

Resultados de pacientes que inician una búsqueda de donante no emparentado en Argentina. Experiencia del Hospital Privado de Córdoba

Outcome Of Patients Activating An Unrelated Donor Search In Argentina: A Single-Center Experience

^{1,3}Basquiera A L, ²Abichain P L,
¹García P A, ¹Sturich A G, ²Damonte J C,
¹Berretta A R, ^{1,3}García J J

¹Servicio de Hematología y Oncología, Hospital Privado Centro Médico de Córdoba, Córdoba, Argentina

²Servicio de Hemoterapia, Hospital Privado Centro Médico de Córdoba

³Instituto Universitario de Ciencias Biomédicas de Córdoba (IUCBC)

abasquiera@hospitalprivadosa.com.ar

Fecha de recepción: 22/09/2014

Fecha de aprobación: 30/11/2014



ARTÍCULO ORIGINAL

HEMATOLOGÍA Volumen 18 n° 3: 217-225
Septiembre-Diciembre 2014

Ver comentario editorial en página 226-228

Resumen

En pacientes que no tienen donante familiar HLA idéntico y requieren un trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (TAPH), se debe iniciar una búsqueda internacional de donante no emparentado (DNE). Se evaluaron las búsquedas de DNE iniciadas en nuestro centro, a través del Instituto Nacional Central Único Coordinador de Ablación e Implante (INCUCAI), para 138 pacientes consecutivos, entre enero 2008 y junio de 2013, con enfermedades malignas hematológicas (n=122) y enfermedades no malignas (n=16). La probabilidad de encontrar un donante (incidencia acumulada) fue de 47,5% a los seis meses y 52,7% a los 12 meses del inicio de la búsqueda; 63/138 pacientes recibieron un TAPH en una mediana de tiempo de 5,4 meses (rango 2,8-12,2) luego del inicio de la búsqueda. La probabilidad de encontrar un donante fue mayor en búsquedas que se iniciaron dentro de los tres meses del diagnóstico (64,8% vs. 48,6%;

p=0,034). La incidencia acumulada de recaída/progresión luego de la activación de la búsqueda fue de 35,5% a los 6 meses y esta fue la principal causa de discontinuación de la búsqueda. En el análisis multivariado, la ausencia de progresión de enfermedad durante la búsqueda se asoció con mejor supervivencia global luego del TAPH (HR 0,40; p=0,024). En esta serie de pacientes argentinos, se encontró un donante apropiado en la mitad de los pacientes que activaron una búsqueda internacional. Más de un tercio de los pacientes progresaron durante la búsqueda lo cual pone de manifiesto la importancia de iniciar la misma rápidamente luego del diagnóstico.

Palabras claves: trasplante alogénico, donante no emparentado, búsqueda, recaída.

Abstract

For patients lacking a HLA-identical sibling donor, an international search for an unrelated donor (UD) must be initiated. An international UD search was activated from our center through the Instituto Nacional Central Único Coordinador de Ablación e Implante (INCUCAI) for 138 consecutive patients between January 2008 and June 2013 with hematological malignancies (n=122) and non-malignant diseases (n=16). The probability of finding a donor (cumulative incidence) was 47.5% at six months and 52.7% at 12 months; 63/138 patients underwent HSCT in a median time of 5.4 months (range 2.8-12.2) after search initiation. Searches initiated three months or less from diagnosis had more chances to find a donor (64.8% vs. 48.6%; p=0.034). Cumulative incidence of relapse/progression after search activation was

35.5% at 6 months and this was the main cause for search discontinuation. In the multivariate analysis, absence of disease progression during the search was associated with better survival after HSCT (HR 0.40; p=0.024). In this series of Argentinean patients, an appropriate UD was found in half of the patients that activated an international search. More than one third of the patients progressed during the search, which highlights the importance of initiating it promptly after diagnosis.

Keywords: transplantation ,
allograft,
unrelated donors,
relapse.

Introducción

El trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (TAPH) es un procedimiento curativo para una amplia variedad de enfermedades malignas y no-malignas⁽¹⁾. Aproximadamente un tercio de los pacientes tienen un hermano HLA idéntico. En el resto de los pacientes con indicación de TAPH, se debe iniciar una búsqueda de donante no emparentado (DNE), ya sea de donantes adultos voluntarios como de unidades de cordón umbilical (CU). El número de TAPH con DNE se ha incrementado en los últimos años gracias a la existencia de un sistema centralizado de búsqueda internacional de DNE, a la reducción de la mortalidad no relacionada a recaída (MNR) en TAPH con DNE y al incremento del número de indicaciones de TAPH^(2,3). Además, la incorporación del estudio del HLA a nivel alélico para los locus A, B, C y DRB1 por técnicas de alta resolución, ha contribuido claramente a mejorar la supervivencia de los TAPH con DNE^(4,5).

