

## TRASPLANTE DE CELULAS HEMATOPOYETICAS

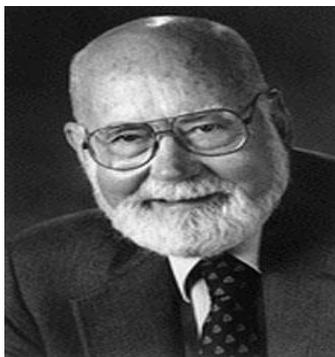
Univ. Romer Marcelo Cruz Rivera.<sup>8</sup>

### RESUMEN

El trasplante de células progenitoras hematopoyéticas, consiste en la infusión de estas células obtenidas de la médula ósea, la sangre periférica, el cordón umbilical o el hígado fetal, a un paciente que ha sido previamente acondicionado para recibir el injerto. Este proceder se ha convertido en una modalidad terapéutica para una gran variedad de enfermedades, como hemopatías malignas, anemia aplásica, inmunodeficiencias y gran número de tumores sólidos. La selección de la fuente y el tipo de trasplante están determinados por diferentes factores.

### HISTORIA

El primer intento de trasplante alogénico de médula ósea (MO) 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.



<sup>8</sup> Estudiante Tercer Año Facultad de Odontología UMSA

En la actualidad, el Transplante de células hematopoyéticas (TCPH) se ha expandido a un amplio grupo de modalidades terapéuticas, al ampliar las fuentes de obtención de células progenitoras hematopoyéticas (CPH). La fuente clásica de los progenitores hematopoyéticos para el TCPH es la médula ósea (MO), pero no es la única, y también se emplean para este fin CPH de la SP, del cordón umbilical (CU) o del hígado fetal. De ahí que el término trasplante de células progenitoras hematopoyéticas sea preferible al de trasplante de médula ósea.

La introducción de este proceder en la práctica clínica no ha sido una tarea simple, pues a pesar de que la técnica para la obtención y administración de la médula ósea 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, la prevención y el tratamiento de la enfermedad de injerto contra huésped (EICH) y de las infecciones que pueden ocurrir después del trasplante, así como las medidas de aislamiento del enfermo, hacen del TCPH uno de los más complejos dentro del campo de la trasplantología..

El trabajo realizado con células madre en los últimos años, hace necesaria una revisión de la terminología, indicándose que las células madre embrionarias son aquellas que forman parte de la masa celular interna de un embrión de 4-5 días de edad y que tienen la capacidad de

formar todos los tipos celulares de un organismo adulto.

Una característica fundamental de las células madre embrionaria es que pueden mantenerse (en el embrión o en determinadas condiciones de cultivo) de forma indefinida, formando al dividirse una célula idéntica a ellas mismas, y manteniendo una población estable de células madre. Existen técnicas experimentales donde se pueden obtener células madre embrionarias sin que esto implique la destrucción del embrión. Son células indiferenciadas que tiene la capacidad de dividirse indefinidamente sin perder sus propiedades.

### Tipos de células madre

#### Existen cuatro tipos de células madre:

#### Las células madre totipotenciales:

Pueden crecer y formar un organismo completo, tanto los componentes embrionarios. Es decir, pueden formar todos los tipos celulares.



Fuente: [Static2.elespectador.com](http://Static2.elespectador.com)

Accedido en fecha 17-11-10

**Las células madre pluripotenciales:** No pueden formar un organismo completo, pero sí cualquier otro tipo de célula

correspondiente a los tres linajes embrionarios (endodermo, ectodermo y mesodermo), así como el germinal y el saco vitelino. Pueden, por tanto, formar linajes celulares. Se encuentran en la masa celular interna del blastocisto. Mientras que la célula madre germinal se deriva de los esbozos gonadales del embrión



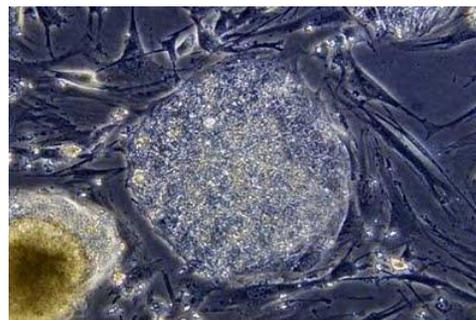
*Células pluripotenciales*

Fuente: [2.bp.blogspot.com](http://2.bp.blogspot.com)

Accedido en fecha 17-11-10 hora 20:45

#### Las células madre multipotenciales:

Son aquellas que sólo pueden generar células de su misma capa o linaje de origen embrionario (por ejemplo: una célula madre mesenquimal de médula ósea, al tener naturaleza mesodérmica, dará origen a células de esa capa como miocitos, adipocitos u osteocitos, entre otras).



