



Complicaciones infecciosas y no infecciosas
tardías en pacientes con trasplante
hematopoyético haploidéntico

Late infectious and non infectious complications in
haploidentical trasplantation patients.

TFG Grado Medicina

TFG

2020

Javier Jiménez Torralbo

Tutora: Arancha Bermúdez Rodríguez

Índice	página
0. Resumen.....	4
1. Introducción.....	6
2. Hipótesis del estudio.....	12
3. Objetivo.....	12
4. Metodología.....	12
5. Resultados.....	13
6. Discusión.....	26
7. Bibliografía.....	29

Agradecimientos a mis mentoras las doctoras Arancha Bermúdez Rodríguez y Miriam Sánchez Escamilla por todo lo aprendido y el apoyo en este trabajo.

Y a mi familia por llevarme tan lejos.

Resumen

Introducción: Las complicaciones pasadas el día 100 postrasplante, conocidas como complicaciones tardías, son eventos poco descritos en el trasplante tipo haploidéntico, en el que donante y receptor solo comparten un haplotipo HLA. Dentro de las complicaciones tardías postrasplante haploidéntico podemos encontrar dos tipos, las infecciosas (bacteriemias, neumonía, infecciones por CMV, infecciones fúngicas, etc) y las no infecciosas (EICH crónica, neumonitis, etc). El objetivo de nuestro estudio es analizar de manera descriptiva estos dos grupos de complicaciones tardías en el haplotrasplante.

Metodología: Revisión sistemática de historias de los pacientes que recibieron un trasplante haploidéntico entre 2012 y 2018 en el Hospital Marqués de Valdecilla. De los 60 pacientes se describen las complicaciones tardías de los supervivientes al día 100 postrasplante (n= 47).

Resultados: En cuanto a las complicaciones tardías, una de las más relevantes es la enfermedad injerto contra huésped crónica que se presenta en el 57,4% (27) de nuestro pacientes, presentándose en su forma moderada y grave en 10 (21,3%) y 3 (6,4%) pacientes. En cuanto a las complicaciones no infecciosas las más relevantes han sido la presencia de neuropatía en 14 (29,8%) pacientes y algún tipo de patología pulmonar en 10 (21,3%). En las complicaciones infecciosas destacamos la presencia de algún episodio neumónico en el 44,7% (21), diagnóstico de sepsis en 9 (19,1%) pacientes e infección por CMV en 11 (23,4%) pacientes. La mediana de seguimiento de nuestra serie (n= 47) fue de 38,5 meses con una supervivencia al año del 87,2% y a los 2 años del 74,0%, con 13 pacientes fallecidos. Por último, 14 pacientes (29,8%) recaen, siendo la recaída la principal causa de muerte 19,1% (9).

Conclusiones: En nuestro estudio la EICH crónica es la complicación no infecciosa más relevante y aparece en un 57,4% y la neumonía asociada o no a sepsis es la más frecuente (44,7%) de las complicaciones infecciosas. Sin embargo, la mortalidad relacionada con el trasplante es baja de 8,5% (4). A pesar del número de complicaciones tardías, la supervivencia de los pacientes que sobreviven más allá de los 100 primeros días del trasplante es elevada, con un 74% de los pacientes vivos a los 2 años del trasplante.

Abstract

Introduction: Complications which may arise once a hundred days have passed, known as late complications, are barely described in haploidentical transplantation where both the donor and the recipient just share a HLA haplotype. Among late haploidentical complications appearing after a transplant, we may find two main types: infectious (bacteremia, pneumonia, CMV infections, fungal infections, etc.) and non-infectious (chronic GvHD, pneumonitis, etc.). The main aim of our research is to analyse in depth these two groups of late effects in haplotransplantation.

Methodology: Systematic review of medical records from patients who received a haploidentical transplantation between 2012 and 2018 at Marqués de Valdecilla hospital. We have studied late complications in 60 different patients who have survived at day 100 post-transplant (n=47).

Results: As for late complications, one of the most relevant is this of chronic graft-versus-host disease (GvHDc) that occurs in 57.4% (27) of our patients, 21,3% (10) of them in a moderate way and 6,4% (3) of them in a severe one. Regarding non-infectious complications, the most relevant has been the presence of neuropathy in 14 (29,8%) patients and some type of pulmonary pathology in 10 of them. In terms of infectious complications, it should be highlighted the presence of a pneumonic episode in 44.7% (21), sepsis diagnosis in 9 (19,1%) patients and CMV infection in 11 (23,4%) of them. The mean follow-up was 38.5 months with a 87,2% one-year survival and a 74,0% regarding 2-year survival, with 13 deceased patients. In addition, 14 patients suffered a relapse episode, being primary disease considered as the main cause in 9 out of 13 patients.

Conclusions: In our study, chronic GVHD is the most relevant non-infectious complication and appears in 57.4%, and pneumonia associated or not with sepsis is the most frequent (44.7%) of infectious complications. However, transplant-related mortality is low at 8.5% (4). Despite the number of late complications, the survival of patients who survive beyond the first 100 days of transplantation is high, with 74% of patients alive 2 years after transplantation.

1. Introducción

El trasplante hematopoyético de células madre alogénicas es una terapia consolidada que permite la curación de enfermedades hematológicas malignas y no malignas. Tradicionalmente se ha basado en el empleo de células de un donante familiar o no familiar HLA idéntico con el receptor. A pesar de la red de donantes potenciales, se considera que en el momento actual entre un 25-30% de los pacientes podrían no tener un donante HLA idéntico. En estos casos se puede considerar como trasplante alternativo el procedente de cordón umbilical, el de donante no emparentado con disparidad mínima y el de donante familiar haploidéntico. Con respecto a esta opción, el 90% de los pacientes disponen de un donante haploidéntico. (1,2)

Actualmente el trasplante haploidéntico está considerado una opción terapéutica similar a los trasplantes de donante familiares idénticos o no emparentados, acortando el tiempo de realización respecto al no emparentado, ahorrando todos los costes relacionados con la extracción de progenitores que supone el donante no relacionado y facilitando la organización logística por parte del centro trasplantador.

Pero antes de comentar las complicaciones que pueden surgir en este tipo de trasplante debemos conocer los fundamentos del mismo y las bases de las dos complicaciones más reseñables, el fallo de injerto y la enfermedad injerto contra huésped (EICH), para comprender los protocolos que surgieron con el afán de evitarlas.

En primer lugar, para comprender el significado de disparidad HLA, es necesaria una reseña sobre la histocompatibilidad. El complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) es el locus con mayor polimorfismo en las células eucariotas, localizado en el brazo corto del cromosoma 6, con aproximadamente 260 genes. Encontramos tres regiones principales, clase I, II y III, que contienen los antígenos leucocitarios humanos (HLA) A, B y C. Los genes del MHC se expresan de forma codominante, por lo que la probabilidad de que dos hermanos sean HLA idénticos es del 25%.

Los renombrados HLA clase I y II son inmunoglobulinas de superficie presentadoras de antígenos. HLA clase I se expresan en todas las células nucleadas sanas y presentan principalmente fragmentos peptídicos de origen intracelular. Estos pueden ser reconocidos por el receptor T (TCR) de los linfocitos T CD8+, activando las funciones citotóxicas y/o efectoras de citoquinas, o por el receptor KIR (*inmunoglobulin-like receptor*) de las células *natural killer* (NK).

Las proteínas HLA clase II se encuentran en las células presentadoras de antígenos, como las células B, macrófagos o células dendríticas, además se encuentran reguladas de forma positiva en varios tipos celulares por citoquinas proinflamatorias, como el IFN γ y el TNF α . El HLA clase II presenta péptidos generalmente de origen extracelular, que pueden ser reconocidos por el TCR de las células T CD4+, derivando en la activación de sus funciones reguladoras o mediadoras de citoquinas.

En las regiones hipervariables se encuentra agrupado el polimorfismo HLA, en los exones 2, 3 y 4 del HLA clase I y los exones 2 y 3 del HLA clase II, codificando las regiones de unión antigénica y al correceptor CD4/CD8. En la identidad de estos cinco genes, 10 contando ambos cromosomas, se basa el trasplante alogénico.

La habilidad de los linfocitos T para reconocer los tejidos alogénicos, no propios, se conoce como aloreactividad. Esta puede ser directa en la que las células T detectan HLA no idénticos. O indirecta, reconociendo proteínas de HLA no idénticos degradadas por proteosomas y presentadas por moléculas HLA propias.