A pesar de un aumento en el número de donantes inscriptos a nivel internacional (19 millones), una proporción de pacientes que tiene indicación de TAPH no alcanza el mismo⁽⁶⁾. Los obstáculos para acceder a un TAPH con DNE incluyen: retraso en referir al paciente a un centro de trasplante, ausencia de donantes compatibles (particularmente en pacientes provenientes de minorías étnicas y/o con

perfiles de HLA poco frecuentes), la tipificación de los donantes por resolución baja o intermedia, deserción de donantes inscriptos, falta de cumplimiento de criterios de elegibilidad para la donación y dificultades en el transporte de las células progenitoras hematopoyéticas en forma internacional³. La duración de la búsqueda de un DNE también se ha reconocido como un factor que afecta los resultados del TAPH⁽⁷⁾.

El Servicio de Hematología y Oncología del Hospital Privado de Córdoba comenzó con el programa de búsqueda de DNE en el año 1999. Desde el año 2005, el Instituto Nacional Central Único Coordinador de Ablación e Implante (INCUCAI) es el organismo central en Argentina encargado de coordinar la búsqueda de DNE a través de registros internacionales y en el Registro Nacional de Células Progenitoras Hematopoyéticas. Nuestro objetivo fue evaluar la probabilidad de encontrar un DNE para pacientes que iniciaron la búsqueda en nuestro centro y evaluar además los tiempos y factores asociados al éxito de la búsqueda.

Materiales y Métodos**Pacientes**

Se estudiaron en forma retrospectiva pacientes que eran candidatos a un TAPH y no tuvieron donante

familiar HLA-idéntico, para quienes se inició una búsqueda de DNE desde nuestro centro. Las búsquedas se iniciaron a través del INCUI, quien realiza la misma a través de la red Bone Marrow Donors Worldwide (BMDW). En el presente estudio, se incluyeron 138 pacientes consecutivos con enfermedades malignas y no malignas que fueron derivados a nuestro centro para iniciar una búsqueda de DNE entre Enero del 2008 y Junio del 2013. Se eligió este período de tiempo, debido a que desde Enero del 2008 se registraron en detalle todas las partes de la búsqueda y los datos clínicos y evolución de los pacientes en búsqueda. En este período de tiempo el número total de búsquedas fue de 142, ya que cuatro pacientes activaron la búsqueda dos veces (dos pacientes recibieron un segundo TAPH de DNE por recaída de la enfermedad de base). Se excluyeron tres pacientes que recibieron un TAPH de DNE en este período de tiempo, cuya búsqueda fue iniciada en otra institución. Se incluyeron pacientes diagnosticados y tratados en el Hospital Privado de Córdoba y también pacientes referidos desde otros centros para búsqueda de DNE y TAPH, cubriendo entonces un área geográfica que comprende el centro y norte del país. Los pacientes incluidos pertenecían a las siguientes provincias: Córdoba (n=95), La Rioja (n=9), Santa Fe (n=7), Mendoza (n=5), Tucumán (n=5), Chaco (n=3), Salta (n=3), San Juan (n=3), Santiago del Estero (n=3), Catamarca (n=2), Entre Ríos (n=2) y San Luis (n=1). Todos los pacientes incluidos habían nacido en Argentina.

Los datos se obtuvieron de la base de datos de búsqueda de DNE y de las historias clínicas de los pacientes incluidos. Los diagnósticos se categorizaron de acuerdo al Center for International Blood and Marrow Transplant Research (CIBMTR), teniendo en cuenta la fase de la enfermedad al comienzo de la búsqueda: fase temprana incluyó leucemia mieloide aguda (LMA) y leucemia linfática aguda (LLA) en primera remisión completa, leucemia mieloide crónica (LMC) en primera fase crónica y síndrome mielodisplásico (SMD) subtipo anemia refractaria; fase intermedia incluyó LMA o LLA en segunda o posteriores remisiones o en primera recaída, y LMC en fase acelerada o segunda fase crónica; finalmente la fase avanzada incluyó LMA en segunda o tercera recaída y fallo primario a la inducción, LMC en fase blástica, SMD subtipo anemia refractaria con exceso de blastos en transformación o SMD no clasificado⁽⁴⁾.

