

Guía de práctica clínica  
integral de la

**ENFERMEDAD  
INJERTO  
CONTRA  
RECEPTOR**

**2021**



ES2206074402



Esta guía de práctica clínica ha sido elaborada y cuenta con el aval científico de GETH (Grupo Español de Trasplante Hematopoyético y Terapia Celular):



Secretaría Científica de GETH  
c/ Aravaca Nº 12 1ºB  
28040 Madrid  
secretaria@geth.es  
Tel. (34) 91 319 57 80 - Fax (34) 91 391 33 83

© de la información: los autores  
© de la edición: Grupo Español de Trasplante Hematopoyético y Terapia Celular (GETH)

Diseño, Composición y Maquetación:  
Treelogy Medical Marketing S.L. (2021)  
Impreso en España / Printed in Spain

ISBN: 978-84-09-32189-6  
Depósito Legal: M-31948-2021

**ES2206074402**

# COORDINACIÓN

---

## **Carmen Martínez**

*Médica especialista en Hematología, Consultora Senior, Profesora Asociada, Unidad de Trasplante Hematopoyético, Servicio de Hematología, Instituto de Enfermedades Hematológicas y Oncológicas, IDIBAPS, Hospital Clínic, Universidad de Barcelona, Barcelona.*

## **Carlos Solano**

*Médico especialista en Hematología, Jefe de Servicio. Catedrático de Medicina, Servicio de Hematología y Hemoterapia, Hospital Clínico Universitario, Instituto de Investigación Sanitaria INCLIVA, Universidad de Valencia, Valencia.*

# AUTORES

---

## ▣ Blanca Alabadí Pardiñes

*Dietista-Nutricionista, Servicio de Endocrinología y Nutrición, Instituto de Investigación Sanitaria INCLIVA, Hospital Clínico Universitario de Valencia, Valencia.*

## ▣ Alfonso Alías

*Médico especialista en Traumatología, Adjunto, Servicio de Traumatología y Ortopedia, Hospital Clínic, Barcelona.*

## ▣ Anna Barata

*Psicóloga, Postdoctoral Fellow, Health Outcomes and Behavior, Moffitt Cancer Center, Tampa, Florida, Estados Unidos*

## ▣ Arancha Bermúdez

*Médica especialista en Hematología, Jefe de Sección Clínica, Profesora Asociada de Medicina, Servicio de Hematología, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Universidad de Cantabria, Santander.*

## ▣ Ismael Buño

*Biólogo, Adjunto, Servicio de Hematología, Unidad de Genómica, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón (IISGM), Madrid. Profesor Asociado, Departamento de Biología Celular, Universidad Complutense de Madrid, Madrid.*

## ▣ Margarita Calonge

*Médica especialista en Oftalmología, Catedrática de Oftalmología, Unidad de Inmunología y Terapia Celular, IOBA y CIBER-BBN, Universidad de Valladolid, Valladolid.*

## ▣ Miguel Civera

*Médico especialista en Endocrinología y Nutrición, Jefe de Sección, Profesor Asociado, Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Clínico Universitario, Departamento de Medicina, Universidad de Valencia, Valencia.*

## ▣ Lidia Cocho

*Médica especialista en Oftalmología, adjunta, Servicio de Oftalmología, IOBA, Hospital Clínico Universitario de Valladolid, Valladolid.*

## ▣ Beatriz del Amo

*Enfermera, Unidad de Trasplante, Servicio de Oncohematología, Hospital Infantil Universitario Niño Jesús, Madrid.*

**Antonio Ferrández-Izquierdo**

*Médico especialista en Anatomía Patológica, Jefe de Servicio, Servicio de Anatomía Patológica, Profesor Titular de Anatomía Patológica, Hospital Clínico Universitario, Universidad de Valencia, Valencia.*

**Verónica Fernández-Angulo**

*Enfermera, HdD Oncohematología Pediátrica, Hospital Infantil Vall d'Hebron, Barcelona.*

**Irene Fernández-Rodríguez**

*Médica especialista en Medicina Física y Rehabilitación, Servicio de Medicina Física y Rehabilitación, Hospital Virgen de las Nieves, Granada.*

**Rafael Ferriols**

*Farmacéutico especialista, Servicio de Farmacia Hospitalaria, Profesor Asociado Asistencial, Hospital Clínico Universitario, Universidad de Valencia, Valencia.*

**David Gallardo**

*Médico especialista en Hematología, Jefe de Servicio, Hospital Josep Trueta, Institut Català d'Oncologia, Gerona.*

**Irene García-Cadenas**

*Médica especialista en Hematología, Adjunta, Servicio de Hematología, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona.*

**Priscila Giavedoni**

*Médica especialista en Dermatología, Adjunta, Servicio de Dermatología, Hospital Clínic, Barcelona.*

**Marta González-Vicent**

*Médica especialista en Hematología Pediátrica, Adjunta, Unidad de Trasplante Hematopoyético, Hospital Niño Jesús, Madrid.*

**Manuel Jurado**

*Médico especialista en Hematología, Jefe de Servicio, Servicio de Hematología y Hemoterapia, Hospital Virgen de las Nieves, Granada.*

**▣ Lucía López-Corral**

*Médica especialista en Hematología, Adjunta, Profesora Asociada, Servicio de Hematología, Complejo Asistencial Universitario de Salamanca, Universidad de Salamanca, Salamanca.*

**▣ Coral Marín**

*Fisioterapeuta, Servicio de Rehabilitación, Hospital Virgen de las Nieves, Granada.*

**▣ Cristina Martín Benito**

*Enfermera, Servicio de Hematología, Complejo Asistencial Universitario de Salamanca, Universidad de Salamanca, Salamanca.*

**▣ Carolina Martínez-Larpeche**

*Farmacéutica, Adjunta, Servicio de Hematología, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón (IISGM), Madrid.*

**▣ José Manuel Mascaró**

*Médico especialista en Dermatología, Consultor Senior, Profesor Titular y Coordinador de Dermatología, Servicio de Dermatología, Hospital Clínic, Universidad de Barcelona, Barcelona.*

**▣ Ana Monegal**

*Médica especialista en Reumatología, Consultora, Servicio de Reumatología, Hospital Clínic, Barcelona.*

**▣ Guillermo Ortí**

*Médico especialista en Hematología, Unidad de Trasplante Hematopoyético y Terapia Celular, Servicio de Hematología, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Vall d'Hebron Institute of Oncology (VHIO), Barcelona.*

**▣ José Antonio Pérez Simón**

*Médico especialista en Hematología, Jefe de Servicio, Servicio de Hematología, Profesor Titular, Vicedirector del Instituto de Biomedicina de Sevilla (IBIS), Hospital Universitario Virgen del Rocío, Universidad de Sevilla, Sevilla.*

**▣ Belén Safont**

*Médica especialista en Neumología, Adjunta, Servicio de Neumología, Hospital Clínico Universitario de Valencia, Valencia.*

**▣ María Suárez-Lledó**

*Médico especialista en Hematología, Adjunta, Unidad de Trasplante Hematopoyético, Servicio de Hematología, Instituto de Enfermedades Hematológicas y Oncológicas, Hospital Clínic, Barcelona.*

**▣ Mercè Triquell**

*Enfermera, Servicio de Hematología Clínica, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona.*

**▣ Lourdes Vázquez**

*Médica especialista en Hematología, Adjunta, Servicio de Hematología, Complejo Asistencial Universitario de Salamanca, Universidad de Salamanca, Salamanca.*

**▣ COLABORACIONES**

*Esta GPC ha contado para su realización con la colaboración de\*:*



*\*Las empresas colaboradoras han contribuido desinteresadamente con esta guía facilitando fondos para su realización, sin participación alguna en ningún momento en el diseño, análisis de datos, conclusiones o redacción de la misma.*



# ABREVIATURAS

Ac:	anticuerpo	CHRIs:	<i>Child Health Ratings Inventories</i>
AcMo:	anticuerpos monoclonales	CT:	corticoides tópicos
ACTH:	hormona adenocorticotrópica	cTFH:	linfocitos foliculares T helper
AI:	aspergilosis invasiva	CWP:	grupo de trabajo de complicaciones post-trasplante
Alo-TPH:	trasplante alogénico de precursores hematopoyéticos	CsA:	ciclosporina
ALT:	alanina aminotransferasa	DLCO:	difusión pulmonar de monóxido de carbono
AM:	ácido micofenólico	DM:	diabetes mellitus
AMH:	hormona antimulleriana	DMO:	densidad mineral ósea
Anti-TNF:	inhibidores del factor de necrosis tumoral	EBMT:	Sociedad Europea para el Trasplante de Médula Ósea y Sangre Periférica
API:	agua para inyección	ECOG:	<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
ARCO:	<i>Association Research Circulation Osseus</i>	ECs:	ensayos clínicos
ASPEN:	Sociedad Americana de Nutrición Enteral y Parenteral	EE:	enfermedad estable
AST:	aspartato aminotransferasa	EICR:	enfermedad injerto contra receptor
ASTCT:	<i>American Society for Transplantation and Cellular Therapy</i>	EICRa:	enfermedad injerto contra receptor aguda
ATG:	globulina antitimocítica	EICRc:	enfermedad injerto contra receptor crónica
AUC:	área bajo la curva	ELISA:	enzimoinmunoanálisis de adsorción
AVC:	accesos venosos centrales	EORTC QLQ C30:	<i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30</i>
BAFF:	factor de activación de linfocitos B	EOS:	enfermedad del ojo seco
BO:	bronquiolitis obliterante	EP:	enfermedad progresiva
CaL:	carbonato de litio	EPOC:	enfermedad pulmonar obstructiva crónica
CD:	corticodependiente	ESPEN:	Sociedad Europea de Nutrición Clínica y Metabolismo
CI:	corticointolerante	EVA:	Escala Visual Analógica
CLABSI:	<i>central line-related bloodstream infection</i>	FACT-BMT:	<i>Functional Assessment Cancer Therapy - Bone Marrow Transplantation</i>
CME:	células mesenquimales del estroma	FAM:	fluticasona, azitromicina y montelukast
C <sub>max</sub> :	concentraciones máximas	FDA:	<i>Food and Drug Administration</i>
C <sub>min</sub> :	concentración mínima	FEC:	fotoféresis extracorpórea
CMV:	citomegalovirus		
CR:	corticorefractaria		

FELANPE: Federación Latinoamericana de Terapia Nutricional, Nutrición Clínica y Metabolismo	IMC: índice de masa corporal
FEV1: volumen espiratorio forzado en el primer segundo	IOP: insuficiencia ovárica primaria
FLACC: <i>face, leg, activity, cry, consolability</i>	ISHLT: <i>International Society for Heart and Lung Transplantation</i>
FSH: hormona foliculo-estimulante	ISI: <i>immunodeficiency score index</i>
FVC: capacidad vital forzada	ISRS: inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina
GCI: glucocorticoides inhalados	ITRA: infecciones del tracto respiratorio alto
GETH: Grupo Español de Trasplante Hematopoyético y Terapia Celular	ITRB: infecciones del tracto respiratorio bajo
GGT: gamma-glutamilttransferasa	iv: intravenosa/o
GH: hormona de crecimiento	JAK: janus quinasa
GI: gastrointestinal	JIC: <i>Japanese Investigation Committee</i>
GLIM: <i>Global Leadership Initiative on Malnutrition</i>	LABA: $\beta$ -agonista de acción prolongada
GM: galactomanano	LC: lentes de contacto
GnRH: hormona liberadora de gonadotropina	LH: hormona luteinizante
GSS: <i>global scoring system</i>	MAGIC: <i>Mount Sinai Acute GVHD International Consortium</i>
HAdV: adenovirus humanos	MAP: <i>MAGIC algorithm probability</i>
HHV-6: herpesvirus humano 6	MAT: microangiopatía trombótica
hMPV: metapneumovirus humano	MBRP: muy buena respuesta parcial
HOVON: <i>Hemato-Oncologie voor Volwassenen Nederland</i>	MMF: micofenolato de mofetilo
IBMTR: Registro Internacional de Trasplantes de Médula Ósea	MMII: miembros inferiores
ICN: inhibidores de la calcineurina	MMSS: miembros superiores
ICT: irradiación corporal total	MNa: micofenolato de sodio
IFI: infección fúngica invasiva	MO: médula ósea
Ig: inmunoglobulinas	MRT: mortalidad relacionada con el trasplante
IGF-1: <i>insuline-like growth factor-1</i>	MTX: metotrexato
IGIV: inmunoglobulina intravenosa	MUAC: circunferencia del brazo medio superior
ILD: infusión de linfocitos del donante	NCCN: <i>National Comprehensive Cancer Network</i>
IL-2R: receptor de la interleucina 2	NE: nutrición enteral
IL-6R: receptor de la interleucina 6	NICF: necrosis isquémica de la cabeza femoral
	NIH: <i>National Institutes of Health</i>

NK:	<i>natural killer</i>	SP:	sangre periférica
NP:	nutrición parenteral	TAC:	tomografía axial computarizada
OMS:	Organización Mundial de la Salud	Td:	vacuna tétanos-difteria
PDWP:	<i>Pediatric Diseases Working Party</i>	THS:	terapia hormonal sustitutiva
PedsQL:	<i>Pediatric Quality of Life Inventory</i>	TNF $\alpha$ :	factor de necrosis tumoral $\alpha$
PENSA:	Sociedad Asiática de Nutrición Enteral y Parenteral	TPH:	trasplante de progenitores hematopoyéticos
PFR:	pruebas de función respiratoria	Treg:	células T reguladoras
PIA:	peso ideal ajustado	TRG:	tasa de respuesta global
PRGF:	plasma rico en factores de crecimiento	TSH:	tirotropina
P-ROM:	escala fotográfica de rango de movimiento	TV:	vacuna triple vírica
PROs:	resultados referidos por los pacientes	UVA:	ultravioleta A
PUVA:	psoraleno – ultravioleta A	UVB:	ultravioleta B
qPCR:	PCR cuantitativa	VEB:	virus de Epstein-Barr
RANKL:	ligando del receptor activador del factor nuclear $\kappa$ -B	VHA:	virus de la hepatitis A
RC:	respuesta completa	VHB:	virus de la hepatitis B
RM:	respuesta mixta	VHS:	virus herpes simple
RMN:	resonancia magnética nuclear	VNC13:	vacuna antineumocócica conjugada 13-valente
RP:	respuesta parcial	VNP23:	vacuna antineumocócica polisacáridica 23-valente
RUV:	radiación ultravioleta	VPI:	virus parainfluenza
SARS-CoV-2:	<i>severe acute respiratory syndrome coronavirus 2</i>	VPP:	valor predictivo positivo
SBO:	síndrome de bronquiolitis obliterante	VRC:	virus respiratorios convencionales
SERMs:	moduladores selectivos de los receptores de estrógenos	VRS:	virus respiratorio sincitial
SF-36:	<i>36-item short-form</i>	VVZ:	virus varicela-zóster
SG:	supervivencia global		
SG5%:	suero glucosado al 5%		
SLE:	supervivencia libre de enfermedad		
SNO:	suplementos nutricionales orales		



# PRÓLOGO

---

La enfermedad del injerto contra receptor (EICR) continúa siendo hoy en día una de las complicaciones más graves del trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH). A pesar de los avances en la selección de donantes, en la prevención y en el tratamiento de esta complicación, todavía un número muy significativo de pacientes sufren a corto [EICR aguda [EICRa]] o a largo plazo [EICR crónica [EICRc]] esta enfermedad tras el TPH, la cual se asocia a un mayor riesgo de fallecer y a un impacto brutal en la calidad de vida de los largos supervivientes.

Hace unos largos meses, en el seno del Subcomité de EICR del Grupo Español de Trasplante Hematopoyético y Terapia Celular (GETH), surgió la idea de redactar una guía de práctica clínica que resumiera las recomendaciones sobre el manejo de la EICR. Si bien existen numerosas publicaciones acerca del diagnóstico y tratamiento de la EICR, el objetivo que nos planteamos fue el emitir unas recomendaciones basadas tanto en la evidencia científica como en la práctica clínica habitual en nuestro medio. Lo que inicialmente parecía un encargo relativamente fácil ha resultado ser una aventura compleja, a la vez que apasionante, en la que se han visto implicados no solo hematólogos, sino también especialistas de muchas áreas de la medicina.

Este documento nace como una guía de práctica clínica, es decir, eminentemente dirigida a nuestro quehacer diario, a intentar guiar a los hematólogos en el diagnóstico, en la toma de decisiones terapéuticas y en el cuidado de los pacientes con EICR. A la vez, pretende ser una guía integral en la que numerosos especialistas de otras disciplinas médicas, esenciales en el manejo de pacientes con EICR, aportan sus recomendaciones sobre el tratamiento complementario órgano-específico, el tratamiento de soporte, y la vigilancia y el tratamiento de las complicaciones. Finalmente, la guía cuenta con unos capítulos dedicados a los cuidados de enfermería, otro pilar esencial en la atención al paciente con EICR.

Hemos de agradecer enormemente a los compañeros hematólogos y enfermeras, grandes expertos en el trasplante y en la EICR, su participación en la elaboración de esta guía y su paciencia ante mis reiteradas peticiones de "revisar otra vez los capítulos". Y, como no, nuestros agradecimientos a los especialistas (podrán ver en el índice que son numerosísimos) que respondieron rápida y generosamente a nuestra invitación a participar en este proyecto. Sus aportaciones son de un inestimable valor y podrán ser a su vez de utilidad para otros compañeros de sus respectivas especialidades, que cuenten con menor experiencia en EICR.

Finalmente, queremos expresarles nuestro más ferviente deseo de que esta Guía de Práctica Clínica Integral de la EICR les sea de utilidad en su día a día y ayude a mejorar la atención de nuestros pacientes.

**Carmen Martínez**

**Carlos Solano**

*Barcelona, 8 de abril de 2021*

## METODOLOGÍA DE ELABORACIÓN DE LA GUÍA CLÍNICA

1. Búsqueda y selección de la evidencia científica
2. Evaluación y síntesis de la evidencia científica
3. Formulación de las recomendaciones (escala de tres niveles: A, B o C) y de la calidad de la evidencia (escala de tres niveles: I, II o III), tal y como se detalla en la **Tabla 1**, basado en el consenso GRADE
4. Revisión externa, discusión, eventual reformulación y acuerdo

**Tabla 1. Consenso GRADE**

FUERZA DE LAS RECOMENDACIONES	
A	Existe buena evidencia para respaldar o para rechazar el uso del procedimiento
B	Hay evidencia moderada para respaldar o para rechazar el uso del procedimiento
C	Hay evidencia pobre para apoyar el uso del procedimiento
CALIDAD DE LA EVIDENCIA	
I	Evidencia obtenida de al menos un ensayo controlado aleatorio, debidamente diseñado
II	Evidencia de al menos un ensayo clínico bien diseñado sin aleatorización, de estudios analíticos de cohorte o de casos controlados [preferiblemente de más de un centro], estudios de series de tiempo múltiples o de resultados dramáticos de experimentos no controlados
III	Opiniones de autoridades respetadas basadas en la experiencia clínica, estudios descriptivos o informes de comités de expertos

# ÍNDICE

<b>DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD INJERTO CONTRA RECEPTOR AGUDA</b> .....	17
<b>Manifestaciones clínicas, gradación de la gravedad y diagnóstico diferencial de la EICRa</b> <i>[C. Martínez, A. Bermúdez]</i> .....	17
<b>Tratamiento de primera línea de la EICRa</b> <i>[A. Bermúdez, C. Martínez]</i> .....	39
<b>Evaluación de la respuesta al tratamiento de la EICRa</b> <i>[G. Ortí, L. López-Corral]</i> .....	47
<b>Tratamiento de rescate de la EICRa</b> <i>[G. Ortí, L. López-Corral]</i> .....	53
<b>EICRa en pacientes pediátricos</b> <i>[M. González-Vicent]</i> .....	63
<b>DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD INJERTO CONTRA RECEPTOR CRÓNICA</b> .....	71
<b>Manifestaciones clínicas de la EICRc</b> <i>[C. Martínez]</i> .....	71
<b>Diagnóstico y gradación de la EICRc</b> <i>[M. Jurado]</i> .....	93
<b>Evaluación de la respuesta al tratamiento de la EICRc</b> <i>[C. Solano]</i> .....	103
<b>Tratamiento de primera línea y de rescate de la EICRc</b> <i>[A. Bermúdez, J.A. Pérez Simón]</i> .....	117
<b>EICRc en pacientes pediátricos</b> <i>[M. González-Vicent]</i> .....	129
<b>DIAGNÓSTICO HISTOLÓGICO Y BIOMARCADORES</b> .....	141
<b>Diagnóstico histológico de EICR aguda y crónica</b> <i>[A. Ferrández-Izquierdo]</i> .....	141
<b>Biomarcadores diagnósticos y pronósticos</b> <i>[C. Martínez-Larpeche, D. Gallardo, I. Buño]</i> .....	159
<b>TRATAMIENTO COMPLEMENTARIO ÓRGANO-ESPECÍFICO</b> .....	171
<b>Tratamiento tópico de las lesiones cutáneas y de mucosas</b> <i>[P. Giavedoni, J.M. Mascaró]</i> .....	171
<b>Tratamiento de la EICR ocular</b> <i>[M. Calonge, L. Cocho]</i> .....	181

<b>Tratamiento de la EICR ginecológica</b>	
<i>(L. Vázquez)</i> .....	191
<b>Tratamiento de la EICRc gastrointestinal y hepática</b>	
<i>(A. Bermúdez)</i> .....	199
<b>Tratamiento de la EICRc pulmonar</b>	
<i>(B. Safont)</i> .....	205
<b>TRATAMIENTO DE SOPORTE, VIGILANCIA Y TRATAMIENTO DE LAS COMPLICACIONES</b> .....	213
<b>Recomendaciones de profilaxis infecciosa</b>	
<i>(I. García-Cadenas)</i> .....	213
<b>Recomendaciones nutricionales</b>	
<i>(M. Civera, B. Alabadí Pardiñas)</i> .....	227
<b>Prevención y tratamiento del daño óseo</b>	
<i>(A. Monegal, A. Allás)</i> .....	245
<b>Rehabilitación y fisioterapia</b>	
<i>(I. Fernández-Rodríguez, C. Marín)</i> .....	263
<b>Manejo de las complicaciones endocrinas</b>	
<i>(M. Suárez-Lledó, L. Vázquez)</i> .....	273
<b>Sintomatología psicológica: evaluación y tratamiento</b>	
<i>(A. Barata)</i> .....	283
<b>Aspectos farmacológicos del manejo de la EICR</b>	
<i>(R. Ferriols, C. Solano)</i> .....	289
<b>Organización de una Unidad de Diagnóstico y Seguimiento de EICRc</b>	
<i>(M. Suárez-Lledó)</i> .....	303
<b>CUIDADOS DE ENFERMERÍA</b> .....	309
<b>EICRa</b>	
<i>(M. Triquell, B. del Amo, V. Fernández-Angulo, C. Martín-Benito)</i> .....	309
<b>EICRc</b>	
<i>(M. Triquell, B. del Amo, V. Fernández-Angulo, C. Martín-Benito)</i> .....	317
<b>EICRa y EICRc: aspectos comunes en los cuidados de enfermería</b>	
<i>(M. Triquell, B. del Amo, V. Fernández-Angulo, C. Martín-Benito)</i> .....	329
<b>ANEXOS</b> .....	335
<b>REFERENCIAS</b> .....	355



# DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD INJERTO CONTRA RECEPTOR AGUDA

## Capítulo 1

### MANIFESTACIONES CLÍNICAS, GRADACIÓN DE LA GRAVEDAD Y DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LA EICRa

📄 Carmen Martínez, Arancha Bermúdez

#### 1. Definición de EICRa

#### 2. Manifestaciones clínicas

- 2.1. Cutáneas
- 2.2. Gastrointestinales
- 2.3. Hepáticas
- 2.4. Otros hallazgos

#### 3. Gradación de la gravedad

- 3.1. Clasificación de Gucksberg y del IBMTR
- 3.2. Clasificación MAGIC
- 3.3. Índice de gravedad de Minnesota
- 3.4. Clasificación Ann Arbor
- 3.5. Aplicaciones electrónicas para el diagnóstico y gradación de la gravedad de EICRa

#### 4. Diagnóstico diferencial

#### 5. Resumen de las recomendaciones

# 1. Definición de EICRa

La enfermedad injerto contra receptor aguda (EICRa) es una complicación frecuente tras el trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH), con una incidencia variable del 10-60%, dependiendo de la presencia de factores de riesgo<sup>1</sup>. Su diagnóstico es fundamentalmente clínico y con frecuencia es de exclusión<sup>1</sup>. La piel, el tracto gastrointestinal (GI) y el hígado son los principales órganos diana en pacientes con EICRa. Históricamente se ha diferenciado de la enfermedad injerto contra receptor crónica (EICRc) según un criterio temporal (aparición dentro de los primeros 100 días postrasplante); sin embargo, es bien conocido que los signos de EICRa y EICRc pueden ocurrir fuera de estos períodos designados (**Figura 1**)<sup>1-3</sup>.

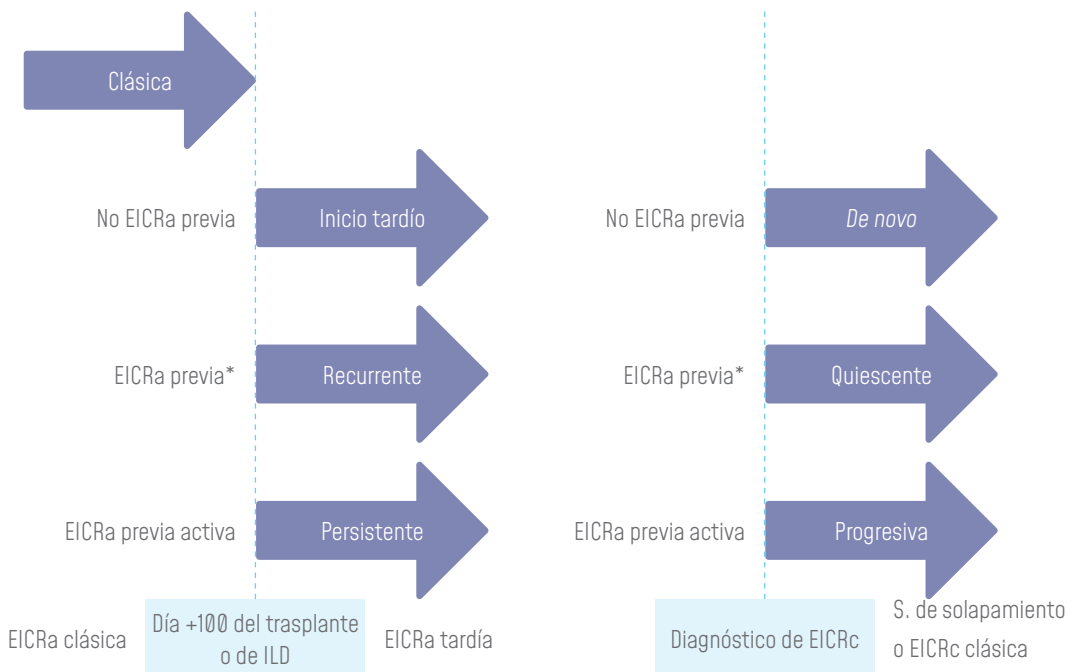
**Figura 1.** Representación esquemática de los tipos de EICR [adaptado de Schoemans, et al. 2018]<sup>3</sup>.



Los pacientes con EICR se subclasifican según el momento de presentación y las características presentes (**Figura 2**):

- EICRa clásica**, signos y/o síntomas característicos de EICRa que aparecen dentro de los 100 días posteriores al trasplante en ausencia de características diagnósticas y distintivas de la EICRc.
- EICRa persistente, recurrente y de inicio tardío**, signos y/o síntomas característicos de EICRa que aparecen a más de 100 días después del TPH. Las características diagnósticas y distintivas de la EICRc están ausentes.
- EICRc clásica**, están presentes las características diagnósticas y distintivas de la EICRc independientemente del tiempo postrasplante. El paciente no presenta datos de EICRa.
- Síndrome de solapamiento**, coexisten características de EICRc y EICRa, independientemente del tiempo postrasplante.

**Figura 2.** Representación esquemática de los tipos de EICR aguda y crónica según el inicio [adaptado de Schoemans, et al. 2018]<sup>3</sup>.



\*EICR controlada, inactiva o resuelta.

ILD: infusión de linfocitos del donante; EICRa: enfermedad injerto contra receptor aguda; EICRc: enfermedad injerto contra receptor crónica.

## 2. Manifestaciones clínicas

### 2.1. Cutáneas

En las descripciones clásicas de la EICRa se refiere que la afectación cutánea es la más frecuente y la primera en aparecer<sup>4</sup>. Sin embargo, en las últimas décadas, y coincidiendo con la expansión del uso de los progenitores hematopoyéticos de sangre periférica (SP), la introducción de los acondicionamientos de intensidad reducida de nuevos protocolos de profilaxis de EICR y del aumento de los TPH de donantes alternativos, la experiencia clínica parece indicar que las manifestaciones GI son muy frecuentes como presentación inicial, muchas veces en ausencia de afectación cutánea.

La EICRa cutánea consiste, habitualmente, en una erupción maculopapular, clásicamente descrita de inicio palmo-plantar, retroauricular, nuca y orejas, pero que de hecho puede comenzar en cualquier parte de la piel (**Figura 3**)<sup>4</sup>. Las lesiones pueden ser pruriginosas o incluso dolorosas. A partir de las áreas iniciales de presentación, el exantema puede extenderse hasta afectar todo el tegumento y volverse confluyente. En la EICRa grave, la erupción maculopapular forma lesiones ampollosas con necrólisis epidérmica tóxica que simula el síndrome de Stevens-Johnson (**Figura 4**).

**Figura 3.** Erupción maculopapular en pacientes con EICRa





**Figura 4.** Necrosis epidérmica con despegamiento cutáneo en pacientes con EICRa grave



El diagnóstico es fundamentalmente clínico, si bien la biopsia ha de considerarse sobre todo cuando no se da la presentación clásica [ver capítulo de *Diagnóstico Histológico de EICRa aguda y crónica*]. En ningún caso la realización de biopsia debe demorar el inicio del tratamiento de la EICRa. Por otro lado, no se ha observado correlación entre la gravedad histológica y la clínica. El papel de los biomarcadores en el diagnóstico de la EICRa cutánea se analiza en un capítulo independiente. El grado de afectación de la piel se clasifica según el porcentaje de la superficie corporal afectada y el tipo y gravedad de las lesiones [ver más adelante]. El estadio de afectación cutánea se combina con el de afectación del tracto GI y del hígado para determinar el grado clínico de gravedad global de la EICRa [ver más adelante].

Algunos pacientes, sobre todo en las formas más graves, pueden presentar simultáneamente lesiones orales que pueden atribuirse a la EICRa tales como eritema, erosiones, úlceras, lesiones liquenoides, xerostomía y dolor, siendo la mucosa oral, lengua y labios las localizaciones más frecuentes (**Figura 5**)<sup>5</sup>. Sin embargo, a veces es difícil atribuir las a EICRa, al ser difíciles de distinguir de la mucositis previa secundaria al acondicionamiento. Su persistencia en el tiempo, la afectación del paladar duro y la ausencia de causas infecciosas demostradas (herpes, cándida, etc.) indicaría su relación con la EICRa.

**Figura 5.** Erupción maculopapular morbilliforme y erosiones en labio en paciente con EICRa



## 2.2. Gastrointestinales<sup>6,7</sup>

La EICRa afecta con frecuencia tanto al tracto GI superior (náuseas, vómitos y anorexia) como al inferior (diarrea y dolor abdominal). La confirmación del diagnóstico se obtiene mediante la evaluación patológica del tejido obtenido mediante endoscopia digestiva alta, biopsia rectal o, menos frecuentemente, colonoscopia.