Por ello, históricamente el problema de compartir solo un haplotipo ha sido el elevado riesgo de reacción injerto contra huésped y el aumento en las tasas de infecciones e incremento del riesgo de fallo de implante. Para soslayar estos inconvenientes se han desarrollado dos estrategias: la depleción ex vivo de células T del donante, mediante selección positiva de CD34 o depleción de linfocitos α/β , y la depleción in vivo de células T del donante mediante inmunosupresión peri o post-trasplante fundamentalmente basada en ATG y altas dosis de ciclofosfamida post-trasplante. En este último caso, se dice que el inóculo o el trasplante es “no manipulado” o “no deplecionado”.

Pero, antes de comentar con mayor profundidad dichas estrategias debemos hablar del acondicionamiento o preparación previa al trasplante. Esta fase consiste en administrar quimioterapia y radioterapia asociada o no a otros inmunosupresores con el objetivo erradicar las células malignas y producir una inmunosupresión suficiente para asegurar el injerto y prevenir la EICH.

El papel del acondicionamiento puede ser crítico en el control de la enfermedad, pero si el tratamiento es muy intensivo puede asociarse a un incremento de mortalidad. Este hecho hay que considerarlo especialmente si tratamos a pacientes de edad avanzada o en aquellos que han recibido muchas líneas de tratamiento o tienen alta comorbilidad.

En líneas generales, todo acondicionamiento lo podemos dividir en mieloablatoivo (MA) y no mieloablatoivo (NMA), dentro de ambos encontramos múltiples regímenes y diferente intensidad de dosis. El acondicionamiento mieloablatoivo se basa en el empleo de altas dosis de quimioterapia, principalmente basada en agentes alquilantes, o radioterapia, irradiación corporal total, con dosis superiores a 8Gy (normalmente entre 12-13,5 Gy). Esta técnica proporciona una distribución homogénea de la dosis, incluyendo los santuarios quimioterápicos, sistema nervioso central y testículos. Aunque la mayoría de los estudios han mostrado la equivalencia con el MA basado en quimioterapia si se considera globalmente la eficacia (1)

El acondicionamiento no mieloablatoivo lo podemos clasificar, en función de la intensidad, como acondicionamiento de toxicidad reducida y acondicionamientos de intensidad reducida. No obstante, esta clasificación genera controversia ya que algunos acondicionamientos de “toxicidad reducida” quedan más próximos a los mieloablatoivos y hay un amplio espectro de aquellos denominados de intensidad reducida con dosis y toxicidades completamente diferentes. Conviene señalar que a menor intensidad tendremos menor toxicidad, pero, a su vez, menor actividad antitumoral.

Estudios retrospectivos han mostrado, en pacientes trasplantados en remisión, los acondicionamientos son similares, en cuanto a eficacia. Sin embargo, los NMA y de toxicidad reducida son inferiores en enfermedades avanzadas, debido a una alta incidencia de recaída.

Por tanto, cada acondicionamiento se elige en función del tipo de enfermedad y estatus, edad del paciente, comorbilidades y el riesgo de toxicidad. En el trasplante haploidéntico con inóculo no deplecionado, inicialmente se utilizaron protocolos de intensidad reducida e injerto de médula ósea, pero a lo largo de los años se fueron introduciendo los MA e injertos de sangre periférica. Actualmente en Europa se ha incrementado el uso del acondicionamiento de mayor intensidad (Tiotepa, Busulfán, Fludarabina, radioterapia en combinación, etc.) en esta modalidad de trasplante. (1)

Volviendo al riesgo de compartir solo un haplotipo, el programa más longevo de depleción de células T es la selección positiva de linfocitos CD34, proporcionando un injerto con una alta dosis de CD34+. Esto permitía indirectamente la eliminación de las células T responsables de la EICH y de células B, que pueden producir el síndrome linfoproliferativo postrasplante (SLP).

A pesar de requerir un acondicionamiento inmunoablatoivo dirigido a conseguir la máxima inmunosupresión del huésped, las tasas de fallo de injerto han sido del 10-15%. Estos pacientes requerían un segundo trasplante, dando una tasa total de éxito en la fijación del trasplante del 95%, junto con una tasa de EICH <10%, en ausencia de inmunosupresión postrasplante. Sin embargo, se vio que este régimen enlentecía la reconstitución inmune del huésped, asociado a una mortalidad en torno al 40%.

Recientemente se ha desarrollado un programa para deplecionar células T del donante con TCR α/β , reconocidos como mediadores principales de la EICH. La experiencia clínica preliminar ha mostrado una tasa de EICH cutáneo y no visceral, agudo o crónico, muy baja. Sin embargo, las células T que expresan los TCR γ/δ no reconocen aloantígenos y, por ello, no participan en la EICH, y se ha visto que poseen un efecto citotóxico contra tumores malignos sólidos y hematológicos, in vitro. Esto derivó en un nuevo método de selección negativa de células B α/β y células B CD19+, ya que hay evidencia de que las células B también pueden actuar en la EICH, reduciendo significativamente las células responsables de la EICH y ELP. Plasmándose en un descenso de la mortalidad respecto a la selección de CD34, a un 20-30%. (3)

Al igual que las células TCR $\gamma/\delta+$, las células NK poseen actividad antimicrobiana y actividad antitumoral, el llamado efecto injerto contra tumor, mediado el receptor KIR de las células NK que reconocen ligandos HLA clase 1 del huésped.

Por último, el grupo de Perugia ha presentado recientemente una variante en la depleción de células T, añadiendo células T reguladoras de la periferia seguidas de células T maduras. Resultando en la prevención de la EICH y una extremadamente baja incidencia de recaída en la leucemia.

En cuanto al injerto no manipulado tenemos dos opciones principales. La primera opción sería el uso de la globulina antitimocítica (ATG), inmunoglobulina frente a células T. En el estudio liderado por Dao-Pei Lu compararon 158 pacientes con leucemia tratados mediante trasplante HLA-idéntico y 135 mediante trasplante haploidéntico, en el que añadieron ATG. El grupo HLA-haploidéntico tuvo mayor riesgo de EICH aguda y mortalidad relacionada con el trasplante, pero la supervivencia general fue comparable.

La segunda opción consiste en el uso de ciclofosfamida postrasplante en los días +3 y +4. La idea consiste en la administración de altas dosis para eliminar la proliferación células T aloreactivas, sin afectar a las células madre, las cuales no están proliferando en los días +3 y +4 y contienen una alta concentración de aldehído deshidrogenasa, principal desactivador de la ciclofosfamida en el organismo.

Se ha visto que el uso de la ciclofosfamida postrasplante puede prevenir la EICH y mejorar el efecto injerto contra leucemia, al menos en pacientes con linfoma de Hodking, por lo que desde la idea lanzada por el grupo de Baltimore se ha extendido el uso de la ciclofosfamida y su combinación con otros fármacos.

En uno de los últimos estudios se propuso combinar ciclosporina A en el día 0, micofenolato mofetil en +1 y ciclofosfamida en +3 y +5. Este régimen ha mostrado ser seguro utilizando médula ósea, con tasas de EICH agudo del 3%, aunque no mostraba el resultado utilizando sangre periférica como fuente. Sin embargo, en Japón se llevaron a cabo dos estudios para analizar la ciclofosfamida utilizando como fuente sangre periférica con acondicionamientos tanto ablativos como no ablativos. Entre ambos se vio que el uso de ciclofosfamida es seguro bajo estas condiciones, habilitando un injerto estable y bajas incidencias de EICH aguda, entre 18% y 23% los grados I-II y entre 3% y 8% los grados III-IV, y crónica, entre un 20-36% a los dos años postrasplante. (4)

En otro estudio publicado en 2020 se comparaba el uso de ATG frente a ciclofosfamida, en adultos con leucemia linfoblástica aguda. La presencia de EICH aguda y crónica fue similar en ambos grupos, aunque, la supervivencia general fue mayor en el grupo tratado con ciclofosfamida. (5)

Gracias a la tremenda efectividad y bajo coste de la ciclofosfamida, la posibilidad de realizar un trasplante hematopoyético de donantes HLA no idénticos, parece no ser un problema limitante en el momento actual. Sin embargo, en la era de la ciclofosfamida postrasplante a pesar de la baja incidencia de EICH y los excelentes resultados en cuanto a reducir la mortalidad tóxica, no nos encontramos exentos de complicaciones siendo la recaída la principal causa de muerte. Diferentes grupos apoyan la retirada precoz de inmunosupresión para intentar reducir estas recaídas y favorecer la rápida reconstitución inmunológica.