El Proceso de la Búsqueda

En Argentina, la búsqueda comienza con el envío formal de un formulario específico con los datos del paciente al INCUCAI, junto con el resultado del HLA del paciente y sus hermanos. Luego de esto, se debe esperar la autorización y su correspondiente pago por parte del ente financiador del paciente. Una vez que la búsqueda está autorizada, se envía sangre del paciente para realizar la tipificación del HLA por técnica de alta resolución y tener el resultado del HLA Clase I y II a nivel alélico. Este estudio se realiza en Estados Unidos, en el Ann & Robert Lurie Children's Hospital of Chicago-HLA & Molecular Diagnostics Laboratory, el cual es el laboratorio de referencia para este tipo de estudios, para todos los pacientes y DNE de Argentina, y también para los potenciales donantes seleccionados. Al recibir el resultado del HLA del paciente a nivel alélico, comienza la búsqueda propiamente dicha. En esta instancia se pueden elegir hasta tres potenciales donantes de los registros del mundo, incluyendo el registro argentino. Si los donantes elegidos se encuentran disponibles, se estudia el HLA de cada uno de ellos por técnica de alta resolución en el mismo laboratorio que el paciente correspondiente (mencionado anteriormente), o en el laboratorio vinculado al Registro de pertenencia. Luego de este primer intento, si no se encuentra un donante compatible y el paciente mantiene la indicación de TAPH, se debe solicitar una nueva autorización para una nueva búsqueda de otros tres donantes potenciales. De acuerdo a los resultados de compatibilidad por HLA de alta resolución y las características del donante, el centro de trasplante selecciona cuál donante es el más conveniente y sugiere una fecha para el trasplante. Aquí nuevamente, como al inicio de la búsqueda, el ente financiador del paciente debe autorizar y pagar esta fase para la obtención y traslado del injerto.

Definición de Donante Conveniente

Se consideró un DNE voluntario conveniente de acuerdo a los criterios de compatibilidad definidos por el CIBMTR; de acuerdo a estas recomendaciones se aceptaron donantes 10/10, 9/10 y 8/10 (7/8), considerando el estudio alélico a nivel de locus A, B, C, DRB1 y DQB1⁽⁸⁾. Para seleccionar unidades de CU se consideró conveniente para trasplante, aquellas unidades con dos o menos diferencias con el receptor (locus A y B por resolución intermedia

y DRB1 por alta resolución), con un contenido de células nucleadas de al menos 3×10^7 /kg de peso del receptor⁽⁹⁾. En el caso de pacientes adultos se buscó primero un DNE voluntario. En los pacientes pediátricos se optó por unidades de CU cuando no se encontró un donante voluntario conveniente o en patologías en las cuales las unidades de CU son la fuente de elección.

Análisis Estadístico

Las características de los pacientes se describieron a través de números y frecuencias para variables categóricas y a través de mediana y rango para variables continuas. Los datos se compararon con χ^2 o el test de Mann Whitney. La probabilidad de encontrar un donante se estimó a través del análisis de incidencia acumulativa y se consideró la muerte como evento competitivo. La incidencia acumulativa de recaída/progresión durante la búsqueda se estimó usando muerte en remisión completa, ausencia de donan-

te conveniente y decisión del paciente/médico de discontinuar la búsqueda como eventos competitivos. Se utilizó el método de Gray para calcular la diferencia entre curvas de incidencia acumulativa en presencia de riesgos competitivos⁽¹⁰⁾. La supervivencia global (SG) durante la búsqueda se definió como el tiempo desde el inicio de la búsqueda a la muerte de cualquier causa o fecha de último seguimiento. La SG pos-TAPH se definió como el tiempo desde la fecha del TAPH a la muerte de cualquier causa o último seguimiento. Las curvas de Kaplan-Meier se utilizaron para estimar SG y se compararon con el test log-rank. El modelo de riesgos proporcionales de Cox se utilizó para comparaciones múltiples. Todos los valores de *p* se informaron a dos colas.

Resultados

Pacientes y Donantes Identificados

Las características de los pacientes se muestran en la **Tabla 1**.

Tabla 1: Características de los pacientes que iniciaron una búsqueda de donante no emparentado 2008-2013 (n=138)*

Variable	
Edad, mediana años (rango)	25 (1-65)
Pediátricos (< 18 años), n° (%)	40 (29)
Adultos (≥ 18 años), n° (%)	98 (71)
Sexo, masculino/femenino	84/54
Diagnóstico, n° (%)	
Leucemia linfática aguda	42 (30.4)
Leucemia mieloide aguda	33 (23.9)
Linfoma	11 (7.9)
Síndrome mielodisplásico	23 (16.7)
Síndrome mieloproliferativo	10 (7.2)
Otras enfermedades malignas	3 (2.3)
Anemia Aplásica	9 (6.5)
Otras enfermedades no malignas	7 (5.1)
Meses desde el diagnóstico al inicio de la búsqueda, mediana	
Todos los diagnósticos	5.9
Enfermedades malignas	5.6
Enfermedades no malignas	7.4
Categoría CIBMTR, n° (%)†	
Temprana	35 (32.1)
Intermedia	33 (30.3)
Avanzada	41 (37.6)

* CIBMTR= Center for International Blood and Marrow Transplant Research

† Solamente para pacientes con leucemias agudas, síndrome mielodisplásico y síndrome mieloproliferativos.

