

El trasplante de células progenitoras hematopoyéticas: un largo camino, desde modelos animales hasta constituir un tratamiento estándar en humanos

La historia del trasplante de médula ósea (TMO) inicia con el concepto propuesto por Artur Pappenheim, en el siglo XIX, de la existencia de una célula precursora de la que se originan todas las líneas celulares hematopoyéticas. Los trabajos de Lorenz, *et al.*, en 1951, mostraron que la muerte de ratones sometidos a dosis letales de radiación se evitaba con la administración de células de médula ósea de un ratón de la misma cepa,¹ lo que en 1956 se demostró era debido a la colonización de la MO del receptor por las células progenitoras hematopoyéticas (CPH) del donador.²

Los primeros TMO en humanos fueron realizados por E. Donnall Thomas, en 1957,³ quien transplantó a seis pacientes con diversas patologías, obteniendo las CPH de costillas de cadáveres, de costillas de pacientes resecadas durante cirugía y mediante la aspiración de crestas iliacas de pacientes y de donadores sanos, con pobres resultados, ya que sólo se logró un injerto transitorio en dos casos. Esta primera experiencia demostró que cantidades relativamente grandes de MO podían ser administradas por vía intravenosa sin toxicidad. Mathé, en 1959,⁴ logró llevar a cabo el primer tras-

plante alogénico duradero; el paciente falleció por múltiples complicaciones de lo que ahora conocemos como enfermedad de injerto contra huésped (EICH) crónica. En la década de los 60's, Mathé y Thomas intentaron infructuosamente realizar trasplantes alogénicos en pacientes con leucemia aguda, usando radiación corporal total (RCT), presumiblemente letal, con dosis de 400-600 cGy. Posteriormente estudios en perros mostraron que se requerían dosis > 800 cGy para lograr una inmunosupresión suficiente que permitiera que la MO alogénica se infiltrara.

Un descubrimiento crítico en el desarrollo del trasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas (TACPH) fue el reconocimiento del complejo mayor de histocompatibilidad en humanos (HLA) descrito por Dausset y Payne. Gracias a ello, fue posible seleccionar donadores compatibles que permitieran un injerto duradero sin el riesgo de EICH letal. Esto permitió que, en 1968, el grupo de Minneapolis y el grupo de Milwaukee, en forma simultánea, llevaran a cabo, con éxito, los primeros trasplantes con médula ósea alogénica (TMOA) de un donador HLA compatible, en niños con inmunodeficiencia grave.^{5,6}

En marzo de 1969, el grupo de Seattle llevó a cabo, con éxito, el primer trasplante HLA compatible en un paciente leucémico, con un esquema de acondicionamiento a base de radiación corporal total (RCT) y ciclofosfamida (CFM).⁷ También el grupo de Seattle, en 1972,⁸ publicó los primeros cuatro casos con anemia aplástica grave tratados con trasplante de MO de donadores HLA idénticos, utilizando únicamente CFM como acondicionamiento, lográndose que dos de ellos fueran supervivientes a largo plazo. Estos estudios demostraron que pacientes con AAG podían ser trasplantados exitosamente y que pacientes con leucemia aguda en fases avanzadas podían ser curados con TMOA utilizando RCT y CFM.

El desarrollo, en la década de los 70's, de centrífugas de flujo continuo para leucoférésis y plasmaférésis, aunado a la observación que el número de células progenitoras hematopoyéticas (CPH) en sangre periférica se incrementaba sustancialmente durante la recuperación del efecto mielosupresor de la quimioterapia o posterior a la administración de factores estimulantes de colonias, permitió llevar a cabo, en 1987, el

primer autotrasplante con CPH de sangre periférica⁹ y posteriormente también trasplantes alogénicos, lo que hizo necesario cambiar el nombre del procedimiento, de trasplante de médula ósea al de trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH), como se conoce actualmente.

En 1986, Broxmeyer demostró que la sangre de cordón umbilical de humanos es rica en CPH,¹⁰ lo que permitió que Gluckman, en 1990, llevara a cabo el primer trasplante alogénico exitoso utilizando esta fuente de CPH, procedimiento que ha permitido, junto con el desarrollo de bancos de donadores altruistas no relacionados, incrementar el número de pacientes que se benefician con un trasplante de CPH.

