



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA.

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
“DR. ANTONIO FRAGA MOURET”

TESIS

TIEMPO DE RECONSTITUCIÓN DE CÉLULAS
INMUNOCOMPETENTES EN TRASPLANTE AUTÓLOGO Y
ALOGÉNICO DE CÉLULAS PROGENITORAS
HEMATOPOYÉTICAS.

PARA OBTENER EL GRADO DE
ESPECIALISTA EN HEMATOLOGÍA.

PRESENTA

Dra. María Catalina López Aparicio.

ASESORES

Dr. Jorge Vela Ojeda.

Dra. Laura Arcelia Montiel Cervantes.

CIUDAD DE MEXICO, 2019.





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.

HOJA DE AUTORIZACION DE TESIS

DR. JESUS ARENAS OSUNA

Jefe de División de Educación en Salud del HECMN La Raza.

DR. JORGE VELA OJEDA

Profesor Titular del Curso Universitario de Hematología (UNAM)

DRA. MARIA CATALINA LOPEZ APARICIO

Residente de Cuarto Año de la Especialidad de Hematología

Núm. de Registro

R-2018-3501-146

**Tiempo de reconstitución de células inmunocompetentes en trasplante
autólogo y alogénico de células progenitoras hematopoyéticas.**

Resumen.....	4
Summary.....	5
Introducción.....	6
Material y métodos.....	12
Resultados.....	13
Discusión.....	23
Conclusión.....	25
Bibliografía.....	26
Anexos.....	29

RESUMEN.

ANTECEDENTES: La reconstitución inmune retrasada después del trasplante de células progenitoras hematopoyéticas se ha asociado con una morbilidad y mortalidad significativas, especialmente después del trasplante alogénico. La inmunidad innata se recupera en los primeros meses después del trasplante. Por el contrario, la inmunidad adaptativa tarda de 1 a 2 años en recuperarse y un número significativo de pacientes ocurrirá en mayor tiempo.

MATERIAL Y METODOS: Se realizó una cohorte retrospectiva, longitudinal, comparativa, abierta de pacientes postrasplante autólogo o alogénico de células progenitoras hematopoyéticas tratados en el HE del CMNR a quienes se realizaron determinaciones de linfocitos CD3, CD4 y CD8 en diferentes meses del seguimiento. Análisis estadístico: Se comparó el tiempo en el que se presentó la reconstitución inmunológica utilizando el modelo de Kaplan-Meier y la prueba de Logrank.

RESULTADOS: Se analizaron 41 pacientes en dos grupos con determinaciones de células CD3, CD4 y CD8 a los 3, 6, 9, 12 meses y al final del seguimiento. Se encontró una diferencia estadísticamente significativa únicamente en el mes 9 de seguimiento, en donde el grupo de trasplante autólogo presentó un menor tiempo para lograr la reconstitución inmunológica (autólogo 6.3 ± 0.3 meses, $p 0.012$ vs alogénico 7.7 ± 0.2 meses).

CONCLUSIONES: La reconstitución inmunológica se presentó de manera más pronta que los pacientes con trasplante autólogo en comparación con trasplante alogénico.

Palabras clave: trasplante autólogo, trasplante alogénico, reconstitución inmunológica.

SUMMARY.

BACKGROUND: Delayed immune reconstitution after transplantation of hematopoietic progenitor cells has been associated with significant morbidity and mortality, especially after allogeneic transplantation. Innate immunity is recovered in the first months after transplantation. On the contrary, adaptive immunity takes 1 to 2 years to recover and a significant number of patients will occur in a longer time.

MATERIAL AND METHODS: A retrospective cohort was carried out, longitudinal, comparative, open view of patients after autologous or allogeneic transplantation of hematopoietic progenitor cells treated in the HE of the CMNR to whom they were performed determinations of CD3, CD4 and CD8 lymphocytes in different months of follow-up. The time at which immune reconstitution was presented was compared using the Kaplan-Meier model and the Logrank test.

RESULTS: 41 patients were analyzed in two groups with determinations of CD3, CD4 and CD8 cells at 3, 6, 9, 12 months and at the end of follow-up. A statistically significant difference was found only at month 9 of follow-up, where the autologous transplant group had a shorter time to achieve immune reconstitution (autologous 6.3 ± 0.3 months, $p = 0.012$ vs allogeneic 7.7 ± 0.2 months).

CONCLUSIONS: Immunological reconstitution was presented more quickly than patients with autologous transplantation compared to allogeneic transplantation.

Key words: autologous transplant, allogeneic transplant, immune reconstitution.

INTRODUCCIÓN.

Trasplante de células progenitoras hematopoyéticas.

El trasplante de células progenitoras hematopoyéticas es un procedimiento médico altamente especializado y único.¹ El trasplante alogénico de células hematopoyéticas es la forma más efectiva de inmunoterapia contra el cáncer y se ha aplicado con éxito para el tratamiento y curación de trastornos hematológicos neoplásicos letales.² La seguridad del Trasplante ha mejorado a lo largo de las décadas, por lo que las indicaciones se han expandido a pacientes más longevos, y la mayoría de los pacientes pueden encontrar donantes alogénicos adecuados mediante el uso creciente de sangre de cordón y trasplante haploidéntico.³

De manera general, el trasplante de progenitores hematopoyético puede ser dividido en dos tipos según el donante: 1) autólogo: el paciente dona las células para sí mismo, y 2) alogénico, el paciente recibe las células procedentes de un donador sano compatible en el sistema HLA (antígenos leucocitarios humanos codificados por los genes del complejo mayor de histocompatibilidad), sea familiar o no.⁴

El trasplante de progenitores hematopoyéticos autólogo representa el 58% de los trasplantes realizados en Europa hoy en día. De estos el 47% de trasplante autólogo se realiza en pacientes con mieloma múltiple, el 30% para paciente con linfoma no Hodgkin, el 11% para pacientes con linfoma de Hodgkin y el 3% para leucemias. Otras indicaciones menos comunes del trasplante autólogo incluyen enfermedades autoinmunes (esclerosis múltiple, esclerosis sistémica y enfermedad de Crohn) y tumores sólidos (sarcoma, tumores germinales y neuroblastoma). La leucemia mieloide aguda y la Leucemia linfoblástica aguda representan el 60% de las indicaciones de trasplante alogénico, el síndrome mielodisplásico y las neoplasias mieloproliferativas representan el 15% y el síndrome de falla medular 6%. Otras indicaciones menos comunes de trasplante alogénico incluyen talasemias, linfoma y mieloma.⁵

El trasplante autólogo permite la administración de altas dosis de quimioterapia sin aplasia prolongada de la médula ósea. En el trasplante alogénico, las células progenitoras derivadas de donantes proporcionan aloinmunidad que permite un efecto de injerto contra tumor para erradicar la enfermedad residual y prevenir la recaída.⁶ El primer trasplante alogénico fue realizado por E. Donnall Thomas en 1957. Desde entonces, el campo ha evolucionado y se ha expandido en todo el mundo.⁴

En la actualidad, las principales alternativas para la obtención de células progenitoras hematopoyéticas con fines terapéuticos son: médula ósea (MO), sangre periférica movilizada (SPM) y sangre de cordón umbilical (SCU).⁷ Estas tres fuentes son capaces de reconstituir el sistema hematopoyético en el receptor después del trasplante, sin embargo, poseen diferencias inherentes a sus constituyentes celulares y en sus propiedades biológicas e inmunológicas.⁸ Los donantes haploidénticos se consideran cada vez más para el trasplante en ausencia de donantes con HLA compatible o cuando se necesita un trasplante urgente.⁹

