

8. DISCUSIÓN

Después del alo-TCH, los desenlaces como toma de injerto, EICH y supervivencia dependen de múltiples factores específicos del paciente, a la vez que se encuentran influenciados por características relacionadas al trasplante como el esquema de acondicionamiento, la cantidad de células CD34+, el origen del injerto y la compatibilidad de los alelos HLA entre el donador y receptor.³³

El alo-TCH con esquemas de acondicionamiento de intensidad reducida fue propuesto inicialmente basado en el supuesto beneficio terapéutico del EICT. Los esquemas de intensidad reducida han permitido la aplicación del alo-TCH a pacientes con contraindicaciones relativas, dada su menor tasa de mortalidad relacionada con el trasplante, disminución en la tasa de infecciones y en la incidencia de EICH.

8.1. Enfermedad de Injerto contra huésped

La infusión de cantidades elevadas de células CD34+ en el contexto de un esquema de acondicionamiento de intensidad reducida, si mostró tener un efecto sobre la incidencia de la EICH, aumentando 3% por cada millón de células infundidas. Se demostró la correlación entre el empleo de cantidades elevadas de células CD34+ y la incidencia de la EICH.

La asociación entre la incidencia y gravedad de EICH aguda utilizando células procedentes de sangre periférica ya había sido descrita. Este efecto puede estar mediado por la mayor concentración de linfocitos T CD3+ que se encuentran en los injertos de SP a diferencia de los de CU, así como a la inmunidad nativa de estos últimos.³⁴ Se ha demostrado en estudios anteriores que a pesar de una discordancia en uno a dos alelos del HLA en los injertos de CU, la EICH aguda ocurre con menor frecuencia en comparación con los de injertos de SP con un HLA-idéntico de un donador no emparentado.²⁰ Por otro lado el empleo de más de una unidad de CU aumenta la incidencia de EICH por el riesgo de desarrollar un quimerismo mixto.³⁵

Con respecto a la enfermedad crónica, se conoce el cambio en la expresión génica que ejercen los G-CSF sobre los linfocitos T CD3 nativos, presentando un cambio de configuración hacia un espectro de citocinas Th2, efecto relacionado con

una mayor incidencia de esta.³⁶ Sin embargo en este estudio, a pesar de que la mayoría de los pacientes recibieron trasplantes de células de SP movilizados con filgrastim, la prevalencia de EICH crónica extensa fue discreta (5 casos). Este efecto es atribuible al empleo del esquema de acondicionamiento mexicano previamente descrito, aunado al tratamiento profiláctico para EICH que utilizamos.

8.2. Toma de injerto

En los últimos años se ha incrementado el uso de sangre de cordón umbilical como fuente para alo-TCH en los pacientes que carecen de un donador compatible. A pesar de contener un número de células mononucleares limitado, el contenido progenitor y el potencial proliferativo de las células de CU es alto.³⁷ Debido a su natividad, a pesar de su incompatibilidad, la sangre de CU produce menor EICH y algunos trabajos sugieren una menor recurrencia de la enfermedad.³⁸ Sin embargo el número limitado de células progenitoras, la falta de parentesco entre las unidades del CU y el receptor y los procesamientos de injerto pueden disminuir el potencial terapéutico del injerto, resultando en una recuperación retardada e impredecible, aumentando los requerimientos transfusionales y la estancia hospitalaria.^{38,39}

Es conocido que los injertos de cordón umbilical utilizando esquemas de acondicionamiento de intensidad reducida presentan mayores índices de trasplante fallido y rechazo de injerto. En concordancia con estudios previos, se demostró una disminución en la recuperación de neutrófilos en los pacientes que recibieron injertos de CU.^{33,40}

En cuanto a la recuperación de plaquetas retrasada en los injertos de cordón umbilical, se ha postulado que dicho efecto se debe a las variaciones en el proceso de diferenciación de las células CD34+ progenitoras a elementos formes de la sangre. Particularmente se ha encontrado una variación en la expresión de otro antígeno de membrana relacionado con la inmadurez celular (AC133+), que al cambiar su configuración disminuye su capacidad de diferenciación hacia la estirpe megacariocítica.⁴¹ Este efecto fue notable en nuestro estudio, presentando un retraso en promedio de 4 días para la recuperación plaquetaria de los injertos de CU en comparación con los procedentes de SP.

Lui et al, estudiaron el empleo un alo-TCH mixto que incluía células de CU y SP de una familiar HLA-haploidéntico, mejorando el tiempo de recuperación de neutrófilos y plaquetas y conservando, a largo plazo, los efectos benéficos de los injertos de CU.

8.3. Efecto de Injerto contra Tumor y Recaída de la Enfermedad

La persistencia de células presentadoras de antígenos en los huéspedes, durante los primeros meses tras el alo-TCH con esquemas de acondicionamiento de intensidad reducida, pueden estar involucrados en una respuesta inmune eficiente por parte de las células T del donador contra las células hematopoyéticas residuales en el huésped resultando en el EICT.¹⁰

No se encontró una relación directa entre el número de células CD34+ infundidas y la probabilidad de recaída, sin embargo se demostró el efecto protector que confiere EICH contra la recaída de la enfermedad con un OR 0.51 (p= 0.01). Por otro lado se encontró una menor incidencia de recaída en los receptores de unidades de cordón umbilical en comparación con los injertos de sangre periférica. Este efecto se puede deber a la inmunidad celular y humoral contra los antígenos de herencia paterna (IPAs) que se desarrolla durante el embarazo. Se ha observado un fuerte EICT en los receptores de unidades de CU que comparten uno o más antígenos del HLA-A, -B o –DRB1 con los IPAs del donador. Se especula que dicha inmunidad es capaz de cruzar la barrera hemato-placentaria y presentarse en cantidades suficientemente elevadas en las unidades de CU para inducir EICT.⁴²

8.4. Supervivencia

La infusión de cantidades elevadas de células CD34+ incidieron en la supervivencia al aumentar la mortalidad relacionada al trasplante y solo presentar una discreta disminución de la tasas de recaída por EICT.³³ En el análisis comparativo, se encontró una mayor supervivencia en los pacientes que recibieron concentraciones de células CD34+ por debajo del primer cuartil (53.5% a 200 meses).