El trasplante de células progenitoras hematopoyéticas en el INCMNSZ inició en 1979 cuando se llevó a cabo, con éxito, el primer trasplante de médula ósea en nuestro país.¹¹ Se trató de un paciente con anemia aplástica a quien se realizó un trasplante sanguíneo (a partir de un hermano gemelo), lográndose injerto para el día +36 y permaneciendo sin recaída hasta su última valoración en consulta externa.

A pesar de este primer éxito, no fue sino hasta 1986 cuando se inició el programa de TCPH en el INCMNSZ en las patologías de anemia aplástica, leucemia aguda y leucemia granulocítica crónica. En septiembre de 1988 nuestro grupo llevó a cabo el primer TCPH exitoso en el país, en leucemia aguda mieloblástica,¹² y en 1993 publicamos la primera serie de TCPH en anemia aplástica,¹³ con 60% de supervivientes a largo plazo, resultados similares a los informados, en ese momento, por diferentes grupos en el extranjero, lo que convirtió al entonces Instituto Nacional de la Nutrición en

pionero en el área de trasplante de CPH. A partir de esa fecha, desafortunadamente, el programa de TCPH tuvo múltiples problemas: falta de presupuesto, falta de espacio físico apropiado por remodelaciones continuas del hospital, limitaciones de personal, etc., lo que hizo que su desarrollo fuera limitado, de manera que para mediados de 1998 se habían realizado 33 trasplantes, con una supervivencia a cinco años de 33%, con sólo cuatro trasplantes hechos en los últimos cuatro años, lo que ponía en riesgo la viabilidad del programa. Con el objetivo de reactivarlo, a finales de 1998, se decidió reestructurar el programa de TCPH, lo que incluyó: constitución de un comité de trasplantes; establecimiento de criterios estrictos de selección de pacientes; formación de un grupo de enfermeras especializadas en trasplantes; integración de un grupo multidisciplinario de especialistas (infectólogo, psiquiatra, medicina transfusional, citometría de flujo y crioconservación, etc.); modificaciones propias de los esquemas de acondicionamiento para TCPH alogénico, etc. Con esta reestructuración se ha logrado que el programa tenga continuidad (8-12 trasplantes por año) y que se haya logrado una mejoría en los resultados, de manera que en estos seis años se han realizado 67 trasplantes con una supervivencia actuarial a cinco años de 62.5% y una mortalidad asociada al trasplante de ~10%, muy inferior al periodo previo que era de ~50%. La meta en los siguientes años es llegar a nuestra capacidad máxima que es de 36-40 trasplantes por año e iniciar la aplicación del uso de CPH en otros campos.

En el panorama nacional, posterior a la creación del Programa de Trasplante de CPH del INCMNSZ, surgieron progresivamente dife-

rentes centros que iniciaron programas de TCPH. Los primeros trasplantes autólogos y alogénicos con CPH de sangre periférica, en el país, fueron realizados por el grupo del Instituto Nacional de Cancerología, en 1992 y 1996; los primeros trasplantes con sangre de cordón umbilical se llevaron a cabo en el Hospital Gabriel Mancera del IMSS, en 1998, y el primer trasplante con un esquema de intensidad reducida fue realizado por el grupo del Hospital Universitario de Monterrey, en 1998.

En noviembre de 1999 se llevó a cabo la primera y única reunión de los diferentes grupos de TCPH del país, con el objetivo de conocer la experiencia nacional. Para esta fecha se habían realizado en el país 649 trasplantes en 11 centros, de los cuales 61.6% eran alogénicos y 38.4% autólogos. Los centros con mayor número de trasplantes realizados eran el Centro Médico La Raza del IMSS con 37% del total de trasplantes y el INCAN con 20%, seguidos por el Hospital de Pediatría del CMN La Raza (8.6%), CMN Siglo XXI del IMSS (7.8%), Hospital de Especialidades del IMSS Puebla (7.7%), INCMNSZ (5.1%), Centro de Hematología y Medicina Interna de Puebla (5.1%), CMN 20 de Noviembre del ISSSTE (3.4%), Hospital Universitario de Monterrey (2.5%), Instituto Nacional de Pediatría (2.0%) y Hospital Infantil de México (0.8%).

En el momento actual y aunque no se tienen datos completos a nivel nacional, el CM La Raza continúa siendo el centro más activo, en cuanto a número de trasplantes, y los grupos del Hospital Universitario de Monterrey y el Centro de Hematología y Medicina Interna de Puebla, trabajando en forma cooperativa, se han constituido en centros muy activos en el campo de trasplantes, con el

uso de acondicionamientos de intensidad reducida; por otro lado, también han surgido nuevos centros en lugares de la república como Torreón, Guadalajara, etc.