Los anticuerpos anti-HLA específicos del donante se han reconocido recientemente como una barrera importante contra el injerto exitoso de células del donante, lo que puede condicionar el desarrollo de falla primaria del injerto en el trasplante haploidéntico.¹⁰ El régimen de acondicionamiento con quimioterapia o quimioterapia más radioterapia antes de la infusión de células progenitoras tiene el objetivo de erradicar el tumor residual y la supresión del sistema inmunitario del paciente para evitar el rechazo del injerto. Existen regímenes específicos para cada indicación de trasplante hematopoyético basados en datos de ensayos clínicos. Los regímenes se clasifican por su nivel de intensidad como mieloablativo, de toxicidad reducida o de intensidad reducida y no mieloablativo.⁴

Reconstitución inmune después del trasplante de progenitores hematopoyéticos.

La renovación del sistema inmune después del trasplante de células progenitoras hematopoyéticas es un proceso complejo que no se comprende del

todo. Recientemente, el uso de regímenes de acondicionamiento de intensidad reducida, nuevos fármacos antivirales y tratamiento intensivo de la enfermedad injerto contra hospedero ha cambiado el panorama del trasplante.¹¹

La reconstitución de diferentes subconjuntos de células inmunes después del trasplante hematopoyético se produce en diferentes puntos temporales. Después del tratamiento de acondicionamiento, los pacientes se someten a una "fase aplásica" (neutropenia severa o fase previa al injerto) hasta que los neutrófilos se recuperan. La dosis total de células nucleadas (DTCN) y CD34⁺ de la fuente del injerto son factores importantes que contribuyen a la tasa de injerto y al resultado después del trasplante hematopoyético. Los injertos de sangre del cordón umbilical (SCU) contienen niveles más bajos de células nucleadas en comparación con el trasplante de médula ósea (TMO) y el trasplante de células progenitoras de sangre periférica (TCPSP), lo que aumenta el tiempo de injerto de neutrófilos de aproximadamente 14 días después de TCPSP y 21 días después del trasplante de células de cordón umbilical.¹²

La infección es la principal causa de mortalidad sin recaída después del trasplante de células progenitoras hematopoyéticas. Esto ocurre como resultado de la disfunción del sistema inmunitario del huésped asociado al régimen de acondicionamiento previo al trasplante combinado con un retraso en la reconstitución del sistema inmune derivado del injerto después del trasplante.¹³ La reconstitución inmune retrasada después del trasplante de células progenitoras hematopoyéticas se ha asociado con una morbilidad y mortalidad significativas, especialmente después del trasplante alogénico, que incluye infecciones y recaídas.¹⁴ En el período muy temprano post-trasplante (hasta el día 30), la lesión de la mucosa relacionada con el régimen de acondicionamiento y la aplasia severa predispone a los pacientes a una variedad de bacterias estafilocócicas, *Enterococcus*, bacterias gastrointestinales Gram negativas coagulasa negativos y *Clostridium difficile*. Hongos (especies de *Candida*) e infecciones virales (en su mayoría reactivación del virus del herpes simple, citomegalovirus, virus de Epstein-Barr e infecciones por *Pneumocystis jirovecii* y especies de *Aspergillus*

generalmente ocurren desde el injerto hasta alrededor del día 100 o más tarde, en presencia de enfermedad de injerto contra hospedero o inmunosupresión prolongada.¹⁶ La reactivación del virus varicela-zoster generalmente ocurre después del día 100, lo que refleja la inmadurez funcional de los linfocitos T. Al mismo tiempo, las infecciones secundarias a bacterias encapsuladas como *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* y *Haemophilus influenzae* también son comunes debido a la inmunidad humoral deficiente y la opsonización alterada. Los riesgos de infecciones fúngicas invasivas, virus respiratorios e infecciones parasitarias se distribuyen uniformemente durante hasta 2 años después del trasplante.¹³ En particular, la inmunidad de células T se ve afectada por los efectos combinados del régimen de acondicionamiento, la involución tímica en el receptor, la edad del donante, tipos de injertos, dosis de células hematopoyéticas infundidas, agotamiento de células T *ex vivo* o *in vivo* del donante, profilaxis de enfermedad injerto contra huésped tanto aguda como crónica.¹⁴ La inmunidad innata se recupera en los primeros meses después del Trasplante de progenitores hematopoyéticos: primero monocitos, seguidos de granulocitos y células asesinas naturales. Por el contrario, la inmunidad adaptativa, que consiste en la inmunidad celular (linfocitos T) y humoral (linfocitos B), tarda de 1 a 2 años en recuperarse y un número significativo de pacientes ocurrirá en mayor tiempo.¹⁵

El recuento de células B se recupera a los 6 meses después del trasplante hematopoyético autólogo y 9 meses después del trasplante alogénico. La recuperación de la inmunidad humoral característicamente es: (1) inicialmente alterada debido a un repertorio de anticuerpos limitado, (2) dependiente de la ayuda de células T y (3) disminuida debido a la profilaxis y el tratamiento de la enfermedad injerto contra hospedero (EICH), y la EICH misma. Al comparar la recuperación inmunitaria entre las fuentes de injerto y los enfoques de trasplante, los datos disponibles sugieren que la recuperación inmunitaria ocurre más rápidamente en los receptores de injertos autólogos.¹⁶ La recuperación de células T postrasplante puede ocurrir a través de 2 mecanismos: (1) supervivencia y expansión periférica de células T infundidas del donante (memoria), y (2) generación *de novo* de células T del donante en el timo de precursores hematopoyéticos. El timo es el sitio primario

para el desarrollo de las células T. Los precursores linfoides migran de la médula ósea al timo y se someten a un proceso complejo, que incluye proliferación, diferenciación y selección positiva y negativa que resulta en la exportación de células T funcionales CD4 y CD8. Recuperación de células T *de novo* postrasplante implica: (1) aumento gradual después de algunos meses, (2) depende de un timo funcional, (3) es particularmente importante para la recuperación de células T CD4+, (4) proporciona un repertorio de células T más diverso, (5) está alterado en pacientes mayores debido a involución tímica asociada a la edad, y (6) puede medirse por círculos de ADN de escisión de reordenamiento del receptor de células T. Al igual que en los pacientes con VIH, el riesgo de infecciones postrasplante está asociado con el recuento bajo de CD4.¹⁴