Se identificó un DNE conveniente para 69 pacientes en una mediana de tiempo de 3,7 meses (rango 1,6-10,2 meses). La incidencia acumulativa de encontrar un donante fue de 52,7% (95% IC 44,9 a 61,9). Teniendo en cuenta el tiempo desde el comienzo de la búsqueda, la probabilidad de encontrar un donante fue de 12,3% a 3 meses (95% IC 7,9 a 19,1), 39,2% a 4,5 meses (95% IC 31,8 a 48,2), 47,5% a 6 meses (95% IC 39,8 a 56,6), 50,8% a 9 meses (95% IC 43 a 59,9) y 52,7% a 12 meses (95% IC 44,9 a 61,9) (Figura 1).

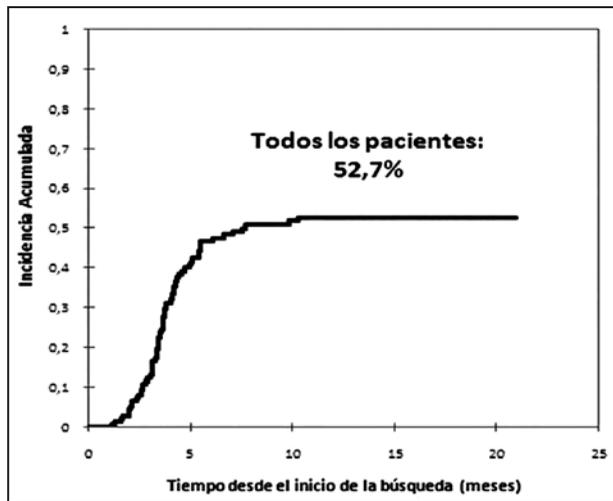


Figura 1: Incidencia acumulativa de encontrar un donante no emparentado para todos los pacientes.

Se identificó un DNE voluntario para 61 pacientes y unidades de CU para ocho pacientes. La mediana de tiempo para identificar un donante no fue diferente entre DNE voluntarios y unidades de CU (3,7 meses vs. 3,5 meses, respectivamente; $p=0,51$). Los donantes provinieron principalmente de: Alemania (47,8%), Estados Unidos (23,2%) y Argentina (7,2%). Los donantes fueron completamente compatibles (10/10) en 26 casos (38%) y parcialmente compatibles en 43 casos (62%). La probabilidad de encontrar un donante no fue diferente entre pacientes adultos y pediátricos (incidencia acumulativa 51,4% vs. 56,5%; $p=0,327$), ni tampoco de acuerdo al año de activación de la búsqueda (2008= 45,4%; 2009= 55,5%; 2010= 45,6%; 2011= 54,2%; 2012= 53,5%; 2013= 56,9%; $p=0,831$). Sin embargo, teniendo en cuenta el tiempo desde el diagnóstico de la enfermedad de base y el inicio de la búsqueda, se encontró que los pacientes en los que se inició una búsqueda dentro de los tres meses del diagnóstico tuvieron mayor probabilidad de encontrar un donante

que aquellos en los que la búsqueda se inició a más de tres meses del diagnóstico (incidencia acumulativa 64,8% vs. 48,6%; $p=0,034$) (Figura 2). De acuerdo a la estratificación del CIBMTR ($n=111$), no hubo diferencias significativas en pacientes con enfermedad en fase temprana, intermedia o avanzada en cuanto a las posibilidades de encontrar un donante (incidencia acumulativa: avanzada= 47%; intermedia= 52,2%; y temprana = 46,2%; $p=0,901$).

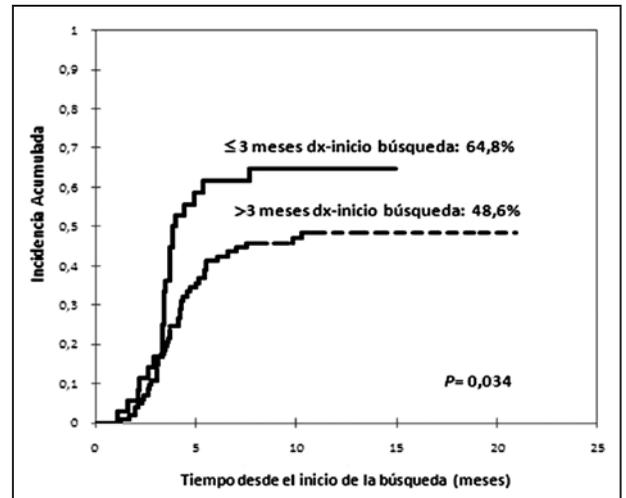


Figura 2: Incidencia acumulativa de encontrar un donante de acuerdo al tiempo entre el diagnóstico y el inicio de la búsqueda.

