

## Experiencia de un centro académico en el trasplante alogénico de síndromes de falla medular adquiridos

### Experience of an academic center in allogeneic transplantation for acquired bone marrow failure syndromes

Maximiliano Vergara-Valdebenito<sup>1,\*</sup> , Yorman Flores-Molina<sup>1</sup> , Vicente Sandoval-Aguayo<sup>1</sup> , Patricio Rojas-Reyes<sup>1</sup> , María José García-Rodríguez<sup>1</sup> , Mauricio Sarmiento-Maldonado<sup>1</sup> , Mauricio Ocqueteau-Taccini<sup>1</sup>

#### Resumen

**Introducción:** Nuestro objetivo fue describir las características de pacientes con falla medular adquirida (anemia aplásica [AA] y hemoglobinuria paroxística nocturna [HPN]) derivados para trasplante hematopoyético (TPH) alogénico. **Métodos:** estudio retrospectivo de pacientes con AA o HPN derivados entre 2011 y 2022, con requerimiento de TPH. **Resultados:** 23 pacientes, 6 con HPN (26,09%) y 17 (72,91%) con AA. Mediana de edad: 39,76 años; 60,8% varones. El trasplante haploideítico fue el más frecuente. El trasplante relacionado *full match* fue la elección más habitual en AA. La fuente más utilizada de precursores fue la sangre periférica. No se reconocieron diferencias significativas entre los participantes con AA o HPN en el recuento de células CD34+ infundidas y el tiempo de prendimiento de granulocitos y plaquetas. La tasa de enfermedad de injerto contra huésped aguda fue 50% para HPN y 47,06% para AA. La tasa de EICH crónica fue 50% para HPN y 23,53% para AA ( $p=0,49$ ). La media de supervivencia global (SG) fue 76,01 meses (intervalo de confianza del 95% [IC95]: 59,51–92,52) para la cohorte completa, 53,91 meses (IC95: 26,97–80,84) para HPN y 80,54 meses (IC95: 63,24–97,83) para AA ( $p=0,69$ ). **Conclusiones:** El subgrupo de HPN evidenció mayor tasa de EICH crónica y menor SG. Los inhibidores del complemento (eculizumab, ravulizumab) han reemplazado al TPH como terapia de primera línea. En un entorno de acceso limitado, el TPH aún representa una alternativa terapéutica, aunque se requiere mejorar la tasa de EICH y la SG en esta población.

**Palabras clave:** anemia aplásica; hemoglobinuria paroxística nocturna; trasplante hematopoyético alogénico; inhibidores del complemento; enfermedad de injerto contra huésped; supervivencia global

#### Abstract

**Introduction:** Our objective was to describe the characteristics of patients with acquired marrow failure syndromes (aplastic anemia [AA] and paroxysmal nocturnal hemoglobinuria [PNH]) referred for allogeneic hematopoietic transplantation (HSCT). **Methods:** retrospective study of patients with AA or PNH referred between 2011 and 2022 to the Clinical Hospital of the Catholic University of Santiago, with a requirement for HSCT. **Results:** 23 patients, 6 with PNH (26.09%) and 17 (72.91%) with AA. Median age: 39.76 years (interquartile range: 34.62-45.02); 60.8% male. Haploidentical allograft was the most frequent. A full-match-related allograft was the most common choice in AA. The most commonly used source of precursors was peripheral blood. No significant differences were recognized between participants with AA or PNH in infused CD34+ cell count and granulocyte and platelet attachment time. All patients received prophylaxis for graft-versus-host disease (GVHD). The rate of acute GVHD was 50% for PNH and 47.06% for AA. The rate of chronic GVHD was 50% for PNH and 23.53% for AA ( $p=0.49$ ). Median overall survival (OS) was 76.01 months (95% confidence interval [95%CI]: 59.51-92.52) for the whole cohort, 53.91 months (95%CI: 26.97-80.84) for PNH, and 80.54 months (95%CI: 63.24-97.83) for AA ( $p=0.69$ ). **Conclusions:** The PNH subgroup evidenced a higher rate of chronic GVHD and lower OS. Complement inhibitors (eculizumab, ravulizumab) have replaced HSCT as first-line therapy. In a setting of limited access, HSCT still represents a therapeutic alternative, although improvement in the rate of GVHD and OS in this population is required.

**Keywords:** aplastic anemia; paroxysmal nocturnal hemoglobinuria; allogeneic hematopoietic transplantation; complement inhibitors; graft-versus-host disease; overall survival

Fecha de envío: 28-05-2025 - Fecha de aceptación: 20-11-2025

(1) Departamento de Hematología. Facultad de Medicina. Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago. Chile.