*Células multipotenciales*

*Fuente: 3.bp.blogspot.com*

*Accedido en fecha 17-11-10*

### **Las células madre unipotenciales:**

Pueden formar únicamente un tipo de célula particular.

.Fuentes de células madre:

Ya se citaron algunas fuentes de obtención de células madre, debiéndose mencionar algunas otras como:

**Células madres fetales:** Estas células madres aparecen en tejidos y órganos fetales como sangre, hígado, pulmón y poseen características similares a sus homólogas en tejidos adultos.

**Célula madre adulta:** Son células no diferenciadas que se encuentran en tejidos y órganos adultos y que poseen la capacidad de diferenciarse para dar lugar a células adultas del tejido en el que se encuentran, por lo tanto se consideran células multipotenciales. En un individuo adulto se conocen hasta ahora alrededor de 20 tipos distintos de células madre, que son las encargadas de regenerar tejidos en continuo desgaste (como la piel o la sangre) o dañados (como el hígado). Su capacidad es más limitada para generar células especializadas. Las células madre hematopoyéticas de médula ósea (encargadas de la formación de la sangre) son las más conocidas y empleadas en la clínica desde hace tiempo. En la misma médula, aunque también en sangre del cordón umbilical, en sangre periférica y en la grasa corporal se ha encontrado otro tipo

de célula madre, denominada mesenquimal que puede diferenciarse en numerosos tipos de células de los tres derivados embrionarios (musculares, vasculares, nerviosas, hematopoyéticas, óseas, etc.).

La célula madre por excelencia es el cigoto, formado cuando un óvulo es fecundado por un espermatozoide. El cigoto es totipotente, es decir, puede dar lugar a todas las células del feto y a la parte embrionaria de la placenta.

Conforme el embrión se va desarrollando, sus células van perdiendo esta propiedad (totipotencia) de forma progresiva, llegando a la fase de blástula o blastocisto en la que contiene células pluripotentes (células madre embrionarias) capaces de diferenciarse en cualquier célula del organismo salvo las de la parte embrionaria de la placenta. Conforme avanza el desarrollo embrionario se forman diferentes poblaciones de células madre con una potencialidad de regenerar tejidos cada vez más restringida y que en la edad adulta se encuentran en "nichos" en algunos tejidos del organismo.

Recientes investigaciones lograron, mediante partenogénesis, activar óvulos humanos no fecundados, lo cual podría ser en futuro próximo una fuente sin controversias éticas para la medicina.

### **Métodos de obtención de células madre:**

Existen diferentes técnicas para la obtención directa de células madres embrionarias y técnicas basadas en la reprogramación celular:

**Embriones crioconservados:** La criopreservación o crioconservación es un método que utiliza nitrógeno líquido (-196 °C) para detener todas las funciones celulares y así poderlas conservar durante años. Estos embriones son procedentes de los tratamientos de reproducción humana asistida, que cuando se fecundan más de los necesarios pueden ser donados por los pacientes que se someten a este tratamiento.

**Blastómeros individuales:** Con esta técnica, probada primero en ratones y después en humanos, se consigue no destruir el embrión. Se utilizaron óvulos fecundados de ratón que se dejaron crecer hasta que tuviesen de 8 a 10 células. Una de estas células se extrae y se cultiva. Con esta técnica se ha logrado obtener dos líneas celulares estables que mostraban un cariotipo normal y presentaban marcadores característicos de pluripotencialidad.

**Activación de ovocitos por transferencia nuclear somática:** consiste en extraer un núcleo de un óvulo no fertilizado y sustituirlos por el núcleo de una célula somática adulta. Al encontrarse en un ambiente propicio, el citoplasma del óvulo, este núcleo es capaz de reprogramarse. Las mutaciones producidas en el ADN de estas células adultas hacen que se produzcan problemas durante la desdiferenciación.

**Partenogénesis:** Este proceso reproductivo no se da en mamíferos. Sin embargo, la partenogénesis puede ser inducida en mamíferos mediante métodos químicos o físicos in vitro.

Como resultado de esta activación, se obtiene una masa celular denominada *partenote* de las que se pueden aislar células pluripotenciales. Esta técnica sólo es aplicable en mujeres.

