Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia

SETH
SOCIEDAD ESPAÑOLA DE TROMBOSIS Y HEMOSTASIA

SETS Sociedad Española de Transfusión Sanguínea y Terapia Celular

Avances que han revolucionado el cuidado del paciente hematológico

Leucemia aguda linfoblástica (LAL)

1948 Se inició el tratamiento de la leucemia aguda (in)oblástica con aminopterinas.

1950 Se introduce la 6-mercaptopurina en el tratamiento de la LAL.

1950s Se diseña el primer régimen de quimioterapia combinada.

1960s Se establecen los criterios diagnósticos de la LAL.
Se establece la importancia de las fases del tratamiento: inducción de remisión, intensificación, terapia al sistema nervioso central y terapia de mantenimiento.
Se introducen nuevos fármacos: vincristina, asparaginasa, cytoxan, daunomicina, y cytosar.

1970s Se desarrolla el concepto de terapia total para prevenir la recaída de la leucemia en el sistema nervioso central (meningitis leucémica).
Se mejoran las medidas de soporte: transfusiones de plaquetas y antibióticos.

1975 Por primera vez la LAL se clasifica en subtipos para mejorar las estrategias terapéuticas.

1980s Se establecen los estudios citogenéticos como un arma clave para predecir el pronóstico de los pacientes con LAL.

2016 Estamos asistiendo a un salto cualitativo en el tratamiento de la LAL de la mano de la inmunoterapia, gracias a los prometedores fármacos monoclonales y a la terapia CAR (chimeric antigen receptor) con linfocitos T.

Leucemia mieloide crónica (LMC)

1845 John Hughes Bennett y Rudolph Virchow describen el primer caso de LMC.

1960 Peter Nowell y David Hungerford identifican un cromosoma anormal en las células sanguíneas y en la MO de pacientes con LMC.

1973 Janet Rowley determina que el cromosoma anormal identificado por Nowell y Hungerford se produce por un intercambio de material genético entre los dos cromosomas.

1982-1985 John Groffen, Nora Heisterkamp, Gerard Grosveld, E. Canmeel, David Baltimore, Owen Witte demuestran que como consecuencia del trastorno cromosómico que caracteriza la LMC, se produce un gen anormal y una proteína anormal.

1987 Se comienza un programa de fármacos dirigidos contra la proteína anormal producida en la LMC.

1993 Se demuestra que el compuesto STI571 (imatinib) es el mejor de los desarrollados para eliminar las células de la LMC.

1998 Se inician los ensayos clínicos con imatinib.

2001 Se aprueba el imatinib para el tratamiento de la LMC.

2006 El seguimiento de los pacientes evidencia una supervivencia a los 5 años del 95% para los pacientes tratados con imatinib.

2007 Se aprueba el dasatinib y nilotinib para pacientes con resistencia al imatinib.

Glóbulos blancos

Linfoma de Hodgkin

1832 Thomas Hodgkin publica por primera vez 8 casos con enfermedad de los ganglios y el bazo con hallazgos clínicos diferentes a los de la tuberculosis, sífilis o inflamación.

1865 Samuel Wilks aporta casos similares y los denomina enfermedad de Hodgkin.

1900s Carl Sternberg (1904) y Dorothy Reed (1902) de forma independiente, describen unas células gigantes propias de la enfermedad que más tarde son llamadas células de "Reed-Sternberg".

1931 Rene Gilbert trata por primera vez el linfoma de Hodgkin con radioterapia.

1962 Henry Kaplan introduce el acelerador lineal en el tratamiento del linfoma de Hodgkin.

1964 Vincent DeVita y cols. demuestran la efectividad del esquema de quimioterapia MOPP (mostaza, vincristina, procarbazina y prednisona) en pacientes con enfermedad avanzada.

1975 Gianni Bonadonna demuestra la efectividad del esquema de quimioterapia ABVD (doxorrubicina, bleomicina, vinblastina, dacarbazina) en pacientes que fallan a MOPP. El ABVD se convertió en el esquema de quimioterapia estándar.