La vigilancia inmune contra el cáncer posterior al trasplante está mediada en gran medida por células T alorreactivas y células asesinas naturales que reconocen las diferencias genéticas entre el paciente y el donante. El mejor conocimiento sobre la biología de estas células efectoras en los últimos años se ha utilizado para desarrollar estrategias innovadoras para la selección de donantes, con el objetivo de mejorar el efecto del injerto contra la leucemia sin una enfermedad injerto contra hospedero grave.¹⁶ La composición celular de la fuente de células progenitoras (sangre periférica, MO, cordón), juega un papel importante en la modulación de estos efectos.² Las células T CD4+ se reconstituyen más tarde que las células T CD8+ y dependen más de la generación tímica de las células T vírgenes CD4+/CD45RA+ después del Trasplante, explicando la inversión de la relación CD4/CD8. Aproximadamente 3 meses después del trasplante de progenitores hematopoyéticos, se han observado cifras de células T CD4+ de aproximadamente 200/ μ L.¹⁷ Se han investigado varios parámetros como sustitutos para la reconstitución de las células T vírgenes CD4+/CD45RA+ derivadas del timo: rectificación de los receptores de células T, círculos de ADN de escisión de reordenamientos de receptor de células T. Los niveles de receptor de células T permanecen bajos hasta 3-6 meses después del Trasplante alogénico. Un subgrupo especial de células CD4+ son las células T reguladoras (Tregs), que pueden ser importantes para un mejor resultado después de trasplante alogénico.¹⁸ Las células

Tregs suprimen la actividad de las células T efectoras, lo que reduce la inflamación y promueve la homeostasis inmune después de Trasplante alogénico. Los modelos clínicos, preclínicos y experimentales han demostrado que la reconstitución de las células Treg juega un papel crítico en la mejora de la enfermedad injerto contra hospedero a la vez que conserva el efecto de injerto contra leucemia.¹⁶

MATERIAL Y METODOS.

Se realizó una cohorte retrospectiva, longitudinal, comparativa, abierta, incluyéndose pacientes postrasplante de células progenitoras hematopoyéticas, autólogo y alogénico, egresados de la Unidad de Trasplante de Medula Ósea del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional La Raza (HECMNR). El objetivo principal del estudio fue comparar el tiempo de reconstitución de células inmunocompetentes entre trasplante autólogo y alogénico de células progenitoras hematopoyéticas en todas las mediciones celulares disponibles.

Selección de pacientes: Se estudiaron pacientes pos trasplante autólogo y alogénico, adscritos al HECMNR, que cumplieron con los siguientes criterios de inclusión: pacientes pos trasplantados vivos o muertos mayores de 16 años, con seguimiento por consulta externa con expediente clínico con los datos requeridos para el estudio, derechohabientes del IMSS. No se incluyeron sujetos que recibieron infusión de linfocitos de donador, con seguimiento en otras unidades hospitalarias o con laboratorios realizados fuera del laboratorio de Hematología especial.

Recolección de Datos: Se determinó una n de 11 pacientes por grupo mediante diferencia de proporciones. Se tomó una muestra extra en tubo con EDTA durante los laboratorios ordinarios para el seguimiento de los pacientes, en la cual se realizó determinación de subpoblación de linfocitos mediante citometría de flujo los meses 3, 9, 12 y al final del seguimiento.

Análisis Estadístico: Se creó una base de datos para cada grupo analizado. Se analizaron las variables asociadas con reconstitución inmunológica mediante curvas de Kaplan-Meier y la prueba de Logrank de Mantel-Cox para comparar el tiempo de reconstitución inmunológica en función de cada variable independiente valorada. En caso de encontrar más de una variable asociada a reconstitución inmunológica y para establecer la magnitud de las diferencias entre los grupos, se calculó el Hazard Ratio, evaluando los factores en su conjunto (análisis multivariado) y el peso de cada uno mediante el modelo de Regresión de Cox, que incluyó a variables con significancia estadística ($p < 0.05$) o marginales ($p < 0.10$).

RESULTADOS

Se identificaron todos los pacientes que contaron con trasplante de progenitores hematopoyéticos tratados en la Unidad de Trasplante de Médula Ósea del Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret”, Centro Médico Nacional “La Raza”, en el periodo comprendido entre Enero de 2012 y Diciembre de 2017. Se incluyeron 41 pacientes con patología hematológica benigna, maligna o patología autoinmunitaria con indicación para trasplante de células troncales hematopoyéticas y que contaron con seguimiento clínico y hematológico estrecho durante un año, con mediciones constantes de CD3, CD4 y CD8 a los 3, 6, 9 y 12 meses. De los pacientes analizados, la media de edad fue de 34.6 años, con rango de 16 a 63 años, de los cuales, 19 (46.3%) recibieron trasplante alogénico y 22 (53.7%) recibieron de tipo autólogo. En la tabla 1 se encuentra el análisis descriptivo en donde se reportan las frecuencias de las características generales de las variables incluidas en el estudio, tanto para el grupo de pacientes con trasplante alogénico, autólogo o la totalidad de los pacientes evaluados.

TABLA 1. CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS Y CLÍNICAS DE LOS PACIENTES QUE RECIBIERON TRASPLANTE DE MÉDULA ÓSEA

VARIABLES	ALOGÉNICO 19 (46.3%)	AUTÓLOGO 22 (53.7%)	TOTAL 41 (100%)
Edad	30.5 ± 9.8*	38.1 ± 13.5*	34.6 ± 12.4*
Género	25 (9.7)	2 (6.7)	23 (10.0)
Masculino	11 (57.9)	13 (59.1)	24 (58.5)
Femenino	8 (42.1)	9 (40.9)	17 (41.5)
Diagnóstico			
LNH	1 (5.3)	7 (31.8)	8 (19.5)
LH	2 (10.5)	6 (27.3)	8 (19.5)
LLA	5 (26.3)	1 (4.5)	6 (14.6)
LMA	7 (36.8)	0 (0.0)	7 (17.1)
LMC	1 (5.3)	0 (0.0)	1 (2.4)
MM	1 (5.3)	6 (27.3)	7 (17.1)
AA	2 (10.5)	0 (0.0)	2 (4.9)
EM	0 (0.0)	2 (9.1)	2 (9.1)
GAT positivos			
Presente	3 (15.8)	14 (63.8)	17 (41.5)
Ausente	16 (84.2)	8 (36.4)	24 (58.5)

*Media ± Desviación estándar

Se encontró que la media de edad para los pacientes del grupo alogénico fue de 30.5 (\pm 9.8), mientras que ésta fue mayor en el grupo autólogo 38.1 (\pm 13.5); con la finalidad de llevar a cabo posteriormente un análisis univariado y multivariado, ésta variable fue categorizada de acuerdo a un punto de corte considerado como el límite inferior del cuartil superior, siendo éste de 43 años. En ambos grupos predominó el género masculino, con 57.9.1% en el alogénico y 59.1% en el autólogo. Con respecto a los diagnósticos con los cuales contaban los pacientes y por los cuales recibieron trasplante de células troncales hematopoyéticas, los más frecuentes de manera total fueron LNH, LH, LMA y MM (19.5% para los primeros dos y 17.1% para los siguientes dos), mientras que para el grupo alogénico los más frecuentes fueron LMA, LLA, LH y AA (36.8%, 26.3%, 10.5% y 10.5%, respectivamente) y para el grupo autólogo lo fueron el LNH, LH y MM (31.8%, 27.3% y 27.3%, respectivamente). Un 41.5% de la totalidad de pacientes recibieron tratamiento con GAT (pacientes con MM, EM y LH). La distribución de tipos de trasplante de progenitores hematopoyéticos se puede observar en la figura 1.

