

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACION

FACULTAD DE MEDICINA

INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES PARA LOS
TRABAJADORES DEL ESTADO

HOSPITAL REGIONAL "ADOLFO LOPEZ MATEOS"

**MEDICION DE NIVELES DE LINFOCITOS TCD4-CD8
COMO PARAMETRO DE RECONSTITUCION INMUNE EN
PACIENTES CON TRANSPLANTE DE MEDULA OSEA**

TRABAJO DE INVESTIGACION QUE PRESENTA EL:

Dr. Jaime Alberto Coronel Martínez
PARA OBTENER EL DIPLOMA DE LA ESPECIALIDAD DE
MEDICINA INTERNA

ASESOR DE TESIS: **Dr. Mauricio González Avante**

FEBRERO DE 2004



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

INDICE:

-RESUMEN

-

-ANTECEDENTES

-PACIENTES Y MÉTODOS

-TABLA 1

-TABLA 2 y TABLA 3

-RESULTADOS

.La etiología de los procesos infecciosos en los pacientes estudiados no presenta diferencia estadísticamente significativa en el periodo de menos de cien días el periodo de más de cien días.

.La reconstitución inmune en los pacientes post-transplantados se encuentra parcialmente reconstituida al periodo de menos de 100 días

.No existe diferencia estadísticamente significativa en los valores de CD4 Y CD8 entre los periodos de menos de 100 días y más de 100 días

.

-TABLA 4 y TABLA 5

-TABLA 6 y TABLA 7

-DISCUSION

-

-BIBLIOGRAFIA

MEDICION DE NIVELES DE LINFOCITOS TCD4-CD8 COMO PARAMETRO DE RECONSTITUCION INMUNE EN PACIENTES CON TRANSPLANTE DE MEDULA OSEA.

RESUMEN

Una de las principales causas de morbi-mortalidad en pacientes sometidos a transplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) son las infecciones, así como la enfermedad de injerto contra huésped (EICH), procesos estos en los que el sistema inmune desempeña un papel importante, pues los dos eventos son debidos a una inadecuada respuesta del sistema inmune de estos pacientes.

Se conocen por la bibliografía que el paciente sometido a un protocolo de TPH presenta tres fases distintas de riesgo de infección que se caracterizan por la susceptibilidad a determinados patógenos lo cual a su vez se encuentra en correlación con las fases de la reconstitución inmune por la que atraviesan estos pacientes.

Por otra parte la presencia de las células inmunocompetentes del donador en el receptor inmunocomprometido es un condicionante para la aparición de EICH lo cual se explica en el contexto de dterminantes HLA menores, que aun no se pueden determinar por los métodos actuales, pues siempre se busca la compatibilidad HLA en los denominados detrmnantes principales, el paciente con esta alteración además continua presentando riesgo para infecciones o incluso puede presentar una forma grave de EICH.

En este trabajo se evaluó el tipo d infección y el grado de EICH en pacientes con TPH alogénico de donador relacionado, correlacionando estos eventos con la determinación de niveles en sangre periférica de Linfocitos T CD4 y CD8.

Se encontró que las infecciones de tipo micótico y bacteriano fueron frecuentes antes de los 100 días post transplante, mientras que a más de 100 días pos transplante se encuentran infecciones virales y bacterianas

EICH en su forma aguda y crónica se documentó en prácticamente todos los pacientes estudiados.

Evaluando de manera integral los datos de este trabajo se puede apreciar que es importante el monitoreo de la reconstitución inmune en estos pacientes pero no solo de los niveles de linfocitos CD4 – CD8, sino también de otros parámetros que incluyan tanto a la inmunidad innata como humoral.

ANTECEDENTES:

El desarrollo del trasplante de células hematopoyéticas como alternativa de tratamiento en pacientes con enfermedades caracterizadas por el trastorno del sistema inmune –hematopoyético ha cobrado gran importancia en los últimos diez años. Las indicaciones incluyen cánceres hematológicos (leucemias, mieloma, aplasia medular síndromes mielodisplásicos) así como trastornos hereditarios de la inmunidad(1,2,7).

El trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) se clasifica atendiendo al origen del donante del injerto , de esta manera se considera al TPH alogénico , singénico y autólogo de los tres el más usado y el que recibieron los pacientes de este estudio es el TPH alogénico (TPH alo) y en el cual las células proceden de un donante compatible para el complejo mayor de histocompatibilidad (MHC), y que generalmente es un hermano o familiar cercano del paciente.

El MHC incluye a los antígenos de clase I (A,B,C) clase II (DR,DP,DQ) y clase III, cada uno de ellos formados por numerosos genes con alto polimorfismo. El MHC se hereda con carácter mendeliano de tal forma que se recibe un haplotipo de cada progenitor (1).

La posibilidad de que dos hermanos sean histocompatibles es de 25%, en tanto la probabilidad de que dos sujetos no emparentados sean MHC compatibles es de 1 en 50.000 a 100.000.(13).

Sin embargo no basta la compatibilidad MHC pues se observa que a pesar de una compatibilidad del 100% respecto al MHC aun se presenta rechazo al trasplante y esto se encuentra en relación a la disparidad de antígenos H menores (2)

Algo que también llama la atención es la incidencia mayor de complicaciones como infecciones virales severas y enfermedad de injerto contra huésped crónica en receptores de donadores no emparentados y aunque al final la sobre vida de receptores de donadores emparentados y no emparentados no es muy diferente se aprecia una gran influencia de la genética sobre el sistema inmune (3).

En cuanto a tiempo se aprecia que las infecciones tardías son las más frecuentes en el paciente transplantado(3,4) lo que justifica una profilaxis anti infecciosa agresiva y prolongada así como una vigilancia también prolongada(4),todo lo cual repercute en un alto coste para las instituciones o el propio paciente según el caso, lo anterior refuerza que mientras más se conozca sobre la inmunidad en general y en particular del paciente transplantado, en un futuro se conseguirá “manejar” mejor al sistema inmune estableciendo terapéuticas más fisiológicas con la mejora en la cantidad y calidad de vida del paciente transplantado.

En relación a esto último se ha empleado la transferencia de clones de linfocitos CD8 cito tóxicos específicos para citomegalovirus (CMV) como tratamiento de la enfermedad por CMV encontrándose que esta estrategia es segura y efectiva aunque tiende a declinar con el tiempo demostrándose que son indispensables también células T CD4 específicas para CMV para lograr mantener el efecto deseado(5), como se puede apreciar es muy importante el conjunto CD4 – CD8 de los linfocitos T.

Un aspecto importante en el paciente transplantado es el tiempo que transcurre desde que se le administra el injerto hasta que este prende pues durante ese periodo el paciente se encuentra con ablación total celular siendo más susceptible a infecciones (dentro de otras alteraciones derivadas de la ablación total o casi total de la médula ósea nativa) y en relación a esto se han efectuado estudios que

valoran la velocidad de prendimiento del injerto tomando en cuenta la fuente de las células hematopoyéticas, clásicamente los progenitores hematopoyéticos se obtienen directamente de la médula ósea del donador (por medio de múltiples punciones) (1) sin embargo se ha observado que cuando estas células se obtienen de sangre periférica del donador previamente estimulado con factores de crecimiento (filgastrim) el injerto prende más rápido en el receptor (8,9,12), apreciándose incluso un mejor funcionamiento de células NK (14). Sin embargo aunque se logra disminuir la frecuencia de infecciones con células obtenidas de sangre periférica (8), se aprecia también cierto incremento del riesgo de enfermedad de injerto contra huésped agudo cuando se obtienen las células por este método (9).

En general el trasplante de médula ósea es una alternativa de terapia para muchas patologías y una vez que se han superado las complicaciones mencionadas la supervivencia de los pacientes es adecuada. En un estudio se aprecia que a 20 y 30 años posteriores a trasplante de médula ósea la inmunidad en el grupo de pacientes estudiado es normal o casi normal influyendo de una manera no muy significativa la edad a la que recibieron el trasplante (10).

