

Células madre en la clínica. Aplicaciones de las células madre hematopoyéticas

Dra. Lilia Cruz de Montbrun

Individuo de Número

Email: lcruz987@gmail.com

RESUMEN

En la introducción se definen las características de las células madre, su clasificación de acuerdo al origen y las propiedades de las células madre somáticas como parte del sistema de homeostasis tisular. Luego se presentan las terapias celulares y sus posibles mecanismos de acción en la medicina regenerativa, destacando el interés que este campo de investigación despierta en la comunidad científica y el público en general. El trabajo está dedicado a estudiar los trasplantes de células madre hematopoyéticas como tratamiento aprobado y aceptado en la clínica para un conjunto específico de enfermedades heredadas o adquiridas del sistema hematopoyético, ciertos tipos de cáncer y errores innatos del metabolismo. Se realiza una breve reseña histórica. Se revisa la información sobre el número, indicaciones y los tipos de trasplantes de células madre hematopoyéticas realizados durante el año 2006 en 71 países registrados en Worldwide Network for Blood and Marrow Transplantation, su distribución por regiones, la tasa por 10 millones de habitantes y el crecimiento en el número de trasplantes realizados en el mundo hasta sobrepasar 1 millón en 2012. También se presenta la frecuencia de uso de las diversas fuentes de células madre hematopoyéticas, datos sobre mortalidad, probabilidad de sobrevivir 1, 3 y 6 años después del trasplante y la situación en Venezuela. El trasplante de células madre hematopoyéticas, procedimiento de alto costo y que requiere equipos de trabajo muy especializados, ha permitido curar y salvar la vida a un gran número de pacientes en todo el mundo; sin embargo, después de 57 años de experiencia resulta totalmente exitoso en aproximadamente la mitad de los casos, lo cual debe inducir a los médicos a ser cautelosos en la introducción de nuevas terapias con células madre

en la práctica clínica. Se mencionan algunas aplicaciones de trasplantes de células madre hematopoyéticas en etapa experimental y las perspectivas de progreso en el campo de las terapias con distintos tipos de células madre. Se plantea el problema del uso irresponsable y con fines de lucro de trasplantes autólogos de células madre cuyas indicaciones, eficacia y seguridad no han sido probadas y la inconveniencia de almacenar sangre de cordón para uso autólogo en bancos comerciales privados. Se concluye con un conjunto de recomendaciones.

Palabras clave: Trasplante de células madre hematopoyéticas. Medicina regenerativa. Ética.

SUMMARY

In the introduction stem cells are defined and classified according to their origin. Properties of somatic stem cells are described; they are considered part of the tissue homeostasis system. Possible mechanisms of action of cell therapies in regenerative medicine are presented. This paper is dedicated to study hematopoietic stem cell transplants as accepted and approved clinical treatment for a specific group of inherited or acquired diseases and conditions of the hematopoietic system, some cancers and a few rare hereditary diseases of metabolism. A brief history is presented. Information about the number, indications and types of hematopoietic stem cell transplants performed during the year 2006 in 71 countries registered in the Worldwide Network for Blood and Marrow Transplantation, its regional distribution, rate per 10 million inhabitants is included, as well as the rapid increase in the number

of hematopoietic stem cell transplants performed in the world that surpassed 1 million in 2012. The frequency of utilization of different sources of hematopoietic stem cells; mortality rates, probability of 1, 3 and 6 year survival in the world and the situation in Venezuela are analyzed. hematopoietic stem cell transplants is a high cost, highly specialized procedure that has cured and saved the life of many patients in the world; however after 57 years of experience it is totally successful in approximately 50 % of cases. This must lead doctors to be cautious with the introduction of new stem cell therapies in the clinical practice. Some new experimental applications of hematopoietic stem cell transplant and expected progress in the field of different stem cell therapies are mentioned. The problem of irresponsible use of unproven, expensive, for profit, autologous stem cell transplants in clinics around the world and the inconvenience of storing cord blood in private commercial banks are discussed and some recommendations are made.

Key words: Hematopoietic stem cell transplant. Regenerative medicine. Ethics.

INTRODUCCIÓN

Las células madre se definen por su capacidad de auto-renovación (pueden dividirse repetidamente para dar origen a nuevas células de su misma clase) y diferenciación (cuando se dividen dan origen a tipos celulares distintos, especializados) (1) (Figura 1).

De acuerdo a su origen, las células madre se clasifican en: 1) Embrionarias: se obtienen de embriones tempranos en período de pre o peri-implantación. 2) Somáticas o adultas: provienen de tejidos en etapas pos-embrionarias tales como fetos, sangre del cordón umbilical, placenta, líquido amniótico, tejidos de niños y adultos y 3) Germinales primordiales: son las células madre que dan origen a los gametos, bien sea durante el período fetal o en el adulto.

Las células madre somáticas están presentes en la mayoría de los tejidos de los niños y los adultos, incluyendo el sistema nervioso y el corazón. Son escasas: representan un porcentaje bajo del número total de células del tejido, pueden permanecer en estado de latencia hasta que son activadas por señales, residen en nichos asociadas a células de soporte, en un microambiente especial. En conjunto forman un sistema dinámico sometido a factores regulatorios nerviosos, endocrinos, paracrinos, metabólicos y celulares, que mantiene la estructura y función normales de los tejidos (homeostasis tisular) y repara daños. En el proceso regenerativo, células madre de un tejido, que se dividen lentamente, originan células progenitoras/precursoras proliferativas, que luego se convierten en células amplificadoras cuya división ocurre rápidamente y finalmente llegan a células totalmente diferenciadas o maduras, cuyo crecimiento se detiene. En condiciones fisiológicas se mantiene un balance finamente controlado entre

