

La Odisea en Hematología

Alberto A. Palacios Boix

Zarpar hacia Ítaca

Desde la Antigüedad, la sangre y su contenido han atraído la atención de los hombres y los médicos. Investida por la teoría de los humores propuesta por Hipócrates (460- 377 a.n.e.), la sangre acarrea las metáforas de la vida y su permanencia. Pero no fue hasta los descubrimientos seminales de William Harvey (1628) en que la circulación adquirió una dimensión física y química. Si bien los hallazgos celulares y las técnicas de coagulación lo anticiparon, la Hematología se ha visto revolucionada con la patología clínica y la inmunología del siglo XX. Más radicalmente, por los avances moleculares que han impactado en la supervivencia de enfermedades linfo y mieloproliferativas, lo que abre una dimensión inusitada en este fascinante campo del conocimiento científico.

El concilio de los dioses

Como sabemos por el poema épico referido, las mejores armas de la ciencia son la astucia (*mētis*) y la perseverancia. Odiseo escapa de los diversos obstáculos que le impone su regreso a la tierra prometida, Ítaca, gracias a Palas Atenea, su fuente de inspiración y recursos, urdiendo audaces réplicas y disfraces para encontrar la solución a sus dificultades. En Hematología, el empleo de técnicas de extracción, mantenimiento, licuación y modificación de los componentes formes y fluidos ha sido determinante para el descubrimiento de beneficios para los pacientes en diversas ramas de la Medicina. Aquí vale señalar las contribuciones de van Leeuwenhoek (1628), primero en describir los componentes sanguíneos; Christopher Wren (1656) y JC Major (1662), los primeros en aplicar inyecciones

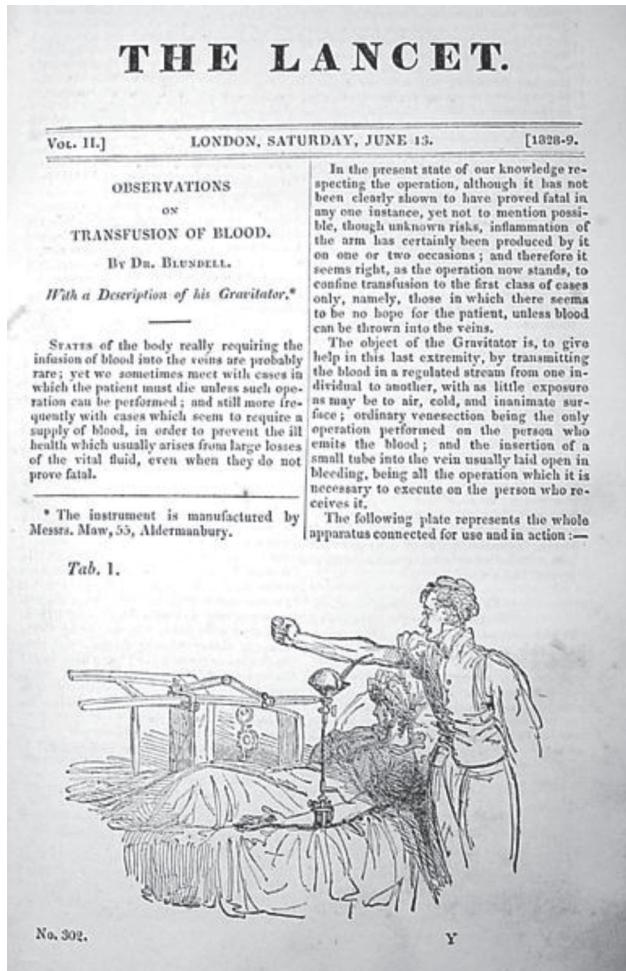
endovenosas a animales y humanos, respectivamente; y de Richard Lower y Jean Baptist Denis (1667), quienes aplicaron la primera transfusión sanguínea documentada en la Historia, que fue prohibida por orden eclesiástica, retrasando con ello tan necesario recurso otros 150 años.

