



**UNIVERSIDAD DE CARABOBO**  
**FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD**  
**ESCUELAS DE CIENCIAS BIOMÉDICAS Y TECNOLÓGICAS**  
**TÉCNICO SUPERIOR UNIVERSITARIO EN**  
**CITOTECNOLOGÍA**



**TRASPLANTE DE CÉLULAS MADRE COMO ALTERNATIVA EN EL**  
**TRATAMIENTO DEL LINFOMA DE HODGKIN.**

Tutor: Mcs. Elissa Galdona.

Autores:

Mariana Castro 21.203.318

Kareanyelis Chirino 22.556.187

Marielis Torrealba 25.110.621

Nathalia Medina 23.425.433

Mayo de 2015



**UNIVERSIDAD DE CARABOBO**  
**FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD**  
**ESCUELAS DE CIENCIAS BIOMÉDICAS Y TECNOLÓGICAS**  
**TÉCNICO SUPERIOR UNIVERSITARIO EN**  
**CITOTECNOLOGÍA**



**TRASPLANTE DE CÉLULAS MADRES COMO ALTERNATIVA EN EL  
TRATAMIENTO DEL LINFOMA DE HODGKIN.**

Autores: Castro M, Chirino K, Torrealba M, Medina N.  
Tutor: Mcs. Elissa Galdona.

**RESUMEN.**

Los trasplantes de células madre (trasplantes de médula ósea), permiten regenerar las provisiones de células hematopoyéticas sanas; se utilizan para tratar diversas enfermedades, en este caso expondremos cómo actúan en el tratamiento del linfoma de Hodgkin. La enfermedad de Hodgkin (linfoma Hodgkin) es un tipo de linfoma, un cáncer que se origina en los glóbulos blancos, llamados linfocitos; éste tipo de cáncer es altamente peligroso porque se encuentra en un tejido circulatorio, facilitando así la metástasis; por esto es importante contar con eficientes métodos de tratamiento para el mismo. La principal función del trasplante, es promover la producción de células sanguíneas, especialmente linfocitos, ya que la médula ósea del paciente ha quedado “atrofiada” debido a las altas dosis de quimioterapias que debe recibir para erradicar el cáncer. El trasplante se lleva a cabo por vía intravenosa (VI), de esta manera se incorporan las células madre al torrente sanguíneo, donde realizan su proceso de diferenciación, produciéndose así células nuevas y sanas. Representa una gran ventaja, realizar el trasplante autólogo (con las mismas células del paciente), ya que la recuperación del individuo sería más rápida y su respuesta al tratamiento más óptima. La citología, es un estudio complementario que nos ayudaría a obtener “imágenes” de la evolución de los linfocitos. **La presente investigación, de tipo documental, tiene como objetivo demostrar si el tratamiento antes mencionado es una alternativa viable para tratar el linfoma de Hodgkin.**

**Palabras clave: Células madre, Tratamiento, Linfoma, Hodgkin.**

**Línea de investigación: Hematopoyesis.**



**UNIVERSIDAD DE CARABOBO**  
**FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD**  
**ESCUELAS DE CIENCIAS BIOMÉDICAS Y TECNOLÓGICAS**  
**TÉCNICO SUPERIOR UNIVERSITARIO EN**  
**CITOTECNOLOGÍA**



**STEM CELLS TRANSPLANTATION AS ALTERNATIVE IN HODGKIN'S  
LYMPHOMA TREATMENT.**

Authors: Castro M, Chirino K, Torrealba M, Medina N.  
Tutor: Mcs. Elissa Galdona.

**ABSTRACT.**

Stem cell transplantations (bone marrow transplantation) enable the hematopoietic cells regeneration, which uses in the medication of several diseases. On this occasion, we will explain how they act in Hodgkin's lymphoma treatment. Hodgkin disease is a type of lymphoma, a cancer that has its origin in white blood cells, called lymphocytes. This type of cancer is highly dangerous because it is located in a circulatory tissue, giving rise to a metastasis. For this reason, it is important to count on efficient treatment methods. The transplantation main function is to promote the blood cells production, especially lymphocytes, since patient's bone marrow has been "atrophied" because of the high chemotherapy doses, which are required to eliminate the cancer. The transplant carries out intravenously, through this procedure, stem cells incorporate to bloodstream, where they perform their differentiation process, so that, they can produce new and healthy cells. The autologous transplant (patient's cells) represents a great advantage, because the patient recuperation will be faster and his/her response to treatment will be optimum. Cytology is a complementary study that would help us to obtain "pictures" of lymphocytes' evolution. **The objective of this documental research is to demonstrate the treatment previously named, represents a reliable option in Hodgkin's lymphoma treatment.**

**Key words: Stem cells, Treatment, Lymphoma, Hodgkin.**

**Line of research: Hematopoiesis.**



**UNIVERSIDAD DE CARABOBO**  
**FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD**  
**ESCUELAS DE CIENCIAS BIOMÉDICAS Y TECNOLÓGICAS**  
**TÉCNICO SUPERIOR UNIVERSITARIO EN**  
**CITOTECNOLOGÍA**



**CONSTANCIA DE APROBACIÓN**

Quienes suscriben, Profesora María Alejandra Pérez, Profesora Yoseida Pérez y Profesora Osmarys Mena, hacemos constar que unas vez obtenidas las evaluaciones del tutor, jurado evaluador del trabajo en presentación escrita y jurado de la presentación oral del trabajo final de grado titulado: **TRASPLANTE DE CÉLULAS MADRES COMO ALTERNATIVA EN EL TRATAMIENTO DEL LINFOMA DE HODGKIN**. Cuyos autores son los bachilleres: Mariana Castro, Kareanyelis Chirino, Marielis Torrealba, Nathalia Medina. Presentado como requisito para obtener el título de Técnico Superior Universitario en Citotecnología, el mismo se considera APROBADO.