Las complicaciones relacionadas con el procedimiento en los trasplantes hematopoyéticos se clasifican, de forma clásica, en precoces (previas al día cien postrasplante) y tardías. En el trasplante hematopoyético en general y en el haploidéntico no deplecionado en particular, existen numerosos estudios que muestran las complicaciones inmunes e infecciosas en fase precoz, pero hay menos estudios que detallen las complicaciones tardías y las desarrolladas a largo plazo. Las complicaciones más descritas en los primeros estudios son la EICH tanto aguda (EICHa) como crónica (EICHc), el fallo de implante y el citomegalovirus (CMV). (6)

En este sentido, en relación a las complicaciones agudas, las más relevantes son el fallo de injerto, infecciones, EICHa y la neumonitis idiopática. Esta última parece relacionarse con los efectos citotóxicos del acondicionamiento, se da en 8% MA vs 2% intensidad reducida. En la EICHa, aparte de la aloreactividad también interviene el daño tisular producido por el acondicionamiento, los órganos más afectados en este son: piel, hígado y tracto gastrointestinal.

En relación con las complicaciones infecciosas:

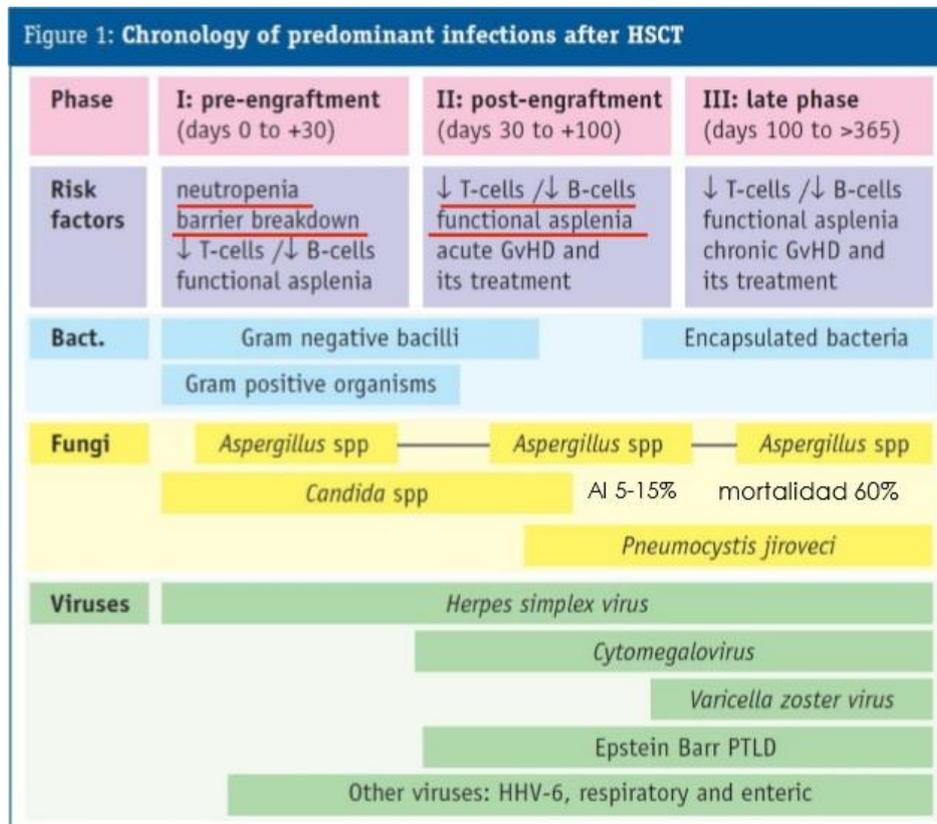


Figura 1. Cronología de las infecciones más prevalentes post-trasplante. (1)

En cuanto a la aparición de complicaciones tardías el factor determinante es el desarrollo de EICHc y su tratamiento, basado principalmente en corticoides, que pone al paciente en una situación de riesgo. Este lo podemos clasificar en:

Categoría	Tiempo de aparición	Sx de agudo	Sx de crónico
EICH agudo			
Clásico	< 100 días	Sí	No
Recurrente, inicio tardío	> 100 días	Sí	No
EICH crónico			
Clásico	Sin límite de tiempo	No	Sí
Solapamiento	Sin límite de tiempo	Sí	Sí

Figura 2. Cronología de la enfermedad injerto contra huésped (EICH) aguda y crónica. (2)

Sus principales manifestaciones las podemos dividir en función del órgano afectado:

- Piel: Rash eritematoso/maculopapuloso, liquen plano, lesiones esclerosas, alteraciones de la pigmentación.
- Mucosa oral: liquen plano, xerostomía, odinofagia.
- Hígado: colestasis, rara vez hepatitis.
- Ocular: síndrome seco.
- Gastrointestinal: disfagia, náuseas y vómitos, diarrea, dolor abdominal.
- Pulmón: bronquiolitis obliterante, neumonía criptogenética organizativa.
- Neuromuscular: dolores musculares, miositis, fascitis.
- Hematopoyesis: trombopenia, anemia hemolítica y eosinofilia

Además de la EICHc, en las complicaciones tardías no infecciosas tenemos un amplio abanico de patologías que son más prevalentes en los pacientes trasplantados que en la población general. Entre ellas podemos señalar enfermedad arterial, miocardiopatía, neumonía idiopática, hipotiroidismo subclínico, infertilidad, osteopenia/osteoporosis y neoplasias secundarias.

Recientemente se ha publicado un estudio en el que comparan las complicaciones precoces y tardías del trasplante haploidéntico con el trasplante HLA idéntico. En este se mostraron tasas similares de EICHa, 40% haploidéntico y 38% idéntico, y EICHc, 44,4% y 43,7% respectivamente. Sin embargo, en el trasplante haploidéntico se obtuvieron mayores tasas de mortalidad relacionada con infecciones al día 100 (8,9% vs 1,4%) y al año (15,9% vs 3,8%). Destacando mayores tasas de infección por CMV (59.1% vs 23.8%, $P < 0.01$) y cistitis hemorrágica por virus BK (40.9% vs 8.4%, $P < 0.01$), siendo las tasas totales de infecciones por bacterias (40.9% vs 41.5%) y hongos (18.2% vs 12.3%) comparables entre ambos grupos. (7)

Aunque no hay muchos datos de complicaciones a largo plazo en pacientes con trasplante haploidéntico con ciclofosfamida post-trasplante, hay algunos estudios que indican que el uso de ciclofosfamida puede incrementar las complicaciones cardiopulmonares.(8,9)

La mayoría de las manifestaciones tardías se han estudiado en el trasplante alogénico HLA idéntico, de esos interrogantes surgió este estudio, centrándonos en las no infecciones ya que su descripción en la literatura científica es casi anecdótica.

2. Hipótesis del estudio

El trasplante haploidéntico al haberse demostrado un procedimiento seguro en cuanto a complicaciones inmunológicas (EICH), permite la retirada rápida de la inmunosupresión y puede aplicarse a pacientes de edad avanzada. Sin embargo, esta situación junto a la exposición a dosis altas de alquilantes puede dar lugar a complicaciones tardías, especialmente no infecciosas, que pueden ser inusuales en otro tipo de trasplantes.

3. Objetivo del estudio

El objetivo principal de este estudio es analizar las complicaciones tardías, a partir del día 100 postrasplante haploidéntico, tanto infecciosas como no infecciosas, en una cohorte de pacientes trasplantados por diferentes enfermedades hematológicas.

De forma secundaria se analizarán factores que influyen en el desarrollo de las complicaciones y el impacto de las mismas en relación con supervivencia y mortalidad:

- Relación edad, mayor/menor 55 años, con el desarrollo de complicaciones tardías.
- Impacto días de ingreso (más/menos de 30 días) para realizar el trasplante en la supervivencia.
- Impacto del desarrollo de EICH agudo en el desarrollo de complicaciones tardías.
- Impacto de la duración de inmunosupresión en complicaciones tardías.
- Impacto de las complicaciones tardías en la supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad (Kaplan meier).
- Relación fecha del trasplante con el desarrollo de complicaciones.

4. Metodología

Revisión sistemática de historias de pacientes a los que se le realizaron un trasplante de progenitores hematopoyéticos haploidéntico de manera consecutiva en el Hospital Marqués de Valdecilla (HUMV) entre los años 2012 y 2018. Todos los pacientes dieron el consentimiento para el estudio previamente según se recoge en formularios pre-trasplante.

De una cohorte de 60 pacientes con trasplante haploidéntico se recogen aquellos que vivieron más allá del día 100 postrasplante, obteniendo la información de estos a través de las historias clínicas disponibles en la base del HUMV.