Una vez que ha sido analizado el trasplante de médula ósea, sus indicaciones, métodos y complicaciones, así como la importancia de la reconstitución inmune posterior al trasplante en general, es conveniente analizar el papel que juegan los linfocitos T CD4 y CD8 en la inmunidad y su importancia en el paciente transplantado.

Los gérmenes infecciosos pueden replicarse en dos compartimientos intracelulares distintos, se considera que los virus y algunas bacterias se replican en el citosol en tanto que muchos parásitos y la mayoría de bacterias se replican en el sistema vesicular (endosomas y lisosomas) de la célula. Las células infectadas por virus o por bacterias que se replican en el citosol son reconocidas y eliminadas por las células T citotóxicas CD8 en tanto que las células CD4 que a su vez se dividen en dos grupos: TH1 y TH2. Reconocen a los patógenos que se instalan en el sistema vesicular de la célula y son activados por las TH1 los macrófagos que eliminan a la célula infectada por su parte las TH2 activan a las células B para que produzcan anticuerpos específicos. Pero para que se produzca una respuesta adecuada las células T necesitan reconocer además en la superficie de las células infectadas moléculas de MHC principalmente clase I y Clase II las cuales portan fragmentos del citosol y del aparato vesicular de la célula respectivamente por lo que las CD8 reconocen a células con MHC clase I en tanto que las células CD4 reconocen a las células con marcador MHC II. (2)

Como se puede apreciar en el último párrafo las células T CD 4 y CD8 son esenciales para la inmunidad del paciente transplantado.

Sin embargo estas mismas células que pueden proteger de la infección a un paciente que recibe TPH, son responsables también de otros efectos importantes para este tipo de pacientes y son la enfermedad de injerto contra huésped (EICH) y el efecto anti tumor, este último considerado como una ventaja para el paciente transplantado (18).

La EICH es una reacción hacia los antígenos del huésped en la que participan linfocitos T aloreactivos del donador y puede ser aguda (primeros cien días) o crónica de lo cual también dependen las manifestaciones clínicas e histopatológicas. (15). La forma crónica es la que se observa hasta en 40 % de los

pacientes con TPH Alo(1). La EICH crónica se comparte algunas características clínicas e incluso de laboratorio con las enfermedades auto inmunes y al respecto se han efectuado varios estudios en el que se compara la presencia de diversos auto anticuerpos(anti sm,antimitocondriales,anti citoplasma de neutrófilo,etc), encontrando que se encuentran presentes en el EICH crónico como en las enfermedades consideradas auto inmunes (19).Un reporte interesante en el que se efectuó una comparación entre pacientes con EICH crónica y cirrosis biliar primaria revelo curiosamente ausencia de anticuerpos anti-mitocondriales en los pacientes con EICH a pesar de que los cambios histológicos a nivel de hígado fueron similares, cambios que se demostró están fuertemente mediados por células T CD 4 Y CD8.(16), este mismo estudio concluye con que no existen datos disponibles sobre la producción de anti anticuerpos en pacientes post-transplante que no desarrollan EICH.

Aunque los estudios clínicos y preclínicos muestran que el efecto anti tumor se encuentra fuertemente relacionado estadísticamente con la EICH hasta ahora no se conocen los mecanismos que median estos fenómenos y no está claro si el efecto anti tumor es mecánica o antigénicamente distinto ala EICH (20).

En el modelo murino se ha demostrado que la allo reactividad del injerto es causa de la EICH y que lleva ligado el efecto anti tumor, lo cual puede ser explicado por la expresión de antígenos de histo compatibilidad menosres (mHAgs) del huésped sobre las células tumorales, las cuales son entonces reconocidas y atacadas por las células del injerto (18).

PACIENTES Y METODOS

PACIENTES:

Se revisaron los expedientes de pacientes sometidos a transplante de progenitores hematopoyéticos alogénico (TPH alo) en el C.M.N “20 de Noviembre” en el periodo comprendido de 1992 a 2003. Se incluyeron pacientes tanto del sexo femenino como del masculino, de cualquier edad, con diagnóstico de variedades de leucemia. Las características de los pacientes se muestran en las TABLA 1 y 2

De los catorce pacientes reclutados que reunían los criterios de inclusión, se eliminó uno al no contar con los datos suficientes requeridos para este estudio (Expediente incompleto).