Eventos Durante la Búsqueda

Sesenta y tres pacientes recibieron un TAPH de DNE (Figura 3).

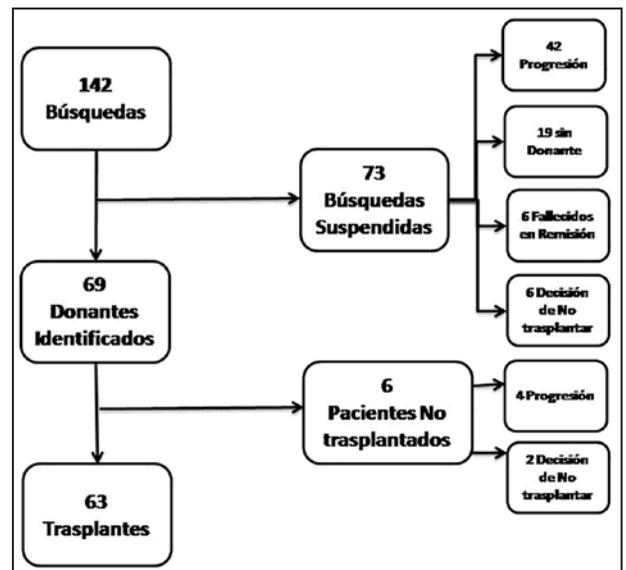


Figura 3: Eventos durante la búsqueda y causas de discontinuación.

La mediana de tiempo entre el comienzo de la búsqueda y el trasplante fue de 5,4 meses (rango 2,8-12,2), llevando a una mediana de tiempo entre el diagnóstico y el trasplante de 11,1 meses (rango 4,3-110,9). El trasplante no se realizó en 6 pacientes de los 69 con donante identificado por recaída/progresión de la enfermedad (cuatro casos) y decisión del paciente/médico de no trasplantarse (dos pacientes). Del total de pacientes, las causas de discontinuación de la búsqueda, desde el inicio al trasplante fueron: eventos relacionados a la enfermedad (recaída/progresión/muerte) en 54 pacientes, ausencia de un donante conveniente en 19 pacientes y decisión del paciente y/o médico en 8 casos. En dos de los 19 pacientes en los que no se pudo identificar un donante y permanecían elegibles para TAPH, se realizó un trasplante familiar haploidéntico.

Entre todos los pacientes, la mediana de tiempo a la recaída/progresión desde el comienzo de la búsqueda fue de 4 meses (rango 0,2 a 21 meses), con una incidencia acumulativa de recaída/progresión desde el comienzo de la búsqueda y antes de cualquier tipo de trasplante de 19,1% a 3 meses y 35,2% a 6 meses. Para leucemias agudas en remisión completa al comienzo de la búsqueda, la incidencia acumulativa de una nueva recaída fue de 20,7% a 3 meses y 37,3% a 6 meses del inicio de la búsqueda. De acuerdo a la categorización del CIMBTR (n=109), la incidencia acumulativa de recaída/progresión a 6 meses fue de 28,3% para enfermedades en fase temprana, de 40,5% para enfermedades en fase intermedia y de 52,8% para aquellas en fase avanzada (p=0,090). Cuando se agruparon los pacientes con enfermedad en fase avanzada e intermedia *versus* los pacientes

en fase temprana, la diferencia fue estadísticamente significativa (incidencia acumulada de recaída/progresión a 6 meses: 47,1% vs. 28,3%, respectivamente; p=0,036).

Supervivencia Global

La SG para todos la población estudiada fue de 23,1% (95% CI 1,5 a 19,3%) a 5 años desde el inicio de la búsqueda, con una mediana de tiempo de 10,3 meses. Se evaluaron los factores asociados con SG incluyendo edad, sexo, diagnóstico, tiempo entre el diagnóstico y el inicio de la búsqueda, cambio del estado de la enfermedad durante la búsqueda (recaída/progresión) y alcanzar el TAPH. En el análisis multivariado, la SG al año del inicio de la búsqueda fue significativamente superior para los pacientes que alcanzaron el trasplante (62% vs. 29%; HR 0,41; IC 0,27 a 0,64; p < 0,0001) y para aquellos que no presentaron recaída/progresión luego del inicio de la búsqueda (58% vs. 15%; HR 0,45; IC 0,29 a 0,69; p=0,0003). Los factores asociados con mejor SG pos-TAPH fueron la ausencia de recaída/progresión durante la búsqueda (HR 0,40; 95% IC 0,18 a 0,88; p=0,024) y el haber recibido un TAPH con un donante completamente idéntico (HR 0,44; 95% IC 0,20 a 0,97; p=0,041).