Se describen las siguientes variables:

- Demográficas: edad y sexo
- De la enfermedad: estatus de la enfermedad al trasplante (remisión completa, remisión parcial, refractariedad), trasplantes hematopoyéticos previos, el HCT-ci score, el diagnóstico inicial de la patología hematológica.

- Factores de riesgo: hábito tabáquico, ciclos de quimioterapia o radioterapia (si/no).
- Del trasplante: tipo de donante del trasplante actual, fuente de los progenitores hematopoyéticos, fecha del trasplante (diferenciando ente 2012-2015 y 2015-2018), tipo de acondicionamiento (mieloablativo o no mieloablativo), número días hospitalización, profilaxis de EICH (Ciclofosfamida), estatus CMV.
- Resultados del trasplante: día de recuperación de los 500 neutrófilos y recuperación plaquetaria (20,000 y 50.000 plaquetas), CD4 al día 100.
- Datos del último seguimiento: estatus del paciente en el último seguimiento, estado de la enfermedad, fecha del ultimo seguimiento, cese de inmunosupresión en el último seguimiento, fecha fin de inmunosupresión (mediana de días).
- De la EICHa: EICH agudo (si/no), grado y órgano.
- Complicaciones tardías
 - Infecciosas: sepsis, neumonía, infecciones urinarias, CMV, otras.
 - No infecciosas: tumores secundarios, fallo de implante tardío, trombosis, osteoporosis, patología corticoidea, patología pulmonar, patología cardiaca, patología neurológica, otros.
 - Desarrollo de EICHc (si/no), grado de EICHc (leve, moderada, grave), órgano de EICHc (cutáneo, mucoso, digestivo, pulmonar, hepático).
 - Recaída (si/no), tiempo libre de enfermedad, fecha de recaída, estado de la enfermedad en el último seguimiento.
 - Mortalidad (si/no), fecha, causas.

5. Resultados

De un total de 60 pacientes trasplantados de manera consecutiva, se analizaron un total de 47 pacientes que superan los 100 primeros días post-trasplante haploidéntico.

La mediana de edad de nuestra serie al trasplante son 51 años (10 – 78). El 40,4% (19) de los pacientes trasplantados tenían un diagnóstico de leucemia mieloide aguda y un 19,1% (9) linfoma tipo hodking. Previo a trasplante la mayoría de pacientes se encontraban en remisión completa o parcial (74,5% RC y 14,9% RP). El 27,7% (13) habían recibido un trasplante previo, tipo autólogo un 23,4% (11) de nuestra serie. La descripción de otras variables las encontramos en la tabla 1.

Tabla 1. Características de los pacientes

VARIABLES	Frecuencia (n)	
Mediana de edad	51 (10 – 78)	
Edad	≤ 55	59,6% (28)
	> 55	40,4% (19)

COMPLICACIONES INFECCIOSAS Y NO INFECCIOSAS TARDÍAS EN PACIENTES CON TRASPLANTE HEMATOPOYÉTICO DE DONANTE HAPLOIDÉNTICO.

Sexo	Hombre	55,3% (26)
	Mujer	44,7% (21)
HCTI score	0-1	27,7% (13)
	2	25,5% (12)
	3	21,3% (10)
	>3	25,55 (12)
DRI score	Bajo	19,1% (9)
	Intermedio	42,6% (20)
	Alto	34,0% (16)
	Muy alto	2,1% (1)
Diagnóstico inicial	LMA	40,4% (19)
	SMD	8,5% (4)
	LLA	8,5% (4)
	LNH	12,8% (6)
	LH	19,1% (9)
	Aplasia	8'5% (4)
	MM	2,1% (1)
Estatus enfermedad	RC	74,5% (35)
	RP	14,9% (7)
	Refrac	4,3% (2)
Trasplante previo	Alotrasplante	4,3% (2)
	Autotrasplante	23,4% (11)
Hábito tabáquico	Fumador	14,9% (7)
	Exfumador	27,7% (13)
	No hábito	55,3% (26)

Con respecto a las características del trasplante, la médula ósea fue la principal fuente en el 78,7% (37). El acondicionamiento no mieloablativo esquema Baltimore se dio en el 61,7% (29) y se realiza una profilaxis frente a EICH con ciclofosfamida, en los días +3 y +4, tacrólimus y micofenolato mofetilo en el 100%. En el 59,6% de los trasplantes, la serología para CMV donante/receptor fue positiva. La mediana de días de duración del primer episodio de hospitalización fue 27 (21–48). El resto de las características del trasplante las encontramos en la tabla 2.

Tabla 2. Características del trasplante.

Variables	Frecuencia (n)	
Fuente donante	SP	21,3% (10)
	MO	78,7% (37)
Acondicionamiento	No mieloablativo (Baltimore + blu flu2 + otros)	72,3% (34)
	Mieloablativo (Blu flu3 + Blu flu4 + RT)	27,7% (13)
Mediana días hospitalización para el trasplante	Trasplante	27 (21 – 48)
Profilaxis EICH	CTX+FK-506+MMF	100% (47)
Estatus CMV	R+/D+	59,6% (28)
	R+/D-	8,5% (4)
	R-/D+	14,9% (7)
	R-/D-	17,0% (8)

Los 47 pacientes presentaron implante hematopoyético, con una mediana de recuperación de neutrófilos y plaquetas de 16 (13 – 26) y 31,5 (13 – 425) días. Presentaron EICH agudo el 55,3% (26), siendo \geq II en 34,1% (16) y grados severos (III-IV) en el 4,3% (2). En la tabla 3 tenemos las medianas de días referidos a los datos de recuperación postrasplante.

Tabla 3. Resultado postrasplante

Variables	Mediana - rango
Día recuperación 20.000 plaquetas	22 (10 – 385)
Día recuperación 50.000 plaquetas	31,50 (13 – 425)
Día recuperación 500 neutrófilos	16 (13 – 26)
CD4 en día 100	162 (11 – 854)
	Porcentaje (n)
EICHa	55,3% (26)

COMPLICACIONES INFECCIOSAS Y NO INFECCIOSAS TARDÍAS EN PACIENTES CON TRASPLANTE HEMATOPOYÉTICO DE DONANTE HAPLOIDÉNTICO.

Grado	II	29.8% (14)
	III-IV	4.3% (2)
Tipo	Cutáneo	40,4% (19)
	Cutáneo + digestivo	6,4% (3)
	Digestivo	8,5% (4)

En cuanto al **objetivo primario** del estudio, 46 pacientes desarrollan un total de 178 complicaciones no infecciosas y 45 pacientes presentan un total de 240 complicaciones infecciosas con una mediana de seguimiento de toda la serie 38,5 meses (11- 185). La mediana de complicaciones no infecciosas por paciente fueron 4 episodio (0-11) y 3 episodios si consideramos las infecciosas (0-23).

Considerando las complicaciones de forma global por orden de frecuencia, mayor a menor, aparece: EICHc, neumonía, neuropatía, infección por virus herpes, infección urinaria, infección por CMV, infección fúngica, patología relacionada con la hemostasia, patología esteroidea, déficit masa ósea y conjuntivitis.

COMPLICACIONES NO INFECCIOSAS

La EICH crónica apareció en el 57,4% (27 pacientes) y fue leve en la mayoría de los casos, 29,8% (14 pacientes). La piel volvió a ser el órgano más frecuentemente afectado, los datos se especifican en tabla 4.

Tabla 4. EICH crónico

Variables	Porcentaje (n)	
EICHc	57,4% (27)	
Grado	No o leve	72,3% (34)
	Moderado	21,3% (10)
	Severo	6,4% (3)
Órgano	Cutáneo	57,4% (27)
	Mucoso	27,7% (13)
	Pulmonar	12,8% (6)
	Digestivo	12,8% (6)
	Hepático	6,4% (3)

Del total de complicaciones no infecciosas tardías, exceptuando la recaída, tras la EICHc las más frecuentes fueron la patología neurológica con un 29,8% (14), siendo la neuropatía distal y polineuropatía periférica las más comunes (el resto de las complicaciones se reseñan en la tabla). Las complicaciones pulmonares son las segundas en frecuencia y aparecen en 21,3% (10) de los pacientes siendo las

neumonitis/neumonía idiopática junto con bronquiolitis las más frecuentes. A destacar y de forma relevante la aparición de tumores secundarios de forma precoz (< 3 años) en tres pacientes que fueron, carcinoma de células grandes de pulmón, meningioma y astrocitoma.