La afectación del tracto GI superior es frecuente y cursa con síntomas inespecíficos, por lo que es importante la sospecha clínica. Habitualmente se presenta con anorexia, dispepsia, intolerancia alimentaria, náuseas y vómitos en un paciente que ya ha iniciado recuperación de cifras hemoperiféricas. Para su diagnóstico, es recomendable realizar biopsias endoscópicas superiores de esófago y estómago, lo que nos permitirá a la vez descartar otras causas como

la esofagitis por virus herpes simple (VHS), citomegalovirus (CMV) o cándida, gastritis, úlceras pépticas y toxicidad GI por quimioterapia y/o radiación. Suele responder a los corticoides mejor, y más rápido, que la afectación de otras áreas del intestino. Puede progresar a formas GI bajas, si bien no es lo frecuente.

La afectación del tracto GI inferior suele ser grave y se caracteriza por diarrea acuosa (que puede superar varios litros diarios), con o sin hematoquecia, y dolor cólico abdominal (muchas veces de difícil control). La diarrea es secretora y, de manera característica, continúa a pesar del ayuno día y noche. El mantenimiento de un equilibrio hídrico adecuado puede resultar extremadamente difícil en estos pacientes. El íleo severo puede ser el resultado de la propia EICRa grave y/o el del uso de opioides necesarios para controlar el dolor.

La diarrea es un síntoma frecuente e inespecífico postrasplante que puede tener otras causas además de la EICRa, sobre todo las tóxicas (acondicionamiento, disbacteriosis secundaria a antibióticos) y las infecciosas. No hay datos radiológicos patognomónicos, si bien se pueden observar cambios sugestivos de EICRa en el tomografía axial computerizada (TAC) de abdomen cuando se realiza por otros motivos (engrosamiento de la pared intestinal, edema, líquido libre, niveles hidroaéreos). La realización de biopsias endoscópicas es altamente recomendable para el diagnóstico. Aunque, en general, el aspecto macroscópico endoscópico de la mucosa puede sugerir una EICRa (eritema, edema, lesiones aftosas, úlceras), se requiere una evaluación patológica del tejido para el diagnóstico; además, una mucosa visualmente normal no elimina la posibilidad de EICRa. Varios estudios indican que una biopsia rectal suele ser suficiente para hacer el diagnóstico de EICRa del tracto GI, aunque hay que recordar que una biopsia rectal negativa no descarta la EICRa, por lo que si la sospecha clínica es alta, hay que realizar una endoscopia digestiva alta o una colonoscopia. El diagnóstico diferencial incluye la infección, siendo muy frecuente la sobreinfección por CMV en la evolución de la EICRa, por lo que puede ser de interés repetir la biopsia endoscópica, sobre todo en aquellos pacientes con diarrea persistente. El tratamiento de un paciente con sospecha de EICRa GI no debe demorarse a la espera de resultado de la biopsia endoscópica.

### 2.3. Hepáticas<sup>8,9</sup>

A diferencia de lo que ocurre con la EICRa cutánea o GI, que pueden aparecer en ausencia de otros órganos afectados, la afectación hepática suele presentarse en pacientes con compromiso multiorgánico. El hallazgo más temprano y más común consiste en un aumento de los niveles séricos de bilirrubina conjugada, fosfatasa alcalina y gammaglutamil-transferasa (GGT), como resultado del daño de los canalículos biliares. Están descritas hepatitis con elevación de transaminasas tras la infusión de linfocitos del donante (IDL) o la retirada de la inmunosupresión. El colesterol sérico suele estar elevado, mientras que la coagulopatía y la hiperamonemia son muy raras, pero pueden aparecer en casos graves. Los pacientes también pueden mostrar hepatomegalia dolorosa, orina oscura, heces pálidas, retención de líquidos y prurito. La fiebre, la anorexia y las náuseas son síntomas inespecíficos frecuentes.

Si bien las alteraciones de la biología hepática nos pueden sugerir la presencia de EICRa en el contexto de manifestaciones típicas de EICRa cutánea y/o GI, estrictamente hablando se requiere una biopsia hepática para documentar la EICRa del hígado por la inespecificidad de los hallazgos. Sin embargo, esto no siempre es factible debido al riesgo hemorrágico del paciente con plaquetopenia. En esos casos es preferible realizar una biopsia hepática transyugular.



## 2.4. Otros hallazgos<sup>18</sup>

Los pacientes con EICRa pueden presentar febrícula/fiebre, en ocasiones precediendo al inicio de los síntomas cutáneos y/o digestivos. Además de los órganos diana característicos referidos, otros órganos descritos, pero con mucha menor frecuencia, son el sistema hematopoyético (citopenias, especialmente trombocitopenia, atrofia tímica e hipogammaglobulinemia, especialmente inmunoglobulina [Ig] A), ojos (fotofobia, conjuntivitis hemorrágica y lagofthalmos –ver capítulo Tratamiento de la EICR ocular–), riñones (nefritis o síndrome nefrótico) y pulmones (neumonitis intersticial). Los cambios en estos otros sistemas de órganos no se pueden utilizar para establecer el diagnóstico de la EICRa.

## 3. Gradación de la gravedad

### 3.1. Clasificación de Gucksberg y del IBMTR

Los dos sistemas de clasificación clásicos de EICRa son el grado de Glucksberg (I-IV), descrito en los años 70 y con una modificación posterior en una conferencia de consenso en 1994, y el sistema de clasificación del Registro Internacional de Trasplantes de Médula Ósea (IBMTR) [A-D] (Tablas 2-5)<sup>11-13</sup>. En ambos sistemas, la gravedad de la EICRa se determina mediante una evaluación del grado de afectación de los órganos diana (piel, hígado y tracto GI) (Tabla 2). Diversos estudios han mostrado que el grado de EICRa se correlaciona con la mortalidad, de forma que el grado I (A) es considerado una enfermedad leve de escaso impacto en la supervivencia, el grado II (B) es enfermedad moderada y los grados III (C) y IV (D) son graves y potencialmente mortales. Estos son los sistemas vigentes para el reporte de los datos al registro de la Sociedad Europea para el Trasplante de Médula Ósea y Sangre Periférica (EBMT):

Tabla 2. Gradación por órganos<sup>11,12</sup>

Órgano	Grado	Características
Piel	+	Eritema maculopapuloso en <25% de la superficie corporal*
	++	Eritema maculopapuloso en 25-50% de la superficie corporal
	+++	Eritrodermia generalizada
	++++	Eritrodermia generalizada con vesículas y descamación
Hígado	+	Bilirrubina entre 2 y 3 mg/dL
	++	Bilirrubina entre 3,1 y 6 mg/dL
	+++	Bilirrubina entre 6,1 y 15 mg/dL
	++++	Bilirrubina >15 mg/dL
Intestino	+	Diarrea 500 - 1000 mL/día <sup>†</sup>
	++	Diarrea 1000 - 1500 mL/día
	+++	Diarrea >1500 mL/día
	++++	Dolor abdominal intenso con o sin íleo intestinal

\*Cálculo de extensión empleando la regla de los nuevos: cabeza 9%, brazos 18% (9% cada uno con 4,5% para cara anterior y 4,5% para posterior), torso 36% (9% tórax anterior, 9% posterior, 9% abdomen anterior y 9% posterior), piernas 18% (con 4,5% en cada sección -superior, inferior, anterior, posterior-). Una forma fácil de calcular la extensión es recordar que la palma de la mano representa un 1% de la superficie corporal. \*Sólo aplicable a adultos; ver valores para niños en capítulo correspondiente.

**Tabla 3.** Gradación clínica global. sistema de gradación de Glucksberg<sup>11,12</sup>

**Grado I**

Piel +/-, AEG 0

**Grado II**

Piel + / ++ / +++ más hígado + y/o intestino +, AEG leve

Piel +++ aislada o intestino + por biopsia

**Grado III**

Piel ++/+++ más hígado ++/+++ y/o intestino ++/+++ , AEG moderado

**Grado IV**

Piel ++/+++ /++++ más hígado ++/+++ /++++ y/o intestino ++/+++ /++++, AEG grave

AEG: afección del estado general.

**Tabla 4.** Gradación clínica global. modificación del sistema de gradación de Glucksberg según conferencia de consenso 1994<sup>12</sup>

**Grado I**

Piel estadio 1-2

**Grado II**

Piel estadio 3 o hígado estadio 1 o intestino estadio 1\*

**Grado III**

Hígado estadio 2-3 o intestino estadio 2-4

**Grado IV**

Piel estadio 4 o hígado estadio 4

\*Las náuseas persistentes con evidencia histológica de EICR, pero sin diarrea, deben incluirse como EICR gastrointestinal en estadio 1.  
EICR: enfermedad injerto contra receptor.

**Tabla 5. Gradación clínica global. sistema de gradación de IBMTR<sup>13</sup>**

**Grado A**

Piel grado 1, extensión cutánea <25%, sin afectación hepática ni intestinal

**Grado B**

Piel grado 2, extensión cutánea 25-50% o

Hígado grado 1-2, bilirrubina 2,1-6 mg/dL o

Intestino grado 1-2, diarrea 550-1500

**Grado C**

Piel grado 3, extensión cutánea >50% o

Hígado grado 3, bilirrubina 6,1 -15 mg/dL o

Intestino grado 3, diarrea >1500

**Grado D**

Piel grado 4, bullas o

Hígado grado 4, bilirrubina >14 mg/dL o

Intestino grado 4, dolor e íleo

Ambas clasificaciones predicen de forma similar la mortalidad en función del grado de EICR aunque la de Glucksberg predice mejor la supervivencia a corto plazo. La clasificación IBMTR es menos dependiente de errores por parte del médico evaluador. El índice de severidad será el correspondiente al órgano con mayor grado de afección<sup>12,13</sup>.

Es importante destacar que los pacientes con el mismo grado global de EICRa, pero con diferentes patrones de afectación orgánica (piel, intestino o hígado), a menudo tienen pronósticos significativamente diferentes. Un ejemplo claro es el de los pacientes con afectación intestinal exclusiva con grado clínico global IV, que tienen habitualmente un pronóstico peor que aquellos con el mismo grado global pero afectación cutánea única.

### **3.2. Clasificación MAGIC**

Los sistemas de gradación de EICRa de Glucksberg y del IBMTR tienen limitaciones. De hecho, es frecuente que la gradación clínica usando estos sistemas varíe de forma importante entre los centros de trasplante y, con frecuencia, no haya concordancia cuando se evalúa por revisores independientes, como puede ocurrir en los ensayos clínicos. Esta falta de estandarización podría contribuir a explicar por qué se da un rango tan amplio de incidencia de EICRa o por qué los buenos resultados con un tratamiento de la EICR en un centro no se reproducen en ensayos clínicos multicéntricos aleatorizados. En 2016 se publicó por parte de un grupo de expertos internacionales (*Mount Sinai Acute*

*GVHD International Consortium [MAGIC]* una propuesta para estandarizar el diagnóstico y la estadificación clínica de la EICRa (**Tablas 6 y 7**)<sup>14</sup>. Estos criterios MAGIC han sido adoptados por numerosos ensayos clínicos en EICRa para evaluar la gravedad de la misma.

Una de las diferencias con la clasificación Glucksberg es que no exige biopsia para el diagnóstico de EICRa de tracto GI alto. En la práctica, el requisito de la biopsia a menudo se pasa por alto y podría dar lugar a subestimar la incidencia de EICRa del tracto GI superior. En la clasificación MAGIC se recomienda tener la confirmación histológica de EICRa, pero no se exige para el diagnóstico, siempre que los síntomas cumplan con los umbrales de consenso de gravedad y duración para evitar un sobre-diagnóstico de EICRa (las náuseas han de durar más de 3 días o haber más de 2 episodios de vómitos por día durante al menos 2 días, o anorexia con pérdida de peso). Esto es de particular importancia cuando los pacientes no tienen síntomas de EICRa en otros órganos diana.

Otra diferencia importante es la relativa a la gradación de la EICR GI baja. La cuantificación del volumen de las diarreas, tal cual exige la clasificación Glucksberg, puede ser muy difícil y poco precisa, sobre todo en pacientes que no son capaces de separar heces de orina o con un estado general muy afectado con limitaciones para desplazarse al baño, o cuando la diarrea acontece cuando el paciente ya ha sido dado de alta. La clasificación MAGIC contempla no solo el volumen de heces diarreicas, sino también el número de deposiciones al día, considerando la equivalencia de 200 ml por deposición en adultos o 3 ml/kg por deposición en niños.

**Tabla 6. Gradación por órganos según sistema MAGIC<sup>14</sup>**

Estadio	Piel (solo el eritema activo)	Hígado	GI alto	GI bajo
0	No	<2 mg/dL	No síntomas Náuseas/vómitos o anorexia intermitentes	Adultos: <500 ml/día o <3 episodios/día Niños: <10 ml/kg/día o <4 episodios/día
1	Rash maculopapular <25% SC	2-3 mg/dL	Náuseas/vómitos o anorexia persistentes	Adultos: 500-999 ml/día o 3-4 episodios/día Niños: 10-19,9 ml/kg/día o 4-6 episodios/día
2	Rash maculopapular 25-50% SC	3,1-6 mg/dL	-	Adultos: 1.000-1.500 ml/día o 5-7 episodios/día Niños: 20-30 ml/kg/día o 7-10 episodios/día
3	Rash maculopapular >50% SC	6,1-15 mg/dL	-	Adultos: >1.500 ml/día o >7 episodios/día Niños: > 30 ml/kg/día o >10 episodios/día
4	Eritrodermia generalizada (>50% SC) <b>más</b> ampollas y descamación en >5% SC	>15 mg/dL	-	Dolor abdominal grave con/ sin íleo, o heces sanguinolentas independientemente de su volumen

GI: gastrointestinal; SC: superficie corporal.

**Tabla 7.** Gradación global de EICRa según sistema MAGIC<sup>14</sup>

<b>Grado 0</b>
Ningún órgano afecto
<b>Grado 1</b>
Estadio 1-2 piel sin afectación hepática ni intestinal
<b>Grado 2</b>
Estadio 3 piel y/o estadio 1 hígado y/o estadio 1 GI alto y/o estadio 1 GI bajo
<b>Grado 3</b>
Estadio 2-3 hígado y/o estadio 2-3 GI bajo, con estadio 0-3 piel y/o estadio 0-1 GI alto
<b>Grado 4</b>
Estadio 4 piel, hígado o GI bajo, con estadio 0-1 GI alto

GI: gastrointestinal; EICRa: enfermedad injerto contra receptor aguda.

### 3.3. Índice de gravedad de Minnesota

Con la finalidad de definir de forma más exacta el pronóstico de los pacientes diagnosticados de EICRa, McMillan y cols. examinaron un grupo de 1.723 pacientes al inicio del tratamiento con esteroides sistémicos<sup>15</sup>. De acuerdo con el número de órganos afectados y su gravedad, definieron dos grupos de riesgo (estándar y alto riesgo). Para los pacientes clasificados como alto riesgo, la probabilidad de respuesta al tratamiento a día 28 fue significativamente inferior (44% vs. 68%) y tuvieron mayor mortalidad (riesgo relativo 2.1). En comparación con otros sistemas de clasificación, éste parece predecir mejor la respuesta al tratamiento y supervivencia (Tabla 8). Puede obtenerse de forma automática la clasificación riesgo estándar/alto riesgo de un paciente en: <https://z.umn.edu/MNAcuteGVHDRiskScore>.

**Tabla 8. Índice de gravedad de Minnesota según número de órganos y gravedad en cada órgano al inicio de la EICR<sup>15</sup>**

#### Riesgo estándar

##### Un solo órgano afecto

- Piel estadios 1-3
- Gastrointestinal estadios 1-2 (incluye GI alto aislado, intestinal grados 1-2 aislado o GI alto y bajo grado 1)

##### Dos órganos afectados

- Piel estadios 1-3 más gastrointestinal estadio 1 (incluye GI alto aislado, intestinal grado 1 aislado o GI alto y bajo grado 1)
- Piel estadios 1-3 más hígado estadios 1-4

#### Alto riesgo

##### Un solo órgano afecto

- Piel estadio 4 o
- Gastrointestinal estadios 3-4 o
- Hígado estadios 1-4

##### Dos órganos afectados

- Piel estadios 1-3 más gastrointestinal estadio 2
- Gastrointestinal bajo estadios 1-2 más hígado estadios 1-3
- Gastrointestinal estadios 3-4 más piel estadios 1-3
- Gastrointestinal estadios 3-4 más hígado estadios 1-4

##### Tres órganos afectados

- Piel estadios 1-3 más gastrointestinal estadios 1-2 más hígado estadios 1-3
- Piel estadios 1-3 más gastrointestinal estadios 3-4 más hígado estadios 1-4

### 3.4. Índice pronóstico basado en biomarcadores: clasificación Ann Arbor

Diversos biomarcadores han sido propuestos con utilidad diagnóstica y pronóstica (ver capítulo Biomarcadores diagnósticos y pronósticos). En la clasificación Ann Arbor se proponen tres biomarcadores plasmáticos (TNFR1, ST2, and Reg3 $\alpha$ ) que permiten clasificar los pacientes en tres grupos de acuerdo a la probabilidad de respuesta a día 28 de tratamiento con esteroides y a la mortalidad a 6 meses (Tabla 9)<sup>16</sup>. A fecha de hoy, estos biomarcadores están pendientes de validación y su aplicación en la práctica clínica diaria es aún limitada.



**Tabla 9. Clasificación Ann Arbor<sup>6</sup>**

Biomarcadores
TNFR1, ST2, y Reg3 $\alpha$
<p><b>Probabilidad de respuesta a día 28</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Ann Arbor score 1: 86%</li> <li>■ Ann Arbor score 2: 67%</li> <li>■ Ann Arbor score 3: 46%</li> </ul> <p><b>Incidencia acumulada de MRT a 6 meses</b></p> <p>Ann Arbor score 1: 8%</p> <p>Ann Arbor score 2: 27%</p> <p>Ann Arbor score 3: 46%</p>

MRT: mortalidad relacionada con el trasplante.

### 3.5. Aplicaciones electrónicas para el diagnóstico y gradación de la gravedad de EICR

La Universidad de Lovaina (UZ Leuven, Bélgica), en colaboración con el Grupo de Trabajo de Complicaciones Post-trasplante (CWP) de la EBMT y el Instituto Nacional de Salud de Bethesda, han desarrollado una aplicación electrónica denominada eGVHD (<https://www.uzleuven.be/egvhd>). Esta herramienta está diseñada como una aplicación impulsada por algoritmos para ayudar a los médicos a aplicar los criterios NIH (*National Institutes of Health*) en el diagnóstico de EICR. Su objetivo no es reemplazar el diagnóstico médico, sino ser un soporte educativo fácil de usar y que ayude a los profesionales a mejorar su capacidad para diagnosticar y puntuar la gravedad de la EICR. Ofrece varias funciones: (a) una interfaz para brindar asistencia con la puntuación de la EICRa (tres órganos involucrados), (b) una interfaz que brinda asistencia para calificar la EICRc (ocho órganos involucrados), (c) un manual de usuario para cada función (diagnóstico, puntuación EICRa y puntuación EICRc) por separado, (d) acceso a los artículos científicos de referencia, (e) acceso a la definición de términos médicos específicos e imágenes médicas relevantes y (f) la opción de producir un informe, que se puede guardar o imprimir.

La *American Society for Transplantation and Cellular Therapy* (ASTCT) tiene también disponible una aplicación con las guías de práctica clínica para trasplante, donde se incluye un apartado dedicado a EICRa en el que se pueden consultar las manifestaciones de la misma, y ofrece una calculadora para gradación de la gravedad.

Finalmente, la *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) dispone desde 2020 de un apartado dedicado al trasplante de progenitores hematopoyéticos donde se incluye un amplio apartado dedicado a EICR aguda y crónica y que está disponible tanto en la web [www.nccn.org](http://www.nccn.org), como en la aplicación electrónica NCCN. En esta última, el contenido es el mismo de la web y se presenta en forma de documentos PDF, no hay calculadores ni soporte fotográfico.

## 4. Diagnóstico diferencial

En la mayoría de los casos, la EICRa es un diagnóstico de exclusión y se deben considerar otras posibles causas de síntomas clínicos. Las biopsias tisulares pueden ser de ayuda a la hora de descartar otras causas. El uso de los biomarcadores en el diagnóstico diferencial no está aún implementado en la práctica clínica de forma generalizada.

- **EICRa cutánea:** hay muchos otros trastornos que pueden presentarse con similares características clínicas e incluso histopatológicas (Tabla 10).

**Tabla 10.** Diagnóstico diferencial de EICRa

Entidad	Agente causal	Lesiones cutáneas	Histopatología	Comentarios
Erupciones farmacológicas	Fármacos (ej. antibióticos, voriconazol)	Difícil de diferenciar con EICRa (ésta suele aparecer en cabeza, cuello, palmas/plantas y la 2ª a fármacos en tronco y extremidades)	Pueden ser indiferenciable de EICRa. La presencia de eosinófilos, habitualmente descrita en las reacciones medicamentosas, no excluye EICRa	Suele aparecer 7-10 días después de la primera exposición al medicamento, pero en algunos casos ocurre tras 1-2 días, sobre todo si es una re-exposición
Exantemas virales	Herpes virus 6 o 7 y CMV	Erupciones maculopapulares o morbiliformes similares a la EICRa	Infiltrados linfocíticos perivasculares escasos	
Erupción asociada a la recuperación de linfocitos	Probable inmunomediado	Exantema autolimitado asociado con fiebre transitoria y que, a diferencia de la EICR, no se asocia a manifestaciones gastrointestinales ni hepáticas	Infiltrado superficial de células mononucleadas perivasculares; sin embargo, también se han observado hallazgos histopatológicos similares a los de la EICRa grado 1 o 2	

Eritema acral o eritrodisestesia palmoplantar	Citostáticos	Eritema que afecta las palmas y las plantas. Aparece junto con edema y dolor simétricos que puede llegar a desarrollar ampollas y descamación		
Necrólisis epidérmica tóxica	Fármacos	Puede ser indiferenciable de una EICRa grave. Suele comenzar con máculas eritematosas oscuras que progresan rápidamente a ampollas y descamación extensas	Ampollas subepidérmicas y necrosis epidérmica	La diferenciación con la EICRa grave a veces es imposible
Síndrome de injerto	Trastorno inmunomediado	Erupción cutánea es muy similar a la observada en EICRa pero suele ir con fiebre, sin agente infeccioso identificable y con signos de extravasación capilar (ej. edema pulmonar no cardiogénico con hipoxia, aumento de peso)		Más habitual en el trasplante autólogo pero también se dan casos en el alogénico. Habitualmente de aparición peri-implante

Dermatitis por radiación	Radioterapia	Eritema cutáneo, descamación, formación de ampollas o necrosis cutánea	Vacuolización de la capa basal, queratinocitos apoptóticos, necrosis de células satélite y un infiltrado linfocítico perivascular superficial	Histopatología no distinguible de EICRa
Eritema multiforme	Trastorno inmunomediado en contexto de infección virus herpes simple. Menos frecuente, infecciones bacterianas, fúngicas o fármacos	Lesiones en diana	Queratinocitos necróticos, hendiduras subepidérmicas y vacuolización de queratinocitos basales	Histopatología no distinguible de EICRa

EICRa: enfermedad injerto contra receptor aguda; CMV: citomegalovirus.

- **Tracto GI:** se han de descartar otras causas de náuseas, vómitos, diarrea o pérdida de peso como las infecciosas (ej. *Clostridium difficile*, reactivación de CMV), efectos de fármacos, toxicidad por quimiorradiación o diarrea inflamatoria. Otras causas más infrecuentes pueden ser el síndrome del intestino corto, enfermedad ulcerosa péptica o neoplasias.
- **EICRa hepática:** las causas más frecuentes de alteración de la biología hepática son síndrome obstructivo sinusoidal hepático, infecciones hepáticas (sobre todo hepatitis viral), toxicidad por el acondicionamiento o por otros fármacos (ej. azoles) incluidos los utilizados para la profilaxis de la EICR (ciclosporina [CsA] y/o metotrexato [MTX]).

### RESUMEN DE LAS RECOMENDACIONES

- El manejo diagnóstico y terapéutico de los pacientes con sospecha de EICRa debe realizarlo un equipo médico con experiencia en trasplante alogénico [1C].
- El diagnóstico de EICRa se basa en criterios clínicos y no en el tiempo transcurrido tras el trasplante [1B].
- El diagnóstico se fundamenta en las manifestaciones clásicas en los órganos diana (piel, tracto GI e hígado). Se recomienda diagnóstico histopatológico mediante biopsia del órgano afecto, aunque no es obligatorio y su realización no debe retrasar el inicio del tratamiento [1A].
- En el momento del diagnóstico, se debe documentar el grado de afectación de órganos individuales y el grado general de EICRa, teniendo en cuenta la afectación de todos los órganos, ya que esto tiene importancia pronóstica [1A].
- Para la gradación, se recomiendan los criterios modificados de Glucksberg si bien puede ser de interés usar también sistemas más recientes como el MAGIC [1A].



## Capítulo 2

# TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA DE LA EICRa

▣ Arancha Bermúdez, Carmen Martínez

1. Tratamiento de la EICRa según su gravedad
  - 1.1. Grado I
  - 1.2. Grados II-IV
2. Duración del tratamiento
3. Resumen de las recomendaciones

## 1. Tratamiento de la EICRa según su gravedad

El inicio de tratamiento se basa habitualmente en la sospecha clínica de EICRa, si bien se recomienda confirmar diagnóstico mediante las correspondientes biopsias de los órganos afectados, sin que ello demore el inicio de tratamiento.

### 1.1. Grado I

Los pacientes con EICRa grado I, por definición exclusivamente cutánea (estadios 1-2 con <50% de la superficie corporal sin lesiones bullosas), no suelen requerir tratamiento sistémico y pueden ser tratados exclusivamente con esteroides tópicos. La adición de tratamiento sistémico se estudió en un ensayo aleatorizado<sup>17</sup> del grupo italiano publicado en 2017, que incluía 171 pacientes y mostró un mayor número de infecciones bacterianas y fúngicas en el grupo de esteroides sistémicos, sin reducir el riesgo de desarrollar EICRa grado III-IV o crónico.

Se pueden usar diferentes tipos de **esteroides tópicos** con potencia variable para el tratamiento, siendo aconsejable supervisión dermatológica si se usan en la cara y/o si la duración del tratamiento es prolongada<sup>18-20</sup>. Los efectos secundarios incluyen el adelgazamiento de la piel, eritema, estrías y despigmentación. En caso de exposición a más de 50 g de esteroides tópicos a la semana, se puede producir suficiente absorción cutánea y alcanzar concentraciones sistémicas que alcancen supresión de glándulas suprarrenales o síndrome de Cushing.

En un capítulo posterior se detalla el uso de corticoides y otros tratamientos tópicos de las lesiones cutáneas y de mucosas (ver capítulo *Tratamiento tópico de las lesiones cutáneas y de mucosas*). El tratamiento con antihistamínicos orales puede ayudar en caso de prurito. Un tratamiento alternativo a los esteroides tópicos puede ser exclusivamente observación en aquellos casos en los que la afectación cutánea permanezca estable y el paciente esté asintomático.

En casos de EICRa cutánea grado I resistente o intolerante a los esteroides tópicos, puede usarse **tacrolimus tópico**, aunque está fuera de indicación. En adultos, la dosis de comienzo sería 0,1% cada 12 horas hasta resolución. En el caso de recrudescimiento tras la suspensión, pueden usarse dosis de 0,03% cada 12 horas para facilitar la retirada. También está disponible **pimecrolimus** al 1%, menos potente que el primero, que está vehiculizado en crema y se prefiere para lesiones faciales y también en mucosa genital (ver capítulo *Tratamiento tópico de las lesiones cutáneas y de mucosas*). En todo caso, se recomienda seguimiento estrecho, tanto para vigilar la evolución de la piel, como para descartar la progresión de EICRa a otros órganos.

En aquellos pacientes que estén recibiendo inhibidores de calcineurina (ICN) como profilaxis, y tengan niveles infraterapéuticos, estos deberían ser ajustados con el objetivo de alcanzar el rango adecuado.

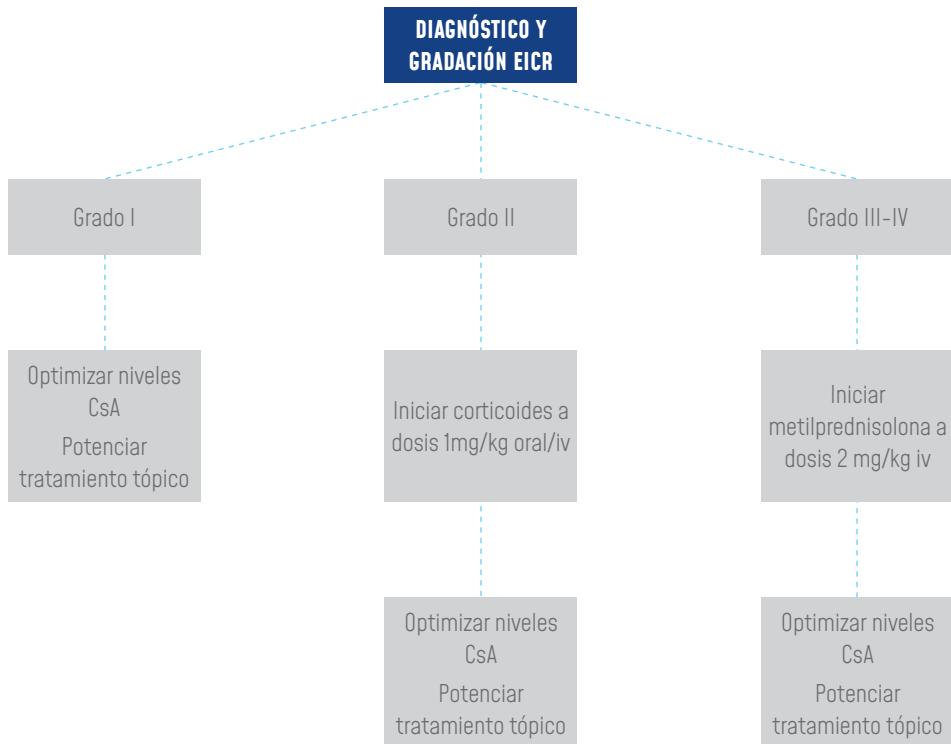
La respuesta al tratamiento de primera línea, definida como resolución del *rash* cutáneo y de los síntomas asociados, implica el cese del tratamiento tópico. Los pacientes que no respondan al tratamiento de primera línea (por ejemplo aquellos con prurito refractario) pueden ser incluidos en ensayos clínicos o tratados según las recomendaciones para EICRa grado II-IV<sup>20</sup>.



## 1.2 Grados II-IV

Los pacientes con EICRa grado II-IV requieren tratamiento sistémico para su control. La **Figura 6** muestra el algoritmo recomendado en diferentes guías<sup>18,19</sup> para el tratamiento de la EICRa.

**Figura 6.** Algoritmo de tratamiento de la EICRa



EICR: enfermedad injerto contra receptor; CsA: ciclosporina; iv: intravenoso.

### **Inhibidores de calcineurina**

En los pacientes que están recibiendo inhibidores de calcineurina como profilaxis de la EICR, estos deben ajustarse para alcanzar el nivel terapéutico óptimo<sup>18-20</sup>. En aquellos pacientes que por el contrario no estén expuestos a estos fármacos, se podría considerar la opción de reintroducirlos. La sustitución de CsA por tacrolimus solo resultó útil en pacientes que habían tenido neurotoxicidad con la CsA<sup>21</sup>.