\*Autor de correspondencia: maximiliano.vergara.md@gmail.com



## Introducción

Los síndromes de falla medular adquiridos son un espectro de trastornos, con distintos grados de citopenias y riesgo de evolución clonal (Patel *et al.*, 2021). Se destacan la anemia aplásica (AA), la hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN) y los síndromes mielodisplásicos (SMD), entre otros. Asimismo, se ha evidenciado cierta superposición entre ellos (Patel *et al.*, 2021). La AA es una insuficiencia medular primaria, en asociación con hipoplasia/aplasia de la médula ósea. La mayoría de las veces es secundaria a un daño de las células progenitoras hematopoyéticas por linfocitos T citotóxicos (Cabrera & Pinto, 2003). La HPN se atribuye a la expansión clonal de células con deficiencia severa o ausencia de glicosilfosfatidilinositol (GPI), un glucolípido de anclaje para numerosas proteínas de la superficie celular, resultando, en la mayoría de los casos, de una mutación somática del gen *PIGA-A* (García-Rojas *et al.*, 2017). Como consecuencia, se reconoce una deficiencia de las proteínas inhibidoras del complemento que lleva a la lisis de células sanguíneas que no expresan GPI (Brodsky, 2014; García-Rojas *et al.*, 2017). Por último, los SMD corresponden a una miríada de trastornos con grados variables de hematopoyesis clonal, insuficiencia medular y riesgo de transformación a leucemia mieloide aguda (Veiga *et al.*, 2021).

El objetivo de nuestro trabajo consistió en describir las características de los pacientes con AA y HPN derivados para trasplante hematopoyético (TPH) alogénico a un centro de referencia en Santiago de Chile.

## Material y método

### Obtención de los datos

Se realizó la recolección retrospectiva de los datos de pacientes adultos derivados entre 2011 y 2022 al Hospital Clínico de la Universidad Católica de Chile, con diagnóstico de AA o HPN y requerimientos de un TPH.

Se reunieron a partir de las historias clínicas los datos demográficos, clínicos y relacionados con el trasplante (características del donante, fuente de las células, esquema de acondicionamiento, días

transcurridos hasta el prendimiento, profilaxis de la enfermedad de injerto contra huésped (EICH), tratamientos contra esta potencial complicación en sus formas aguda y crónica). Se estimó además la tasa de supervivencia global (SG) mediante la técnica de Kaplan-Meier, con cierre del análisis de los datos al 10 de julio de 2023. Todos los pacientes firmaron un consentimiento informado para la recolección de datos de fichas clínicas, la cual fue aprobada por el comité de ética del Hospital de acuerdo a las recomendaciones internacionales vigentes.

### Análisis estadístico

Los datos reunidos fueron anonimizados y tabulados en una planilla de Microsoft Excel®. Las variables continuas se expresaron como promedio ± desviación estándar para aquellas con distribución normal o bien como mediana y rango intercuartílico (RIC) para aquellas con otro patrón de distribución. Las variables categóricas se expresaron en función de su frecuencia y distribución porcentual. No se imputaron los datos potencialmente faltantes. Las variables continuas se compararon mediante la prueba T de Student o la prueba no paramétrica de Mann Whitney, según la distribución. Las variables categóricas se compararon por medio de la prueba de chi cuadrado, con eventual corrección de Yates. La supervivencia se estimó mediante el método de Kaplan-Meier. Se consideró como estadísticamente significativo un valor de  $p < 0,05$ . Los análisis se realizaron con el paquete SPSS 20.0.0 (IBM Corporation®).