Tabla 5. Complicaciones no infecciosas

Variables	Porcentaje (n)	
Tumores secundarios		6,4% (3)
Fallo implante		6,4% (3)
Hemostasia	TVP	8,5% (4)
	Diátesis hemorrágica	4,3% (2)
	Ambas	2,1% (1)
Osteoporosis	Osteoporosis	4,3% (2)
	Osteopenia	6,4% (3)
Corticoides	Miopatía esteroidea	2,1% (1)
	Sd. Addison	4,3% (2)
	Miopatía + Addison	4,3% (2)
	Acné esteroideo	2,1% (1)
Pulmonar	Neumonitis/neumonía idiopática	6,4% (3)
	Bronquitis/bronquiolitis	4,3% (2)
	SAHOS	6,4% (3)
	Sinusitis tóxica/idiopática	4,3% (2)
Neuropatía	PNP	6,4% (3)
	Neuropatía distal	8,5% (4)
	Encefalopatía	4,3% (2)
	Mielorradiculopatía	2,1% (1)
	Alteración del comportamiento	4,3% (2)
	Alteración del habla	2,1% (1)
	Bradipsiquia	2,1% (1)

COMPLICACIONES INFECCIOSAS

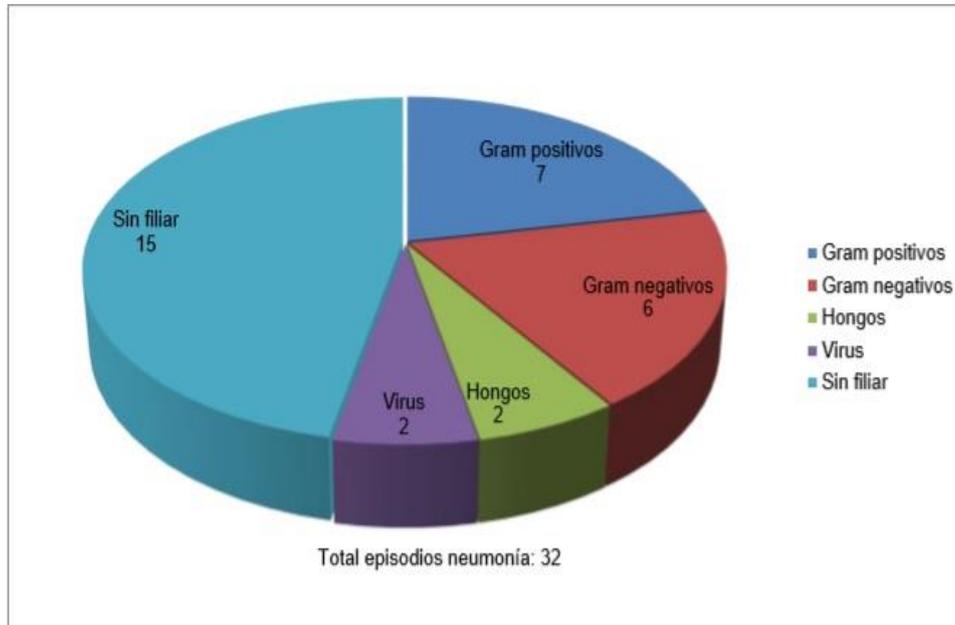
En cuanto a las complicaciones infecciosas tardías, las infecciones víricas (herpes, VZV y CMV) son las más frecuentes y afectaron a 26 pacientes (55,3%). La neumonía seguida de infección urinaria fueron las segundas y terceras en frecuencia y afectaron a 44,7% (21) y 29,8% (14) de los pacientes. De forma importante un 19,1% (9) de los pacientes desarrollaron sepsis fundamentalmente en relación con bacteriemias en 7 de ellos.

En cuanto a las neumonías se dieron 32 episodios en 21 pacientes (ver Tabla 6).

Tabla 6. Neumonía

NEUMONÍA					
Bacteriemia	Con Bacteriemia	6	Aislamientos	Gram Negativos	
				- E. Coli	2
				- H. Influenzae	2
				- K. pneumoniae	1
				- P. putida	1
				Gram Positivos	
				- S. pneumoniae	6
				- S. epidermidis	1
	Sin Bacteriemia	26		Hongos	2
				Virus	2
				Sin aislamiento	15
	Total	32		Total	32

Figura 3. Episodios neumonía

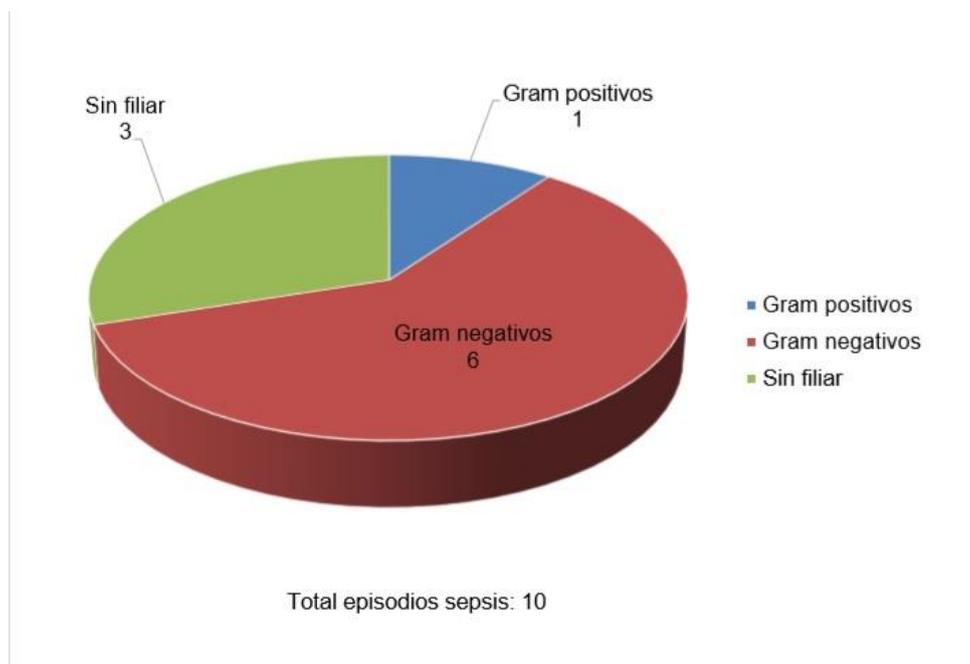


Los episodios de sepsis (figura 4) fueron un total de 10 en 9 pacientes, de los cuales Gram negativos fueron 6. Ver tabla 7.

Tabla 7. Sepsis

SEPSIS					
Foco en	CVC	1	Aislamientos	Gram Negativos	
				- P. Aeruginosa	3
				- E. Coli	2
				- H. Influenzae	1
	Urinario	1		Gram Positivos	
				- S. pneumoniae	1
	Perianal	1			
	Pulmonar	3		Sin aislamiento	3
Mixto	2				
Sin foco	2				
Total	10		Total	10	

Figura 4. Episodios sepsis



Se documenta infección fúngica en 10 pacientes, destacando 5 aspergilosis invasoras (3 neumonía, 2 probable aspergilosis pulmonar). Tres de estos pacientes recibían tratamiento con corticoides por EICHc.

De los 47 pacientes que sobreviven más allá del día cien 11 de ellos (23,4%) presentaron infección por CMV posterior al día cien, de los cuales 9 pacientes (19,1%) fueron una reactivación post-100. De los 47 pacientes desarrollaron enfermedad por CMV 7 pacientes (digestivo 3, pulmonar 1, SNC 1, combinada 2), de estas, 3 (6,4%) fueron posterior al día 100 (digestivo 1, pulmonar 1 y combinada 1).

Tabla 8. Complicaciones infecciosas

Variables	Porcentaje (n)
Sepsis	Sepsis 19, 1% (9)
	- Bacteriemia 7
	o Pulmonar 2
	o Urinario 1
	o CVC 1
	o Sin foco 3
	- No bacteriemia 3
Neumonía	44,7% (21)
Tracto urinario	ITU 23,4% (11)
	Cistitis BK 6,4% (3)

COMPLICACIONES INFECCIOSAS Y NO INFECCIOSAS TARDÍAS EN PACIENTES CON TRASPLANTE HEMATOPOYÉTICO DE DONANTE HAPLOIDÉNTICO.		
Herpes	Simple	12,8% (6)
	VVZ	19,1% (9)
Micosis	Candidiasis vaginal	6,4% (3)
	Candidiasis oral	4,3% (2)
	Aspergilosis	10,6% (5)
Infección CMV post día 100		23,4% (11)
Reactivación CMV post día 100	Una	10,6% (5)
	Dos	2,1% (1)
	Tres o más	6,4% (3)
Mediana de días hasta reactivación CMV	Primera	38,0 (19,0 – 63,0)
	Segunda	124,5 (40,0 – 516,0)
Conjuntivitis		8,5% (4)

Con una mediana de seguimiento de la serie es de 38,5 meses (11- 185), la supervivencia global (n=60) a 1 año es del 81,7% y a los 2 años del 66,5%. Mientras que la mediana de supervivencia de los pacientes que superan el día 100 postrasplante (n=47) a 1 año 87,2% y a los 2 años de 74,0% (Figura 5).

