

ARTÍCULO ORIGINAL

Incidencia de la enfermedad injerto contra huésped aguda en los pacientes con trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos de donante HLA idéntico intrafamiliar en un centro hospitalario

Incidence of acute graft-versus-host disease in the patients with matched sibling donor hematopoietic stem cell transplant at a medical center

Angie Paola Guarín-Castañeda¹, Gloria Elena Mora-Figueroa¹, Enrique Pedraza-Mesa¹, Javier Leonardo Figueroa-Camacho¹, Óscar Javier Peña-Ardila¹, María José López-Mora², Paula Lucía Pinzón-Leal¹, César Augusto Lamadrid-Sastre³, Gustavo Adolfo López-Castañeda³, Francy Licet Villamizar-Gómez⁴, Carlos Fernando Gómez-Calçetero¹, Mauricio Efraín Gómez-Ortiz (QEPD)¹, Sergio Felipe Ardila¹, Herman Esguerra⁵

¹ Hematología, Clínica de Marly, Bogotá, D. C., Colombia.

² Infectología, Clínica de Marly, Bogotá, D. C., Colombia.

³ Medicina General, Clínica de Marly, Bogotá, D. C., Colombia.

⁴ Epidemiología Clínica, Clínica de Marly, Bogotá, D. C., Colombia.

⁵ Oncología, Radioterapia, Clínica de Marly, Bogotá, D. C., Colombia.

Fecha de sometimiento: 11/07/2021

Fecha de aceptación: 20/09/2022

Disponible en internet: 29/06/2023

Citación:

Guarín-Castañeda AP, Mora-Figueroa GE, Pedraza-Mesa E, Figueroa-Camacho JL, Peña-Ardila OJ, López-Mora MJ, *et al.* Incidencia de la enfermedad injerto contra huésped aguda en los pacientes con trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos de donante HLA idéntico intrafamiliar en un centro hospitalario. Rev Col Cancerol. 2023;27(2):251-9. <https://doi.org/10.35509/01239015.893>

Conflictos de interés:

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Correspondencia:

Gloria Elena Mora-Figueroa

Hematología, Clínica de Marly, Bogotá, D. C., Colombia.

Correo electrónico: elenamorafigueroa@gmail.com

Abstract

Objective: Acute graft-versus-host disease (aGVHD) is one of the complications of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (AHSCT). This study aims to describe the incidence and prognostic factors of aGVHD in adult patients receiving matched sibling donor AHSCT.

Methods: Between 2015 and 2018, a retrospective cohort study was carried out with patients undergoing AHSCT from matched sibling donor at a medical center in the city of Bogotá, Colombia.

Results: The incidence of aGVHD was 59.79 % (n=58). In the univariate and multivariate Cox regression analysis, the female sex of the donor was a prognostic factor ($p=0.04$ and $p=0.004$, respectively). Likewise, myeloablative conditioning (HR=2.43, $p=0.0230$), prophylaxis other than cyclophosphamide (HR=2.48, $p=0.0290$), and donor age (HR=1.02, $p=0.0200$) were evidenced as independent predictors of aGVHD. Regarding relapse-free survival after one year, the difference between patients with aGVHD and without aGVHD was 90.51% and 63.94%, respectively ($p=0.0014$). Similarly, it was found that patients with aGVHD GI-II had an overall survival of 85.71%, while patients with GVHD GIII-IV had a lower rate of 63.64% ($\chi^2=0.0633$).

Conclusions: The incidence of aGVHD in our study is similar to those found in previous studies. The development of aGVHD decreased the risk of relapse and impacted the one-year progression-free survival, but overall survival improvement was limited to patients with aGVHD GI-II.

Key words: Graft vs host disease, hematopoietic stem cell transplantation, donor selection

Resumen

Objetivo: Una de las complicaciones del trasplante alogénico de precursores hematopoyéticos es la enfermedad injerto contra huésped aguda (EICHa). El objetivo de este estudio es describir su incidencia y factores de riesgo en una cohorte de pacientes adultos receptores de trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos de donante HLA idéntico intrafamiliar (Alo-TPH DFI, por sus siglas en inglés).

Métodos: Se realizó un estudio de cohorte descriptiva histórica que incluyó pacientes que recibieron Alo-TPH DFI entre 2015 y 2018 en un centro médico de Bogotá, Colombia.

