

La Terminología del Trasplante o Transplante de Médula Ósea

'A rose by any other name would smell as sweet', or would it?

Gale RP¹ and Lazarus HM²

¹Section of Haematology, Division of Experimental Medicine, Department of Medicine, Imperial College, London, UK

²Department of Medicine, Division of Hematology and Oncology, Case Western Reserve University, University Hospitals Case Medical Center, Cleveland, OH, USA

robertpetergale@aol.com

Bone Marrow Transplantation (2013) 48, 881–883; doi:10.1038/bmt.2012.275;

published online 4 February 2013

TRADUCCIÓN AUTORIZADA POR BONE MARROW TRANSPLANTATION Y LOS AUTORES

TRADUCCIÓN: **Morales VH**

INCUCAI

vmorales@incuca.gov.ar

Fecha de recepción: 5/11/2013

Fecha de aprobación: 17/11/2013



ARTÍCULO
ESPECIAL

HEMATOLOGÍA, Vol.17 N° 3: 243-248
Septiembre - Diciembre 2013

Palabras clave: Transplante de Médula Ósea; Terminología

Keywords: Bone Marrow Transplantation; Vocabulary



Fue Shakespeare ¿no? (Romeo y Julieta ca.1594) ¿Tiene en realidad importancia lo que llamamos una flor? o en nuestro caso, ¿algunos de nuestros procedimientos

de trasplante y sus resultados? De hecho, datos importantes de la psicología experimental (que se examinan en un informe anterior) en *Bone Marrow Transplantation* indican que Shakespeare estaba equivocado; la descripción que utilizamos para las flores, el vino u otros objetos influye fuertemente en la percepción de estos ¹.

Dictionary.com, el reemplazo del Siglo 21 del Oxford English Dictionary, define la *jerga* como el lenguaje

peculiar de un oficio particular, profesión o grupo. Sin embargo, ofrece tres definiciones adicionales que son esclarecedoras:

- 1) charla o escrito ininteligible o carente de significado (galimatías),
- 2) cualquier discurso o escrito que no se entiende y
- 3) lenguaje caracterizado por un vocabulario poco común o pretencioso con enrevesada sintaxis y a menudo vago en su significado.

El valor de la *jerga* es facilitar la comunicación dentro de un campo. Sin embargo, en muchos casos el uso de la *jerga* inhibe la comunicación con aquellos ajenos al tema Pero hay otros peligros más graves para el uso de la *jerga*. La falta de comunicación y la imprecisión son altas en esta lista. Esto puede ser aceptable en algunos campos en los que las percep-

ciones es la clave, como escuchar música, pero ¿qué pasa cuando la jerga se introduce en la ciencia?

El resultado puede ser destructivo.

Los expertos en el trasplante de células hematopoyéticas son altamente especializados. Por lo tanto, no es sorprendente que el campo del trasplante haya desarrollado una jerga para facilitar la comunicación y describir lo que sus miembros hacen. Términos como SCT (*Trasplante de Células Madre*), *myeloablative transplant* (*Trasplante mieloablativo*), *PBSC* (*Células Madre de la Sangre Periférica*), *autologous GVHD* (*auto GvHD*) (*Enfermedad de Injerto versus Huésped Autóloga*) y muchos otros son ampliamente utilizados por los expertos en trasplantes. Y aunque el uso de estos términos facilita la comunicación entre los expertos en trasplantes, varios términos son imprecisos en el mejor de los casos, e incorrectos y engañosos en el peor. Esto es especialmente problemático en la ciencia donde se necesitan exactitud y precisión. Hemos revisado varios términos utilizados y que creemos que deben ser abandonados porque son inexactos, incorrectos o pueden ser mal entendidos por personas no expertas en trasplantes.

Trasplante de células madre

Células madre es un término ampliamente utilizado por los biólogos; este año el Premio Nobel de Fisiología o Medicina fue dado por la investigación en este campo. Pero, ¿qué son las *células madre* realmente y qué es lo que queremos decir cuando utilizamos este término?