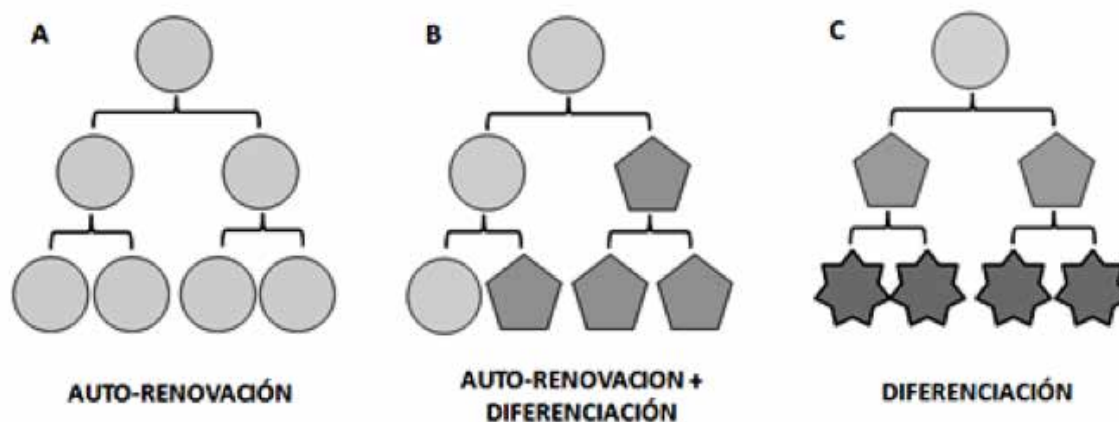


Figura 1. Auto-renovación y diferenciación de las células madre. Cada esfera representa una célula madre. En A se muestra el proceso de su auto-renovación: en cada división celular se forman dos células idénticas a la original. La cantidad de células madre va aumentando con cada división. En B se observa como la célula madre en cada división forma una célula madre y una célula diferenciada de forma pentagonal. Así se mantiene constante la cantidad de células madre, mientras que va aumentando el número de células diferenciadas. En C la célula madre se diferencia al dividirse dando origen a dos células con forma pentagonal y estas a su vez al dividirse se diferencian todavía más para formar un tercer tipo de célula de forma estrellada. La cantidad de células madre disminuye y la de células diferenciadas aumenta.

las poblaciones de células madre, progenitoras, amplificadoras y especializadas y entre los procesos de auto-renovación, proliferación y diferenciación.

LA MEDICINA REGENERATIVA

Propone restituir la estructura y la función de los órganos y tejidos a la normalidad reemplazando células anormales, dañadas o muertas por células sanas, lo cual se puede lograr:

- a. Mediante el trasplante de células madre, progenitoras y/o diferenciadas.
- b. Con el estímulo de la proliferación y diferenciación específica de células madre propias.
- c. Por el efecto protector y anti-inflamatorio de factores de crecimiento, inmuno-moduladores y otras sustancias reguladoras liberadas por las células madre en su lugar de asentamiento.

Para su aplicación en la investigación y en el tratamiento de enfermedades, las células madre pueden obtenerse directamente de los órganos y tejidos donde se encuentran, sean embrionarias, somáticas o germinales y también de líneas de células madre cultivadas y expandidas *in vitro*. Adicionalmente, es posible obtener en el laboratorio células madre pluripotentes inducidas (CMPI) por reprogramación de células somáticas y también es posible derivar células madre, células progenitoras y células diferenciadas a partir de CMPI y de células embrionarias.

El entusiasmo y las esperanzas que la comunidad médica ha puesto en las células madre como posible nuevo recurso terapéutico para numerosas enfermedades genéticas, degenerativas y traumáticas en seres humanos se refleja en la cantidad de publicaciones y ensayos clínicos. Una búsqueda en Pub Med con la frase "stem cell therapy clinical trial" realizada el 6 de julio de 2014 produjo 11 515 referencias (2) y en el sitio web www.clinicaltrials.gov del Instituto Nacional de Salud de Estados Unidos se reportan 4 516 ensayos clínicos pendientes, realizados o en curso para el 5/7/2014, número que posiblemente subestima los que se realizan fuera de ese país y que no incluye los trabajos de investigación que se realizan en el nivel preclínico. En paralelo se están aplicando en muchos lugares terapias celulares cuya eficacia y seguridad no han sido probadas y que ponen en riesgo el bienestar, la economía y hasta la vida de los pacientes sin los debidos controles y consideraciones éticas.

TRASPLANTES DE CÉLULAS MADRE HEMATOPOYÉTICAS (TCMH) ACEPTADOS Y APROBADOS EN LA CLÍNICA

Las células madre hematopoyéticas (CMH) son multipotentes: dan origen a los eritrocitos, leucocitos y plaquetas. Tienen sus nichos en la médula ósea y en pequeñas cantidades circulan en la sangre periférica.

Los trasplantes de células madre hematopoyéticas (TCMH) constituyen la mayoría de las terapias con células madre que se encuentran clínicamente establecidas en la actualidad. Son utilizados para el tratamiento de enfermedades hematológicas genéticas y adquiridas, algunas formas de cáncer y pocas enfermedades hereditarias del metabolismo. En muchos casos el TCMH es la terapia estándar y es curativo; en otros es una opción clínica que debe ser evaluada por los expertos (3).

Células madre hematopoyéticas para trasplante, capaces de reconstituir completamente el sistema hematopoyético e inmunitario se obtienen de: 1) Médula ósea (MO), (punción y aspiración), 2) Sangre periférica (SP), (recolectadas por aféresis después de su movilización desde la médula ósea por administración de factores de crecimiento, tales como el factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF), utilizado con mayor frecuencia) y 3) Sangre del cordón umbilical (SC) y la placenta (3).

