

Trasplante de progenitores hematopoyéticos en el Instituto de Hematología e Inmunología: pasado, presente y futuro

Hematopoietic progenitor transplantation at the Institute of Hematology and Immunology: past, present and future

Juan Carlos Jaime Fagundo, Elvira Dorticós Balea

Instituto de Hematología e Inmunología. La Habana, Cuba.

RESUMEN

En el año 2016 se conmemoró el 50 aniversario del Instituto de Hematología e Inmunología. En 1985 se inició trasplante hematopoyético en la institución, su desarrollo ha seguido la secuencia de la historia universal de este tipo de trasplante. En este trabajo se abordan los resultados más importantes que se han alcanzado en estos años y la introducción de nuevas tecnologías como la utilización de la sangre periférica, la introducción del trasplante no mieloablatoivo y de técnicas de quimerismo molecular. Además, se ofrecen datos de los pacientes trasplantados en este periodo. Se exponen las perspectivas para el desarrollo del proceder en los próximos años.

Palabras clave: Instituto de Hematología e Inmunología, trasplante hematopoyético, logros, perspectivas.

ABSTRACT

In the year 2016, the 50th anniversary of the Institute of Hematology and Immunology was commemorated. In 1985, hematopoietic transplantation was initiated in our institution, and its development has followed the sequence of the universal history of this type of transplant. In this work we refer to the most important achievements in these years, and the introduction of new technologies such as the use of peripheral blood, the introduction of non-myeloablative transplantation and the of techniques of molecular chimerism. In addition, data from patients

transplanted during this period are provided. It outlines the prospects for the development of the process in the coming years.

Keywords: Institute of Hematology and Immunology, hematopoietic transplantation, achievements, perspectives.

INTRODUCCIÓN

La introducción en la práctica clínica del trasplante de médula ósea (TMO) no ha sido una tarea simple, pues a pesar de que la técnica para la obtención y administración de las células hematopoyéticas es un procedimiento relativamente sencillo, los problemas relacionados con el acondicionamiento del receptor, los estudios de histocompatibilidad, las alteraciones inmunes que aparecen en el período postrasplante, y las innumerables complicaciones descritas, hacen del TMO uno de los más complejos dentro del campo de la trasplantología moderna. Para alcanzar el nivel de desarrollo actual de este tipo de trasplante, ha sido necesario efectuar una serie de pasos previos que en conjunto constituyen su historia¹.

EVOLUCIÓN DEL TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS

Antes del año 1959, el número de hematólogos del país era muy reducido. De 1959 a 1984, en algunos centros hospitalarios de La Habana se hicieron alrededor de 15 intentos de TMO, todos en pacientes con aplasia medular. En la mayor parte de ellos la administración de la médula ósea (MO) se hizo por vía intramedular a nivel de la cresta ilíaca o espina ilíaca anterosuperior y en un volumen que no rebasaba de 50 a 60 mL en total¹.

La compatibilidad exigida era sólo en los sistemas eritrocitarios ABO Rh y la negatividad de las pruebas cruzadas. En 1985, se realizó el primer TMO alogénico cumpliendo todos los requisitos de las ciencias médicas de ese momento. Se efectuó en el Instituto de Hematología e Inmunología (IHI) por un equipo constituido por los doctores *Elvira Dorticós, Porfirio Hernández, Alejandro González, Catalino Ustáriz*, y la Lic. *Mercedes Reboledo*. El paciente padecía de una aplasia medular grave. Como régimen de acondicionamiento se utilizó la ciclofosfamida y la irradiación ganglionar total. Posteriormente se realizó el proceder en otros centros como el Hospital Clínico Quirúrgico "Hermanos Ameijeiras", el Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas (Cimeq), el Hospital Clínico Quirúrgico "Arnaldo Milián Castro" de Villa Clara y el Hospital Universitario Clínico Quirúrgico "Lucía Iñiguez Landín" de Holguín¹. El procedimiento de extracción de médula que se utilizó inicialmente fue el de *Thomas y Store*² y se diseñó en la institución un modelo de filtro metálico para poder realizar el proceder³.