En la biología del desarrollo, una *célula madre* es una célula con una capacidad ilimitada de auto-renovación y para diferenciarse en células terminales de un sistema biológico. Hay dos categorías principales de *células madre*: (1) *células madre embrionarias* (ES), y (2) las *células madre somáticas o adultas*. Las ES se desarrollan en la masa celular interna de los embriones, son pluripotentes y pueden generar todos los linajes celulares del organismo adulto. Las *células madre somáticas o células madre adultas* también se desarrollan en el embrión y retienen la capacidad de auto-renovación durante toda la vida, pero pueden convertirse en algunos pero no en todos los linajes de células del organismo adulto. Las *células madre pluripotentes inducidas* son un tipo de célula madre artificialmente derivadas de una típica célula somática adulta, - no pluripotente - mediante la expresión de genes específicos. Las *células pluripotentes*

inducidas son similares a las células ES en muchos aspectos, pero el alcance de su relación con las *células madre* pluripotentes naturales es desconocida.

La definición de *células madre* varía en función del campo de estudio (medicina regenerativa, envejecimiento, terapia génica y así sucesivamente), el organismo en estudio (*Drosophila sp.*, ratones, seres humanos y otros), la persistencia a través de la vida y otras variables. Por ejemplo, en algunos organismos, tales como *Planarias sp.*, las células pluripotentes se mantienen durante toda la vida, mientras que en el ratón y en el ser humano las células embrionarias humanas, que son pluripotentes, están presentes sólo transitoriamente durante el desarrollo embrionario².

Otro término que a veces se confunde con *célula madre* es *célula progenitora*. Las *células progenitoras* se definen generalmente como células inmaduras que pueden diferenciarse en tipos celulares específicos. Las *células progenitoras* tienen mucho menos potencial proliferativo que las *células madre*. También tenemos que considerar el término *células precursoras*. Las *células precursoras* son post-mitóticas, parcialmente diferenciadas que suelen ser *uni-más que toti-*, *pluri-* o *multipotentes*. Sin embargo, ni las *células progenitoras* ni las *células precursoras* son clasificadas típicamente como *células madre* por los biólogos.

Estas definiciones algo arbitrarias de los tipos de células incluyendo las células madre se resumen en la Tabla 1. El mal uso de estos términos puede resultar confuso con respecto a los efectos terapéuticos que podrían resultar de la manipulación o el trasplante de estas células. Teniendo en cuenta estas consideraciones, es preciso preguntarse si el término ampliamente utilizado en nuestro campo, trasplantes de células madre, describe con precisión lo que ocurre cuando hacemos un trasplante de células de la sangre o de la médula ósea en humanos.

La mayoría de los hematólogos creen que la MO de los seres humanos y la sangre (en circunstancias especiales) contienen *células madre hematopoyéticas* (HSCs). Sin embargo, las HSCs carecen de características críticas de las células madre (Tabla 1), y se definen con más precisión como un subconjunto de células progenitoras derivadas del mesodermo embrionario.

Las características biológicas de las verdaderas HSCs deben incluir:

Tabla 1 - Células Madre

	Embrionaria	Adulta	Hematopoyética
Auto renovación in vivo	Ilimitada	Limitada	Limitada
Auto renovación in vitro	Ilimitada	Limitada	Limitada
Potencialidad	Totipotente	Oligo-o uni-potente	Multi-potente
Auto renovación	Si	Limitada	Limitada
División Celular Asimétrica	Si	Si	Si
División Celular Simétrica	Ilimitada	Limitada	Limitada
Quiescente	No	Si	Si
Dependencia de nicho	No?	Si	Si

- 1) las divisiones celulares multipotentes y asimétricas que pueden dar lugar a diferentes tipos de células,
- 2) la persistencia en un estado de reposo y una baja velocidad de auto-renovación,
- 3) capacidad de permanecer en un estado indiferenciado en sitios específicos llamados microambiente o nichos de *células madre*;
- 4) capacidad para restaurar la función de la MO en animales letalmente irradiados, incluyendo roedores y primates y
- 5) la capacidad de diferenciarse en diversos linajes hematopoyéticos incluyendo los glóbulos rojos, las células mieloides y linfoides y los megacariocitos.

