

Los donadores para el trasplante de células progenitoras hematopoyéticas

*Publicado en el Boletín de Información
Clínica Terapéutica de la ANMM^a*



Foto: Chad McNeely

El trasplante de células madre o progenitoras del tejido hematopoyético (TCPH) se concibió hace más de 50 años y, después de numerosas investigaciones y trabajos de laboratorio en seres humanos, constituye hoy una opción de tratamiento potencialmente curativo en enfermedades hematológicas y de otros sistemas tanto malignas como benignas (**tabla 1**).

Entre dichas enfermedades se encuentran diversas formas de leucemia y linfomas, enfermedades mieloproliferativas, amiloidosis e incluso trastornos benignos con pronóstico muy pobre en cuanto a calidad de vida y supervivencia.

El trasplante entre individuos de la misma especie (allogénico) fue factible desde los años sesenta al identificarse los antígenos del sistema mayor de histocompatibilidad (HLA) cuyos genes se ubican en el brazo corto cromosoma 6 y se heredan en forma de bloques genéticos (haplotipos). Es por eso que en una familia sólo existe un 25% de posibilidades de que 2 hermanos sean HLA idénticos.

Antecedentes importantes en la evolución del procedimiento fueron los informes en 1968-1969 de Good y ED Thomas, que efectuaron los primeros TCPH entre hermanos compatibles; un niño con inmunodeficiencia congénita y un paciente con leucemia aguda (LA) respectivamente, lo que marcó el inicio de la era moderna del trasplante allogénico. En el primer caso, el trasplante de médula ósea (MO) se logró gracias a que el receptor no podía rechazar el injerto pues era inmunodeficiente y, en el segundo, Thomas y su equipo abolieron la actividad hematopoyética e inmunológica del paciente con quimioterapia (QT) letal, lo que permitió eliminar la enfermedad residual y el implante del injerto.

^aAcademia Nacional de Medicina. Los donadores para el trasplante de células progenitoras hematopoyéticas. 2015;24(2):1-4.

Los artículos publicados en el *Boletín de Información Clínica Terapéutica* son fruto de la labor de los integrantes del Comité, por ello no tienen autoría personal ni referencias bibliográficas.

Tabla 1. Enfermedades tratadas más frecuentemente con trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (CPH)

Trasplante autológico (células del mismo paciente)	
<i>Malignas</i>	<i>Otras condiciones</i>
Mieloma múltiple	Enfermedades autoinmunes
Linfoma maligno	Amiloidosis
Enfermedad de Hodgkin	Terapia celular
Leucemia mieloide aguda	
Neuroblastoma	
Carcinoma de ovario	
Tumores de células germinales	
Trasplante alogénico (familiar, donador no relacionado o cordón umbilical)	
Leucemia mieloide aguda	Anemia aplásica
Leucemia linfoblástica aguda	Hemoglobinuria paroxística nocturna
Leucemia mieloide crónica	Anemia de Fanconi
Síndromes mielodisplásicos	Anemia de Blackfan-Diamond
Neoplasias mieloproliferativas	Talasemia mayor
Linfomas malignos	Anemia de células falciformes
Enfermedad de Hodgkin	Inmunodeficiencias graves
Leucemia linfocítica crónica	Síndrome de Wiskott-Aldrich
Mieloma múltiple	Errores innatos del metabolismo
Leucemia mieloide crónica juvenil	

Posteriormente se observó que cuando el trasplante se efectuaba durante la primera remisión de la LA, tenía éxito en más del 50% de los pacientes; también se apreció que la aparición de una reacción o enfermedad del injerto en contra del hospedero (EICH), disminuía la incidencia de recaídas post-trasplante; asimismo, se estableció que esta reacción en ocasiones intensa y hasta mortal, tenía efecto de injerto frente a leucemia (tumor) y, finalmente, se erradicaba la enfermedad por un mecanismo inmunodependiente de las células del donador.