Partes Esenciales del Proceso de Búsqueda

Para identificar otros factores diferentes a las características clínicas del paciente, que influenciaron la eficiencia del proceso de búsqueda y poder realizar una comparación con la literatura, se evaluaron los períodos de tiempo de las distintas etapas de la búsqueda en nuestro país (Figura 4).

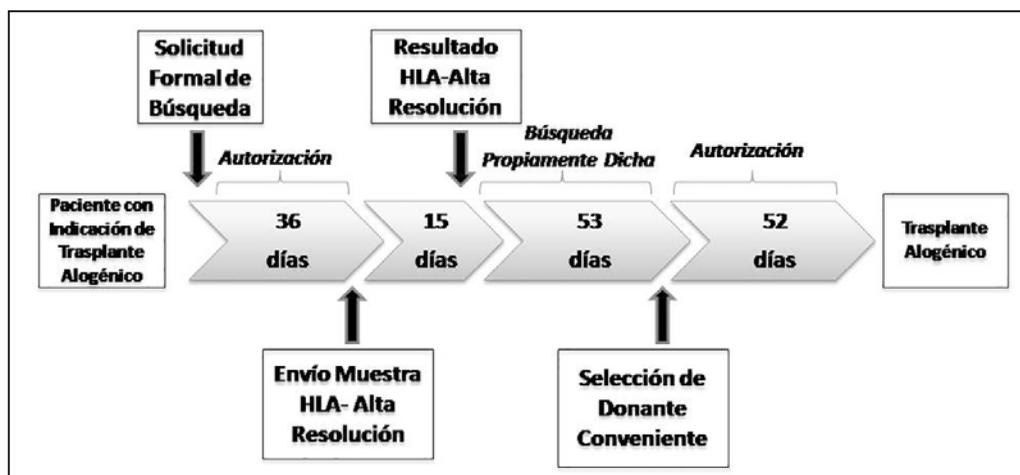


Figura 4: Tiempos del proceso de búsqueda desde el inicio al trasplante (mediana).

La mediana de tiempo entre el inicio de la búsqueda (desde el envío del formulario específico al INCUCAI) y el envío de la sangre del paciente para estudio del HLA por alta-resolución, fue de 36 días (rango: 2–154 días). Este período está determinado fundamentalmente por la autorización de la búsqueda por parte del ente financiador del paciente. La mediana de tiempo entre el envío de la sangre del paciente y la recepción del resultado del test de HLA por alta resolución fue de 15 días (rango: 8–100 días). Con el resultado del HLA se comienza la búsqueda y elección de donantes potenciales en los registros. La mediana de tiempo entre la solicitud de donantes potenciales y la selección de un donante final para trasplante (luego de recibir el resultado del HLA del último donante requerido) fue de 53 días (rango: 23–138 días). Finalmente, el trasplante se llevó a cabo en una mediana de tiempo de 52 días (rango: 22–114 días) luego de la selección del donante definitivo. Este último período de tiempo también está influenciado por la autorización para parte del ente financiador del paciente.

Discusión

En el presente estudio se describieron los resultados obtenidos luego de iniciar una búsqueda de DNE en un centro de Argentina. La probabilidad de encontrar un donante luego del inicio de la búsqueda fue de 12,3% a 3 meses, de 39,2% a 4,5 meses, de 47,5% a 6 meses y de 52,7% a 12 meses, sin obtener un incremento luego de este punto. Esto significa que la mayoría de los DNE se encontraron a los 6 meses del inicio de la búsqueda y la mediana al trasplante fue de 5,4 meses. El porcentaje global de donantes identificados en nuestra serie fue inferior a estudios recientes que informaron una tasa de éxito de 75 a 90%¹¹⁻¹³. Una razón para esta diferencia podría ser la baja representatividad del HLA de pacientes argentinos en registros internacionales. Solamente 7% de los donantes de nuestra serie fueron argentinos; la falta de donantes para pacientes con diferente origen étnico dentro de Europa también fue descripta como una causa de baja probabilidad de encontrar un donante⁶. En relación a ello, algunos registros han adoptado una política de identificar la probabilidad de encontrar un donante compatible basado en la frecuencia de alelos y haplotipos¹⁴. De manera que los pacientes con baja probabilidad de encontrar un donante podrían beneficiarse de un donante alter-

nativo (familiar haploidentico, autólogo) en lugar de esperar por un DNE¹⁴. Otro factor que afecta el éxito de la búsqueda es el retraso en referir al paciente al centro de trasplante^{2,13}. En nuestra serie, los pacientes que iniciaron la búsqueda dentro de los 3 meses del diagnóstico tuvieron más probabilidad de encontrar un donante, con una incidencia acumulativa de éxito de 64,8% en este grupo de pacientes.