Resultados: El 59,79 % ($n=58$) de los pacientes manifestó EICHa. En el análisis de regresión de Cox, univariado y multivariado, el sexo femenino del donante se presentó como un factor pronóstico con diferencias estadísticas significativas ($p=0,0400$ y $p=0,0040$, respectivamente). Se evidenciaron como predictores independientes de la EICHa al año del trasplante el acondicionamiento mieloablativo ($HR=2,43$, $p=0,0230$), la profilaxis que no incluyera ciclofosfamida ($HR=2,48$, $p=0,0290$) y la edad del donante ($HR=1,02$, $p=0,0200$). Sobre la supervivencia libre de recaída al año, se halló diferencia entre los pacientes con EICHa y sin EICHa con 90,51 % y 63,94 %, respectivamente ($p=0,0014$). Así mismo, se encontró que los pacientes con EICHa GI-II tuvieron una supervivencia global (SG) del 85,71 %, mientras que en los pacientes con EICHa GIII-IV fue del 63,64 % ($\chi^2=0,0633$).

Conclusiones: La incidencia de EICHa en este trabajo es similar a la encontrada en estudios previos. El desarrollo de EICHa disminuyó el riesgo de recaída e impacto en la supervivencia libre de progresión a un año, pero la mejoría en la SG se limitó a los pacientes con EICHa grados I y II.

Palabras clave: enfermedad injerto contra huésped, trasplante de células madre hematopoyéticas, selección de donante

Introducción

El trasplante alogénico de precursores hematopoyéticos es una herramienta valiosa para el tratamiento de las enfermedades hematológicas. Entre las complicaciones inmunológicas inherentes al procedimiento se resalta la enfermedad injerto contra huésped (EICH) como una de las principales causas de morbilidad y de mortalidad.

La EICH es consecuencia de la respuesta inmunitaria desencadenada principalmente por los linfocitos T del donante, al reconocer los antígenos del receptor como ajenos (1). Se clasifica como aguda o crónica de acuerdo con sus manifestaciones clínicas. La EICH aguda (EICHa) afecta principalmente la piel, el tracto gastrointestinal y el hígado (2). Entre sus manifestaciones en la piel se incluyen la descamación generalizada y el *rash* maculopapular, que puede progresar hasta llegar a la formación de vesículas/bulas. El compromiso gastrointestinal puede ser alto o bajo, el alto se presenta usualmente con náuseas, vómito, anorexia y dispepsia; mientras que el bajo se caracteriza por diarrea, dolor abdominal y eventualmente hematoquecia. La afectación hepática se manifiesta principalmente con elevación de bilirrubinas, aunque en ocasiones se puede presentar con elevación aislada de transaminasas (3).

La EICHa se clasifica según el tiempo transcurrido entre el trasplante y su aparición: hiperaguda, cuando ocurre en los primeros 14 días; clásica, entre el día

15 y el día 100; de presentación tardía, después del día 100 de trasplante (4). De esta manera, la división entre la EICHa y la EICH crónica (EICHc) está dada exclusivamente por las características clínicas y no por el tiempo de aparición.

Se calcula que la incidencia de la EICHa en el trasplante alogénico oscila entre un 30 % y un 50 % (5), y depende de múltiples factores (6,7); el tipo de donante es uno de los más influyentes (8). El riesgo de EICHa es menor con el uso del trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos de donante HLA idéntico intrafamiliar (Alo-TPH DFI, por sus siglas en inglés), que con donantes alternativos, como son los donantes no relacionados o los donantes haploidénticos.

Hay diferentes escalas para la evaluación de la EICHa, entre las que se destacan la clasificación de Glucksberg, la del *International Bone Marrow Transplant Registry* (IBMTR) y la del *The Mount Sinai Acute GVHD International Consortium* (MAGIC). En estas escalas se asigna a cada órgano afectado una puntuación que se correlaciona con su gravedad, y la sumatoria de los sistemas comprometidos se correlaciona con la mortalidad no asociada a recaída. En la clasificación de Glucksberg se asigna una gradación global entre I y IV, y es la IV la más severa. Al hacer el análisis según el grado de la EICHa en el Alo-TPH DFI, las formas más severas (Glucksberg III-IV) se presentan en el 16 % de los pacientes (9). Lo anterior se traduce en un

aumento en la estancia hospitalaria, incrementos en los costos de la atención y en la mortalidad (10,11).

Según el informe anual del Instituto Nacional de Salud de Colombia, en 2017 se realizaron 369 trasplantes alogénicos de precursores hematopoyéticos, de los cuales 121 correspondieron a un donante haploidéntico. Esto demuestra que el Alo-TPH DFI es la modalidad más frecuente de trasplante alogénico, pero la información relacionada con la incidencia de EICHa es escasa. Se considera de interés nacional y regional establecer la incidencia de EICHa en los pacientes llevados a Alo-TPH DFI, identificar sus posibles factores de riesgo y su relación con la mortalidad.

El objetivo de este estudio es describir la incidencia, las características clínicas y los factores de riesgo de EICHa en los pacientes adultos receptores de Alo-TPH DFI, atendidos en la Unidad de Trasplante de Precursores Hematopoyéticos en la Clínica de Marly en el periodo de 2015 a 2018.