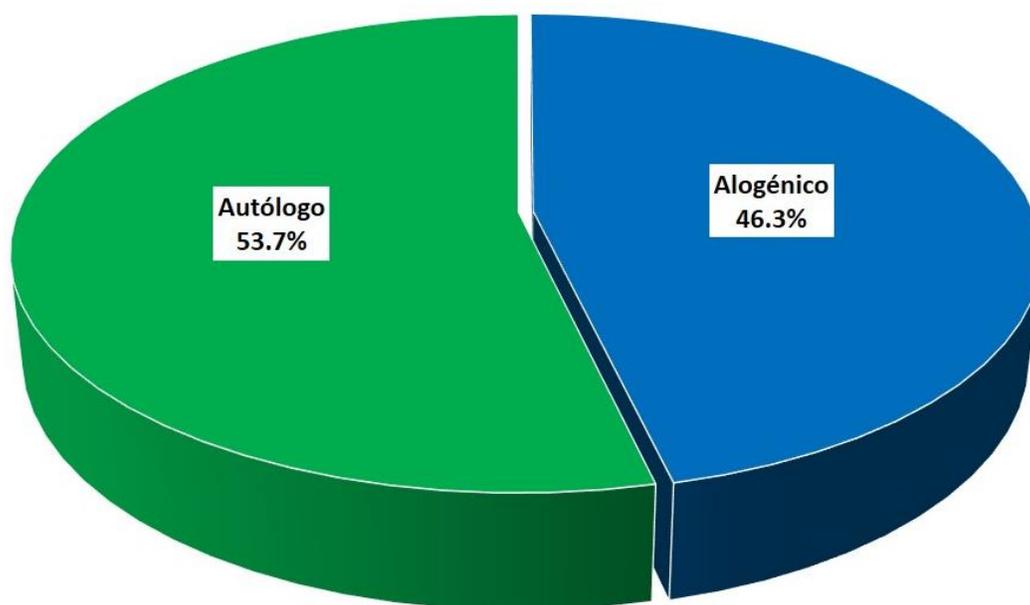


FIGURA 1. TIPOS DE TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS.

Se analizó la proporción de pacientes que contaron con reconstitución inmunológica (CD3 >600 cel/uL y CD4 >200 cel/uL) en función del tiempo de seguimiento y en evaluaciones a los 3, 6, 9 y 12 meses. Únicamente un paciente, perteneciente al grupo autólogo alcanzó la reconstitución a los 3 meses. En la figura 2 se observa la frecuencia de pacientes que contaron con reconstitución inmunológica antes de los 6 meses (A, 4 pacientes, 9.8%), antes de los 9 meses (B, 34 pacientes, 82.9%), antes de los 12 meses (C, 39 pacientes, 95.1%) y al final del seguimiento, lo que correspondió a un año de seguimiento (D, 41 pacientes, 100.0%).

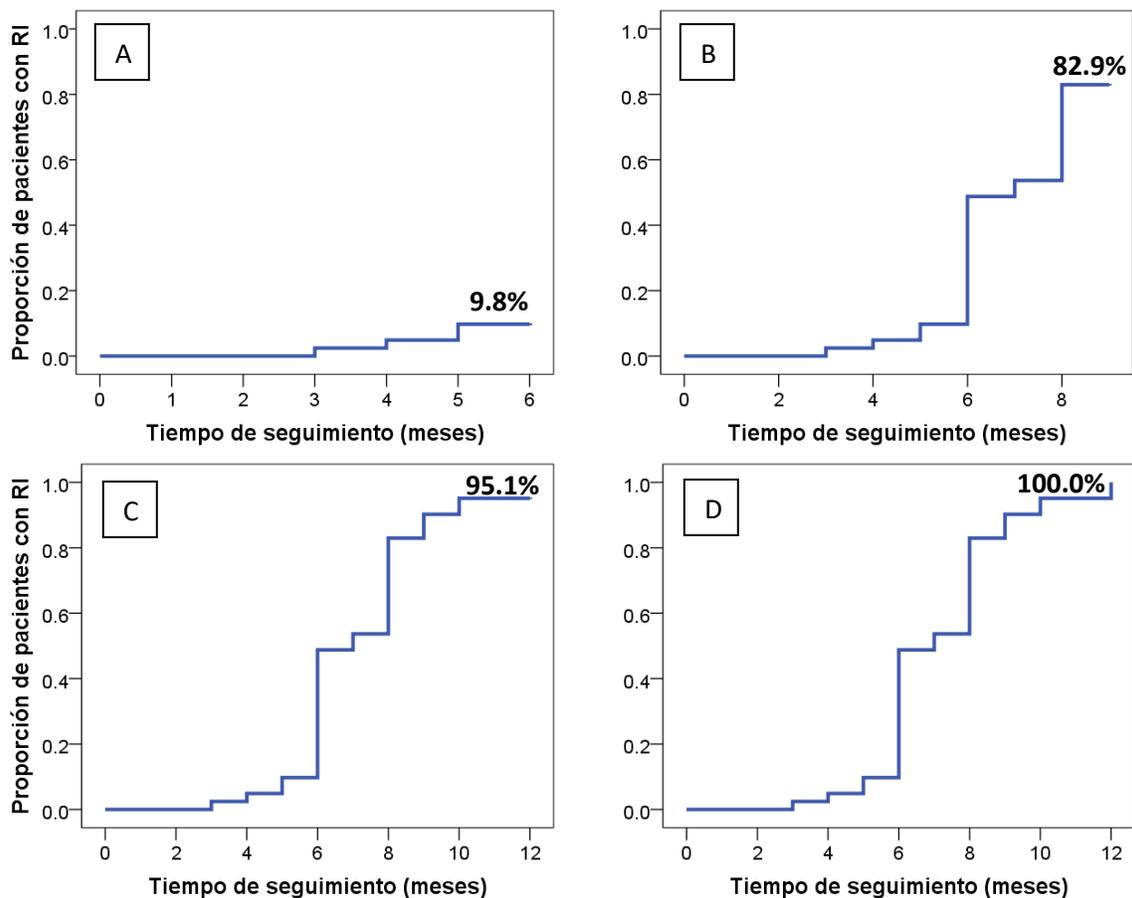


FIGURA 2. PACIENTES CON RECONSTITUCIÓN INMUNOLÓGICA EN FUNCIÓN DEL TIEMPO DE SEGUIMIENTO

Se analizaron las variables asociadas con reconstitución inmunológica a los 6, 9, 12 meses así como al final del seguimiento, mediante curvas de Kaplan-Meier, utilizando de igual forma la prueba de Logrank de Mantel-Cox para comparar el

tiempo libre de reconstitución inmunológica en función de cada variable independiente valorada; posteriormente, en caso de encontrar más de una variable asociada a reconstitución inmunológica y para establecer la magnitud de las diferencias entre los grupos, en un segundo tiempo, se calculó el Hazard Ratio, evaluando los factores en su conjunto (análisis multivariado) y el peso de cada uno en la presencia de reconstitución inmunológica, mediante el modelo de Regresión de Cox, que incluyó a variables con significancia estadística ($p < 0.05$) o marginales ($p < 0.10$).

A los 6 meses, aquellas variables que se encontraron asociadas con reconstitución inmunológica y que contaron con menor tiempo necesario para presentarla fueron el género masculino, los pacientes con mieloma múltiple, esclerosis múltiple, recibir tratamiento con GAT, contar con trasplante autólogo y carecer de diagnóstico de Linfoma (Tabla 2). En el análisis multivariado no se encontró que alguna de éstas variables fuera independiente para presentar reconstitución inmunológica (Tabla 3).