Nuestra mediana de tiempo para identificar un donante conveniente fue de 3,7 meses con una mediana al trasplante de 5,4 meses. Es difícil comparar nuestros resultados con la literatura ya que muchos centros informan los tiempos de la búsqueda desde el resultado del HLA de alta resolución del paciente¹³. En Argentina, se requiere el inicio formal de la búsqueda y su posterior autorización/pago, para que el estudio de HLA por alta resolución del paciente pueda ser realizado. Este proceso tuvo una mediana de tiempo de 36 días y el resultado del HLA por alta resolución se obtuvo en una mediana de tiempo de 15 días. Como resultado de ello, alrededor de dos meses se agregan en nuestro país antes que el proceso de búsqueda propiamente dicho pueda activarse. Para búsqueda de DNE voluntarios, Heemskerk y cols. describieron una mediana de tiempo de 4,4 meses desde el inicio de la búsqueda al TAPH⁶. Para el registro Italiano (GITMO), 121 de 326 pacientes (37%) que iniciaron una búsqueda de DNE, alcanzaron el trasplante en una mediana de tiempo de 5,6 meses¹⁵. La selección de unidades de CU podría reducir la duración total de la búsqueda¹⁶. Teniendo en cuenta esto, Iori y cols. encontraron una incidencia acumulativa de encontrar un donante de 59,2% a 3 meses del inicio con una estrategia de búsqueda simultánea de donantes voluntarios y unidades de CU, y los pacientes accedieron al trasplante en una mediana de tiempo de 4,1 meses (rango 1,9–37)¹². En nuestra serie, no hubo diferencia significativa entre el tiempo de la búsqueda de donantes voluntarios y unidades de CU; sin embargo, las unidades de CU fueron prioridad sólo en la población pediátrica y el proceso administrativo fue el mismo tanto para donantes voluntarios como para unidades de CU.

La principal causa de discontinuación de la búsqueda en nuestra experiencia fue la recaída/progresión de la enfermedad de base, constituyendo un 58% de las causas de cancelación de la búsqueda. La mediana de tiempo a la recaída/progresión y la incidencia acumulativa de recaída/progresión luego del

inicio de la búsqueda fueron de 4 meses y de 35,2% a 6 meses, respectivamente. Estos resultados son similares a los publicados previamente^{7,12}. Usando las categorías del CIMBTR, encontramos que los pacientes con enfermedades en etapa intermedia y avanzada al comienzo de la búsqueda tuvieron una incidencia significativamente más alta de recaída/progresión durante la misma. En la serie descrita por Heemskerk et al, los pacientes de alto riesgo tuvieron 2,3 veces más probabilidades de convertirse no aptos médicamente para el trasplante durante la búsqueda⁶. Debido a la alta tasa de recaída en los primeros 6 meses de la búsqueda y la baja probabilidad de encontrar un donante detrás de este punto, sería razonable considerar un donante alternativo familiar en pacientes con enfermedades de alto riesgo que necesitan un TAPH cuando la búsqueda se prolonga más de 6 meses¹⁷. En este sentido, muchos centros han adoptado la política de realizar la tipificación de los padres además de los hermanos al momento de solicitar el estudio de HLA^{13,18}.

Los factores que afectaron significativamente la SG en nuestra población fueron la recaída/progresión de la enfermedad de base y la falla para alcanzar el trasplante. Para pacientes que recibieron el TAPH, la ausencia de recaída/progresión durante la búsqueda y recibir un donante completamente compatible fueron factores asociados a mejor SG. Tanto la compatibilidad óptima como la duración de la búsqueda han sido descritos como factores asociados con supervivencia^{12,19}. Craddock y cols. informaron que un tiempo desde el diagnóstico al trasplante menor a cuatro meses se asoció con superior SG en pacientes con LMA refractaria²⁰. En nuestra serie no pudimos discriminar como factores adversos el tiempo desde el diagnóstico hasta el inicio de la búsqueda o la duración de la búsqueda; sin embargo, la serie de pacientes fue heterogénea en cuanto a edad, diagnóstico, fase de la enfermedad y regímenes de acondicionamiento usados en el trasplante. Por otro lado, nuestro análisis no tuvo en cuenta el tiempo desde el diagnóstico de la enfermedad a la solicitud del estudio de HLA familiar del paciente por parte del médico de cabecera, tiempos que podrían influenciar el éxito de la búsqueda.