Los primeros trasplantes exitosos de médula ósea fueron reportados en 1959 por E. Donnall Thomas del Fred Hutchinson Cancer Research Center, Universidad de Washington, en Seattle, Estados Unidos, en 2 pacientes con leucemia refractaria, utilizando gemelos idénticos como donantes, precedidos por un caso publicado en 1957 donde la respuesta terapéutica obtenida fue insuficiente, pero rica en información (4,5). En los años setenta se obtuvo éxito con trasplantes alogénicos de donantes sin relación consanguínea con el receptor. Después de varias décadas de trabajo experimental con animales y de realizar cientos de trasplantes de médula ósea en pacientes, E. Donnall Thomas recibió en 1990 el Premio Nobel de Fisiología o Medicina, compartido con Joseph Murray, responsable por el primer trasplante de riñón realizado en 1954 (6). Thomas demostró que es posible establecer la totalidad de un nuevo sistema linfhematopoyético en una persona con el trasplante de un número limitado de células de la médula ósea de un donante bien seleccionado de acuerdo a sus características de histocompatibilidad con el receptor, que es posible inducir tolerancia

inmunológica entre adultos mediante un corto lapso de inmunosupresión y que el sistema inmunológico es capaz de erradicar células cancerosas. El primer trasplante exitoso de CMH del cordón umbilical fue realizado en 1988 en Francia por Eliane Gluckman y un grupo internacional, en un niño con anemia de Fanconi, quien todavía vive, 25 años después (7,8).

Indicaciones

El TCMH está indicado para corregir trastornos hereditarios o adquiridos de la producción de células sanguíneas tales como la anemia aplásica, la anemia de Fanconi, anemia de Blackfan-Diamond, hemoglobinopatías como la β -talasemia y la enfermedad de células falciformes. El trasplante alogénico es curativo en formas letales de inmunodeficiencias, incluyendo: inmunodeficiencias severas combinadas, varias inmunodeficiencias de células T; el síndrome de Wiskott–Aldrich; desórdenes fagocíticos como la deficiencia de adhesión de leucocitos y enfermedades granulomatosas crónicas; síndromes hemofagocíticos como linfocitosis familiar; síndrome de Chediak–Higashi, la enfermedad de Griscelli y el síndrome linfoproliferativo ligado al cromosoma X (3). En estos casos las células trasplantadas sanas y sus derivadas reemplazan a las enfermas.

En las enfermedades hereditarias de almacenamiento lisosomal, las células del donante transfieren las enzimas faltantes al sistema retículo-endoplásmico y a los órganos sólidos. En caso que el sistema nervioso esté afectado, el efecto terapéutico depende

de que las células microgliales sean sustituidas por células del donante; ejemplo: amiloidosis, síndrome de Hurler (mucopolisacaridosis I) (3).

En los siguientes tipos de cáncer quimiosensibles, radiosensibles o insensibles, las células del donante reconstituyen la médula ósea dañada por el tratamiento dirigido a eliminar las células cancerosas y, en el caso de los trasplantes alogénicos, pueden contribuir a la eliminación de las células cancerosas (efecto injerto contra tumor) y evitar recaídas: 1) Leucemias: mieloide aguda y crónica, linfoblástica aguda, síndromes mielodisplásicos y mieloproliferativos, leucemia linfocítica crónica y otras leucemias. 2) Desórdenes linfoproliferativos: de células plasmáticas, enfermedad de Hodgkin, linfoma no-Hodgkin y otros linfomas. 3) Tumores sólidos: neuroblastoma, cáncer germinal, sarcoma de Ewing, meduloblastoma, glioma, otros.

Gratwohl y col. (9) evaluaron retrospectivamente los TCMH realizados en 1327 instituciones pertenecientes a la *Worldwide Network for Blood and Marrow Transplantation* en 71 países durante el año 2006. Reportaron 50 417 primeros trasplantes (es decir trasplante realizado por primera vez en un paciente), su distribución geográfica por regiones y el número de trasplantes por cada 10 millones de habitantes. En la Figura 3 se presenta un gráfico elaborado por mí, con los datos publicados en dicho trabajo.

Los trasplantes autólogos, 28 901, fueron realizados con mayor frecuencia (57,3 %) y aplicados principalmente a pacientes con trastornos linfoproliferativos. Los trasplantes alogénicos,



Figura 2. E. Donnall Thomas pionero de los trasplantes de médula ósea, Premio Nobel de Fisiología o Medicina 1990 y Eliane Gluckman, del Hospital St. Louis y de la Universidad Paris VII, autora del primer trasplante exitoso de sangre del cordón umbilical.

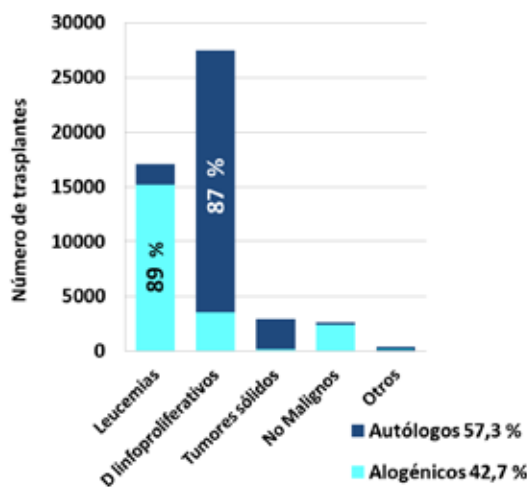


Figura 3. Indicaciones de trasplantes de células madre hematopoyéticas (TCMH).

21 516, que constituyen el 42,7 % del total, estuvieron dirigidos principalmente a los pacientes con leucemia. Hubo 2 925 pacientes con tumores sólidos, el 95 % recibieron trasplantes autólogos. De los 2 593 pacientes con trastornos no malignos, 92 % aceptaron trasplantes alogénicos.