1990s Ensayos clínicos demuestran que el tratamiento combinado con radioterapia en la zona afecta más ABVD es efectivo y menos tóxico. Se introducen otros esquemas de quimioterapia.

2000s El uso precoz de la tomografía de emisión de positrones en el curso del tratamiento predice la evolución de los pacientes y permite hacer una terapia más personalizada.

Linfomas de células B. Terapia target

1993 Por primera vez se utiliza rituximab en el tratamiento del linfoma.

1997 Las agencias reguladoras aprueban el rituximab para el tratamiento del linfoma.

2008-2016 Se aprueban 8 anticuerpos monoclonales para el tratamiento de diferentes tipos de cáncer.

Trasplante de células hematopoyéticas

1952 Jacobson y Lorenz comprueban en ratones el efecto protector del trasplante de médula ósea contra la radiación letal.

1961 Tillly McCulloch inician las técnicas de colonización explénica, que permitieron comenzar a estudiar la composición y función de las células madre hematopoyéticas.

1968 La médula ósea (MO) se describe por primera vez como un tejido hematopoyético.

1968-1969 Se realizan los primeros trasplantes alogénicos con resultados positivos en pacientes con inmunodeficiencias severas combinadas.

1975 Se publica la primera gran serie de trasplantes alogénicos en pacientes con leucemias.

1977-1980 Se publican resultados positivos con trasplantes alogénicos de donantes no relacionados.

1978 Se publica resultados positivos con trasplante autólogo de MO en pacientes con linfoma.

1989 Se logra el aislamiento de las células madre hematopoyéticas humanas.

1990 Se otorga el Premio Nobel en Medicina y Fisiología a E. Donnall Thomas por el desarrollo del trasplante de MO como una forma de terapia curativa para enfermedades hematológicas.

2000s Se comienzan a explorar diferentes tipos de inmunoterapia para el tratamiento de las leucemias: incluyen terapia celular adoptiva, anticuerpos monoclonales, inhibidores de checkpoint, vacunas terapéuticas, inmunoterapia adyuvante y citocinas.

2016 Se demuestra en ensayos clínicos iniciales que un tipo particular de terapia celular adoptiva, la llamada terapia celular T con un antígeno receptor quimérico (CAR- T cell therapy), comienza a dar buenos resultados en el tratamiento de las leucemias.

Plaquetas

Coagulación

1803 John C. Otto describe la genética de la hemofilia A.

1892-1905 Schmidt y Morawitz elaboran la primera teoría coherente de la coagulación, que hoy consideramos como clásica.

1944 Alexis Pindevsky logra la diferenciación de los dos tipos de hemofilia A y B.

1946-1947 Quick y Brinkhous, casi simultáneamente, lanzan la idea de la existencia de un mecanismo de tromboplastinoformación endógeno que nacería a partir de algún tipo de interrelación entre la GAH y las plaquetas.

1947 Owren descubre la proacelerina o factor V.

1951 Alexander, Owren y Koller descubren la procovertina o factor VII.

1952-1953 Aggeler y Biggs descubren de forma independiente un nuevo tipo de hemofilia, debida al déficit de un nuevo factor (factor IX).

1965 Rock descubre el primer fibrinógeno funcional y molecularmente anormal: fibrinógeno Baltimore.

1970 Con el descubrimiento de los factores X, XI y XII se elabora la teoría moderna de la coagulación (MacFarlane y Banieft), que ordena a todos los factores en una secuencia enzimática escalonada, por lo que se conoce como "teoría en cascada".

Terapia antiplaquetaria

1882 Giulio Bizzozero describe las plaquetas.

1953 Lawrence Craven publica que la aspirina previene el ataque cardiaco.

1960s Varios investigadores identifican la acción antiplaquetaria de la aspirina.

1970s Se conocen las bases moleculares de la agregación plaquetaria.

1994 Se aprueba el anticuerpo monoclonal contra el receptor plaquetario GP IIb/IIa para su uso en angioplastia coronaria.

