

Resultados de trasplante hematopoyético en pacientes con familiares HLA idénticos, haploidénticos y donantes no relacionados de un hospital universitario de Chile

Mauricio Sarmiento^{1,*}, Javier Díaz¹, Patricio Rojas¹, Catherine Gutiérrez¹, Verónica Jara¹, Marcela Vidal¹, James Campbell¹, María José García¹, Yorman Flores¹, Vicente Sandoval¹, Felipe Palacios¹, Maximiliano Vergara¹, Mauricio Ocqueteau¹, Francisco Barriga¹.

Hematopoietic Transplantation Outcomes in Patients with HLA-Identical, Haploidentical, and Unrelated Donors at a University Hospital in Chile

RESUMEN

El trasplante alogénico (ALOTH) es una de las principales opciones para curar para varias enfermedades hematológicas. Nuestro centro ha privilegiado el uso de donantes familiares idénticos (DFI) o haploidénticos (DFH). Sin embargo, las posibilidades de encontrar donantes familiares pueden verse afectadas por familias pequeñas o donantes no idóneos como avanzada edad, múltiparas, la presencia de anticuerpos antiHLA específicos o con alta disparidad de HLA. En esos casos existe la posibilidad de obtener precursores hematopoyéticos de donantes no relacionados (DNR) con compatibilidad completa o casi completa en el HLA. **Objetivo:** analizar los resultados de una cohorte histórica de pacientes con trasplante alogénico en nuestra institución. **Método:** Se realizó una revisión retrospectiva de la base de datos del programa y de los registros clínicos de los pacientes. **Resultados:** entre los años 2005 y 2023 se realizaron 370 ALOTH de los cuales 150 fueron DFI (40%), 167 DFH (45%) y 53 DNR (15%). La mediana de edad de los pacientes fue 37 años (rango 16-76) y en su mayoría

¹Programa de trasplante hematopoyético del Adulto, Red UC Christus, Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile.

*Correspondencia: Mauricio Sarmiento M / msarmiento@ucchristus.cl / Diagonal Paraguay 362 piso 6. Santiago, Chile.

Financiamiento: Este trabajo no contó con apoyo financiero de ningún tipo.

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Recibido: 17 de junio de 2024.
Aceptado: 31 de octubre de 2024.

trasplantados por leucemia aguda (60%) pero con amplia heterogeneidad de enfermedades benignas y malignas. 41% fueron mujeres. Con una mediana de seguimiento de 8 años la supervivencia global fue de 64, 67 y 65% respectivamente a DFI, DFH y DNR. Se observó más pacientes afectados por enfermedad de injerto vs huésped grave en el grupo DFH, pero sin incidir en la supervivencia. En cuanto a recaídas o mortalidad no detectamos diferencias. **Conclusión:** nuestra experiencia muestra que los resultados obtenidos con DNR, DFI y DFH. 15% de los pacientes recurrieron a un DNR por no contar con familiar idóneo. **Palabras clave:** Donante no Emparentado; Trasplante Alogénico; Trasplante Haploidéntico Trasplante Homólogo.

ABSTRACT

Allogeneic transplantation (HSCT) is a curative option for several hematological diseases. Our center has privileged the use of identical family donors (IFD) or haploidentical (HD) donors. However, the chances of finding family donors may be challenging in small families or unsuitable donors. In these cases, there is the possibility of obtaining hematopoietic precursors from unrelated donors (URD) with complete or almost complete HLA compatibility. **Aim:** this work analyzes the results of a historical cohort of patients with allogeneic transplantation in our institution. **Methods:** a retrospective analysis of data base and clinical records of patients with allogeneic transplantation in our adult transplantation program. **Results:** between 2005 and 2023, 370 TPH were performed, of which 150 were IFD (40%), 167 HD (45%) and 53 URD (15%). The median age of the patients was 37 years (range 16-76), the majority were transplanted for acute leukemia (60%) and 41% were women. With a median follow-up of 8 years, the overall survival was 64, 67, and 65% for IFD, HD or URD. Subgroup analysis showed more severe cases of graft versus host disease in HD group ($p= 0.001$). **Conclusion:** our experience shows that the results of DNR, DFI, and DFH are similar. 15% of patients were transplanted with URD because of the absence of suitable family donors.