TABLA 2. FACTORES ASOCIADOS CON RECONSTITUCIÓN INMUNOLÓGICA A LOS 6 MESES DE SEGUIMIENTO

VARIABLE	PACIENTES CON TMO (n= 41)	RI (n= 4)	TIEMPO LIBRE DE RI (MEDIA ± DS)	p*
Género				
Masculino	24	4	---**	0.082
Femenino	17	0	---**	
Edad				
≥ 43 años	11	2	5.7 ± 0.1	0.281
< 43 años	30	2	5.8 ± 0.1	
LNH				
Presente	8	0	---**	0.312
Ausente	33	4	---**	
LH				
Presente	8	0	---**	0.312
Ausente	33	4	---**	
LLA				
Presente	6	0	---**	0.396
Ausente	35	4	---**	
LMA				
Presente	7	0	---**	0.352
Ausente	34	4	---**	
MM				
Presente	7	3	5.1 ± 0.4	0.001
Ausente	34	1	5.9 ± 0.1	

AA	Presente	2	0	---**	0.643
	Ausente	39	4	---**	
EM	Presente	2	1	5.5 ± 0.3	0.066
	Ausente	39	3	5.8 ± 0.1	
Linfomas	Presente	16	0	---**	0.098
	Ausente	25	4	---**	
Tratamiento con GAT	Presente	17	4	---**	0.013
	Ausente	24	0	---**	
TMO	Alogénico	19	0	---**	0.054
	Autólogo	22	4	---**	

*Prueba de Log Rank

**No se calculó ningún estadístico porque se censuraron todos los casos

TABLA 3. RESULTADOS DE LA REGRESIÓN DE COX PARA RECONSTITUCIÓN INMUNOLÓGICA A LOS 6 MESES.

VARIABLE	ANÁLISIS UNIVARIADO	ANÁLISIS MULTIVARIADO		
	P	HR	IC 95%	P
Género masculino	0.082	1.21	0.1 – 4.0	0.852
MM	0.001	2.24	0.2 – 1.9	0.963
EM	0.066	1.35	0.1 – 6.6	0.965
Linfomas	0.098	0.54	0.3 – 2.2	0.997
Tratamiento con GAT (+)	0.013	0.83	0.1 – 5.6	0.999
TMO autólogo	0.054	0.26	0.4 – 5.8	0.987

A los 9 meses, las variables que se asociaron con reconstitución inmunológica y que contaron con menor tiempo necesario para presentarla fueron el tener edad mayor o igual a 43 años, contar con esclerosis múltiple y pertenecer al grupo de trasplante autólogo (Tabla 4). En el análisis multivariado para el seguimiento a 9 meses, no se encontró que alguna variable fuera independiente para presentar reconstitución inmunológica (Tabla 5).

TABLA 4. FACTORES ASOCIADOS CON RECONSTITUCIÓN INMUNOLÓGICA A LOS 9 MESES DE SEGUIMIENTO

VARIABLE	PACIENTES CON TMO (n= 41)	RI (n= 34)	TIEMPO LIBRE DE RI (MEDIA ± DS)	p*
Género				
Masculino	24	21	6.7 ± 0.3	0.224
Femenino	17	13	7.3 ± 0.3	
Edad				
≥ 43 años	11	10	6.3 ± 0.4	0.057
< 43 años	30	24	7.2 ± 0.3	
LNH				
Presente	8	7	6.6 ± 0.3	0.445
Ausente	33	27	7.0 ± 0.2	
LH				
Presente	8	6	7.2 ± 0.5	0.518
Ausente	33	28	6.9 ± 0.3	
LLA				
Presente	6	6	7.3 ± 0.4	0.950
Ausente	35	28	6.9 ± 0.2	
LMA				
Presente	7	6	7.2 ± 0.4	0.715
Ausente	34	28	6.9 ± 0.2	
MM				
Presente	7	6	6.1 ± 0.7	0.159
Ausente	34	28	7.1 ± 0.2	
AA				
Presente	2	1	8.5 ± 0.3	0.177
Ausente	39	33	6.8 ± 0.2	
EM				
Presente	2	2	5.5 ± 0.5	0.038
Ausente	39	32	7.0 ± 0.2	
Linfomas				
Presente	16	13	6.9 ± 0.3	0.959
Ausente	25	21	7.0 ± 0.3	
Tratamiento con GAT				
Presente	17	14	6.5 ± 0.4	0.292
Ausente	24	20	7.2 ± 0.3	
TMO				
Alogénico	19	15	7.7 ± 0.2	0.012
Autólogo	22	19	6.3 ± 0.3	

*Prueba de Log Rank

TABLA 5. RESULTADOS DE LA REGRESIÓN DE COX PARA RECONSTITUCIÓN INMUNOLÓGICA A LOS 9 MESES.

VARIABLE	ANÁLISIS UNIVARIADO	ANÁLISIS MULTIVARIADO		
	P	HR	IC 95%	p
Edad ≥ 43 años	0.057	0.68	0.2 – 1.3	0.244
EM	0.038	3.21	0.6 – 15.0	0.138
TMO autólogo	0.012	1.64	0.7 – 3.5	0.196

Se llevó a cabo un análisis tomando como punto de seguimiento los 12 meses, en la cual, la única variable que se asoció con reconstitución inmunológica y que contó con menor tiempo necesario para presentarla fue el tener diagnóstico de esclerosis múltiple (Tabla 6). Al encontrarse asociada a reconstitución inmunológica únicamente una variable, el análisis multivariado no fue capaz de realizarse.

TABLA 6. FACTORES ASOCIADOS CON RECONSTITUCIÓN INMUNOLÓGICA A LOS 12 MESES DE SEGUIMIENTO

VARIABLE	PACIENTES CON TMO (n= 41)	RI (n= 39)	TIEMPO LIBRE DE RI (MEDIA ± DS)	p*
Género				
Masculino	24	23	6.8 ± 0.3	0.314
Femenino	17	16	7.5 ± 0.4	
Edad				
≥ 43 años	11	10	6.6 ± 0.6	0.198
< 43 años	30	29	7.3 ± 0.3	
LNH				
Presente	8	7	7.0 ± 0.7	0.846
Ausente	33	32	7.2 ± 0.3	
LH				
Presente	8	8	7.3 ± 0.5	0.790
Ausente	33	31	7.1 ± 0.3	
LLA				
Presente	6	6	7.3 ± 0.4	0.950
Ausente	35	33	7.1 ± 0.3	
LMA				
Presente	7	7	7.2 ± 0.4	0.970
Ausente	34	32	7.1 ± 0.3	
MM				
Presente	7	6	6.5 ± 1.0	0.488
Ausente	34	33	7.2 ± 0.2	
AA				
Presente	2	2	9.0 ± 1.0	0.275
Ausente	39	37	7.0 ± 0.2	
EM				
Presente	2	2	5.5 ± 0.5	0.038
Ausente	39	37	7.2 ± 0.3	
Linfomas				
Presente	16	15	7.1 ± 0.4	0.940
Ausente	25	24	7.1 ± 0.3	
Tratamiento con GAT				
Presente	17	16	6.8 ± 0.5	0.397
Ausente	24	23	7.4 ± 0.3	
TMO				
Alogénico	19	19	7.7 ± 0.2	0.118
Autólogo	22	20	6.6 ± 0.4	

*Prueba de Log Rank

Al evaluar las variables asociadas con reconstitución inmunológica al final del seguimiento, se encontró que únicamente el contar con esclerosis múltiple se asoció con reconstitución inmunológica así como un menor tiempo necesario para presentarla (Tabla 7). Debido a que sólo una variable se encontró asociada a reconstitución inmunológica, no fue posible realizar un análisis multivariado.