En Valencia, a los 11 días del mes de mayo del año dos mil quince.

**Sello.**

\_\_\_\_\_  
**Profesora Osmarys Mena**

\_\_\_\_\_  
**Profesora María Alejandra Pérez**

\_\_\_\_\_  
**Profesora Yoseida Pérez**



**UNIVERSIDAD DE CARABOBO**  
**FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD**  
**ESCUELAS DE CIENCIAS BIOMÉDICAS Y TECNOLÓGICAS**  
**TÉCNICO SUPERIOR UNIVERSITARIO EN**  
**CITOTECNOLOGÍA**



**CONSTANCIA DE ENTREGA**

La presente es con la finalidad de hacer constar que el Informe Monográfico titulado:

**TRASPLANTE DE CÉLULAS MADRES COMO ALTERNATIVA EN EL  
TRATAMIENTO DEL LINFOMA DE HODGKIN.**

Presentado por los bachilleres:

Mariana Castro 21.203.318

Kareanyelis Chirino 22.556.187

Marielis Torrealba 25.110.621

Nathalia Medina 23.425.433

Fue leído y se considera apto para su presentación desde el punto de vista metodológico, por lo que tiene el derecho de hacer la presentación final de su **INFORME MONOGRÁFICO**. Sin más que hacer referencia, se firma a petición de la parte interesada a los \_\_\_ días del mes de \_\_\_\_\_ del año 2015.

Nombre del tutor: Mcs. Elissa Galdona

C.I. N°:

\_\_\_\_\_  
Firma

## ÍNDICE

Introducción .....	7
Alteraciones Morfológicas que Produce la Enfermedad a Nivel Celular .....	12
Cambios Ocurridos en el Paciente Después de la implantación de la Implantación de las Células Madres. ....	14
Beneficios y Riesgos de la Implantación de Células Madres Hematopoyéticas en Pacientes con Linfoma de .....	16
Conclusiones .....	18
Referencias Bibliográficas .....	21

## INTRODUCCIÓN.

El trasplante de células madre es una técnica utilizada para tratar el linfoma de Hodgkin, con dosis muy altas de quimioterapia, a fin de destruir la células cancerosas e introducir nuevas células madre (que pueden formar nuevas células sanguíneas) en el cuerpo. Es un tratamiento difícil, pero relativamente seguro, y está reservado para los pacientes con linfoma de Hodgkin cuya enfermedad es progresiva o recurrente. <sup>(1)</sup>

Las células madre son células hematopoyéticas (formadoras de sangre) que habitualmente se encuentran en la médula ósea. Se pueden recolectar del espacio de la médula ósea en el hueso de la cadera o, con más frecuencia, de la sangre. <sup>(1)</sup>

El linfoma de Hodgkin, también llamado enfermedad de Hodgkin, es un tipo de linfoma (cáncer del sistema linfático). Se debe originalmente a una malformación genética celular del linfocito, impidiéndole su correcto funcionamiento y, a la vez dándole la capacidad de sobrevivir al medio y poder diseminarse ocasionando la transformación de grandes grupos celulares, lo cual provoca la enfermedad linfática denominada Hodgkin. <sup>(1)</sup>

La enfermedad de Hodgkin representa de un 10 a un 15% de los linfomas. Estos cánceres desconocidos por el gran público forman parte de los cánceres más frecuentes del adulto joven y el adolescente. Cada año se contabilizan de 1.500 a 2.000 nuevos casos, sobre todo personas de entre 20 y 30 años, seguidos del rango de personas de más de 70 años. <sup>(2)</sup>

El motivo de que la enfermedad se disemine de manera tan veloz es a causa de que se desarrolla en un tejido circulatorio, Ya que las células afectadas en esta enfermedad son parte de las células hematopoyéticas, lo que se busca es eliminarlas del sistema inmunológico para evitar una diseminación y poder parar el proceso de transformación celular, ésto solo se puede hacer interviniendo en el proceso de maduración de las células madres, ya que la alteración viene desde la maduración y activación del linfocito. <sup>(1)</sup>

Según una investigación del Portal Salud y Bienestar, es común entre los jóvenes de la edad menor de 20 años. En el año 2006, había 1,1 por cada 100.000 niños, que fueron afectados por la enfermedad, que es más común en los niños. La tasa de incidencia de este tipo de linfoma es de 7,2%. De acuerdo a la raza, se observa con mayor frecuencia en los blancos, seguidos por los afroamericanos y luego los niños hispanos. Según un estudio, la tasa de supervivencia de la enfermedad es del 95,5% para los adultos jóvenes menores de 20 años. Sin embargo, en los últimos 30 años, las muertes debidas a la enfermedad han disminuido. La tasa de mortalidad en los hombres ha disminuido en un 3% y en mujeres, la tasa de mortalidad ha disminuido en un 3,7%.<sup>(3)</sup>