Una de las mayores limitaciones para la extensión del TMO alogénico es el hecho de que sólo el 25 % de los pacientes que necesitan un trasplante tienen un hermano HLA

idéntico que pueda utilizarse como donante. Después de 1980, en el IHI se realizaron estudios de HLA por serología para los antígenos de clase I y mediante el cultivo mixto de linfocitos para los de clase II ⁴.

La introducción del trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH), como se le llama en la actualidad, debido al uso de otras fuentes de células, como la sangre periférica (SP) y la sangre del cordón umbilical (SCU), ha transitado por diferentes etapas y, gradualmente se han ido incorporando los adelantos tecnológicos y la experiencia internacional en este campo.

En el año 2001, se introdujeron las técnicas de quimerismo molecular, utilizando la reacción en cadena de la polimerasa para amplificar zonas del ADN altamente polimórficas. Esta técnica permitió evaluar si el trasplante había sido exitoso, así como la evolución del injerto y las posibilidades de detectar precozmente la pérdida del implante^{4,5}.

A partir del 2002, debido al surgimiento de esta nueva modalidad comenzaron a realizarse trasplantes no mieloablativos, fundamentalmente en pacientes hemoglobinopatías. También ese año, se introdujo en la institución el uso de la (SP) como fuente de células hematopoyéticas con la obtención de gran número de células a infundir y un acortamiento importante del periodo de aplasia y una menor incidencia de infecciones y administración de hemocomponentes^{4,6-8}.

En la actualidad, la fuente de progenitores más empleada en pacientes adultos es la sangre periférica⁹. Las bases que sustentan el trasplante de SP fueron comunicadas en 1962 y su uso se amplió después de descubrir que los factores de crecimiento hematopoyéticos causaban una liberación transitoria de CPH que migraban a la SP⁸. En los años 80, se introdujeron los primeros trasplantes utilizando como fuente la SP, inicialmente en trasplantes autólogos y después también en alogénicos ^{4,7}.

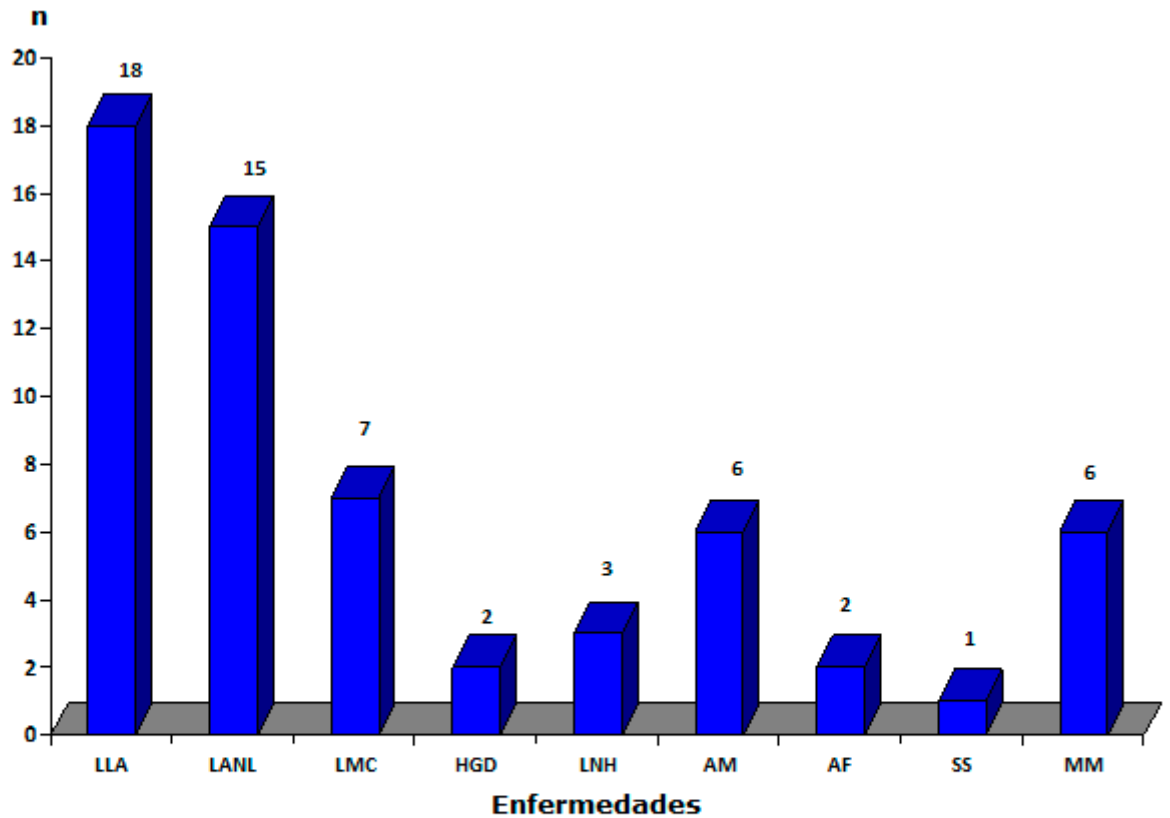
En 2012, se inició el estudio HLA por biología molecular de baja resolución y en 2015, la alta resolución. Esta técnica permite una mejor selección del donante, además de ofrecer la posibilidad de la búsqueda internacional en los registros de donantes de medula ósea y de cordón umbilical, para lo cual es necesario realizar la tipificación de los genes HLA del receptor con alta resolución^{10,11}.