### **Corticosteroides sistémicos**

El tratamiento con corticosteroides ha sido el tratamiento estándar de primera línea en la EICRa grado II-IV durante décadas. Su efecto se basa en la acción linfocítica directa y en sus propiedades antiinflamatorias. Han demostrado eficacia tanto en el tratamiento de la EICR hiperaguda como de la EICRa clásica o de la tardía.

La **EICRa grado II** con afectación cutánea aislada o GI alta puede tratarse con dosis bajas de corticoides basadas en metilprednisolona o prednisona a 1 mg/kg. En un ensayo fase III aleatorizado para pacientes con EICRa grado II con o sin afectación cutánea (<50% superficie corporal) y diarrea <1.000 ml/día, donde se compararon dosis de prednisona de 0,5 mg/kg vs. 1 mg/kg en conjunción con esteroides tópicos [beclometasona +/- budesonida], se demostró que las dosis más bajas son seguras y eficaces<sup>22</sup>. Esta opción podría potencialmente reducir los efectos secundarios asociados al uso de esteroides y ser considerada como tratamiento de primera línea en este tipo de pacientes.

En la **EICRa mayor de grado II**, el uso de dosis bajas de prednisona se relaciona con incremento del riesgo de requerir terapia inmunosupresora de segunda línea, aunque no hay diferencias en la supervivencia. Estos pacientes se deben tratar con dosis de metilprednisolona de 2 mg/kg, dosis equivalentes de prednisona o prednisona a dosis de 2-2,5 mg/kg. Dosis superiores de metilprednisolona comparadas en ensayo no han demostrado mayor eficacia ni beneficio en la supervivencia por lo que no se recomiendan.

En un ensayo fase II que comparaba diferentes inmunosupresores [etanercept, micofenolato, denileukin diftiox y pentostatina] en combinación con metilprednisolona (2 mg/kg) o dosis equivalentes de prednisona como tratamiento de primera línea de EICRa, las tasas de respuesta a 28 días y supervivencia a 9 meses fueron superiores con la combinación metilprednisolona y micofenolato. Sin embargo, estos resultados no se confirmaron en el ensayo fase III que comparó la combinación de metilprednisolona (1,6 mg/kg) o dosis equivalentes de prednisona con micofenolato vs. placebo como tratamiento de primera línea de EICRa, presentando la misma incidencia de EICRc al año, infecciones y supervivencia global (SG). Por lo tanto, el micofenolato no pareció aportar beneficio al tratamiento de primera línea basado en corticosteroides<sup>23,24</sup>.

De la misma forma, un ensayo fase II evaluó la eficacia de sirolimus vs. prednisona como tratamiento inicial de EICRa de riesgo estándar, definida por criterios clínicos de Minnesota y biomarcadores según estratificación de Ann Arbor, demostrando en el día 28 una tasa de respuesta similar y sin encontrar diferencias en la supervivencia libre de enfermedad, recaída, mortalidad tóxica o supervivencia global. Aunque el sirolimus parecía reducir la incidencia de infecciones, se relacionó con mayor riesgo de microangiopatía trombótica<sup>25</sup>. Se necesita aún un ensayo fase III para confirmar estos resultados.

De acuerdo con estos resultados, la adición de otros inmunosupresores a los corticoides sistémicos como tratamiento de la EICRa en primera línea solo debe hacerse en el contexto de ensayos clínicos.

### Corticoides no absorbibles

La budesonida y beclometasona se han empleado en el tratamiento de la EICRa GI. La mayoría de las evidencias se basan en series de casos, ensayos fase II que incluyen un número pequeño de pacientes y en un ensayo fase III de 2007. La budesonida (9 mg/día) en combinación con corticoides sistémicos en 22 pacientes con EICRa intestinal presentó una tasa de respuestas del 70%, que se comparó favorablemente con un control histórico. Dos estudios aleatorizados compararon la eficacia de beclometasona (8 mg/día, habitualmente repartidos en 4 tomas utilizando las formulaciones de absorción rápida y gastroresistente, 1 mg de cada una en cada toma) vs. placebo asociada a corticoides sistémicos en el mismo subgrupo de pacientes, demostrando una mejor tasa de respuestas en el grupo de beclometasona y disminuyendo la incidencia acumulada de fallo del tratamiento (31% vs. 48% en el grupo control). Los enemas de betametasona también han sido usados como tratamiento de EICRa intestinal resistente con afectación principalmente rectal, pero no hay evidencia suficiente en el tratamiento de EICRa intestinal en primera línea.

Los corticosteroides no absorbibles parecen reducir la dosis de corticoides sistémicos y mejorar las respuestas en EICRa intestinal<sup>18,26</sup>. Existe controversia en relación con la potencia de ambos (*a priori* mayor la de la beclometasona) o con su eficacia en presencia de inhibidores de secreción gástrica. En este último caso, los estudios farmacocinéticos parecen beneficiar a la budesonida cuya liberación en el íleon es independiente del pH gástrico.

Los niveles de evidencia de las diferentes intervenciones terapéuticas se explican en la **Tabla 11**.

**Tabla 11. Resumen de recomendaciones de consenso en tratamiento de EICRa (adaptado de Penack, et al. 2020)<sup>19</sup>**

	NIVEL DE EVIDENCIA	COMENTARIOS
Inicio de tratamiento basado en signos clínicos Recomendación de biopsia antes del tratamiento, pero no debe retrasarse hasta resultado	IIC	Recomendaciones basadas en práctica clínica y opiniones de expertos
Tratamiento sistémico en caso de EICRa > o igual a grado II	I	Ensayo aleatorizado. Más infecciones y no ventajas en disminuir el EICRa III-IV cuando se trata sistémicamente el grado I
Tratamiento sistémico: <ul style="list-style-type: none"> <li>■ metilprednisolona 2 mg/kg/día</li> <li>■ prednisona 2-2,5 mg/kg/día</li> </ul>	I	Metanálisis de 7 ensayos muestran 14% reducción en supervivencia en pacientes con inmunosupresión adicional o bien con corticoides a 10 mg/kg respecto a dosis de 2 mg/kg

EICRa grado 2 con afectación cutánea o intestinal alta puede ser tratado con dosis bajas de corticoides (1 mg/kg/día de metilprednisolona o prednisona)	I	Ensayo clínico aleatorizado y estudios retrospectivos muestran la eficacia de 1 mg/kg/día de prednisona
Esteroides tópicos como tratamiento de EICRa cutáneo grado 1 En casos de grados mayores pueden asociarse al tratamiento sistémico	IIC	Recomendación basada en práctica estándar y opiniones del experto
Esteroides no absorbibles (budesonida 9 mg/día o beclometasona 2 mg/6h/día) añadido al corticoide sistémico como tratamiento de EICRa gastrointestinal	I	Dos ensayos pequeños aleatorizados en EICRa gastrointestinal comparan favorablemente beclometasona vs. placebo y encuentran reducción de mortalidad

EICRa: enfermedad injerto contra receptor aguda.

## 2. Duración de tratamiento

No existe un consenso en cuanto a la duración del tratamiento inicial con dosis altas de corticoides (1-2 mg/kg/d). La duración global del tratamiento también es controvertida; un estudio prospectivo aleatorizado demostró que no hay diferencias en cuanto a supervivencia y desarrollo de EICRc entre una pauta corta de prednisona (86 días) respecto a la larga (147 días) en pacientes que habían presentado EICRa moderado-grave<sup>27</sup>.

Según las guías de consenso de la EBMT, se recomienda mantener la dosis de 1-2 mg/kg/d de metilprednisolona en los primeros siete días, pudiendo ser sustituidos por esteroides orales si se toleran estos, y no se recomienda un descenso de los mismos hasta que los signos de EICRa hayan desaparecido. El descenso de dosis es lento y depende de la respuesta; en caso de respuesta completa (RC), se puede reducir la dosis en escalones de un 10% de la inicial hasta alcanzar suspensión del corticoide en un periodo de cuatro semanas. En aquellos casos en los que la respuesta inicial a los esteroides haya sido más lenta o bien en casos de EICRa resistente, la duración del tratamiento con corticoides será mayor y, dados los efectos secundarios a largo plazo, podría plantearse la necesidad de tratamiento de segunda línea (ver definiciones y manejo de la EICRa corticorefractaria [CR] y corticodependiente [CD] en los capítulos *Tratamiento de rescate de la EICRa* y *Evaluación de la respuesta al tratamiento de la EICRa*).

### RESUMEN DE LAS RECOMENDACIONES

- El tratamiento de la EICRa se basa en la sospecha clínica, siendo altamente recomendable su confirmación histológica mediante la correspondiente biopsia, que no ha de retrasar su inicio.
- La EICRa grado I se trata con esteroides tópicos y optimizando los niveles de ciclosporina/tacrólimus sin necesidad de inmunosupresión sistémica adicional (IIC).
- Los corticoides sistémicos se recomiendan como tratamiento de primera línea en la EICRa grado II-IV (IA).
- La metilprednisolona o prednisona a dosis de 1 mg/kg puede ser tratamiento de elección en EICRa grado II con afectación aislada de piel o gastrointestinal alta (I).
- La metilprednisolona a dosis de 2 mg/kg es el tratamiento de elección en EICRa grado III-IV (IA).
- El uso de esteroides no absorbibles (budesonida: 9 mg/día, beclometasona: 1-2 mg, cuatro veces al día) asociados a corticoides sistémicos puede ser considerado para tratamiento de EICRa GI con el objetivo de reducir la dosis de corticoides sistémicos (I)



## Capítulo 3

# EVALUACIÓN DE LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO DE LA EICR<sub>a</sub>

▣ Guillermo Ortí, Lucía López-Corral

1. Periodicidad de evaluación de la respuesta
2. Definición y criterios de respuesta
3. Definición de corticorefractariedad, corticodependencia y corticointolerancia
4. Limitaciones
5. Resumen de las recomendaciones

Una correcta evaluación de la respuesta al tratamiento es fundamental tanto en la EICRa como en la EICRc para, por un lado, identificar aquellos pacientes no respondedores que se beneficiarán de un tratamiento de rescate precoz y, por otro, reducir la toxicidad de corticoides u otros medicamentos que no estén siendo eficaces.

A diferencia de la EICRc, en la que están estandarizados los criterios de respuesta NIH<sup>28</sup>, para la EICRa no existe un consenso claro sobre las diferentes definiciones de respuesta al tratamiento, ni la periodicidad de las reevaluaciones más adecuada. Las definiciones que se muestran en esta guía se han basado en la revisión de la literatura sobre el manejo de la EICRa y en la experiencia personal del grupo redactor, optando por las más sencillas y menos sujetas a confusión.

## 1. Periodicidad de evaluación de la respuesta

Se debe realizar un seguimiento estrecho del paciente con EICRa y se recomienda, en cada reevaluación, realizar la escala de puntuación MAGIC (ver capítulos *Manifestaciones clínicas de la EICRc* y *Diagnóstico y gradación de la EICRc*) del grado de EICRa<sup>14</sup>.

La recomendación general para los pacientes que reciben tratamiento de primera línea es de evaluar la situación de la EICRa durante la primera semana, los días +3, +5 y +7 tras el inicio de tratamiento con corticoides sistémicos para identificar precozmente los pacientes no respondedores<sup>3</sup>.

Posteriormente, se recomienda la realización de una reevaluación de la respuesta al tratamiento semanal durante las primeras 8 semanas. A partir de la novena semana tras el tratamiento, se podrá espaciar la reevaluación de forma quincenal, hasta la suspensión del tratamiento con corticoides.

Se debe tener en cuenta que la respuesta alcanzada en el día +28 del tratamiento de primera línea con corticoides se ha asociado en multitud de estudios con mortalidad relacionada con el trasplante y, en algunas otras series, también con supervivencia global<sup>29-34</sup>. Es considerado, de hecho, en muchos ensayos clínicos como un objetivo principal.

## 2. Definición y criterios de respuesta<sup>15,29-34</sup>

- **Respuesta completa (RC):** resolución completa de todos los signos y síntomas de EICRa en todos los órganos evaluables (*score* 0 en la escala MAGIC de EICRa en todos los órganos evaluables).
- **Respuesta parcial (RP):** mejoría en 1 grado en la escala MAGIC de EICRa en uno o más órganos afectados por signos o síntomas de EICRa, sin progresión en otros órganos.
- **Muy buena respuesta parcial (MBRP):** pacientes que alcanzan RP y que además cumplen todas las siguientes condiciones:
  - Piel: *rash* eritematoso residual que afecta a <25% de la superficie corporal, sin presencia de bullas (el



eritema tenue residual o la hiperpigmentación no se tienen en cuenta].

- Hígado: concentración de bilirrubina total en suero <2 mg/dL o <25% de los valores en el momento del tratamiento.
- Tubo digestivo: buena tolerancia a ingesta oral, predominantemente heces formes, sin sangrado ni dolor abdominal, y no más que náuseas o vómitos ocasionales.

- **Respuesta global (RG):** incluye la categoría de respuesta completa, respuesta parcial y muy buena respuesta parcial.
- **Enfermedad estable (EE):** ausencia de mejoría en ningún órgano, sin empeoramiento en ningún otro.
- **Respuesta mixta (RM):** mejoría de al menos 1 grado en la severidad MAGIC en al menos un órgano, acompañada por progresión en otro órgano o desarrollo de nuevos síntomas o signos de EICRa en un órgano nuevo.
- **Enfermedad progresiva (EP):** empeoramiento de al menos 1 grado en uno o más órganos sin mejoría en ningún órgano afectado.

#### NOTAS:

- Es fundamental incluir en el score de afectación orgánica MAGIC de EICRa, solo los síntomas/signos debidos a EICRa (excluyendo los debidos a otras causas o ya presentes previo al trasplante)<sup>14</sup>.
- La incorporación de la categoría de la RM, como RP en un órgano con empeoramiento en uno o más órganos, permite identificar órganos diana de una estrategia terapéutica determinada y, además, permite valorar diagnósticos diferenciales cuando un órgano responde muy bien y progresa en otro<sup>30</sup>. Las categorías de RM, EE y EP se incluyen en la categoría de no respuesta.
- La incorporación de la categoría MBRP tiene como objetivo evitar el sobretratamiento de pacientes que alcanzan una casi RC pero mantienen sintomatología leve<sup>33,34</sup>.
- Cuando la evolución de la afectación del tubo digestivo se base en el volumen de diarrea, deben tener en cuenta las siguientes medidas (por orden de preferencia): 1) media de tres días consecutivos, 2) media de dos días consecutivos, 3) volumen del día de evaluación de la respuesta<sup>14</sup>.
- El dolor abdominal severo, el íleo paralítico y/o el sangrado franco en heces debe ser documentado, puesto que el grado IV de afectación intestinal se basa en la presencia de estos síntomas y es independiente del volumen de diarrea<sup>14</sup>.
- En ocasiones, la afectación hepática del EICRa es citolítica con elevación de transaminasas. En ese caso, se considera como estadio 0 de afectación hepática. Se considerará RP al descenso de la aminotransferasa a <50% de los niveles basales y >2 x el límite alto del rango normal, MBRP cuando los niveles son <2 x el límite alto del rango normal y RC cuando los parámetros están dentro de la normalidad<sup>35</sup>.

### 3. Definición de corticorefractariedad, corticodependencia y corticointolerancia

La heterogeneidad a la hora de definir a un paciente como corticorefractario ha supuesto un problema importante a la hora de comparar los diferentes resultados de los estudios. Las definiciones que se exponen a continuación se basan en las recomendaciones de la EBMT<sup>3</sup> y en la experiencia personal del grupo redactor.

#### ■ Corticorefractariedad:

- Progresión en cualquier órgano tras 3 - 5 días de tratamiento con prednisona a dosis mayores o iguales a 2 mg/kg/día o equivalente, o
- Ausencia de RP a los 7 días del inicio del tratamiento, o
- Ausencia de RC o MBRP después de más de 14 días de tratamiento

#### ■ Corticodependencia:

- Incapacidad para descender la prednisona por debajo de 2 mg/kg/día después de un tratamiento exitoso de al menos 7 días por aparición de rebrote de los síntomas, o
- Reactivación de la EICR durante el descenso de esteroide.
- Otra definición utilizada en el seno de ensayos clínicos, más precisa, es la incapacidad de descender a menos de 0,5 mg/kg/día de metilprednisolona durante un mínimo de 7 días<sup>35</sup>

#### ■ Corticointolerancia:

- Contraindicación para recibir tratamiento con esteroides a criterio médico por comorbilidades (diabetes mellitus [DM] no controlada, miopatía esteroidea grave, osteoporosis grave...).

### 4. Limitaciones

Los pacientes con EICRa que no responden al tratamiento con corticoides tienen un pronóstico muy desfavorable, con altas tasas de mortalidad relacionadas con infección y/o daño orgánico progresivo. En este sentido, la respuesta al tratamiento ha mostrado tener impacto pronóstico independiente para mortalidad relacionada con el procedimiento e incluso en algunas series para SG, de forma que se ha adoptado de forma generalizada como objetivo principal de los ensayos clínicos de EICRa.

Por lo tanto, es fundamental la correcta evaluación de la respuesta desde un punto de vista pronóstico, así como para identificar aquellos pacientes no respondedores que se beneficiarán de un tratamiento de rescate precoz y para reducir la toxicidad de corticoides u otros medicamentos que no estén siendo eficaces. El problema es que actualmente

se carecen de criterios de respuesta estandarizados, lo que dificulta enormemente la comparación de estudios. Es probable que, en un futuro próximo, la incorporación de los biomarcadores proteicos medidos en suero o plasma a las escalas predictivas, diagnósticas y de respuesta al tratamiento supongan un gran avance en este campo (ver capítulo *Biomarcadores diagnósticos y pronósticos*).


#### RESUMEN DE LAS RECOMENDACIONES

- Es altamente recomendable seguir las definiciones de respuesta consensuadas, ya que ello permitirá homogeneizar los criterios de inicio de tratamiento de rescate por diferentes equipos de TPH (IIIA).
- Los criterios aquí presentados son el resultado de la revisión de la literatura y del consenso del grupo redactor de esta guía (IIIA). Los criterios de respuesta pueden presentar algunas variaciones en el contexto de ensayos clínicos.



## Capítulo 4

### **TRATAMIENTO DE RESCATE DE LA EICRa**

 **Guillermo Ortí, Lucía López-Corral**

1. **Introducción y definiciones**
2. **Objetivo del tratamiento**
3. **Opciones terapéuticas**
4. **Reducción de dosis de corticoides**
5. **Tratamientos específicos de cada órgano**
  - 5.1. EICR cutánea
  - 5.2. EICR intestinal
  - 5.3. EICR hepática
6. **Resumen de las recomendaciones**

## 1. Introducción y definiciones

La EICRa corticorefractaria (CR) se desarrolla en un 50% de pacientes tratados con corticoides a dosis de 1 - 2 mg/kg/día<sup>36</sup>. Es una complicación grave con impacto en la supervivencia del paciente (49% a los 6 meses), para la cual no existe un consenso de tratamiento debido a que la mayor parte de la evidencia clínica proviene de estudios retrospectivos no comparativos.

La respuesta subóptima al tratamiento con corticoides abarca distintas definiciones, cada una asociada a distinto pronóstico<sup>37</sup> (ver capítulo *Evaluación de la respuesta al tratamiento de la EICRa*): falta de respuesta tras instaurar el tratamiento con corticoides [corticorefractario], recaída de los signos o síntomas de la EICR tras el descenso de corticoides [corticodependiente] o el desarrollo de intolerancia al tratamiento con corticoides [corticointolerancia]. En este capítulo, a menos que haya una mención especial, se usará la terminología corticorefractario para todos los casos indistintamente.

Junto con la tasa de respuesta global (TRG) y RC, la SG a los 6 meses es un buen marcador para evaluar la eficacia y toxicidad de los diversos tratamientos para la EICRa CR<sup>38</sup>. Aparte de algún reporte aislado<sup>39</sup>, ningún estudio ha mostrado superioridad de SG de un fármaco frente a otros. Por este mismo motivo, no debería de rechazarse ningún fármaco a la hora de decidir tratamiento para la EICRa CR y todas las opciones deberían considerarse, priorizando la inclusión de pacientes en un ensayo clínico de EICRa CR.

## 2. Objetivo del tratamiento

El objetivo primario del tratamiento de la EICRa CR es alcanzar una respuesta clínica objetivable en los órganos afectados o una respuesta global, con la mayor rapidez posible, con la finalidad de mejorar la supervivencia. Los objetivos secundarios son disminuir la dosis de corticoides o su total discontinuación para evitar su efecto nocivo a largo plazo, y conseguir la posterior reducción o discontinuación del tratamiento de rescate de la EICRa CR u otros fármacos inmunosupresores. Es posible que esta situación no sea viable en todos los casos. Es importante valorar las toxicidades que asocia cada tratamiento, individualizadas a cada paciente.

## 3. Opciones terapéuticas

### Inhibidores de JAK (janus quinasa)

Varias líneas de investigación clínicas y preclínicas han mostrado que la inhibición de la vía de señalización JAK/STAT es eficaz para el tratamiento de la EICRa. **Ruxolitinib (AI)** es un inhibidor oral de JAK1/JAK2 que actúa inhibiendo la vía de señalización JAK/STAT, la secreción de citocinas inflamatorias y la proliferación de linfocitos. REACH2 es un ensayo clínico prospectivo, aleatorizado, sobre el uso de ruxolitinib comparado con otras terapias para EICRa CR en 309

pacientes. La terapia de la rama control consistió en fotoaféresis extracorpórea (FEC) (31%), anticuerpos monoclonales (AcMo) inhibidores del factor de necrosis tumoral (anti-TNF) (24%), micofenolato de mofetilo (MMF) (22%), globulina antitímocítica (ATG) (16%), células mesenquimales estromales (13%) y otros (algunos pacientes recibieron varias opciones a la vez). Se reportó una TRG a los 28 días de 62% en la rama de ruxolitib vs. 39% en la rama control, que incluyó tratamientos como FEC, AcMo anti-interleucinas o ATG<sup>40</sup>. La tasa de RC fue de 34% vs. 19%, favorable a ruxolitib. La mediana de duración de la respuesta fue significativamente superior para ruxolitib, así como la supervivencia libre de fallo de tratamiento (entendiendo como tal la recaída de la hemopatía maligna, mortalidad relacionada con el trasplante o necesidad de un nuevo tratamiento inmunosupresor). El número de pacientes que reportaron mejoría subjetiva (*Patient Reported Outcomes*) también fue mayor en los tratados con ruxolitib. La cohorte de ruxolitib demostró mayor supervivencia, no obstante esta no fue estadísticamente significativa. La principal toxicidad reportada con ruxolitib fue hematológica, principalmente la trombopenia, y la reactivación de CMV. Estudios retrospectivos han reportado una tasa de respuesta global de 70-81% con ruxolitib. Varios grupos están estudiando asociaciones de ruxolitib con otros fármacos. Dado el uso extenso de este fármaco en la EICRa CR, un grupo de expertos ha sugerido armonizar los criterios de respuesta a ruxolitib<sup>41</sup>. El fármaco se encuentra aprobado en la actualidad por la FDA (*Food and Drug Administration*) con esta indicación: por el momento, en España está catalogado como uso fuera de indicación.

DOSIS: 5 mg/12h vía oral y, si tolerancia óptima, a los 3-5 días aumentar a 10mg/12h vía oral. En pacientes con hemograma normal puede iniciarse a 10mg/12h vía oral. No hay datos con dosis mayores.

### **Fotoaféresis Extracorpórea**

La fotoaféresis extracorpórea (FEC) (AII) se basa en la recolección de células mononucleares del paciente que se exponen a radiación ultravioleta A (UVA) en presencia de 8-metoxaleno. Posteriormente, se re-infunden las células tratadas, las cuales facilitarían la diferenciación de células dendríticas tolerogénicas con secreción de citocinas antiinflamatorias, lo que induciría un aumento de linfocitos T reguladores y disminución de linfocitos T citotóxicos. El número de estudios y ensayos clínicos publicados para la FEC en la EICRa CR es extenso, y alcanzar una respuesta con este tratamiento mejora la supervivencia<sup>42</sup>; no obstante no se ha publicado ningún ensayo aleatorizado con el uso de este tratamiento.

La FEC ha sido revisada por varias guías clínicas<sup>43</sup>. Remitimos al lector a la guía recientemente publicada por GETH (*Fotoaféresis extracorpórea en el tratamiento de la enfermedad injerto contra receptor. Guía de práctica clínica*)<sup>44</sup> donde se aborda extensamente el papel de este tratamiento en la EICR. Mediante la FEC se alcanza una TRG del 33-99%, dependiendo del órgano afectado. Es especialmente eficaz en las formas cutáneas (73-90%).

DOSIS: Siguiendo la guía de FEC de GETH, se recomienda realizar dos sesiones en días consecutivos semanales durante 8 semanas. En casos graves, pueden realizarse tres sesiones semanales las primeras 2-3 semanas. A partir de las 8 semanas, se podría pasar a dos sesiones quincenales, si se ha observado buena respuesta, o incluso parar completamente, si se observa RC y el paciente ha discontinuado corticoides. Es esencial valorar la respuesta cada 2 semanas, especialmente tras el inicio, ya que la progresión sería indicación de cambio de línea de tratamiento. A partir de las 20 semanas, si MBRP o RC, podrían realizarse dos sesiones cada mes o valorar discontinuar. En ocasiones, es necesario un acceso venoso central del paciente. El perfil de toxicidad es muy favorable, siendo las complicaciones derivadas de los accesos venosos las más frecuentes.

## Anticuerpos (Ac) y Anticuerpos Monoclonales (AcMo)

- **Anti-TNF $\alpha$ :** El factor de necrosis tumoral  $\alpha$  (TNF $\alpha$ ) está implicado en un gran número de procesos inflamatorios, entre ellos la EICR y, particularmente, en la ECIRa. TNF $\alpha$  es secretado por macrófagos, linfocitos T y células *natural killer* (NK).
  - **Infliximab (AII)** se asocia a una TRG de 40-67%. No obstante, se ha reportado una tasa de infecciones alrededor del 80% en la ECIRa CR, particularmente infecciones fúngicas y virales<sup>45,46</sup>. Fármaco catalogado como de uso fuera de indicación. DOSIS: 10 mg/kg semanal, durante 4 semanas.
  - **Etanercept (AII)** tiene un patrón de respuestas e infecciones similar a infliximab. Fármaco de uso fuera de indicación. DOSIS: 0,4 mg/kg vía subcutánea, dos veces por semana (dosis máxima 25 mg/día; también se han reportado dosis más bajas de 16 mg/m<sup>2</sup>). El tratamiento son 4 semanas<sup>47</sup>.
  - Se ha estudiado el uso de AcMo anti-TNF $\alpha$  en combinación con otros fármacos, tal es el caso de etanercept con inolimomab (anti-receptor de la interleucina 2 [IL-2R]  $\alpha$ ), sin observarse mejora en la tasa de respuesta (50% a los 28 días) ni en la mortalidad (90% a los seis meses). Dadas las complicaciones infecciosas asociadas a los AcMo anti-TNF $\alpha$ , se recomienda que su uso se limite a pacientes con EICRa CR grado III-IV, y no en casos de EICRa corticodependiente.
- **Tocilizumab (BII)** es un AcMo frente al receptor de la interleucina 6 (IL-6R) que bloquea la activación del receptor, inhibiendo la vía de señalización de la interleucina 6. Su uso en EICR es relativamente reciente y actualmente hay líneas de investigación en profilaxis y tratamiento. Los datos de tocilizumab en EICRa CR provienen de estudios retrospectivos con un número muy limitado de pacientes. En una serie retrospectiva de pacientes con EICRa CR intestinal, se usó tocilizumab en 16 pacientes, reportándose RC en diez pacientes con una mediana de 11 días (rango 2-28)<sup>48</sup>. Es un fármaco de uso fuera de indicación. DOSIS: 8 mg/kg vía subcutánea cada 14 días hasta observar respuesta o RC. Si en 2 dosis no se observa respuesta, podría discontinuarse.
- **Anti IL-2R:**
  - **Inolimomab (AII):** AcMo murino anti-CD25 frente a IL-2R $\alpha$ . Varios estudios retrospectivos han observado una tasa de respuestas del 42-58%. No obstante, al igual que con los AcMo anti-TNF $\alpha$ , su uso se asocia a un elevado riesgo de infecciones oportunistas y la SG a los 2 años se sitúa entre el 19-26%. En un ensayo clínico aleatorizado prospectivo, se compararon ATG vs. inolimumab en 100 pacientes. La tasa de respuesta observada fue similar entre cohortes (28% inolimumab vs. 21% ATG); sin embargo, inolimumab se asoció a mayor SG. Una actualización tras mayor seguimiento (58 meses) confirma la mayor SG de inolimumab frente a ATG (30% vs. 19%, respectivamente)<sup>39</sup>. Es un fármaco de uso fuera de indicación. DOSIS: 11 mg/día 3 días, seguido de 5,5 mg/kg 7 días y 5,5 mg/kg a días alternos por 5 dosis más.
  - **Basiliximab (AII):** AcMo frente a IL-2R $\alpha$ . Los datos con este fármaco son más escasos y provienen de cohortes retrospectivas. La tasa de respuestas reportada es de 82-84%, sin embargo, la SG a 5 años es del 20%, como en el caso de inolimumab. Es un fármaco con indicación en trasplante renal, de uso fuera de indicación en el trasplante alogénico de precursores hematopoyéticos (alo-TPH).
- **ATG (BII)** es un Ac derivado de plasma, originado de conejos o caballos, hiperinmunizado con linfocitos humanos.



Son anticuerpos policlonales que actúan frente a diversas dianas de los linfocitos T. Existen varias formulaciones comercializadas [globulina antitimocítica de caballo [ATGAM®], Timoglobulina® y ATG Fresenius®]. Su uso se ha desarrollado como profilaxis de la EICR y como tratamiento de la EICRa CR, donde se ha reportado hasta un 59% de TRG. No obstante, este tratamiento no mejora la supervivencia debido a las complicaciones infecciosas asociadas<sup>49</sup>. Algunos estudios apuntan a una posible mayor tasa de respuestas en EICRa CR cutánea e intestinal. Es un fármaco de uso fuera de indicación. DOSIS: Timoglobulina® 10-15 mg/kg a días alternos durante dos semanas, seguido de otro ciclo si se observa respuesta.

- **Vedolizumab (BII)** es un AcMo frente a la integrina  $\alpha 4\beta 7$ , la cual, junto al receptor CCR9, son las dos proteínas más relevantes en la migración de los linfocitos al tejido intestinal. Fármaco con experiencia previa en el tratamiento de enfermedad inflamatoria intestinal. Un estudio multicéntrico retrospectivo en 29 pacientes con EICRa CR tratados con vedolizumab reportó una TRG del 79% y una tasa de RC en 28% de los pacientes<sup>50</sup>. El perfil de toxicidad parece relativamente bueno, sin embargo, se han reportado complicaciones infecciosas relacionadas a su uso. Es un fármaco de uso fuera de indicación. DOSIS: 300 mg/día vía intravenosa las semanas 0, 2 y 6, seguido de infusiones cada dos meses. Valorar la realización de niveles plasmáticos (relacionados con la eficacia en el contexto de enfermedad inflamatoria intestinal).

### Células Mesenquimales Estromales

Las células mesenquimales del estroma (CME) (AI) han sido definidas como células que expresan las proteínas de superficie CD73 y CD90 (sin expresar CD45 ni CD34). Poseen acción inmunomoduladora confirmada en varios estudios preclínicos y clínicos. El mecanismo de acción es diverso, si bien se ha demostrado que son capaces de suprimir la producción de interferón y la proliferación de linfocitos CD4<sup>+</sup> y CD8<sup>+</sup><sup>51</sup>. En la actualidad, la producción de CME es heterogénea, en el sentido de que se usan distintas fuentes, diversos donantes y distintas pautas de infusión. No hay consenso al respecto.