TABLA 7. FACTORES ASOCIADOS CON RECONSTITUCIÓN INMUNOLÓGICA AL FINAL DEL TIEMPO DE SEGUIMIENTO.

VARIABLE	PACIENTES CON TMO (n= 41)	RI (n= 41)	TIEMPO LIBRE DE RI (MEDIA ± DS)	p*
Género				
Masculino	24	24	6.8 ± 0.3	0.314
Femenino	17	17	7.5 ± 0.4	
Edad				
≥ 43 años	11	11	6.6 ± 0.6	0.198
< 43 años	30	30	7.3 ± 0.3	
LNH				
Presente	8	8	7.0 ± 0.7	0.846
Ausente	33	33	7.2 ± 0.3	
LH				
Presente	8	8	7.3 ± 0.5	0.790
Ausente	33	33	7.1 ± 0.3	
LLA				
Presente	6	6	7.3 ± 0.4	0.950
Ausente	35	35	7.1 ± 0.3	
LMA				
Presente	7	7	7.2 ± 0.4	0.970
Ausente	34	34	7.1 ± 0.3	
MM				
Presente	7	7	6.5 ± 1.1	0.488
Ausente	34	34	7.2 ± 0.2	
AA				
Presente	2	2	9.0 ± 1.0	0.275
Ausente	39	39	7.0 ± 0.2	
EM				
Presente	2	2	5.5 ± 0.5	0.038
Ausente	39	39	7.2 ± 0.3	
Linfomas				
Presente	16	16	7.1 ± 0.4	0.940
Ausente	25	25	7.1 ± 0.3	
Tratamiento con GAT				
Presente	17	17	6.8 ± 0.5	0.397
Ausente	24	24	7.4 ± 0.3	
TMO				
Alogénico	19	19	7.7 ± 0.2	0.118
Autólogo	22	22	6.6 ± 0.5	

*Prueba de Log Rank

Utilizando el modelo de Kaplan-Meier y la prueba de Logrank, se determinó la diferencia para presentar reconstitución inmunológica entre el tipo de trasplante de progenitores hematopoyéticos en función del tiempo de seguimiento: 6 meses (Figura 3), 9 meses (Figura 4), 12 meses (Figura 5) y al final del seguimiento (Figura 6), encontrando diferencia estadísticamente significativa únicamente en el mes 9 de seguimiento, en donde se documentó que los pacientes que recibieron trasplante autólogo contaron con menor tiempo de seguimiento para presentar dicha reconstitución (allogénico 7.7 ± 0.2 meses vs autólogo 6.3 ± 0.3 meses, $p 0.012$), lo que se traduce en que los pacientes con trasplante autólogo, presentaron reconstitución inmunológica de manera más pronta antes del mes 9 de seguimiento. Sin embargo, para las evaluaciones a los meses 6, 12 y al final del seguimiento, no se encontró diferencia entre el tipo de trasplante de progenitores hematopoyéticos.