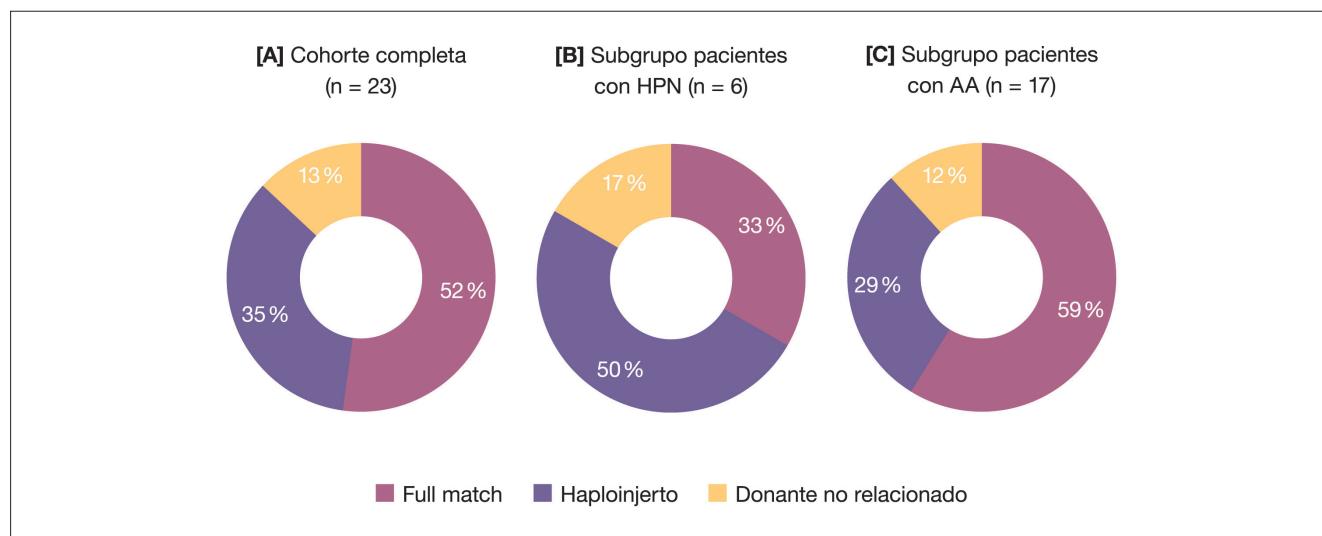
## Resultados

Veintitrés pacientes fueron incluidos en el análisis final, de los cuales seis (26,09 %) presentaban HPN y 17 (72,91 %) aplasia medular. La mediana de edad al momento de su inclusión en la base de datos era de 39,76 años (RIC: 34,62–45,02) y la mayoría eran varones (60,8%). Las características demográficas de ambos subgrupos de pacientes (AA y HPN) eran comparables a la cohorte completa. La información demográfica se detalla en la Tabla 1. De acuerdo con el tipo de donante, el trasplante haploidéntico fue el más frecuente, tanto al considerar a la cohorte completa (35 %) como al subgrupo de pacientes con HPN (50 %), mientras que el trasplante relacionado *full match* fue la elección más habitual en AA (Figura 1).

**Tabla 1:** Características demográficas de los pacientes. Fuente: elaboración propia.

	Cohorte completa (n = 23)	Pacientes con HPN (n = 6)	Pacientes con AA (n = 17)
<b>Proporción, n/N (%)</b>	23 (100 %)	6/23 (26,09 %)	17/23 (73,91 %)
<b>Edad al momento del estudio en años, mediana (RIC)</b>	39,76 (34,62–45,02)	41,75 (33,79–46,14)	39,92 (35,66–44,30)
<b>Género masculino, n/N (%)</b>	60,8 %	66,6 %	58,82 %
<b>Edad al trasplante en años, mediana (RIC)</b>	33,87 (27,25–40,46)	31,68 (28,9–41,64)	33,96 (27,2–37,53)

AA: anemia aplásica; HPN: hemoglobinuria paroxística nocturna; RIC: rango intercuartílico



**Figura 1:** Tipo de donante: [A] Cohorte completa (n = 23); [B] Subgrupo HPN (n = 6); [C] Subgrupo AA (n = 17). HPN: hemoglobinuria paroxística nocturna; AA: anemia aplásica. Fuente: elaboración propia.

La fuente más utilizada de precursores hematopoyéticos fue la sangre periférica. No se reconocieron diferencias significativas entre los participantes con AA y aquellos con HPN en términos del

recuento de células CD34+ infundidas y el tiempo de prendimiento de granulocitos y plaquetas. La información completa en relación con el trasplante se describe en la Tabla 2.

**Tabla 2:** Características del trasplante. Fuente: elaboración propia.

	Cohorte completa (n = 23)	Pacientes con HPN (n = 6)	Pacientes con AA (n = 17)
<b>Sangre periférica como fuente de células a trasplantar, %</b>	91,3 %	100 %	88,2 % (^)
<b>Esquema de acondicionamiento más utilizado</b>	Ciclofosfamida + ATG (34,78 %)	CY-F-TBI RIC-PTCY (50 %)	Ciclofosfamida + ATG (47,06 %)
<b>Células CD34+ infundidas (x 10<sup>9</sup>/kg de peso), mediana (RIC)</b>	6,46 (4,84–8,05)	6,48 (5,69–7,21)	6,27 (3,85–12,09)
<b>Prendimiento de granulocitos en días, mediana (RIC)</b>	15 (13–17)	14 (11–14)	15 (14–21)
<b>Prendimiento de plaquetas en días, mediana (RIC)</b>	17 (13–21)	14 (12,25–18,75)	18 (13,75–27)