Los criterios de inclusión fueron: pacientes con patología onco-hematológica, sometidos a TPH alo como tratamiento, cualquier edad, cualquier sexo, sin otras patologías activas al momento del transplante y ser pacientes del servicio de hematología del C.M.N “20 de Noviembre”

METODOS: Se revisó el expediente correspondiente a cada paciente (expediente impreso y electrónico) y los datos obtenidos fueron ordenados en hojas de cálculo del programa “Excel”. Para el conteo de algunas variables se usaron hojas de paloteo. Para la variable edad se calculó la mediana, ya que los valores de edad presentan un rango amplio. Las cifras de linfocitos T CD4 + y linfocitos T CD8 + se calculó la media de las cifras a menos de 100 días y a más de 100 días. Efectuando un cohorte a los 56 y 193 días (Tabla 5). Para el análisis estadístico se calculó la media, desviación estándar (S), la variancia (S²), el error estándar de las diferencias de promedio y el valor “t” para el promedio de dos muestras, usando el programa estadístico “minitab”.

DEFINICION DE VARIABLES.

-Diagnóstico: Para definir el diagnóstico se tomó en cuenta el reporte del estudio histológico del aspirado de médula ósea. Considerando leucemia aguda no linfoblástica (L.A.N.L) a la presencia de más de 35% de blastos con morfología y marcadores CD compatibles, según criterios de la F.A.B (1991).

La leucemia granulocítica crónica (L.G.C): se consideró a la presencia de leucocitosis, con hiper celularidad al aspirado de médula ósea y cromosoma Philadelphia positivo.

La tricoleucemia: Cuadro clínico sugestivo, acompañado de morfología característica de los linfocitos B.

-Fecha de Transplante: se refiere a la fecha en que el paciente recibió la infusión de progenitores hemtopoyéticos.

-Fecha de implante: se considera cuando en sangre periférica se encuentra un conteo de 1000 o más neutrófilos, el hematocrito es de 30% y las plaquetas más de 50 000.

-Compatibilidad HLA: Se considera 100% cuando los determinantes mayores son iguales entre el donador y receptor y el 80% cuando existió discrepancia de 20% entre los determinantes. Se consideró además la relación entre donante y receptor respecto al sexo.

-Niveles de linfocitos TCD4 Y CD8: Se consideró la cantidad reportada en porcentaje.

-Enfermedad de injerto contra huésped (EICH): Entidad que se caracteriza por el ataque de células inmunoreactivas del injerto hacia el hospedero, el blanco de ataque son principalmente: piel, intestino, e hígado. Se clasificó en aguda (aparece en menos de 100 días) y en crónica (aparece después de los 100 días).

La forma aguda se consideró grado I: Exantema maculopapular en <25% de la superficie corporal(S.C.), bilirrubina sérica de 2-3mg/dl, >500ml de diarrea.

GradoII:Exantema maculopapular de 25-50% de S.C.,bilirrubina sérica de 3-6mg/dl,>1000ml de diarrea. Grado III: Eritrodermia generalizada, bilirrubina sérica de 6 a 15mg/dl, > de 1500ml de diarrea. Grado IV: Eritrodermia generalizada, con formación de vesículas y descamación, bilirrubina sérica de >15mg/dl, dolor abdominal grave con o sin íleo

-RECONSTITUCION INMUNE: Presencia en sangre periférica de los pacientes de porcentajes similares a los valores de referencia de linfocitos T.

Para CD4: 27-58%

Para CD8: 13-40%

Relación CD4/CD8: 1.67-1.81.