1998 Se demuestra que los antagonistas del receptor ADP son agentes antiplaquetarios efectivos para prevenir la trombosis en los estent coronarios.

Terapia antitrombótica

Heparina

1916 Se descubre la heparina en el hígado de un perro.

1930s Se purifica y produce la heparina para uso clínico.

1932 Se demuestra que la heparina requiere de la antitrombina para su acción anticoagulante.

1970s Se conoce el mecanismo de interacción entre la heparina y la antitrombina.

Warfarina

1930s Se descubre que la vitamina K es necesaria para prevenir el sangrado.

1939 Kink aisla y sintetiza el dicumarol, con lo que comenzó la terapéutica anticoagulante a largo plazo.

1941 El dicumarol se utiliza por primera vez en ensayos clínicos.

1954 El dicumarol se aprueba para uso clínico.

1970s Se descubren que el efecto anticoagulante de las warfarinas es por interferencia con la acción de la vitamina K.

Heparinas de bajo peso molecular (HBPM)

1970s Comienzan las investigaciones con HPBM.

1980s Los primeros estudios clínicos con HBPM se realizan en los años 80 (siglo XX) y demuestran que son efectivas para prevenir las trombosis venosas en pacientes de alto riesgo.

1990s Las HBPM comienzan a administrarse de forma segura en pacientes no hospitalizados.

2000s Comienzan los estudios que dan origen a los nuevos anticoagulantes orales de acción directa.

2010 La FDA aprueba el primer anticoagulante oral de acción directa, que abrirá paso a toda una nueva generación de estos fármacos.

Hemofilia

1964 Judith Pool descubre un método para preparar crioprecipitados (precipitado insoluble al frío que contiene factor VIII) para el tratamiento de la hemofilia.

1970s Se dispone de preparados liofilizados de factor VIII y factor IX, lo que facilita el tratamiento de los pacientes en su casa.

1982 Se clona el factor IX utilizando técnicas de secuenciación de genes.

1980s Se comienza a utilizar calor seco, tratamiento con solventes y pasteurización para eliminar los virus de la hepatitis y HIV de los factores de coagulación derivados del plasma. Se comienza a utilizar el ELISA como tamizaje para estos virus.

1990s Se autorizan los productos de factores humanos recombinantes para el tratamiento de los pacientes hemofílicos.

2000s Los avances determinan un mejor entendimiento de la causa; detección de los anticuerpos inhibidores producidos en los pacientes hemofílicos.

Medicina transfusional

1902 Alfred Decastello y Adriano Sturli añade el tipo AB al sistema ABO.

1900 Karl Landsteiner comunica el descubrimiento del primer sistema de grupos sanguíneos, el sistema ABO, que le convierte por derecho propio en padre de la inmunohematología.

1907 Ludvig Hektoen es el primero en plantear que entre el donante y el paciente deben realizarse pruebas de compatibilidad.

1939 Karl Landsteiner, Alex Wiener, Philip Levine y R.E. Stetson descubren el sistema Rhesus (Rh).

1943 J.F. Loutit y Patrick L. Mollison desarrollan una solución de citrato-destrosa que permite la anticoagulación y la conservación de la sangre donada.

1945 Coombs, Mourant y Race introducen la técnica de antiglobulina humana y otras técnicas inmunohematológicas, que permitieron el conocimiento de mucho antígenos eritrocitarios y con ello de nuevos sistemas de grupos sanguíneos (Lewis, Lutheran, Kell, Duffy, Kidd, etc.).

1950 Carl Walter y W.P. Murphy Jr. desarrollaron las primeras bolsas plásticas para recolectar la sangre a partir de los donantes.