Keywords: Allogeneic Transplant; Haploidentical; Homologous; Transplantation; Unrelated Donor.

El trasplante alogénico (ALOTH) de precursores hematopoyéticos es uno de los tratamientos curativo para enfermedades hematológicas benignas y malignas, tales como leucemias agudas, mielodisplasias, anemia aplásica entre otras¹. En nuestro país la principal fuente de precursores son donantes familiares idénticos y, desde el uso de ciclofosfa-

mida post trasplante, donantes haploidénticos que comparten un haplotipo de HLA. La posibilidad de encontrar un donante familiar idéntico es del 25%² y en familias pequeñas o con donantes no aptos, es difícil conseguir haploidénticos. Para los pacientes que no encuentran un donante familiar está la posibilidad de un donante no relacionado

entre los casi 40 millones de potenciales donantes registrados en el mundo. A pesar de la alta tasas de recombinaciones y polimorfismos de los genes del HLA ubicados en el cromosoma 6 del genoma humano, el creciente número de donantes registrados favorecen la posibilidad que existan individuos con los mismos alelos HLA que los pacientes, así no tengan parentesco familiar^{3,4,5}. Esta posibilidad es altamente variable según el origen étnico de los pacientes. Múltiples registros internacionales trabajan reclutando donantes y facilitando donaciones como son el NMDP norteamericano (National marrow Donor Program), la red española REDMO o DKMS alemana (Deutsche Knochenmarkspenderdatei/ German Bone Marrow Donor Center). Esta última institución cuenta con registros en varios países del mundo, siendo Chile uno de sus centros pioneros en nuestro continente⁶. En nuestro país se han realizado históricamente trasplantes de donantes emparentados HLA idénticos para pacientes adultos desde la década de 1990. A partir de 2013, desde el uso de ciclofosfamida post trasplante como prevención de la enfermedad de injerto contra huésped, comenzamos a recurrir a donantes haploidénticos⁷. Sin embargo, los donantes familiares no siempre están disponibles en familias pequeñas o ante donantes no idóneos como avanzada edad, múltiparas, con presencia de anticuerpos antiHLA específicos o con alta disparidad de HLA. Desde el año 2010 nuestro programa realiza trasplantes con donantes no relacionados. El propósito de este trabajo es mostrar nuestros datos de mundo real de los resultados obtenidos en función a los diferentes donantes de precursores de células hematopoyéticas.

Métodos y pacientes

Metodología

Se obtuvieron de forma retrospectiva los datos pacientes con ALOTH de nuestro programa desde el año enero de 2005 hasta diciembre de 2023. Se obtuvieron los datos demográficos, de tipos de donante y de las características propias del trasplante como celularidad infundida, acondicionamiento usado, recuperación hematológica post trasplante y sobrevida libre de enfermedad, sobrevida global y sobrevida libre de enfermedad de injerto versus huésped.

Características del trasplante

En nuestro programa, los ALOTH se realizan con infusión de precursores en fresco salvo escasas excepciones. La selección del donante óptimo se detalla en la figura 2.

Durante el periodo de análisis y según el momento histórico del programa se han usado diferentes tipos de acondicionamiento preparatorio para el trasplante mieloablativos que incluyen combinación de busulfan, ciclofosfamida, irradiación corporal total, timoglobulina, fludarabina, etoposido y regímenes de intensidad reducida fundamentados en fludarabina en combinación con busulfan a dosis bajas, melfalan o treosulfan. La elección de cada tipo de combinación se hizo según la evidencia disponible en determinado periodo del trasplante y la intensidad del acondicionamiento según la presencia de comorbilidades y estado basal del paciente.