**CARACTERISTICAS DE LOS PACIENTES SOMETIDOS A
TRNASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYETICOS
ALOGENICO ENTRE 1992 Y 2003 EN EL C.M.N. “20 DE
NOVIEMBRE”**

VARIABLE	VALOR ABSOLUTO	%
Edad. Mediana (rango)	35 años (07-44 años)	
Sexo M/F	8/5	61.5/38.4
DIAGNOSTICO		
Leucemia aguda no linfoblástica (LANL)	02	15.38
Leucemia granulocitica crónica (LGC)	10	76.92
Tricoleucemia	01	7.69
TIEMPO DE EVOLUCION		
< de un año	06	46.1
> de un año	07	53.8
TERAPIA PREVIA		
Poliquimio terapia	02	15.3
Interferón	10	
Busulfan	10	
Hidroxiurea	10	76.9
INTERVALO: diagnostico- transplante (promedio)	4.5 meses	

*M/F: masculino/femenino

**TABLA 2
CARACTERISTICAS DEL DONADOR/RECEPTOR**

VARIABLE	VALOS ABSOLUTO	%
RELACION SEXO DONANTE/RECEPTOR		
Masculino/masculino	06	46.15
Femenino/femenino	04	30.76

Masculino/femenino	02	15.38
Femenino/masculino	01	7.69
COMPATIBILIDAD HLA		
100%	12	92.30
80%	01	7.69

TABLA 3

TIEMPO DE PRENDIMIENTO DEL TRANSPLANTE

TIEMPO	NUMERO DE INDIVIDUOS
>30 DÍAS	03 (23.07%)
20-29 DÍAS	05 (38.46%)
<20 DÍAS	05 (38.46%)

RESULTADOS:

LA ETIOLOGÍA DE LOS PROCESOS INFECCIOSOS EN LOS PACIENTES ESTUDIADOS NO PRESENTA DIFERENCIA ESTADÍSTICAMENTE SIGNIFICATIVA EN EL PERIODO DE MENOS DE CIEN DÍAS Y EL PERIODO DE MAS DE CIEN DÍAS:

En la tabla 4 se puede apreciar la frecuencia de morbilidad por infección de acuerdo al agente causal en el periodo de menos de 100 días y el periodo de más de 100 días post-transplante y se encuentra que no existe una diferencia estadísticamente significativa entre ambos periodos, ya que el valor calculado es menor al esperado para una significancia 0.05 por lo que $p > 0.05$.

LA RECONSTITUCION INMUNE EN PACIENTES POST-TRANSPLANTADOS SE ENCUENTRA PARCIALEMNTE RECONSTITUIDA AL PERIODO DE MENOS DE 100 DÍAS.

Para valorar el estado de inmunidad de los pacientes post-transplante a menos de 100 días se tomó el valor promedio de CD4 Y CD8 a los 56 días post-transplante encontrándose que la reconstitución (definida como la repoblación periférica con porcentajes celulares semejantes a los valores de referencia) de estas sub-poblaciones a menos de 100 días se encuentra para CD4 con un valor muy ligeramente debajo del valor considerado como normal, en tanto que para la sub población de CD8 la determinación fue prácticamente normal, y la relación CD4/CD8 fue de 0.68, valor por debajo del rango de referencia, por lo que si bien el porcentaje de CD4 es ligeramente inferior al valor normal, la relación está muy por debajo del valor de referencia (tabla 5) y sin olvidar que la función inmune depende del balance entre estas sub poblaciones se considera que a menos de 100 días el sistema inmune de los pacientes no está totalmente reconstituido y de hecho existe cierto predominio de la función CD8 que de manera general se considera inhibitoria para la función CD4, considerada cooperadora (si bien la célula CD8 no tiene esta función exclusiva)

NO EXISTE DIFERENCIA ESTADÍSTICAMENTE SIGNIFICATIVA EN LOS VALORES DE CD4 Y CD8 ENTRE LOS PERIODOS DE MENOS DE 100 DIAS Y MÁS DE 100 DÍAS:

Se realizó el análisis estadístico de las determinaciones de linfocitos T CD4 Y CD8 a menos de 100 días y más de 100 días, encontrándose un valor de t calculado menor a el valor t esperado por lo que $p > 0.05$, si bien este valor se calculó a un cohorte a los 56 días para el periodo menor a 100 días y de 193 días para el periodo mayor a 100 días (los cohortes se establecieron tomando en cuenta el periodo en el que el 95% de los pacientes tenían determinaciones de sub-poblaciones). Tabla 6.