Materiales y métodos

Se realizó un estudio de cohorte descriptiva histórica de los pacientes adultos sometidos a Alo-TPH DFI, entre 2015 y 2018, en la Unidad de Trasplante de Precursores Hematopoyéticos de la Clínica de Marly, en Bogotá, Colombia. Los pacientes ingresaron a la cohorte a partir del día del trasplante y se realizó seguimiento hasta el día +365, para valoración de SG, de supervivencia libre de recaída y de desarrollo de EICHa. Se incluyeron pacientes mayores de 18 años de edad y se excluyeron los de segundos trasplantes o aquellos con seguimiento incompleto. Una vez cumplidos los criterios de elegibilidad, se extrajo la información de la historia clínica. Se realizó un análisis descriptivo de las principales variables clínicas.

Se analizaron los factores de riesgo para EICHa provenientes del paciente y del donante, tales como: la enfermedad de base, la edad del paciente y del donante, el sexo del paciente, el número de gestaciones previas del donante, el estado IgG para citomegalovirus (CMV) tanto del paciente como del donante, la funcionalidad según la escala de Karnofsky, la estimación del riesgo de mortalidad en candidatos a trasplante alogénico de la EBMT (*European Society for Blood and Marrow Transplantation*), comorbilidades según el índice de Sorrow (12) y la escala de riesgo de la enfermedad evaluada por medio del DRI (*Disease*

Risk Index) (13). En cuanto a los factores relacionados con el trasplante se incluyeron la intensidad del acondicionamiento, la profilaxis para EICH y la dosis de células CD34 infundidas. Las complicaciones asociadas al tratamiento de EICHa fueron clasificadas de acuerdo con los criterios del CTCAE (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*) versión 5 del NCI (*National Cancer Institute*) (14). Para la evaluación de la severidad de EICHa se utilizó la clasificación de Glucksberg, resaltando que otros criterios de medición, como los del MAGIC no eran ampliamente utilizados para el momento de atención de los pacientes (3).

Análisis estadístico

Se realizó un análisis de tipo descriptivo. Las variables cualitativas se resumieron por medio de frecuencias y porcentajes y las variables cuantitativas en medianas y rangos intercuartílicos al presentar una distribución no normal. Para el análisis bivariado de la presencia de EICHa y sus factores pronósticos de tipo cuantitativo se usaron las pruebas t de Student o de Mann-Whitney dependiendo de su normalidad. Para los factores pronósticos de tipo cualitativo se utilizaron las pruebas de χ^2 o Fisher, según su distribución. Se consideró una diferencia significativa con un valor $p < 0,05$.

La curva de Nelson-Aalen se usó para presentar la probabilidad acumulada de EICHa al año del trasplante. Se utilizó un modelo univariado de Cox, con el fin de explorar los factores pronósticos significativos asociados con la incidencia acumulada de EICHa durante el primer año de trasplante. Los factores significativamente predictivos se utilizaron como entrada de la regresión de Cox multivariada. Se reportan los Hazard Ratio (HR) con sus respectivos intervalos de confianza al 95 % y los valores de p .

La SG y la supervivencia libre de recaída a los 100 días y al año se calcularon con el método de Kaplan-Meier. Se compararon las curvas de supervivencia según presencia o ausencia de EICHa y sus grados con la prueba de *log-rank* ($p < 0,20$). El análisis estadístico de la información se realizó en el *software* Stata versión 12.0.

Esta investigación se consideró sin riesgo, de acuerdo con lo establecido en la Resolución 8430 de 1993 del Ministerio de Salud de Colombia. La investigación se aprobó en el Comité de Investigaciones de la Clínica de Marly en el Comité de Ética en Investigación de la Clínica de Marly.

Resultados

Durante el periodo de 2015 a 2018 se realizaron 106 trasplantes alogénicos de donante idéntico intrafamiliar; de ellos, se excluyeron nueve pacientes—cinco que tenían un trasplante previo y cuatro que no contaban con datos de seguimiento en la historia clínica—y quedaron 97 para análisis. La mediana de edad de los pacientes fue de 37 años (rango intercuartílico [RIC]=27-50) y la mediana de edad de los donantes fue de 35 años (RIC=25-47). Los dos diagnósticos más frecuentes fueron leucemia linfoblástica aguda (LLA) y leucemia mieloide aguda (LMA), en 42,27 % ($n=41$) y 26,80 % ($n=26$), respectivamente ([tabla 1](#)).

En las entidades neoplásicas hubo un DRI muy alto en el 2,06 % ($n=2$), alto en el 21,65 % ($n=21$) e intermedio en el 59,79 % ($n=58$). El 96,91 % ($n=94$) presentaron un índice Karnofsky del 100 % ([tabla 1](#)), y con respecto a las comorbilidades, el índice de Sorror fue de 0 en el 91,75 % ($n=89$) de los receptores. La quimioterapia de acondicionamiento más utilizada fue el esquema mieloablativo en un 79,38 % ($n=77$) ([tabla 2](#)). La fuente de progenitores hematopoyéticos fue exclusivamente sangre periférica, no manipulada.