Como tratamiento, una nueva alternativa es la de implantación de células madres, en donde se utilizan las mismas células de la médula ósea del paciente, las cuales son recogidas por medio de biopsia de médula ósea o de la sangre circulante, evitando así un posible rechazo al trasplante, gracias a esto el paciente puede recibir dosis más altas de quimioterapia, ya que ésta enfermedad ha demostrado ser resistente a las dosis normales. Al implantar células madres que regeneran el sistema inmune de manera más rápida, la médula ósea recupera su funcionalidad y el paciente no es tan susceptible a infecciones y/o enfermedades.<sup>(4)</sup>

De acuerdo con la American Cancer Society, un estimado de 80.900 casos nuevos de linfoma se diagnosticará en 2015. Clasificándose en Linfoma de Hodgkin (9.050 casos en 2015) o no-Hodgkin (NHL, 71.850 casos en 2015). En cuanto a la tasa de mortalidad, 20.940 defunciones estimadas por linfoma se producirá en el año 2015, la mayoría de los cuales serán NHL (19.790). La tasa de mortalidad para el linfoma de Hodgkin ha ido disminuyendo en las últimas cuatro décadas y la tasa de supervivencia para la NHL, relativa de 5 y 10 años es 69% y 59%, respectivamente. Para el linfoma de Hodgkin, la tasa de supervivencia relativa de 5 y 10 años son 85% y 80%.<sup>(5)</sup>

La intención del trasplante de células madre es curar la enfermedad. Para algunos tipos de cáncer, la remisión prolongada (el tiempo pasado sin ningún signo de cáncer) es el mejor resultado, pero en muchos tipos graves de cáncer de la médula ósea, como la leucemia aguda y el linfoma, es posible una cura permanente. Sin embargo, no hay modo de saber con seguridad si el cáncer desapareció en forma permanente, así que se recomienda a los

pacientes que reciban atención de seguimiento y se realicen análisis en forma regular para detectar signos de reaparición del cáncer.<sup>(6)</sup>

Las primeras experiencias del trasplante de medula ósea se llevaron a cabo en los años 50 por Donnall Thomas, proyectándose a nivel mundial en los años 70 y su desarrollo se comenzó a incrementar en la década de los 80 y 90. En el año 2000 se realizaron cerca de 30.000 trasplantes en el mundo, de ellos el 70% fueron autólogos y el 30% alogénicos. La sangre periférica fue la fuente de progenitores hematopoyéticos en el 90% de los trasplantes autólogos y en el 30% de los alogénicos. Los experimentos en los que se basó el trasplante de medula ósea humano se efectuaron en ratones hace más de 40 años, aunque se plantea que los inicios de este proceder comenzaron en el siglo pasado en 1891, cuando Brown le administraba a sus pacientes medula ósea por vía oral, como tratamiento para trastornos hematológicos.<sup>(7)</sup>

El primer intento de trasplante alogénico de medula Ósea en humanos se llevó a cabo en los años 60 por E. Donnall Thomas por lo que recibiría el premio Nobel de Medicina en 1990. Los primeros trasplantes alogénicos exitosos ocurrieron en 1968 y 1969, donde 2 pacientes que sufrían de inmunodeficiencias congénitas y uno con enfermedad de Wiskott Aldrich sobrevivieron al proceder. El trasplante autólogo fue utilizado exitosamente, primero en pacientes con linfomas en los años 70, y su uso se amplió en todo el mundo en la década de los 80. La morbilidad y mortalidad relacionada con el tratamiento ha disminuido gracias a un mejor conocimiento del sistema de histocompatibilidad, al desarrollo de la terapia anti-infecciosa, y al uso de ambientes con escasa contaminación microbiana.<sup>(7)</sup>

Según un informe del Instituto Alemán para la Calidad y Eficiencia en la Atención de la Salud en 2010; el linfoma de Hodgkin es una enfermedad maligna que afecta cerca de 2000 personas en Alemania cada año. Para estos pacientes, el tratamiento estándar comprende una combinación de quimioterapia y terapia de radiación; aproximadamente el 80% de los pacientes se curan de esta manera. Sin embargo, en el resto de los pacientes, las células tumorales no responden al tratamiento o algunos pacientes experimentan una recaída después del tratamiento inicial. En estos casos, se recomienda el tratamiento posterior con trasplante de células madre.<sup>(8)</sup>

Si el linfoma de Hodgkin es recurrente, los profesionales recomiendan primero el trasplante de células madres autólogo. Las posibilidades de curación de la enfermedad con este tratamiento son aproximadamente el 50%. En pacientes en los que el tumor continúa incluso después de que uno o varios trasplantes autólogos, el trasplante de células madres alogénico puede ser considerado como una opción de tratamiento bajo ciertas condiciones. Sin embargo, este procedimiento sigue siendo considerado como experimental. Entre 1998 y 2008, un total de 167 pacientes con linfoma de Hodgkin se sometieron a trasplante de células madres alogénico en Alemania; cerca de la mitad de ellos recibió un trasplante de un donante no emparentado.<sup>(8)</sup>