MORBILIDAD POST-TRANSPLANTE: INFECCION - EICH

VARIABLE	MORBILIDAD <100 DIAS		MORBILIDAD >100 DIAS	
INFECCIONES	Número de pacientes	%	Número de pacientes	%
Micóticas	04	30.7	03	23.0
Bacterianas	04	30.7	04	30.7
Virales	02	15.3	05	38.4
Parasitarias	02	15.3	02	15.3
EICH AGUDO:				
I	02	15.3		
II	01	7.6		
III				
IV				
EICH CRONICO				
Localizada			08	61.5
Generalizada			04	30.7

*EICH: Enfermedad de injerto contra huésped

TABLA 5
**NIVELES DE CD4 Y CD8 EN SANGRE PERIFERICA DE
 PACIENTES POST-TRANSPLANTADOS**

VARIABLE	<100 DÍAS	>100 DÍAS
CD4+ (media) %	24.2%	44.3%
CD8+	34.8%	38.3%
RELACION CD4/CD8	0.68	1.15

TABLA 6

VALORES ESTADISTICOS DE CD4 Y CD8 AL DIA 56 POST-TRANSPLANTE

FUNCION ESTADISTICA	CD4	CD8
Media	24.2%	34.8%
Desviación estándar	19.3	18.7
Variación	375.4	352.1

TABLA 7
VALORES ESTADISTICOS DE CDA Y CD8 AL DIA 192 POST-TRANSPLANTE

FUNCION ESTADISTICA	CD4	CD8
Media	44.3%	38.3%
Desviación estándar	15.5	16
Variación	243.1	258.9

DISCUSIÓN:

Desde principios de la década de 1980 a la época actual se han realizado más de 125 000 trasplantes de células progenitoras hematopoyéticas (TPH), <precedida de terapia cito-reductora como tratamiento para cánceres de estirpe hematopoyética (13).

Debido a lo relativamente reciente de esta alternativa terapéutica no existen muchos estudios que evalúen la inmunidad propiamente dicha a largo plazo de los sobrevivientes, sin embargo las infecciones cuya incidencia constituye la medida

clínica de la inmunidad más relevante, causan morbilidad y mortalidad importante en un periodo de menos de 2 años hasta 16 años post-transplante (10). Para que el paciente transplantado consiga respuesta inmune protectora, las células de la médula transplantada deben llevar a cabo diferenciación tímica y extra-tímica para que alcancen un desarrollo como linfocitos maduros funcionales. La generación de ellos requiere una recapitulación de la ontogenia inmunológica normal, que resulta en el arribo de linfocitos TCD3 a la circulación a partir de los 2 a 3 meses post-transplante, un periodo similar a las 8 a 12 semanas requeridas para la detección de linfocitos T durante el desarrollo fetal humano (19). En estos pacientes la recapitulación ontogénica puede ser retardada o inhibida por una función tímica disminuida relacionada con edad avanzada, por enfermedad de injerto contra huésped, por inmunosupresión farmacológica post-transplante o incluso por factores aun no del todo establecidos como la infección por citomegalovirus que se ha relacionado con disfunción del MHC clase I o incluso por una combinación compleja de estos factores.

En este estudio se encontró que prácticamente el 100% de los pacientes desarrollaron morbilidad por infección debida a diferentes agentes (bacterianos, sicóticos, virales, parásitos) sin apreciarse una diferencia significativa en el periodo evaluado a menos de 100 días y a más de 100 días. El tipo de agente causal encontrado en ambos periodos concuerda con los reportado en la literatura (21), en la que se describen patógenos específicos según el periodo en el que se encuentre el paciente y en general se consideran tres periodos uno de ellos considera un periodo previo al transplante cuando el paciente está en ablación medular preparativa (este trabajo no consideró este periodo), los otros dos periodos abarcan los primeros 90 días en el que existe predominio de infecciones virales (principalmente citomegalovirus) y micóticas (cándida) y que en nuestro estudio encontramos que se presentaron en 08 de los pacientes de la serie y que corresponden al 65%. Posterior a los 100 días se considera el tercer periodo en el cual se encuentra predominio de infecciones debidas a bacterias encapsuladas, Haemofilus y Varicela Zoster, así como síndrome seco. De los pacientes de esta serie, 05 (38.4%) presentaron infección por virus del tipo varicela y fue la causa más frecuente de morbilidad en este periodo, si bien las infecciones micóticas durante este periodo se presentaron hasta el 30% de los pacientes que es un 7% más que en segundo periodo en el que se espera mayor incidencia de micosis.