En relación con la profilaxis de EICHa, se utilizó un esquema diferente según el año de trasplante: el más utilizado (78,35 %, $n=76$) fue la ciclosporina (CSA) en conjunto con el mofetil micofenolato (MMF) hasta el segundo semestre de 2017; después se cambió a ciclofosfamida (Cy) postrasplante, tacrolimus (Tac) y MMF (16,49 %, $n=16$) ([tabla 2](#)).

Enfermedad injerto contra huésped aguda (EICHa)

Durante el periodo de observación, 58 (59,79 %) pacientes desarrollaron EICHa, la cual fue confirmada histológicamente en 26 (44,83 %) pacientes. La EICHa se presentó antes del día 100 en 43 (74,14 %) pacientes.

Según la clasificación Glucksberg, los grados I y II se presentaron en 36 (37,11 %) pacientes mientras que los grados III y IV en 22 pacientes (22,68 %) ([tabla 3](#)). El compromiso intestinal fue el más frecuente, en el 42,27 % ($n=41$) de los pacientes, y en grados III y IV en 8 (5,15 % y 3,09 %, respectivamente).

Factores asociados al desarrollo de EICHa

De los pacientes que no desarrollaron EICHa, el 25,64 % ($n=10$) tenían donantes mujeres frente al 50,00 % ($n=29$) de donantes mujeres en el grupo que presentó EICHa ($p=0,016$). En cuanto a factores relacionados con la presencia de EICHa, no se encontraron diferencias estadísticas significativas en la edad del receptor ($p=0,391$), el sexo del receptor ($p=0,381$), el índice Karnofsky igual a 100 % ($p=0,563$), clasificación EBMT (de 0 a 3 vs. 4 a 6) ($p=0,393$), y el riesgo DRI comparando bajo o intermedio vs. alto o muy alto ($p=0,409$) ([tabla 1](#)).

Incidencia acumulada de EICHa durante el primer año de trasplante

La mediana en días del diagnóstico de EICHa fue de 65 (IC_{95%} 29-148) y el riesgo acumulado fue de 62,38 % (IC_{95%} 52,47-72,32 %) ([figura 1](#)). El sexo del donante, el tipo de acondicionamiento y de profilaxis EICHa presentaron asociación con la incidencia de la EICHa al día 365 postrasplante ([tabla 4](#)). El modelo de regresión de Cox univariado identificó al sexo del donante como un predictor de la EICHa al día 365 postrasplante. En el modelo multivariado de Cox, además del sexo femenino del donante (HR=2,25; IC_{95%} 1,28-3,95; $p=0,004$), el acondicionamiento mieloablativo (HR=2,43; IC_{95%} 1,13-5,26; $p=0,023$), la profilaxis diferente a la ciclofosfamida, tacrolimus y MMF (HR=2,84; IC_{95%} 1,11-7,24; $p=0,029$) y la edad del donante (HR=1,02; IC_{95%} 1,00-1,04; $p=0,020$) se evidenciaron como predictores independientes de EICHa al año del trasplante ([tabla 4](#)).

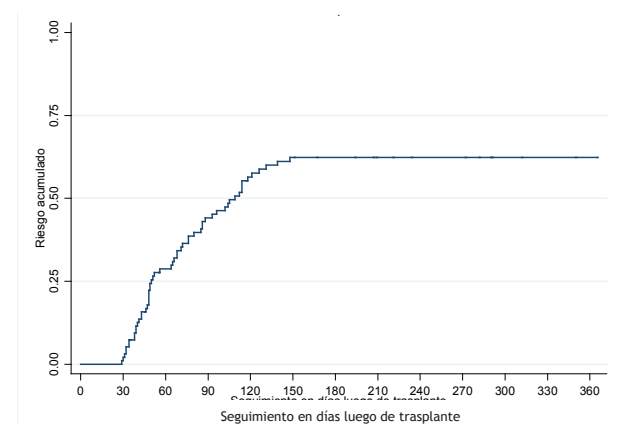


Figura 1. Riesgo acumulado de EICHa a un año en pacientes con trasplante alogénico intrafamiliar idéntico

Tabla 1. Características sociodemográficas (n=97)