Con los años, la experiencia con el TCHP permitió modificar la selección de pacientes candidatos al mismo y a la fecha se aplica desde niños hasta ancianos; los métodos de preparación pasaron de ser mieloablativos a regímenes de intensidad reducida e inclusive no mieloablativos. Los esquemas para control o tratamiento de la EICH mejoraron y también los cuidados generales de los pacientes objeto del trasplante. Todo ello junto con otros avances, aumentaron y mejoraron los resultados, ampliándolo

a más enfermedades, resultando en mayor número de curaciones y sobrevividas prolongadas. Tales logros fueron fruto del esfuerzo de diversos grupos de trabajo, en diferentes áreas y distintas partes del mundo y permitió que al menos 5 de los investigadores que los han encabezado recibieran el premio Nobel, entre ellos ED Thomas, ya mencionado.

Sin embargo, hasta hace relativamente poco tiempo una limitación importante para su aplicación era el escaso número de donadores de células progenitoras (CP) disponibles.

Ya se mencionó que entre hermanos, la posibilidad de que 2 sean HLA idénticos es apenas de 25%, pero además, en un principio la obtención de CP sólo era posible en la MO del donante, por lo que se exponía a los riesgos de la anestesia general y a múltiples punciones para obtener suficientes CP. Esta circunstancia limitó por un tiempo el número de donadores y de trasplantes y obligó a buscar fuentes alternativas, lo que se logró hace ya algunos años (**tabla 2**).

Tabla 2. Variantes de donadores de células hematopoyéticas

1. <i>Allogénico</i> . Las CHP se obtienen de un donador HLA idéntico
a) Hermano HLA idéntico
b) Individuo HLA compatible no emparentado
c) Sangre de cordón umbilical. HLA compatible con una a tres diferencias con el receptor en el sistema HLA
d) Familiar o donador emparentado HLA parcialmente compatible (haploidéntico)
e) HLA parcialmente compatible no emparentado. CPH de un donador no familiar, con diferencias HLA menores o mayores
2. <i>Autólogo</i> . Las CPH se obtienen del propio individuo enfermo
3. <i>Singénico</i> . Las CPH provienen de un hermano gemelo idéntico, univitelino
El trasplante se puede realizar sin condicionamiento previo, según la enfermedad

CPH: células progenitoras hematopoyéticas, HLA: histocompatibilidad.

Al respecto, una observación importante fue que las CP se desprenden intermitentemente de sus receptores en la MO, entran a la circulación sanguínea por un tiempo y regresan nuevamente. Ello permitió establecer que manipular la sangre periférica (SP) mediante aféresis sería un buen método para colectarlas. Lo anterior permitió obtenerlas con menor riesgo para el donante y así más personas participaran en la donación. Actualmente la SP es la fuente preferida para obtener CP en el trasplante alogénico, facilitó la realización de trasplantes autólogos (CP del propio paciente cuando está en remisión) y diferentes formas de terapia celular (**tablas 1 y 2**).

Conviene mencionar que la cantidad de CP que se obtienen en SP aumenta de manera exponencial al estimular su movilización desde la MO mediante el factor estimulante de colonias de granulocitos (FECG) o con un inhibidor reversible del receptor que fija las células CD34+ a la MO, llamado plerixafor.

En los alotrasplantes la separación de las células se realiza cuando se tiene la certeza de que el paciente llenará los requisitos para recibir un TCPH, en tanto que para el autotrasplante o la terapia celular se colectan días antes de la aplicación de la QT de preparación y se almacenan a $< 120^{\circ}$ C. En uno u otro caso, completado el esquema pretrasplante, se descongelan y se transfieren al paciente por la vía intravenosa prácticamente sin reacciones; en el caso del autotrasplante, no requiere esperar que ocurran rechazo o EICH.

También existe la donación de CP de indivi-

duos HLA idénticos no emparentados (donador alogénico no relacionado) la que, con la mejoría de los esquemas de tipificación HLA, QT e inmunosupresión aumentó las probabilidades de injerto, disminuyó la frecuencia de rechazos y la intensidad y consecuencias de la EICH (**tabla 2**).