La prevención de enfermedad de injerto vs huésped fue realizada con un inhibidor de la calcineurina y metrotexate, agregando timoglobulina en casos de donante no emparentado o aplasia medular. Desde 2015 recurrimos a la estrategia con altas dosis de ciclofosfamida post trasplante, que hemos implementado en todos los pacientes que no tengan contraindicación para ello.

Los cuidados hospitalarios y ambulatorios de los pacientes trasplantados han sido convencionales y ampliamente aceptados tal y como fue reportado por nuestro grupo⁸.

Aspectos estadísticos

Los datos son reportados como medias y en donde precisa, rangos. Los análisis comparativos fueron usados test de chi cuadrado y para análisis de sobrevida se usó el método de Kaplan Meyer. La significancia estadística se asignó cuando la p fue menor a 0.05 con intervalos de confianza del 95%. En las variables que lo precisaron, se aplicó el cálculo de riesgo competitivo. Para registro de base de datos usamos Google Drive (California USA) y SPSS.V.15 (IBM Software, USA) y Prisma Software V 6.0.1 (GraphPad software, USA) para análisis de las diferentes variables.

Aspectos éticos

Todos los pacientes firmaron consentimiento informado aprobado por el comité de ética de nuestra institución y en donde se detalla explícitamente la autorización al uso de datos para investigación retrospectiva protegiendo la confidencialidad.

Resultados

Resultados y características generales de la cohorte

Durante el periodo de análisis se realizaron en total 370 trasplantes de los cuales 151 (40%) fueron realizados con donante familiar idéntico, 166 (45%) con donante familiar haploidéntico y 53 (15%) con donante HLA idéntico no relacionado. Otras características son reportadas en la tabla 1.

Proceso del trasplante

En la tabla 2 mostramos las diferentes variables del trasplante tales como celularidad infundida, tiempo de prendimiento de granulocitos y plaquetas y complicaciones inmediatas post trasplante, donde no encontramos diferencias entre los pacientes que recibieron infusiones de precursores ya sea familiares o no relacionados ($p=0.6$).

Complicaciones asociadas al trasplante, sobrevida y mortalidad

En la tabla 2 se muestra la incidencia de enfermedad de injerto vs huésped grave, recaída y mortalidad. Al realizar el análisis por grupo en cuanto a enfermedad de injerto vs huésped grave, encontramos mayor incidencia ajustada en los pacientes con haplotrasplante ($p=0.001$). Al analizar el impacto del uso de profilaxis con calcineurínicos, timoglobulina o ciclofosfamida post trasplante, se detectaron diferencias en cuanto a la época en que se trasplanta el paciente y que directamente influyó el uso de cada estrategia, sin concluir ventajas de una u otra. En cuanto a la recaída y sobrevida global no detectamos diferencias. El análisis de sobrevida por método de Kaplan Meyer tampoco mostró diferencias en recaída y sobrevidas libres de enfermedad y global como se muestra en la figura 1. Con una mediana de seguimiento de 8 años la sobrevida global fue de 64, 67 y 65%.

Discusión

Nuestro registro de larga evolución cronológica muestra que no hay diferencias en los resultados del trasplante alogénico de donante emparentado idéntico, donante familiar haploidéntico o donante no relacionado en cuanto a sobrevida. Encontramos diferencias de mayor presencia de enfermedad de injerto grave en los haplotrasplante pero que no impacta la sobrevida, hallazgo posiblemente explicado por donantes más longevos en este grupo y sin incidencia en la sobrevida global por la disponibilidad de mejores y novedosas estrategias de control de estas complicaciones en épocas actuales. En pacientes sin donante familiar idéntico hemos privilegiado el uso de donantes haploidénticos, resultando en que solo en un 15% de los casos hemos recurrido a donantes no relacionados. En los grandes registros a nivel internacional se han encontrado datos similares a lo reportado por nosotros; Graham, et al. reportan que el uso de donantes haploidénticos ha permitido que pacientes en minorías étnicas o de países sin acceso a donantes no relacionados tengan posibilidad de trasplantarse, logrando un incremento de trasplantes a nivel mundial. La mortalidad del trasplante haploidéntico ha disminuido significativamente con el desarrollo de la plataforma de ciclofosfamida post trasplante y de mejores estrategias de desensibilización en la presencia de anticuerpos anti HLA⁹. La evidencia más reciente muestra que la edad sería un factor muy relevante a la hora de escoger cualquier tipo de donante. Mehta, et al. reportaron una mejor sobrevida, menor tasa de recaída e incidencia de injerto vs huésped con donantes haploidénticos jóvenes comparados con relacionados de mayor edad¹⁰. Contradictoriamente, otro estudio mostró que los pacientes que obtienen trasplante de precursores haploidénticos tendrían peores desenlaces en cuanto a infecciones graves fúngicas, recaída y mortalidad, pero nuevamente se repite que la edad del donante sería un factor relevante¹¹. Esto va de acuerdo a nuestros hallazgos donde pudimos observar mayor incidencia de enfermedad de injerto vs huésped en este grupo. Así un estudio retrospectivo conjunto entre *European Society for Blood and Marrow Transplantation* (EBMT) y