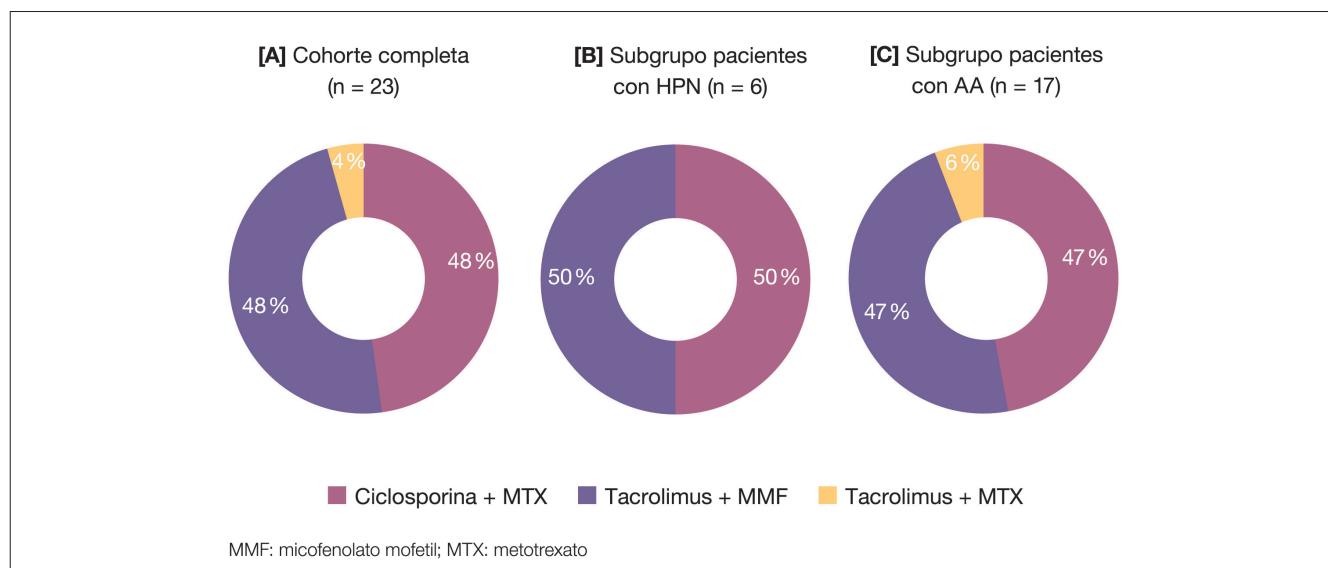
AA: anemia aplásica; ATG: globulina antitimocito; CY-F-TBI RIC-PTCY: ciclofosfamida + fludarabina + irradiación corporal total (2 Gy), acondicionamiento de baja intensidad con ciclofosfamida posttrasplante; DE: desviación estándar; HPN: hemoglobinuria

paroxística nocturna; RIC: rango intercuartílico. Fuente: elaboración propia.

(^) Incluye un paciente en el que se utilizó como fuente tanto sangre periférica como células de la médula ósea

Todos los pacientes recibieron profilaxis para la EICH. Las combinaciones de ciclosporina A + metotrexato y tacrolimus +

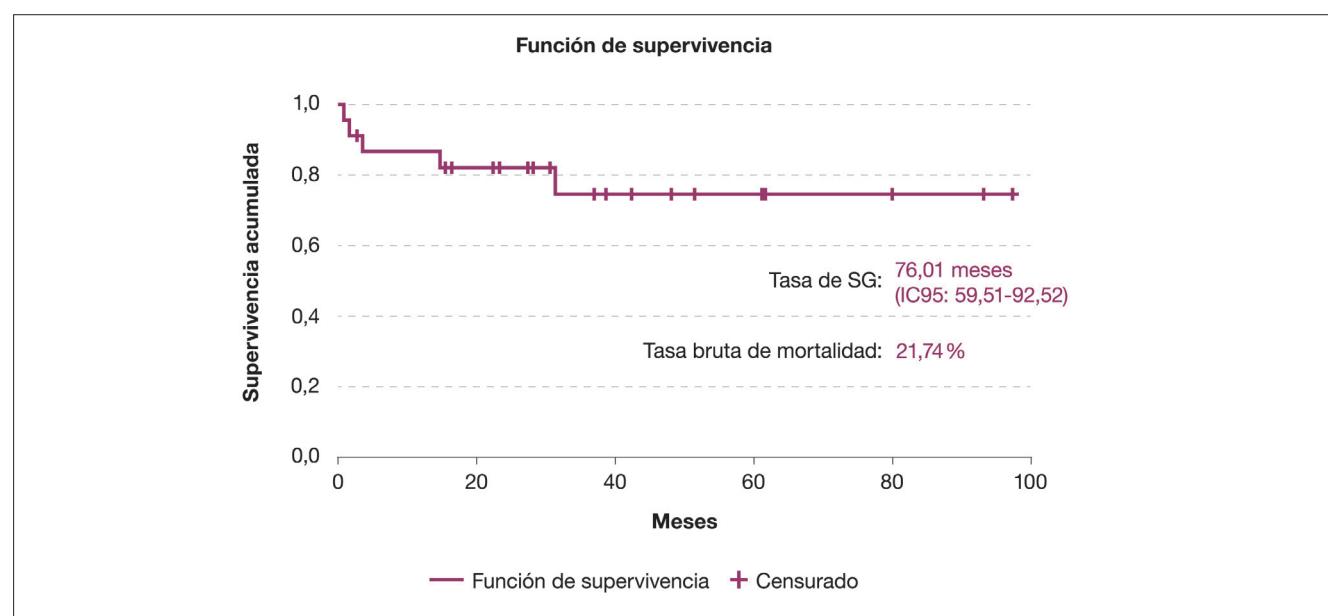
micofenolato fueron las más utilizadas tanto en la cohorte general como al considerar ambos subgrupos (Figura 2).