Como se ha referido ya, estos datos concuerdan con lo reportado en la literatura, si bien la diferencia de morbilidad no es estadísticamente significativa entre los dos periodos, lo cual refuerza el hecho de que la inmunidad aun no se encuentra del todo re-establecida aun después de 100 días y de hecho los pacientes con enfermedad de injerto contra huésped crónico pueden no recuperar la función inmune normal. Esto talvez relacionado con el empleo de fármacos inmunosupresores necesarios para mantener el control del EICH crónico además no se debe olvidar lo mencionado arriba, pues múltiples factores pueden contribuir. Incluso como ya se ha dicho, recientemente se enfoca la atención a el efecto de la infección por citomegalovirus como causante de la desregulación del MHC clase I (22,23) y no se debe olvidar que las moléculas de clase I del MHC juegan un importante papel en el contexto de presentación de antígeno, ya que es esta molécula en conjunto con el péptido extraño la que reconocen los linfocitos T

CD8 en las células presentadoras de antígeno, lo cual es importante en los mecanismos de inmunidad celular (2).

En relación a lo mencionado respecto a la enfermedad de injerto contra huésped, en este estudio como se aprecia en la tabla 5 el 92.3% de los pacientes presenta enfermedad de injerto contra huésped crónico, lo cual obliga al empleo de fármacos inmunosupresores y que como se ha dicho puede esta maniobra contribuir a no recuperar del todo la inmunidad, pues en pacientes que no presentan esta alteración la inmunidad se logra recuperar (14).

Acorde con lo reportado para los pacientes con función tímica normal (21) en nuestro estudio observamos que los linfocitos TCD8 alcanzaron niveles normales más rápidamente que los linfocitos T CD4, lo cual se puede apreciar por la falta de normalidad de la relación CD4/CD8 durante el periodo de menos de 100 días, de hecho en muchos pacientes se observó un porcentaje mayor al normal de linfocitos TCD8, lo cual está en relación a la producción de linfocitos T CD8 inmaduros fenotípicamente(CD3-CD8+) y que se encuentran en circulación(7).

En conjunto estos datos muestran la importancia de la reconstitución inmune en los pacientes post-transplantados ya que reflejan parte del complejo proceso que se lleva a cabo desde el punto de vista de la cinética del linfocito, que como se ha dicho: es una autentica recapitulación de la ontogenia de la célula T, lo cual implica la importancia de su monitoreo tanto desde el punto de vista de observaciones clínicas, como desde el punto de vista experimental, lo cual arrojará nuevos datos.

En este trabajo se aprecia que no existe diferencia estadísticamente significativa en la frecuencia de infecciones en general, lo que se encuentra de manera paralela con la reconstitución inmune, pues también no se aprecia diferencia estadística a menos y más de 100 días, lo que implica por una parte que la reconstitución inmune requiere de hasta 50 meses (10), pero además sin olvidar la interferencia que pueden ocasionar las complicaciones como EICH crónico y algunas infecciones.

Resultará importante además evaluar en estudios futuros la importancia de la inmunidad innata, así como la inmunidad humoral en los pacientes con trasplante de progenitores hematopoyéticos.