En los estudios posteriores se analizaron los tratamientos, y se aplicó un régimen de acondicionamiento de intensidad reducida, que hoy en día es el tratamiento estándar en pacientes con linfoma de Hodgkin sometidos a trasplante de células madres alogénico. Esta variante de tratamiento es menos agresivo (tóxico) y por lo tanto, mejor tolerados. Estos estudios indican que los pacientes que recibieron trasplante de células madres alogénico con un régimen de acondicionamiento de intensidad reducida, sobrevivieron más tiempo que los pacientes que habían sido tratados con quimioterapia y / o radioterapia sola.<sup>(8)</sup>

Se puede tomar de igual manera como referencia una publicación realizada por una red independiente dedicada a la salud llamada Cochrane, donde se realizó una Revisión Cochrane sobre la eficacia y la seguridad de la quimioterapia de dosis altas seguida de trasplante de células madres en pacientes con LH primario refractario o recurrente. Se efectuaron búsquedas en diversas bases de datos médicas importantes (el Registro Cochrane Central de Ensayos Controlados y MEDLINE) y se resumieron y analizaron las pruebas de los ensayos controlados aleatorios. Se identificaron tres ensayos que se correspondían con los criterios de inclusión predefinidos en los cuales se realizó el tratamiento de 398 pacientes.<sup>(9)</sup>

Se incluyeron dos ensayos que comparaban quimioterapia de dosis altas seguida de trasplante de células madres versus quimioterapia convencional sola, y un ensayo que evaluaba la quimioterapia de dosis alta secuencial (QTDAS) adicional seguida de trasplante

de células madres en comparación con quimioterapia de dosis alta seguida de trasplante de células madres.<sup>(9)</sup>

Ninguno de los dos ensayos que evaluaron la quimioterapia de dosis alta seguida de trasplante de células madres versus quimioterapia convencional, mostró mejorías significativas en la supervivencia general. Sólo un ensayo evaluó el efecto de la quimioterapia de dosis alta secuencial antes de la quimioterapia de dosis altas más trasplante de células madres, en comparación con quimioterapias de dosis altas más trasplante de células madres. La supervivencia general y la supervivencia libre de progresión fueron similares en ambos casos. Sin embargo, después de tres años, hubo una tendencia negativa para el caso de quimioterapia de dosis altas secuencial con respecto a la mortalidad, así como un aumento significativo de los eventos adversos. En resumen, las pruebas disponibles actualmente indican un beneficio para los pacientes con linfoma de Hodgkin recurrente que reciben tratamiento con quimioterapias de dosis alta seguida de trasplante de células madres en comparación con la quimioterapia convencional.<sup>(9)</sup>

Finalmente, mediante la investigación de este nuevo procedimiento, se pueden notar los diferentes beneficios que ofrece el trasplante como tratamiento, dando a conocer las numerosas ventajas que se presentan durante su implementación en las personas que padecen del linfoma de Hodgkin.

Por los motivos anteriormente expuestos, se plantea la siguiente interrogante ¿Es el trasplante de células madre una alternativa viable en el tratamiento del linfoma de Hodgkin?; para responder a esto, el informe monográfico tiene como objetivo principal, el analizar la implantación de las células madres hematopoyéticas como una alternativa en cuanto al tratamiento del linfoma de Hodgkin. Para lo cual se plantearon los siguientes objetivos específicos; identificar las alteraciones morfológicas que produce la enfermedad a nivel celular, determinar los cambios ocurridos en el paciente después de la implantación de las células madres, establecer los beneficios y riesgos de la implantación de células madres hematopoyéticas en pacientes con linfoma de Hodgkin.

## **ALTERACIONES MORFOLÓGICAS QUE PRODUCE LA ENFERMEDAD A NIVEL CELULAR.**

El Linfoma de Hodgkin puede presentarse a cualquier edad, aunque es más frecuente en la 2da y 3ra década. En la enfermedad de Hodgkin la mayoría de las células son linfocitos pequeños con el fenotipo de células T maduras (CD2, CD3, CD4, CD5) y también CD 45RB positivo.<sup>(4)</sup>

Esto demuestra que esta enfermedad es principalmente una alteración genética que conlleva a unos cambios celulares durante el proceso de activación de los linfocitos, y que éstos a diferencia de los linfocitos normales, se desarrollan con dos antígenos específicos que colaboran con el progreso y diseminación de la enfermedad, ayudándose del sistema inmunológico para poder habitar y desarrollarse en el paciente sin importar la edad o sexo del mismo. El sistema linfático, el cual se ve afectado por esta patología, está constituido por varios elementos y debido a que el tejido linfático se encuentra en muchas partes del cuerpo, la enfermedad Hodgkin puede originarse en casi todas las partes del mismo. Las principales localizaciones de tejido linfático son los ganglios linfáticos, vasos linfáticos, linfa, bazo, timo y medula ósea.<sup>(4)</sup>