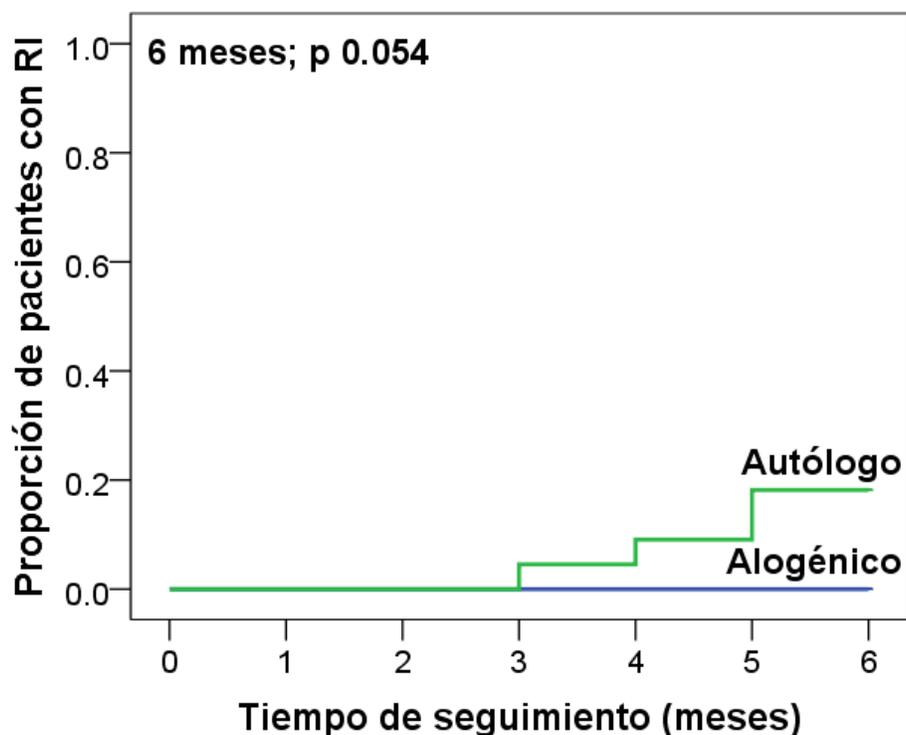


FIGURA 3. PROPORCIÓN DE PACIENTES CON RI DE ACUERDO A TIPO DE TMO A LOS 6 MESES DE SEGUIMIENTO

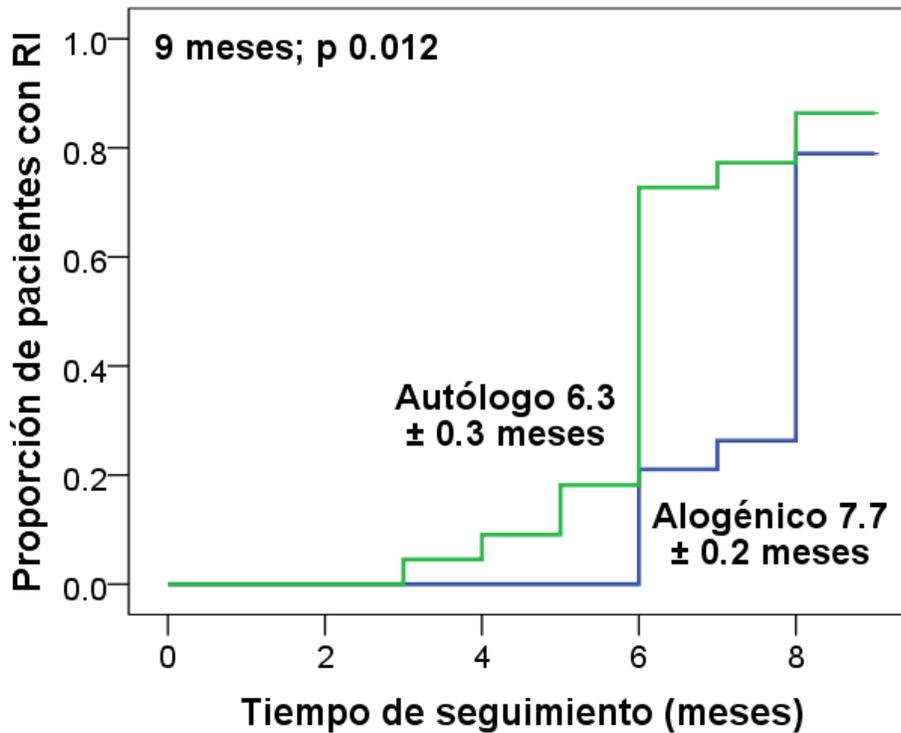


FIGURA 4. PROPORCIÓN DE PACIENTES CON RI DE ACUERDO A TIPO DE TMO A LOS 9 MESES DE SEGUIMIENTO

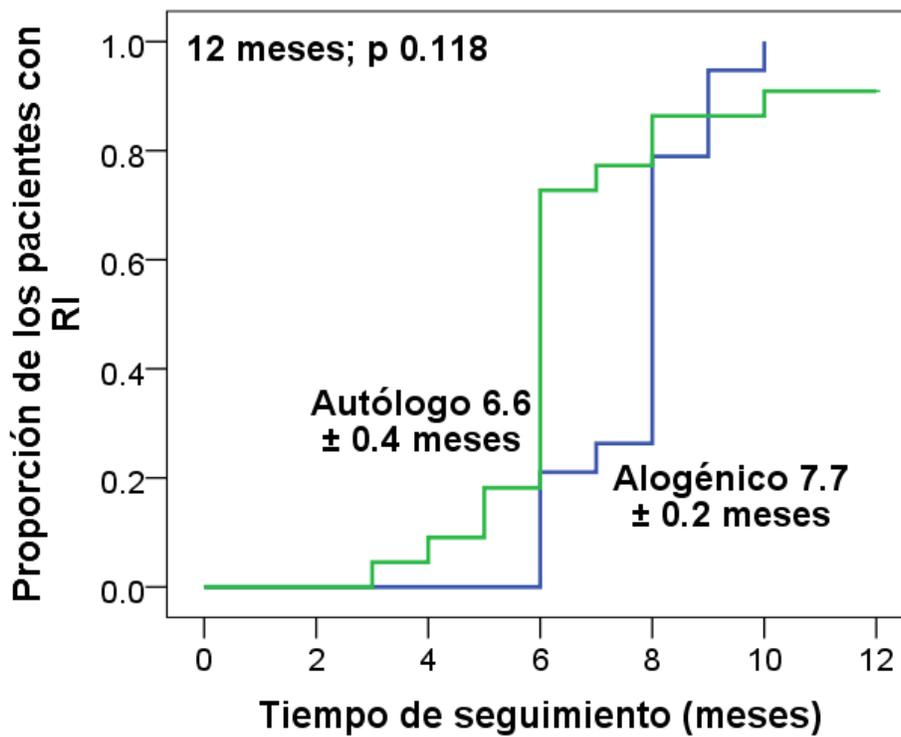


FIGURA 5. PROPORCIÓN DE PACIENTES CON RI DE ACUERDO A TIPO DE TMO A LOS 12 MESES DE SEGUIMIENTO

DISCUSIÓN.

Se ha establecido que la renovación del sistema inmune después del trasplante de células progenitoras hematopoyéticas es un proceso complejo que no se comprende del todo.¹¹ La reconstitución de diferentes subconjuntos de células inmunes después del trasplante hematopoyético se produce en diferentes puntos temporales. Después del tratamiento de acondicionamiento, los pacientes se someten a una "fase aplásica" (neutropenia grave o fase previa al injerto) hasta que los neutrófilos se recuperan.¹²

La reconstitución inmune retrasada después del trasplante de células progenitoras hematopoyéticas se ha asociado con una morbilidad y mortalidad significativas, especialmente después del trasplante alogénico, que incluye infecciones y recaídas.¹⁴ En particular, la inmunidad de células T se ve afectada por los efectos combinados del régimen de acondicionamiento, la involución tímica en el receptor, la edad del donante, tipos de injertos, dosis de células hematopoyéticas infundidas, agotamiento de células T *ex vivo* o *in vivo* del donante, profilaxis de enfermedad injerto contra huésped tanto aguda como crónica.¹⁴ La recuperación de células T postrasplante puede ocurrir a través de 2 mecanismos: (1) supervivencia y expansión periférica de células T infundidas del donante (memoria), y (2) generación *de novo* de células T del donante en el timo de precursores hematopoyéticos. Los precursores linfoides migran de la médula ósea al timo y se someten a un proceso complejo, que incluye proliferación, diferenciación y selección positiva y negativa que resulta en la exportación de células T funcionales CD4 y CD8.

En este estudio se analizó la proporción de pacientes que contaron con reconstitución inmunológica (CD3 >600 cel/uL y CD4 >200 cel/uL) en función del tiempo de seguimiento en evaluaciones a los 3, 6, 9 y 12 meses en pacientes con patologías hematológicas benignas, malignas o patologías autoinmunitaria que se había sometido a trasplante autólogo o alogénico de progenitores hematopoyéticos.

Utilizando el modelo de Kaplan-Meier y la prueba de Logrank, se determinó la diferencia para presentar reconstitución inmunológica entre el grupo de trasplante autólogo vs alogénico de progenitores hematopoyéticos en función del tiempo de

seguimiento, encontrando diferencia estadísticamente significativa únicamente en el mes 9 de seguimiento, en donde se documentó que los pacientes que recibieron trasplante autólogo contaron con menor tiempo de seguimiento para presentar dicha reconstitución (autólogo 6.3 ± 0.3 meses, $p 0.012$ vs alogénico 7.7 ± 0.2 meses), lo que se traduce en que los pacientes con trasplante autólogo, presentaron reconstitución inmunológica de manera más pronta antes del mes 9 de seguimiento.

Se llevó a cabo un análisis tomando como punto de seguimiento los 12 meses, en la cual, la única variable que se asoció con reconstitución inmunológica y que contó con menor tiempo necesario para presentarla fue el tener diagnóstico de esclerosis múltiple. Al encontrarse asociada a reconstitución inmunológica únicamente una variable, no fue posible realizar un análisis multivariado.

CONCLUSIÓN.

Los resultados de este estudio confirma la hipótesis inicial planteada que los pacientes con trasplante autólogo logra la reconstitución inmunológica en menor tiempo que lo pacientes con trasplante alogénico. Se encontró una diferencia estadísticamente significativa en el mes 9 de seguimiento, en donde se documentó que los pacientes que recibieron trasplante autólogo contaron con menor tiempo de seguimiento (6.3 ± 0.3 meses) para presentar dicha reconstitución vs alogénico (7.7 ± 0.2 meses). Un mejor conocimiento sobre el tiempo en el que los pacientes pos trasplante autólogo o alogénico logra la RECONSTITUCIÓN INMUNOLÓGICA proporciona información para predecir, modular o prevenir los riesgos que se presenta durante el seguimiento de estos pacientes y posteriormente mejorar las posibilidades de supervivencia. Sin embargo se requiere más estudios para corroborar dichos hallazgos.

BIBLIOGRAFIA.