Características sociodemográficas	Total (n=97) % (n)	Con EICHa (n=58) % (n)	Sin EICHa (n=39) % (n)	p
Edad del paciente, años mediana (RIC) ^a	37 (27-50)	39,5 (28-50)	34 (23-50)	0,391
Sexo del paciente, hombres ^b	58,76 (57)	55,17 (32)	64,10 (25)	0,381
Edad del donante, años, mediana (RIC) ^c	35 (25-47)	38 (26-47)	32 (24-48)	0,361
Sexo del donante, hombres ^b	59,79 (58)	50,00 (29)	74,36 (29)	0,016*
Paridad de las donantes, n=39 ^b	48,72 (19)	48,28 (14)	50,00 (5)	0,925
Características clínicas				
Diagnóstico				
Leucemia linfoblástica aguda	42,27 (41)	46,55 (27)	35,90 (14)	
Leucemia mieloide aguda	26,80 (26)	31,03 (18)	20,51 (8)	
Anemia aplásica	9,28 (9)	3,45 (2)	17,95 (7)	
Leucemia mieloide crónica	8,25 (8)	6,90 (4)	10,26 (4)	
Neoplasia de célula B madura	4,12 (4)	3,44 (2)	5,12 (2)	
Mielofibrosis primaria	2,06 (2)	1,72 (1)	2,56 (1)	
Micosis fungoide	2,06 (2)	3,45 (2)	0	
Otros	5,15 (5)	5,17 (3)	5,12 (2)	
Índice Karnofsky igual a 100 %**	96,91 (94)	98,28 (57)	94,87 (37)	0,563
Clasificación EBMT ^b				0,393
De 0 a 3	76,29 (74)	76,31 (46)	71,79 (28)	
De 4 a 6	23,71 (23)	20,69 (12)	28,21 (11)	
Riesgo DRI ^b				0,409
Bajo o intermedio	73,86 (65)	76,79 (43)	68,75 (22)	
Alto o muy alto	26,14 (23)	23,21 (13)	31,25 (10)	

CMV: citomegalovirus; EICH: enfermedad injerto contra huésped; RIC: rango intercuartílico; ^aprueba de U de Mann-Whitney; ^bprueba χ^2 ; ^cprueba t de Student; *diferencia estadística significativa; **prueba de Fisher.

Tabla 2. Características asociadas al trasplante (n=97)

Características (n=97) % (n)	Total (n=58) % (n)	Con EICHa (n=39) % (n)	Sin EICHa	p
Intensidad del esquema de acondicionamiento				
Mieloablativo	79,38 (77)	86,21 (50)	69,23 (27)	0,043
Intensidad reducida	20,62 (20)	13,79 (8)	30,77 (12)	
Células de CD34 infundidas, promedio (desviación estándar), en millones*	5,35 (1,68)	5,02 (1,61)	5,83 (1,69)	0,019
Esquema de profilaxis EICH				
CSA/MMF	78,35 (76)	86,21 (50)	61,54 (24)	
Cy/Tac/MMF	16,49 (16)	10,34 (6)	25,64 (10)	
Tac/MTX	4,12 (4)	1,72 (1)	7,69 (3)	
Tac/MMF	1,03 (1)	0	2,56 (1)	

CSA: ciclosporina; Cy: ciclofosfamida; MMF: mofetil micofenolato; MTX: metotrexato; Tac: tacrolimus; *prueba χ^2

Tabla 3. Clasificación global y severidad de la EICHa ($n=97$)

Características	% (n)
Clasificación global	
I y II	37,11 (36)
III y IV	22,68 (22)
Compromiso intestinal	42,27 (41)
I	21,65 (21)
II	12,37 (12)
III	5,15 (5)
IV	3,09 (3)
Compromiso en piel	36,08 (35)
I	7,22 (7)
II	18,56 (18)
III	7,22 (7)
IV	3,09 (3)
Compromiso hepático	8,25 (8)
I	6,19 (6)
II	2,06 (2)

Enfermedad injerto contra huésped crónica (EICHc)

El 37,11 % ($n=36$) de los pacientes desarrolló EICHc. Según la clasificación NIH 2014, se evidenciaron 8 (22,22%) casos severos, 25 (69,44 %) moderados, 2 (5,56 %) leves y uno sin datos que permitieran su clasificación. Los pacientes que presentaron EICHa desarrollaron posteriormente EICHc en el 58,62 % ($n=34$) de los casos, mientras que los que no tenían EICHa, tan solo el 5,13 % ($n=2$) cursaron con EICHc durante el seguimiento ($p=0,011$).

Recaída de la enfermedad

Del total de pacientes, el 22,68 % ($n=22$) recayeron; el tiempo mediano de recaída fue de 167 días (mínimo 28-máximo 1128). Entre los pacientes que desarrollaron EICHa recayeron el 13,79 % ($n=8$), mientras que quienes no presentaron EICHa recayeron el 35,90 % ($n=14$) ($p=0,011$).

Mortalidad global

La mortalidad global fue del 35,05 % ($n=34$). Las causas de mortalidad fueron: recaída 52,94% ($n=18$), EICHa en un 20,59 % ($n=7$), EICHc en un 8,82 % ($n=3$), infección 8,82 % ($n=3$), falla secundaria del injerto (2,94 %) ($n=1$), desconocida (2,94 %) ($n=1$), y sin dato (2,94 %) ($n=1$).