En el año 2014, se introdujo el trasplante haploidéntico, con la realización de este proceder y la utilización de ciclofosfamida (CFM) postrasplante, se puede ampliar la posibilidad de un donante en aquellos pacientes que no cuentan con un hermano HLA idéntico, para lo que pueden ser utilizados los padres, los hermanos no totalmente compatibles para el sistema HLA u otro familiar¹²⁻¹³.

Para la utilización de esta técnica se tiene en cuenta que los linfocitos T aloreactivos, son activados después de la infusión en el receptor y entran en una fase proliferativa que los hace más sensibles al efecto citotóxico de la CFM, 72 horas después de infundidos. Por otro lado, las células T no aloreactivas que no están proliferando son respetadas por el efecto de la CFM y son capaces de proveer protección contra las infecciones a corto plazo y permiten una reconstitución inmune más potente. Además, la CFM postrasplante no afecta el injerto, debido a que las células CD34 + expresan altos niveles de aldehído dehidrogenasa 1 (ALDH 1), que es el principal inactivador de la CFM en el organismo, mientras que los linfocitos reactivos generalmente expresan bajos niveles de esta enzima ¹⁴⁻¹⁶.

RESULTADOS Y PERSPECTIVAS DEL TRASPLANTE HEMATOPOYÉTICO EN EL IHI

En la institución, desde 1985, se han realizado 60 trasplantes. De ellos 23 de SP, 26 de MO y 11 de MO estimulada. En cuanto a la enfermedad de base predominaron los pacientes con leucemias agudas (Fig. 1) y en cuanto al tipo de trasplante realizado, los alogénicos HLA compatibles y los autólogos (Fig. 2).



Leyenda: LLA leucemia linfocítica aguda, LANL leucemia aguda no linfocítica, LMC leucemia mieloide crónica, HGD linfoma de Hodgkin, AM anemia aplásica, AF anemia de Fanconi, SS hemoglobinopatía SS, MM mieloma múltiple.

Fig. 1. Enfermedad de base de los pacientes trasplantados en el Instituto de Hematología e Inmunología. 1985-2016.