El TCMH según regiones geográficas, factores socio-económicos y desarrollo de los sistemas de salud

El TCMH es un procedimiento complejo, riesgoso, de alto costo, que requiere importante infraestructura hospitalaria y una red de especialistas de todos los campos de la medicina. Su aplicación es más frecuente en países con altos ingresos per cápita, elevadas inversiones en salud y mayor densidad en equipos de especialistas. Aun así, en ciertos casos como la anemia aplásica, talasemia y la inmunodeficiencia severa combinada, el TCMH de un familiar compatible puede ser el procedimiento de mejor relación costo-efectividad en países de menores ingresos (9).

El 48 % de los trasplantes reportados en el estudio de Gratwohl y col. (9) fueron realizados en Europa, el 36 % en las Américas (30 % en Estados Unidos), 14 % en Asia y 2% en el Mediterráneo Oriental y África. El número de trasplantes por país varió entre 5 (Vietnam) y 15 082 (Estados Unidos). La mediana del número de trasplantes por 10 millones de habitantes varió entre 0,6 y 792,1 con diferencias significativas por región en relación con las indicaciones y el tipo de donante (9)

En diciembre de 2012 se alcanzó la cifra de 1 000 000 de trasplantes de CMH (58 % autólogos, 42 % alogénicos) en los registros de la *Worldwide Network for Blood and Marrow Transplantation* provenientes de 1 450 centros de trasplante en 72 países de 5 continentes en 55 años, que comenzaron con los reportados por ED Thomas en 1957. El incremento ha sido dramático en años recientes: para 1985 se habían acumulado 10 000 en todo el mundo, 50 000 en 1990, 100 000 en 1994, 500 000 en 2004 y 1 000 000 en 2012. La distribución por regiones del total de los trasplantes fue: Europa: 53%, las Américas 31%, Australasia 14% y el Mediterráneo Oriental más África 2%. Los alogénicos fueron: 45 %, 32 %, 20 % y 3 % y los autólogos: 58 %, 31 %, 10 % y 1 % en las mismas zonas. Hubo solo 2 excepciones al incremento en el número de trasplantes: el autólogo para cáncer de mama que ha disminuido desde 1999 especialmente en las Américas y el alogénico para

leucemia mieloide crónica, que disminuyó en todas partes excepto el Mediterráneo Oriental más África, a partir del año 2000 (10).

La cooperación nacional e internacional ha permitido crear redes de donantes voluntarios cuyos antígenos de histocompatibilidad (HLA) están tipificados y registrados, junto con otros datos relevantes, en bases de datos accesibles por Internet, para compararlos con los del posible receptor; y organizaciones que permiten que el tejido donado llegue a quien lo necesita (1). En la *Bone Marrow Donors Worldwide (BMDW)*, accesible por www.bmdw.org, participan 73 registros de donantes de células madre de 52 países y 47 bancos de sangre de cordón públicos de 32 países. Para el 7/7/2014 el número de donantes registrados en su base de datos era 24 241 178 (23 631 569 donantes de médula ósea y 609 609 unidades de sangre de cordón) disponibles para receptores compatibles no relacionados con el donante. La existencia de estos registros y las mejoras logradas en la aplicación de trasplantes alogénicos de donantes no relacionados con el receptor ha llevado a un incremento mundial de dichos trasplantes, que ahora supera en número en Europa, Asia y América al de los donantes alogénicos relacionados. También ha aumentado en años recientes el número de trasplantes en mayores de 60 años, y en distintos grupos étnicos, especialmente gracias a la utilización de regímenes de acondicionamiento de intensidad reducida y no mieloablativos. En casos urgentes, cuando no se encuentra una fuente 100 % histocompatible, es posible usar productos con grado parcial de coincidencia entre los antígenos o los alelos HLA. En curso existen varios ensayos clínicos para minimizar los efectos adversos y mejorar la selección de donantes (11).

Están disponibles para la venta CMH de sangre de cordón como productos bien caracterizados y aprobados por la FDA (12): HemaCord, HPC Cord Blood del New York Blood Center; Ducord, HPC Cord Blood, de Duke University School of Medicine; HPC Cord Blood, de Clinimmune Labs, University of Colorado Cord Blood Bank; ALLOCORD, HPC Cord Blood SSM de Cardinal Glennon Children's Medical Center y HPC Cord Blood BLA 125432, de LifeSouth Community Blood Centers, Inc. Especifican la concentración de células progenitoras hematopoyéticas por unidad de volumen. Estos productos son de alto costo.

La mediana de la dosis de células por kg de peso infundidas con una unidad de SC varía entre 1 y $3,3 \times 10^7$ células nucleadas y entre 0,74 y $1,2 \times 10^5$ células

CD34⁺, lo cual es 10 veces menor que cuando se usan productos obtenidos de adultos (11).

Frecuencia de utilización de las distintas fuentes de CMH para trasplantes en pacientes

La información presentada a continuación proviene de una base de datos observacionales que mantiene el *Center for International Blood and Marrow Transplant Research (CIBMTR)* sobre más de 350 000 receptores de TCMH realizados en 450 centros y 47 países, con un 4 % de ellos seguidos durante más de 10 años de sobrevida. Su base de datos sobre resultados de trasplantes de células madre, *Stem Cell Transplant Outcomes Database (SCTOD)* fue establecida en 2007 y requiere que todos los trasplantes alogénicos realizados en Estados Unidos sean registrados en el CIBMTR, mientras que el reporte de los trasplantes autólogos es voluntario y se estima que la base de datos contiene el 80 % de estos. Bases de datos observacionales como las de CIBMTR y la del *European Blood and Marrow Transplant Group (EBMT)* sobre los resultados a largo plazo de los TCMH juegan un importante papel para facilitar la investigación y planificar la realización de ensayos clínicos (13).