Los linfocitos normales son células encargadas de combatir infecciones y que se dividen en linfocitos T y linfocitos B, los cuales cumplen diferentes funciones. El linfocito B es un tipo de célula que al madurar se encarga de proteger al cuerpo de bacterias y virus adhiriéndose a ellos para destruirlos, generalmente los casos de la enfermedad de Hodgkin comienzan en estas células, por otro lado los linfocitos T pueden destruir a ciertas clases de bacterias, virus u hongos así como influir en la actividad de las células que componen el sistema linfático.<sup>(10)</sup>

Ambos tipos de células, cada una con una capacidad específica se encuentra en constante circulación alrededor del cuerpo, a causa de esto la enfermedad de Hodgkin presenta una gran ventaja en cuanto al poder producirse y diseminarse en cualquier lugar del cuerpo, sin embargo los lugares más comunes para presentarse son el tórax, el cuello y los brazos, ya que allí se encuentran los principales ganglios linfáticos, los cuales son los más afectados por la enfermedad de manera macroscópica, ya que debido a la presencia de los linfocitos alterados aumentan su tamaño. En cuanto a la diseminación, está ligada a la evolución

celular proliferativa de la enfermedad, por esto cuando la enfermedad no logra controlarse a tiempo, ésta puede hallar la manera de invadir el torrente sanguíneo e infectar lugares que no están estrechamente relacionados al sistema inmunológico, un ejemplo de esto son los pulmones.<sup>(10)</sup>

En cuanto a los cambios celulares, las células cancerosas de la mayoría de los casos de enfermedad de Hodgkin se les denominan células de Reed-Sternberg. Por lo general, estas células son un tipo anormal de linfocitos B. Bajo el microscopio, las células Reed-Sternberg se ven mucho más grandes que los linfocitos normales, éstas son células gigantes mayor de 50 micrones, con abundante citoplasma, generalmente presenta dos grandes núcleos vesiculosos, y con una membrana nuclear gruesa, los nucléolos están ubicados en una misma línea, en un área vecina de ambos núcleos.<sup>(10)</sup>

Al comenzar a desarrollarse la enfermedad, y a causa de las modificaciones de los linfocitos a células Reed-Sternberg, estas células del sistema inmunológico adquieren un aspecto morfológico completamente diferente de los linfocitos normales, modificando igualmente su funcionalidad como parte de dicho sistema. Estas células características de la enfermedad producen la inflamación de los ganglios linfáticos, donde se observan mediante biopsias y citologías, linfocitos normales y abundantes, con un número pequeño de células de Reed-Sternberg, por ello se sabe que la inflamación es causada principalmente por la abundante presencia de linfocitos normales tratando de combatir a las células neoplásicas de la enfermedad.<sup>(10)</sup>

Así como se presentan alteraciones celulares, igualmente se presentan alteraciones macroscópicas, como una Inflamación indolora de los ganglios linfáticos del cuello, las axilas o la ingle, así como fiebre sin razón conocida, la cual produce sudores nocturnos excesivos, pérdida de peso y sensación de cansancio, producida por la debilitación del sistema inmunológico. Los diferentes factores que determinan el contagio de la enfermedad son muchos, desde la predisposición genética hasta la decadencia de las defensas por las diferentes patologías que hayan padecido las personas y que predisponen al cuerpo haciéndolo susceptible al exterior.<sup>(10)</sup>

## **CAMBIOS OCURRIDOS EN EL PACIENTE DESPUÉS DE LA IMPLANTACIÓN DE LAS CÉLULAS MADRES.**

El sistema hematopoyético permite la diferenciación y crecimiento de las células hematopoyéticas, permite la regeneración continua de estas células, la función principal del sistema hematopoyético es la producción de células sanguíneas diferenciadas, para asegurar el transporte de oxígeno, la coagulación sanguínea y la inmunidad; éstas células derivan de las células troncales multipotenciales con capacidad de renovación que son capaces de diferenciarse. Diariamente el organismo madura miles de millones de células hemáticas y son eliminadas de circulación un número similar de la misma. <sup>(11)</sup>

Como las células madres hematopoyéticas van directo a la médula ósea para su reconstrucción y el total funcionamiento de la misma, las células madres pluripotenciales se dividen en dos líneas directas la línea linfóide que da origen a los glóbulos blancos y la línea mieloide que incluyen los glóbulos rojos y las plaquetas. La maduración de las células madres, es un proceso de diferenciación, para el cual se necesitan una serie de hormonas glicoproteínas denominadas: factores de crecimiento hematopoyéticos (FCH) o factores estimuladores de colonias, ésta activa a la producción de células precursoras y así puede regenerar paso a paso las células del sistema hematopoyético. <sup>(11)</sup>