Tabla 1. Características de la cohorte.

Donante	Emparentado idéntico n= 151	Haploidéntico n= 166	No relacionado n= 53	p
Edad media y rango	38 (15-64)	37 (15-71)	37 (16-69)	0.1
Género mujer/hombre	62/89	73/93	19/34	0.55
Diagnóstico	41	56	10	0.001
LMA	6	3	2	
LMC	12	17	4	
MDS	54	47	20	
LLA	17	7	6	
Aplasia medular	18	26	9	
Linfoma refractario	2	2	1	
HPN	1	2	0	
Mieloma	0	3	0	
Mielofibrosis inmunodeficiencia	0	3	1	
Acondicionamiento	106	75	27	0.001
Mieloablatoivo	45	91	26	
Intensidad reducida				
Mediana de edad del donante (rango)	29 (16-55)	24 (8-56)	22 (18-39)	0.9

LMA: Leucemia mieloide aguda; LMC: Leucemia mieloide crónica; MDS: Síndrome mielodisplásico de alto riesgo; LLA: Leucemia linfoblástica aguda; HPN: Hemoglobinuria paroxística nocturna.

Mieloablatoivo: Fludarabina+Busulfan 4 días, Fludarabina TBI 1200, Busulfan+ Ciclofosfamida, Ciclofosfamida +TBI, Fludarabina+tiotepa.

Intensidad reducida: Fludarabina + Busulfan 2 días, Fludarabina Melfalan 100-140 mg/m², Fludarabina ATG, Fludarabina Ciclofosfamida + TBI 200-400, Fludarabina+ treosulfan.

Tabla 2. Características del trasplante.

Donante	Emparentado idéntico n= 151	Haploidéntico n= 166	No relacionado n= 53	p
Celularidad de CD34 x 10 exp 6 /kg infundida media (rango)	6 (1.7-18)	6.9 (1.9-14)	6.41 (2.9-15.9)	0.23
Día de toma de injerto granulocito (rango)	21 (10-80)	14 (12-45)	13 (13-36)	0.55
Día de toma de injerto plaquetario (rango)	24 (16-100)	17 (15-90)	19 (14-85)	0.56
Incidencia de enfermedad injerto vs huésped aguda grave 3-4	15%	22%	14%	0.8
Incidencia de enfermedad de injerto vs huésped crónica grave	17%	29%	19%	0.9
GRFS (GVHD/Relapse suvival-sobrevida libre de GVHD o recaída)	118(79%)	119(72%)	40(76%)	0.237
Mortalidad Total	43	49	8	n.s
Infección grave	22	16	6	
Sepsis	18	14	4	
CMV refractario	4	2	2	
Recaída	16	22	2	
GVHD	5	2	0	

CMV: citomegalovirus.

GVHD: graft versus host disease o enfermedad de injerto vs huésped

GRFS: graft/relapse free survival o sobrevida libre de recaída o enfermedad injerto vs huésped.