Hay varios estudios fase I/II publicados para la EICRa CR, con un número de pacientes limitado (<70), en los cuales se reporta una TRG de 47-82% y una RC de 6-44%. Un ensayo clínico aleatorizado comparó el uso de CME alogénicas de médula ósea (Remestemcel-L) añadido al tratamiento de segunda línea en la EICRa CR vs. placebo. Se incluyeron un total de 260 pacientes, observándose una tasa de RC duradera similar entre los dos brazos (35% vs. 30%)<sup>52</sup>. Está en marcha un estudio multicéntrico europeo aleatorizado fase III de tratamiento con CME en EICRa CR promovido por el grupo *Hemato-Oncologie voor Volwassenen Nederland* (HOVON) (número EudraCT 2012-004915-30) que permitirá establecer la efectividad de este tratamiento en este contexto. En general, las CME son un tratamiento bien tolerado, con buen perfil de efectos adversos y baja tasa de infecciones oportunistas. Este tratamiento no dispone de autorización de uso en ningún centro, por ello se requiere la solicitud mediante un uso compasivo que requiere aprobación y visto bueno previo del centro productor. Las CME se producen en los siguientes centros a nivel nacional: Banc de Sang i Teixits (Barcelona), Hospital Universitario Puerta de Hierro (Madrid), Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca (Murcia), la Clínica Universitaria de Navarra (Pamplona), Instituto de Investigación Biomédica-Complejo Asistencial Universitario (Salamanca) y la Red Andaluza de Diseño y Traslación de Terapias Avanzadas (Sevilla).

DOSIS: 1-2 x10<sup>6</sup> CME/kg intravenosa, una dosis semanal durante 4 semanas o los días 1, 4, 11 y 18.

### **$\alpha$ (1)-antitripsina (AII)**

Es una glicoproteína sintetizada principalmente en el hígado. En modelos murinos, se ha observado que reduce la secreción de citocinas proinflamatorias (IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$  e IL-1 $\beta$ ) y favorece un aumento de la proporción de células T reguladoras activadas, resultando en una mejoría de la severidad del EICR. En un estudio clínico prospectivo multicéntrico fase II con 40 pacientes, un 70% con EICRa CR grado III-IV, la mediana de respuesta fue de 16 días y a los 28 días la TRG y RC fueron del 65% y 35%, respectivamente (TRG a día 60 del 73%)<sup>53</sup>. Se observó una mayor eficacia en afectación intestinal y en pacientes que habían recibido irradiación corporal total (ICT) en el acondicionamiento. A los seis meses, la mortalidad relacionada con el trasplante (MRT) fue del 10%. Es un fármaco de uso fuera de indicación.

DOSIS: 60 mg/kg/día intravenoso los días 1, 4, 8, 12, 16, 20, 24 y 28 (máximo 8 dosis) durante 4 semanas consecutivas. Otra pauta reportada, 90 mg/kg/día seguido de 30 mg/kg a días alternos por 6 dosis, seguido de dosis de mantenimiento semanal de 120 mg/kg/día en pacientes respondedores. No está definida la pauta de repetición de ciclos.

### **Fármacos inhibidores de linfocitos T**

- **Sirolimus (AII):** Inhibidor de mTOR, uso extendido en la profilaxis de la EICR. La TRG reportada es de 57-86%<sup>54</sup>. Administración oral y buen perfil de efectos adversos. La combinación de sirolimus con tacrolimus no mejora la supervivencia a largo plazo, aumentando el riesgo de microangiopatía trombótica (MAT)<sup>55</sup>. DOSIS: Alcanzar niveles de 5-10 ng/mL en sangre. Administración oral. Comercializados comprimidos de 0,5, 1 y 2 mg.
- **Micofenolato de mofetilo (AII):** De amplio uso en profilaxis. Su metabolito, el ácido micofenólico (AM), inhibe la síntesis de purinas en los linfocitos. TRG 46-79%, RC 15-42%. Relativamente bien tolerado, puede causar toxicidad intestinal y hematológica. DOSIS: 1-1,5 g/12h vía oral o intravenosa<sup>56</sup>.

### **Fármacos en desarrollo clínico**

- **Inmunotoxina anti CD3/CD7 (BIII):** Es un Ac anti-CD3 y anti-CD7, combinados con ricina A, que induce depleción *in vivo* de linfocitos T y células NK. Ha sido usada como tratamiento de la EICRa CR en un ensayo fase I/II en 20 pacientes, en el cual se observó un 60% de respuestas a los 28 días del inicio del tratamiento, 50% RC y una SG a los 6 meses del 60%. Los datos sugieren una tasa baja de infecciones por CMV y virus de Epstein-Barr (VEB), debido a que se produce una rápida recuperación del repertorio del TCR V $\beta$ <sup>57</sup>. DOSIS: Infusión intravenosa continua de 4 horas a 4 mg/m<sup>2</sup>, administrada cada 48 h. No disponible fuera de ensayos clínicos.
- **Begelomab (BIII):** AcMo anti-CD26 que mostró una TRG y una RC del 60% y 15%, respectivamente, en una cohorte de 69 pacientes con EICRa CR, con una tasa de mortalidad relacionada con el trasplante a los 6 meses del 28-38%<sup>58</sup>. No hay datos a largo plazo de este fármaco. En la actualidad existe un programa de uso compasivo, con solicitud del fármaco que sería enviado desde Suiza. DOSIS: 3 mg/m<sup>2</sup>/día por 5 días, seguido de 6 dosis los días 10, 14, 17, 21, 24 y 28.

### **Fármacos en desuso**

- **Alemtuzumab (BII):** Es un AcMo anti-CD52 usado en EICRa CR con una tasa de respuestas del 67-90%<sup>59</sup>; asocia una elevada tasa de infecciones, sobre todo virales graves, y por ello el fármaco está en desuso (dosis 10 mg/día vía intravenosa durante 5 días consecutivos, posteriormente 10 mg/día los días 8, 15 y 22).

- **Metotrexato (AII):** Inhibidor de la enzima dihidrofolato reductasa y purinas, inhibidor de la proliferación de linfocitos T y su respuesta inmune. Se ha reportado una TRG del 70%, preferentemente en EICRa CR grado I-II (dosis 3-15 mg/m<sup>2</sup> vía intravenosa, semanal). Uso mayoritario en profilaxis.
- **Pentostatina (AII):** Inhibidor del enzima adenosin desaminasa con TRG reportada del 33-76%. También asociado a infecciones graves (dosis 1-1,5 mg/m<sup>2</sup> vía intravenosa los días 1-3, repetir la pauta cada dos semanas).

## 4. Reducción de dosis de corticoides

Una vez alcanzada respuesta, debe intentarse la reducción de corticoides. No hay una pauta estandarizada, pero la evidencia sugiere que una disminución lenta de corticoides reduce la exposición global a los corticoides al reducir la probabilidad de rebrote de EICR con el consiguiente incremento de la dosis de los mismos<sup>27</sup>. Si la afectación es inicialmente grado III-IV, es preferible esperar a disminuir los corticoides a partir de la segunda semana. Si se iniciaron los corticoides a 2 mg/kg, podrían disminuirse a 1-1,5 mg/kg a partir de la primera o segunda semana, dependiendo del grado de afectación inicial y respuesta observada, y continuar con un descenso posterior de dosis de un 5-10% de la dosis semanal. En pacientes con alto riesgo de toxicidad por corticoides y buena respuesta pueden probarse descensos más rápidos.

No están establecidos los criterios de respuesta y refractariedad al tratamiento de segunda línea y posteriores, y las pautas a seguir provienen de los criterios usados en ensayos clínicos y recomendaciones de expertos. Un ejemplo sería la definición de refractariedad a ruxolitinib derivada del ensayo clínico, como la progresión de la EICRa a los 5-10 días de inicio de tratamiento o tras haber respondido previamente, no alcanzar RP en 14 días y no alcanzar RC o MBRP a los 28 días<sup>41</sup>.

## 5. Tratamientos específicos de cada órgano

### 5.1. EICR cutánea

Es mandatorio realizar el manejo de pacientes con EICRa CR cutánea en colaboración con Dermatología. Los pacientes van a requerir cremas hidratantes, emolientes y aceites. En caso de afectación cutánea extensa y severa, valorar el ingreso en una Unidad de Quemados para manejo conjunto y curas periódicas. En este contexto, algunos pacientes van a requerir sedación.

La terapia con radiaciones ultravioleta A y B (UVB), con o sin psoraleno, puede ayudar a mitigar la sintomatología de la EICRa CR. UVA puede emplearse como monoterapia o en combinación con otros fármacos. Se recomienda el uso de corticoides tópicos (CT) (por ejemplo: **acetato de triamcinolona** 0,1%, 1-3 aplicaciones al día) o tacrólimus tópico al 0,03-0,1%. El uso de ruxolitinib tópico en EICR cutánea está en fase de desarrollo clínico.

Para un abordaje específico acerca del manejo y control de la afectación de la EICRa cutánea ver capítulo *Tratamiento tópico de las lesiones cutáneas y de mucosas*.

## 5.2. EICR intestinal

Puede estar indicada la administración de **budesonida** 9 mg/día vía oral, corticoide de menor absorción sistémica con efecto antiinflamatorio en la mucosa intestinal. Otro esteroide tópico, la **beclometasona dipropionato**, ha mostrado su eficacia en estudios prospectivos aleatorizados en combinación de dosis bajas de esteroide, aumentando la tasa de respuestas e incluso la SG a un año en pacientes con EICRa digestivo, y también permite obtener un porcentaje de respuestas en ausencia de tratamiento sistémico con esteroides.

La regeneración del epitelio intestinal en la EICR es materia de interés. Se ha postulado que algunos pacientes con respuesta pueden seguir presentando sintomatología intestinal a causa de una regeneración intestinal subóptima. Se ha reportado que el uso de **carbonato de litio (CaL)** (BIII) de manera precoz (3-5 días del diagnóstico) en la EICRa intestinal mejoraría la regeneración intestinal, asociando mejores resultados de supervivencia. CaL se ha usado a 1-2 dosis diarias para conseguir niveles plasmáticos de 0,5-1,0 mmol/L, con carga de 3 dosis/día para alcanzar niveles plasmáticos de 0,8-1,2 mmol/L, durante una mediana de 30 días [rango 7-172]<sup>60</sup>. Algunos pacientes presentaron sintomatología propia de intoxicación por litio, con niveles de litio en serum >1 mmol/L.

## 5.3. EICR hepática

En la EICRa hepática grados II-IV, debe recomendarse una dieta protectora hepática, baja en grasas y lácteos. Es esencial consultar al servicio de nutrición para soporte clínico, en este sentido. Por otro lado, se puede añadir ácido urodesoxicólico, siguiendo protocolo del centro, como tratamiento concomitante de soporte.

### RESUMEN DE LAS RECOMENDACIONES

- La inclusión de pacientes con EICRa CR en ensayos clínicos es altamente recomendable (IIIA).
- Es necesario individualizar el abordaje terapéutico según las características del paciente, del trasplante y las circunstancias de cada centro, adaptando el tratamiento a la gravedad de la EICRa, los órganos afectados y el perfil de toxicidad del tratamiento de rescate (IIIB).
- Los datos recientes del ensayo REACH2 y la aprobación por la FDA del ruxolitinib, como tratamiento de la EICRa CR, posicionan este fármaco a considerar en primera línea de rescate en todos los casos de EICRa CR (IA).
- Debido a su perfil de eficacia y sobre todo al de seguridad, tanto la FEC como las CME podrían considerarse opciones adecuadas en primera línea de rescate, sobre todo en pacientes con afectación únicamente cutánea (IIB). El uso de estas opciones terapéuticas está limitado fundamentalmente por las dificultades de acceso a las mismas por algunos centros.
- La evidencia actual no permite posicionar en primera línea de rescate al resto de fármacos mencionados, los cuales son recomendados por los autores de esta guía como tratamiento de segunda línea de rescate, valorando cuidadosamente su perfil de toxicidad en cada caso (IIB).



## Capítulo 5

# EICRa EN PACIENTES PEDIÁTRICOS

 **Marta González-Vicent**

1. Introducción
2. Gradación de la EICRa
3. Manejo de la EICRa en pacientes pediátricos
4. Ensayos en profilaxis y tratamiento de la EICRa en pacientes pediátricos
5. Pronóstico de EICRa
6. Resumen de las recomendaciones

## 1. Introducción

El alo-TPH tiene diferencias fundamentales en los pacientes pediátricos con respecto a los adultos. La primera es la heterogeneidad de la indicación de trasplante, siendo las enfermedades no malignas casi la mitad de las indicaciones de trasplante en niños. En segundo lugar, está la diferencia en las comorbilidades, poco habituales en el niño, pero frecuentes en el paciente adulto en el momento del trasplante. La tercera son las diferencias en el sistema inmune (función tímica, repertorio de células T) y la reconstitución inmune en adultos y pacientes pediátricos. Y, por último, estaría la menor incidencia de EICR en pacientes pediátricos, con las repercusiones que ello tiene en su manejo<sup>61</sup>.

Aún así, la EICR sigue siendo la principal causa de morbilidad en el TPH, de forma que la incidencia de EICRa en niños es del 40-85% en el trasplante de donante no emparentado y del 27% en el trasplante familiar HLA idéntico<sup>62</sup>.

## 2. Gradación de la EICRa

La gravedad de la EICRa está determinada por el grado de afectación en los principales órganos diana (piel, hígado y tracto digestivo superior e inferior). Se basa en criterios que incluyen la extensión del exantema, la magnitud de la hiperbilirrubinemia, el volumen de la diarrea (valorado en niños por ml/kg de peso del paciente, principal diferencia con los adultos) y la presencia de náuseas [Tabla 12]<sup>63</sup>.

Posteriormente se utilizan varias combinaciones de afectación de la piel, el hígado y el tubo digestivo para asignar el grado de la EICRa, según los criterios de Glucksberg modificados (grados I-IV)<sup>61</sup>.

**Tabla 12.** Gradación de EICRa según la escala MAGIC

Estadio	Piel (sólo el eritema activo)	Hígado	GI alto	GI bajo
0	No	<2mg/dl	No síntomas Náuseas-vómitos o anorexia intermitentes	Adultos: <500ml/d ó < 3 episodios/d Niños: <10 ml/kg / día ó <4 episodios/día
1	Rash maculopapular <25% SC	2-3 mg/dl	Náuseas-vómitos o anorexia persistentes	Adultos: 500-999ml/d ó 3-4 episodios/d Niños: 10-19,9 ml/kg/día ó 4-6 episodios/día



2	Rash maculopapular 25-50% SC	3,1-6 mg/dl	-	Adultos: 1.000-1.500 ml/d ó 5-7 episodios/d Niños: 20-30 ml / kg / día ó 7-10 episodios / día
3	Rash maculopapular >50% SC	6,1-15 mg/dl	-	Adultos: >1.500ml/d ó >7 episodios/d Niños: > 30 ml / kg / día ó > 10 episodios / día
4	Eritrodermia generalizada (>50% SC) <b>más</b> ampollas y descamación en >5% SC	>15 mg/dl	-	Dolor abdominal grave con/ sin íleo, o heces sanguinolentas independientemente de su volumen

**Grado 0:** Ningún órgano afecto

**Grado 1:** Estadio 1-2 piel sin afectación hepática ni intestinal

**Grado 2:** Estadio 3 piel y/o estadio 1 hígado y/o estadio 1 GI alto y/o estadio 1 GI bajo

**Grado 3:** Estadio 2-3 hígado y/o estadio 2-3 GI bajo, con estadio 0-3 piel y/o estadio 0-1 GI alto

### 3. Manejo de la EICRa en pacientes pediátricos

El *Pediatric Diseases Working Party* (PDWP) de la EBMT realizó una encuesta para recopilar información sobre las estrategias de profilaxis y tratamiento de la EICRa en pacientes pediátricos<sup>91</sup>. Se incluyeron datos de 75 centros de la EBMT en 26 países, lo que representa casi la mitad de la actividad pediátrica de TPH de la EBMT. Algunos de los resultados de esta encuesta difieren parcialmente de las directrices publicadas en adultos en el manejo de la EICRa y se describen a continuación.

#### Profilaxis de EICRa en enfermedades malignas

La profilaxis de EICRa varía sobre todo según el tipo de donante del TPH (**Tabla 13**).

**Tabla 13.** Profilaxis de EICRa en enfermedades malignas según el donante según Lawitschka, et al. 2020<sup>91</sup>.

Donante	CsA sola	CsA + MTX	ATG
Familiar HLA idéntico	47%	45%	21%
No emparentado		95%	81%
Haploidéntico		88%	96%

EICRa: enfermedad injerto contra receptor aguda; CsA: ciclosporina; MTX: metotrexato; ATG: globulina antitimocítica.

- **Ciclosporina:** La dosis de CsA utilizada era bastante homogénea, teniendo como objetivo conseguir unos niveles <200 ng/ml [incluso menores en el caso del TPH de donante familiar HLA idéntico], que son más bajos que el nivel habitual recomendado en adultos [200-300 ng/ml]<sup>19,64</sup>. En cuanto a la duración de la profilaxis con CsA, era diferente según el riesgo de recaída de los pacientes, siendo más corta en los pacientes de alto riesgo, de forma que hasta en el 70% de los niños se suspendían en el día +100. Esto también contrasta con los adultos, en los que las recomendaciones iniciales de la EBMT eran mantener la profilaxis con CsA durante 6 meses<sup>64</sup>, aunque en las últimas recomendaciones se incluye también la reducción a 4 meses, incluso menos en las leucemias de alto riesgo<sup>19</sup>. Probablemente estas diferencias se deban a la menor incidencia y gravedad de la EICRa en niños y adultos.
- **Metotrexato:** La pauta corta de MTX consistía en 10 mg/m<sup>2</sup> en los días +1, +3, y +6 en el 37% o 15 mg/m<sup>2</sup> en el día +1 y 10 mg/m<sup>2</sup> los días +3, +6 y +11 en el 27% de los casos. El 25% de los centros omitían la dosis del día +11. En cuanto al rescate con leucovorina, se usaba en el 85% de los niños frente al 49% en adultos<sup>19</sup>.
- **Globulina antitimocítica:** El uso de ATG fue mayoritario en los trasplantes de donante no emparentado y haploidénticos, a diferencia de los adultos que lo utilizan solo en el 57% de los casos<sup>64</sup>. En cuanto al tipo de ATG utilizada, en el 48% fue timoglobulina de Genzyme (dosis media: 2,5 mg/kg/día x 3 días), en el 27% fue Grafalon® (dosis media: 10 mg/kg/día x 3 días) y el 25% ambas.
- **Depleción T ex vivo:** El 67% de los trasplantes haploidénticos en niños utilizaron depleción T ex vivo como plataforma, añadiendo inmunosupresión en el 47% de casos [CsA o MMF] sobre todo si la cantidad de linfocitos infundida era >25-50.000/kg. Esto es diferente a la población adulta, que utiliza la depleción T ex vivo en el trasplante haploidéntico en torno a un 28% de los casos<sup>64</sup> y, en el resto, ciclofosfamida postrasplante.
- **Otros fármacos:** Otros fármacos como el tacrolimus y el MMF también se usaban más en niños que en adultos [19% frente al 7% y 47% frente al 12%, respectivamente].

### Profilaxis en enfermedades no malignas

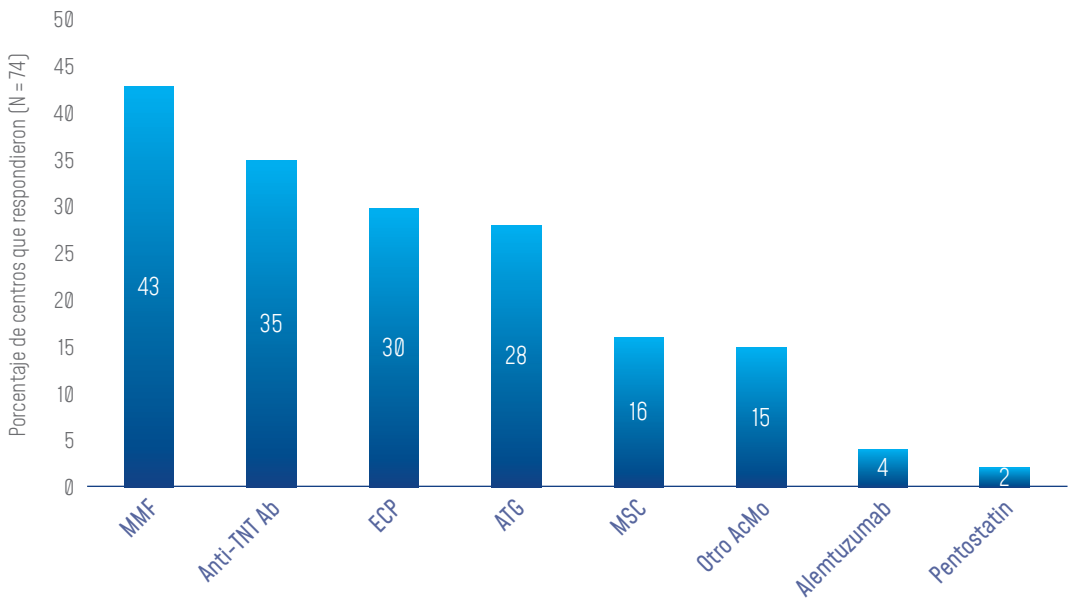
La profilaxis era similar independientemente del donante utilizado. El 92% utilizaban la combinación de CsA y MTX. En el 90% de casos asociaban además ATG. La duración de la inmunosupresión dependía del quimerismo en el 90% de casos.

### Tratamiento de EICRa

- **Primera línea:** El tratamiento de la EICRa (> grado I) se basó en metilprednisolona intravenosa a 2 mg/kg/día repartido en 2 dosis, excepto en la afectación cutánea exclusiva grado II, en la que se usaban los corticoides a menor dosis [1-2 mg/kg/día]. La reducción de dosis se hacía en un 25% cada 5-7 días. Se asociaban también CT para la afectación cutánea y digestiva. Aproximadamente una tercera parte de los pacientes no respondían a corticoides. El 67% consideraba la resistencia a corticoides cuando había falta de mejoría en una afectación determinada al 5º día de tratamiento, lo que condiciona un paso más precoz que en adultos al tratamiento de segunda línea. Probablemente esto se deba a un intento de disminuir la toxicidad de los corticoides, debido al mayor impacto de los efectos adversos de los corticoides a largo plazo en los niños.

- **Segunda línea:** Los tratamientos de segunda línea de la EICRa tenían amplia variabilidad, similar a los pacientes adultos, a excepción del MMF y la FEC que se usaban más en niños que en adultos (43% vs. 33% y 30% vs. 17%, respectivamente). El mayor uso de MMF probablemente es por práctica clínica, así se suele usar sustituyendo a la CsA en casos de toxicidad y en enfermedades no malignas con acondicionamiento de intensidad reducida, aunque parece que su efectividad depende de la dosis empleada<sup>65</sup>. En cuanto a la FEC, se utiliza con mucha frecuencia en pacientes pediátricos para disminuir precozmente la dosis de esteroides y la experiencia publicada es amplia en niños<sup>66</sup>. Estos tratamientos aparecen en la **Figura 7**. Solo en el 40% de los centros el órgano afecto influía en el tratamiento escogido.

**Figura 7.** Tratamiento de segunda línea en EICRa: frecuencia de uso según Lawitschka, et al. 2020<sup>61</sup>.



MMF: micofenolato de mofetilo; FEC: fotoaféresis extracorpórea; ATG: globulina antitimocítica; CME: células mesenquimales del estroma; AcMo: anticuerpos monoclonales.

Casi todos los tratamientos de segunda línea de la EICRa se basan en el uso y resultados en adultos, incluyendo sus datos de farmacocinética y seguridad, lo que puede alterar la respuesta a los tratamientos.

## 4. Ensayos en profilaxis y tratamiento de la EICRa en pacientes pediátricos

### Profilaxis

- **Dosis bajas de IL-2 (NCT00539695)**<sup>67</sup>: Estudio en fase II, prospectivo, aleatorizado que evalúa los efectos de las dosis bajas de IL-2 subcutánea en la recuperación de células T reguladoras (Treg) como profilaxis de EICRa en el trasplante alogénico. Se incluyeron 16 pacientes pediátricos. Los pacientes experimentaron un aumento de Treg de 4,8% a 11,1% a los 3 meses. Ningún paciente desarrolló EICRa grado >II frente a un 12% en el grupo control, la incidencia de infección viral fue baja y no hubo diferencias en la supervivencia.
- **Micofenolato de mofetilo (NCT01487577)**<sup>68</sup>: Estudio en fase III, prospectivo, para determinar la farmacocinética y seguridad de la administración de MMF en perfusión continua, asociado a CsA en un trasplante mieloablatoivo como profilaxis de EICRa. El estudio (N= 19) demostró una disminución de la vida media y mayor aclaramiento del MMF en niños comparado con adultos. La dosis individualizada por área bajo la curva (AUC) fue segura y efectiva. El 95% alcanzó quimera del donante, aunque el injerto leucocitario y plaquetar estuvo retrasado y en algunos pacientes obligó a una reducción de dosis del MMF. El 33% de los niños desarrolló EICRa.
- **Sirolimus (NCT00993343)**<sup>69</sup>: Estudio en fase III, prospectivo, aleatorizado, que comparaba la profilaxis de EICRa con sirolimus y tacrolimus frente a CsA y MTX (N= 24). No hubo diferencias significativas entre los dos regímenes de profilaxis en la incidencia de EICRa grados II-IV o III-IV, ni diferencias en la supervivencia a los 5 años.
- **Maraviroc (NCT02167451)**<sup>70</sup>: Estudio en fase I/II, prospectivo que asociaba maraviroc oral a la profilaxis estandar de EICRa con ciclosporina y MMF para enfermedades no malignas (N= 13). La administración de maraviroc tuvo un buen perfil de seguridad y tolerancia. Ninguno de los pacientes desarrolló EICRa visceral y el 30% tuvieron EICRa cutánea [similar a los controles históricos].
- **Ciclofosfamida postrasplante:**
  - **NCT00134017**<sup>71</sup>: Estudio en fase III, prospectivo, en trasplante familiar HLA-idéntico de profilaxis de EICRa con ciclofosfamida sola comparada con CsA (N= 29). Ninguno de los pacientes con ciclofosfamida desarrolló EICRa comparado con un 27% en el grupo de CsA. La supervivencia libre de enfermedad (SLE) a los 2 años fue de 42% con ciclofosfamida vs. 47% con CsA. En cuanto a la recaída a los 5 años, ésta fue superior con ciclofosfamida [58%] vs. con CsA [42%], pero la diferencia no fue significativa.
  - **NCT02120157**<sup>72</sup>: Estudio en fase III, prospectivo, en trasplante haploidéntico no mieloablatoivo de ciclofosfamida asociada a profilaxis estándar con tacrolimus y MMF en leucemias de alto riesgo (N= 32). La incidencia de EICRa grados II-IV y III-IV fue del 33% y 5%, respectivamente. La mortalidad tóxica fue del 13% y la incidencia de recaída del 52% a los 2 años. La SLE era del 43% al año postrasplante.

■ **Depleción T *ex vivo*:**

- **NCT02327351**<sup>73</sup>: Estudio en fase III, prospectivo, de profilaxis de EICRa con depleción alfa/beta y CD19 en pacientes con inmunodeficiencia primaria sometidos a trasplante de donante no emparentado y haploidéntico (N= 98). La incidencia de EICRa grado II-IV fue baja (17-22%) y la SLE del 87%.
- **NCT02337597**<sup>74</sup>: Estudio en fase III, prospectivo, de profilaxis de EICRa con depleción alfa/beta y CD19 en trasplantes no emparentados y haploidénticos en niños diagnosticados de leucemia mieloide aguda previo acondicionamiento con fludarabina, treosulfán, melfalán y ATG. La incidencia de EICRa grado II-III fue del 39%, y la mitad de los casos solo tenían afectación cutánea. La incidencia de EICRc fue del 30%. La mortalidad tóxica y la SLE fueron del 10% y 67%, respectivamente.

**Tratamiento**

- **Dosis bajas de prednisona (NCT00929695)**<sup>22</sup>: Estudio en fase III, prospectivo, para determinar si una dosis más baja de prednisona [0,5 mg/kg/día vs. 1 mg/kg/día] era efectiva y segura en el tratamiento de la EICRa grado II en pacientes pediátricos (N= 18). La dosis más baja de esteroides es efectiva, no aumenta la necesidad de inmunosupresión secundaria ni afecta a la supervivencia.
- **Células mesenquimales (NCT02336230)**<sup>52</sup>: Estudio en fase III, prospectivo, de tratamiento de EICRa refractaria a esteroides con células mesenquimales alogénicas (Remestemcel-L) en 8 dosis, a lo largo de 4 semanas, randomizado con placebo asociado a tratamiento de 2ª línea (N= 27). Remestemcel-L fue seguro y bien tolerado, pero la respuesta en el día +28 no fue diferente al placebo. En un análisis posterior ampliado en pacientes pediátricos, la administración de remestemcel-L parecía beneficiar a los pacientes con EICRa de alto riesgo y con afectación hepática. La limitación del estudio es la heterogeneidad de los tratamientos de 2ª línea.
- **Ruxolitinib (NCT02913261)**<sup>40</sup>: Estudio en fase III prospectivo, aleatorizado, comparando el tratamiento de la EICRa refractaria a esteroides con ruxolitinib y un tratamiento estándar (N= 9). La respuesta de la EICRa en el día +28 es del 62% en el grupo de ruxolitinib frente al 39% en el grupo control, y la diferencia es significativa, lo que supone una mejoría en la respuesta.

Recientemente se ha publicado una revisión con los estudios de profilaxis y tratamiento de la EICRa que incluyen niños y adolescentes<sup>75</sup>.

En España, a fecha de publicación de esta guía, está abierto el REACH4<sup>76</sup>, estudio de fase I/II, multicéntrico, abierto, a un solo brazo, de ruxolitinib añadido a corticosteroides en pacientes pediátricos con EICRa grado II-IV tras trasplante alogénico.

Todos estos estudios son prometedores para poder valorar la dosificación, utilidad y perfil de seguridad de los diferentes fármacos para la profilaxis y tratamiento de la EICRa en pacientes pediátricos.

## 5. Pronóstico de EICRa

En un análisis reciente, la probabilidad de supervivencia a los 2 años en pacientes <18 años que recibieron terapia de primera línea con corticosteroides para la EICRa fue del 55%, y el 56% de las muertes observadas fueron atribuidas a EICRa<sup>77</sup>.

En una cohorte de pacientes <18 años sometidos a un primer trasplante alogénico con EICRa refractaria a esteroides, la respuesta a la terapia de segunda línea a los 28 días fue del 34%, con una supervivencia global a 2 años del 32% y una mortalidad sin recaída del 61%<sup>78</sup>.

### RESUMEN DE LAS RECOMENDACIONES

- La gradación de la EICRa en pacientes pediátricos se debe hacer por la escala adaptada a niños, que incluye la valoración de la diarrea en función del peso (IIA).
- Profilaxis de EICRa:
  - Los niveles recomendables de CsA en sangre, sobre todo en el trasplante familiar HLA-idéntico, están por debajo de 200 µg/L (IIC).
  - En el trasplante familiar HLA-idéntico, la profilaxis de EICR con CsA sola puede ser suficiente (IIC).
  - En enfermedades no malignas se recomienda mantener la profilaxis con CsA un tiempo mayor de 6 meses para evitar la EICRa (IIB).
  - En los trasplantes de donante no emparentado y haploidénticos se recomienda la depleción T, ya sea *in vivo* con ATG o *ex vivo*, más utilizada en los trasplantes haploidénticos (IIC).
- Tratamiento de EICRa:
  - Los corticoides a dosis bajas son efectivos en la EICRa grado II (IA).
  - La respuesta a los esteroides se valora al 5º día para disminuir la toxicidad de estos (IIC).
  - La FEC es un tratamiento efectivo de 2ª línea en la EICRa de pacientes pediátricos (IIC).
  - El ruxolitinib es eficaz en el tratamiento de la EICRa refractaria a esteroides (IA).



















# DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD INJERTO CONTRA RECEPTOR CRÓNICA

## Capítulo 1

### MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LA EICRc

 Carmen Martínez

1. Introducción
2. Manifestaciones mucocutáneas
3. Manifestaciones gastrointestinales
4. Manifestaciones hepáticas
5. Manifestaciones pulmonares
6. Manifestaciones del sistema músculo-esquelético
7. Manifestaciones hematológicas y del sistema inmune
8. Otras manifestaciones
9. Aplicaciones electrónicas para el diagnóstico y clasificación de gravedad de la EICRc
10. Resumen de las recomendaciones

## 1. Introducción

La piel [67%], la mucosa oral [60%], el hígado [52%] y los pulmones [50%] son los principales órganos diana afectados en los pacientes con EICrC<sup>79</sup>. Otros órganos con frecuencia implicados son los ojos [48%], las articulaciones y fascias [48%], el tracto GI [30%] y la mucosa genital [12%]. Estos síntomas de presentación remedan a los observados en diversos síndromes autoinmunes, si bien, su presentación no es tan uniforme. De acuerdo con los criterios diagnósticos de consenso del NIH, las manifestaciones clínicas se clasifican como "diagnósticas" o "distintivas" [Tabla 14]<sup>2,80</sup>. Las manifestaciones diagnósticas son aquellas que establecen el diagnóstico de EICrC sin necesidad de más investigación [ej. biopsia, test de laboratorio, test de función pulmonar, pruebas de imagen o evaluación por un especialista]. Por el contrario, las manifestaciones distintivas se observan en pacientes con EICrC y están ausentes en pacientes con EICrA, pero requieren más investigación para confirmar el diagnóstico. Las infecciones, reacciones adversas a fármacos u otras posibles causas de los síntomas han de tenerse en cuenta siempre en el diagnóstico diferencial. Las manifestaciones comunes aparecen en ambas, EICrC y EICrA.

**Tabla 14.** Signos y síntomas de EICrC de acuerdo con el consenso NIH 2015

Órgano o estructura	Diagnósticos	Distintivos	Otros	Comunes
Piel	Poiquilodermia Liquen plano- <i>like</i> Esclerosis Morfea- <i>like</i> Liquen escleroso- <i>like</i>	Despigmentación Lesiones pápulo-escamosas	Alteraciones de la sudoración Ictiosis Queratosis pilaris Hipopigmentación Hiperpigmentación	Eritema <i>Rash</i> maculopapular Prurito
Uñas		Distrofia Estrías longitudinales, exfoliación, uñas quebradizas Onicolisis <i>Pterygium ungueal</i> Pérdida de uñas (habitualmente simétrico y múltiple)		



<b>Cuero cabelludo y vello corporal</b>		Alopecia <i>de novo</i> cicatricial o no (tras haber recuperado el cabello tras la quimioterapia) Pérdida del vello corporal Descamación	Adelgazamiento del cabello, irregular, áspero o sin brillo Canas prematuras	
<b>Boca</b>	Liquen plano- <i>like</i>	Xerostomía Mucocelos Atrofia de mucosa Úlceras Pseudomembranas		Gingivitis Mucositis Eritema Dolor
<b>Ojos</b>		Sequedad <i>de novo</i> , ojos arenosos, dolorosos Conjuntivitis cicatricial Queratoconjuntivitis seca Queratopatía punctata en áreas confluentes	Fotofobia Hiperpigmentación periorbitaria Blefaritis	
<b>Genitales</b>	Liquen plano- <i>like</i> Liquen escleroso- <i>like</i>	Erosiones Fisuras Úlceras		
<b>Femeninos</b>	Cicatrices vaginales o aglutinación clítoris/labios			
<b>Masculinos</b>	Fimosis, estenosis o cicatrices uretrales/meato			

<b>Tracto gastrointestinal</b>	Anillos/redes esofágicas Cicatrices o estenosis de la parte alta/tercio medio del esófago		Insuficiencia pancreática exocrina	Anorexia Náusea Vómitos Diarrea Pérdida de peso Retraso del crecimiento (lactantes y niños)
<b>Hígado</b>				Aumento bilirrubina total, fosfatasa alcalina >2 límite alto de normalidad ALT >2 límite alto de normalidad
<b>Pulmón</b>	Bronquiolitis obliterante diagnosticada mediante biopsia pulmonar Síndrome de bronquiolitis obliterante	Atrapamiento aéreo y bronquiectasias en TC tórax	Neumonía organizativa criptogénica Enfermedad pulmonar restrictiva	
<b>Músculos, fascias y articulaciones</b>	Fascitis Rigidez articular o contracturas secundarias a fascitis o esclerosis	Miositis y polimiositis	Edema Calambres musculares Artralgias o artritis	

Sistema hematopoyético e inmune			Plaquetopenia Eosinofilia Linfopenia Hipo o hipergammaglobulinemia Autoanticuerpos (anemia hemolítica autoinmune, trombocitopenia autoinmune) Fenómeno de Raynaud	
Otros			Derrame pericárdico o pleural Ascitis Neuropatía periférica Síndrome nefrótico Miastenia gravis Anormalidades de la conducción cardíaca o miocardiopatía	

ALT: alanina aminotransferasa; TC: tomografía computarizada.

## 2. Manifestaciones mucocutáneas

Incluyen las alteraciones en la piel, uñas, cuero cabelludo y vello corporal, boca, ojos y genitales. En el capítulo *Tratamiento tópico de las lesiones cutáneas y de mucosas* se da información adicional a la aquí expuesta.

### Piel

Según el panel de expertos del NIH, son consideradas manifestaciones diagnósticas de EICRc los cambios poiquilodermatosos, las lesiones similares al liquen plano y las manifestaciones cutáneas escleróticas<sup>2,80</sup>.

- **Poiquilodermia:** Consiste en la combinación de atrofia, hipopigmentación e hiperpigmentación en la piel. Típicamente aparecen como parches con pigmentación moteada y telangiectasias.

- **Lesiones tipo liquen plano (liquen plano-like):** Se presenta como pápulas o placas eritematosas a violáceas con predilección por las manos y pies dorsales, antebrazos y tronco, en ocasiones con finas escamas (Figura 8). El principal síntoma asociado es el prurito. Estas lesiones pueden tener a veces una distribución folicular, similar a la queratosis pilar. Las lesiones liquen plano-like pueden aparecer en sitios de cicatrices de herpes zóster o siguiendo las líneas de Blaschko. Puede, aunque no siempre, preceder a la aparición de EICR esclerótica.

Figura 8. EICRc liquenoide



ES2206074402

■ **Manifestaciones escleróticas:**<sup>81,82</sup> la esclerosis es una manifestación frecuente de la EICRc. Estas lesiones pueden desarrollarse en sitios de resolución de lesiones liquen plano-*like* o en áreas de piel previamente normal y pueden darse en cualquier parte de la superficie cutánea. En función de la profundidad de la esclerosis se diferencian distintas formas de presentación clínica:

- **Morfea.** La esclerosis afecta principalmente a la dermis. Suele presentarse con placas firmes, hiperpigmentadas, hipopigmentadas o del color de la piel (**Figura 9**). La piel a menudo tiene un aspecto brillante y con pérdida de vello por la eliminación de las estructuras anexas. A diferencia de la esclerosis sistémica, la afectación de la superficie corporal en la EICR esclerótica a menudo es discontinua. En algunos casos puede observarse el fenómeno de Koebner, consistente en la aparición de las lesiones en sitios de traumatismo cutáneo (ej. presión del cinturón, áreas de punción de catéteres, etc.). La afectación extensa de la pared torácica puede provocar síntomas respiratorios secundarios al limitar la expansión torácica.

**Figura 9.** Lesiones similares a placas de morfea en una EICRc esclerodermiforme



- **Liquen escleroso-like:** En este caso, la esclerosis afecta la dermis superficial, remediando al liquen escleroso, una dermatosis caracterizada por atrofia epidérmica y fibrosis dérmica superficial (**Figura 10**). Estas lesiones se observan típicamente en la parte superior de la espalda como placas delgadas de color blanco o gris con dermatoglifos acentuados.

**Figura 10.** Lesiones tipo liquen escleroso en una EICRc esclerodermiforme



ES2206074402

- *Esclerosis profunda/fascitis eosinofílica-like*: En este caso se trata de una esclerosis profunda, subcutánea, dando como resultado una apariencia ondulada similar a la celulitis en la piel debido al engrosamiento de los tabiques fibrosos dentro de la grasa, particularmente en los brazos y muslos (**Figura 11**). Las fascias suelen verse afectadas en formas muy evolucionadas de esclerosis y puede dar lugar a la aparición de demarcaciones lineales prominentes, a menudo denominadas el "signo del surco", y contracturas que limitan el rango de movimiento (**Figura 12**) [ver más adelante *Manifestaciones del sistema músculo-esquelético*]. Las formas graves pueden complicarse con el desarrollo de ampollas o ulceraciones de difícil resolución.

**Figura 11.** Lesiones similares a una morfea generalizada/fascitis en una EICRc esclerodermiforme. Obsérvese la limitación importante de la movilidad de las extremidades al realizar el P-ROM.



**Figura 12.** Alteración de la pigmentación, esclerosis profunda y fascitis con limitación grave de la movilidad (la figura muestra el máximo de extensión del antebrazo del paciente).



La despigmentación cutánea (vitiligo, **Figura 13**) y las lesiones pápulo-escamosas son consideradas manifestaciones distintivas. Contribuyen al diagnóstico de la EICRc en combinación con biopsia o confirmación de laboratorio de EICRc cutánea o en otro órgano. Las alteraciones de la sudoración (hipohidrosis por pérdida de glándulas sudoríparas), la ictiosis, queratosis pilaris y trastornos (hipo- e hiper-) de la pigmentación son manifestaciones frecuentes pero inclasificables. Finalmente, el eritema, la erupción maculopapular y el prurito son comunes a la ECIRa. Otras manifestaciones descritas son las lesiones eczematosas generalizadas y erupciones malares que se asemejan al lupus eritematoso sistémico (confirmadas histopatológicamente como EICRc), lesiones tipo dermatitis atópica y angiomatosis (lesiones vasculares cutáneas denominadas que suelen aparecer en áreas de esclerosis cutánea de larga duración).



**Figura 13.** Lesiones de vitíligo en paciente con EICRc.



## Uñas

Las manifestaciones ungueales son frecuentes en pacientes con EICRc, pero no son diagnósticas sino distintivas<sup>2,60</sup>. Van desde la distrofia ungueal leve hasta la pérdida total de la uña (anoniquia) (**Figura 14**). Otros ejemplos de alteraciones ungueales son los surcos longitudinales, uñas quebradizas, onicólisis (separación de la placa ungueal del lecho ungueal) y pterigión (adherencia anormal de la placa ungueal al pliegue ungueal proximal o hiponiquio).

**Figura 14.** Lesiones ungueales en EICRc. Son idénticas a un liquen plano ungueal.



## Cuero cabelludo y vello corporal

La alopecia cicatricial o no cicatricial y las pápulas escamosas en el cuero cabelludo son manifestaciones distintivas. Otros signos son el pelo fino, caída del cabello en parches, cabello áspero u opaco y canas prematuras. También se ha descrito la alopecia areata como fenómeno autoinmune.

## Boca

La afectación de la mucosa oral es muy frecuente [45-83%], habitualmente en forma de sequedad similar al síndrome de Sjögren por deterioro de la función de las glándulas salivales y aparición de úlceras dolorosas<sup>79,83</sup>. Los hallazgos en el examen de la cavidad oral que permiten el diagnóstico de EICRc sin la necesidad de realizar más pruebas o evidencia de compromiso de otros órganos son el liquen plano-*like*, las placas hiperqueratósicas o la restricción de la apertura oral por esclerosis (**Figura 15**)<sup>2,80,83</sup>. Las lesiones de liquen plano-*like* se caracterizan por líneas hiperqueratósicas blancas y lesiones reticulares blancas que típicamente se observan en la mucosa oral y la lengua, si bien pueden aparecer en cualquier parte de la boca y labios. Las placas hiperqueratósicas aisladas sin cambios liquenoides [leucoplaquia] no se consideran un criterio diagnóstico. Es importante vigilarlas por su riesgo de malignización.

Signos distintivos incluyen xerostomía, mucocelos [acumulaciones de sialomucina de las glándulas salivales menores], atrofia mucosa y pseudomembranas<sup>2,80,83</sup>. La gingivitis, la mucositis, el eritema y el dolor se pueden observar tanto en la EICRa como en la EICRc y, cuando se presentan con otras características de la EICRc, se utilizan para designar el subtipo *overlap* de la EICRc. Una manifestación clínica infrecuentemente descrita en paciente con EICRc es el xantoma verruciforme oral [placas mucosas caracterizadas histológicamente por hiperplasia epitelial y macrófagos espumosos] descrito también en la mucosa normal o en el contexto del liquen plano oral u otras enfermedades inflamatorias.

La EICRc oral puede comprometer de forma significativa la higiene dental, con frecuencia se asocia a pérdida de piezas dentales, el estado nutricional y la calidad de vida de los pacientes<sup>83</sup>.

**Figura 15.** Lesiones liquenoides orales.



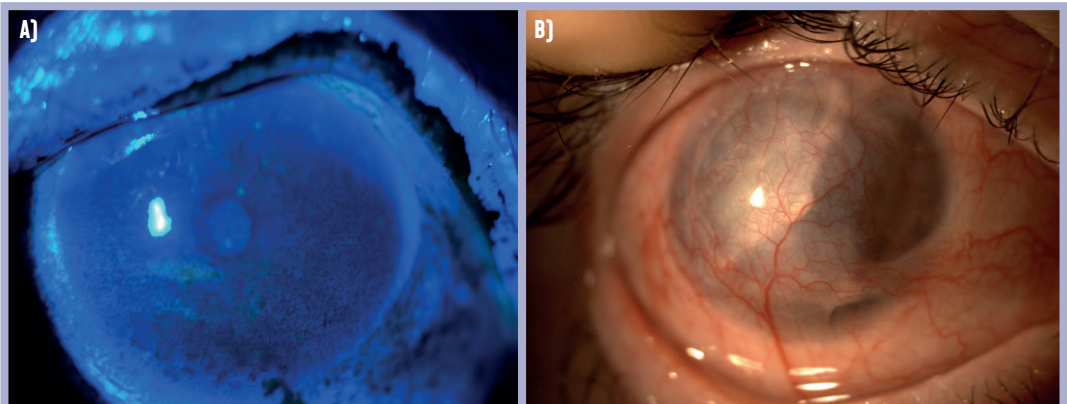
## Ojos

No existen manifestaciones oculares catalogadas como diagnósticas de EICRc<sup>2,80</sup>. Las manifestaciones distintivas consisten en aparición *de novo* de ojos secos, "arenosos" o dolorosos, conjuntivitis cicatricial, queratoconjuntivitis seca y áreas confluentes de queratopatía punteada [Figura 16]. Otras características incluyen la fotofobia, la hiperpigmentación periorbitaria y la blefaritis (eritema y edema de los párpados y telangiectasia del borde palpebral)<sup>84-86</sup>. Una descripción más detallada de la afectación ocular por EICRc se muestra en el capítulo *Tratamiento de la EICR ocular*.

El test Schirmer es de utilidad para el diagnóstico de EICRc ocular, sin embargo, sus valores numéricos no son útiles para el seguimiento por su escasa correlación con los cambios en los síntomas. Un resultado de test Schirmer <5 mm a los 5 minutos o la evidencia de queratoconjuntivitis seca por examen con lámpara de hendidura con una media de test de Schirmer de 6-10 mm, en ausencia de otras causas que lo justifiquen, es suficiente para el diagnóstico de EICRc ocular con fines de tratamiento y para ensayos clínicos diseñados específicamente para la EICR ocular. Sin embargo, es necesaria una característica distintiva adicional para establecer la elegibilidad para ensayos de EICRc general<sup>2,80</sup>.

El diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la EICRc ocular requiere la participación de un oftalmólogo<sup>84-86</sup>. Se recomienda evaluación oftalmológica pretrasplante para aquellos pacientes que refieran síntomas oculares, así como una primera evaluación basal a los 100 días del procedimiento.

**Figura 16.** Afectación moderada [A] y grave [B] de la superficie ocular en dos pacientes con EICRc ocular. A) Queratitis punteada superficial difusa en la tinción corneal con fluoresceína. B) Opacidad corneal completa con neovascularización por deficiencia de células madre corneo-limbares sobre un trasplante de córnea fracasado. Imágenes cedidas por el Instituto Universitario de Oftalmobiología Aplicada [IOBA].



## Genitales

Es muy frecuente que los pacientes con EICrC oral tengan también afectación genital, por lo que procede realizar un interrogatorio dirigido y una exploración ginecológica, incluso en asintomáticos, para evitar que pasen desapercibidas dichas manifestaciones. Las manifestaciones diagnósticas incluyen las lesiones liquen plano-*like*, liquen escleroso-*like*, cicatrices vaginales, aglutinación clitoridiana/labial (mujeres), fimosis y cicatrización o estenosis de la uretra o del meato (hombres)<sup>2,80,87</sup>. Se consideran distintivos las erosiones vulvares o vaginales, las fisuras y las úlceras<sup>2,80,87</sup>.

- **Genitales femeninos**<sup>87-89</sup>: Los síntomas más habituales son la sequedad, el ardor, el prurito, el dolor al tacto, la disuria y la dispareunia. Los signos y síntomas de EICrC genital pueden incluir eritema parcheado o generalizado, dolor a la palpación de la apertura del área vestibular o mucosa vulvar con un aplicador con punta de algodón, erosiones o fisuras de las mucosas, leucoqueratosis reticular, reabsorción de los labios menores, fusión labial o aglutinación de la capucha del clítoris, adherencias vaginales fibrinosas, bandas vaginales fibrosas circunferenciales, acortamiento vaginal, sinequias, cambios escleróticos graves hasta la estenosis vaginal completa.

- **Genitales masculinos**<sup>87</sup>: Los varones pueden referir dolor en las relaciones sexuales, con sensación de quemazón. Los signos consisten en balanopostitis no infecciosa, lesiones tipo liquen plano o escleroso, fimosis, erosiones o úlceras uretrales o en el meato (**Figura 17**).

**Figura 17.** Lesiones genitales en EICrC liquenoide. Son idénticas a las que podríamos observar en un paciente con liquen plano de mucosas.



### 3. Manifestaciones gastrointestinales

La presencia de membranas esofágicas, o de estenosis en el tercio superior o medio del esófago, son diagnósticas de EICRc y con frecuencia ocasionan disfagia<sup>2,80,90</sup>. Pueden aparecer también úlceras dolorosas. La anorexia, náuseas, vómitos, diarrea crónica, malabsorción, pérdida de peso y retraso del crecimiento (generalmente en bebés y niños) son síntomas comunes de EICRa e indicativos de afectación del intestino delgado y el colon<sup>90</sup>. Estos síntomas son muy inespecíficos por lo que se han de descartar otras causas, tales como toxicidad farmacológica, alteraciones de la motilidad e infecciones. El llamado *wasting syndrome* puede ser una manifestación de EICRc, pero también puede estar relacionado con múltiples causas como la ingesta calórica insuficiente, baja absorción intestinal de macronutrientes, aumento del gasto energético en reposo e hipercatabolismo. La EICRc también puede cursar con insuficiencia pancreática exocrina, provocando malabsorción que puede mejorarse con la suplementación oral con enzimas pancreáticos.

Ante la presencia de síntomas gastrointestinales, se recomienda la realización de una endoscopia para realizar un estudio anatomopatológico y microbiológico. Los hallazgos de la endoscopia son variables y consisten en pérdida de las marcas vasculares, eritema leve focal a extenso grave, edema, exudados, erosiones y ulceraciones.

### 4. Manifestaciones hepáticas

No hay signos hepáticos que sean diagnósticos o distintivos de EICRc y los mismos hallazgos hepáticos ocurren en pacientes con EICRa y EICRc<sup>2,80</sup>. Aproximadamente la mitad de los pacientes con EICRc tienen alguna afectación del hígado. Con frecuencia, la afectación hepática se manifiesta como anomalías en las pruebas de función hepática sin otras complicaciones importantes<sup>90</sup>. Debido a la inespecificidad de estas alteraciones, siempre se deberán excluir otras causas como infecciones, toxicidad farmacológica, obstrucción de la vía biliar, esteatohepatitis no alcohólica, malignidad u otros<sup>90</sup>.

La EICRc hepática puede presentarse de dos formas: (a) como elevación de las transaminasas, similar a lo observado en una hepatitis aguda, con o sin ictericia, habitualmente tras el descenso o suspensión de los inmunosupresores o la ILD; o (b) como colestasis progresiva con elevación de fosfatasa alcalina y gamma-glutamil transferasa seguida de ictericia. La realización de biopsia hepática diagnóstica puede ser necesaria cuando se sospecha EICR hepática aislada y para el diagnóstico diferencial, sobre todo si de ello deriva una actitud terapéutica diferente.

## 5. Manifestaciones pulmonares

El síndrome de bronquiolitis obliterante (SBO) diagnosticado mediante pruebas funcionales respiratorias es considerado actualmente como una manifestación diagnóstica de EICRc<sup>2</sup>. Con frecuencia, los síntomas están precedidos de alteraciones en las pruebas de función pulmonar, por lo que se recomienda la realización de dichas pruebas de forma seriada tras el trasplante durante los primeros 2 años, además de en el momento en que el paciente se diagnostique de EICRc por otros signos o síntomas. La presentación clínica suele ser progresiva, iniciando con disnea leve de esfuerzo y/o tos seca. Estos síntomas pueden evolucionar a disnea de esfuerzo significativa, disminución de la tolerancia al ejercicio y tos no productiva; y en última instancia, provocar dependencia de oxígeno, inmovilidad y muerte relacionada con infecciones pulmonares<sup>91,92</sup>. El pneumotórax, pneumomediastino y el enfisema subcutáneo son muy infrecuentes y habitualmente asociados a enfermedad muy evolucionada. Inicialmente, los pacientes con SBO suelen tener una auscultación pulmonar y una radiografía de tórax normales. A medida que avanza la enfermedad, la TC de tórax puede mostrar atrapamiento aéreo, bronquiectasias y un patrón de mosaico de opacidades en vidrio esmerilado<sup>91,92</sup>.

En presencia de una manifestación distintiva de EICRc, el diagnóstico clínico de SBO es suficiente para establecer el diagnóstico de EICRc a los efectos de inclusión en ensayos clínicos cuando se cumplan todos los siguientes criterios<sup>2</sup>:

- VEMS1/capacidad vital <0,7 o valores inferiores al quinto percentil.
- La capacidad vital incluye la capacidad vital forzada o la capacidad vital lenta, la que sea mayor.
- El quinto percentil es el límite inferior del intervalo de confianza del 90%.
- Para pacientes pediátricos o ancianos, se usan los límites inferiores de la normalidad, definidos de acuerdo con los cálculos del *National Health and Nutrition Examination Survey III*.
- VEMS1 <75% del predicho con una disminución del 10% en 2 años. Ese valor no debe de corregir a >75% con broncodilatadores y la disminución absoluta de los valores corregidos deben permanecer ≥10% en 2 años.
- Ausencia de infección respiratoria, documentada con las correspondientes exploraciones complementarias en función de los síntomas (radiografía de tórax, TC, fibrobroncoscopia y cultivos microbiológicos).

Una de los siguientes:

- Atrapamiento aéreo en la TC en espiración o engrosamiento de las vías respiratorias pequeñas o bronquiectasias TC de tórax de alta resolución o
- Atrapamiento aéreo en las pruebas de función respiratoria (PFR): volumen residual >120% del volumen previsto o elevación por encima del intervalo de confianza del 90% de la capacidad total pulmonar/volumen residual.

Si un paciente presenta manifestaciones diagnósticas de EICRc en otros órganos, entonces solo es necesario el primer criterio de los mencionados. En caso contrario, será necesaria una biopsia de pulmón para establecer el diagnóstico de EICRc a los efectos de la inclusión del paciente en un ensayo clínico. En la práctica clínica habitual suele ser suficiente con las pruebas funcionales respiratorias y la TC en espiración. Es importante la valoración por un neumólogo

experimentado, sobre todo en los casos de difícil interpretación como son aquellos que presentan un componente restrictivo secundario a EICRc esclerodermiforme y/o en aquellos con infecciones pulmonares simultáneas o de repetición.

Otras manifestaciones pulmonares que no son consideradas diagnósticas ni distintivas son la neumonía organizada criptogénica, antes conocida como bronquiolitis obliterante con neumonía organizada, y la enfermedad pulmonar restrictiva progresiva (en ausencia de causas extrapulmonares).

## 6. Manifestaciones del sistema músculo-esquelético

Las complicaciones relacionadas con el sistema músculo-esquelético son frecuentes en los pacientes con EICRc, pero se consideran manifestaciones diagnósticas únicamente la fascitis, similar a la fascitis eosinofílica autoinmune, y la rigidez articular o contracturas articulares secundarias a la fascitis o a esclerosis<sup>2,80</sup>. Los signos que son comunes, pero no específicos, incluyen edema, calambres musculares, artralgia y artritis<sup>2,80</sup>. La miositis y la polimiositis son fenómenos distintivos de EICRc. La fascitis y la miositis se reportan en menos del 5% de los receptores de alo-TPH.

La gravedad de la enfermedad musculoesquelética se puede medir utilizando una de las muchas escalas de estado de las articulaciones/fascias<sup>93,94</sup>. En un estudio que evaluó varias escalas en una cohorte de observación prospectiva, la *escala NIH joint/fascia scale* fue capaz de detectar de forma superior la mejoría clínica al tratamiento, mientras que la escala fotográfica de rango de movimiento [P-ROM] fue capaz de capturar mejor la progresión<sup>94</sup>.

■ **Fascitis:** Se manifiesta como limitación de la movilidad articular y cambios en la piel<sup>93,94</sup>. Con frecuencia afecta a los antebrazos y las piernas y se asocia a esclerosis de la piel y del tejido subcutáneo adyacente. Estos cambios pueden estar precedidos de un edema importante y sin fovea en las extremidades, a veces con eritema con/sin dolor, que evoluciona a su desaparición y sustitución progresiva por induración simétrica y aspecto característico de la piel, que recuerda a la piel de naranja (**Figura 18**). En ocasiones la afectación de las fascias aparece sin compromiso de la piel ocasionando rigidez articular y/o contracturas articulares. La resonancia magnética nuclear (RMN) muestra alta intensidad en el músculo en imágenes ponderadas en T2 con supresión de grasa. No suele ser necesario realizar biopsia para el diagnóstico; en caso de plantearla, hay que tener en cuenta que hay riesgo de una cicatrización deficiente de la herida.



**Figura 18.** Fascitis.



- Miositis:** Se manifiesta clínicamente como debilidad con o sin mialgias, simétrica y de intensidad variable que afecta de forma característica a los músculos proximales, los flexores del cuello y/o la cintura de las extremidades. La musculatura de la parte superior del esófago, la faringe, el sistema respiratorio o el corazón rara vez se ven involucradas. Es característica la elevación de las enzimas musculares [creatinquinasa de 5 a 50 veces el límite superior de lo normal] aunque su normalidad no excluye miositis, sobre todo al inicio de la misma. También son frecuentes las elevaciones de lactato deshidrogenasa, aldolasa y aminotransferasas. Pueden estar presentes autoanticuerpos antinucleares, anti-músculo liso o antimitocondriales. La electromiografía suele ser anormal y muestra hallazgos compatibles con una miopatía inflamatoria. Es necesaria una biopsia para confirmar la afectación.

## 7. Manifestaciones hematológicas y del sistema inmune

Las alteraciones del sistema hematopoyético e inmune son frecuentes en pacientes con EICRc, si bien ninguna de ellas es calificable como diagnóstica o distintiva<sup>2,80</sup>. Las citopenias son el resultado del daño estromal de la médula ósea (MO) o de origen autoinmune<sup>95,96</sup>. Podemos observar trombocitopenia, eosinofilia, linfopenia, e hipo o hipergammaglobulinemia. La trombocitopenia [ $<100.000/\mu\text{l}$ ] al diagnóstico de EICRc se considera de mal pronóstico<sup>95</sup>. Algunos pacientes pueden presentar trombocitopenia autoinmune o anemia hemolítica autoinmune. Los autoanticuerpos en pacientes con EICRc son similares a los observados en el lupus eritematoso sistémico y otros trastornos reumatológicos (anticuerpos antinucleolares, antimitocondriales).

La EICRc conlleva una inmunodeficiencia celular T y B marcada debido tanto a los efectos inmunosupresores directos de la enfermedad como a los efectos de los fármacos administrados para tratarla. Esta inmunodeficiencia resulta en una mayor incidencia de infecciones recurrentes, responsables en gran parte de la morbilidad y la mortalidad asociadas con la EICRc. Los pacientes con EICR aguda y/o crónica presentan también con frecuencia deficiencia de IgA.

## 8. Otras manifestaciones

Hay un grupo de manifestaciones clínicas relativamente infrecuentes que pueden ocurrir en pacientes con EICRc tales como poliserositis (derrame pericárdico, pleural o ascitis, con frecuencia de carácter recidivante, edema facial, escrotal o de extremidades), miastenia gravis, vasculitis, fenómeno de Raynaud, enfermedad desmielinizante del sistema nervioso central, encefalitis inmunomediada, neuropatía periférica, anomalías de la conducción cardíaca, miocardiopatía y síndrome nefrótico debido a nefropatía membranosa o, con menor frecuencia, enfermedad de cambios mínimos<sup>2,80</sup>. Todas ellas requieren un adecuado diagnóstico de exclusión.

## 9. Aplicaciones electrónicas para el diagnóstico y clasificación de gravedad de la EICRc

El diagnóstico, la evaluación de la gravedad y el seguimiento de un paciente con EICRc son complejos y requieren un tiempo no siempre disponible en las consultas habituales de Hematología. La experiencia del médico examinador, así como la de los especialistas no hematólogos, son factores clave en el manejo de estos pacientes. Se recomienda realizar una evaluación protocolizada por órganos y sistemas, y seguir los criterios diagnósticos y de gravedad establecidos por el grupo de expertos del NIH.

Para ayudar en esta tarea, la Universidad de Lovaina (KU Leuven, Bélgica), en colaboración con el CWP de la EBMT y el Instituto Nacional de Salud de Bethesda, han desarrollado una aplicación electrónica denominada eGVHD (<https://>

[www.uzleuven.be/egvhd](http://www.uzleuven.be/egvhd)). Esta herramienta está diseñada como una aplicación impulsada por algoritmos, para ayudar a los médicos a aplicar los criterios NIH en el diagnóstico de EICR. Su objetivo no es reemplazar el diagnóstico médico, sino ser un soporte educativo fácil de usar y que ayude a los profesionales a mejorar su capacidad para diagnosticar y puntuar la gravedad de la EICR. Ofrece varias funciones: [a] una interfaz para brindar asistencia con la puntuación de la EICRa (tres órganos involucrados); [b] una interfaz que brinda asistencia para calificar la EICRc (ocho órganos involucrados); [c] un manual de usuario para cada función (diagnóstico, puntuación EICRa y puntuación EICRc) por separado; [d] acceso a los artículos científicos de referencia; [e] acceso a la definición de términos médicos específicos e imágenes médicas relevantes; y [f] la opción de producir un informe, que se puede guardar o imprimir.