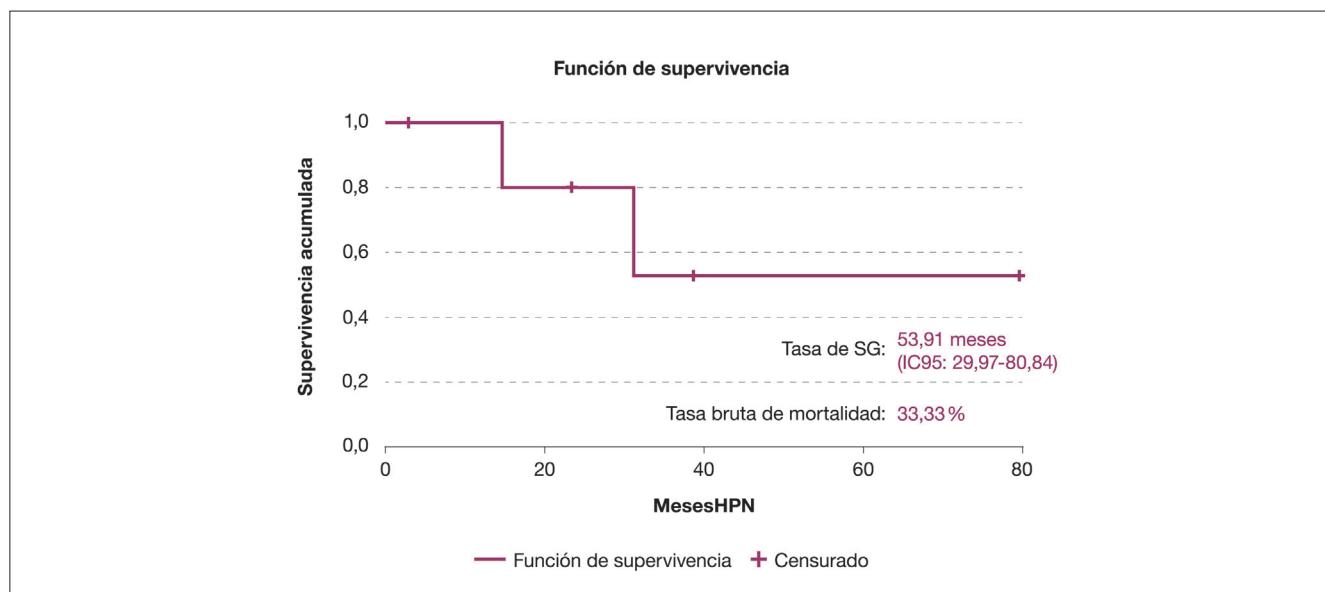
**Figura 2:** Esquemas de profilaxis de la EICH: [A] Cohorte completa (n = 23); [B] Subgrupo HPN (n = 6); Subgrupo AA (n = 17). MMF: micofenolato mofetil; MTX: metotrexato; HPN: hemoglobinuria paroxística nocturna; AA: anemia aplásica. Fuente: elaboración propia.

La proporción de pacientes que experimentaron EICH aguda fue de 47,82 % para la cohorte completa, de 50 % para los pacientes con HPN y de 47,06 % para aquellos con AA, sin diferencias significativas entre los subgrupos. Las tasas de EICH crónica alcanzaron 30,43 % para la cohorte completa, mientras que alcanzaron 50 % para los pacientes con HPN y 23,53 %, en el mismo orden ( $p = 0,49$ , prueba de chi cuadrado con corrección de Yates).