Basados en estas consideraciones nosotros sugerimos que el uso de trasplantes de *células madre* para describir lo que hacemos en los seres humanos es inexacto y debe ser abandonado. No somos *luditas* y nos damos cuenta de que esta es una jerga popular que puede aumentar las probabilidades de financiación y publicación. Sin embargo, su uso es incorrecto, asume hechos para los cuales no tenemos pruebas y puede inducir a error a nuestros colegas y peor aún, a nosotros mismos. En realidad, el uso de células de la MO artificialmente marcadas en ratones y humanos sugiere fuertemente que nosotros no estamos trasplantando *células madre*. Son más apropiados y precisos los términos Trasplante de células hematopoyéticas o trasplantes de células de la MO y de la sangre.

NOTA DEL TRADUCTOR: *El Ludismo fue un movimiento obrero que adquirió auge en Inglaterra a partir del odio hacia las máquinas. Sus seguidores se llamaban ludistas o luditas (Luddites en inglés). El ludismo representaba las protestas de los obreros contra las industrias por los despidos y los bajos salarios*

ocasionados por la introducción de las máquinas. Estas revueltas eran desorganizadas y los obreros ataban contra las máquinas destruyéndolas.

Trasplante de células de la sangre periférica

Este término representa un tipo diferente de problema. El modificador periférico implica que hay algún otro tipo de sangre, que podría confundirse con lo que estamos trasplantando. De donde este término proviene no está claro. ¿Existe una *sangre central* que se debe distinguir de la *sangre periférica*? ¿Acaso la muestra de sangre que podemos tomar de una vena no puede volver a un lugar central, como el corazón? Hace años (pero en el curso de la vida de los autores), los microbiólogos inocularon ratones y cobayos con patógenos como tripanosomas, mataron a los animales y tomaron muestras de la sangre de su corazón, lo que se denominó *sangre del corazón*^{3,4}. Incluso hay varios libros que tienen *sangre del corazón* en su título y también un grupo de rock con ese nombre. Sin embargo, esta práctica colorida ha seguido el camino del pájaro dodo (pájaro bobo) sustituida por otras más precisas, con tecnologías menos dramáticas, como la PCR, la espectrometría de masas y la secuenciación de todo el genoma. Y aunque la *sangre del cordón umbilical* se utiliza a veces como la fuente de un injerto de células hematopoyéticas, son estas y no las células normales de la sangre que necesitan un calificador. Sugerimos usar *trasplantes de células de la sangre en lugar de trasplantes de sangre periférica*. Por lo menos esto permitirá salvar unos pocos árboles.

Algunos colegas pueden objetar el término trasplantes de células sanguíneas por ser demasiado vago. Por ejemplo, los glóbulos rojos son células de la sangre, pero no pueden injertarse. Sin embargo, es seguro decir que en las circunstancias habituales

de trasplantes en seres humanos carecemos de datos precisos por los cuales las células de *la sangre recogidas por aféresis* son responsables de la recuperación de la función de la MO después de terapia con altas dosis. Esto es aún más cierto después de las terapias pretrasplante menos intensivas. Y debemos tener en cuenta la posibilidad de que diferentes células del injerto son responsables de la recuperación de la médula ósea en diferentes personas. Es improbable que nos engañemos a nosotros mismos haciéndonos creer que sabemos más de lo que hacemos si nos quedamos con los trasplantes de células sanguíneas por ahora.

Trasplantes Mieloablativos

Otro perdedor. Datos considerables de modelos experimentales, en animales y en seres humanos indican claramente que ninguna dosis de fármacos o radiación, irreversiblemente elimina todas las células de la MO, capaces de restaurar su función sin también matar a la gente. Esto es fácil de entender, ya que casi todas las modalidades utilizadas para preparar a las personas para un trasplante matan a las células hematopoyéticas (y otras células) mediante un proceso estocástico.