También se encuentra disponible en internet y como aplicación electrónica la herramienta *Allogeneic and Autologous Transplant Guidelines* (<http://bethematch-hct.herokuapp.com/#/app/home>) para pacientes y médicos, donde se incluyen principios generales ante la sospecha de EICR, la descripción de los síntomas y signos referidos por el paciente, los datos de la exploración física, test diagnósticos, las manifestaciones de EICRc por cada uno de los órganos con ejemplos fotográficos y bibliografía al respecto.

La ASTCT tiene también disponible una aplicación con las guías de práctica clínica para trasplante, donde se incluye un apartado dedicado a EICRc, en el que se pueden consultar las manifestaciones de la misma y la gradación según los documentos del NIH, pero no ofrece una calculadora para EICRc (sí para EICRa).

Finalmente, la NCCN dispone desde 2020 de un apartado dedicado al trasplante de progenitores hematopoyéticos donde se incluye un amplio apartado dedicado a EICR aguda y crónica y que está disponible tanto en la web [www.nccn.org](http://www.nccn.org) como en la aplicación electrónica NCCN. En esta última, el contenido es el mismo de la web y se presenta en forma de documentos PDF; no hay calculadores ni soporte fotográfico.

## RESUMEN DE LAS RECOMENDACIONES

- La EICRc sigue siendo una complicación frecuente y grave del alo-TPH.
- Para su adecuado diagnóstico y diferenciación respecto de la EICRa se recomienda seguir los criterios del grupo de expertos del NIH. Según este grupo, las manifestaciones clínicas son muy variadas y se clasifican en diagnósticas, distintivas, indeterminadas o inespecíficas y comunes a EICRa.
- En la mayoría de los casos el diagnóstico es clínico y/o apoyado en pruebas complementarias sin requerir confirmación histológica. Ante la ausencia de manifestaciones diagnósticas, siempre se deben considerar otras posibles causas de los síntomas. La mayoría de los diagnósticos alternativos pueden excluirse mediante biopsia del tejido afecto.
- La piel, los ojos, el hígado, el tracto gastrointestinal y los pulmones son los principales órganos diana en pacientes con EICRc.
- La afectación cutánea más habitual se asemeja al liquen plano y a las manifestaciones cutáneas de la esclerodermia, mientras que la ocular consiste fundamentalmente en un síndrome seco.
- El aumento de las concentraciones séricas de fosfatasa alcalina y bilirrubina ha de hacer pensar en afectación hepática.
- La EICRc GI a menudo cursa con sequedad oral con/sin eritema y ulceraciones, evidencia de lesiones liquenoides, disfagia con pérdida de peso, diarrea crónica y malabsorción.
- La afectación pulmonar más frecuente consiste en el SBO cuyo diagnóstico se ha de sospechar ante la presencia de síntomas respiratorios persistentes no justificables por otra causa. Se recomiendan pruebas funcionales respiratorias de seguimiento para su diagnóstico precoz.
- Se recomienda interrogar activamente sobre síntomas y signos genitourinarios de EICRc ya que pueden pasar desapercibidos.
- Por la complejidad de esta complicación, se recomienda su diagnóstico, tratamiento y seguimiento por parte de un equipo de especialistas multidisciplinar, siguiendo en lo posible procedimientos normalizados de trabajo.

## Capítulo 2

# DIAGNÓSTICO Y GRADACIÓN DE LA EICRc

▣ Manuel Jurado

- 1 Diagnóstico diferencial entre EICR aguda y crónica
- 2 Puntuación clínica
- 3 Valoración global clínica (*global scoring system*) de la EICRc
- 4 3<sup>rd</sup> consensus conference NIH 2020

## 1. Diagnóstico diferencial entre EICR aguda y crónica

El consenso del NIH de 2005 y 2014<sup>2,80</sup> establece dos principales categorías de EICR, aguda y crónica. La definición de **EICRa** está recogida en el Bloque I, capítulo 1, e incluye la forma clásica y la forma persistente, recurrente o de inicio tardío. La **EICRc** incluye 2 subcategorías:

- **EICRc clásica:** en la que no hay elementos o manifestaciones clínicas de EICRa.
- **Síndrome de solapamiento (*overlap syndrome*):** un proceso clínico donde las características de EICRa y EICRc coexisten en algún momento del curso evolutivo de la enfermedad. En concreto, una o más manifestaciones de EICRa, en un paciente con EICRc, que pueden aparecer al principio del diagnóstico de la fase crónica o en el curso de la misma. Las manifestaciones agudas pueden recurrir con o sin resolución de la EICRc, puede ser transitoria, dependiendo del grado de inmunosupresión, así como cambiar a lo largo del curso de la enfermedad; además muchos pacientes resuelven las manifestaciones agudas mientras que las crónicas persisten. También hay enfermos con la forma clásica de EICRc que pueden desarrollar manifestaciones agudas cuando se hace la reducción de la terapia inmunosupresora.

El consenso de 2014 recomienda documentación de todas las manifestaciones específicas [de aguda y crónica] cuando se realiza la puntuación al inicio o en cualquier momento después del diagnóstico de la EICRc. Esta recogida de información de todos los órganos afectados proporciona una mejor descripción de la EICRc, ayuda a establecer el pronóstico junto con los estudios biológicos y también facilita la identificación de las formas *overlap* de manera retrospectiva.

En ausencia de datos y/o manifestaciones clínicas diagnósticas de EICRc, la persistencia, recurrencia o nuevo inicio de manifestaciones clínicas en piel, tracto GI o anomalías hepáticas deberían de ser clasificadas como EICRa, independientemente del momento del trasplante.

## 2. Puntuación clínica

Inicialmente desarrollado a partir del consenso del NIH de 2005, ha sido modificado tras revisión de la evidencia clínica o modificación de definiciones, todas ellas plasmadas en el consenso del 2014. Entre los cambios realizados en dicho consenso cabe destacar:

- Está diseñado tanto para uso basal como transversal, a diferencia de los criterios de respuesta<sup>28</sup> que están orientados a la evaluación longitudinal en estudios y ensayos clínicos.
- Se recogen una serie de síntomas/signos clínicos y pruebas complementarias. Dentro de las pruebas analíticas, el único dato de laboratorio que se requiere es la función hepática.
- Con respecto a la puntuación pulmonar es preferible la realización de las PFR, pero si estas no estuvieran disponibles, los síntomas pueden ser válidos para determinar la puntuación.

- La esclerosis de la piel y la fascitis han sido separadas del cálculo del área de superficie corporal, que es más aplicable a otras manifestaciones como el eritema.
- La gravedad de la diarrea ha sido añadida a la puntuación del tracto GI.
- La puntuación hepática fue modificada para reflejar las anomalías bioquímicas que aparecen en la forma precoz o la más tardía -más grave- de las fases de la EICR.
- La puntuación de cada uno de los órganos nos ayuda a la clasificación de los pacientes informando de la extensión y gravedad de la enfermedad.
- Un aspecto fundamental es que el sistema de puntuación (*scoring system*) no distingue entre proceso activo y daño irreversible por lesión tisular, sin embargo en este nuevo consenso se incorpora la posibilidad de consignar dichas anomalías en "Anomalías presentes pero explicables por otras causas no EICR". En este apartado es donde se señalan también las áreas u órganos afectados por una causa no atribuible a EICR. Valga como ejemplos la afectación cutánea con un *rash* que ocupa el 12,5% de la superficie corporal (*score* 1) por una varicela, disnea de moderados esfuerzos por una neumonía (*score* 2) o FEV1 (volumen espiratorio forzado en el primer segundo) de 60% (*score* 1), si no ha cambiado desde el pretrasplante. Todas estas alteraciones hay que puntuarlas, pero sin olvidar que además deben ser consignadas en el *box* "Anomalías presentes pero explicables por otras causas no EICR"; de esta manera estos órganos que se han puntuado no tienen influencia en el cómputo de la severidad global. Como sabemos, los pacientes a menudo presentan procesos de etiologías multifactoriales, por ejemplo, disnea en un paciente con bronquiolitis obliterante (BO) y que ahora empeora la FEV1 por una infección viral respiratoria. En este caso la anomalía es puntuada como si el déficit se debiera a la EICR; esta limitación inherente del sistema de puntuación es irremediable hasta que dispongamos de pruebas más específicas que determinen verdaderamente las anomalías debidas únicamente a la EICRc. Los órganos que se evalúan para la construcción del *scoring system* son: piel, boca, ojos, tracto GI, hígado, pulmones, articulaciones y fascia, y tracto genital. Cada órgano es puntuado como 0, 1, 2 o 3: 0 representa no afectación y 3 la máxima severidad (**Tabla 15**). Además, el estado general también se registra de 0 a 3.

**Tabla 15. Valoración de la gravedad de la EICRc por órganos (Clinical Organ Scoring)**

	0	1	2	3
ESTADO GENERAL	<input type="checkbox"/> Asintomático y totalmente activo (ECOG 0, KPS 100%)	<input type="checkbox"/> Sintomático, ambulatorio, limitación actividad física extenuante (ECOG 1, KPS 80-90%)	<input type="checkbox"/> Sintomático, ambulatorio, se vale por sí mismo, >50% de las horas de vigilia fuera de la cama (ECOG 2, KPS 60-70%)	<input type="checkbox"/> Sintomático, dificultad para su propio cuidado, >50% en sillón-cama (ECOG 3-4, KPS <60%)

<b>PIEL</b> (marcar todo lo que aplique)  <input type="checkbox"/> Rash maculopapular/ Eritema  <input type="checkbox"/> Liquen plano- <i>like</i>  <input type="checkbox"/> Esclerosis  <input type="checkbox"/> Lesiones papuloescamosas o ictiosis  <input type="checkbox"/> Queratosis pilaris- <i>like</i>  % SC afecta	<input type="checkbox"/> No afectación	<input type="checkbox"/> 1-18% SC	<input type="checkbox"/> 19-50% SC	<input type="checkbox"/> >50% SC
<b>Puntuación por manifestaciones cutáneas EICR</b>	<input type="checkbox"/> No lesiones escleróticas		<input type="checkbox"/> Esclerosis superficial (se puede pellizcar)	Marcar todo lo que aplique  <input type="checkbox"/> Esclerosis profunda  <input type="checkbox"/> Esclerosis con fijación ósea  <input type="checkbox"/> Esclerosis  <input type="checkbox"/> Movilidad limitada  <input type="checkbox"/> Ulceración

**Otras manifestaciones cutáneas (no puntuables por SC)**

Marcar todo lo que aplique

- Hiperpigmentación
- Hipopigmentación
- Poikiloderma
- Prurito severo o generalizado
- Afectación
- Afectación ungueal
- Anormalidad presente pero explicable por una causa documentada no-EICR:



<p><b>BOCA</b></p> <p>Liquen plano-<i>like</i></p> <p><input type="checkbox"/> Sí</p> <p><input type="checkbox"/> No</p>	<p><input type="checkbox"/> No síntomas</p>	<p><input type="checkbox"/> Síntomas leves que no dificultan ingesta</p>	<p><input type="checkbox"/> Síntomas moderados que <u>sí</u> limitan parcialmente la ingesta</p>	<p><input type="checkbox"/> Síntomas graves <u>con</u> limitación grave de la ingesta</p>
<p><input type="checkbox"/> Anormalidad presente pero explicable por una causa documentada no-EICR:</p>				
<p><b>OJOS</b></p> <p>KCS confirmada por oftalmólogo</p> <p><input type="checkbox"/> Sí</p> <p><input type="checkbox"/> No</p> <p><input type="checkbox"/> No realizado</p>	<p><input type="checkbox"/> No síntomas</p>	<p><input type="checkbox"/> Sequedad ocular leve que no afecta actividad cotidiana (colirio lubricante &lt;3 veces al día)</p>	<p><input type="checkbox"/> Sequedad ocular moderada que afecta algo a la actividad cotidiana (colirio lubricante &gt;3 veces al día o tapones lacrimales) <u>sin</u> pérdida agudeza visual por KCS</p>	<p><input type="checkbox"/> Sequedad ocular grave que afecta significativamente la actividad cotidiana (dolor) <u>o</u> incapacidad laboral por síntomas oculares <u>o</u> pérdida de visión por KCS</p>
<p><input type="checkbox"/> Anormalidad presente pero explicable por una causa documentada no-EICR:</p>				
<p><b>TRACTO GI</b></p> <p>Marcar todo lo que aplique</p> <p><input type="checkbox"/> Membrana esofágica/ Estenosis alta o tercio medio esófago</p> <p><input type="checkbox"/> Disfagia</p> <p><input type="checkbox"/> Anorexia</p> <p><input type="checkbox"/> Náuseas</p> <p><input type="checkbox"/> Vómitos</p> <p><input type="checkbox"/> Diarrea</p> <p><input type="checkbox"/> Pérdida de peso &gt;5%</p> <p><input type="checkbox"/> Imposibilidad de alimentación</p>	<p><input type="checkbox"/> No síntomas</p>	<p><input type="checkbox"/> Síntomas sin pérdida de peso (&lt;5%)</p>	<p><input type="checkbox"/> Síntomas que ocasionan pérdida 5-15% peso o diarrea moderada sin interferencia significativa con actividades de la vida diaria</p>	<p><input type="checkbox"/> Síntomas con pérdida &gt;15% peso, que requiera aportes calóricos adicionales o dilatación esofágica o diarrea grave que interfiere de forma significativa en la vida diaria</p>
<p><input type="checkbox"/> Anormalidad presente pero explicable por una causa documentada no-EICR:</p>				

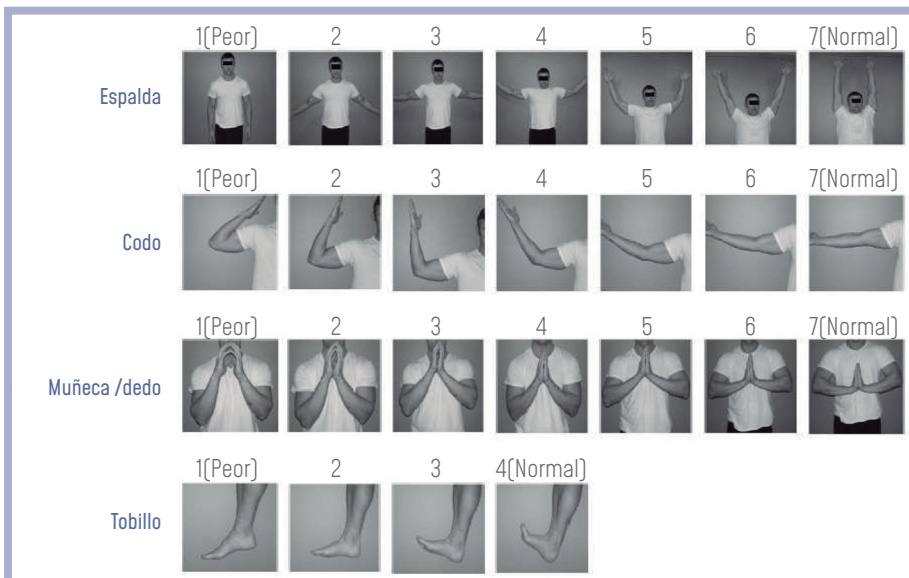
<b>HÍGADO</b>	<input type="checkbox"/> Bilirrubina total normal y ALT o FA <3 x VN	<input type="checkbox"/> Bilirrubina total normal con ALT 3-5 x VN o FA ≥3 x VN	<input type="checkbox"/> Bilirrubina total elevada pero ≤3 mg/dL o ALT >5 x VN	<input type="checkbox"/> Bilirrubina total >3 mg/dL
<input type="checkbox"/> Anormalidad presente pero explicable por una causa documentada no-EICR:				
<b>PULMÓN</b>	<input type="checkbox"/> No síntomas	<input type="checkbox"/> Disnea al subir un tramo escalera	<input type="checkbox"/> Disnea al caminar sobre llano	<input type="checkbox"/> Disnea de reposo, requerimiento O <sub>2</sub>
Puntuación síntomas				
Puntuación pulmón	<input type="checkbox"/> FEV1 ≥80%	<input type="checkbox"/> FEV1 60-79%	<input type="checkbox"/> FEV1 40-59%	<input type="checkbox"/> FEV1 <39%
FEV1 (%)				
<input type="checkbox"/> No realizado				
<input type="checkbox"/> Anormalidad presente pero explicable por una causa documentada no-EICR:				
<b>APARATO LOCOMOTOR</b>	<input type="checkbox"/> No síntomas	<input type="checkbox"/> Rigidez leve en brazos o piernas. Rango de movimiento normal o reducción leve y no afectación de actividades de vida diaria	<input type="checkbox"/> Rigidez en brazos o piernas o contracturas en articulaciones, fascitis, reducción moderada del rango de movimiento y leve afectación de actividades de vida diaria	<input type="checkbox"/> Contracturas con significativa limitación del rango de movimiento y de la actividad diaria (incapaz de atarse zapatos, abotonarse, vestirse, etc.)
Puntuación P-ROM (Ver <b>Figura 19</b> )				
<input type="checkbox"/> Hombro (1-7)				
<input type="checkbox"/> Codo (1-7)				
<input type="checkbox"/> Muñeca/Dedos (1-7)				
<input type="checkbox"/> Tobillo (1-4)				
<input type="checkbox"/> Anormalidad presente pero explicable por una causa documentada no-EICR:				
<b>GENITALES</b>	<input type="checkbox"/> No signos	<input type="checkbox"/> Signos leves y mujeres con o sin molestias en la exploración ginecológica	<input type="checkbox"/> Signos moderados y pueden tener síntomas con molestias en la exploración ginecológica	<input type="checkbox"/> Signos severos con o sin síntomas
<input type="checkbox"/> No explorado				
Sexualmente activo				
<input type="checkbox"/> Sí				
<input type="checkbox"/> No				
Ver <b>Tabla 16</b>				
<input type="checkbox"/> Anormalidad presente pero explicable por una causa documentada no-EICR:				
Otros indicadores, manifestaciones clínicas o complicaciones relacionadas con EICRc. Señale todas las que correspondan y asigne una puntuación de gravedad (0-3) en base al impacto funcional (nada: 0, leve: 1, moderado: 2, grave: 3)				

<input type="checkbox"/> Ascitis (serositis):	<input type="checkbox"/> Miastenia gravis:	<input type="checkbox"/> Eosinofilia >500/ $\mu$ L:
<input type="checkbox"/> Derrame pericárdico:	<input type="checkbox"/> Neuropatía periférica:	<input type="checkbox"/> Plaquetas <100.000/ $\mu$ L:
<input type="checkbox"/> Derrame pleural:	<input type="checkbox"/> Polimiositis:	<input type="checkbox"/> Otros (especificar):
<input type="checkbox"/> Síndrome nefrótico:	<input type="checkbox"/> Pérdida de peso >5% sin síntomas GI:	
<b>GRAVEDAD GLOBAL</b> <input type="checkbox"/> No EICR <input type="checkbox"/> EICR leve <input type="checkbox"/> EICR moderado <input type="checkbox"/> EICR grave		

ECOG: Eastern Co-operative Oncology Group; KPS: Karnofsky Performance Status; EICR: enfermedad injerto contra receptor; EICRc: enfermedad injerto contra receptor crónica; SC: superficie corporal; KCS: queratoconjuntivitis seca; ALT: alanina aminotransferasa; FA: fosfatasa alcalina; VN: valores normales; GI: gastrointestinal.

**Figura 19. Rango de movilidad de articulaciones.**

*Escala fotográfica de rango de movimiento [P-ROM]*



**Tabla 16.** Evaluación (Scoring Form) del tracto genital afecto por EICRc.

	0	1	2	3
<b>Marcar.</b> <input type="checkbox"/> Hombre <input type="checkbox"/> Mujer	<input type="checkbox"/> No signos	<input type="checkbox"/> Signos leves y mujeres con o sin molestias en la exploración ginecológica	<input type="checkbox"/> Signos moderados y pueden tener síntomas con molestias en la exploración ginecológica	<input type="checkbox"/> Signos severos con o sin síntomas
<b>Sexualmente activo</b> <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Liquen plano <input type="checkbox"/> Liquen esclerosis-like <input type="checkbox"/> Cicatrices vagina <input type="checkbox"/> Reabsorción/fusión labial/clítoris		<input type="checkbox"/> Erosiones <input type="checkbox"/> Fisuras <input type="checkbox"/> Úlceras <input type="checkbox"/> Fimosis (hombre) <input type="checkbox"/> Cicatriz/estenosis en meato uretral (hombre)	
	<input type="checkbox"/> Anormalidad presente pero explicable por una causa documentada no-EICR:			
	<input type="checkbox"/> Anormalidad que puede estar en relación con EICR + otras causas:			

En relación al consenso de 2005 se proponen diferentes cambios:

- **Piel:** se divide en 2 puntuaciones, la superficie corporal y el tipo de afectación específica, de manera separada. La más alta de ellas es la que se usa para asignar la gravedad global.
- **Boca:** se incorpora el liquen plano asintomático con puntuación 0.
- **Ojos:** se añade la queratoconjuntivitis asintomática [evaluada por un oftalmólogo] con puntuación 0. Se utiliza para la puntuación el uso de gotas lubricantes. Los valores del test de Schirmer ya no se consideran para la puntuación.
- **Gastrointestinal:** la severidad de la diarrea se añade como puntuación. También se incorpora la pérdida de peso debido a la EICR digestiva.
- **Genitales:** la puntuación se basa en la gravedad de los signos en lugar de los síntomas. Debe ser examinado por un experto<sup>95-98</sup>.
- **Hígado:** la puntuación se basa en el valor de la bilirrubina, alanina aminotransferasa (ALT) y fosfatasa alcalina. La aspartato aminotransferasa (AST) no se incluye.

- **Pulmones:** la puntuación se evalúa solo con el FEV1 y los síntomas; en el caso de que haya discrepancia entre ambos, el valor del FEV1 debe prevalecer sobre los síntomas.
- **Articulaciones:** se añade el rango de movilidad obtenido mediante fotografías, si bien esta información no se incluye en el cálculo de la severidad global<sup>94,101</sup>.
- **Otras manifestaciones o complicaciones** que ya no forman parte de esta puntuación: la forma de inicio progresiva, la miocardiopatía, los defectos de conducción y la afectación coronaria. La pérdida de peso >5% en los últimos 3 meses, sin relación con la EICR digestiva, también ha sido añadida.

### 3. Valoración global clínica (*global scoring system*) de la EICRc

No ha cambiado con respecto al consenso de 2005<sup>90</sup>. El NIH *global scoring system* (GSS) a nivel basal predice la supervivencia global y la mortalidad no relacionada con la recaída<sup>102-104</sup>.

En total son **8 órganos o áreas** (piel, boca, ojos, GI, hígado, pulmón, fascia/articulaciones y tracto genital) los que se evalúan para el *score* global, además de la severidad de afectación de cada uno de ellos, para construir el GSS; señalar que la puntuación correspondiente al estado general no se tiene en cuenta para la estimación del GSS. En la **Tabla 17** se describe la valoración global de la gravedad (leve, moderada y severa) en función del número de órganos afectados y la puntuación de los mismos, teniendo en cuenta que cuando hay afectación pulmonar corresponde a una forma moderada o severa.

**Tabla 17.** Valoración global de la gravedad de EICRc

Leve	1 o 2 órganos afectados ( <i>score</i> máximo 1) + Pulmón <i>score</i> 0
Moderada	>3 órganos afectados ( <i>score</i> máximo de 1) 0 Al menos 1 órgano (no pulmón) afecto con <i>score</i> 2 0 Afectación pulmonar ( <i>score</i> 1)
Grave	Al menos 1 órgano afecto con <i>score</i> 3 0 Afectación pulmonar ( <i>score</i> >2)

Se debe realizar al inicio del diagnóstico de la EICRc, pero es conveniente evaluar el GSS en el curso de la enfermedad, ya que puede variar la severidad, aunque no necesariamente el cambio en la estimación del GSS es sinónimo con tipo de respuesta.

Como se señaló anteriormente, el consenso NIH de 2014 pone de manifiesto 2 aspectos fundamentales para el GSS:

- Las formas asintomáticas de EICRc (ej. la forma oral) que no afectan al *score* global, ya que el *score* es 0.
- "Anormalidades presentes pero explicables por otras causas no EICR": por ejemplo, si un paciente tiene un *score*  $\geq 1$  en un órgano, pero dicha anomalía es explicada completa e inequívocamente por una causa no-EICRc, el órgano es excluido del cálculo de la severidad global, mejorando así la especificidad del GSS<sup>102,104,105</sup>. Sin embargo, si la anomalía del órgano es multifactorial, el órgano es puntuado como si el déficit se debiera enteramente a la EICRc. Todo esto hace que el GSS sea un instrumento de medida limitado, pero útil hasta que no dispongamos de otros test o pruebas que nos midan realmente la afectación exclusiva por EICRc.

Con objeto de mejorar el entendimiento de estas singularidades, la Unidad de *Long-Term-Follow-up del Fred Hutchinson* facilita material para su comprensión: <https://www.fredhutch.org/en/research/patient-treatment-support/long-term-follow-up/bone-marrow-stem-cell-transplant-ltfu/information-for-physicians.html>

## 4. 3<sup>rd</sup> consensus conference NIH 2020

Cabe mencionar finalmente que a fecha de la publicación de esta guía se encuentran en proceso de elaboración nuevos documentos de consenso del NIH (*3rd Consensus Conference NIH 2020*) que contemplan aspectos relacionados con la etiología y prevención de la EICRc, el diagnóstico temprano y la terapia *pre-emptive*, tratamiento sistémico y el estudio de fenotipos altamente mórbidos o graves de la enfermedad (ej. esclerosis-fascitis, BO, EICR ocular grave). Cuando se publiquen dichos documentos se introducirán las modificaciones y/o información adicional pertinentes en esta guía.

## Capítulo 3

# EVALUACIÓN DE LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO DE LA EICRc

 Carlos Solano

- 1 Introducción
- 2 Frecuencia de visitas y evaluación
- 3 Criterios de refractariedad, dependencia o intolerancia a corticoides
- 4 Evaluación y criterios de respuesta al tratamiento
- 5 Resumen de las recomendaciones

## 1. Introducción

La evaluación de la respuesta al tratamiento de la EICRc es uno de los aspectos más complejos y controvertidos del manejo de esta complicación. En este capítulo se resumen los criterios de respuesta actualizados propuestos por el Grupo de Consenso del NIH, intentando adaptar el formato para facilitar su utilización<sup>28</sup>. Sin embargo, se debe tener en cuenta que son criterios cambiantes y que probablemente sean actualizados a corto plazo. Por otra parte, los ensayos clínicos (ECs) incluyen criterios de valoración que pueden ser específicos del ensayo, más o menos detallados y adaptarse o no a los criterios recomendados.

Las valoraciones **cuantitativas** se utilizan habitualmente para guiar las decisiones clínicas, pero son inadecuadas para su utilización en ECs en donde interesa **cuantificar** de forma objetiva y a corto plazo la respuesta de fármacos en desarrollo. La SG, la supervivencia hasta la resolución permanente de la EICRc y la suspensión definitiva de la inmunosupresión, son eventos clínicos a largo plazo que se aceptan como medidas clínicamente relevantes del beneficio de un tratamiento en ECs, pero no son adecuados para la evaluación precoz de fármacos<sup>106-108</sup>.

En el año 2005, un grupo de expertos internacional coordinado por el NIH norteamericano propuso un amplio conjunto de medidas de evaluación de la respuesta intentando una evaluación objetiva, pero también se basaban en opinión de expertos<sup>109</sup>. Se valoraban 8 órganos: piel, boca, hígado, tracto GI superior, tracto GI inferior, esófago, pulmón y ojos. El tracto genital y las articulaciones/fascias, no se incluyeron debido a la falta de métodos de evaluación validados.

En 2014 se llevó a cabo una actualización, revisando las recomendaciones anteriores y simplificando la recogida de datos y la puntuación, en base a los nuevos datos disponibles<sup>29</sup>. Los criterios de 2014 eliminaron la necesidad de recoger con detalle la superficie cutánea afecta, el test de Schirmer y la difusión pulmonar de monóxido de carbono (DLCO). Se añadió la valoración de articulaciones y fascia, por lo que ahora, en la **evaluación de respuesta se valoran nueve órganos**. La modificación de 2014 también revisó la valoración de la atribución. Es decir, si la disfunción orgánica no se explica completamente por una causa no EICRc, ese órgano está excluido del cálculo de la respuesta global.

Un área de confusión constante es que los criterios de puntuación de la gravedad de órganos<sup>2</sup> y los criterios de respuesta<sup>29</sup> no son los mismos. La justificación del uso de diferentes herramientas es que los objetivos son diferentes. Las medidas para documentar la gravedad son más amplias y están diseñadas para ser utilizadas por clínicos no especialistas en EICRc, que no siempre tienen una formación específica. Las categorías se simplifican para garantizar la captura de información completa. La puntuación de gravedad global es multidimensional y está diseñada para documentar evaluaciones transversales, aunque, como se ha mencionado, tiene limitaciones como el efecto "techo", ya que los pacientes con la puntuación más alta no tienen margen para empeorar y, además, ligeros cambios pueden condicionar su clasificación en una categoría diferente. Por el contrario, las herramientas de evaluación de respuesta son más precisas, ya que capturan los detalles de la actividad de la EICRc.

A pesar de todo, los **criterios de puntuación de la gravedad y los de respuesta** están mucho más alineados en la actualización de los criterios de respuesta del NIH 2014, ya que **los criterios de puntuación de piel, ojos y articulaciones son idénticos**. Sin embargo, se mantienen **diferencias en la valoración de la boca, esófago y tracto GI alto y bajo**. Las pruebas de **función pulmonar y hepática** se analizan en una escala continua, en los criterios de respuesta, y en escala



categoría, en los criterios de puntuación de gravedad. Algunas manifestaciones como la esclerosis han sido muy difícil de cuantificar clínicamente, por lo que se están desarrollando métodos de valoración radiológica para piel<sup>110,111</sup> y pulmón<sup>112,113</sup>.

## 2. Frecuencia de visitas y evaluación

Los pacientes deben ser evaluados periódicamente para determinar si la EICRc está respondiendo al tratamiento. La frecuencia de estas evaluaciones depende de la gravedad de la enfermedad. En general, la primera evaluación se realiza entre las dos y las cuatro semanas del inicio de la terapia. En el seguimiento, se deben realizar controles cada tres meses y siempre que se realicen cambios importantes en el tratamiento. Los pacientes con formas graves de EICRc, especialmente si están bajo tratamiento de rescate, pueden precisar un seguimiento más estrecho (cada 2-4 semanas).

## 3. Criterios de refractariedad, dependencia o intolerancia a corticoides

A continuación, se detallan los criterios para considerar refractariedad, dependencia o intolerancia a corticoides y los criterios recomendados actualizados de RC, RP y progresión para cada órgano y la valoración global de la EICRc en ECs por parte del grupo de consenso del NIH<sup>28</sup>. Estos criterios de respuesta han sido validados en un ensayo observacional prospectivo de EICRc<sup>114</sup>. Para la definición de refractariedad, dependencia e intolerancia a corticoides se recomienda utilizar los criterios descritos en el documento de la EBMT-NIH-IBMTR *Task Force*<sup>3,115</sup>, con una matización establecida por el grupo *Consensus Conference on Clinical Practice in Chronic GVHD* en 2011<sup>116</sup>:

### EICRc CR

- Progresión de EICRc tras 1-2 semanas de tratamiento con prednisona  $\geq 1$  mg/kg/día.
- EICRc estable tras tratamiento con prednisona  $\geq 0,5$  mg/kg/día (o 1 mg/kg/48h) durante 2 meses. Este periodo se puede extender a 3-6 meses en las formas esclerodermiformes de EICRc.

