica y osteopetrosis maligna. Con la experiencia y la consolidación de un ETMO en la actualidad se tiene un programa que interviene en los casos que cumplen con las indicaciones anotadas en la sección al inicio de este artículo. Entre 1985 y 1993 se han trasplantado 16 niños en los cuales se realizaron 18 TMO. La mortalidad en nuestro grupo es de un 56%, el 70% asociada al procedimiento. Del grupo de niños vivos post-trasplante, el 71% están libres de la enfermedad que requirió el procedimiento y se consideran sanos. Se han trasplantado 4 niños con IDP, 6 osteopetrosis, 6 con anemia aplásica y una niña con una leucemia. En nueve casos el donador ha sido haploidéntico y se utilizó depleción de linfocitos T con anticuerpos monoclonales. El régimen de condicionamiento ha sido de 2 a 3 citotóxicos, con la combinación de Busulfan-Ciclofosfamida o Etopoxido-Busulfan-Ciclofosfamida. Los trasplantados de un donador idéntico han recibido profilaxis contra ElvS_H con Metotrexate-Ciclosporina A. La mortalidad se ha asociado a infección por hongos (*Candida* y *Aspergillus*), EVOH y ElvS_{Ha}. En dos casos la enfermedad de fondo ha sido la causa del fallecimiento.

Transplante social: en Costa Rica se realiza un estudio social previo al procedimiento de trasplante; sin embargo, no tiene como objetivo detectar factores socio-económicos que descalifiquen al paciente, sino más bien definir los aspectos socioeconómicos que se deben variar antes de que el niño regrese a su casa para poder obtener un ambiente óptimo para el período post-TMO.

Bibliografía

1. Atkinson K., Horowitz MM., Gale RP. et al.: for the Advisory Committee of the International Bone Marrow Transplant Registry. Consensus among bone marrow transplanters for diagnosis, grading and treatment of chronic graft-versus-host disease. *Bone Marrow Transplant* 4: 247, 1989.
2. Bass EB., Powe NR., Goodman SN. et al.: Efficacy of immune globulin in preventing complications of bone marrow transplantation: a meta-analysis. *Bone Marrow Transplant* 12:273, 1993.
3. Bearman SI., Shen DD., Hinds MS. et al. A phase I/II study of prostaglandin E1 for the prevention of hepatic venoocclusive disease after bone marrow transplantation. *Brit. J. Haematol.* 84: 724, 1993.
4. Blostein MD., Paltiel OB., Thibault A. et al.: A comparison of clinical criteria for the diagnosis of veno-occlusive disease of the liver after bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 10: 439, 1992.
5. Bortin MM., Horowitz MM. & Rimm AA. for the Advisory Committee of the International Bone Marrow Transplant Registry. Progress report from the International Bone Marrow Transplant Registry. *Bone Marrow Transplant* 10:113, 1992.
6. Carreras E., Grañena A., Navasa M. et al.: On the reliability of clinical criteria for the diagnosis of hepatic veno-occlusive disease. *Ann. Hematol.* 66: 77, 1993.
7. Copelan EA.: Conditioning regimens for allogeneic bone marrow transplantation. *Blood Rev.* 6: 234, 1992.
8. Corso S., Vukelja SJ., Wiener D. et al.: Diffuse alveolar hemorrhage following autologous bone marrow infusion. *Bone Marrow Transplant* 12: 301, 1993.
9. Crawford SW., Longton G. & Storb R.: Acute graft-versus-host disease and the risks for idiopathic pneumonia after marrow transplantation for severe aplastic anemia. *Bone Marrow Transplant* 12: 225, 1993.
10. Chao NJ.: Graft versus host disease following allogeneic bone marrow transplantation. *Curr. Op. Immunol.* 4: 571, 1992.

11. Darmstadt GL., Donnenberg AD., Vogelsang GB. et al.: Clinical, laboratory and histopathologic indicators of the development of progressive acute graft-versus-host disease. *J. Invest. Dermatol.* 99: 397, 1992.
12. Davies SC.: Bone marrow transplantation for sickle cell disease. *Arch. Dis. Child.* 69: 176, 1993.
13. Deeg HJ., Storb R. & Thomas ED.: Bone marrow transplantation: a review of delayed complications. *Brit. J. Haematol.* 57: 1185, 1984.
14. Deeg HJ. & Witherspoon RP.: Risk factors for the development of secondary malignancies after marrow transplantation. *Hematol. Oncol. Clin. N. Amer.* 7: 417, 1993.
15. Donnelly JP., Muus P., Schattenberg A. et al.: A scheme for daily monitoring of oral mucositis in allogeneic BMT recipients. *Bone Marrow Transplant* 9: 409, 1992.
16. Donowitz GR.: Infections in bone marrow transplant recipients. En: Mandell, Douglas Bennett (eds) *Principles and practice of infectious diseases. Update 1992.*
17. Drakos PE., Nagler A., Or R. et al.: Invasive fungal sinusitis in patients undergoing bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 12: 203, 1993.
18. Enright H., Haake R., Weisdorf D. et al.: Cytomegalovirus pneumonia after bone marrow transplantation. Risk factors and response to therapy. *Transplantation* 55: 1339, 1993.
19. Fasth A.: Allogen benmargstransplantation vid leukemi, solida tumorer, svar aplastisk anemi, hemoglobinopathier, immunbristsjukdomar samt vissa andra genetiska sjukdomar. Barnkliniken, Ostra sjukhuset, Goterborg, 1992.
20. Fasth A., Porras O., Arguedas O. et al.: Mismatched bone marrow transplantation for malignant osteopetrosis. (*Enviado J. Pediatr.*), 1994.
21. Gale RP., Bortin MM., van Bekkum DW. et al.: Risk factors for acute graft-versus-host disease. *Brit. J. Haematol.* 67: 397, 1987.
22. Gluckman E., Esperou H., Devergie A. et al.: Pediatric bone marrow transplantation for leukemia and aplastic anemia. *Nouv Rev. Fr. Hematol.* 31: 111, 1989.

23. Goodrich JM., Bowden RA., Fisher L. et al.: Ganciclovir prophylaxis to prevent cytomegalovirus disease after allogeneic marrow transplant. *Ann. Intern. Med.* 118: 173, 1993.
24. Goodrich JM., Reed EC., Mori M. et al.: Clinical features and analysis of risk factors for invasive candidal infection after marrow transplantation. *J. Infect. Dis.* 164: 731, 1991.
25. Holland HK., Wingard JR., Beschmer WE. et al.: Bronchiolitis obliterans in bone marrow transplantations and its relationship to chronic graft-v-host disease and low serum IgG. *Blood* 72: 621, 1988.
26. Hows JM.: Mechanisms of graft failure after human marrow transplantation: a review. *Immunol. Lett.* 29: 77, 1991.
27. Korngold R.: Biology of graft-vs.-host disease. *Amer. J. Pediatr. Hematol. Oncol.* 15:18, 1993.
28. Lenarsky C.: Mechanisms in immune recovery after bone marrow transplantation. Management of posttransplant immune deficiency. *Amer. J. Pediatr. Hematol. Oncol.* 15: 49, 1993.
29. Lenarsky C. & Parkman R.: Bone marrow transplantation for the treatment of immune deficiency states. *Bone Marrow Transplant* 6: 361, 1990.
30. Lucarelli G., Politi M., Galimberi M. et al.: Bone marrow transplantation in thalassemia. *Nouv Rev. Fr. Hematol.* 31: 115, 1989.
31. Marmont AM.: Autoimmunity and allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 9: 1, 1992.
32. McDonald GB., Hinds MS., Fisher LD. et al.: Veno-occlusive disease of the liver and multiorgan failure after bone marrow transplantation: A cohort study of 355 patients. *Ann. Intern. Med.* 118: 255, 1993.
33. Méresse V., Hartmann O., Vassal G. et al.: Risk factors for hepatic veno-occlusive disease after high-dose busulfan-containing regimens followed by autologous bone marrow containing regimens followed by autologous bone marrow transplantation: a study in 136 children. *Bone Marrow Transplant* 10: 135, 1992.
34. Negrin RS. & Greenberg PL.: The use of colony stimulating factors in clinical bone marrow transplantation. *Curr. Op. Immunol.* 4: 56, 1992.

35. Packman R.: Is chronic graft versus host disease an autoimmune disease?. *Curr. Op. Immunol.* 5: 800, 1993.
36. Pietryga D.: *Prevention and treatment of acute graft-vs.-host disease.* *Amer. J. Pediatr. Hematol. Oncol.* 15: 28, 1993.
37. Pinkel D.: Bone marrow transplantation in children. *J. Pediatr.* 122: 3, 1993.
38. Quinones RR.: *Hematopoietic engraftment and graft failure after bone marrow transplantation.* *Amer. J. Pediatr. Hematol. Oncol.* 15: 3, 1993.
39. Richard C., Romón I., Baro J. et al.: Invasive pulmonary aspergillosis prior to BMT in acute leukemia patients does not predict a poor outcome. *Bone Marrow Transplant* 12: 237, 1993.
40. Ringdén O.: *Immunodeficiency associated with bone marrow transplantation.* *Curr. Op. Immunol.* 1: 497, 1989.
41. Schaefer UW. & Beelen DW.: *Bone marrow transplantation.* Basel, Karger, 1991.
42. Schaison G., Bordigoni P. & Leverger G.: Bone marrow transplantation for genetic and metabolic disorders. *Nouv. Rev. Fr. Hematol.* 31: 119, 1989.
43. Sheridan JF., Tutschka PJ., Sedmak DD. et al.: Immunoglobulin G subclass deficiency and pneumococcal infection after allogeneic bone marrow transplantation. *Blood* 75: 1583, 1990.
44. Sniecinski IJ., Oien L., Petz LD. et al.: Immunohematologic consequences of major ABO mismatched bone marrow transplantation. *Transplantation* 45: 530, 1988.
45. Storb R. & Champlin RE.: Bone marrow transplantation for severe aplastic anemia. *Bone Marrow Transplant* 8: 69, 1991.
46. Storek J. & Saxon A.: Reconstitution of B cell immunity following bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 9: 395, 1992.
47. Sullivan KM., Deeg HJ., Sanders JE. et al.: Late complications after marrow transplantation. *Sem. Hematol.* 21: 53, 1984.
48. Sykes M.: Novel approaches to the control of graft versus host disease. *Curr. Op. Immunol.* 5: 774, 1993.

49. Tanaka K., Sullivan KM., Shulman HM. et al.: A clinical review: cutaneous manifestations of acute and chronic graft-versus-host disease following bone marrow transplantation. *J. Dermatol.* 18: 11, 1991.
50. Thirman MJ., Devine SM., O'Toole K. et al.: Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia as a complication of allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 10: 307, 1992.
51. Tutschka PJ.: *Infections and immunodeficiency in bone marrow transplantation.* *Pediatr. Infect. Dis J.* 7: S22, 1988.
52. Vogelsang GB., Farmer ER. & Hess AD.: Thalidomide for the treatment of chronic graft-versus-host disease. *New. Engl. J. Med.* 326: 1055, 1992.
53. Vogelsang GB., Hess AD. & Santos GW.: Acute graft-versus-host disease: clinical characteristics in the Cyclosporine era. *Medicine* 67: 163, 1988.
54. von Buelzingsloewen A., Bordigoni P., Witz F. et al.: Prophylactic use of ganciclovir for allogeneic bone marrow transplant recipients. *Bone Marrow Transplant* 12: 1977, 1993.
55. Wagner JE., Vogersang GB. & Beschoner WE.: Pathogenesis and pathology of graft-vs.-host disease. *Amer. J. Pediatr. Hematol. Oncol.* 11: 196, 1993.
56. Winston DJ., Bartoni K. & Champlin RE.: Intravenous immunoglobulin and CMV-seronegative blood products for prevention of CMV infection and disease in bone marrow transplant recipients. *Bone Marrow Transplant* 12: 283, 1993.
57. Winston DJ., Winston GH., Bartoni K. et al.: Ganciclovir prophylaxis of cytomegalovirus infection and disease in allogeneic bone marrow transplant recipients. Results of a placebo-controlled, double-blind trial. *Ann. Intern. Med.* 188: 179, 1993.