Después de entrar en el torrente sanguíneo, las células madre viajan a la médula ósea, donde empiezan a producir nuevos glóbulos blancos, rojos y plaquetas en un proceso llamado "de prendimiento". El prendimiento de las células casi siempre tiene lugar 2 a 4 semanas después del trasplante, las plaquetas por lo general son las últimas células en recuperarse. Los médicos vigilan el proceso tomando recuentos sanguíneos frecuentes. Sin embargo, la recuperación completa de la función inmunitaria se lleva más tiempo; hasta varios meses para los receptores de un trasplante autólogo y de 1 a 2 años para los receptores de un trasplante alogénico o singénico. Los médicos evalúan los resultados de varias pruebas de sangre para confirmar que se están produciendo nuevas células sanguíneas y que el cáncer no ha regresado. La aspiración de médula ósea (extracción de una muestra pequeña de médula ósea con una aguja para que se examine al microscopio) también ayuda a los doctores a determinar cómo está funcionando la nueva médula ósea. <sup>(12)</sup>

Citológicamente después de la implantación de células madres se comienza la regeneración del sistema hematopoyético, las células madres se dividen en dos en las células hematopoyéticas multipotenciales que se diferencian y maduran en 6 tipos glóbulos rojos, neutrófilos, eosinófilos, basófilos, monocitos y plaquetas, y las células linfoides multipotenciales que se diferencia y maduran en los diferentes tipos de linfocitos, linfocitos T, linfocitos B y en células citolíticas naturales. <sup>(13)</sup>

Dependiendo de en el momento en que sea realizada la citología encontraremos las células mencionadas anteriormente en diferentes estadios de maduración, la importancia de la realización de la citología después del trasplante es la evaluación morfológica de las células hematopoyéticas y realizar el conteo para verificar el aumento de la celularidad. Para poder determinar si el trasplante ha sido efectivo el organismo debe tener valores normales de las células sanguíneas, ya que al inicio del trasplante el conteo celular es casi cero. <sup>(6)</sup>

## **BENEFICIOS Y RIESGOS DE LA IMPLANTACIÓN DE CÉLULAS MADRES HEMATOPOYÉTICAS EN PACIENTES CON LINFOMA DE HODGKIN.**

El linfoma de Hodgkin representa una gran amenaza para el paciente, ya que al encontrarse en un tejido circulante es muy fácil su diseminación (metástasis), por este motivo se tienen que aplicar dosis más altas de quimioterapia y radioterapia, ya que se ha demostrado que resiste las dosis normales de la misma, debido a estas altas dosis de quimioterapia y radioterapia la médula ósea del paciente queda destruida, imposibilitada de cumplir sus funciones de generar la hematopoyesis, que es la generación de las células de la sangre (glóbulos rojos, glóbulos blancos y plaquetas), volviendo al paciente vulnerable de contraer enfermedades o infecciones por bacterias y/o virus debido a la poca respuesta inmunológica.<sup>(10)</sup>

Con la implantación de células madres hematopoyéticas a pacientes con linfoma de Hodgkin, se obtiene una pronta recuperación de la médula ósea ya que al implantar las células madres de forma autóloga (propia del paciente), se evita el riesgo de rechazo de las células madres y se acelera el proceso de recuperación del sistema inmune. El tiempo estimado para que el sistema inmune este recuperado varía dependiendo del tipo de trasplante, si es autólogo se aproxima en unos seis meses la funcionalidad completa del sistema inmune y si es un trasplante alogénico (de otro individuo) se estima un tiempo de completa funcionalidad de uno a dos años, cabe destacar que con el método de trasplante alogénico la posibilidad del rechazo es mayor.<sup>(12)</sup>

El beneficio principal del trasplante de células madres, es la pronta recuperación de las funciones de la médula ósea, que permite un buen pronóstico para la mayoría de los pacientes, aunque con el trasplante no se puede asegurar la cura para todos los pacientes, ya que depende de múltiples factores, como: el estadio del cáncer, la calificación del cáncer, el estado anímico del paciente, la reacción a las quimioterapias y radioterapias.<sup>(14)</sup>

Los alotrasplantes tienen dos ventajas con respecto a los autotrasplantes. En primer lugar, en el caso de un alotrasplante, el paciente recibe células madre sin cáncer, ya que provienen de un donante sano. En el caso del autotrasplante, siempre existe el riesgo de que el producto de células madre congelado contenga algunas células cancerosas remanentes. Además, en el caso de los autotrasplantes, el efecto de destrucción del cáncer termina cuando finalizan la quimioterapia y/o la radioterapia. El resto del tratamiento ayuda a los pacientes a recuperarse de los efectos secundarios. En contraposición, el alotrasplante recrea el sistema inmunitario, que continúa atacando cualquier célula cancerosa remanente después de finalizar la quimioterapia y/o la radioterapia. Este efecto (denominado efecto injerto contra tumor) es especialmente fuerte en algunos tipos de cáncer. Sin embargo, un paciente que recibe un alotrasplante corre riesgos de rechazo del tejido que una persona que recibe un autotrasplante no corre. <sup>(6)</sup>

Los riesgos podemos dividirlos en dos grupos, los tempranos o a corto plazo y los secundarios o a largo plazo. Cabe destacar que para poder llegar a los riesgos de la implantación de las células madres se necesitan superar los riesgos de la quimioterapia y radioterapia y contar con un depósito de células madres que puede tenerse previo (antes del linfoma) o realizarlo antes del comienzo de las sesiones de quimioterapia y radioterapia. <sup>(12)</sup>