A los dos criterios anteriores, consideramos que se debe añadir el criterio propuesto por el grupo *Consensus Conference on Clinical Practice in Chronic GVHD* en 2011<sup>116</sup>, de imposibilidad de reducir la dosis de prednisona a menos de 0,5 mg/kg/día. A la reactivación de síntomas o signos de EICRc a una dosis mayor que la señalada, en el criterio de corticodependencia, se aconseja su clasificación como corticorefractaria y señala la necesidad de cambio a terapia de segunda línea. Se ha sugerido que el pronóstico de un paciente con EICRc refractaria a corticoides es peor que el de pacientes corticodependientes o corticointolerantes [C]<sup>117</sup>.

### EICRc corticodependiente

- Imposibilidad de controlar los síntomas de EICRc al disminuir la dosis de prednisona por debajo de 0,25 mg/kg/día [o 0,5 mg/kg/48h] en al menos 2 intentos, separados por al menos 8 semanas<sup>15</sup>.

### EICRc corticointolerante

- El paciente presenta toxicidad inaceptable (infección grave no controlada, necrosis avascular ósea, hipertensión arterial, DM, miopatía, osteoporosis y otros) secundaria al tratamiento (corticoides u otros inmunosupresores), en opinión del médico responsable.

## 4. Evaluación y criterios de respuesta al tratamiento

Se propone evaluar la respuesta al tratamiento **utilizando el 2014 Response Criteria Working Group Report**<sup>28</sup> que valora 9 órganos/zonas: piel (0-3), ojos (0-3), boca (0-12), hígado (bilirrubina, ALT, fosfatasa alcalina), pulmón (FEV-1), esófago, tracto GI alto, tracto GI bajo, articulaciones y fascias con la puntuación articular del NIH (0-3) y movilidad articular con P-ROM (4-25), a lo que se suma la evaluación global por el médico y la autoevaluación global por el paciente. El grupo redactor de esta guía considera opcional el uso de la escala de autoevaluación de Lee<sup>18</sup>.

Aunque los criterios de respuesta para su uso en práctica clínica no están totalmente establecidos, los autores de esta guía estimamos que la progresiva formación y especialización de los equipos de TPH facilitan que los criterios de evaluación de respuesta en ECs en la revisión de 2015 sean fácilmente trasladables a la práctica clínica<sup>3,18,38,119</sup>.

Criterios de respuesta (**Tabla 18**):

- Respuesta completa: resolución de todas las manifestaciones en todos los órganos.
- Respuesta parcial: mejoría en al menos un órgano sin progresión en ningún otro.
- No respuesta o Progresión: respuesta que no cumple los criterios anteriores e incluye enfermedad estable, RM (empeoramiento en al menos 1 órgano, aunque presente mejoría en otros) y progresión.

**Tabla 18.** Definición de respuesta en base a evaluación médica de órganos y global por médico y por paciente

Valoración por médico		Respuesta completa	Respuesta parcial	Progresión
Órgano	Escala			
Piel <sup>†</sup>	Escala cutánea NIH (0-3)	0	≥ 1 punto	≥ 1 punto, excepto 0 a 1
Ojos <sup>†</sup>	Escala ocular* NIH (0-3)	0	≥ 1 punto	≥ 1 punto, excepto 0 a 1
Articulaciones <sup>†</sup>	Escala articular NIH (0-3)	0	≥ 1 punto	≥ 1 punto

	Rango de movilidad fotográfica [4-25]	25	≥ 1 punto	≥ 1 punto
Boca*	OMRS modificado [0-12]	0	≥ 2 puntos	≥ 2 puntos
Esófago*	Escala de respuesta en esófago [0-3]	0	≥ 1 punto	≥ 1 punto, excepto 0 a 1
GI alto*	Escala de respuesta en tracto GI alto [0-3]	0	≥ 1 punto	≥ 1 punto, excepto 0 a 1
GI bajo*	Escala de respuesta en tracto GI bajo [0-3]	0	≥ 1 punto	≥ 1 punto, excepto 0 a 1
Hígado*	Bilirrubina total (mg/dl), ALT (U/l)	Normal	50%	2 x LAN
	Fosfatasa alcalina (U/l)	Normal	50%	2 x LAN
Pulmón*	FEV1 (litros, % predicho)	Normal	≥ 10%	≥ 10%
	Escala de síntomas pulmonares NIH [0-3]	0	≥ 1 punto	≥ 1 punto
Valoración global del Médico**, †	Nada-leve-moderado- grave [0-3] <sup>118</sup>	0	≥ 1 punto	≥ 1 punto
	Escala de gravedad [0-10] <sup>120</sup>	0	≥ 2 puntos	≥ 2 puntos
	Escala de cambio de 7 puntos [-3 a +3] <sup>121</sup>	+3	≥ 2 puntos	≥ 2 puntos
<b>Autovaloración de paciente</b>				
Valoración global de paciente**, †	Nada-leve-moderado- grave [0-3] <sup>118</sup>	0	≥ 1 punto	≥ 1 punto
	Escala de gravedad [0-10] <sup>120</sup>	0	≥ 2 puntos	≥ 2 puntos
	Escala de cambio de 7 puntos [-3 a +3] <sup>121</sup>	+3	≥ 2 puntos	≥ 2 puntos

\*Incluye síntomas y signos. \*\*Utilizar una de las 3 escalas (la misma para médico y paciente). †Utilizando la escala de gravedad NIH (Figura 20).

\*Utilizando escala de valoración de respuesta de NIH (Figura 21A y 21B)


























NIH: National Institutes of Health; OMRS: oral mucosa rating scale; LAN: límite alto de normalidad; GI: gastrointestinal; ALT: alanina aminotransferasa.

**Figura 20. Valoración clínica de la actividad de EICRc<sup>108</sup>**

EVALUACIÓN DE LA ACTIVIDAD DE LA EICR CRÓNICA POR EL MÉDICO (CUESTIONARIO A)											
	0	1	2	3							
<b>PIEL</b> <u>Manifestaciones de EICR puntuables por SC:</u> Señale todas las que correspondan: <input type="checkbox"/> Erupción maculopapular/eritema <input type="checkbox"/> Manifestaciones similares al liquen plano <input type="checkbox"/> Manifestaciones escleróticas <input type="checkbox"/> Lesiones papuloescamosas o ictiosis <input type="checkbox"/> Lesiones similares a la queratosis pilar	<input type="checkbox"/> Sin afectación	<input type="checkbox"/> 1-18% SC	<input type="checkbox"/> 19-50% SC	<input type="checkbox"/> >50% SC							
<input type="checkbox"/> Alteración presente pero explicable por una causa documentada distinta de la EICR (especificar):											
<b>MANIFESTACIONES CUTÁNEAS</b> Puntuación:	<input type="checkbox"/> Sin manifestaciones escleróticas		<input type="checkbox"/> Manifestaciones escleróticas superficiales sin induración (se puede pellizcar)	Señale todas las que correspondan: <input type="checkbox"/> Manifestaciones escleróticas profundas <input type="checkbox"/> Induración (no se puede pellizcar) <input type="checkbox"/> Movilidad limitada <input type="checkbox"/> Ulceración							
Si la puntuación de las manifestaciones cutáneas es 3, porcentaje de la SC con esclerosis profunda o fascitis											
En una escala de 0 (síntomas de EICRc nada intensos) a 10 (síntomas de EICRc de la máxima intensidad posible), ¿cómo calificaría la intensidad de la rigidez cutánea o articular de este paciente?											
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
	Síntomas nada intensos					Síntomas de la máxima intensidad posible					

OJOS	<input type="checkbox"/> Sin síntomas	<input type="checkbox"/> Sequedad ocular leve que no afecta a las AVD (colirio lubricante hasta 3 veces al día)	<input type="checkbox"/> Sequedad ocular moderada que afecta parcialmente a las AVD (colirio lubricante más de 3 veces al día o tapones lacrimales), SIN pérdida de visión por KCS	<input type="checkbox"/> Sequedad ocular grave que afecta de forma notable a las AVD (protección ocular para aliviar el dolor) O incapacidad laboral por síntomas oculares O pérdida de visión por KCS
------	---------------------------------------	---	--	--

Alteración presente pero explicable por una causa documentada distinta de la EICR (especificar):

Espalda	1[Peor]	2	3	4	5	6	7[Normal]	<input type="checkbox"/> No determinado
								
Codo	1[Peor]	2	3	4	5	6	7[Normal]	<input type="checkbox"/> No determinado
								
Muñeca /dedo	1[Peor]	2	3	4	5	6	7[Normal]	<input type="checkbox"/> No determinado
								
Tobillo	1[Peor]	2	3	4[Normal]				<input type="checkbox"/> No determinado
								

Alteración presente pero explicable por una causa documentada distinta de la EICR (especificar):

SC: superficie corporal; AVD: actividades de la vida diaria; KCS: queratoconjuntivitis seca.

**Figura 21A. Escala de evaluación de respuesta en EICRc por el médico<sup>28</sup>**

EVALUACIÓN DE LA ACTIVIDAD DE LA EICR CRÓNICA POR EL MÉDICO (FORMA A)									
Evaluación global por el médico: 0 = Nula 1 = Leve 2 = Moderada 3 = Intensa	En una escala de 0 (síntomas de EICRc nada intensos) a 10 (síntomas de EICRc de la máxima intensidad posible), ¿cómo calificaría la intensidad de los síntomas de EICRc de este paciente?  0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10					¿Cómo diría que ha evolucionado el paciente en relación con la EICRc a lo largo del tiempo? +3 = Ha mejorado mucho +2 = Ha mejorado bastante +1 = Ha mejorado un poco 0 = Está más o menos igual -1 = Ha empeorado un poco -2 = Ha empeorado bastante -3 = Ha empeorado mucho			
	Síntomas de EICRc nada intensos			Síntomas de EICRc de la máxima intensidad posible					
Boca	Eritema	Nulo	0	Eritema leve o moderado (<25%)	1	Eritema moderado (≥25%) o intenso (<25%)	2	Eritema intenso (≥25%)	3
	Lesiones liquenoides	Nulo	0	Cambios liquenoides (<25%)	1	Cambios liquenoides (25-50%)	2	Cambios liquenoides (>50%)	3
	Úlceras	Nulo	0			Presencia de úlceras (≤20%)	3	Úlceras extensas (>20%)	6
<b>Puntuación total de alteraciones de la mucosa</b>									
<b>Tubo digestivo, esófago</b> ■ Disfagia U odinofagia	0 = Sin síntomas esofágicos 1 = Disfagia u odinofagia ocasionales con alimentos sólidos o pastillas <u>durante la última semana</u> 2 = Disfagia u odinofagia intermitentes con alimentos sólidos o pastillas, pero no con líquidos o alimentos blandos, <u>durante la última semana</u> 3 = Disfagia u odinofagia con casi cualquier ingesta <u>casi todos los días de la última semana</u>								
<b>Tubo digestivo superior</b> ■ Saciedad precoz 0 ■ Anorexia 0 ■ Náuseas y vómitos	0 = Sin síntomas 1 = Síntomas leves ocasionales que limitan poco la ingesta <u>durante la última semana</u> 2 = Síntomas moderados intermitentes que limitan la ingesta <u>durante la última semana</u> 3 = Síntomas más intensos o persistentes a lo largo del día y que limitan notablemente la ingesta <u>casi todos los días de la última semana</u>								
<b>Tubo digestivo inferior</b> ■ Diarrea	0 = Sin heces sueltas o líquidas <u>durante la última semana</u> 1 = Heces sueltas o líquidas ocasionales <u>varios días durante la última semana</u> 2 = Heces sueltas o líquidas intermitentes a lo largo del día <u>casi todos los días de la última semana, pero que no requieren intervención</u> para evitar o corregir la disminución de la volemia 3 = Diarrea abundante <u>casi todos los días de la última semana y que requiere intervención</u> para evitar o corregir la <u>disminución de la volemia</u>								

Pulmón (litros y % predicho) ■ Bronquiolitis obliterante	FEV1	FVC	DLCO por el método de respiración única (ajustada en función de la hemoglobina)		CPT	VR
Perfil hepático	Bilirrubina sérica total mg/dl	LSN mg/dl	ALT U/l	LSN U/l	Fosfatasa alcalina U/l	LSN U/l
Valores iniciales	Distancia recorrida en 2 o 6 minutos: <input type="checkbox"/> 2 min <input type="checkbox"/> 6 min		Karnofsky o Lansky	Recuento plaquetario 10 <sup>3</sup> /μl	Leucocitos 10 <sup>3</sup> /μl	Eosinófilos %
<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Alteración presente pero explicable por una causa documentada distinta de la EICR (especificar localización y causa):</li> <li>■ Alteración presente pero explicable por una causa documentada distinta de la EICR (especificar localización y causa):</li> <li>■ Alteración presente pero explicable por una causa documentada distinta de la EICR (especificar localización y causa):</li> </ul>						

**Figura 21B.** Escala de evaluación de respuesta en EICRc por el médico<sup>28</sup>

EVALUACIÓN DE LA ACTIVIDAD DE LA EICR CRÓNICA POR EL PACIENTE (FORMA B)															
Síntomas											Lo peor que se pueda imaginar				
Rellene el círculo que corresponda para calificar de 0 (síntoma ausente) a 10 (lo peor que se pueda imaginar) la intensidad de los siguientes síntomas durante los últimos siete días.	Ausente	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10				
	0														
El momento con mayor <b>picor en la piel</b>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>				
El momento con mayor <b>rigidez en la piel o en las articulaciones</b>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>				
El momento con mayor <b>sensibilidad bucal</b>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>				
El momento con mayores <b>molestias genitales</b> (Mujeres: vagina, vulva o labios vaginales) (Hombres: pene)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>				
Ojos	¿Cuál es el principal síntoma ocular que padece?														
	Califique de 0 (nada intenso) a 10 (máxima intensidad) la intensidad de dicho síntoma:				0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10



**Evaluación global por el paciente.**

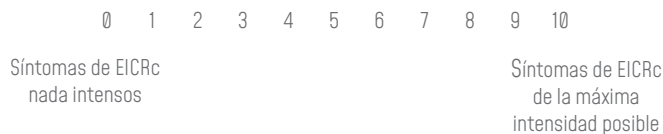
1. En general, ¿cómo calificaría usted la enfermedad del injerto contra receptor que padece: leve, moderada o grave?

1 = Leve

2 = Moderada

3 = Grave

2. En una escala de 0 (síntomas nada intensos) a 10 (síntomas de la máxima intensidad posible), ¿cómo calificaría la intensidad de sus síntomas de enfermedad del injerto contra el receptor? Rodee con un círculo el número que corresponda.



**3. En general, diría que sus síntomas de EICRc en el último mes.**

+3 = Han remitido mucho

+2 = Han remitido bastante

+1 = Han remitido un poco

0 = Siguen prácticamente igual

-1 = Han empeorado un poco

-2 = Han empeorado bastante

-3 = Han empeorado mucho

Es importante tener en cuenta las siguientes recomendaciones generales<sup>3</sup>:

- Si las manifestaciones en un órgano no se deben exclusivamente a EICRc (ej. enfermedad pulmonar obstructiva crónica [EPOC], miopatía esteroidea, etc.), no se deben incluir en la valoración de respuesta.
- No se debe incluir en la valoración síntomas o signos de lesiones o manifestaciones irreversibles/inactivas. La EICRc se considera "clínicamente activa" si el paciente tiene manifestaciones inflamatorias o que empeoran a pesar de la terapia inmunosupresora. Una vez que se resuelve la inflamación, las manifestaciones de EICRc pueden desaparecer con o sin secuelas. Las secuelas representan cicatrices en el órgano afectado debido a daño permanente o reparación tisular aberrante (por ejemplo, cambio de color de la piel, características fibróticas estables, síndrome seco, etc.).
- La actividad de la EICRc se puede describir de tres formas diferentes. Si la inmunosupresión sigue en curso o se ha interrumpido durante menos de 24 semanas en la EICRc<sup>22</sup>, la actividad de la EICRc puede considerarse "controlada" independientemente de que presente secuelas. Si la inmunosupresión se ha interrumpido durante un tiempo superior, sin recurrencia de los signos inflamatorios, la EICRc se denomina "resuelta", si no hay déficits fijos, e "inactiva" si persisten dichos déficits fijos.

- Existen manifestaciones atípicas, potencialmente secundarias a alorreactividad (ver **Tabla 19**) que no se incluyen en los criterios o escalas diagnósticas o de respuesta. Si se atribuyen a EICRc, se deben hacer constar como "otras manifestaciones no definidas", especialmente cuando son consideradas motivo para cambio de tratamiento, para una futura consideración de su impacto pronóstico.

**Tabla 19.** *Manifestaciones no definidas de EICRc, potencialmente secundarias a alorreactividad*

- Ascitis
  - Serositis
  - Síndrome nefrótico
  - Glomerulonefritis membranosa
  - Miastenia gravis
  - Neuropatía periférica
  - Polimiositis
  - Pérdida de peso en ausencia de afectación GI
  - Fenómeno de Raynaud
  - Afectación cardíaca
  - Eosinofilia
  - Trombopenia
  - Trastornos tiroideos
  - Otros
-

### RESUMEN DE LAS RECOMENDACIONES

- La evaluación de la respuesta al tratamiento de la EICRc debe realizarla un equipo médico con experiencia en el seguimiento a largo plazo de pacientes que han recibido un alo-TPH.
- Las valoraciones cualitativas se utilizan habitualmente para guiar las decisiones clínicas, pero son inadecuadas para su utilización en ECs y cada vez más, también para la práctica clínica, por lo que este grupo recomienda utilizar criterios de respuesta cuantificables y comparables, intra e intercentros.
- Para evaluar la respuesta se han de valorar los órganos afectos, inicialmente comprobando que no hay síntomas o signos nuevos.
- Los pacientes deben ser evaluados periódicamente para determinar si la EICRc está respondiendo al tratamiento. La primera evaluación se debe realizar entre las dos y las cuatro semanas del inicio de la terapia. Si presenta progresión, se debe considerar fallo de tratamiento (refractoriedad, dependencia o intolerancia a corticoides) y valorar cambio de tratamiento. En el seguimiento, se recomiendan controles cada tres meses y siempre que se realicen cambios importantes en el tratamiento (IA).
- Para la definición de refractoriedad, dependencia o intolerancia a corticoides, se recomienda utilizar los criterios descritos en el documento de la EBMT–NIH–IBMTR *Task Force* (IA).
- Para la valoración de repuesta de la EICRc, se recomienda graduar la respuesta utilizando los criterios actualizados del NIH para ECs<sup>28</sup>. Estos criterios de respuesta han sido validados en un ensayo observacional prospectivo de EICRc<sup>114</sup>.



## Capítulo 4

# TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA Y DE RESCATE DE LA EICRc

▣ Arancha Bermúdez, José Antonio Pérez Simón

### 1 Introducción

### 2 Tratamiento de primera línea de la EICRc

- 2.1 Tratamiento tópico
- 2.2 Tratamiento sistémico
- 2.3 Esquema y duración tratamiento
- 2.4 Resumen de las recomendaciones

### 3 Tratamiento de rescate

- 3.1 Indicaciones del tratamiento de rescate
- 3.2 Opciones terapéuticas: eficacia y toxicidad

### 4 Resumen de recomendaciones

## 1. Introducción

La EICRc es una de las mayores complicaciones del alo-TPH y constituye la principal causa de morbimortalidad tardía<sup>123</sup>. Afecta aproximadamente al 50% de los pacientes trasplantados y su prevalencia ha aumentado en las últimas dos décadas.

El diagnóstico se basa en síntomas clínicos de ocho órganos asociados con valores analíticos de laboratorio y pruebas de función respiratoria. La gradación se realiza en función del número de órganos afectados y de la intensidad de la afectación según los criterios de consenso de NIH<sup>2,3,18,19,115</sup> (ver capítulos *Manifestaciones clínicas de la EICRc y Diagnóstico y gradación de la EICRc*). El tratamiento de la EICRc se basa en una aproximación multidisciplinar que incluye diferentes especialistas como dermatólogos, oftalmólogos, gastroenterólogos, ginecólogos, neumólogos, reumatólogos junto con fisioterapeutas, psicólogos y trabajadores sociales.

## 2. Tratamiento de primera línea de la EICR

### 2.1. Tratamiento tópico

Los tratamientos tópicos y cuidados de soporte son muy importantes en el manejo de la EICRc y pueden ser suficientes en el caso de formas leves<sup>18</sup>. En los capítulos específicos de la guía dedicados al tratamiento tópico de la afectación cutánea y de mucosas [capítulo *Tratamiento tópico de las lesiones cutáneas y de mucosas*], así como el específico del manejo de la EICRc genital [capítulo *Tratamiento de la EICR ginecológica*] se indican las diferentes recomendaciones. A modo de resumen, el uso de diferentes esteroides tópicos con potencia variable (clobetasol, beclometasona, triamcinolona, hidrocortisona) se recomiendan en el tratamiento de las lesiones cutáneas o de mucosas en función de su localización y extensión; el uso de tacrólimus tópico o pimecrólimus puede complementar el tratamiento en caso de lesiones extensas de piel o mucosas o en aquellos casos en los que se requiera disminuir el tratamiento o no se toleren los corticoides y los estrógenos tópicos están indicados en casos de EICRc vulvovaginal<sup>20</sup>.

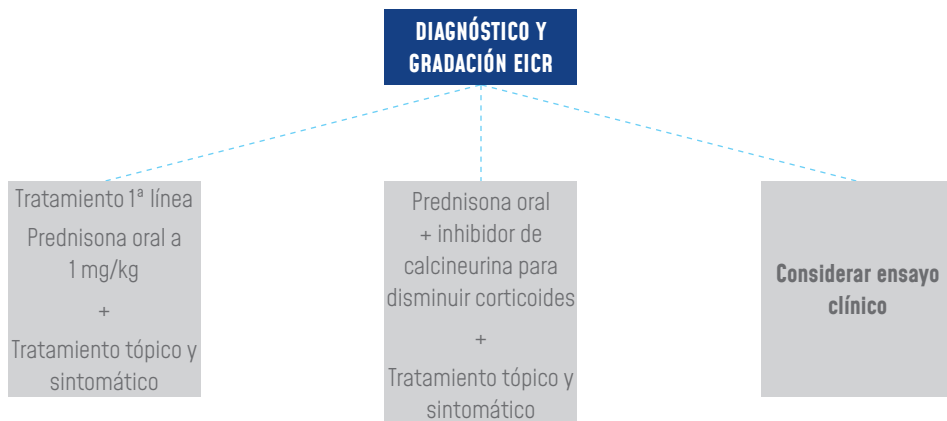
### 2.2 Tratamiento sistémico

En caso de EICRc moderada o grave, está indicado el tratamiento sistémico y es recomendable asociar tratamiento tópico por ser menos tóxico y por ayudar en el control de los síntomas de la enfermedad, especialmente en casos de afectación cutánea, digestiva o de mucosas (oral, ocular, genital)<sup>18,115</sup>. El tratamiento sistémico también está indicado en casos de enfermedad que no cumpla los criterios de gravedad, pero que se asocie con trombocitopenia, hiperbilirrubinemia o aparezca bajo tratamiento con corticoides a dosis bajas<sup>124</sup>.

Los corticoides sistémicos se han usado como tratamiento de primera línea desde los años 80 del pasado siglo. Su efecto se basa en sus propiedades antiinflamatorias y linfólicas. La dosis estándar inicial de corticoide, bien solos o en combinación con otros agentes, es 1 mg/kg/día<sup>18-20</sup> debiéndose proceder a un descenso progresivo de la misma

una vez alcanzada la RC o MBRP<sup>124</sup>. A diferencia de la EICRa, no disponemos de estudios aleatorizados que comparen diferentes dosis de esteroides. En caso de afectación cutánea limitada, los esteroides tópicos pueden usarse junto con el tratamiento sistémico para facilitar el descenso de la dosis (**Figura 22**).

**Figura 22.** Algoritmo de tratamiento de la EICRc



### 2.3. Esquema y duración del tratamiento

El esquema de reducción progresiva de esteroides, o su secuencia, no está bien establecido y varían de unas publicaciones a otras debido, en parte, a las diferentes categorizaciones de respuesta y clasificación de la EICRc empleadas.

El grupo de Seattle publicó en 1988 la pauta combinada de ciclosporina oral [6 mg/kg/12h] con prednisona a 1 mg/kg durante dos semanas seguida de una pauta alterna durante 4 semanas en caso de enfermedad estable o mejoría. Sin embargo, un ensayo clínico aleatorizado posterior, que comparó esta combinación con prednisona sola, demostró que no había ventajas significativas entre ambos esquemas de tratamiento considerando supervivencia, recaída, necesidad de terapia de segunda línea o duración de inmunosupresión, si bien el tratamiento combinado redujo las complicaciones asociadas con los corticoides como la necrosis avascular ósea<sup>106</sup>. Estos resultados pueden no ser aplicables a todos los casos, ya que todos los pacientes que incluyó el estudio habían recibido trasplante de MO con acondicionamiento mieloablativo. Sobre el esquema inicial se han realizado diferentes modificaciones. Flowers *et al.* sugieren un tratamiento inicial de prednisona a dosis plenas durante dos semanas y, si hay respuesta, una reducción posterior del 50% de la dosis los días impares cada dos semanas, con el objetivo de llevar a una dosis de 1 mg/kg a días alternos tras 6 semanas de tratamiento<sup>124</sup> (**Tabla 20**). No ha sido demostrada la superioridad de la pauta de corticoides a días alternos *vs.* la diaria en el trasplante hematopoyético, sin embargo parece claro que la primera puede reducir

los efectos secundarios del uso prolongado de esteroides y facilitar la recuperación del eje suprarrenal<sup>124</sup>. El objetivo final debería ser el uso de la mínima dosis de esteroides que permita controlar la EICRc con los menores efectos secundarios. El esquema prototipo de retirada de esteroides tras haber conseguido controlar la EICRc sería reducir la dosis un 20-30% cada dos semanas hasta la retirada de la misma, teniendo en cuenta que en las últimas semanas el descenso del tratamiento debe ser más lento.

En caso de formas graves de EICRc, puede ser necesario mantener esta dosis durante 2-3 meses y realizar un descenso progresivo de 10-20% de la dosis al mes durante 9 meses. Un régimen alternativo para evitar esta exposición prolongada inicial [2-3 meses] puede ser reducir la dosis 10-20%/mes hasta alcanzar los 0,5 mg/kg y, posteriormente, realizar una retirada lenta; esta aproximación podría reducir potencialmente efectos adversos<sup>18,125</sup>.

**Tabla 20.** Recomendaciones del manejo de inmunosupresión en primera línea (adaptado de Lee, et al. 2008 y Flowers, et al. 2015)<sup>122,125</sup>.

EICRc	Tratamiento	Discontinuación	Comentarios
Leve	Tópico (ver capítulos específicos)	Suspender tras remisión	Asociar tratamiento sintomático
Moderado	Prednisona 1 mg/kg  +  Tópico	Dos semanas a dosis plenas  Reducir 25% dosis semanal o 50% cada 2 semanas los días impares, con objetivo de alcanzar pauta alterna en 6-8 semanas	Si hay respuesta, la duración de tratamiento suele ser de 3 meses.
Grave o pacientes con menos de respuesta completa	Prednisona 1 mg/kg + Tópico  Prednisona 1 mg/kg + Tópico	2-3 meses a dosis plenas Reducir dosis 10-20% mensual  Esquema de pauta alterna de EICRc moderado Reducir dosis 10-20% mensual hasta alcanzar 0,5 mg/kg en pauta alterna	Si hay respuesta, la duración de tratamiento es 9 meses.
Brote de EICRc en fase de descenso de inmunosupresores sistémicos	Aumentar ligeramente dosis prednisona hasta conseguir control + Tópico  Prednisona 1 mg/kg + Tópico	Entretener ritmo de reducción	Optimizar tratamiento tópico  Evaluar otros tratamientos si hay brotes repetidos



### Esquema de retirada de prednisona

Semana 6	1,00	mg/kg a días alternos
Semana 8	0,75	
Semana 10	0,55	
Semana 12	0,45	
Semana 14	0,35	
Semana 16	0,25	
Semana 18	0,20	
Semana 20	0,15	
Semana 22	0,10	

EICRc: enfermedad injerto contra receptor crónica.

En pacientes que están recibiendo otros inmunosupresores, se recomienda retirar el corticoide primero o bien reducir la dosis a la mínima imprescindible. Los otros inmunosupresores, normalmente inhibidores de calcineurina, pueden ser retirados de forma progresiva (3-9 meses) con reducciones cada 2-4 semanas. La mediana de duración de la inmunosupresión puede llegar a ser de 2-3 años.

Por lo tanto, el tratamiento de primera línea de la EICRc moderada o grave debe basarse en los esteroides sistémicos. Diferentes ensayos aleatorizados que han evaluado la asociación con otros fármacos como azatioprina, CsA, talidomida, MMF o hidroxicloroquina, dentro del tratamiento de primera línea, no han mostrado beneficio en pacientes con EICRc de riesgo estándar según la clasificación NIH<sup>19,126,127</sup>. Sin embargo, en caso de EICRc grave, la adición de otros agentes inmunosupresores puede considerarse como opción para disminuir el uso de corticoides, si bien esta recomendación no se basa en estudios aleatorizados<sup>19</sup>.

Si el paciente está recibiendo tratamiento con corticoides por haber presentado EICRa (EICRc progresivo), se puede incrementar la dosis de corticoides hasta alcanzar 1 mg/kg y, como estrategia alternativa, puede asociarse un inhibidor de calcineurina o FEC (IIC). Por el contrario, si el paciente ya estaba recibiendo dosis plenas de corticoides y CsA en el momento de la aparición de EICRc, no hay una recomendación óptima de tratamiento y puede continuarse con este tratamiento junto con medidas de soporte o cambiarse a otra terapia inmunosupresora; sin embargo, el nivel de evidencia de las guías es bajo y se aconsejaría tratar a estos pacientes bajo ensayo clínico<sup>19</sup>.

El tratamiento de la BO se revisa en un capítulo específico y se basa en la combinación de esteroides sistémicos con fluticasona (440 µg/12h), azitromicina (250 mg tres veces por semana) y montelukast (10 mg diarios); sin embargo, esta recomendación (IIA) se basa en estudios retrospectivos no aleatorizados. El tiempo mínimo necesario para

determinar eficacia es un mes [IIC, opinión experto]. Si el paciente responde al tratamiento según los criterios de respuesta del NIH, debería realizarse un descenso de los corticoides para disminuir los efectos secundarios y el riesgo infeccioso.

En resumen, las opciones de tratamiento de primera línea de la EICRc pueden incluir reiniciar la inmunosupresión original, continuarla o aumentarla en función de características de la EICRc, riesgo de recaída y enfermedades subyacentes del paciente. El tratamiento sistémico debe emplearse en formas moderadas y severas y se basa en corticoides. La dosis inicial de corticoides puede variar dependiendo de los órganos afectados, la gravedad de la EICRc y las comorbilidades del paciente y, en general, la dosis de referencia es 1 mg/kg de prednisona<sup>19,20</sup>.

#### RESUMEN DE LAS RECOMENDACIONES

- El tratamiento estándar de primera línea de la EICRc moderada-grave debe basarse en corticoides [IA].
- La dosis inicial de corticoides es de 1 mg/kg de prednisona [IB].
- Los inhibidores de calcineurina asociados con corticoides pueden ayudar a la retirada de estos y disminuir efectos secundarios derivados de una exposición prolongada [IIC]
- Las recomendaciones de manejo de la inmunosupresión para el tratamiento de la EICRc en primera línea se resumen en las **Tablas 20 y 21**.