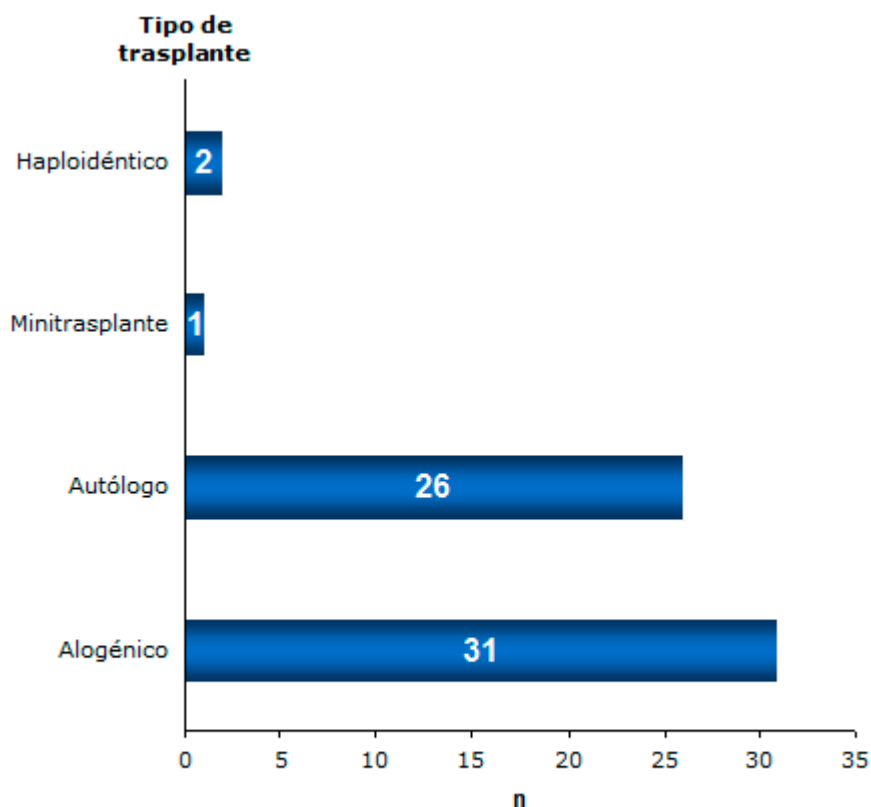


Fig. 2. Trasplantes según tipo. Instituto de Hematología e Inmunología. 1985- 2016.

Durante todo este tiempo, se han realizado numerosas investigaciones, tesis y publicaciones relacionadas con el trasplante hematopoyético, con resultados relevantes que se han introducido en la práctica clínica, como el uso del recuento absoluto de linfocitos (RAL) como factor predictivo en el trasplante hematopoyético, que demostró una mejor supervivencia global y supervivencia libre de eventos, en los pacientes con $RAL \geq 500 \times mm^3$ el día 15 postrasplante. A partir de este estudio se comenzó a considerar este conteo una herramienta útil para predecir un mejor resultado en pacientes sometidos a trasplante hematopoyético y fue incluido dentro de los factores pronósticos en estos pacientes¹⁷.

Las perspectivas para los próximos años incluirán algunos aspectos para su desarrollo, tales como:

- Aumentar el número de trasplantes
- Continuar el desarrollo de las técnicas de biología molecular para el estudio del sistema HLA de la pareja donante receptor.
- Reintroducir de la SP como fuente de células hematopoyéticas, lo cual permitirá facilitar la donación, así como continuar y desarrollar los trasplantes haploidénticos.
- Introducir las técnicas de criopreservación, lo que permitirá mejorar los resultados del trasplante autólogo, ya que posibilitará el uso de regímenes de acondicionamiento más efectivos y acordes con cada enfermedad.
- Mejorar los regímenes de acondicionamiento, con nuevos medicamentos.

- Crear un registro nacional de donantes voluntarios y un banco de SCU.
- Extender las aplicaciones del trasplante a otras enfermedades, como las autoinmunes, algunos tumores sólidos.
- Desarrollar el trasplante haploidéntico mediante la técnica de CFM y el uso la depleción de linfocitos TcRaβ⁺ /CD19⁺ de progenitores hematopoyéticos de sangre periférica mediante el uso de Clinimacs.
- Introducir y desarrollar el trasplante de SCU