Los riesgos tempranos o de corto plazo, son los riesgos inmediatos luego del trasplante de células madres hematopoyéticas y son los riesgos comunes luego de las altas sesiones de quimioterapia y radioterapia, estos riesgos pueden ser muy graves, uno de ellos es el daño que se le ocasiona a la médula ósea, el riesgo de contraer una infección ya que el sistema inmunológico no está en la capacidad de proteger al organismo de cualquier agente patógeno que se encuentre en el ambiente, debido a los bajos niveles de células sanguíneas, lo cual puede producir fatiga, cansancio, sangrado, frecuentemente se suscriben antibióticos con el fin de evitar infecciones, o transfusiones de plaquetas para evitar el riesgo de hemorragia y de glóbulos rojos para tratar la anemia. Otros efectos secundarios son las náuseas y vómitos, falta de apetito, caída del cabello, sangrado, entre otros. <sup>(12)</sup>

Los riesgos secundarios o de largo plazo, son las complicaciones que persisten por largo tiempo o no ocurren sino hasta cierto tiempo (meses o años) después del trasplante de células madres. Algunas de las complicaciones son: la enfermedad de injerto contra

huésped, que solo ocurre en el trasplante alogénico, esto ocurre cuando los glóbulos blancos del donante (injerto) identifican las células en el cuerpo del paciente (el huésped) como amenazas y las atacan, esta complicación suele afectar más comúnmente a la piel, el hígado y los intestinos, esto puede ocurrir de manera temprana (aguda) o de manera tardía (crónica), el paciente recibe medicamentos que suprimen la respuesta inmunológica, al igual que la sangre del donante puede tratarse con un proceso llamado reducción de linfocitos T.<sup>(12)</sup>

Otros riesgos a largo plazo, pueden ser cataratas dañando el cristalino del ojo pudiendo afectar la visión, daño a los pulmones ocasionando problemas respiratorios, necrosis aséptica, daño al hueso (si la lesión es muy grave es necesario reemplazar la parte del hueso afectado y de la articulación del paciente), Posible surgimiento de leucemia varios años después, en los hombres puede causar infertilidad, ya que las altas dosis de quimioterapia y radioterapia afecta la producción de espermatozoides, y en mujeres Infertilidad y síntomas de menopausia temprana (causado por daño a los ovarios).<sup>(12)</sup>

## CONCLUSIONES.

El linfoma de Hodgkin, es una de las enfermedades neoplásicas más complejas y agresivas que puede presentar un individuo, debido a su rápida diseminación y su veloz desarrollo, ya que se encuentra en un tejido circulatorio; esta enfermedad, se convierte en uno de los enfoques primordiales para los diferentes institutos de oncología. Por ello al plantearse un tratamiento con un margen de éxito y recuperación por encima de los tratamientos estándar, el trasplante de células madre representa una esperanza y un avance significativo para muchos pacientes.

El trasplante autólogo de células madres hematopoyéticas, procedimiento que se encuentra en pleno auge de desarrollo, ha demostrado ser la respuesta a muchas interrogantes en cuanto al tratamiento del linfoma de Hodgkin se refiere. Las células madres, gracias a su capacidad de diferenciarse en cualquier tipo celular, son el punto clave con respecto a la recuperación rápida y eficaz del paciente, que es lo que se busca. Dándole la oportunidad al sistema inmunológico de recuperarse, de manera que el paciente no pueda quedar expuesto a las patologías que se encuentran en el medio ambiente y en consecuencia disminuir el proceso de recuperación. Por ello la implantación de células madres, se considera una opción viable y aplicable en cuanto a renovación celular, y por ende tisular, aplicándose en diversos campos de la medicina como un tratamiento eficaz y confiable.

Lo que hace tan confiable a este tratamiento, es que el implante de células se realiza con las células madres extraídas del paciente (autólogo), estas células se exponen a un proceso “purificador”, con el que se busca eliminar las células afectadas por la enfermedad, para solo dejar a un grupo necesario de células sanas y activas que posteriormente después de la exposición del paciente a los altos tratamientos de quimioterapia y radioterapia puedan ser inyectadas nuevamente a la médula ósea del mismo, para obtener mejores resultados se recomienda, implantar las células cuando el paciente se encuentra en estado de remisión total, esto supone que no debería haber ninguna célula cancerígena, es decir, su organismo está listo para recibir las “nuevas células” que iniciaran, mediante un adecuado proceso de diferenciación la restauración del sistema inmunológico principalmente, y de la celularidad afectada en general.

La Citotecnología ayuda a evaluar la evolución del tratamiento, ya que nos permite observar la morfología de las células y los cambios que se producen, de acuerdo con el estadio celular en que se encuentren.