1. Trasplantes alogénicos

Pasquini y Wang (14) en su reporte del año 2013 con los datos mundiales del CIBMTR del 2002 al 2011, constatan que en pacientes ≤ 20 años, la médula ósea es la fuente primaria, aunque el uso de sangre de cordón umbilical está aumentando y el de sangre periférica con CMH movilizadas disminuyendo. Durante el lapso 2007-2011, la MO representó 51 %, la SP 23 % y la de cordón 26 % de los trasplantes alogénicos (Figura 4).

Entre los pacientes mayores de 20 años la SP es la fuente más común; la SC, aunque de uso infrecuente en los adultos, pasó de 3 % a 6 % entre los dos lapsos analizados. Durante el lapso 2007-2011, la MO fue 15 % y la SP 79 %. Desde el año 2000 se viene observando una disminución progresiva de la médula ósea como fuente de CMH para alotrasplantes.

El trasplante de SC tiene mejor resultado cuando hay mayor grado de compatibilidad HLA y mayor número de células madre en cada unidad. Un contenido bajo de células madre en muchas unidades de SC impide que sean utilizadas en pacientes más pesados y de más edad. Desde 2002 ha venido

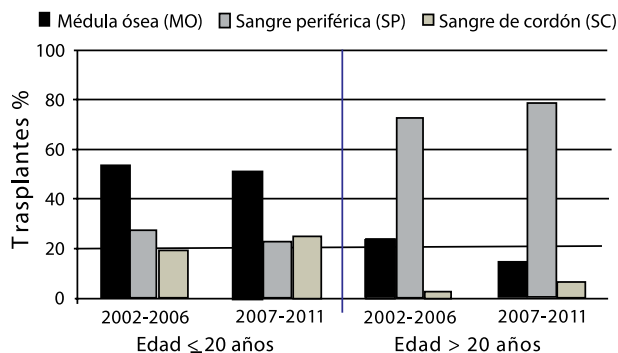


Figura 4. Fuentes de CMH alogénicas según la edad del receptor. Datos mundiales del CIBMTR (14).

aumentando progresivamente el trasplante de SC en mayores de 16 años y, para 2011, el 51 % de ellos pertenecían a ese grupo etario. Dicha tendencia se explica por el aumento del repositorio de unidades de SC que permite una selección de unidades con mayor cantidad de células y mayor número de coincidencias en los antígenos HLA, por la utilización de dos unidades de SC para un receptor y por la aplicación de técnicas de expansión que permiten aumentar el número de células madre viables.

2. Trasplantes autólogos

Las células madre hematopoyéticas movilizadas a la sangre periférica (SP) constituyeron el 94 % de los trasplantes en personas de 20 años o menos y el 99 % en los adultos en el quinquenio 2007-2011. Los trasplantes autólogos de médula ósea continuaron disminuyendo desde 2002 (Figura 5).

Los bancos de sangre de cordón umbilical privados y la ética

Existen en el mundo alrededor de 150 bancos de sangre de cordón umbilical privados, con fines de lucro, donde se conserva más de 1 millón de unidades, cada una reservada para el donante o sus familiares. No es recomendable el almacenamiento en estos bancos por el alto costo y baja probabilidad de uso. Apenas 2 trasplantes han sido reportados dentro de este grupo, mientras que se han realizado más de 30 000 trasplantes de sangre del cordón provenientes de los bancos públicos, actualmente unos 3 000 por año.

El Grupo Europeo sobre Ética (EGE) en Ciencia y Nuevas Tecnología expresó su posición sobre la

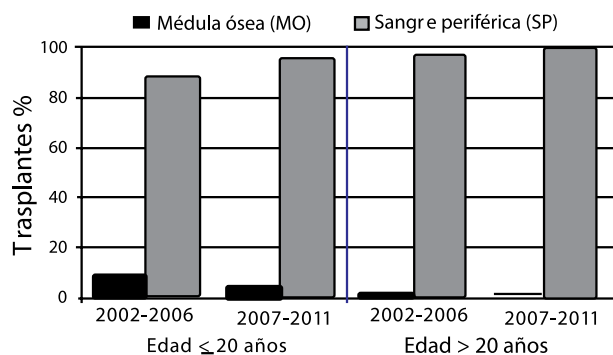


Figura 5. Fuentes de CMH autólogas según la edad del receptor. Datos mundiales del CIBMTR (14).

ética de la conservación en bancos de la sangre del cordón umbilical en los siguientes términos “debe incrementarse el soporte a los bancos de sangre públicos para trasplantes alogénicos y debe asegurarse que funcionen a largo plazo”; “la legitimidad de los bancos comerciales para trasplantes autólogos debe ser cuestionada porque venden un servicio que no tiene un uso terapéutico real en el presente” (15). La Sociedad Venezolana de Hematología ha fijado su posición orientadora ante la promoción, el uso y el almacenamiento inapropiados y no controlados de células madre (16).

Resultados de los trasplantes, sobrevivencia y mortalidad

El resultado del trasplante de CMH depende del tipo de enfermedad, su severidad, su estado al momento de realizar el trasplante, el régimen de condicionamiento, la fuente del injerto, el grado de compatibilidad, la estrategia que se use para prevenir la enfermedad de injerto contra huésped, la edad del paciente y otros factores. Para ilustrar este punto se presentan algunos ejemplos del CIBMTR, con estadísticas del año 2011 (14).