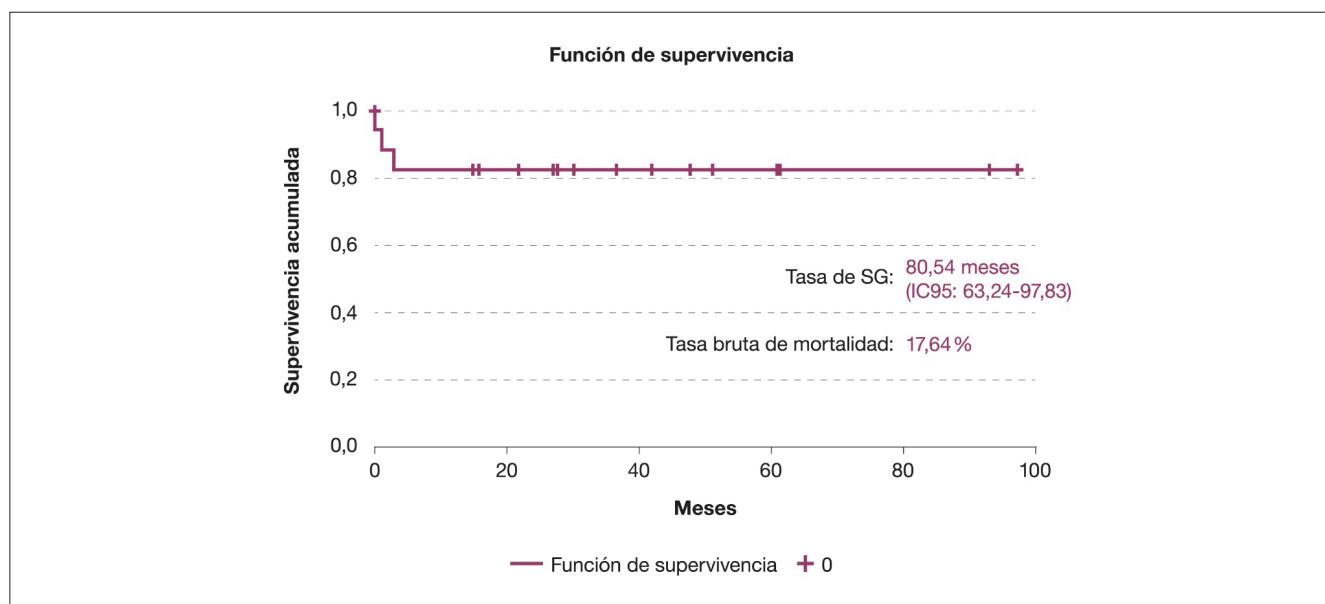
La media de SG al momento del cierre del análisis de los datos fue de 76,01 meses (intervalo de confianza del 95 % [IC95]: 59,51–92,52) para la cohorte completa (Figura 3), de 53,91 meses (IC95: 26,97–80,84) para los pacientes con HPN (Figura 4) y de 80,54 meses (IC95: 63,24–97,83) para aquellos con AA (Figura 5) ( $p = 0,69$  al comparar ambos grupos, prueba de U Mann Whitney).



**Figura 3:** Curva de Kaplan-Meier para estimación de la SG de toda la cohorte (n = 23). SG: supervivencia global. Fuente: elaboración propia.



**Figura 4:** Curva de Kaplan-Meier para estimación de la SG de los pacientes con HPN (n = 6). SG: supervivencia global; HPN: hemoglobinuria paroxística nocturna. Fuente: Elaboración propia.



**Figura 5:** Curva de Kaplan-Meier para estimación de la SG de los pacientes con AA (n = 6). SG: supervivencia global; AA: anemia aplásica. Fuente: Elaboración propia.

## Discusión

En pacientes con síndromes de falla medular derivados a un centro de referencia para TPH, se observó una tasa de EICH y SG comparable a lo reportado en este escenario en otros estudios clínicos (Santarone *et al.*, 2010; Tian *et al.*, 2016). Al analizar el subgrupo de HPN, se evidenció una mayor tasa de EICH crónica y una menor tasa de SG en relación con la totalidad de la muestra. Si bien la pequeña proporción de casos impide obtener conclusiones con

adecuado poder estadístico, esta diferencia se observó a pesar de parámetros demográficos y del TPH (acondicionamiento, datos del prendimiento de leucocitos y plaquetas) similares. No obstante, estos resultados impresionan mejores que los informados en otras cohortes históricas, como los 26 pacientes del *Gruppo Italiano Trapianto di Midollo Osseo* (GITMO), en los cuales la tasa global de mortalidad relacionada al trasplante fue de 42 % (Santarone *et al.*, 2010).