Telémaco

Hubo de pasar un siglo entero para que los alcances de la microscopia y el apego a la verdad científica, rindieran nuevos resultados. Considerado el “padre de la Hematología”, William Hewson (1739- 1774) cirujano formado en la Newcastle Infirmary y elegido a la Royal Society en 1770, describió las diferencias morfológicas entre eritrocitos y leucocitos. Además, hipotetizó la existencia de un sistema linfático y aisló la fibrina. Poco antes de morir propuso el concepto de que los eritrocitos tienen membrana, algo que no pudo probar y que cayó en el olvido.

Dejar a Calipso

Un capítulo crucial en el desarrollo de la Hematología moderna lo constituye el empleo de transfusiones con fines terapéuticos, precursor del trasplante de médula ósea y la reposición de elementos formadores de colonias en la inmunopatología actual. La primera transfusión exitosa de sangre completa se hizo en el Hospital Guy's (segunda casa de quien esto escribe) para tratar una hemorragia postparto. Su autor, James Blundell, obstetra londinense graduado en Edimburgo, extrajo cuatro onzas de sangre del marido y se las transfundió a la parturienta, evitando su muerte inminente. En los siguientes diez años practicó diversas transfusiones en condiciones análogas, con éxito rotundo en cirugía abdominal y obstetricia. Como gran innovador, publicó sus observaciones exhaustivas y discretas en el *Lancet* como se aprecia en la Figura 1.



El valor de este trabajo permitió aplicar la primera transfusión a un paciente hemofílico en el hospital Saint George's de Londres (1840), identificar las plaquetas como un componente esencial de la coagulación (Alexandre Donne en 1842) y sentar las bases para la antisepsia, que el cirujano inglés John Lister (1867) estableció para combatir infecciones, justamente durante las transfusiones sanguíneas.

Nausícaa y Alcínoo

El romanticismo en Europa sirvió de telón de fondo para los descubrimientos que dieron un giro determinante a la Hematología. Como las aventuras de Odiseo, prometían enlaces y distracciones que no se materializaron, gracias a la aguda observación científica de grandes investigadores. Baste mencionar algunos ejemplos ilustres. Antes de

trascender en su descripción de los anticuerpos y el empleo de neosalvarsán en sífilis (el famoso compuesto "Ehrlich 914"), el bacteriólogo del Hospital Charité en Berlín, Paul Ehrlich, fue quien identificó los componentes formes de la sangre con sus técnicas de tinción al microscopio. En 1908, Ehrlich compartió el Premio Nobel de Medicina y Fisiología con el bacteriólogo Ilya Méchnicov por sus contribuciones a la inmunología celular y humorral.

Sin duda, fueron Rudolf Virchow (1821-1902), el eminente patólogo prusiano, y Karl Landsteiner (1868-1943) quienes acumularon las leyendas y allanaron el camino a Ítaca.

El primero se acrediita como el fundador de la teoría celular (de ahí su famoso epígrafe, *Omnis cellula e cellula*) y con ello, el descubrimiento de las células que caracterizan las leucemias. Demostró también la importancia de la fibrina en el proceso de coagulación y acuñó los términos embolismo y trombosis, vigentes hasta nuestros días. Una aportación que se extendió a diversas especialidades fue su descripción del proceso inflamatorio, con la cascada de factores procoagulantes y cicatriciales en juego. A este ilustre personaje de la vida política alemana debemos la triada de Virchow, presente en toda flebotrombosis: hipercoagulabilidad, cambios hemodinámicos y disfunción endotelial. Con ella se anticipó un siglo y medio al papel activo del endotelio vascular en los fenómenos de trombofilia.

Landsteiner fue otro gigante científico, cuya detallada descripción de las aglutininas permitió establecer los grupos sanguíneos y el factor Rhesus en la coagulación. A su extraordinaria visión debemos la posibilidad de haber hecho segura toda transfusión y ofrecer el sedimento para investigar la esencia inmunológica de los transplantes de tejidos y de elementos celulares.

Los lestrigones y la hechicera Circe

Muchos obstáculos, de orden circunstancial y ante todo, la injerencia de la Gran Guerra (1914-1918) que devastaría Europa y dividiría lealtades, interfirieron con la difusión de los hallazgos científicos a principios del siglo XX. El citrato de sodio se empleó por primera vez para conservar residuos de sangre para uso en hospitales militares (1914) y la literatura médica se abrió paso lento entre los conflictos bélicos y sus rezagos. Apenas sanadas las heridas, en 1924 se publican simultáneamente a ambos lados del Atlántico *Pediatrics*, la primera revista dedicada a la Hematología infantil y *Traité d'hématologie clinique*, donde el Dr.