En cuanto al análisis de la mortalidad, 13 pacientes (27,7%) fallecen, siendo la causa más frecuente la recaída de la enfermedad en 9 (19,1%) de ellos (Tabla 9). En nuestra serie, catorce pacientes (29,8%) recayeron. La mediana de duración de la inmunosupresión en nuestros pacientes fue de 172 días (80 – 591). En el último seguimiento 41 (87,2%) pacientes no tenían inmunosupresión.

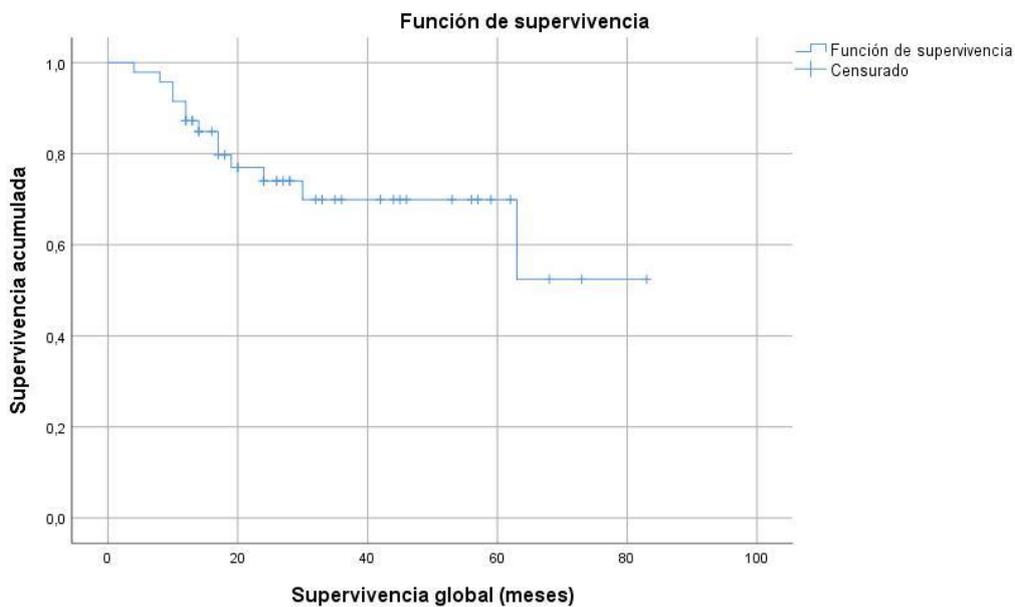
Tabla 9. Último seguimiento

Variables	Porcentaje (n)	
Estado enfermedad	RC	72,3% (34)
	RP	2,1% (1)
	P/R	23,4% (11)
Cese inmunosupresión	Si	87,2% (41)
	No	12,8 (6)
Días inmunosupresión (mediana, rango)		172,0 (80 – 591)
Mortalidad y causa		27,7% (13)

COMPLICACIONES INFECCIOSAS Y NO INFECCIOSAS TARDÍAS EN PACIENTES CON TRASPLANTE HEMATOPOYÉTICO DE DONANTE HAPLOIDÉNTICO.

	Enf. Primaria	19,1% (9)
	EICH	2,1% (1)
	Infección	4,3% (2)
	Otras	2,1% (1)
Supervivencia (mediana de meses)		24 (2-83)
Recaída		29,8% (14)

Figura 5. Supervivencia de los pacientes que sobreviven más de 100 días post-HAPLO (n= 47) curvas kaplan meier.



Como objetivos secundarios del estudio analizamos el impacto de la edad, duración de la hospitalización para el trasplante, antecedentes de EICH agudo y duración de la inmunosupresión en el desarrollo de complicaciones tardías graves.

Se definen como complicaciones graves la patología pulmonar no infecciosa grave que incluye EICH crónico grave, complicaciones pulmonares (neumonitis/neumonía idiopática y bronquitis/bronquiolitis), cardíacas graves (pericarditis constrictiva), tumores secundarios, complicaciones neurológicas graves (encefalitis), y de las infecciosas (neumonía, sepsis, enfermedad por CMV, infección diseminada por VVZ y aspergilosis).

La edad >55 años impactó negativamente en el desarrollo de un mayor número de complicaciones tardías graves (>2), así como la realización del trasplante entre 2012-15 y la duración de la inmunosupresión >150 días y la duración de la hospitalización relacionada con el trasplante (primer episodio) (ver datos en tabla 10).

Tabla 10. Objetivos secundarios

Variables	Frecuencia ≥ 2 complicaciones severas	
Edad	>55	42,1%
	≤ 55	39,2%
Fecha trasplante	2012-2015	52,6%
	2016-2018	32,1%
Días Inmunosupresión	≥ 150	42,3%
	<150	30,8%
Días hospitalización del trasplante	≥ 30	47,1%
	<30	36,7%
EICHa	Si	42,3%
	No	38,1%

Con respecto a las funciones de supervivencia global se han observado diferencias entre los grupos cuya hospitalización, para el trasplante haploidéntico, había sido menor de 30 días frente al grupo de 30 días o más. En el primer grupo la mediana de supervivencia es de 63 meses mientras que en el segundo son 12 meses ($p=0,007$), cogiendo el total de toda la serie ($n=60$). En el resto, cogiendo a la población que vivió más allá del día 100 ($n=47$), no se han conseguido obtener diferencias estadísticamente significativas, aunque si podemos observar diferencias en las funciones. Ver figuras 6, 7, 8 y 9.

Es destacable que el número total de complicaciones tardías desarrolladas por los pacientes, exceptuando que sean superiores a 10, no impacta negativamente en la supervivencia. Sin embargo, el presentar más de dos complicaciones catalogadas como graves se asocia con menor supervivencia.

Figura 6. Supervivencia en función días hospitalización. (n= 60)

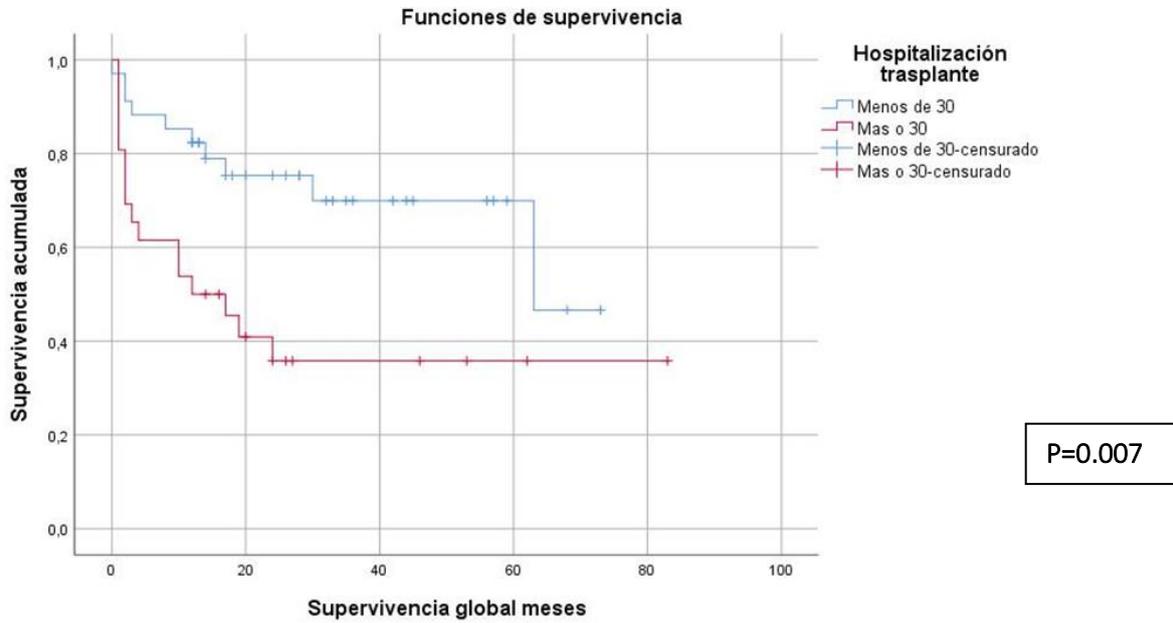


Figura 7. Supervivencia en función días hospitalización (n= 47)