Esto es especialmente cierto para las radiaciones ionizantes, pero se aplica también a las drogas más radiomiméticas como los fármacos alquilantes. La muerte por efectos que no son sobre la médula ósea, se produce con una dosis mucho más baja de fármacos o radiación que podría matar todas las células de la médula ósea capaces de restablecer la hematopoyesis. Esto no quiere decir que la función de la médula ósea se recuperará rápidamente, es simplemente que el término *mielo-ablativo* es incorrecto a menos que sea también ablativo de la persona. Por ejemplo, las personas expuestas accidentalmente a dosis de TBI varias veces superiores a la dosis que podría causar la muerte dentro de 30-60 días sin cuidados intensivos, recuperaron la función de la MO después de recibir antibióticos, drogas antivirales, factores de crecimiento y transfusiones de glóbulos rojos y plaquetas⁵. El uso del término *mielo-ablativo* puede dar lugar a graves errores en la elección de las intervenciones terapéuticas. Por ejemplo, uno podría sentirse obligado a hacer un trasplante en un paciente que recibió una dosis *mielo-ablativa* de fármacos o radiación incluso cuando la recuperación autóloga es posible. Tal error puede resultar en una muer-

te iatrogénica, por ejemplo, de EICH. Usted puede preguntarse qué hacer con la clasificación CIBMTR sobre la intensidad de los regímenes de acondicionamiento pre trasplante. Sugerimos que el acondicionamiento intensivo o con altas dosis funciona igual de bien y es más preciso que el acondicionamiento *mielo-ablativo*.

Engraftment

Bastamente utilizado este término como sinónimo de la recuperación de la MO es también una inexactitud potencialmente grave. Este es un error posible cuando se utiliza después de la terapia convencional pre trasplante con altas dosis pero es especialmente así cuando la terapia previa al trasplante es menos intensa y/o cuando subgrupos de células hematopoyéticas constituyen el injerto. Tenemos que atenernos a lo que sabemos.

Después de un trasplante, lo que cuantificamos es la recuperación de la función de la MO, no del injerto que sólo puede ser probado usando marcadores genéticos de las células trasplantadas. Además, cuando se utilizan marcadores genéticos tenemos que especificar ¿qué linaje(s) hematopoyético(s) se está injertado: linfocitos, células mieloides, ambos o ninguno? Y también nosotros debemos distinguir entre el *engraftment*, (injerto) lo que implica un proceso biológico activo y la persistencia de las células infundidas pero sin replicación. A menos que estudios genéticos detallados se realicen en un receptor de trasplante o cohorte nosotros tenemos menos probabilidades de error con la descripción de lo que medimos, la recuperación de la MO o de la función de la MO, en lugar de lo que implica algo que no sepamos con precisión, el injerto.

Sobrevida Global

Llegamos a OS. (Overall survival) Esto parece un término creado de tal manera, que se pueda utilizar una abreviatura, a saber, en un sistema operativo más que por cualquier razón científica. Al igual que periférico en el trasplante de PBSC este es un modificador innecesario. La sobrevida, es la sobrevida cuando no hay calificador anterior; general no añade nada. Nosotros admitimos que 'S' no es una abreviatura atractiva para una tabla pero tampoco es 'OS'; ambas palidecen en comparación con las abreviaturas elegantes como RFS, DFS, EFS y similares. ¿Y que tal de usar sobrevida en cuadros y gráficos que son un poco más largos que nuestros favoritos

acrónimos tales como R-CHOP y MOPP/ABVD?

EICH Autologous

Otro peccadillo es el *EICH autólogo*. Este término, que se acerca más a la jerga de la jerga, e inmediatamente golpea a uno como un oxímoron. No hay evidencia convincente del *EICH autólogo* a pesar de numerosas publicaciones. Aunque nosotros no negamos que algunos beneficiarios del autotrasplante y los receptores de trasplantes de gemelos genéticamente idénticos desarrollan las características clínicas y de laboratorio que se asemejan al EICH que se produce después de un alotrasplante, simplemente no hay ninguna prueba de que estas características son causadas por la reacción del injerto contra el huésped. En otro lugar se revisan estos datos ⁶. Sin embargo, hasta que se disponga de datos convincentes sobre la fisiopatología de estas características clínicas, es más seguros limitar nuestra terminología a lo que sabemos. Las personas afectadas pueden ser descritas con características clínicas que recuerdan a las de los receptores de un alo trasplante con EICH. (Varios estudios han demostrado que no hay características histológicas de ambos *EICH autólogo* o alogénico).