Rieux (homónimo del médico protagonista de *La Peste* de Albert Camus) establece los requerimientos del laboratorio de Hematología: microscopio, hematímetro, hematoscopio, centrífuga, laminillas, colorantes y accesorios. Ese mismo año se propone el concepto de sistema retículo endotelial (Aschoff y Kiyono) con el advenimiento de un tercer tipo de leucemia, la monocítica.

En el encierro de los laboratorios por aquellos años de entre guerras se materializó la sofisticación de las técnicas de tinción celular que abrirían la puerta a la clasificación morfológica de las afecciones sanguíneas. Y, mientras Hitler lanzaba sus arengas a la conquista de la Polonia de Ehrlich y Marie Curie, en el Cook County Hospital de Chicago se instalaba el primer banco de sangre (1936) y se ingenia la prueba de Coombs en Cambridge, que habría de esperar el desenlace de las hostilidades para salir al mundo.

Más aún, la versatilidad de la exploración de la médula ósea (que data de los estudios de Arinkin en 1929) se estableció apenas reparado el daño de la posguerra por el Dr. Weil, pionero en el empleo de un trócar tipo Kuss con anestesia local para aspirados que después teñiría con Giemsa y May-Grunwald (colorantes diseñados respectivamente en 1900 y 1901), que ha sido de enorme utilidad en el diagnóstico a la vera del enfermo.

Ulises

Entre las contribuciones más significativas que cruzaron mares y derrotaron cíclones (aquejados de visión restringida) está la trayectoria del Dr. Maxwell Wintrobe, cuyo texto de la especialidad se publicó durante seis décadas bajo su tutela. Zarpó de Manitoba, donde su preeminencia y su entusiasmo juvenil lo embarcaron hasta las riberas del Mississippi. Ahí, en la Universidad de Tulane, descubrió las vertientes de la sangre y diseñó el tubo para hematocrito que lleva su nombre, siendo el primero en documentar estadísticamente los valores normales en sangre para adultos y niños. Es notable que su carrera meteórica se basara en la adquisición de datos tan simples y a la vez tan indispensables para el reconocimiento de lo patológico, que sentaron las bases para la descripción morfológica de las anemias.

Como el Dr. Ruiz Argüelles, Wintrobe se interesó en el estudio de los requerimientos nutricionales en la eritropoiesis y con su trabajo de graduación permitió identificar el papel de la piridoxina como cofactor de la sintetasa

del ácido aminolevulínico en el metabolismo del cobre y del hierro.

Su siguiente desembarco fue a orillas del Atlántico, en la prestigiosa Universidad Johns Hopkins, donde describió la herencia mendeliana en la llamada anemia de Cooley y halló a la vez el fenotipo de la talasemia menor. Con el ímpetu que congregan las grandes instituciones, Wintrobe editó su tratado de *Hematología Clínica*, un texto de 792 páginas que escribió en su totalidad hasta la séptima edición, cuando cedió algunos temas a sus discípulos. Fue presidente de la American Society of Hematology (ASH) y elegido a la National Academy of Sciences hace 40 años, tras haber formado a una pléyade de discípulos que han ocupado lugares preeminentes en la Hematología de todo el orbe.

El canto de las sirenas

Con el advenimiento de la aféresis (1972) y las técnicas de detección de hepatitis B (1971), los bancos de sangre crecieron exponencialmente. Se planteó entonces el uso comercial de los diversos componentes sanguíneos e incluso llegó a proponerse la venta de los anticuerpos monoclonales (diseñados por Georges Köhler y Cesar Milstein en 1975). Ambos investigadores, radicados en Cambridge y ganadores a posteriori del Premio Nobel, se negaron a patentar este extraordinario hallazgo, que a la sazón ha servido de recurso terapéutico para incontables pacientes.

Pero ya en el decenio de 1960 los cultivos de tejidos y células habían escalado un salto cuántico: se contaba con aparatos automatizados para contabilizar los leucocitos y se iniciaba la dilución de diferentes linajes, así como la medición de la hemoglobina corpuscular, el hematocrito y el cálculo del volumen corpuscular medio en la definición de estados de salud y patológicos.