El trasplante de células madre hematopoyéticas representa un tratamiento potencialmente curativo de los pacientes con síndromes de falla medular (tanto AA como HPN), ya que permite la erradicación del clon patológico con el condicionamiento y restablecer la hematopoyesis con el injerto (Santarone *et al.*, 2010). Se postula que los mejores candidatos con HPN para recibir un TPH son los pacientes más jóvenes, con manifestaciones más graves (alto requerimiento transfusional, pancitopenia severa, trombosis con potencial riesgo de mortalidad) y con disponibilidad de donantes relacionados con HLA idéntico (Santarone *et al.*, 2010). Sin embargo, en nuestro subgrupo de pacientes con HPN, la mayoría no dispusieron de esta última posibilidad, a diferencia de lo ocurrido con aquellos con AA. Es adecuado señalar que los pacientes con HPN se caracterizan por un fenotipo trombótico y una menor sobrevida asociada con complicaciones. Los resultados obtenidos en nuestra población se asemejan a los descritos por Tian y colaboradores, quienes describieron una evolución promisoria en un grupo de 18 pacientes con HPN, de los cuales el 55,5 % recibieron un aloinjerto de células progenitoras (Tian *et al.*, 2016).

Por otra parte, se reconoció en nuestros pacientes una tasa de EICH aguda fue de 47,82 % para la cohorte completa, todas ellas de grado 1 o 2, con resultados comparables para ambos subgrupos, superior a la del 34 % informada en la cohorte histórica de 56 pacientes del *International Bone Marrow Transplant Registry* (IBMTR) (Saso *et al.*, 1999). Esta diferencia podría atribuirse a los distintos esquemas indicados para la prevención de esta complicación y requiere de mayor análisis. Por otra parte, la tasa de EICH crónica alcanzó el 50 % para los pacientes con HPN, pero fue menor entre aquellos con AA.

La utilización de los anticuerpos monoclonales inhibidores del complemento, como eculizumab y ravulizumab, ha reemplazado progresivamente al trasplante de precursores en pacientes con HPN. En el estudio pivotal de fase 3 TRIUMPH, la terapia con eculizumab se asoció con la mejoría significativa de la hemólisis intravascular y de la necesidad de transfusiones en pacientes con HPN seguidos por 26 semanas (Hilmen *et al.*, 2006). Estos resultados se confirmaron en el estudio de fase 3 SHEPHERD, internacional y multicéntrico, con 97 participantes seguidos por 52 semanas (Brodsky *et al.*, 2008).

En un metaanálisis de seis estudios que incluyó 235 pacientes con HPN, el uso de eculizumab se relacionó con una reducción de lactato deshidrogenasa (LDH) y del requerimiento transfusional, así como con aumento significativo de la hemoglobina (Zhou *et al.*, 2021). El ravulizumab se asocia con beneficios similares, con la ventaja de una mayor vida media. En los estudios clínicos en fase 3, ravulizumab se asoció con normalización de la LDH, reducción del número de transfusiones, estabilización de la hemoglobina y

mejoría de la fatiga (Bektas *et al.*, 2020). Por lo tanto, estos fármacos se consideran una terapia de primera línea en los pacientes con hemólisis intravascular, en aquellos dependientes de transfusiones, trombosis o en individuos con HPN sintomática y un gran porcentaje de células clonales. De este modo, se propone reservar el TPH para los pacientes con afección subyacente de la médula ósea (fenotipo aplásico/hipoplásico) (Parker *et al.*, 2005), mientras que los restantes fenotipos podrían beneficiarse con el uso de inhibidores del complemento. Es necesario dejar manifiesto que, en nuestro entorno, el acceso a estos agentes anti-complemento no es fácil. Los resultados inmejorables de la terapia anti-complemento han relegado al TPH a un segundo lugar en países desarrollados. Entre las limitaciones de nuestro trabajo se mencionan su carácter unicéntrico y la cantidad numéricamente pequeña de pacientes. No obstante, dada la reducida prevalencia de la HPN, el número de participantes puede considerarse relevante. En cuanto a sus fortalezas, se destacan la ausencia de datos faltantes y el análisis centralizado de la información.

Como conclusión, si bien los inhibidores del complemento se consideran la estrategia de primera línea en los pacientes con HPN, el TPH aún representa una alternativa de tratamiento, aunque se requiere mejorar las tasas de EICH y de SG en esta población de alto riesgo. Si bien los resultados de un centro académico chileno fueron comparables a los de los países desarrollados, se propone mejorar el acceso a las terapias anti-complemento, dados sus reconocidos buenos resultados y la posibilidad de evitar el trasplante.