Hay muchos otros ejemplos de la jerga en nuestro campo. Invitamos a otros a sugerir términos que necesitan revisión, y esperamos que este comentario genere críticas y posiblemente réplicas. Sin embargo, es importante que seamos precisos en nuestra terminología para que no pensemos que entendemos más de lo que realmente hacemos. Nos haría bien en seguir el lema de la Royal Society de Londres: “*Nullius in verba*” No tomar la palabra de nadie para ello. Señores (y señoras), enciendan sus motores de indignación, porque para todos los expertos hay un experto igual y opuesto. Agradecemos sus comentarios, las críticas no tanto.

NOTA DEL TRADUCTOR: *Nullius in verba*: locución latina que procede de una de las Epístolas de Horacio “*Nullius addictus iurare in verba magistri*” (Yo no estoy obligado a creer en la palabra de ningún maestro). En 1663, la Academia Real de Ciencias del Reino Unido, adoptó esta máxima latina como lema o divisa de la institución. Es una norma establecida de la Sociedad, por la que siempre se registrará.

Declaración de conflictos de intereses:

El Dr. Gale RP es un empleado part time de Celgene Corp., Summit, NJ, USA

AGRADECIMIENTOS: El Profesor John Goldman proporcionó valiosos comentarios junto al hogar. Dr Iman Sa-

ramipoor desarrolló la Tabla 1. RPG agradece al difunto profesor David W Golde por señalar que lubina chilena suena mucho mejor que el pescado diente patagónico (su nombre real). Queremos agradecer el apoyo de la Biomedical régimen de financiación del Centro de Investigación NIHR)

Bibliografía

1. Gale RP, Eapen M, Logan B, Zhang MJ, Lazarus HM. Are there roles for observational database studies and structured quantification of expert opinion to answer therapy controversies in transplants? *Bone Marrow Transplant* 2009; 43: 435–446.
2. Enver T, Pera M, Peterson C, Andrews PW. Stem cell states, fates, and the rules of attraction. *Cell Stem Cell* 2009; 4: 387–397.
3. Peterburs MC. *Bacterial Postmortem Examination of Heart's Blood, Spleen and Bile*. Marquette University Press: Milwaukee, WI, USA, 1947.
4. Hamond CW, Tompkins M, Miller CP. Studies on susceptibility to infection following ionizing radiation. I. The time of onset and duration of the endogenous bacteremias in mice. *J Exp Med* 1954; 99: 405–410.
5. Baranov AE, Selidovkin GD, Butturini A, Gale RP. Hematopoietic recovery after 10-Gy acute total body radiation. *Blood* 1994; 83: 596–599.
6. Linhares Y, Lazarus H, Gale RP. What the heck is autologous GvHD?, Submitted.

Carta al editor

From: Bone Marrow Transplantation advance online publication 17 June 2013; doi: 10.1038/bmt.2013.92

Estamos encantados con la amplia correspondencia principalmente de apoyo que hemos recibido de nuestro informe: “Una rosa con cualquier otro nombre tendría un aroma similar, ¿o no?” ¹

Varios lectores comentaron que la lista de términos de la jerga era incompleta y que habíamos omitido una mentira: “purga in vivo”. Aquí está.