BIBLIOGRAFIA:

1. García Conde J, Solano C, Prosper F. Transplante de progenitores hematopoyéticos. En Sans S, Besses R, Vives C. Hematología clínica. 4. España: Ed. Harcourt, 2001. Cap. 39.
2. Janeway C, Travers P, Walport M, Capra D. Inmunobiología. 4. Barcelona, España. Ed. Masson. 2000. Capítulos. 4, 8, 10, 11.
3. Markas DI, Cullis JO, Ward KN y cols. Allogeneic bone marrow transplantation for chronic myeloid leukemia using sibling and volunteer unrelated donors. *Ann Intern Med.* 1993;119:207-214.
4. Och L, Ou SX, Miller J y cols. Late infections after allogeneic bone marrow transplantation: Comparison of incidence in related and unrelated donor transplant recipients. *Blood.* 1995;86:3979-3986.
5. Walter EA, Greenberg PD, Gilbert Mark J y cols. Reconstitution of cellular immunity against cytomegalovirus in recipients of allogeneic bone marrow by transfer of T cell clones from the donor. *N Engl J Med.* 1995;333:1038-44.
6. Krensky, A. Weiss G. Et al. lymphocyte-antigen interactions in transplant rejection. *N Engl J Med.* 1990; 322:510-517
7. Patel DD, Gooding ME, Parrott RE y cols. Thymic function after hematopoietic stem-cell transplantation for the treatment of severe combined immunodeficiency. *N Engl J Med* 2000; 342:1325-32.
8. Storek J, Dawson MA, Storer B, y cols. Immune reconstitution after allogeneic marrow transplantation compared with blood stem cell transplantation. *Blood.* 2001; 97:3380-3389.
9. Bensinger WI, Martin PJ, Storer B, y cols. Transplantation of bone marrow as compared with peripheral blood cells from HLA- identical relatives in patients with hematologic cancers. *N Engl J Med;* 2001;344:175-81.
10. Storek J, Joseph A, Espino G y cols. Immunity of patients surviving 20 to 30 years after allogeneic or syngeneic bone marrow transplantation. *Blood.* 2001;98: 3505-3512.
11. Vogelsang GB, Hess AD. Graft-versus-host disease: new directions for a persistent problem. *Blood.* 1994;84:2061-2067
12. To LB, Haylock DS, Simons PJ, Juttner CA. The biology and clinical uses of blood stem cells. *Blood.* 1997;89:2233-2258.

13. International Bone Marrow Transplant Registry: Report on state of the art in blood an marrow transplantation.2000.<http://www.ibmtr.org>
14. Mason D, Morris PJ. Effector mechanisms in allograft rejection. *Ann Rev Imm* 1986; 4:119-145
15. Deeg HJ, Leisenring W, Storb R, et al. Long-term out come after marrow transplantation for severe aplasic anemia. *Blood*.1998; 91:3637-3645
16. Quararnta S, Shulman H, Ahmed A, et al. Autontibodies in human chronic graft-versus-host disease after hematopoietic cell transplantation *Clinical immunology*. 1999;91:106-116
17. Duplanter JE, Seyama K, Day NK, et al. Immunologic reconstitution following bone marrow transplantation for X-Linked hiper IgM syndrome. 2001;98:313-318
18. Wang J, Shaw JL, Maullen CA. Down-Regulation of antihost alloreactivity after bone marrow transplant permistis relapse of hematological malignancy. *Cancer Reseach*. 2002;62:208-212
19. Parkaman R, Weinberg K. Immunological reconstitution following bone marrow transplantation. *Immunol Rev*. 1977; 157:73
20. Anderson L, Savary CA, Mullen CA. Immunization of allogeneic bone marrow transplant recipients with tumor cell vaccines enhances graft-versus-tumor activity without exacerbating graft-versus-hot disease. *Blood*.2000;95:2426-2433.
21. Parslow T, Stites D. *Inmunología básica y clínica*. Décima edición. Ed. Manual Moderno. México 2002.
22. Ahn K, Angulo A, Et al. Human cytomegalovirus inhibits antigen presentation by sequencial multistep process. *Proc Natl Acd USA*. 1996; 93:90-109
23. Wiertz EJ, Jones TR, Sun, et al. The human cytomegalovirus US-11 gene product dislocates MHC class I heavy chains from the endoplasmic reticulum to the cytosol. *Cell*. 1996; 84:759