1958 Jean Dausset descubre el primer antígeno de leucocitos humanos (HLA) en la superficie de las células sanguíneas.

1960 Alan Solomon y John L. Fahey desarrollan la plasmaféresis.

1968 Judith Pool elabora el crioprecipitado a partir de plasma fresco congelado.

1968 Se introduce la globulina Rh inmune en la prevención de la enfermedad hemolítica del recién nacido.

1969 Scott Murphy y Frank Gardner desarrollan un método para conservar plaquetas a temperatura ambiente.

1971 Se inicia la práctica de investigar marcadores de hepatitis B en los donantes de sangre.

1983 Se inicia la práctica de investigar HIV en los donantes de sangre.

1999 Se introducen las técnicas de amplificación de ácidos nucleicos para la detección del virus en la sangre donada.

2005 Se aprueba la primera prueba para la investigación del virus del Nilo occidental en la sangre donada.

Glóbulos rojos

Talasemia

1925 Thomas Cooley describe por primera vez la talasemia.

1938 Se reconoce la talasemia como una enfermedad genética.

1956-1957 Weatherall crea el término de "síndromes talasémicos" y mide la velocidad de síntesis de las cadenas globínicas alfa y beta en las diversas talasemias.
Rane sugiere que el mecanismo patogénico de las talasemias es una anomalía heredada en la cuantía de la síntesis globínica.

1975 Se inicia el diagnóstico prenatal de la talasemia.

1982 El trasplante de médula ósea se utiliza por primera vez para curar la talasemia.

2007 La terapia génica se utiliza por primera vez en el tratamiento de un niño con talasemia.

Anemia drepanocítica

1910 James Herrick detecta la forma alargada de los glóbulos rojos en un paciente con anemia drepanocítica.

1949 Linus Pauling descubrió que la anemia drepanocítica es causada por una hemoglobina anormal.

1970s La utilización de las técnicas de recombinación de ADN permitió a los científicos definir a la anemia drepanocítica como la primera enfermedad molecular conocida.

1996 Un estudio multicéntrico en niños con anemia drepanocítica demuestra el poder curativo del trasplante de MO.

2001 La terapia génica logra curar ratones con anemia drepanocítica.

2007 Se desarrollan técnicas en animales para convertir células normales en células madre utilizables en la terapia génica y en el trasplante.

Anemias

1926 Minot y Murphy introducen la hepatoterapia oral en el tratamiento de la anemia perniciosa, basándose en los trabajos experimentales de Wippie sobre el poder regenerador eritropoyético del hígado.

1929 Castle elabora el modelo patogénico de la anemia perniciosa que da carácter científico a la terapéutica de las anemias megaloblásticas.

1945 Spies y Angiers sintetizan el ácido fólico.

1946 Bicermon, Dodd y Lecutt demuestran que algunas anemias hemolíticas adquiridas son debidas a un proceso de sensibilización del enfermo contra sus propios hematíes.

1948 Rickes y Folkers sintetizan la vitamina B_{12}.

1955-1956 Se descubren varios defectos enzimáticos de los glóbulos rojos:
Disminución de glutatión en GR de pacientes sensibles a la primaquina (Beutler).
Existencia de un defecto en G-6PD, enzima de shunt de las pentosas fosforadas (Carson y cols.).
Defecto en acetilcolinesterasa en los hematíes afectos de hemoglobinuria paroxística nocturna. De Sandre y cols., Audittore y Hartmann.

1958 Perutz y cols. logran el conocimiento de la estructura tridimensional de la hemoglobina.

1961 Valentine descubre el primer defecto enzimático asociado a la anemia hemolítica constitucional no esferocítica: el déficit en piruvato-cinasa.

1977 Dos grupos de investigadores bajo el liderazgo de Fei-Kuen Lin por un lado y de Kenneth Jacobs por otro, clonan y expresan el gen de la eritropoyetina humana.

1989 La FDA aprueba la primera eritropoyetina recombinante humana para el tratamiento de la anemia asociada a nefropatías.

1906 Carnot y Deflandre describen la existencia de una hormona responsable de la eritropoyesis a la que dieron el nombre de hemopoyetina.

1961 Shahidi y Diamond convierten los efectos estimulantes de los andrógenos sobre la eritropoyesis en el arma principal para el tratamiento de las anemias aplásicas.