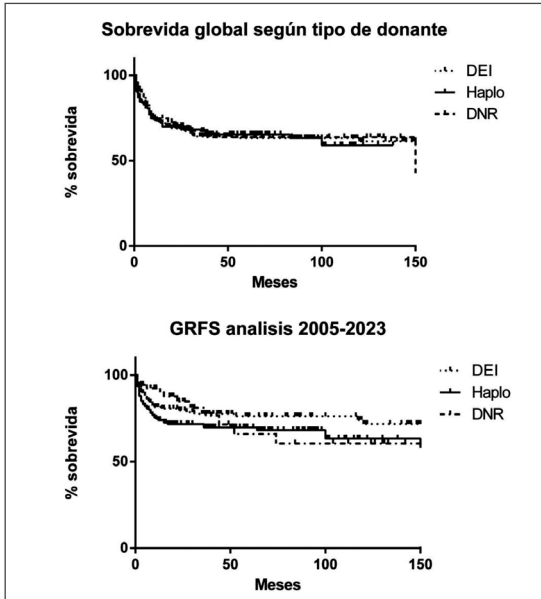


Figura 1: Análisis de supervivencia.

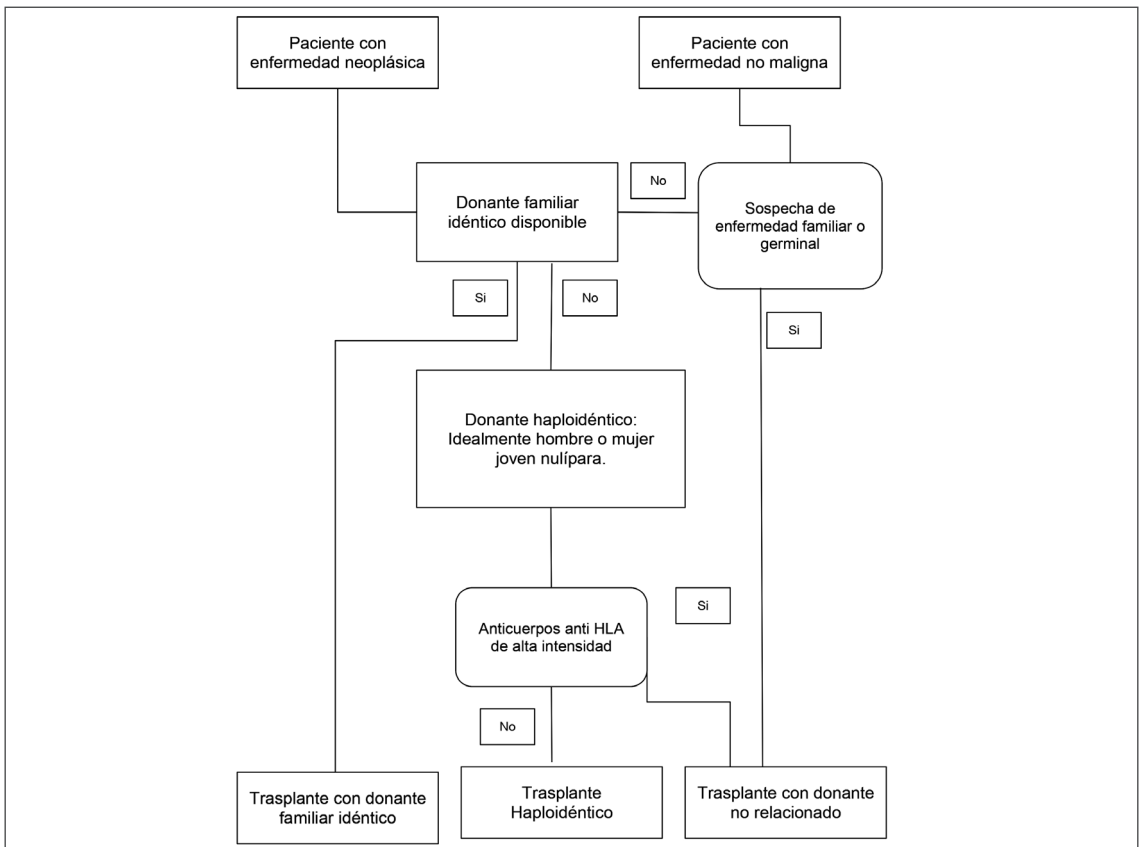


Figura 2: Proceso de selección del donante en el programa.