Si bien la citología no es la prueba primaria de elección para evaluar la respuesta del tratamiento, pero si su evolución, con esto hacemos referencia a que una vez ocurrido el proceso de diferenciación, por medio de la citología podemos observar “los nuevos linfocitos”. Entonces es importante como prueba complementaria, porque nos brinda una “imagen” o representación celular. La imagen citológica que se espera encontrar luego del tratamiento es la de normalidad (benignidad), esto es linfocitos adecuadamente distribuidos, con sus características típicas: redondos; de citoplasma escaso; núcleos centrales o excéntricos, redondeados, cromatina fina. Esto sugiere que el tratamiento ha resultado.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

- (1) Linfoma de Hodgkin [en línea]. España: Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM); 2013. [Fecha de acceso 06 de marzo del 2015]. URL disponible en: <http://www.seom.org/es/informacion-sobre-el-cancer/info-tipos-cancer/linfomas-y-mieloma/linfoma-hodgkin#content>
- (2) La enfermedad de Hodgkin, un linfoma desconocido [en línea]. Doctissimo. [Fecha de acceso 30 de marzo del 2015]. URL disponible en: <http://salud.doctissimo.es/enfermedades/cancer/linfoma-cancer-sistema-linfatico/linfoma-de-hodgkin-tratamiento.html>
- (3) Cáncer de linfoma, tasa de supervivencia [en línea]. Blog Salud y bienestar. [Fecha de acceso 30 de marzo del 2015]. URL disponible en: <http://lasaludi.info/cancer-de-linfoma-tasa-de-supervivencia.html>
- (4) Zapata D P; Aplicaciones de las células madre hematopoyéticas en el trasplante autólogo de pacientes con linfoma de Hodgkin. Santa Fe de Bogotá, Colombia: Pontificia Universidad Javeriana; 2005. [Fecha de consulta 20 de febrero del 2015].
- (5) Cancer facts & figures [en línea]. Atlanta: American Cancer Society; 2015. [Fecha de acceso 30 de marzo del 2015]. URL disponible en: <http://www.cancer.org/acs/groups/content/@editorial/documents/document/acspc-044552.pdf>
- (6) ¿Qué es el trasplante de células madre/médula ósea? [en línea]. Cancer.net [Fecha de acceso 26 de febrero del 2015]. URL disponible en: <http://www.cancer.net/es/desplazarse-por-atenci%C3%B3n-del-c%C3%A1ncer/c%C3%B3mo-se-trata-el-c%C3%A1ncer/%C2%BFqu%C3%A9-es-el-trasplante-de-c%C3%A9lulas-madrem%C3%A9dula-%C3%B3sea>
- (7) Trasplante de células progenitoras hematopoyéticas: tipos, fuentes e indicaciones [en línea]. Scielo. Ciudad de la Habana: Revista cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia; mayo-agosto 2004. [Fecha de acceso 06 de abril del 2015]. URL disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S0864-02892004000200002&script=sci\\_arttext](http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S0864-02892004000200002&script=sci_arttext)

- (8) Linfoma de Hodgkin: Beneficio de trasplante de células madre con un donante no emparentado [en línea]. Julio, 2014. [Fecha de acceso 08 de abril del 2015]. URL disponible en: <http://regalosparamujeresoriginales.com/linfoma-de-hodgkin-beneficio-de-trasplante-de-celulas-madre-con-un-donante-no-emparentado-claro-29/>
- (9) Quimioterapia de dosis alta seguida de trasplante de células madre autólogas para los pacientes con linfoma de Hodgkin recurrente/refractario [en línea]. Cochrane. Junio 2013. [Fecha de acceso 08 de abril del 2015]. URL disponible en: <http://www.cochrane.org/es/CD009411/quimioterapia-de-dosis-alta-seguida-de-trasplante-de-celulas-madre-autologas-para-los-pacientes-con-linfoma-de-hodgkin-recurrenterefractario>
- (10) Enfermedad de Hodgkin. [en línea]. EE.UU: American Cancer Society; 2014. [Fecha de acceso 15 de marzo del 2015]. URL disponible en: <http://www.cancer.org/acs/groups/cid/documents/webcontent/002297-pdf.pdf>
- (11) Tejido hematopoyético. Documento pdf. España: Colegio Santa María del Pilar; 2013. [Fecha de consulta 03 de marzo del 2015].
- (12) El trasplante de médula ósea y el trasplante de células madre de sangre periférica. [en línea]. EE.UU: Instituto Nacional del Cáncer; 2013. [Fecha de acceso 13 de marzo del 2015]. URL disponible en: <http://www.cancer.gov/espanol/recursos/hojas-informativas/tratamiento/medula-osea-trasplante>
- (13) Trasplante de células madre sanguíneas y de médula ósea [en línea]. EE.UU, New York: Leukemia & Lymphoma Society (LLS); 2013. [Fecha de acceso 08 de abril del 2015]. URL disponible en: [https://www.lls.org/content/nationalcontent/resourcecenter/freeeducationmaterials/spanish/pdf/sp\\_bloodmarrowstemcell.pdf](https://www.lls.org/content/nationalcontent/resourcecenter/freeeducationmaterials/spanish/pdf/sp_bloodmarrowstemcell.pdf)
- (14) Un trasplante temprano de células madre podría resultar beneficioso para algunos pacientes de linfoma de Hodgkin. [en línea]. España: Health Day; 2013. [Fecha de acceso 24 de febrero del 2015]. URL disponible en: <http://holadoctor.com/es/noticias/un-trasplante-temprano-de-c%C3%A9lulas-madre-podr%C3%ADa-resultar-beneficioso-para-algunos-pacientes-de-linfoma-no-hodgkin>