Sin embargo, el número de donadores alogénicos no relacionados disponibles es limitado, sobre todo por el extenso polimorfismo de los genes HLA. A pesar de ello existen registros internacionales de donantes voluntarios (tipificados en el sistema HLA), con más de 10'000,000 de donadores registrados. Entre ellos es factible encontrar donatarios aceptables hasta para el 50% de pacientes carentes de un hermano compatible, lo que aumenta las posibilidades de aplicar el TCPH a individuos que de otra manera no podrían acceder a éste. Es de lamentar sin embargo que no existe en México ni en Latinoamérica un registro similar o siquiera la iniciativa de las entidades gubernamentales o privadas para su formación.

La necesidad de aumentar la disponibilidad de CP, sobre todo cuando el trasplante es urgente o no existe donador compatible en los registros aludidos, hizo que a finales de los años ochenta, Eliane Gluckman y colaboradores iniciaran y luego dieran auge al empleo de la sangre de cordones umbilicales (CU) como fuente de CP. Los CU se obtienen fácilmente y se utilizan tanto para auto como alotrasplantes, se aplican con mucha seguridad y, a la fecha, han beneficiado a más de 20,000 pacientes de todas las edades, en todo el mundo, con diferentes enfermedades, la mayoría no relacionados con el



Foto: Saludand



Foto: Saludand

En Sevilla, España, Antonio, un niño con aplasia medular severa, recibió la sangre del cordón umbilical de Estrella, su hermana, que resultó ser genéticamente compatible con él.

La necesidad de aumentar la disponibilidad de CP, sobre todo cuando el trasplante es urgente o no existe donador compatible en los registros aludidos, hizo que a finales de los años ochenta, Eliane Gluckman y colaboradores iniciaran y luego dieran auge al empleo de la sangre de cordones umbilicales (CU) como fuente de CP. Los CU se obtienen fácilmente y se utilizan tanto para auto como alotrasplantes, se aplican con mucha seguridad y, a la fecha, han beneficiado a más de 20,000 pacientes en todo el mundo, con diferentes enfermedades, la mayoría no relacionados con el recién nacido del cual se obtuvo el CU (trasplante alogénico de CU).

recién nacido del cual se obtuvo el CU (trasplante alogénico de CU).

Para el trasplante de CU no se requiere una similitud HLA estricta con el receptor, pero a mayor semejanza, más posibilidades de éxito; a pesar de las diferencias, es menor la frecuencia de EICH, sin perder el efecto injerto frente al tumor. La sangre del CU y de la placenta es rica en células CD34+, se colecta de inmediato después del nacimiento y se almacena congelada; pero su volumen, y por tanto el número de CP, es escaso. La experiencia con su empleo en adultos ha establecido que la aplicación de 2 unidades de CU es suficiente para lograr el injerto, y a la fecha, aproximadamente el 5% de trasplantes alogénicos de donador no relacionado en adultos se efectúan con CU. En niños se prefiere utilizar CU en lugar de SP o MO de donadores no relacionados.

Cabe mencionar que en más de 20 países existen bancos de células de CU con más de 200,000 U almacenadas (Bone Marrow Donors Worldwide), y el hecho de que la compatibilidad HLA no tiene que ser exacta, permite entrever que aunque el número de unidades disponibles es limitado, en principio se pueden utilizar para casi todos los receptores posibles. Probablemente el hecho de que ni en México o en América Latina exista una propuesta similar se deba al desconocimiento de la utilidad terapéutica de las células del CU y también a que se guardan sin tipificar los genes del sistema HLA.

Se calcula que la probabilidad de encontrar un donador varía de 1:20,000 a 1:200,000, también se menciona que puede ser de 1:400, ello depende de los criterios empleados para su empleo (edad, padecimiento, tipo de trasplante). La Asociación Italiana de Donadores de Células Madre concluyó que la posibilidad de que cualquier neonato cuyo CU se guarde en Bancos Particulares para su empleo autólogo es de entre 1:75,000 a 1:100,000 por lo que los especialistas en el tema desconfían de la utilidad de Bancos Particulares de CU.