1. Seggewiss R. and Hermann E. Immune reconstitution after allogeneic transplantation and expanding options for immunomodulation: an update *Blood* 2010 115:3861-3868; doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2009-12-234096>.
2. Fleischhauer K, Hsu K., Shaw B. Prevention of relapse after allogeneic hematopoietic cell transplantation by donor and cell source selection. *Bone Marrow Transplantation*, <https://doi.org/10.1038/s41409-018-0218-1>.
3. Inamoto Y., Lee S. Late Effects Of Blood And Marrow Transplantation, *Haematologica* abril 2017 102: 614-625; **Doi:**10.3324 / haematol.2016.150250
4. Henig I, Zuckerman T. Hematopoietic Stem Cell Transplantation—50 Years of Evolution and Future Perspectives. Brenner B, ed. *Rambam Maimonides Medical Journal*. 2014;5(4):e0028. doi:10.5041/RMMJ.10162.
5. Baldomero NH., Szer J, et al. Hematopoietic Stem Cell Transplantation Activity Worldwide in 2012 and a SWOT Analysis of the Worldwide Network for Blood and Marrow Transplantation Group (WBMT) including the global survey. *Bone marrow transplantation*. 2016;51(6):778-785. doi:10.1038/bmt.2016.18.
6. Juric MK, Ghimire S, Ogonek J, et al. Milestones of Hematopoietic Stem Cell Transplantation – From First Human Studies to Current Developments. *Frontiers in Immunology*. 2016;7:470. doi:10.3389/fimmu.2016.00470.
7. Gratwohl A., Pasquini M., Mahmoud Aljurf, Yoshiko Atsuta, Helen Baldomero, Lydia Foeken, Michael Gratwohl, Luis Fernando Bouzas, Dennis Confer, Karl Frauendorfer, *et al.* One million haemopoietic stem-cell transplants: a retrospective observational study. *Lancet Haematol*. 2015 Mar; 2(3): e91–100. Published online 2015 Feb 27. doi: 10.1016/S2352-3026(15)00028-9

8. Cheuk DK. Optimal stem cell source for allogeneic stem cell transplantation for hematological malignancies. *World Journal of Transplantation*. 2013;3(4):99-112. doi:10.5500/wjt.v3.i4.99.
9. Koskela S, Ritari J, Hyvärinen K, et al. Hidden genomic MHC disparity between HLA-matched sibling pairs in hematopoietic stem cell transplantation. *Scientific Reports*. 2018;8:5396. doi:10.1038/s41598-018-23682-y.
10. Ciurea S., Cao K., Fernandez-Vina M., et al The European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) Consensus Guidelines for the Detection and Treatment of Donor specific Anti-HLA Antibodies (DSA) in Haploidentical Hematopoietic Cell Transplantation. *Bone Marrow Transplantation* <https://doi.org/10.1038/s41409-017-0062-8>
11. Hartjen, A. S., Krumbholz, A., Thieme, F., Schub, N., Humpe, A., Kotrova, M., Brüggemann, M., Gramatzki, M., & Guenther, A. (2017). Immune Reconstitution after Allogeneic Stem Cell Transplantation - a Systematic Single Center Survey. *Blood*, 130(Suppl 1), 5490. Accessed October 01, 2018. Retrieved from http://www.bloodjournal.org/content/130/Suppl_1/5490.
12. Ogonek J, Kralj Juric M, Ghimire S, et al. Immune Reconstitution after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Frontiers in Immunology*. 2016;7:507. doi:10.3389/fimmu.2016.00507.
13. Mehta RS, Rezvani K. Immune reconstitution post allogeneic transplant and the impact of immune recovery on the risk of infection. *Virulence*. 2016;7(8):901-916. doi:10.1080/21505594.2016.1208866.
14. [van den Brink MR](#), [Velardi E](#), [Perales MA](#), et al. Immune reconstitution following stem cell transplantation. [Hematology Am Soc Hematol Educ Program](#). 2015; 2015: 215-9. doi: 10.1182 / asheducation 2015.1.215.

15. Chaudhry M., Velardi E., Malard F., van den Brink M. Immune Reconstitution after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation: Time To T Up the Thymus. *The Journal of Immunology* January 1, 2017, 198 (1) 40-46; DOI: 10.4049/jimmunol.1601100
16. Toor AA, Sabo RT, Roberts CH, et al. Dynamical System Modeling of Immune Reconstitution after Allogeneic Stem Cell Transplantation Identifies Patients at Risk for Adverse Outcomes. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*. 2015;21(7):1237-1245. doi:10.1016/j.bbmt.2015.03.011.
17. Kim HO, Oh HJ, Lee JW, et al. Immune reconstitution after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in children: a single institution study of 59 patients. *Korean Journal of Pediatrics*. 2013;56(1):26-31. doi:10.3345/kjp.2013.56.1.26.
18. Sellmann L, Rabe K, Bünting I, Dammann E, Göhring G. Diagnostic value of highly-sensitive chimerism analysis after allogeneic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplantation* (2018), <https://doi.org/10.1038/s41409-018-0176-7>

ANEXOS.

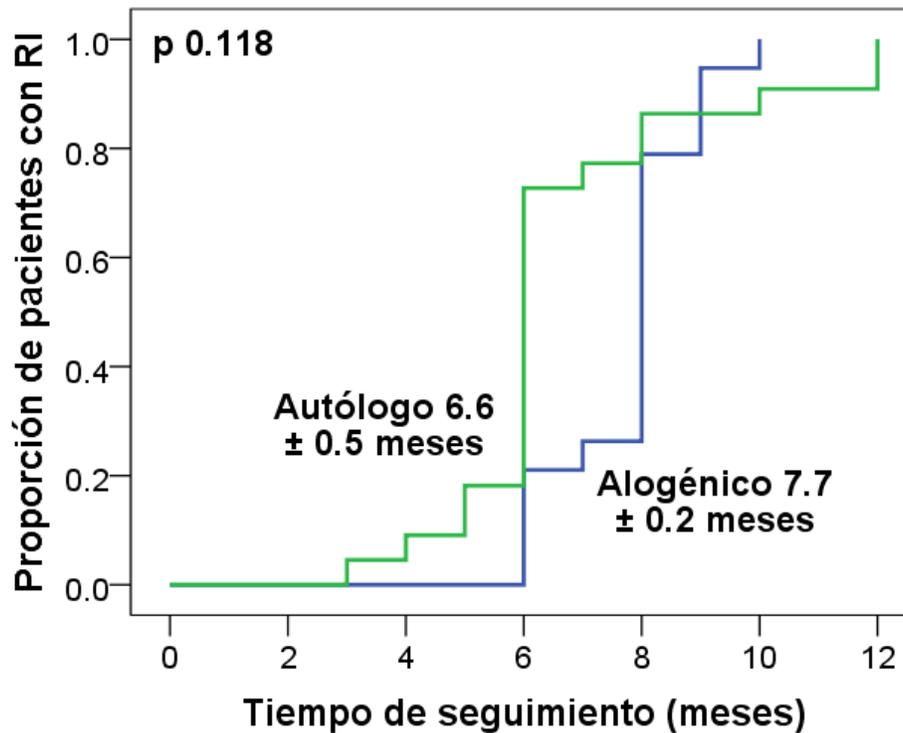


FIGURA 6. PROPORCIÓN DE PACIENTES CON RI DE ACUERDO A TIPO DE TMO AL FINAL DEL SEGUIMIENTO