La mortalidad en los primeros 100 días varió entre un 2 % y 27 % siendo más alta en los pacientes con enfermedad avanzada y activa y con trasplantes alogénicos. Ejemplos: en anemia aplásica 7 %, en inmunodeficiencias 12 %, en síndrome mielodisplásico 10 %. En pacientes con leucemia mielocítica aguda, si estaban en remisión y recibieron un trasplante HLA-idéntico de un familiar, la tasa de mortalidad a los 100 días fue de 7 % a 9 %, comparada con 22 % si la leucemia estaba activa. En pacientes con leucemia mielóide crónica la mortalidad era

3 % si se encontraban en fase crónica o intermedia, pero 27 % si estaban en fase de blastos al recibir el TCMH de un familiar HLA-idéntico. Las causas de mortalidad son principalmente la enfermedad primaria, la enfermedad de injerto contra huésped, las infecciones, falla de órganos y la aparición de nuevas malignidades (14).

La sobrevivida 1 año o más después del trasplante ha subido considerablemente en las dos últimas décadas. Para 2011, en pacientes con leucemia aguda, leucemia mielóide crónica y síndrome mielodisplásico en etapa temprana, la sobrevivida 1 año después del trasplante varió entre 58 % para mayores de 50 años con donantes no relacionados y 78 % para menores de 50 años con familiar donante compatible (14).

Mieloma múltiple es la indicación más común de TCMH autólogo. En pacientes con mieloma múltiple trasplantados entre 2001 y 2011: 30 709 recibieron un autotrasplante y su probabilidad de sobrevivir 3 años fue 72 % ± 1 % y 6 años 50 %. El trasplante alogénico se reserva para pacientes con enfermedad de alto riesgo y en su mayoría se realizan después de un autotrasplante. Entre los 668 pacientes en esa situación, la probabilidad de sobrevivida a los 3 años fue 52 % ± 2 % y a los 6 años 40 % si el donante fue un familiar HLA compatible y 31 % ± 4 % y 20 %, respectivamente, si el donante no estaba relacionado (14).

Entre 25 800 pacientes con leucemia mielóide aguda las probabilidades de sobrevivir 3 años después del TCMH histocompatible de un familiar fueron 58 % ± 1 %, 49 % ± 1 %, y 26 % ± 1 % si la enfermedad estaba en etapa temprana, intermedia o avanzada, respectivamente. Si el trasplante provenía de un donante no relacionado las probabilidades de sobrevivir 3 años fueron 48 % ± 1 %, 46 % ± 1 %, y 26 % ± 1 % según las distintas etapas de la enfermedad. Si el paciente era menor de 20 años (1 785 pacientes) con TCMH de familiar compatible, la probabilidad de supervivencia es mayor (3 años: 66 %, 57 % y 35 % y 6 años 64 %, 55 % y 32 % para las etapas temprana, intermedia y avanzada) (14).

En pacientes jóvenes con anemia aplásica severa el tratamiento de elección es un TCMH de un familiar compatible. Entre los 2 763 así trasplantados las probabilidades de sobrevivir 3 años fueron 88 % ± 1 % si eran menores de 20 años y 76 % ± 1 % si tenían 20 años o más. Entre los 1 407 receptores de TCMH de donantes no relacionados, las correspondientes probabilidades de supervivencia fueron: 70 % ± 2 % y 63 % ± 2 %. Las probabilidades de sobrevivir 6 años se mantuvieron casi tan altas como 3 años (14).

El TCMH en Venezuela

Dos organizaciones apoyan los trasplantes en nuestro país: Fundamédula y la Organización Nacional de Trasplante de Venezuela (ONTV). En dos centros registrados en el CIBMTR se practican regularmente los TCMH: el Hospital de Clínicas Caracas (HCC) y el Servicio de Hematología, Ciudad Hospitalaria Dr. Enrique Tejera, de la Universidad de Carabobo, Valencia, Estado Carabobo (1,17). En la Clínica El Ávila de Caracas han sido realizados ocasionalmente (18). El Programa de Trasplante de Médula Ósea en Valencia fue organizado en 1987 por Abraham Sumoza, con la colaboración de Renata Vissotti y Marcos Hernández. Esta unidad de trasplante dispone desde 1992 de una sede propia con capacidad de diez camas y presta cobertura nacional. La Unidad de Trasplante de Médula Ósea del HCC fue creada en agosto de 2000 por los doctores Harry Goldszajn, Luis H. Caldera y Francisco Ramírez. Tiene cuatro camas (19).

Ramírez Osío (17) reporta para la WBMT que en los años 2011 y 2012 fueron realizados en Venezuela 53 y 51 trasplantes, respectivamente, y 2 retrasplantes. Los autólogos fueron mayoritarios: 36 y 33 y los de donante relacionado 17 y 18. No hubo de sangre de cordón ni de donantes no relacionados. Las indicaciones fueron: leucemia linfocítica aguda, aplasia, Hodgkin; leucemia mielocítica aguda, linfoma no Hodgkin, anemia perniciosa e inmunodeficiencias. La tasa de mortalidad a los 100 días después del trasplante fue 0 y a los 365 días 5 % en los dos años.

Los factores limitantes para la realización de TCMH en Venezuela son: alto costo, escaso número de camas disponibles en los 2 centros de trasplante, ausencia de bancos de sangre de cordón y de registros de donantes, falta de recursos humanos entrenados y limitaciones tecnológicas (17).

Perspectivas y problemas

El TCMH “ha evolucionado desde ser un tratamiento empleado como último recurso hasta constituirse en un procedimiento médico común, capaz de curar complejas enfermedades malignas hematológicas, sustituir células madre hematopoyéticas disfuncionales e inducir tolerancia a los trasplantes de órganos sólidos” (10). El uso del TCMH se ha expandido rápidamente en las últimas décadas, su tecnología se encuentra en constante evolución en procura de mejores resultados para las

indicaciones ya establecidas, pero todavía se asocia con tasas significativas de morbilidad y mortalidad. En muchos casos no se logran buenos resultados debido a complicaciones como la enfermedad de trasplante contra hospedador y la falla del trasplante. George Daley, reconocido hematólogo de la Universidad de Harvard (20), estima que hasta el momento, después de 57 años de experiencia, solo el 50 % de los trasplantes de células madre hematopoyéticas son completamente exitosos y advierte sobre la necesidad de tener cautela respecto a las aplicaciones de las células madre en la clínica.