Center for International Blood and Marrow Transplant Research (CIBMTR) en un gran número de pacientes mostro una ventaja en la supervivencia del donante no relacionado sobre el haploidéntico, recomendando que si hay disponibilidad de uno no relacionado este debiera ser la primera elección¹². Sin embargo, aún existe controversia en este punto y varios autores recomiendan el donante más joven con disponibilidad para realizar el trasplante de modo oportuno¹³.

Creemos que nuestro estudio ofrece información relevante para nuestro país, toda vez que muestra datos de más de 15 años de seguimiento con diferentes tipos de donante. Las limitaciones de nuestro análisis son las inherentes a los estudios retrospectivos. Sin embargo, en esta área difícilmente se harán estudios comparativos en nuestro país. El 85% de los trasplantes realizados en nuestro centro provenían de donantes familiares, de fácil acceso y costo de procuramiento reducido. Esto representa una ventaja importante en nuestro medio, obviando los costos de búsqueda, procuramiento y traslado de precursores hematopoyéticos de donante no relacionado. Otro dato muy relevante de nuestro estudio, es que si bien se necesita hacer trasplantes de donantes no relacionados en aquellos sin donante familiar apto, sigue siendo una minoría en nuestro programa, pues fue solo un 15% del total de trasplantes. Este hallazgo es muestra que una reducida cantidad de pacientes precisarían el costo agregado asociado a la búsqueda, recolección y traslado de precursores hematopoyéticos de donantes no relacionados. Los estudios comparativos de costos son escasos, sin embargo, un reporte reciente muestra que contrario a lo sabido, habría mejor costo efectividad de los trasplantes de donantes no emparentados puesto que los haploidénticos se asocian con hospitalizaciones más prolongadas, más episodios de reactivación viral y mayor riesgo de enfermedad de injerto vs huésped e infecciones graves sobre todo fúngicas, esto último en relación con dosis bajas de células progenitoras infundidas. Sin embargo, este análisis no incluyó el costo asociado al uso de timoglobulina en los trasplantes de donante no emparentado¹⁴.

Por último, nuestro análisis no pudo encontrar

diferencias en cuanto a la superioridad de alguna estrategia de prevención de injerto vs huésped, ya fuese basada en calcineurínicos exclusivamente, o usando ciclofosfamida post trasplante o con timoglobulina. Esto se explica pues en la cohorte histórica que presentamos, se observa la evolución y cambios históricos en los esquemas de profilaxis, migrando del uso exclusivo de ciclofosfamida post trasplante en haploidénticos, a la actualidad que se usan en todo tipo de donante.

En conclusión, nuestros datos muestran que si bien la principal fuente de precursores para el trasplante alogénico en nuestro centro sigue siendo familiar ya sea emparentado idéntico y haploidéntico, el resultado obtenido con trasplantes de donantes no relacionados es similar en cuanto a la supervivencia global, teniendo presente lo heterogéneo de los grupos en cuanto a enfermedades de base que motivaron el trasplante. Con un mayor tiempo de seguimiento y de pacientes tratados, la realización de análisis por cada enfermedad es necesaria.