En conclusión, en esta serie de pacientes argentinos, un DNE conveniente se encontró en aproximadamente la mitad de los pacientes para los que se inició una búsqueda internacional desde un centro

de trasplante. Más de un tercio de los pacientes progresaron durante el proceso de búsqueda, por lo que en pacientes de alto riesgo la búsqueda debe ser iniciada lo antes posible luego del diagnóstico. El proceso de búsqueda en nuestro país podría ser más eficiente mejorando tiempos administrativos y autorizaciones.

Declaración de conflictos de interés:

Los autores declaran no poseer conflictos de interés.

Referencias

1. Gratwohl A, Baldomero H, Horisberger B, et al. Current trends in hematopoietic stem cell transplantation in Europe. *Blood*. 2002;100:2374-2386
2. Petersdorf EW. The World Marrow Donor Association: 20 years of international collaboration for the support of unrelated donor and cord blood hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2010;45: 807-810
3. Lown RN, Shaw BE. Beating the odds: factors implicated in the speed and availability of unrelated haematopoietic cell donor provision. *Bone Marrow Transplant*. 2013;48:210-219
4. Lee SJ, Klein J, Haagenson M, et al. High-resolution donor-recipient HLA matching contributes to the success of unrelated donor marrow transplantation. *Blood*. 2007;110:4576-83
5. Eapen M, Klein JP, Ruggeri A, et al. Impact of allele-level HLA matching on outcomes after myeloablative single unit umbilical cord blood transplantation for hematologic malignancy. *Blood*. 2014;123:133-140
6. Heemskerk MBA, van Walraven SM, Cornelissen JJ, et al. How to improve the search for an unrelated haematopoietic stem cell donor. Faster is better than more! *Bone Marrow Transplant*. 2005;35:645-652
7. Dini G, Grazia Valsecchi M, Micalizzi C, et al. Impact of marrow unrelated donor search duration on outcome of children with acute lymphoblastic leukemia in second remission. *Bone Marrow Transplant*. 2003;32:325-331

8. Weisdorf D, Spellman S, Haagenson M, et al. Classification of HLA-Matching for Retrospective Analysis of Unrelated Donor Transplantation: Revised Definitions to Predict Survival. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2008;14:748-758
9. Lee SJ, Kamani N, Confer DL. Principles and tools for selection of umbilical cord blood and unrelated adult donor grafts. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2008;14:112-119
10. Iacobelli S. EBMT Statistical Guidelines. *Bone Marrow Transplant.* 2013; 48:S1-S37
11. Hirv K, Bloch K, Fisher M, Einsiedler B, Schrezenmeier H, Mytilineos J. Prediction of duration and success rate of unrelated hematopoietic stem cell donor searches based on the patient's HLA-DRB1 allele and DRB1-DQB1. *Bone Marrow Transplant.* 2009; 44:433-440
12. Iori AP, Valle V, Piciocchi A, et al. Concurrent search for unrelated cord and volunteer donor in high-risk acute lymphoblastic leukemia. *Ann Hematol.* 2012; 91:941-948
13. Rosenmayr A, Pointner-Prager M, Mitterschiffthaler A, et al. What are a patient's current chances of finding a matched unrelated donor? Twenty years' central search experience in a small country. *Bone Marrow Transplant.* 2012; 47:172-180
14. Tiercy JM, Nicoloso G, Passweg J, et al. The probability of identifying a 10/10 HLA allele-matched unrelated donor is highly predictable. *Bone Marrow Transplant.* 2007; 40: 515-522
15. Rambaldi A, Bacigalupo A, Fanin R, et al. Outcome of patients activating an unrelated donor search: the impact of transplant with reduced intensity conditioning in a large cohort of consecutive high-risk patients. *Leukemia.* 2012; 26: 1779-1785
16. Barker JN, Krepski TP, DeFor TE, Davies SM, Wagner JE, Weisdorf DJ. Searching for unrelated donor hematopoietic stem cells: availability and speed of umbilical cord blood versus bone marrow. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2002;8:257-260
17. Soulliet G, Rey S, Bertrand Y, et al. Outcome of unrelated bone marrow donor searches in 174 children resulting in 45 patients transplanted in the HLA-matched and mismatched situation. *Bone Marrow Transplant.* 2000;26:31-43
18. Arcesse W, Mangione I, Picardi A. Algorithm for donor selection in 2011. *Curr Opin Hematol.* 2011;18:401-407
19. Mizia S, Joachimiak DD, Polak M, Koscińska K, Sedzimirska M, Lange A. Both optimal matching and procedure duration influence survival of patients after unrelated donor hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Res.* 2012;2012:873695. doi: 10.1155/2012/873695
20. Craddock C, Labopin M, Pillai S, et al. Factors predicting outcome after unrelated donor stem cell transplantation in primary refractory acute myeloid leukaemia. *Leukemia.* 2011; 25:808-813