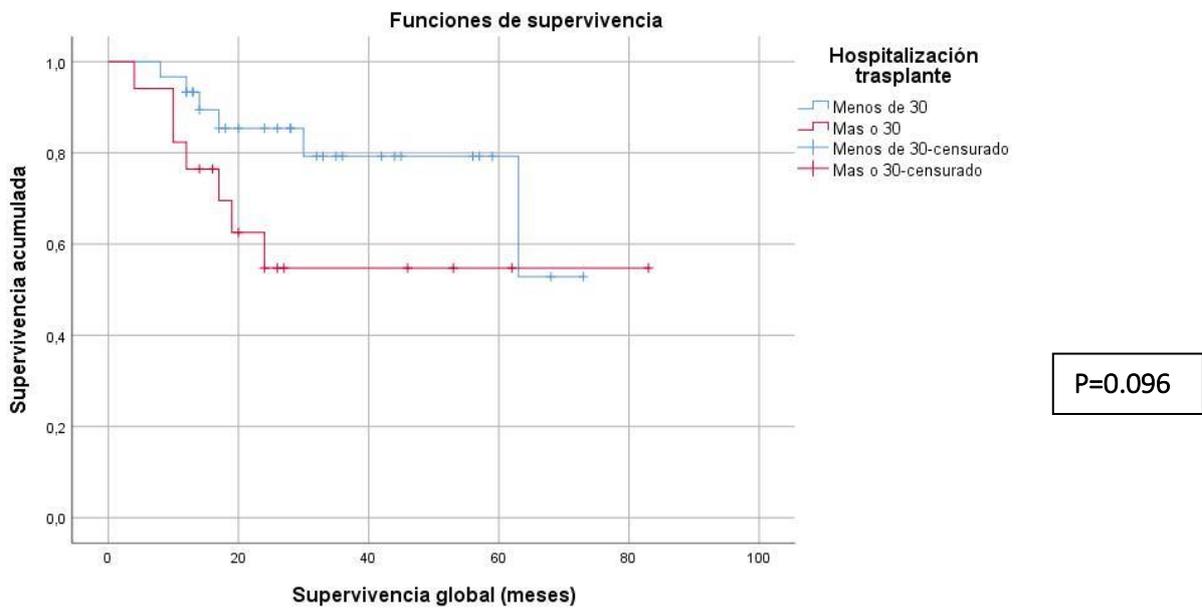


Figura 8. Supervivencia en función complicaciones tardías (n= 47)

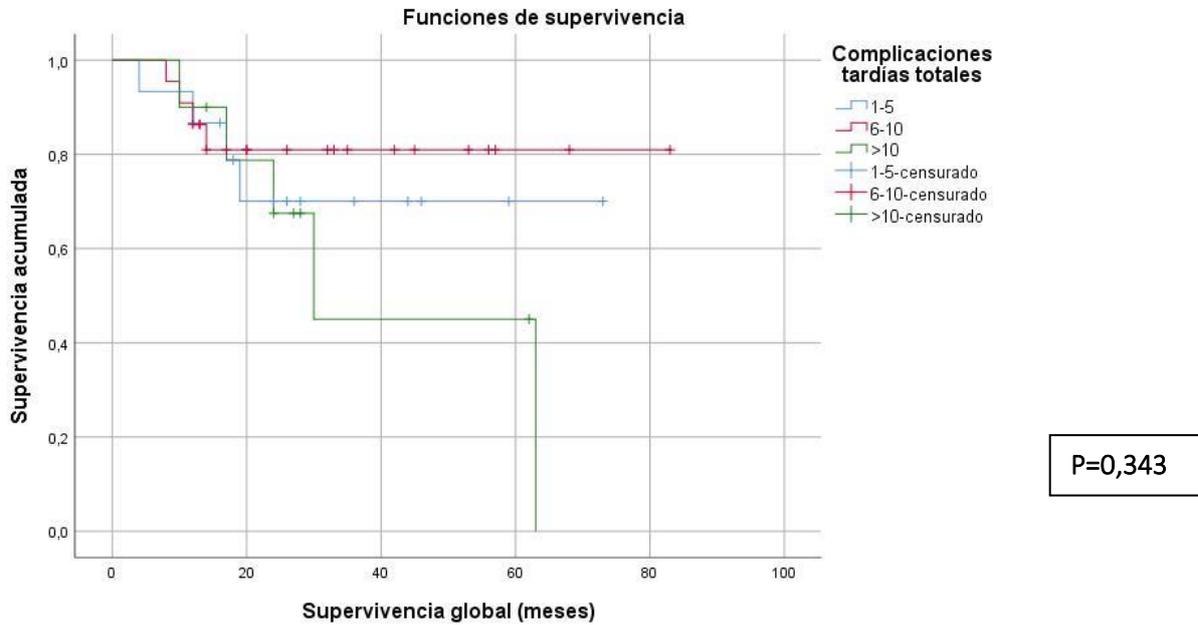
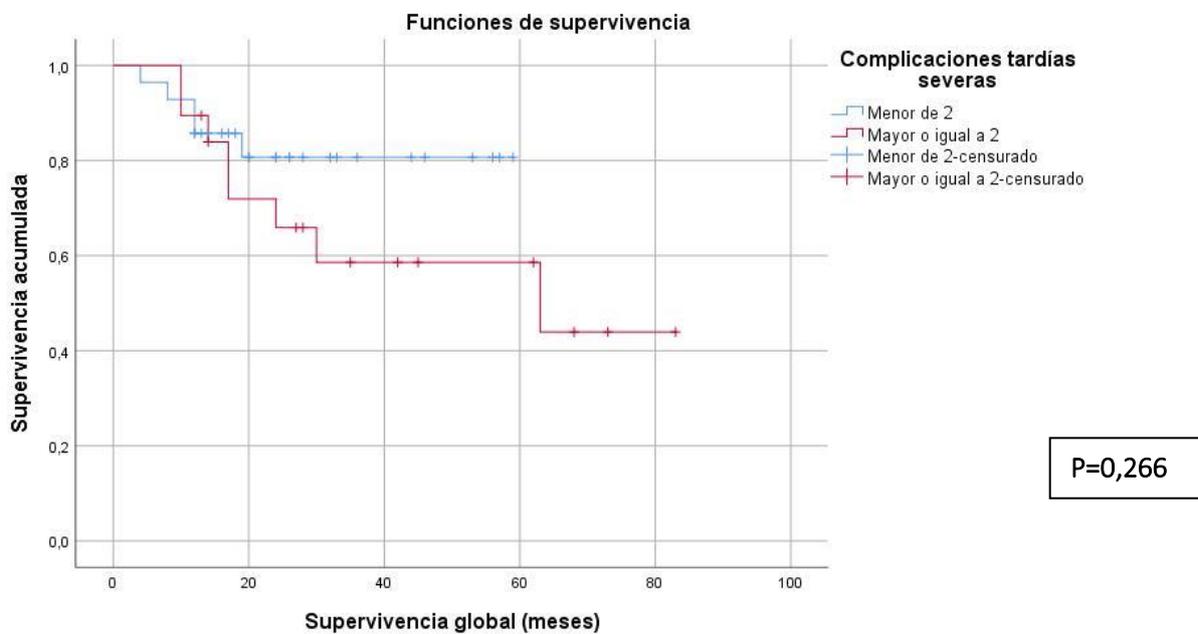


Figura 9. Supervivencia en función complicaciones tardías severas (n= 47)



6. Discusión

En este trabajo hemos descrito las complicaciones tardías de una serie de pacientes (n=47) que sobrevive más allá de los 100 primeros días de un trasplante hematopoyético haploidéntico y su impacto en la supervivencia.

De las primeras conclusiones que podemos sacar con este trabajo es la mayor prevalencia de las complicaciones tardías infecciosas frente a las no infecciosas, las cuales excluyendo el EICHc, ninguna patología agrupada supera el 30% de incidencia. Mientras que en el lado de las infecciosas vemos frecuencias notablemente más elevadas, destacando la presencia de episodios neumónicos en 21 (44,7%) pacientes, casos de sepsis en 9 (19,1%) y aspergilosis en 5 (10,6%) pacientes. Comparando este aspecto con otro estudio reciente que usa inmunosupresión basada en ciclofosfamida, encontramos frecuencias de 40,9% para infecciones bacterianas y un 18,3% para infecciones fúngicas. Además, en este estudio realizan una comparativa entre complicaciones infecciosas tardías del trasplante haploidéntico y no haploidéntico, sin ver diferencias en el aspecto anteriormente mencionado entre ambos grupos. (7)

Sin embargo, en el estudio mencionado (7) nos encontramos con viremias de BK y CMV muy elevadas (15,9% y 59,1% respectivamente) con respecto a la presencia de enfermedad por estos microorganismos en nuestro estudio, ambas en el 6,4% (3 pacientes). También nos muestra diferencias significativas entre los grupos de trasplante haploidéntico y no haploidéntico.