Por último, es necesario señalar que los resultados del TCPH, constituyen una muestra del trabajo, el esfuerzo y la dedicación hacia esta actividad, de un equipo multidisciplinario y evidencian, además, el alto compromiso del gobierno en mantener de forma gratuita este costoso proceder, tanto para nuestro pueblo, como para pacientes de otros países que lo necesiten, incluso en la actual coyuntura económica.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Dorticós E, González A, Hernández P. El trasplante de médula ósea en Cuba. Aportes del Instituto de Hematología e Inmunología. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter. 1996;12(2):119-29.
2. Thomas ED, Storb R. Technique for human bone marrow grafting. Blood 1970;36:507-15.
3. Hernández P, Callejas J, Dorticós E, Reboredo M, Rodríguez E. Modelo de filtro metálico para médula ósea. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter 1995;11:63-7.
4. Dorticós Balea E, Jaime Fagundo JC, Pavón Morán V, Reboredo Domínguez M, Hernández Ramírez P. Actualización en trasplante de células progenitoras hematopoyéticas en pacientes pediátricos en los últimos 15 años. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter. 2011;27(1):119-27.
5. Stahl T, Rothe C, Böhme MU, Kohl A, Kröger N, Fehse B. Digital PCR Panel for Sensitive Hematopoietic Chimerism Quantification after Allogeneic Stem Cell Transplantation. Int J Mol Sci. 2016 Sep 9;17(9). pii: E1515. doi: 10.3390/ijms17091515.
6. King AA, Bunin N, Sahdev I, Brochstein JA, Abraham A, Dioguardi J, et al. Non-Myeloablative Conditioning Targeting Host Immunosuppression Is Successful in Matched Sibling Donor Stem Cell Transplantation for Hemoglobinopathies in Children. Blood. 2014;124(21):3873.
7. Körbling M, Burke P, Braine H, Eifenbein G, Santos G, Kaizer H. Successful engraftment of blood derived normal hemopoietic stem cells in chronic myelogenous leukemia. Exp Hematol. 1981;9:684-90.
8. Bell A, Figs A, Oscier D, Hamblin T. Peripheral blood stem cell autografting. Lancet. 1986;1(8488):1027.

9. Pasquini MC, Zhu X. Current uses and outcomes of hematopoietic stem cell transplantation: CIBMTR Summary Slides, 2015. (Citado Diciembre 07, 2016). Available at: <http://www.cibmtr.org/referencecenter/slidesreports/summaryslides/Pages/index.aspx>
10. Gowda M, Ambardar S, Dighe N, Manjunath A, Shankaralingu C. Comparative Analyses of Low, Medium and High- Resolution HLA Typing Technologies for Human Populations. *J Clin Cell Immunol.* 2016;7:399. doi:10.4172/2155-9899.1000399.
11. Martínez JC, Arrazola A. Importancia de la tipificación HLA en alta resolución para trasplante de células progenitoras hematopoyéticas. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2006;44(Supl. 2):11-4
12. Kanakry CG, Fuchs EJ, Luznik L. Modern approaches to HLA-haploidentical blood or marrow transplantation. *Nat Rev Clin Oncol.* 2016;13:10-24. doi: 10.1038/nrclinonc.2015.128.
13. Kanda Y, Chiba S, Hirai H, Sakamaki H, Iseki T, Kodera Y, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation from family members other than HLA-identical siblings over the last decade (1991-2000). *Blood.* 2003 Aug 15;102(4):1541-7.
14. Luznik L, O'Donnell PV, Fuchs J. Post-transplantation cyclophosphamide for tolerance induction in HLA-haploidentical BMT. *Semin Oncol.* 2012 Dec;39(6):683-93. doi: 10.1053/j.seminoncol.2012.09.005.
15. Bashey A, Solomon SR. T-cell replete haploidentical donor transplantation using post-transplant CY: an emerging standard-of-care option for patients who lack an HLA-identical sibling donor. *Bone Marrow Transplant.* 2014 Aug;49(8):999-1008.
16. Luznik L, Fuchs EJ. High-dose, post-transplantation cyclophosphamide to promote graft-host tolerance after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Immunol Res.* 2013 Jul;47(1-3):65-77.
17. Jaime Fagundo JC, Romero González A, Anoceto Martínez A, Arencibia Núñez. Recuperación temprana de linfocitos como factor pronóstico en el trasplante hematopoyético. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter.* 2014;30(3):223-32

Recibido: diciembre 29, 2016.
Aceptado: diciembre 30, 2016.

Dr. Juan Carlos Jaime Fagundo. Instituto de Hematología e Inmunología. Apartado 8070, La Habana, CP 10800, CUBA. Email: rchematologia@infomed.sld.cu