Supervivencia global y supervivencia libre de recaída

Se presentó una gran variabilidad en el seguimiento de los 97 pacientes, el tiempo mediano de seguimiento fue de 445 días (mínimo 35 - máximo 1557). La SG al año del trasplante fue del 73,47 % ($n=72$). La SG al año fue de 77,22 % en el grupo de pacientes con EICHa versus 67,02 % sin EICHa, sin encontrar una diferencia estadística significativa ($p=0,2438$); tampoco hubo diferencia en la SG a los 100 días postrasplante (EICHa= 94,83 % versus no EICHa=89,60 %, $p=0,3172$). Al comparar la SG al año según la severidad, los grados I-II de EICHa fueron de 85,53 %, mientras que los grados III-IV reportaron un 63,64 % ($p=0,063$) (figura 2).

En relación con la supervivencia libre de recaída al año se halló diferencia entre los pacientes con EICHa y sin EICHa de un 90,51 % y 63,94 %, respectivamente ($p=0,001$). Por el contrario, al comparar esta supervivencia en los grados de EICHa I y II con III y IV, no se encontró una diferencia estadística significativa (90,97 % vs. 89,06 %, $p=0,8669$).

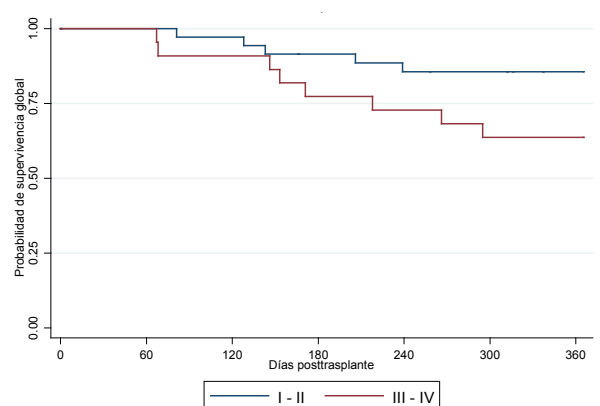

Figura 2. Supervivencia global a un año en pacientes con EICHa grados I-II y grados III-IV.

Tabla 4 . Modelo para EICHa al año de trasplante

Factores predictores	EICHa día 365		Modelo de regresión de Cox univariado		Modelo de regresión de Cox multivariado	
	59,38 % (n=57)	p	HR (IC _{95%})	p	HR (IC _{95%})	p
Sexo donante ^a			1,07 (1,01-2,88)	0,04*	2,25 (1,28-3,95)	0,004*
Femenino, n=38	73,68 (28)	0,021*				
Masculino, n=58, <i>referente</i>	50,00 (29)					
Acondicionamiento ^a			2,00 (0,94-4,23)	0,07	2,43 (1,13-5,26)	0,023*
Mieloablato, n=76	64,47 (49)	0,047*				
Intensidad reducida, n=20, <i>referente</i>	40,00 (8)					
Tipo de profilaxis ^b			2,15 (0,85-5,40)	0,10	2,84 (1,11-7,24)	0,029*
Otros protocolos, n=81	64,20 (52)	0,043*				
CY/TAC/MMF n=15, <i>referente</i>	33,33 (5)					
Edad del paciente, mediana (RIQ) ^c	39 (28-50)	0,422	1,00 (0,98-1,02)	0,45		
Edad del donante, mediana (RIQ) ^c	37 (26-46)	0,444	1,00 (0,99-1,02)	0,28	1,02 (1,00-1,04)	0,020*
Sexo del paciente ^a			0,89 (0,52-1,50)	0,66		
Masculino, n=57	56,14 (32)	0,435				
Femenino, n=39, <i>referente</i>	43,86 (25)					
Enfermedad de base ^b			0,85 (0,30-2,36)	0,76		
Leucemia mieloide crónica, n=8	7,02 (4)	0,711				
Otro diagnóstico, n=88, <i>referente</i>	92,98 (53)					
Paridad ^b			1,09 (0,52-2,30)	0,81		
Sí, n=19	73,68 (14)	1				
No, n=19, <i>referente</i>	73,68 (14)					
EBMT ^a			0,83 (0,44-1,57)	0,57		
De 4 a 6, n=23	52,17 (12)	0,420				
De 0 a 3, n=73, <i>referente</i>	61,64 (45)					
DRI ^a			0,80 (0,43-1,50)	0,50		
Alto o muy alto, n=23	56,52 (13)	0,459				
Bajo o muy bajo, n=64, <i>referente</i>	65,63 (42)					
ECOG			0,47 (0,06-3,45)	0,46		
Menor a 100 %, n=3	50,00 (69)	0,564				
Igual a 100 %, n=93, <i>referente</i>	35,83 (43)					

Cy: ciclofosfamida; DRI: Disease Risk Index EBMT: European Group for Blood and Marrow Transplantation risk score; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; MMF: mofetil micofenolato; RIQ: rango intercuartílico. Tac: tacrolimus; ^aprueba χ^2 ; ^bprueba de Fisher; ^cprueba de U de Mann-Whitney; *diferencia estadística significativa.