Además, nuestro estudio muestra que de forma tardía pueden aparecer complicaciones como infección por CMV y aspergilosis en 23,4% (11) y 10,6% (5), complicaciones normalmente relacionadas con fuerte inmunosupresión y mala reconstitución inmune.

Sin embargo, en el estudio referenciado también destaca una mayor mortalidad relacionada con la infección con respecto al grupo de trasplante no haploidéntico, siendo la frecuencia al año de 15,9% vs. 3,8%. En nuestro estudio las infecciones son la segunda causa de muerte y representan solo el 4,3%, solo dos pacientes fallecen por causa de infección (toxoplasmosis diseminada y CMV junto con VVZ diseminados). En nuestro caso, la principal causa de muerte fue la recaída (9/13). En el estudio de Chang J, la mortalidad infecciosa se relacionó con el mayor número de días para la recuperación postrasplante, con una mediana de recuperación neutrofílica y plaquetaria de 17 y 25 días, mayores respecto al trasplante alogénico 15 y 17 días respectivamente. La mediana de recuperación en nuestro estudio, no difieren notablemente, con 16 (13 – 26) y 22 (10 – 385) días respectivamente.

También comentan su posible relación con la mayor duración de inmunosupresión en este tipo de trasplante. Sin embargo, en nuestro caso la mediana de duración del tratamiento inmunosupresor fue de sólo 172,0 (80 – 591) lo que podría justificar en parte esa baja incidencia ya que como hemos dicho en pacientes con >150 días de duración de inmunosupresión, las complicaciones graves son mayores (42,3% frente al 30,8%).

Nuestro estudio presenta respecto a los publicados en la literatura médica (6,7) una elevada incidencia de EICH crónico que alcanza el 57,4% (27.) Sin embargo, sólo 13 pacientes (27,7%) presentaron formas moderadas-severas. Todos los pacientes presentaron afectación cutánea y el 48,1% desarrollaron además afectación de mucosas. El EICH es causa primaria de muerte en sólo 1 paciente.

Con respecto a la patología no infecciosa, aunque la incidencia de complicaciones no supera el 30%, es importante destacar las neuropatías con un 29,8% (14), entre las que podemos encontrar polineuropatía periférica, encefalopatía, neuropatía distal y mieloradiculopatía, estas no se encuentran tan descritas en la bibliografía. En segundo lugar, en cuanto a frecuencia, encontramos la patología pulmonar no infecciosa con un 21,3% (10), destacando las neumonitis/neumonías idiopáticas y las bronquiolitis y sinusitis tóxico/idiopática.

En la bibliografía médica podemos ver una mayor relevancia de las complicaciones cardiovasculares (9). En nuestro estudio solo encontramos una complicación cardíaca relevante en forma de pericarditis restrictiva, derivada principalmente de exposición a radioterapia. Aunque, el 10,6% (5) de los pacientes sufrieron algún episodio de trombosis. Por último, en este aspecto, nos parece relevante que 3 pacientes desarrollen tumores secundarios de forma precoz que sin embargo no fueron causa de muerte.

Aunque no haya significación estadística en la mayoría de los grupos que describamos, posiblemente al ser una muestra pequeña, si se puede observar diferencias notables, es el caso de la supervivencia en función del número de complicaciones totales, podemos observar en la figura 8 una disminución notable en los pacientes que sufrieron 10 o más episodios, al igual que los que sufren 2 o más complicaciones severas, figura 9. Esto nos lleva a pensar que a mayor número de complicaciones tardías la probabilidad de supervivencia tiende a disminuir.

Una de las sorpresas en este estudio, cuando se analiza de forma global la serie de 60 pacientes con trasplante haploidéntico. es la influencia de los días de hospitalización en la supervivencia de los pacientes, así como en las complicaciones tardías. En el grupo <30 días la mediana de supervivencia fue de 63 meses mientras en el grupo de ≥30 días fueron 12 meses ($p=0,007$).

Sin embargo, cuando analizamos el subgrupo de pacientes que superan los 100 primeros días encontramos diferencias en la función (figura 7) aunque, no significativas ($P=0,096$). En cuanto a su influencia en el desarrollo de complicaciones graves, el 36,7% de los pacientes desarrollaron 2 o más con una estancia menor a 30 días frente al 47,1% de los pacientes cuya estancia fue mayor o igual a 30. La edad sin embargo no impactó de forma clara en el desarrollo de complicaciones graves (42,1% en los mayores de 55 y 39,2% en los menores de 55).

A pesar de que el desarrollo de complicaciones pueda ser relevante, en nuestro estudio solo fallecen cuatro pacientes (8,5%) de complicaciones. Esto indica que el trasplante haploidéntico es una opción muy prometedora y segura en cuanto a mortalidad relacionada con el procedimiento. Además, parece claro que la mortalidad y el número de complicaciones asociadas al procedimiento se reducen en los últimos años, ya que en los pacientes trasplantados entre los años 2012 y 2015 el 52,6% realizaron complicaciones severas frente al 30,8% en los pacientes que fueron trasplantados entre 2016 y 2018.

Para concluir, el trasplante alogénico haploidéntico no está exento de complicaciones tardías. El adecuado conocimiento de las mismas y la monitorización de complicaciones infecciosas (aspergilosis, infección por CMV) puede significar una disminución de ellas. En nuestra serie el EICH crónico es la complicación no infecciosa más frecuente y la neumonía asociada o no a sepsis es la complicación infecciosa más relevante.

BIBLIOGRAFÍA

1. Carreras E, Dufour C, Mohty M, Kröger N. The EBMT Handbook. Springer, editor. Hematop stem cell Transplant Cell Ther [Internet]. First. 2019;1–688. Available from: https://www.ebmt.org/sites/default/files/2019-01/2019_Book_TheEBMTHandbook.pdf
2. Carreras E, Rovira M, Ceberio I, Valcarcel D. Manual de trasplante hematopoyético. 5º. Barcelona: Editorial Antares. Barcelona: Antares; 2016.
3. Sahasrabudhe K, Otto M, Hematti P, Kenkre V. TCR $\alpha\beta$ + / CD19+ cell depletion in haploidentical hematopoietic allogeneic stem cell transplantation: a review of current data. *Leuk Lymphoma*. 2019;60(3):598–609.
4. Sugita J. HLA-haploidentical stem cell transplantation using posttransplant cyclophosphamide. *Int J Hematol*. 2019;110(1):30–8.
5. Nagler A, Kanate AS, Labopin M, Ciceri F, Angelucci E, Koc Y, et al. Post-transplant cyclophosphamide versus anti-thymocyte globulin for graft-versus-host disease prevention in haploidentical transplantation for adult acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica*. 2020
6. ElGohary G, El Fakih R, de Latour R, Risitano A, Marsh J, Schrezenmeier H, et al. Haploidentical hematopoietic stem cell transplantation in aplastic anemia: a systematic review and meta-analysis of clinical outcome on behalf of the severe aplastic anemia working party of the European group for blood and marrow transplantation (SAAWP of EBMT). *Bone Marrow Transplant*. 2020;1–12.
7. Chang J, Hsiao M, Blodgett E, Akhtari M. Increased risk of 100-day and 1-year infection-related mortality and complications in haploidentical stem cell transplantation. *J Blood Med*. 2019;10:135.
8. Malki MM Al, Yang D, Bashey A, Karduss-Urueta A, Bejanyan N, Francesca, et al. Haploidentical transplant with post-transplant cyclophosphamide versus matched unrelated donor for all: Combined analysis from EBMT acute leukemia working group and the haploidentical transplant research consortium. 45th Annu Meet Eur Soc Blood Marrow Transplant. 2019
9. Martínez CF, Arancha Bermudez Rodríguez, Martínez AC, Sansegundo LY, Duarte ML, Barrios JMM, et al. Post-transplantation cyclophosphamide versus low dose ATG FRESINIUS IN GVHD prophylaxis: Similar graft versus host disease and relapse-free survival. 45th Annu Meet Eur Soc Blood Marrow Transplant. 2019