Después de más de tres décadas de haberse iniciado, el trasplante de células progenitoras hematopoyéticas se considera, en el momento actual, un tratamiento estándar en múltiples padecimientos hematológicos, tanto benignos como malignos, siendo en algunos de ellos la única terapia curativa (síndromes mielodisplásicos, talasemia, leucemias en recaída, etc.), con tasas variables de éxito que llegan a ser hasta de 90% (anemia aplástica grave). La introducción de donadores alternativos (no relacionados, CPH de sangre de cordón umbilical) ha permitido que este procedimiento sea accesible a un mayor número de pacientes que anteriormente no podían beneficiarse de él por no contar con un donador familiar HLA compatible. En nuestro país, aunque con retardo, el TCPH ha tenido un desarrollo sostenido en los últimos 15 años, siendo necesaria la creación de grupos cooperativos que permitan un avance más acelerado en el área y el desarrollo de protocolos nacionales de investigación.

Por último, hay que señalar que el trasplante de células proge-

nitoras hematopoyéticas es una terapia de transición que será usada hasta que tratamientos específicos para eliminar enfermedades malignas o enfermedades congénitas sean desarrollados.

REFERENCIAS

1. Lorenz E, Uphoff D, Reid Tr, et al. Modification of irradiation injury in mice and guinea pigs by bone marrow injections. *J Natl Cancer Inst* 1951; 12: 197-201.
2. Lindley DL, Odell TT Jr, Taushe FG. Implantation of functional erythropoietic elements following total-body irradiation. *Proc Soc Ex Biol Med* 1955; 90: 512-5.
3. Thomas ED, Lochte HL Jr, Lu WC, et al. Intravenous infusion of bone marrow in patients receiving radiation and chemotherapy. *N Engl Med* 1957; 257: 491-6.
4. Mathé G, Jammet H, Pendic B, et al. Transfusions et greffes de moelle osseuse homologue chez des humains irradiés à hautes doses accidentellement. *Rev Fr Etudes Clin Biol* 1959; 4: 226-38.
5. Thomas ED, Buckner CD, Storb R, et al. Aplastic anemia treated by marrow transplantation. *Lancet* 1972; 1: 284-9.
6. Gatti RA, Meuwissen HJ, Allen HD, et al. Immunological reconstitution of sex-linked lymphopenic immunological deficiency. *Lancet* 1968; ii: 1366-9.
7. Albertini RJ, Joo P, Anderson JL, et al. Bone-marrow transplantation in a patient with the wiskott-aldrich syndrome. *Lancet* 1968; ii: 1364-6.
8. Thomas ED, Bryant JI, Buckner CD, et al. Allogenic marrow grafting using HL-A matched donor-recipient sibling pairs. *Trans Assoc Am Physicians* 1971; 84: 248-61.
9. Juttner CA, To LB, Ho JQ, et al. Successful peripheral blood stem-cell autograft with a near-critical dose of myeloid progenitor cells in acute non-lymphoblastic leukemia in relapse. *Med J Aust* 1987; 147: 292-3.
10. Broxmayer HE, Gouglas GW, Hangoc G, et al. Human umbilical cord blood as a potential source of transplantable hematopoietic stem/progenitor cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989; 86: 3828-32.
11. Sosa SR, Córdova CMS, Labardini MJ, Chávez-Peón F. Trasplante de médula ósea en anemia aplásica: reporte del primer trasplante en México. *Rev Invest Clin* 1980; 32: 49-55.
12. León-Rodríguez E, Sosa-SR, Grupo de trasplante de médula ósea del INNSZ. Trasplante de médula ósea en México. Informe del primer caso exitoso en leucemia aguda mieloblástica. *Rev Invest Clin* 1992; 44: 383-6.
13. Trasplante de medula ósea en anemia aplásica. Experiencia en una institución mexicana. *Rev Invest Clin* 1993; 45: 559-64.



Dr. Eucario
León-Rodríguez

Director del Programa de
Trasplantes de Células
Progenitoras
Hematopoyéticas
Instituto Nacional de Ciencias
Médicas y Nutrición
Salvador Zubirán
Vasco de Quiroga No. 15,
Tlalpan. 14000, México, D.F.
Correo electrónico:
oncologiaincmnsz@yahoo.com.mx