Los primeros factores de crecimiento se demostraron a partir de la sospecha de un factor humoral insinuado por Carnot y Deflandre (1906), que estimularía el crecimiento de los eritrocitos. Pero no fue sino hasta 1953 que se descubrió la eritropoietina y, gracias a su caracterización bioquímica, que se pudo ubicar su origen en el aparato yuxtaglomerular. Este contundente hallazgo desató la investigación molecular para identificar numerosos factores de crecimiento de colonias a partir de la década de 1970, incentivados de manera exponencial por las técnicas de hibridación *in situ* en la década siguiente. El primero de

ellos, una sustancia denominada elocuentemente *Burst-Promoting Activity*, detrás de las células pluripotenciales, capaz de inducir granulocitos, macrófagos y megacariocitos con la misma intensidad. La lógica planteaba, ya en 1978, que tales factores de diferenciación y proliferación celular deben tener receptores específicos en la membrana de las células que responden a su estímulo. Eso dio lugar a la descripción de cúmulos moleculares (los llamados *Clusters of Differentiation* o CDs), compuestos de diversas proteínas homo y heterólogas, que plagan literalmente la superficie de las células hematopoyéticas. El primero al que se le atribuyeron funciones de diferenciación multipotenciales en el microambiente medular fue la interleucina 3 y a partir de la clonación de numerosísimos factores afines, se ha podido determinar la secuencia de eventos que subyace a la generación de elementos formes en la sangre, como habría soñado Hipócrates al zarpar en su Odisea.

Actualmente rondamos los 350 CDs (¡nada que ver con colecciones musicales!), el más reciente denominado CD350 que reconoce a una proteína involucrada en la señalización del adenocarcinoma de colon (Frizzled-10). Además, se conocen más de doscientos factores de crecimiento, ya clonados, que actúan en diversas células y tejidos para inducir proliferación, diferenciación o actividad tumoral.

Disuadir a los pretendientes

Como en toda batalla por la supremacía, las clasificaciones de los padecimientos hematológicos han sufrido transformaciones y debates. Tocó a Ebstein, en 1889, distinguir las leucemias agudas de las crónicas y sentar con ello el sustrato de una clasificación que diera cuenta de los perfiles y los pronósticos de los enfermos afectados por procesos malignos. A partir de ese momento los esquemas para comprender la hematopoyesis y la génesis de los trastornos proliferativos se hicieron indisolubles. Opuesto al dualismo de Naegli, que identificó los mieloblastos, Pappenheim propuso una concepción citogenética con lo que abrió el horizonte a la morfocitogénesis. En 1913, con el progreso en las técnicas de tinción, se precisan los gránulos propios de cada estirpe celular, y se distinguen los componentes subcelulares y mitóticos que refuerzan la idea de una concepción dinámica en la Hematología contemporánea.

Pero las voces abundaban en la corte de Ítaca, queriendo arrebatar el trono y la mano de la reina en su desvelo por

entretejer la fidelidad a los orígenes. Una abundancia de nomenclaturas se maniataron a lo largo de buena parte del siglo XX hasta que el consenso francés, americano y británico (FAB) acordó un sistema de clasificación en 1976 que permitió redondear los protocolos terapéuticos y los criterios morfológicos y citoquímicos propios de cada padecimiento hematológico. Este encomiable esfuerzo brindó una plataforma de despegue a los especialistas de todo el mundo enfrentados con la disyuntiva de esquemas de quimioterapia controversiales y variables. Además, fue una de las primeras aportaciones para reconocer la importancia de los consensos de expertos y de la vigencia del metanálisis en la clínica.

Con ello se amplió el panorama para introducir marcadores moleculares más precisos al estudio de los trastornos de la sangre. La correlación inmunopatológica y molecular desplegaron las alas, dejando atrás las translocaciones y mutaciones citogenéticas, para dar paso al tratamiento orientado hacia la regulación de los protooncogenes y las cinasas que disparan el mecanismo de inmortalización celular.



Penélope y el futuro de la investigación

Reconocer, como Penélope entre andrajos y disfraces, la certeza de que se vuelve al camino olvidado, es una convicción que ilumina en la actualidad la investigación y la terapia biológica en Hematología.