Discusión

La EICHa es una complicación que causa temor en el trasplante alogénico y, a pesar de que hay una menor incidencia cuando el donante es idéntico intrafamiliar, su presencia es frecuente. Se analizaron 97 pacientes sometidos a trasplante alogénico de precursores hematopoyéticos de donante HLA idéntico intrafamiliar en un centro de trasplante colombiano, en los que se encontró una incidencia de 59,79 %, con grados III y IV del 22,68 %. A pesar de que la fuente de precursores hematopoyéticos es exclusivamente sangre periférica y predomina el esquema de acondicionamiento mieloblatoivo, la incidencia acumulada de EICHa fue similar a la descrita en el estudio de Medina *et al.* (15) en pacientes pediátricos en Colombia. Con relación a los datos de otros países, se encontró una incidencia similar a la reportada en Estados Unidos, en la Universidad de Minnesota, por Omer *et al* (16), al igual que en el registro del *Center for International Blood and Marrow Transplant Research (CIBMTR)* (9).

Entre los factores de riesgo descritos para EICHa en la literatura se encuentra la discordancia de sexo entre el donante y el receptor, de tal manera que el receptor hombre con donante mujer y las donantes mujeres con un mayor número de gestaciones previas, tendrán un mayor riesgo (17). En este estudio, en los análisis de regresión de Cox univariado y multivariado, el sexo femenino del donante se presentó como un factor pronóstico con diferencias estadísticas significativas ($p=0,040$ y $p=0,004$, respectivamente).

Las estrategias farmacológicas para la prevención de EICHa incluyen el uso de medicamentos como los anticalcineurínicos, micofenolato, metotrexate,

timoglobulina (ATG) y ciclofosfamida. Este último medicamento ha marcado la historia del trasplante haploidentico; actúa eliminando los linfocitos T aloreactivos con una alta tasa de replicación y, al mismo tiempo, preserva los linfocitos T de memoria y reguladores (18). Este efecto teórico disminuye la incidencia de EICHa y permite una mejor reconstitución inmune; sin embargo, se espera una mayor tasa de complicaciones infecciosas y no infecciosas. En la población evaluada en este estudio, el modelo de regresión de Cox multivariado mostró una diferencia estadística significativa ($p=0,029$) a favor del esquema ciclofosfamida, tacrolimus y MMF comparado con otros esquemas de profilaxis EICHa. En el Alo-TPH DFI se ha descrito el uso de ciclofosfamida postrasplante, resaltando que en el contexto de acondicionamiento mieloablatoivo la evidencia actual indica la disminución del riesgo de EICHa sin aumentar el riesgo de recaída.

En el presente trabajo se observó una relación entre el desarrollo de EICHa y la reducción de la tasa de recaída, con una mejor SG en pacientes que desarrollaron EICHa, representativo para los grados de EICHa I y II. Ya se ha documentado que la EICHa tanto aguda como crónica disminuye el riesgo de recaída y a su vez tiene un impacto positivo en la SG; sin embargo, esto no se observa en los grados III-IV de EICHa (19,20).

La clasificación usada para EICHa fue reconocida como una limitación presentada en este estudio, pues, como se mencionó, al momento de la evaluación de los pacientes no era habitual el uso de la clasificación *MAGIC*.