**Tabla 21.** Resumen de recomendaciones de consenso en tratamiento de EICRc (adaptado de Penack, et al. *Lancet Haematol*, 2020)

	NIVEL DE EVIDENCIA	COMENTARIOS
Inicio de tratamiento basado en síntomas clínicos, grado moderado-grave (NIH) y progresión.	IIC	Recomendaciones basadas en práctica clínica y opiniones de expertos
Considerar estado de la enfermedad, riesgo, enfermedad mínima residual y quimerismo		
Tratamiento sistémico basado en corticoides	IA	Ensayos aleatorizados combinados con inmunosupresores (azatioprina, talidomida, micofenolato de mofetilo, hidroxiclороquina o ciclosporina) no demostraron beneficio clínico significativo en pacientes con EICRc de riesgo estándar

El tratamiento de elección es prednisona oral a dosis de 1 mg/kg	IIC/IB	Recomendaciones basadas en práctica habitual y panel de experto
En formas graves puede considerarse la asociación con otro inmunosupresor para reducir dosis de esteroides	IIC	Recomendaciones basadas en panel de expertos

EICRc: enfermedad injerto contra receptor crónica; NIH: National Institutes of Health.

## 3. Tratamiento de rescate

Desafortunadamente, la probabilidad de que un paciente que inicia tratamiento de primera línea para EICRc nunca reciba tratamiento adicional es solo del 21%. Los pacientes que inician tratamiento para EICRc recibirán una media de 3 líneas de tratamiento. A los 5 años del diagnóstico, aproximadamente un tercio de los pacientes estará vivo y en remisión sin tratamiento inmunosupresor<sup>128</sup>. En la experiencia de Martin *et al.*<sup>129</sup>, menos del 20% de los pacientes que reciben tratamiento de primera línea están en RC o RP al año. Estos datos ilustran la importancia del tratamiento de rescate para la EICRc, considerando el elevado porcentaje de pacientes que finalmente lo recibirán una vez han comenzado la primera línea de tratamiento.

Una vez iniciado tratamiento de rescate, menos del 20% de los pacientes estarán libres de tratamiento inmunosupresor a los 48 meses del inicio<sup>91</sup>. Sin embargo, los pacientes que alcanzan RC o RP tienen menos carga sintomática al año de tratamiento, menos requerimientos de inmunosupresión y menor riesgo de mortalidad, por lo que se precisan estrategias terapéuticas eficaces que permitan incrementar la tasa de respuestas.

### 3.1. Indicaciones del tratamiento de rescate

Los criterios de fracaso del tratamiento de primera línea, ya sea por refractariedad, dependencia o intolerancia a corticoides, se especifican en el capítulo correspondiente [capítulo *Tratamiento de primera línea y de rescate de la EICRc*] y permiten identificar a los pacientes candidatos a tratamiento de rescate.

Hasta hace poco tiempo, solo disponíamos de opciones terapéuticas, ordenadas en algunas guías terapéuticas, cuyo nivel de evidencia alcanzaba la "opinión de expertos" de las que se merecen destacarse algunas recomendaciones importantes, como son<sup>116,130</sup>:

- La ausencia de biomarcadores específicos hace que la estrategia de "prueba y error" sea la única opción para identificar pacientes que se benefician de un tratamiento específico.
- Introducir una única droga de cada vez.
- Esperar al menos 4 semanas antes de considerar fracaso de tratamiento, salvo para las formas esclerodermiformes en las que el tiempo de respuesta es más prolongado.

- En caso de reactivación de la EICRc, una vez que el paciente está en pauta de descenso, volver a dosis de uno o dos escalones previos. En esta situación, valorar cambio de línea de tratamiento tras dos intentos infructuosos de disminución de la dosis de corticoides.
- El tratamiento tópico (que se revisa en mayor profundidad en otro capítulo de esta guía) puede ser eficaz incluso en formas esclerodermiformes y puede contribuir a facilitar la disminución del tratamiento sistémico.
- Es importante estar alerta ante la presencia de signos o síntomas de mal pronóstico (trombopenia<sup>131</sup>, hipoxia tras 2 minutos caminando), así como distinguir síntomas atribuibles a EICRc vs. toxicidad o efectos secundarios de la medicación (por ejemplo, insuficiencia suprarrenal en pacientes que han estado expuestos a esteroides durante largos períodos de tiempo).

### 3.2. Opciones terapéuticas: eficacia y toxicidad

Algunas publicaciones de grupos cooperativos basadas en opinión de experto<sup>18,19</sup> sugieren diversas opciones de tratamiento tras fracaso de primera línea, que incluyen: FEC, inhibidores de mTor, rituximab, imatinib, pentostatina, inhibidores de calcineurina o MMF. A estos habría que añadir otros fármacos o estrategias terapéuticas que, más recientemente, han mostrado eficacia en estudios prospectivos, tales como los inhibidores de proteasoma, inhibidores de ROCK2, la terapia celular con linfocitos T reguladores y los inhibidores de *Hedgehog*. En el momento de escribir esta guía, ninguno de los medicamentos que se mencionan a continuación tiene la aprobación de la EMA para su uso en el tratamiento de segunda línea de la EICRc, por tanto, son recomendaciones fuera de indicación (si bien es una situación que posiblemente cambie en el corto plazo para alguno de ellos).

Más recientemente, dos estudios prospectivos llevados a cabo con ruxolitib y con ibrutinib están modificando el panorama de tratamiento de EICRc más allá de la primera línea de tratamiento y deben ser tenidos en cuenta a la hora de elegir la mejor opción terapéutica.

- **Ruxolitib:** Zeiser *et al.*<sup>132</sup> han reportado los resultados del ensayo REACH-3, un estudio prospectivo aleatorizado fase III que compara ruxolitib vs. mejor tratamiento disponible en una serie de 329 pacientes. El ruxolitib se administró a una dosis de 10 mg/12h en ciclos de 4 semanas durante un total de 39 semanas (con evaluación de la respuesta a la semana 24 y extensión hasta 156 semanas). Las respuestas globales fueron del 49,7% vs. 25,6% en el grupo de ruxolitib vs. mejor tratamiento disponible, respectivamente, y las remisiones completas también fueron significativamente superiores en el grupo de ruxolitib (6,7% vs. 3%). A la semana 24, las respuestas globales fueron del 76% vs. 60%, respectivamente. La supervivencia libre de fracaso (necesidad de más tratamiento inmunosupresor, recaída o muerte) no se alcanzó con el seguimiento del estudio en el brazo de ruxolitib y fue de 5,7 meses en el grupo control. La mayoría de los pacientes experimentaron efectos adversos en ambos brazos, siendo la neutropenia y la anemia las más frecuentes. Por lo tanto, este es el primer estudio prospectivo aleatorizado en el que se demuestra la eficacia de un fármaco frente al mejor tratamiento disponible en el tratamiento de la EICRc refractaria a corticoides. Más allá de la segunda línea, varios estudios han mostrado también una tasa de respuestas notable con un perfil de toxicidad tolerable<sup>133</sup>.

- **Fotoféresis extracorpórea:** Diversos metanálisis ponen de manifiesto un bajo perfil de toxicidad y una eficacia variable con respuestas globales que van del 33 al 100% y remisiones completas que van del 11 al 50%. La FEC tiene una especial eficacia en caso de afectación cutánea (en torno al 70% de respuestas globales) siendo menor en caso de afectación orgánica<sup>43,134</sup>. El único estudio prospectivo fase II aleatorizado que analiza la eficacia de la FEC<sup>135</sup> tiene como objetivo primario mejorar el *total skin score*, mejoría que fue del 14,5% vs. 8,5% en el grupo control ( $p=0,48$ ), si bien se alcanzaron diferencias significativas en los objetivos secundarios del estudio que incluyeron entre otros la reducción de un 50% de la dosis de esteroides basal.
- **Ibrutinib:** Miklos *et al.*<sup>136</sup> evaluaron la eficacia de ibrutinib en un estudio prospectivo fase II en 42 pacientes con EICRc tras fracaso de tratamiento con esteroides. El 67% de los pacientes respondieron al tratamiento y de ellos un tercio alcanzó RC. El fármaco se administró a una dosis de 420 mg/día vía oral y, aproximadamente, un tercio de los pacientes precisó algún tipo de reducción de dosis por efectos adversos, que fueron grados 1 y 2 en la mayoría de los pacientes, siendo los más frecuentes fatiga, náuseas, diarrea y espasmos musculares. Se alcanzaron respuestas en todos los órganos, siendo especialmente eficaz en piel, boca y tubo digestivo. En base a este estudio, la FDA autorizó la indicación de ibrutinib en el tratamiento de EICRc refractaria a tratamiento con esteroides. En nuestro medio, la experiencia de uso de este fármaco es inferior a la de ruxolitinib o FEC.
- **Rituximab:** Kharfan-Dabaja *et al.*<sup>137</sup> recogen la experiencia de diversos estudios en los que se analiza la eficacia de rituximab en EICRc en recaída o refractaria. En este metanálisis, el fármaco es especialmente eficaz en casos de afectación cutánea (respuestas globales entorno al 65%), mientras que su eficacia disminuye en caso de afectación orgánica (30% a nivel hepático, digestivo o pulmón). En general es un fármaco bien tolerado, siendo sus efectos adversos más frecuentes aquellos relacionados con las reacciones infusionales o procesos infecciosos (3 a 33% de los casos). La dosis más habitualmente empleada en los ensayos incluidos en los metanálisis disponibles es de 375 mg/m<sup>2</sup> x 4 dosis semanales.
- **Micofenolato de mofetilo:** Las respuestas descritas con MMF en distintas series están en el rango del 40-75% con dosis que oscilan entre 15 mg/kg 2-3 veces al día. No hay estudios prospectivos aleatorizados disponibles y la mayoría de las publicaciones incluyen pequeñas series de pacientes. La mayoría de las respuestas se observan en formas no graves y se asocia con toxicidad digestiva difícil de distinguir de la EICR incluso desde el punto de vista histológico, si bien contribuye a facilitar el descenso de la dosis de corticoides<sup>81,138</sup>.
- **Sirolimus:** Se ha evaluado en la segunda línea de tratamiento de EICRc en pequeños estudios en fase II, habiéndose descrito respuestas del 56-81%. Los efectos adversos más frecuentes incluyen hiperlipidemia, insuficiencia renal, citopenias y microangiopatía<sup>99,140</sup>. Contrariamente a su uso en profilaxis, en el tratamiento no debe utilizarse una dosis de carga sino iniciar tratamiento con dosis más bajas y realizar una monitorización estrecha de niveles. En caso de combinar con voriconazol, reducir la dosis un 90% (ejemplo: 0,1 mg/día).
- **Bortezomib:** Herrera *et al.*<sup>141</sup> utilizan este fármaco a dosis de 1,3 mg/m<sup>2</sup> días 1, 8, 15 y 22 en ciclos de 35 días x 3 ciclos en una serie de 22 pacientes. De los 20 evaluables, 80% alcanzan RC (10%) o RP (70%). Únicamente describen toxicidad grado 3 por neuropatía en un paciente. La tasa de respuestas alcanza 73% en la piel, 53% en el hígado, 75% en tubo digestivo y 33% en articulaciones.

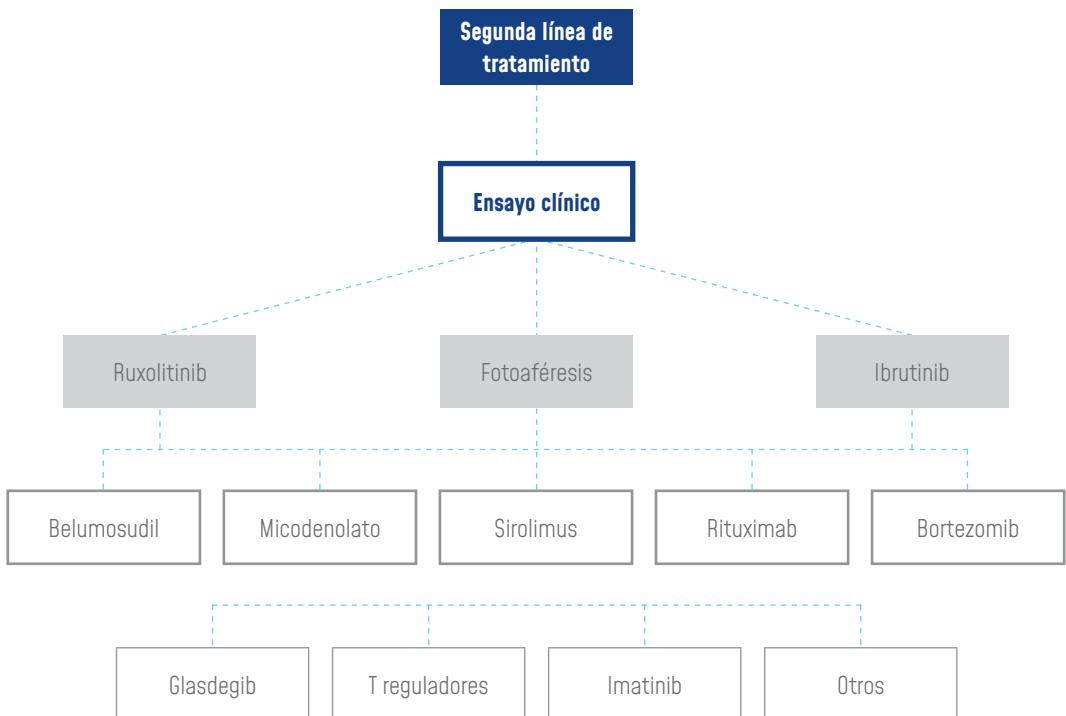
- **Belumosudil:** En un estudio prospectivo (*ROCKstar*) se compararon dos dosis del inhibidor de ROCK2 belumosudil (200 mg al día o dos veces al día)<sup>142</sup> en 132 pacientes con EICRc multitratados. Las respuestas globales alcanzaron el 73 y 77%, respectivamente, con una mediana de duración de 50 semanas. Fatiga, diarrea y náuseas son los efectos secundarios más frecuentes que se aprecian en un tercio de los pacientes, aproximadamente.
- **Imatinib:** Disponemos de varios estudios retrospectivos y prospectivos con series pequeñas de pacientes evaluando la eficacia del imatinib<sup>142-145</sup> que describen 50-80% de respuestas globales en pacientes con afectación cutánea, ocular o intestinal. Un estudio multicéntrico retrospectivo del GETH incluyó 69 pacientes, la serie más larga reportada, con una TRG del 38%, en su mayoría parciales, sobre todo en piel y mucosas<sup>146</sup>. En este estudio la eficacia en pacientes con BO fue anecdótica. Se sugiere comenzar por una dosis de 100-200 mg/día e incrementar hasta 400 mg/día en función de la tolerancia<sup>146</sup>. Como efectos secundarios más frecuentes, se describen toxicidad hematológica, retención hídrica y disnea.
- **Terapia celular:** Existen varios estudios prospectivos en marcha que están evaluando la eficacia de terapia celular basada en infusión de linfocitos T reguladores o de células madre mesenquimales en el tratamiento de la EICRc refractaria. La infusión de linfocitos T reguladores en este contexto presenta resultados prometedores y un excelente perfil de toxicidad (NCT03683498 en España, NCT02385019 en Portugal, NCT02749084 en Italia o NCT01911039 en EEUU).

### RESUMEN DE LAS RECOMENDACIONES (Figura 23)

- Es altamente recomendable la inclusión de pacientes con EICRc corticorefractaria/corticodependiente en ensayos clínicos (IIIA).
- Ruxolitinib ha demostrado superioridad frente a otros tratamientos disponibles en el tratamiento de EICRc con fallo a esteroides en un estudio prospectivo, controlado y aleatorizado. Se prevé su próxima aprobación con esta indicación por las autoridades sanitarias. Por los datos del ensayo, así como los datos publicados de vida real, el grupo redactor de esta guía lo considera tratamiento de primera línea de rescate en EICRc corticorefractaria/corticodependiente (IA).
- Ibrutinib ha demostrado eficacia en un estudio prospectivo controlado pero no aleatorizado y con menor número de pacientes. Cuenta con la aprobación de la FDA para esa indicación. El grupo redactor de esta guía considera que es una opción terapéutica en primera línea de rescate (IIA).
- Por su perfil de eficacia y toxicidad, junto con la amplia experiencia clínica con su uso en pacientes con EICRc, la FEC se recomienda también como opción terapéutica en primera línea de rescate (IIB). En este caso, se ha de valorar la disponibilidad de esta terapia en el centro, así como la disponibilidad de accesos venosos para realizarla.
- El grupo redactor de esta guía considera que el resto de fármacos mencionados en este capítulo se recomiendan como segunda línea de rescate, de acuerdo con la evidencia científica actual sobre su eficacia en esta indicación (IIIB).

- Finalmente, la elección de la terapia de rescate ha de tener siempre en cuenta la aprobación o no del fármaco con esta indicación, la facilidad de acceso al tratamiento por el centro, las características clínicas de la EICRc, los tratamientos previamente recibidos y las comorbilidades del paciente.

**Figura 23.** Resumen de las recomendaciones







## Capítulo 5

# EICRc EN PACIENTES PEDIÁTRICOS

 Marta González-Vicent

- 1 Introducción
- 2 Diagnóstico de EICRc y de EICRa de inicio tardío
- 3 Factores de riesgo
- 4 Clínica
- 5 Reconstitución inmune en la EICRc en pacientes pediátricos
- 6 Tratamiento de soporte
- 7 Tratamiento de la EICRc en pacientes pediátricos
- 8 Calidad de vida
- 9 Pronóstico
- 10 Ensayos abiertos en España de EICRc
- 11 Resumen de las recomendaciones

## 1. Introducción

La EICRc ha sido relativamente poco estudiada en niños. Ello se debe a la menor cantidad de trasplantes que se realizan en comparación con los adultos, así como a una menor incidencia de EICRc en niños. De hecho, la incidencia real de EICRc en niños es desconocida, con estimaciones de estudios de registro que sugieren del 6% al 33%, dependiendo de la fuente de progenitores utilizada<sup>147</sup>. Al igual que en los adultos, la EICRc en la población pediátrica es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad postrasplante. Dada su mayor esperanza de vida, estudiar la EICRc en niños es un reto para mejorar el resultado del trasplante pediátrico.

## 2. Diagnóstico de EICRc y de EICRa de inicio tardío

Recientemente se han publicado los resultados de un estudio multicéntrico que incluye 302 pacientes pediátricos trasplantados entre 2013 y 2017 donde se describe la incidencia de EICRc y sus características de acuerdo con los criterios NIH<sup>148</sup>. Quedaban excluidos del estudio los segundos trasplantes y los trasplantes manipulados. La distribución de EICRc descrita en dicho estudio aparece en la **Tabla 22**.

**Tabla 22.** Distribución de EICRa y EICRc según Cuvelier y cols.<sup>148</sup>

	N (%)
EICRc:	
■ Clásica	61%
■ <i>Overlap</i>	39%
EICRa de inicio tardío:	
■ Recurrente/Persistente	80%
■ "de novo"	20%

EICRc: enfermedad injerto contra receptor crónica; EICRa: enfermedad injerto contra receptor aguda.

Cuando se reevaluaron los pacientes por un comité central, el 28% de los casos de EICRc fueron reclasificados como EICRa de inicio tardío. Además, el 37,5% de las biopsias realizadas fueron no concluyentes. Todo ello pone de manifiesto la dificultad diagnóstica de esta entidad. En cuanto a la gravedad de la EICRc, la distribución fue la siguiente: leve 14%, moderada 37,2% y grave 48,8%.

### 3. Factores de riesgo

El estudio previamente mencionado analizó los factores de riesgo para el desarrollo de EICRa tardía y de EICRc [Tabla 23]<sup>148</sup>.

**Tabla 23.** Análisis multivariado de los factores de riesgo de EICRa tardía y EICRc en niños según Cuvelier, et al. 2019<sup>148</sup>

Variable	EICRc		EICRa tardía	
	OR (IC)	P	OR (IC)	P
Máximo grado anterior de EICRa				
Grado 2-4	5,479 [2,304-13,025]	0,0001	6,346 [2,919-13,794]	<0,0001
Grado 0-1	Referencia		Referencia	
Fuente de células madre				
CMSP	4,110 [1,481-11,083]	0,0064	3,132 [1,138-8,622]	0,0271
Sangre del cordón umbilical	2,308 [0,481-11,083]	0,2962	1,849 [0,545-6,272]	0,3237
Médula ósea	Referencia		Referencia	
Edad del receptor en el momento del trasplante, en años				
≥12	3,073 [1,244-7,590]	0,0150	0,598 [0,277-1,292]	0,1906
<12	Referencia		Referencia	
Profilaxis de la EICR				
Otra	0,241 [0,078-0,743]	0,0132	0,647 [0,269-3,687]	0,3321
ICN + MTX	Referencia		Referencia	

EICR: enfermedad injerto contra receptor; EICRa: enfermedad injerto contra receptor aguda; EICRc: enfermedad injerto contra receptor crónica; OR: odds ratio; IC: intervalo de confianza; CMSP: células madre de sangre periférica; ICN: inhibidor de la calcineurina; MTX: metotrexato.

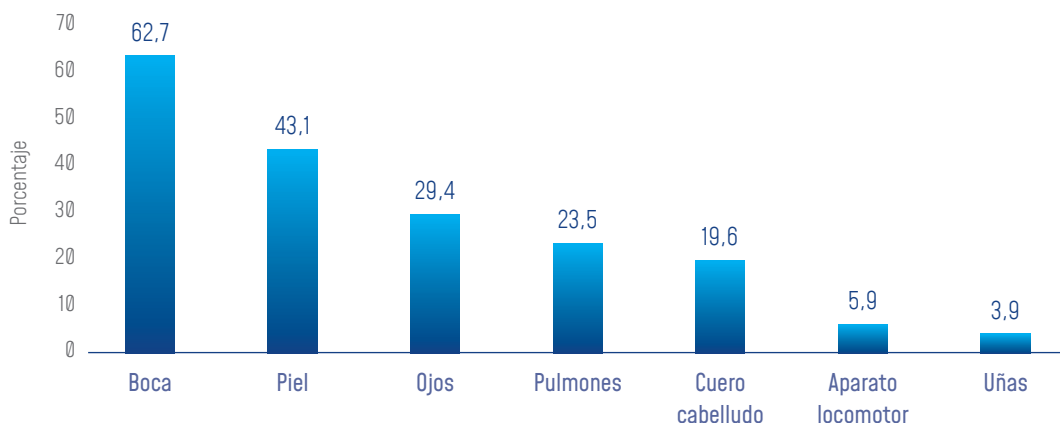
El uso de sangre periférica fue uno de los principales factores de riesgo, evitable *a priori* mediante el uso de MO como fuente de progenitores. Asimismo, el desarrollo de EICRa previa es un factor de riesgo, que se podría prevenir con el uso de depleción T *ex vivo* o con ciclofosfamida postrasplante.

La edad mayor de 12 años es también un importante factor de riesgo de EICRc, posiblemente porque las alteraciones hormonales de la pubertad facilitan la disregulación inmune y el aumento de la aloreactividad y, por tanto, el desarrollo de EICRc.

## 4. Clínica

Los órganos afectados con más frecuencia por EICRc en niños son por orden: la boca, la piel y los ojos (Figura 24).

Figura 24. Órganos afectados en la EICRc en niños según Cuvelier, et al. 2019<sup>148</sup>



Peculiaridades pediátricas en algunos órganos:

### ■ Pulmonar:

El diagnóstico de SBO en pediatría considera como punto de corte de FEV1/FVC (capacidad vital forzada) el límite inferior de la normalidad<sup>2</sup>.

- La espirometría, los volúmenes pulmonares y la capacidad de difusión no son muy valorables en niños <7 años, de forma que el diagnóstico de SBO solo se confirma en un 20% de casos por la espirometría. El resto se diagnostican si hay afectación por EICRc en otros órganos, por biopsia pulmonar o en la autopsia.
- La pletismografía es una buena opción diagnóstica en niños. Nuevas modalidades como el mapeo de respuesta paramétrica del TAC en inspiración/expiración, que cuantifica el grado de enfermedad funcional de las vías respiratorias pequeñas, en relación con el parénquima pulmonar normal, han demostrado ser prometedoras en la diferenciación de SBO de la infección pulmonar.
- Algunos criterios para el diagnóstico de SBO como la ausencia de infección pulmonar son difíciles de cumplir en los niños, dada la frecuencia de coinfecciones respiratorias que presentan. Por ello, los criterios diagnósticos de SBO se deberían adaptar en el caso del paciente pediátrico.

■ **Digestivo:**

-El fallo de medro se considera un signo de EICR característico en lactantes y niños, tanto en EICR aguda como crónica<sup>2</sup>.

■ **Genital:**

-La afectación genital en niños aparece representada con baja frecuencia, posiblemente porque no se examina de forma habitual en los pacientes pediátricos.

■ **Musculoesquelético:**

-En la actualidad, no hay datos disponibles para respaldar el uso de la distancia a pie de 2 minutos en pacientes pediátricos sometidos a trasplante que se usa en adultos como valoración del estado funcional<sup>28</sup>. En los niños y adolescentes se puede usar el test de 6 minutos que se utiliza para otras patologías crónicas.

En el **Anexo 1** figura la evaluación de EICRc en niños.

## 5. Reconstitución inmune en la EICRc en pacientes pediátricos

La reconstitución inmune a largo plazo se analizó en una cohorte de 146 pacientes pediátricos receptores de TPH, en la que 35 desarrollaron EICRc<sup>49</sup>. El periodo de seguimiento fue de 2004 a 2012 y la mediana de seguimiento de 8 años.

Los principales hallazgos fueron:

- Existe una asociación entre la actividad y gravedad de la EICRc con la disminución de los linfocitos B CD19+ CD27+ y el aumento de linfocitos B CD19+ CD21-.
- La reconstitución de los linfocitos B en los pacientes sin EICRc es más rápida que en los adultos.
- A diferencia de los adultos, en los niños con EICRc se produce una elevación significativa de los leucocitos, monocitos, granulocitos, células NK y linfocitos T CD3+ y CD8+, y no de linfocitos T CD4+.
- Por último, las diferencias en los factores de riesgo de EICRc entre las enfermedades malignas y no malignas son importantes: la mediana de edad [11,1 vs. 5,6 años], acondicionamiento de intensidad reducida [18% vs. 94%], acondicionamiento con irradiación corporal total [66% vs. 4%], depleción T [7% vs. 30%], trasplante haploidéntico [3% vs. 16%] y fuente de progenitores [MO 78% vs. 56% y SP 22% vs. 44%]. Eso condiciona que los patrones de reconstitución inmune sean muy diferentes según la enfermedad de base, con menor incidencia de EICRc en las enfermedades no malignas.

## 6. Tratamiento de soporte

En el año 2014 el NIH revisó y actualizó las recomendaciones hechas en 2005 para la prevención y manejo de infecciones, control de complicaciones y seguimiento de los pacientes con EICRc<sup>150</sup>. A continuación aparecen las recomendaciones pediátricas específicas por órganos.

### ■ Piel

- Los efectos secundarios sistémicos de los esteroides y los inhibidores de la calcineurina tópicos pueden ocurrir con mayor frecuencia en niños pequeños, debido a la mayor relación entre la superficie de la piel y el peso corporal.
- Aunque los esteroides tópicos menos potentes (1% a 2,5% de hidrocortisona) son seguros, los esteroides tópicos de potencia media a media superior, generalmente, se deben usar con moderación y en áreas limitadas, por no más de 3 a 4 semanas.
- No se recomiendan los esteroides tópicos debajo de vendajes oclusivos.
- No se recomienda el uso de esteroides potentes en la cara en lactantes menores de 1 año.
- Evitar los productos que contienen urea o mentol en los niños pequeños, ya que pueden causar irritación de la piel.

### ■ Boca

- Los niños pequeños no pueden comunicar síntomas de alteración del habla, sequedad o sensibilidad bucal, alteración del gusto y disfagia; por lo que la disminución de la ingesta y el aumento del consumo de líquidos durante la comida o en la noche pueden ser los síntomas de presentación de la EICRc en cavidad oral.
- El biberón no debe usarse como chupete para los niños pequeños y debe introducirse el uso de la taza lo antes posible.
- Evitar los carbohidratos refinados, incluidos los zumos y refrescos.
- La fibrosis y la apertura bucal limitada pueden contribuir a la interrupción del crecimiento craneofacial.
- Si bien la EICRc de la mucosa oral, generalmente, responde bien a los esteroides o los inhibidores de la calcineurina tópicos, estos agentes pueden producir niveles sistémicos de fármacos clínicamente relevantes en lactantes y niños pequeños.
- La lidocaína viscosa puede reducir el reflejo nauseoso y comprometer la deglución, por lo que debe usarse con precaución en lactantes.
- Los aparatos fijos de ortodoncia solo deben usarse después de la resolución de la inflamación aguda.

### ■ Ojos

- Aunque la sequedad ocular grave es poco común en niños con EICRc, la producción de lágrimas se reduce

y es necesaria la vigilancia de posible aparición de queratoconjuntivitis.

- La sequedad ocular generalmente responde a medidas auxiliares (hidratación con lágrimas, etc.) junto con la inmunosupresión sistémica.
- La experiencia y la dosificación es limitada para muchos de los medicamentos tópicos y orales para la EICRc ocular.

#### ■ Genitales

- Se debe considerar la EICRc vulvovaginal tan pronto como el desarrollo físico haya llegado a la pubertad.
- La EICRc vulvovaginal se ha observado con poca frecuencia en niñas prepúberes.
- Se recomienda la evaluación por un ginecólogo especializado en adolescentes cuando se está considerando un diagnóstico de EICRc vulvovaginal.

#### ■ Pulmones

- Los valores de las pruebas de función pulmonar deben considerarse cuidadosamente en pediatría, porque varían con la edad, el peso y la altura. Así, los valores porcentuales pueden disminuir a lo largo del tiempo sin una verdadera disminución en términos absolutos.
- La terapia FAM (fluticasona, azitromicina y montelukast) se ha usado también en niños, limitando el tiempo de uso de la azitromicina.

#### ■ Afectación neurológica

- Los antidepresivos como los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) deben usarse bajo supervisión experta, debido al mayor riesgo de ideas suicidas asociadas con su uso en niños.
- La gabapentina se puede utilizar con éxito para tratar disestesias en las extremidades o calambres musculares, pero la experiencia es muy limitada con otros fármacos.

#### ■ Soporte antiinfeccioso

- Los niños receptores de TPH, con frecuencia no han recibido las vacunas infantiles de rutina. Por ello es muy importante la revisión del historial de inmunización y la vacunación específica del paciente.
- La vacuna antineumocócica conjugada trecevalente se recomienda a los 12 y 14 meses después del trasplante para pacientes menores de 5 años. También se recomienda que los niños entre 2 y 5 años reciban una dosis de la vacuna antineumocócica de 23 serotipos, 2 meses después de la última dosis de la vacuna conjugada.
- Los pacientes diagnosticados de inmunodeficiencia primaria (inmunodeficiencia combinada grave, síndrome de Wiskott Aldrich, síndrome de IPEX, enfermedad granulomatosa crónica...), nunca han completado la inmunización primaria en el momento del trasplante. Existen en esta población defectos en la colaboración de las células T y las células B, de modo que las inmunoglobulinas séricas pueden ser funcionalmente defectuosas. Después del trasplante, la celularidad se reanuda de forma variable y el quimerismo mixto de los linfocitos T y B también puede complicar la restauración de las Ig funcionales. Por

ello, los centros especializados en trasplante en inmunodeficiencia primaria, por lo general, abogan por mantener los niveles mínimos de IgG en suero de 600 a 800 mg/dL.

#### ■ **Complicaciones óseas (osteonecrosis)**

- En los niños, un objetivo principal es evitar el reemplazo temprano con prótesis que tienen una vida útil limitada. