

**HOSPITAL UNIVERSITARIO  
“CELESTINO HERNÁNDEZ ROBAU”  
SANTA CLARA, VILLA CLARA**

**EL TRASPLANTE DE MÉDULA ÓSEA COMO ALTERNATIVA TERAPÉUTICA EN  
PACIENTES CON LINFOMAS.**

Por:

Dra. Ana Victoria de la Torre Santos<sup>1</sup>, Dra. Ester Lucía de Armas<sup>2</sup>, Dr. José L. Aparicio Suárez<sup>3</sup>,  
Dra. Sailyn Alfonso Alemán<sup>4</sup>, Dra. Dilda González Rodríguez<sup>5</sup> y Dr. Ramón A. Ortiz Carrodegua<sup>6</sup>

1. Especialista de II Grado en Oncología. Hospital Universitario “Celestino Hernández Robau”.
2. Especialista de I Grado en Oncología. Asistente. Hospital Universitario “Celestino Hernández Robau”.
3. Especialista de II Grado en Hematología. Profesor Auxiliar. ISCM-VC.
4. Especialista de I Grado en Medicina General Integral. Residente de 2do. año en Oncología. Instructora. Hospital Universitario “Celestino Hernández Robau”.
5. Especialista de I Grado en Bioestadística. Hospital Universitario “Celestino Hernández Robau”.
6. Especialista de I Grado en Medicina General Integral. Residente de 3er. año en Oncología. Hospital Universitario “Celestino Hernández Robau”.

**Resumen**

Se realizó un estudio descriptivo en el Hospital Universitario “Celestino Hernández Robau” en el período comprendido entre 1991 y 2001, con el objetivo de analizar los resultados de la aplicación del trasplante autólogo de médula ósea como alternativa en el tratamiento de los linfomas no Hodgkin de alto grado y linfomas Hodgkin en remisión parcial o recaída precoz. La muestra estuvo constituida por 14 pacientes: nueve con diagnóstico histológico de linfoma no Hodgkin y cinco linfomas Hodgkin. La información se procesó mediante el cálculo de valores absolutos y porcentaje, y el método de observación continuada o progresiva. Los resultados más alentadores se observaron en los enfermos afectados por linfomas no Hodgkin, pues hubo remisión completa en 85,7 % del total de pacientes que sobrevivieron al trasplante, y un prolongado intervalo libre de enfermedad; se evidenció que el trasplante autólogo de médula ósea constituye una alternativa terapéutica importante en los pacientes con linfomas.

**Descriptor DeCS:**

TRASPLANTE DE MEDULA OSEA/utilización  
LINFOMA NO HODGKIN/terapia

**Subject headings:**

BONE MARROW  
TRANSPLANTATION/utilization  
LYMPHOMA, NON-HODGKIN/therapy

**Introducción**

Los linfomas son neoplasias del sistema linfoide integrados por un grupo heterogéneo de enfermedades diferentes en aspectos morfológicos, inmunológicos y genéticos, con rasgos clínicos y epidemiológicos que responden de diferentes formas a los tratamientos<sup>1,2</sup>. Pese a los crecientes avances en los esquemas de tratamiento, existe un grupo de enfermos que no logra la remisión completa, a pesar de la terapéutica intensiva; otros la logran, pero no de forma mantenida, y

recaen precozmente. Para este último grupo, los tratamientos intensivos con dosis muy altas de quimioterapia son eficaces, pero pueden producir daño hematológico grave por aplasia medular<sup>2</sup>. La posibilidad de restituir la médula ósea (MO) dañada por la terapéutica, llevó al surgimiento de los trasplantes de médula ósea; existen dos tipos: alogénico, cuando se utiliza la médula de un donante sano, y son preferidos en las enfermedades propias de la médula ósea (leucemias, aplasias medulares); pero existe otro grupo de pacientes, en los que la finalidad del trasplante no es sustituir la MO, ya que la enfermedad no está localizada en este órgano, y lo que se necesita es poder usar esquemas de tratamiento a altas dosis para lograr o consolidar una remisión completa; aquí aparecen los trasplantes autólogos, utilizados en el tratamiento de los linfomas, tumores de testículos, de mama, entre otros, donde el donante es el propio enfermo<sup>3,4,6</sup>. En este, es posible aplicar dosis muy altas de quimioterapia con la garantía de una MO sana, para que no exista fenómeno de rechazo de injerto contra huésped, y se utiliza la infusión de la propia MO del paciente libre de enfermedad<sup>5,7</sup>.

A pesar de que en los últimos tiempos la aparición del trasplante de células progenitoras y el uso de factores de estimulación de células leucocitarias ha desplazado un poco el trasplante autólogo, aún se mantiene como una alternativa de tratamiento en los linfomas<sup>4,8</sup>.

El servicio de Oncología del Hospital "Celestino Hernández Robau" comenzó en el año 1991 el envío de pacientes con enfermedades del sistema linfóide, al departamento de Hematología del Hospital "Hermanos Ameijeiras" para la realización de trasplantes de médula ósea (TMO), procedimiento que desde el año 2000 se efectúa en Villa Clara. En este trabajo se realiza un análisis de los resultados obtenidos al aplicar esta terapéutica, y determinar si se cuenta con una alternativa más en el tratamiento de los linfomas que no logran una remisión completa de su enfermedad.

## **Métodos**

En el estudio se realizó un análisis descriptivo de los resultados obtenidos con la aplicación del trasplante autólogo de médula ósea, a pacientes que padecen de linfomas Hodgkin y no Hodgkin. Abarcó los años 1991 al 2001, incluidos ambos. La muestra estuvo constituida por 14 enfermos comprendidos entre los 15 y 43 años de edad; de ellos, nueve con diagnóstico de Linfomas no Hodgkin de alto grado en remisión completa y cinco pacientes con enfermedad de Hodgkin en recaída precoz o remisión parcial, todos con signos de mal pronóstico y etapas avanzadas de la enfermedad. Los datos se obtuvieron mediante la revisión de las historias clínicas individuales. Se creó una guía para cada unidad de análisis, donde se plasmaron los resultados de dicha revisión. Fueron confeccionados tablas y gráficos estadísticos que reflejan los valores absolutos y el análisis porcentual; se aplicó el método de observación continuada o progresiva para valorar el intervalo libre de enfermedad.

## **Resultados**

Para el trasplante se empleó un régimen de condicionamiento que no fue igual en todos los casos; así, la quimioterapia acompañada de irradiación corporal total (ICT) se aplicó en 88,8 % de los linfomas no Hodgkin, mientras que en el resto de la muestra estudiada solo se aplicó quimioterapia, por lo que existió un predominio importante del condicionamiento combinado (tabla 1).

Tabla 1 Régimen de condicionamiento de los pacientes trasplantados.

Diagnóstico	Total	Régimen de condicionamiento			
		Quimioterapia		Quimioterapia e ICT	
linfoma no Hodgkin	9	1	11,1 %	8	88,8 %
linfoma Hodgkin	5	5	100 %	0	0 %
<b>TOTAL</b>	<b>14</b>	<b>6</b>	<b>42,8 %</b>	<b>8</b>	<b>57,1 %</b>

Fuente: Historia clínica de los pacientes.

Del total de enfermos que se enfrentó a esta alternativa terapéutica, murieron durante el trasplante 21,4 %, y se logró una supervivencia de 78,5 %. De estos últimos, hizo recaída 27,2 %, la cual les ocasionó la muerte, por lo que se observa que aproximadamente la tercera parte de los que rebasaron el trasplante lograron una remisión completa (Fig 1). La variedad histológica es otro elemento a tener en cuenta para el análisis de los resultados. En el estudio se observó que el 85,7 % de los linfomas no Hodgkin que sobrevivieron al tratamiento, mantuvieron la remisión completa y mostraron resultados más alentadores (Fig 2), lo que garantizó un prolongado intervalo libre de enfermedad (Fig 3); mientras, los linfomas Hodgkin tuvieron una evolución clínica tórpida; ocurrió una muerte durante el trasplante, un paciente presentó progresión de la enfermedad, dos recayeron y fallecieron posteriormente, solo uno se mantiene en remisión completa; en este grupo, a pesar de la muestra pequeña, se evidenciaron los peores resultados. Es necesario señalar que un paciente con linfoma no Hodgkin, que alcanzó la remisión completa, murió siete años después a causa de una leucemia no linfoblástica.

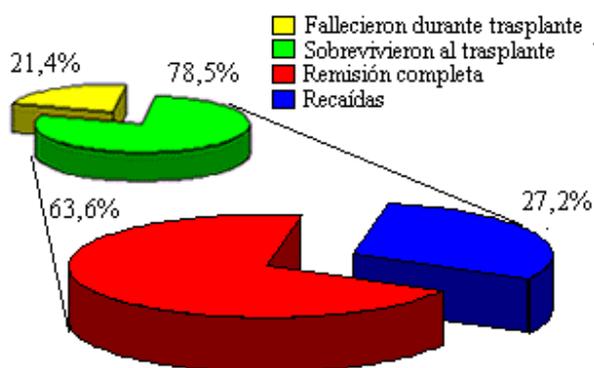


Fig 1 Supervivencia de los pacientes luego del trasplante.

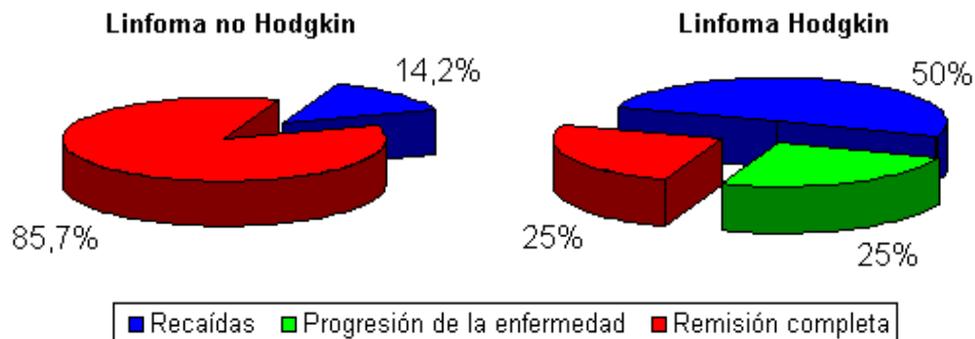


Fig 2 Evolución clínica de los pacientes luego del trasplante, según el tipo histológico.

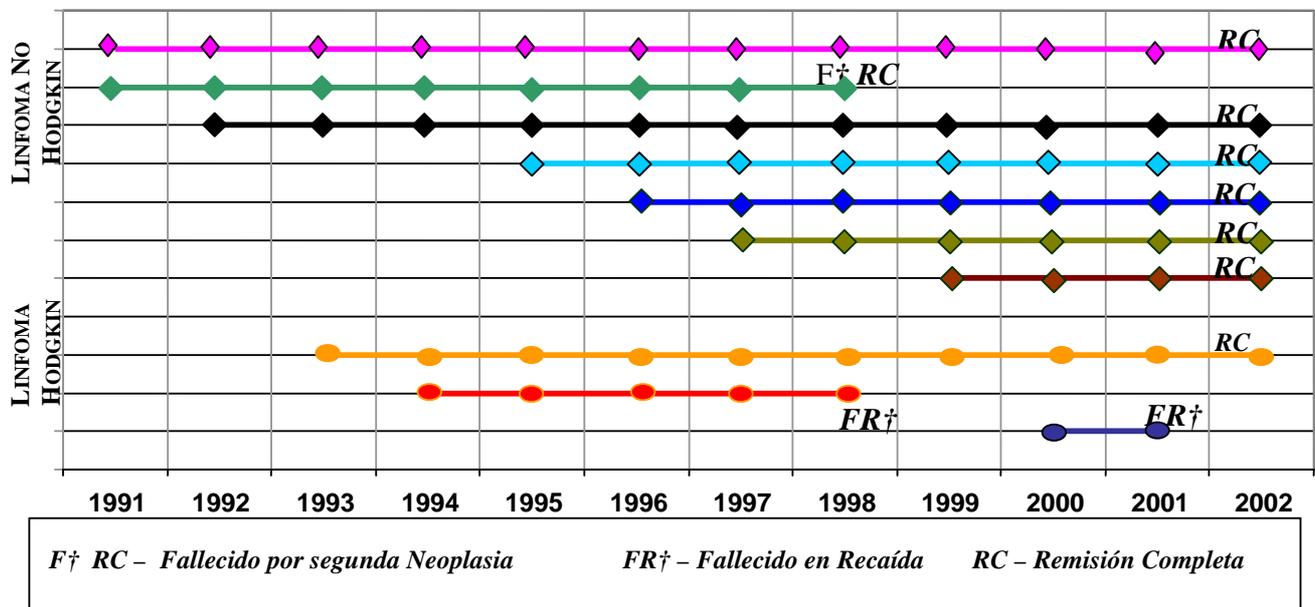


Fig 3 Intervalos libres de enfermedad en los pacientes trasplantados, según el tipo histológico.

Las complicaciones que aparecieron de forma inmediata, es decir, durante el trasplante, fueron muy graves, y ocasionaron la muerte de los tres enfermos en etapa de aplasia medular; de ahí que sean la enfermedad venooclusiva y el tromboembolismo pulmonar las causas de las dos defunciones ocurridas en los enfermos con linfoma no Hodgkin, sin que existiera ninguna evidencia de actividad tumoral en los estudios anatomopatológicos; el tercer fallecimiento ocurrió por una hemorragia intracraneal, a consecuencia de una trombocitopenia severa en un paciente afectado por linfoma Hodgkin, y se encontraron signos de actividad tumoral en el estudio posmortem. Las complicaciones tardías aparecieron en un 60 % de los enfermos, pero no fueron graves; se destacaron, en orden de frecuencia, las cataratas y el daño renal. La reconstitución hemopoyética de los enfermos, expresada por la recuperación de las cifras periféricas de granulocitos y plaquetas, estuvo dentro de los parámetros aceptados internacionalmente (tabla 2).

Tabla 2 Reconstitución hemopoyética después del trasplante.

Conteo ( $10^9 \times l$ )	Media (Días)	Rango (Días)
Neutrófilos $\leq 0,1$	9,9	4 - 14
Plaquetas $\leq 20$	8,2	4 - 12
Leucocitos $\geq 1$	13,7	8 - 24
Neutrófilos $\geq 0,1$	17,9	11 - 34
Neutrófilos $\geq 1$	21,6	13 - 36
Plaquetas $\geq 20$	18,3	10 - 35
Plaquetas $\geq 50$	25,2	10 - 62

Fuente: Historia clínica de los pacientes.

## **Discusión**

Los tratamientos actuales con poliquimioterapia junto a la inmunoterapia, los esquemas de altas dosis y el uso del factor de estimulación de colonias leucocitarias, han revolucionado los esquemas terapéuticos usados en los linfomas<sup>3,4</sup>; de este modo, el TMO no constituye la terapéutica de elección en los pacientes en remisión, mientras que en aquellos que no logran la remisión completa o hacen recaídas, los trasplantes autólogos de médula ósea se han convertido en una alternativa terapéutica recomendada<sup>4,5</sup>. Los resultados obtenidos en este trabajo son alentadores, y coinciden con otros autores que plantean que con el aumento de la experiencia, la adecuada selección del paciente y el avance de los tratamientos de soporte ha mejorado mucho el pronóstico, con una reducción de la mortalidad, pues se informa una excelente supervivencia y posible curación entre 65 y 70 % de los pacientes<sup>6,8</sup>.

Un factor pronóstico importante para el éxito del trasplante lo constituye el régimen de condicionamiento; la mayoría de los trabajos coinciden al decir que la irradiación corporal total combinada con la quimioterapia a altas dosis conduce a mejores resultados<sup>9,11-13</sup>. En este estudio, la quimioterapia acompañada de irradiación corporal total se aplicó mayoritariamente, y coincidió con el mayor número de remisiones completas.

Muchos concuerdan en plantear que los pacientes con linfomas no Hodgkin a quienes se realiza el trasplante tienen un mejor pronóstico, con un elevado por ciento de remisiones completas y un prolongado intervalo libre de enfermedad; no ocurre así en los linfomas Hodgkin<sup>12,14,15-19</sup>. De igual forma sucedió en la casuística que analizamos, donde los mejores índices de supervivencia y remisión completa postrasplante se obtuvieron en los pacientes con linfomas no Hodgkin.

Ha quedado demostrado que en los trasplantes autólogos, donde no existe la posibilidad de enfermedad de injerto contra huésped, ocurre una rápida reconstitución hemopoyética, lo que reduce la morbilidad y la mortalidad<sup>16-18</sup>.

Es evidente que los pacientes que reciben un régimen de condicionamiento como este, y luego de la realización del trasplante, son susceptibles a la aparición de complicaciones, que en ocasiones les provocan la muerte<sup>16</sup>, pero en nuestra casuística predominaron las complicaciones no graves, lo que mejoró el pronóstico de los enfermos.

## **Summary**

A descriptive study was carried out at the University Hospital "Celestino Hernandez Robau" from 1991 to 2001. It was aimed at analyzing the results of the application of bone marrow autologous transplant as an alternative in the treatment of high-degree non-Hodgkin's disease as well as Hodgkin's disease in partial remission or early relapse. The sample consisted of 14 patients: 9 with histological diagnosis of non-Hodgkin's disease and 5 Hodgkin's disease. Information was processed by the calculation of absolute values and percentages and the method of continued or progressive observation. The most promising results were observed in patients affected by non-Hodgkin's disease because there was full remission in 85,7 per cent of the total of patients that survived after the transplantation, and a prolonged interval free of the disease. It was evident that bone marrow autologous transplant constitutes an important therapeutic alternative in patients with lymphomas.

## **Referencias bibliográficas**

1. Nademanee AO, Donnell MR, Snyder DS. High-dose chemotherapy with or without total body irradiation followed by autologous bone marrow and/or peripheral blood stem cell transplantation for patients with relapsed and refractory Hodgkin's disease: results in 85 patients with analysis of prognosis factors. *Blood*. 1999;85(5):1381-90.
2. Horning SJ, Chao NJ, Negrin RS. High-dose therapy and autologous haematopoietic progenitor cell transplantation for recurrent or refractory Hodgkin's disease: analysis of the Stanford University results and prognostic indices. *Blood*. 2000;89(3):801-13.

3. Sweetenham JW, Carella AM. On behalf of the Lymphoma Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation: High-dose therapy and autologous stem-cell transplantation for adult patients with Hodgkin's disease who do not enter remission after induction chemotherapy: results in 175 patients reported to the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *J Clin Oncol.* 1999;17(10):3101-9.
4. Tourani JM, Levy R, Colonna P. High-dose salvage chemotherapy without bone marrow transplantation for adult patients with refractory Hodgkin's disease. *J Clin Oncol.* 1999;10(7):1086-94.
5. Roach M, Brophy N, Cox R. Prognostic factors for patients relapsing after radiotherapy for early-stage Hodgkin's disease. *J Clin Oncol.* 1999;8(4):623-9.
6. Specht L, Horwich A, Ashley S. Salvage of relapse of patients with Hodgkin's disease in clinical stages I or II who were staged with laparotomy and initially treated with radiotherapy alone: a report from the International Database on Hodgkin's Disease. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1999;30(4):805-11.
7. Healey EA, Tarbell NJ, Kalish LA. Prognostic factors for patients with Hodgkin's disease in first relapse. *Cancer.* 2000;71(8):2613-20.
8. Garcia-Carbonero R, Paz-Ares L, Arcediano A. Favorable prognosis after late relapse of Hodgkin's disease. *Cancer.* 1998;83(3):560-5.
9. Mundt AJ, Sibley G, Williams S. Patterns of failure following high-dose chemotherapy and autologous bone marrow transplantation with involved field radiotherapy for relapsed/refractory Hodgkin's disease. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1995;33(2):261-70.
10. Milpied N, Fielding AK, Pearce RM. Allogeneic bone marrow transplant is not better than autologous transplant for patients with relapsed Hodgkin's disease. *J Clin Oncol.* 1999;14(4):1291-6.
11. Fox KA, Lippman SM, Cassady JR. Radiation therapy salvage of Hodgkin's disease following chemotherapy failure. *J Clin Oncol.* 2001;5(1):38-45.
12. Roach M, Kapp DS, Rosenberg SA. Radiotherapy with curative intent: an option in selected patients relapsing after chemotherapy for advanced Hodgkin's disease. *J Clin Oncol.* 1999;5(4):550-5.
13. Horwich A, Specht L, Ashley S. Survival analysis of patients with clinical stages I or II Hodgkin's disease who have relapsed after initial treatment with radiotherapy alone. *Eur J Cancer.* 1999;33(6):848-53.
14. Harker WG, Kushlan P, Rosenberg SA. Combination chemotherapy for advanced Hodgkin's disease after failure of MOPP: ABVD and B-CAVe. *Ann Intern Med.* 1994;101(4):440-6.
15. Longo DL, Duffey PL, Young RC. Conventional-dose salvage combination chemotherapy in patients relapsing with Hodgkin's disease after combination chemotherapy: the low probability for cure. *J Clin Oncol.* 1999;10(2):210-8.
16. Anderson JE, Litzow MR, Appelbaum FR. Allogeneic, syngeneic, and autologous marrow transplantation for Hodgkin's disease: the 21-year Seattle experience. *J Clin Oncol.* 1999;11(12):2342-50.
17. Linch DC, Winfield D, Goldstone AH. Dose intensification with autologous bone-marrow transplantation in relapsed and resistant Hodgkin's disease: results of a BNLI randomized trial. *Lancet.* 2002;341(8852):1051-4.
18. Little R, Wittes RE, Longo DL. Vinblastine for recurrent Hodgkin's disease following autologous bone marrow transplant. *J Clin Oncol.* 2001;16(2):584-8.
19. Gajewski JL, Phillips GL, Sobocinski KA. Bone marrow transplants from HLA-identical siblings in advanced Hodgkin's disease. *J Clin Oncol.* 2002;14(2):572-8.