Enseguida nos referiremos al TCHP proveniente de donadores relacionados HLA parcialmente idénticos (donador relacionado que comparte un haplotipo) (**tabla 2**) indicado en pacientes para los que definitivamente no existe donador HLA o en

quienes urge realizar el trasplante por enfermedad recidivante o resistente.

En un principio este tipo de trasplante causó elevados índices de rechazo y EICH grave que en poco tiempo conducían a la muerte del receptor en proporción inaceptable. Pero después, los avances tecnológicos tales como la depleción linfocitaria del concentrado de CP por métodos *in vitro* pre-trasplante o *in vivo* post-trasplante, además del empleo de concentrados con alto contenido de células CD34+ (mediante la aplicación del FECG) y la administración combinada de CP tanto de MO como de SP mejoraron discretamente sus resultados.

Como un cierto porcentaje de pacientes objeto de tales trasplantes permanecía en remisión al cabo de varios años, se requirió aumentar los esfuerzos para efectuarlos con mayor seguridad. A la fecha los trasplantes haploidénticos tienen las siguientes ventajas:

- Proporcionan de inmediato un donador cuando su empleo es urgente.
- Permiten seleccionar de entre varios familiares el mejor donador con base en la edad, sexo, parentesco materno o paterno y estado nutricional.
- Se obtienen injertos de calidad óptima.
- Facilitan de manera inmediata la terapia celular, con células del mismo donador en caso necesario (por ejemplo, obtención de linfocitos del donador post-trasplante, cuando ocurre recaída temprana de la enfermedad que motivó su aplicación o cuando el quimerismo es incompleto).

Lo anterior se debe a que se dispone simultáneamente de varios donadores ya que la selección se efectúa entre padres, hermanos, medios hermanos e hijos y, más recientemente, de acuerdo con investigadores de la Universidad de Peking, la búsqueda se puede extender a tíos y sobrinos.

El donante es aquel semejante al paciente en un haplotipo HLA ya en forma total o inclusive parcial, y con ello se acorta el tiempo de localización del donador. Es importante mencionar que se han iniciado e informado experiencias muy favorables con el empleo de las CP de tales donantes sin disminuir su contenido de linfocitos lo que evita su manipulación, disminuye costos, acelera su apli-

cación y permite aumentar el número de pacientes trasplantados.

Por último, conviene mencionar que también existen los trasplantes singénicos (entre gemelos idénticos) (**tabla 2**), en cuyo caso las CPH se obtienen de un hermano univitelino, por lo que las condiciones del trasplante son iguales a las de un trasplante autólogo y el implante se puede realizar sin que se requiera preparación previa si el paciente tiene alguna enfermedad benigna, como ocurre en pacientes con anemia aplásica.

CONCLUSIÓN

En un principio el TCPH era considerado como el último recurso para tratar pacientes, sobre todo con enfermedades malignas del tejido hematopoyético; ahora se utiliza de forma más anticipada en la evolución de diferentes enfermedades (**tabla 1**). Su aplicación requiere conocer las indicaciones para aplicarlo, los resultados y las complicaciones. Es necesaria la intervención de seres humanos dispuestos a participar como donadores voluntarios quienes pueden ser útiles para el trasplante alogénico, también es útil el hermano HLA compatible, el donador voluntario no relacionado con el paciente pero similar en los genes HLA o un familiar que comparta con el enfermo sólo un haplotipo HLA. De todos ellos se obtendrán las CP por aféresis de la SP y, excepcionalmente, mediante punción de la MO.

Otra posibilidad para obtener CP se sustenta en la generosidad de los padres de recién nacidos que al momento del parto, donen a los centros de almacenamiento las células del CU de sus hijos para guardarlos y se disponga de ellos para cualquier enfermo, con la ventaja de que, en caso de existir en la familia del recién nacido otro infante emparentado que padezca alguna enfermedad genética, hemoglobinopatía o condición hematológica grave, también se podrá utilizar.

El propio paciente interesado en su recuperación o el hermano gemelo idéntico, cuando la evolución de la enfermedad indique intensificar el tratamiento, deberán estar dispuestos a que se estimule y movilicen sus CP con la finalidad de aumentar la sobrevida e incluso la curación. ●