La ASH propuso una agenda de trabajo para el futuro inmediato, a saber:

1. Células precursoras y medicina regenerativa: transformar las células iPS en curas potenciales para enfermedades humanas.
2. Síndrome mielodisplásico y leucemia mieloide aguda: encontrar tratamientos personalizados para pacientes de la tercera edad.
3. Transplante de células hematopoyéticas: aumentar los índices de éxito terapéutico y mejorar el tratamiento de la enfermedad injerto contra huésped.
4. Anemia de células falciformes: reducir las barreras que afectan su detección y tratamiento, impedir el daño orgánico y reducir la muerte prematura.
5. Trombosis venosa: entender los factores de riesgo en detalle y diseñar terapias a la medida de cada caso.
6. Leucemia en niños: ponderar los índices de curación mediante investigación coordinada de todos los centros pediátricos involucrados en descubrimientos preclínicos y terapéuticos.
7. Traducir los avances de laboratorio en certidumbres clínicas.
8. Emplear las tecnologías proteómicas y genómicas novedosas para mejorar el tratamiento de las enfermedades hematológicas.

Como se puede deducir, estamos lejos, pero cabalgando sobre los hombros de los grandes investigadores que nos antecedieron en esta travesía. Podríamos agregar el esfuerzo de médicos mexicanos, como el Dr. Ruiz Argüelles y su equipo, que orientan sus conocimientos a quienes más los necesitan. Hoy, aquellos que no alcanzan a ver la luz que brilla en el horizonte de los grandes microscopios y las salas de terapia intensiva, tienen un puerto en donde recalcar y la promesa de que el futuro no puede ahogarse en una gota de sangre.

BIBLIOGRAFÍA CONSULTADA

1. Bagot CN, Arya R. Virchow and his triad: a question of attribution. *Br J Haematol* 2008;143:180-190.
2. Bennet JH. Case of hypertrophy of the spleen and liver, in which death took place from suppuration of the blood. *Edin Med Surg J* 1845;64:413-423.
3. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, et al. Proposals for classification of the acute leukemias. *Br J Haematol* 1976;33:415-459.
4. Erslev AJ. Humoral regulation of red cell production. *Blood* 1953;8:349-357.
5. Fagles R, Knox B. *The Odyssey by Homer*. London: Penguin Classics, 1997.
6. Foon KA, Todd RF. Immunologic classification of leukemia and lymphoma. *Blood* 1986;68:1-31.
7. Jacobson LO, Goldwasser E, Fried W, Pizak L. Role of kidney in erythropoiesis. *Nature* 1957;179:633-634.
8. Köhler G, Milstein C. Continuous cultures of fused cells secreting antibody of unidentified specificity. *Nature* 1975;256:495-497.
9. Lewis JP, Trobaugh FE Jr. Haematopoietic stem cells. *Nature* 1964;204:589-590.
10. Moxon CA, Wassmer SC, Milner Jr. DA, et al. Loss of endothelial protein C receptors links coagulation and inflammation to parasite sequestration in cerebral malaria in African children. *Blood* 2013; <http://bloodjournal.hematologylibrary.org/content/early/2013/06/05/blood-2013-03-490219.full.pdf+html>
11. Natelson A, Pyatt D. Acquired myelodysplasia and myelodysplastic syndrome: clearing the fog. *Adv Hematology* 2013; Article ID 309637, 11 pages.
12. Rabbits TH. Chromosomal translocations in human cancer. *Nature* 1994;372:143-149.
13. Rieux J. *Traité d'hématologie clinique*. Paris: Gaston Doin, 1924.
14. Ruiz-Delgado GJ, Ruiz-Argüelles GJ. A Mexican way to cope with stem cell transplantation. *Hematology* 2012;17(Suppl 1): 195-197.
15. Shtrivelman E, Lifshitz B, Gale RP, Canaani E. Fused transcripts of abl and bcr genes in chronic myelogenous leukemia. *Nature* 1985;315:550-554.
16. Staudt LM. Molecular diagnosis of hematologic cancers. *N Eng J Med* 2003;348: 1777-1785.
17. The Cancer Genome Atlas Research Network. Genomic and epigenomic landscapes of adult de novo acute myeloid leukemia. *N Eng J Med* 2013;368:2059-2064.