La mayoría de las personas que no participan en los trasplantes de médula ósea cuando se enfrentan al término ‘purga in vivo’ inmediatamente piensan en José Stalin, bulimia, estudio de colon, enemas de café o en los tragables en llama de la India. Esto es totalmente compren-

sible. Esta proposición errónea parece haber entrado en nuestra jerga como el recíproco de purga in vitro, donde el injerto se trata en el laboratorio (ex vivo), por lo general en el vidrio o plástico, en tubos (in vitro) con anticuerpos, fármacos o productos químicos para eliminar las células no deseadas, tales como células T o células cancerosas. De alguna manera purga in vitro fue transmutado a purga in vivo cuando una persona recibe un anticuerpo, pero no una droga o un producto químico, antes del trasplante. Cómo y por qué el tratamiento de una persona con un anticuerpo debe ser llamado purga in vivo en lugar de simplemente decir, recibió o fue tratado con el anticuerpo x o y para el propósito de z es poco claro. Por ejemplo, nadie se refiere al tratamiento de las personas con linfoma con rituximab, el tratamiento de mujeres con cáncer de mama con herceptin o el tratamiento de personas con cáncer colorrectal con bevacizumab como purga in vivo. De hecho, la mayoría de los oncólogos no tienen idea del significado de las purgas in vivo en este contexto. Ellos simplemente se refieren a ella como una terapia contra el cáncer.

La purga in vivo es un ejemplo perfecto de la jerga que confunde más que aclara una acción. Sugerimos erradicarla (¿purgarla?) de nuestro léxico.

Bibliografía.

Gale RP, Lazarus HM. 'A rose by any other name would smell as sweet', or would it? Bone Marrow Transplant 2013; 48: 881-883

Carta al Autor

Estimado Roberto, he leído con mucho interés su artículo "A rose by any other name would smell as sweet" or would it? y la carta al Editor, ambos publicados en BMT y los encuentro excelentes

Estoy de acuerdo que la terminología utilizada es ambigua, errónea y a veces, incorrecta.

En Argentina, nosotros tenemos situaciones similares y otras derivadas de la importancia de la lengua inglesa en el desarrollo de las comunicaciones médicas y científicas. Nosotros no utilizamos "células madre" para designar al Trasplante de Médula Ósea; el Registro Argentino de Donantes de Médula Ósea ha introducido y generalizado el uso de Células Progenitoras Hematopoyéticas (CPH) cuya fuente puede ser: a) la médula ósea, b) la sangre y c) la sangre del cordón umbilical. El término trasplante de médula ósea es popular y también utilizado por el cuerpo médico. Hablamos de trasplante de médula ósea, pero ¿y el trasplante de CPH que proviene de otra fuente, de la sangre o de la sangre del cordón umbilical?

Se emplea sangre periférica pero es verdad lo que Ud. dice ¿existe una fuente central de la sangre para tomar las cé-

lulas?

Decimos Trasplante de Sangre de Cordón, ¿Es erróneo! Nosotros efectuamos Trasplante de Células Progenitoras Hematopoyéticas de la Sangre del Cordón Umbilical y la Placenta, ¿y la sangre que permanece en la placenta?

INFLUENCIA DE LOS ANGLICISMO EN NUESTRO PAÍS.

- 1- Palabras como match, mismatch o cross-match en lugar de compatible, incompatible y prueba cruzada.
- 2- PBSC (Peripheral Blood Stem Cell) en lugar de Células Progenitoras Hematopoyéticas (CPH) de la sangre
- 3- Por mucho tiempo se usó la palabra trasplante en lugar de trasplante.
- 4- Enfermedad de Injerto versus Huésped, en inglés Graft versus Host Disease la describimos como GVH en lugar de EICH y pronunciamos "gi.vi.eich".
- 5- Globulina Anti-Timocitos la abreviamos como ATG.
- 6- Usamos donante no relacionado en lugar de donante no emparentado.
- 7- Nosotros también hablamos de sobrevida ¿Global? Pero la abreviamos como OS Esto sucede también con otras abreviaciones.
- 8- Para los Factores estimulante de Colonias Granulocitos Macrófagos, usamos las abreviaturas en inglés G-CSF o GM-CSF y decimos Gi o GiEm.
- 9- Decimos "engraftment" (de uso habitual) en lugar de Injertó.

Yo creo que es muy difícil cambiar la "jerga" utilizada en el trasplante de CPH que utiliza palabras instaladas en el tiempo y de uso habitual, pero yo veo sus esfuerzos como muy positivos y que deberían ser imitados.

Cordialmente

Dr. Víctor Hugo Morales
INCUCAI