En etapa de experimentación se encuentran estudios sobre nuevas aplicaciones de las CMH, como la terapia génica: tratar defectos genéticos por inserción de genes en CMH, modificar las células T para que ataquen lesiones malignas; utilizar células como las “natural killer” y las células reguladoras; CMH para tratamiento de enfermedades autoinmunes, errores innatos de metabolismo, enfermedades de almacenamiento lisosomal y trastornos de órganos como el corazón, páncreas, sistema nervioso, hígado, etc. Empresas comerciales están realizando estudios clínicos con productos que contienen células madre.

Las terapias en fase experimental deben cumplir los siguientes requisitos:

- Realizadas por personas e instituciones acreditadas, reconocidas y confiables.
- Basadas en razonamientos y métodos científicos.
- Consentimiento informado obtenido siguiendo pautas éticas y científicas rigurosas.
- Salvaguarda de los derechos y seguridad de los pacientes.
- Protocolos de investigación escritos detalladamente.
- Protocolos revisados por expertos en el tema de investigación, manejo, seguridad y procesamiento de datos.
- Seguimiento de los pacientes por tiempo suficiente.
- Reporte oportuno de efectos adversos.
- Reporte de falta de efecto.
- Revisión de resultados favorables por expertos.
- Publicación en la literatura médica.
- Aprobación por las entidades reguladoras de la práctica médica.

En nuestro país y en muchos otros lugares ha surgido un grave problema: la proliferación de prácticas irresponsables por parte de médicos y centros asistenciales privados que ofrecen tratamientos con células madre para muchas enfermedades y hasta con fines estéticos, sin que se haya demostrado sus

beneficios ni seguridad; fuera de protocolos clínicos controlados, con información engañosa a través de medios publicitarios y con ánimo de lucro. También existe fuerte presión publicitaria de los bancos privados de sangre del cordón umbilical y de quienes se benefician económicamente con esa práctica, para que las embarazadas inviertan una cantidad considerable de dinero almacenando la sangre del recién nacido para uso autólogo o de la familia, cuando es muy baja la probabilidad de que pueda ser utilizado y no hay garantía de continuidad del servicio ni de la calidad de la conservación del producto.

Las células madre obtenidas de tejidos adultos, las células madre pluripotentes embrionarias e inducidas y sus derivadas son prometedoras para el tratamiento de muchas enfermedades, pero todavía hay muchos trabajos que realizar para optimizar sus posibles aplicaciones en la clínica. El traslado de los resultados de la investigación básica y aplicada a la práctica clínica profesional tarda muchos años en madurar y es necesario actuar de acuerdo a las pautas éticas y científicas establecidas para evitar daños a la salud y la economía de los pacientes (21). Es por ello que someto a consideración las siguientes recomendaciones generales:

1. Ser conservadores en el uso de trasplantes de células madre hasta que se conozca mejor su biología, mecanismos de acción, enfermedades para las cuales pueden ser útiles y procedimientos más eficaces y seguros, valorando la relación beneficio/riesgo para el paciente. Es apropiado utilizarlos en el marco de ensayos clínicos formales y cuando se haya demostrado su eficacia y seguridad.
2. Mantener alto el estándar ético de la medicina para evitar lesiones, fraudes y engaños a los pacientes. Implantar mecanismos de vigilancia de la práctica médica a través de las Sociedades Científicas y el Ministerio de Salud. Desarrollar actividades formativas del personal de salud para lograr estos propósitos. Difundir y utilizar la Guía para la traslación clínica de las células madre publicada por *The International Society for Stem Cell Research (ISSCR)* (21-23)
3. Informar a la comunidad en general acerca de las indicaciones aprobadas y las limitaciones del uso de las células madre en la clínica, para evitar la creación de falsas expectativas en los pacientes y la posibilidad de sufrir consecuencias negativas por la acción de personas irresponsables. Aprovechar

el Manual del paciente sobre terapias con células madre de la *ISSCR* (24)

4. Informar a la comunidad y a los profesionales de la obstetricia que no es ético ni aconsejable el almacenamiento de sangre de cordón umbilical en bancos comerciales privados con fines de lucro para uso autólogo. Promover la creación de bancos públicos de sangre de cordón y de registros de donantes en Venezuela.
5. Dar cumplimiento a lo establecido en la Ley Sobre Donación y Trasplante de Órganos, Tejidos y Células publicada en la Gaceta Oficial N° 39808 de fecha 25/11/2012, cuyo artículo 22 regula lo relativo el uso de células madre con fines de investigación.