### INDICACIONES PARA EL TRANSPLANTE DE CELULAS HEMATOPOYETICAS

El TCPH está indicado en 2 situaciones fundamentales:

- a. Cuando el paciente tiene una enfermedad que afecta la médula ósea y es curable por medio de la sustitución total de esta por otra sana.
- b. En las afecciones en las que la toxicidad medular es un factor limitrofe para un tratamiento intensivo.

Las indicaciones más comunes para el alotrasplante y el autotrasplante difieren, y las más comunes para el primero son las leucemias agudas y crónicas, mielodisplasias y enfermedades no malignas (aplasia medular, deficiencias inmunes y trastornos metabólicos hereditarios).

Los autotrasplantes son generalmente usados para linfomas, MM y tumores sólidos.

*Principales indicaciones de los trasplantes de células progenitoras hematopoyéticas (TCHP) según grupo europeo para el trasplante de médula ósea (1998)*

Trasplante alogénico	Trasplante autólogo
<b>Indicaciones establecidas</b>	
Anemia aplástica severa	Leucemia linfocítica aguda en primera recaída (algunos subtipos)
Leucemia mieloide crónica	Enfermedad de Hodgkin en segunda recaída
Leucemia mieloide aguda (pacientes menores de 50 años)	Linfomas no-hodgkinianos en segunda recaída
Síndromes mielodisplásicos (pacientes menores 50 años)	Mieloma múltiple
Leucemia linfocítica aguda en primera recaída (algunos subtipos)	Tumores sólidos como el neuroblastoma
Inmunodeficiencias combinadas graves	
Leucemias agudas mieloides y linfocíticas en segunda recaída	
Talasemia	
<b>Indicaciones recientes</b>	
Mieloma múltiple	Enfermedades autoinmunes, como esclerosis múltiple
Anemia drepanocítica	Leucemia linfocítica crónica
Osteopetrosis	Leucemia mieloide aguda

Enfermedades metabólicas hereditarias	Tumores sólidos como ovario y mama
Enfermedad de Hodgkin	Leucemia mieloide crónica
Linfomas no-hodgkinianos	Enfermedad de Hodgkin en primera recaída
	Linfomas no-hodgkinianos en primera recaída
<b>Experimental</b>	
Leucemia linfocítica crónica	Amiloidosis
Carcinoma renal	Otros tumores sólidos
Cáncer de mama	Artritis crónica juvenil

### TIPOS DE TRASPLANTE

Los tipos de TCPH puede clasificarse como:

**Alogénico:** efectuado entre individuos de una misma especie. A pesar de que la pareja donante-receptor sea idéntica para el sistema HLA, existen antígenos de compatibilidad menores, lo que provoca que en este trasplante exista una doble barrera inmunológica, y puede ocurrir que:

- a. El receptor rechaza las células infundidas (rechazo del injerto).
- b. Las células inmunocompetentes infundidas pueden reconocer

como extrañas las células del receptor, lo que se conoce como enfermedad injerto contra huésped.

**Singénico o isogénico.** En este caso, el donante y el receptor son gemelos homocigotos y, por lo tanto, no existen entre ellos diferencias genéticas ni inmunológicas.

#### **Autólogo o autotrasplante de médula ósea.**

La experiencia acumulada con el trasplante alogénico, permitió comprobar *in vivo* el efecto curativo sobre algunas neoplasias hematológicas del uso de megadosis terapéuticas. Sin embargo, el aumento de la dosis se encuentra limitado por la aparición de toxicidades graves. Resulta especialmente crítica la provocada en la médula ósea, que conduce a una mielosupresión prolongada. De esta forma, la necesidad de garantizar una función hematopoyética correcta tras un tratamiento quimiorradioterápico en dosis elevadas, junto con las limitaciones del trasplante alogénico, ha sido la causa del desarrollo del autotrasplante en los últimos años.

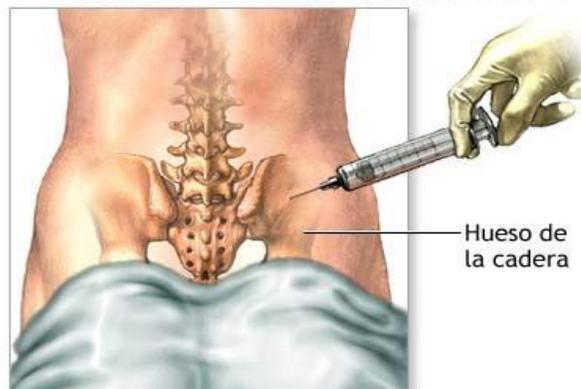
Este tipo de trasplante consiste en obtener células progenitoras hematopoyéticas del propio paciente, conservarlas y reinfundirlas, después de administrar dosis de quimioterapia y/o radioterapia ablativa.