Referencias

1. Snowden J.A, Sánchez-Ortega I, Corbacioglu S, Basak G.W, Chabannon C, de la Camara R. et al. Indications for haematopoietic cell transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: Current practice in Europe. *Bone marrow transplantation*. 2022; 57(8): 1217-1239.
2. Hellmann D.M, Radojska S, Fimmers R, Gathof B S. Probability of success in the search for a related bone marrow donor in Cologne, Germany using HLA-A, -B and -DRB1 haplotype frequencies. *HLA*. 2018; 92(3): 154-159.
3. Gragert L, Spellman S.R, Shaw B.E, Maiers M. Unrelated Stem Cell Donor HLA Match Likelihood in the US Registry Incorporating HLA-DPB1 Permissive Mismatching. *Transplantation and cellular therapy*. 2023; 29(4): 244-252.
4. Lam T, Shen M, Chia JM. Population-specific recombination sites within the human MHC region. *Heredity*. 2013; 111: 131-138.
5. Choo S.Y. The HLA system: Genetics, immunology, clinical testing, and clinical implications. *Yonsei medical journal*. 2007; 48(1): 11-23.
6. Barriga F, Solloch U.V, Giani A, Palma J, Wietstruc A, Sarmiento M, et al. 5 years DKMS Chile: Approach, results and impact of the first unrelated stem cell donor center in Chile. *Frontiers in medicine*. 2023; 10: 1236506. <https://doi.org/10.3389/fmed.2023.1236506>
7. Sarmiento M, Ramirez P, Jara , Bertin, P, Galleguillos M,

- Rodriguez I, et al. Haploidentical transplantation outcomes are comparable with those obtained with identical human leukocyte antigen allogeneic transplantation in Chilean patients with benign and malignant hemopathies. *Hematology, transfusion and cell therapy*. 2020; 42(1): 40-45.
8. Sarmiento M, Rojas P, Triantafilo N, Campbell J, García MJ, Ocqueteau M, et al. Resultados a largo plazo de una cohorte chilena: La edad del paciente no incide en el resultado del trasplante alogénico de precursores hematopoyéticos para leucemia mieloide aguda [Age does not affect the outcome of allogeneic hematopoietic precursor transplantation for acute myeloid leukemia]. *Rev Med Chil*. 2021; 149(1): 22-29. Spanish. doi: 10.4067/S0034-98872021000100022. PMID: 34106132.
 9. Graham C, Litzow M. The use of haploidentical stem cell transplant as an alternative donor source in patients with decreased access to matched unrelated donors. *Hematology*. 2024; 29(1): 2338300. doi: 10.1080/16078454.2024.2338300. Epub 2024 May 16. PMID: 38753458.
 10. Mehta R, Marin D, Alousi A, Kanakry C, Champlin R, Rezvani K, et al. Haploidentical vs matched unrelated donors for patients with ALL: donor age matters more than donor type. *Blood Adv*. 2023; 7(8): 1594-1603.
 11. Modi D, Kim S, Shatta M, Deol A, Kin A, Ayash L, et al. Haploidentical vs. mismatched unrelated donor transplants with posttransplant cyclophosphamide-based GVHD prophylaxis. *Bone Marrow Transplant*. 2024; 22.
 12. Mehta RS, Saliba RM, Ghanem S, Alousi AM, Rondon G, Anderlini P, et al. Haploidentical versus Matched Unrelated versus Matched Sibling Donor Hematopoietic Cell Transplantation with Post-Transplantation Cyclophosphamide. *Transplant Cell Ther*. 2022; 28(7): 395.e1-395.e11.
 13. Pereira MP, Remberger M, Chen C, Gerbitz A, Kim DDH, Kumar R, et al. Choosing Between Older Matched Sibling Donor and Younger Matched Unrelated Donor in Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation: Comparison of Clinical Outcomes in Acute Myeloid Leukemia and Myelodysplastic Syndrome. *Transplant Cell Ther*. 2023; 29(11): 697.e1-697.e10. doi: 10.1016/j.jtct.2023.08.009. Epub 2023 Aug 12. PMID: 37579919.
 14. Arcuri LJ, da Silva CC, da Costa LSS, Dos Santos MVF, de Sousa AHF, Vogel C, et al. Costs of matched-sibling, unrelated, and haploidentical hematopoietic cell transplantation and risk factors for greater financial burden - a Brazilian FACT-accredited single-center analysis. *Ann Hematol*. 2022; 101(11): 2507-2513. doi: 10.1007/s00277-022-04971-z. Epub 2022 Sep 12. PMID: 36094534.