REFERENCIAS

1. Cruz L. Células Madre Humanas. Esperanzas. Problemas. Perspectivas. Academia Nacional de Medicina. Colección Razetti. Volumen V. Caracas: Editorial Ateproca; 2008:479-550.
2. Pub Med Biblioteca Nacional de Medicina de los Estados Unidos de América. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=%E2%80%9CStem+cell+therapy+clinical+trial%E2%80%9D>
3. Ljungman P, Urbano-Ispizua A, Cavazzana-Calvo M, Demirer T, Dini G, Einsele H, et al. Allogeneic and autologous transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: Definitions and current practice in Europe. *Bone Marrow Transplant.* 2006;37(5):439-449. Disponible gratuitamente en <http://www.nature.com/bmt/journal/v37/n5/full/1705265a.html>
4. Thomas ED, Lochte Jr. HL, Cannon JH, Sahler OD, Ferrebee JW. Supralethal whole body irradiation and isologous marrow transplantation in man. *J Clin Invest.* 1959;38:1709-1716.
5. Thomas ED, Lochte H L, Lu W C, Ferrebee J W. Intravenous infusion of bone marrow in patients receiving radiation and chemotherapy. *N Engl J Med.* 1957;12:491-496.
6. Thomas ED. Bone Marrow Transplantation – Past, Present and Future. Nobel Lecture dictada el 8/12/1990 con motivo de recibir el Premio Nobel de Fisiología o Medicina 1990. Disponible en: http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/1990/thomas-lecture.pdf. Consultada el 5/3/2014.
7. Ballen KK, Gluckman E, Broxmeyer HE. Umbilical cord blood transplantation: The first 25 years and beyond. *Blood* 2013;122(4):491-498. Disponible en: <http://bloodjournal.hematologylibrary.org/content/122/4/491?sso-checked=1>
8. Gluckman E, Rocha V. History of the clinical use of

- umbilical cord blood hematopoietic cells Cytotherapy. 2005;7(3):219-227.
9. Gratwohl A, Baldomero H, Aljurf MD, Pasquini MC, Bouzas LF, Yoshimi A. Hematopoietic Stem Cell Transplantation. A Global Perspective. *JAMA*. 2010;303(16):1617-1624. Disponible en: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=185756#ref-joc05038-14>. Consultada el 15/5/2014.
 10. Niederwieser D, Pasquini MC, Aljurf MD, Confer DL, Baldomero H, Bouzas LF, et al. Global hematopoietic stem cell transplantation (hsct) at one million: An achievement of pioneers and foreseeable challenges for the next decade. A Report from the Worldwide Network for Blood and Marrow Transplantation (WBMT). *Blood* 2013;122(21). Disponible en: <http://bloodjournal.hematologylibrary.org/content/122/21/2133?sso-checked=1> Consultado el 15/5/14
 11. Kekre N, Antin JH. Hematopoietic stem cell transplantation donor sources in the 21st century: Choosing the ideal donor when a perfect match does not exist. *Blood* 2014;124(3):334-343.
 12. US Food and Drug Administration. Vaccines, Blood & Biologics. Marketed Products. Disponible en <http://www.fda.gov/biologicsbloodvaccines/cellulargenetherapyproducts/approvedproducts/>. Consultada el 15/5/2014.
 13. Horowitz M. The role of registries in facilitating clinical research in BMT: Examples from the Center for International Blood and Marrow Transplant Research. *Bone Marrow Transplant*. 2008;42(Suppl 1):1-2 doi: 10.1038/bmt.2008.101
 14. Pasquini MC, Wang Z. Current use and outcome of hematopoietic stem cell transplantation: CIBMTR summary slides, 2013. Disponible en <http://www.cibmtr.org>. Consultado el 13/7/2014
y http://www.cibmtr.org/referencecenter/newsletters/documents/newsletter_dec2011.pdf
 15. Grupo Europeo sobre Ética (EGE) en Ciencia y Nuevas Tecnologías. Ofrece enlaces a Comités Nacionales de Bioética de varios países. http://ec.europa.eu/european_group_ethics/index_en.htm. Consultada el 13/7/2014.
 16. Posición de la Sociedad Venezolana de Hematología ante la promoción, el uso y el almacenamiento inapropiados y no controlados de células madre. Agosto 2010 disponible en: http://www.svh-web.org.ve/index.php?option=com_docman&task=cat_view&gid=45&Itemid=18. Consultada 5/7/14
 17. Ramírez Osío F. Venezuela's experience in BMT. Salvador / Bahia 2013. Fichas de la WBMT. http://www.wbmt.org/fileadmin/pdf/Salvador_2013/1workshopThursday_morning/Country_HCT_Activity_-_Venezuela_-_F._Ramirez-Osio_2013-10-03.pdf Consultado 15/7/2014
 18. Müller de Soyano A, Soyano A. Identificación de células madres hematopoyéticas fetales y de adultos. Mitos y realidades de los trasplantes. *Gac Méd Caracas*. 2012;120(3):197-212.
 19. Guevara Iribarren JM. Cincuenta Aniversario de la Sociedad Venezolana de Hematología. *Gac Méd Caracas*. 2010;118(2):158-162
 20. Daley GQ. The Promise and Perils of Stem Cell Therapeutics. *Cell Stem Cell*. 2012;10:741-748.
 21. The International Society for Stem Cell Research (ISSCR). Guidelines for the Clinical Translation of Stem Cells. Disponible en: <http://www.isscr.org/home/publications/ClinTransGuide>. Consultada el 13/7/2014.
 22. The International Society for Stem Cell Research (ISSCR). Guía para la traslación clínica de las células madre. 2008. Versión en español 2010. Disponible en: http://www.isscr.org/docs/default-source/clin-trans-guidelines/isscr_guia_paciente_final.pdf. Consultada el 13/7/2014.
 23. Hyun I, Lindvall O, Åhrlund-Richter L, Cattaneo E, Cavazzana-Calvo M, Cossu G, et al New ISSCR Guidelines Underscore Major Principles for Responsible Translational Stem Cell Research. *Cell Stem Cell*. 2008;3(6) 607-609 <http://download.cell.com/cell-stem-cell/pdf/PIIS1934590908005808.pdf?intermediate=true>. Última consulta 21/7/2014.
 24. The International Society for Stem Cell Research (ISSCR). Manual del Paciente sobre Terapias con Células Madre. 2008. Versión en español 2010. Disponible en: http://www.isscr.org/docs/default-source/patient-handbook/isscr_manual_del_paciente.pdf. Consultada el 13/7/2014.