#### **FUENTES DE CÉLULAS HEMATOPOYÉTICAS**

1. **Médula ósea:** fue la primera fuente utilizada. Las CPH se obtienen por aspiración medular.

La mayoría de los equipos que realizan el TMO siguen la técnica de Thomas.. Al donante (o al paciente en el caso de un autotrasplante), se le administra en el quirófano anestesia general o raquídea y se practican entre 100 y 200 punciones aspirativas en las crestas ilíacas, con las que se obtienen en el adulto normal entre 800 y 1 200 ml de sangre medular con un contenido de entre 1,5 y 3,5 X10<sup>8</sup> células /kg del receptor. En el niño se debe obtener una muestra de 10-20 ml por kg del receptor.

Recolección de médula ósea del donante



Fuente:

*Blogtransplantedemedulaosea.blogspot.com*  
Accedido en fecha 17-11-10 hora 19:00

A medida que se extrae la médula se deposita en un medio heparinizado para al final, pasarla a través de filtros de 200 a 300 nm de luz. Las células progenitoras hematopoyéticas son capaces de llegar o regresar a la médula en un día. Las moléculas de adhesión, tales como VLA-4 y otras, son importantes en el

anidamiento celular.

2. **Sangre periférica:** En 1981, después de descubrir que los factores de crecimiento hematopoyéticos causaban una liberación transitoria de CPH en la SP, se comprobó que un número suficiente podía ser recolectado por leucoféresis y se lograba un implante rápido y mantenido después de la infusión. Recientemente, el uso de SP como fuente de CPH, ha aumentado. *Las células pueden ser recolectadas después de la utilización de varios métodos*

como el uso de quimioterapia, de factor estimulador de colonias (FEC) o de ambos, así como de una combinación de FEC, o el uso de estos factores de forma secuencial. Para el trasplante alogénico de SP exclusivamente se emplean los FEC para la movilización de las células del donante, ya que se trata de un individuo sano y éticamente no es aceptable el uso de quimioterapia.

Por lo general después del 4to. ó 5to. día de la movilización, las células se recolectan con una máquina separadora, con la que se obtienen las células mononucleares, y se reinfunden al donante los otros componentes de la sangre. Para este proceder se requieren 2 accesos venosos, para permitir un proceso continuo.

En muchos pacientes o donantes preparados para movilizar células hematopoyéticas, generalmente la extracción de un solo día no es

suficiente para lograr el implante, ya que el número de células es pequeño, por lo que se requiere repetir el proceso durante varios días. Es necesario obtener un gran volumen de leucoféresis, que representa aproximadamente 20 L en un adulto o de 2 a 4 volúmenes sanguíneos en un niño. Para esto se necesitan realizar 2 o más días de aféresis, sobre todo cuando se va a efectuar un trasplante autólogo y en pacientes tratados previamente con quimioterapia. En los enfermos no tratados con quimioterapia intensiva, así como en donantes sanos para un trasplante alogénico, generalmente se requiere una sola sesión.

3. **Cordón umbilical:**



Fuente: [Nuticionysalud.org.es](http://Nuticionysalud.org.es)

El reconocimiento que las células del cordón umbilical tienen características de crecimiento, capaces de producir una repoblación a largo plazo de células hematopoyéticas, llevó a la idea de obtener células de la placenta y de la

vena umbilical después del parto para el trasplante alogénico.

**BIBLIOGRAFÍA PARECE COPIA DE LA REFERENCIAS DEL ARTICULO**

1. Santos GW. History of bone marrow transplantation. Clin Haem 1983;12: 611-39.
2. Jaime Garza, Ortiz. Cel. Madre. Medicina universitaria. 2007,9 (36): 130 – 40.
3. Gomez, Albaguer Transplantes halogenicos con esquemas no mieloproliferativos en Mexico. Revista de Hematologia Vol,5 No 2, 2004
4. Harrison 17ed. Transplante de células hematopoytericas, 713 – 718.
5. Bensinger W-I et al: Transplantation of bone marrow as compared with peripheral-blood cells from HLA-identical relatives in patients with hematologic cancers. N Engl J Mes 344:175,2002
6. Appelbaum FR: Haematopoietic cell transplantation 411:385,2001