## Reconocimientos

**Agradecimientos:** Al Hospital Clínico UC Red Salud UC Christus y la Pontificia Universidad Católica de Chile por el apoyo en el desarrollo de este trabajo.

**Financiamiento:** AstraZeneca financió la redacción científica del manuscrito. El patrocinador no tuvo influencia en el diseño del estudio; en la recolección, análisis o interpretación de los datos; en la preparación, revisión o aprobación del manuscrito.

**Conflictos de interés:** Los autores no reportan conflictos de interés.

## Contribuciones declaradas por los autores:

Maximiliano Vergara-Valdebenito: concepción y diseño del trabajo; recolección y obtención de los resultados; análisis e interpretación de los datos; redacción y revisión crítica del manuscrito; aprobación de la versión final del manuscrito; obtención del financiamiento.

Mauricio Sarmiento-Maldonado: concepción y diseño del trabajo; recolección y obtención de resultados; análisis e interpretación de los datos; redacción y revisión crítica del manuscrito.

Yorman Flores-Molina, Vicente Sandoval-Aguayo, Patricio Rojas-Reyes, María José García-Rodríguez y Mauricio Ocqueteau-Taccini: revisión crítica del manuscrito.

## Referencias

- Bektas M, Copley-Merriman C, Khan S, Sarda SP, Shammo JM (2020). Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: current treatments and unmet needs. *Journal of Managed Care & Specialty Pharmacy*, **26**(12-b Suppl), S14–S20. <https://doi.org/10.18553/jmcp.2020.26.12-b.s14>
- Brodsky RA (2014). Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*, **124**(18), 2804–2811. <https://doi.org/10.1182/blood-2014-02-522128>
- Brodsky RA, Young NS, Antonioli E, Risitano AM, Schrezenmeier H, Schubert J, et al (2008). Multicenter phase 3 study of the complement inhibitor eculizumab for the treatment of patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*, **111**(4), 1840–1847. <https://doi.org/10.1182/blood-2007-06-094136>
- Cabrera ME, Pinto D (2003). Anemia aplástica adquirida del adulto: Su tratamiento a propósito de dos casos. *Revista Médica de Chile*, **131**, 1439–1443. <https://doi.org/10.4067/S0034-98872003001200012>
- Garcia-Rojas V, Sánchez-Vargas X, Mora-Hernández G (2017). Hemoglobinuria paroxística nocturna. *Medicina Legal de Costa Rica*, **34**, 342–352.
- Hillmen P, Young NS, Schubert J, Brodsky RA, Socié G, Muus P, et al (2006). The complement inhibitor eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *New England Journal of Medicine*, **355**, 1233–1243. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa061648>
- Patel BA, Giudice V, Young NS (2021). Immunologic effects on the haematopoietic stem cell in marrow failure. *Best Practice & Research Clinical Haematology*, **34**, 101276. <https://doi.org/10.1016/j.beha.2021.101276>
- Parker C, Omine M, Richards S, Nishimura JI, Bessler M, Ware R, et al (2005). Diagnosis and management of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*, **106**, 3699–3709. <https://doi.org/10.1182/blood-2005-04-1717>
- Santarone S, Bacigalupo A, Risitano AM, Tagliaferri E, Di Bartolomeo E, Iori AP (2010). Hematopoietic stem cell transplantation for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: long-term results of a retrospective study on behalf of the Gruppo Italiano Trapianto Midollo Osseo (GITMO). *Haematologica*, **95**, 983–988.
- Saso R, Marsh J, Cevreska L, Szer J, Gale RP, Rowlings PA, et al (1999). Bone marrow transplants for paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *British Journal of Haematology*, **104**, 392–396. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2141.1999.01195.x>
- Tian H, Liu L, Chen J, Xu Y, Jin Z, Miao M, et al (2016). Haploid-identical hematopoietic stem cell transplant in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Leukemia & Lymphoma*, **57**, 835–841. <https://doi.org/10.3109/10428194.2015.1068309>
- Veiga CB, Lawrence EM, Murphy AJ, Herold MJ, Dragoljevic D (2021). Myelodysplasia syndrome, clonal hematopoiesis and cardiovascular disease. *Cancers*, **13**, 1968. <https://doi.org/10.3390/cancers13081968>
- Zhou S, Dong X, Chen C, Ma L, Wu Y, Zhou Y, et al (2021). Efficacy and safety of eculizumab for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology*, **43**, 203–210.