Referencias

- Blazar BR, MacDonald KPA, Hill GR. Immune regulatory cell infusion for graft-versus-host disease prevention and therapy. *Blood*. 2018;131(24):2651-60. <https://doi.org/10.1182/blood-2017-11-785865>
- Harris AC, Young R, Devine S, Hogan WJ, Ayuk F, Bunworasate U, *et al.* International, multicenter standardization of acute graft-versus-host disease clinical data collection: A report from the Mount Sinai acute GVHD International Consortium. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2016;22(1):4-10. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2015.09.001>
- Schoemans HM, Lee SJ, Ferrara JL, Wolff D, Levine JE, Schultz KR, *et al.* EBMT-NIH-CIBMTR Task Force position statement on standardized terminology & guidance for graft-versus-host disease assessment. *Bone Marrow Transplant*. 2018;53(11):1401-15. <https://doi.org/10.1038/s41409-018-0204-7>
- Saliba RM, de Lima M, Giralto S, Andersson B, Khouri IF, Hosing C, *et al.* Hyperacute GVHD: risk factors, outcomes, and clinical implications. *Blood*. 2007;109(7):2751-8. <https://doi.org/10.1182/blood-2006-07-034348>
- Mielcarek M, Martin PJ, Leisenring W, Flowers ME, Maloney DG, Sandmaier BM, *et al.* Graft-versus-host disease after nonmyeloablative versus conventional hematopoietic stem cell transplantation. *Blood*. 2003;102(2):756-62. <https://doi.org/10.1182/blood-2002-08-2628>
- Aladağ E, Kelkitli E, Göker H. Acute graft-versus-host disease: A brief review. *Türk J Haematol*. 2020;37(1):1-4. <https://doi.org/10.4274/tjh.galenos.2019.2019.0157>
- Lee SE, Cho BS, Kim JH, Yoon JH, Shin SH, Yahng SA, *et al.* Risk and prognostic factors for acute GVHD based on NIH consensus criteria. *Bone Marrow Transplant*. 2013;48(4):587-92. <https://doi.org/10.1038/bmt.2012.187>
- Flowers ME, Inamoto Y, Carpenter PA, Lee SJ, Kiem HP, Petersdorf EW, *et al.* Comparative analysis of risk factors for acute graft-versus-host disease and for chronic graft-versus-host disease according to National Institutes of Health consensus criteria. *Blood*. 2011;117(11):3214-9. <https://doi.org/10.1182/blood-2010-08-302109>
- Jagasia M, Arora M, Flowers ME, Chao NJ, McCarthy PL, Cutler CS, *et al.* Risk factors for acute GVHD and survival after hematopoietic cell transplantation. *Blood*. 2012;119(1):296-307. <https://doi.org/10.1182/blood-2011-06-364265>
- Yu J, Parasuraman S, Shah A, Weisdorf D. Mortality, length of stay and costs associated with acute graft-versus-host disease during hospitalization for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Curr Med Res Opin*. 2019;35(6):983-8. <https://doi.org/10.1080/03007995.2018.1551193>
- Majhail NS. Long-term complications after hematopoietic cell transplantation. *Hematol Oncol Stem Cell Ther*. 2017;10(4):220-7. <https://doi.org/10.1016/j.hemonc.2017.05.009>
- Sorrer ML, Storb RF, Sandmaier BM, Maziarz RT, Pulsipher MA, Maris MB, *et al.* Storer comorbidity-age index: A clinical measure of biologic age before allogeneic hematopoietic cell transplantation. *J Clin Oncol*. 2014;32(29):3249-56. <https://doi.org/10.1200/JCO.2013.53.8157>
- Armand P, Kim HT, Logan BR, Wang Z, Alyea EP, Kalaycio ME, *et al.* Validation and refinement of the Disease Risk Index for allogeneic stem cell transplantation. *Blood*. 2014;123(23):3664-71. <https://doi.org/10.1182/sangre-2014-01-552984>
- National Institutes of Health National Cancer Institute. Common terminology criteria for adverse events (CTCAE) Version 5.0 [Internet]. Adverse Events/CTCAE. [citado: 2021 jul 7]. Available from: https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/ctcae_v5_quick_reference_5x7.pdf
- Medina D, González L, Davalos D, Rosales M, Estacio M, Manzi E. Trasplante de células madre hematopoyéticas en pacientes pediátricos con diagnóstico de neoplasias mieloides, experiencia en 15 años. *Rev Colomb Cancerol*. 2018;22(2):69-75. <https://doi.org/10.1016/j.rccan.2018.05.004>
- Omer AK, Weisdorf DJ, Lazaryan A, Shanley R, Blazar BR, MacMillan ML, *et al.* Late acute graft-versus-host disease after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2016;22(5):879-83. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2015.12.020>
- Wang F, Cai B, Wang L, Gu Z, Luo L, Wei H, *et al.* Risk factors for acute graft-versus-host disease after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation: A single-center experience. *Ann Transplant*. 2017;22:58-65. <https://doi.org/10.12659/aot.901495>
- El Fakih R, Hashmi SK, Ciurea SO, Luznik L, Gale RP, Aljurf M. Post-transplant cyclophosphamide use in matched HLA donors: a review of literature and future application. *Bone Marrow Transplant*. 2020;55(1):40-7. <https://doi.org/10.1038/s41409-019-0547-8>
- Fraser CJ, Bhatia S, Ness K, Carter A, Francisco L, Arora M, *et al.* Impact of chronic graft-versus-host disease on the health status of hematopoietic cell transplantation survivors: a report from the Bone Marrow Transplant Survivor Study. *Blood*. 2006;108(8):2867-73. <https://doi.org/10.1182/blood-2006-02-003954>
- McCurdy SR, Kanakry CG, Tsai HL, Gojo I, Smith BD, Gladstone DE, *et al.* Development of grade II acute graft-versus-host disease is associated with improved survival after myeloablative HLA-matched bone marrow transplantation using single-agent post-transplant cyclophosphamide. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2019;25(6):1128-35. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2018.12.767>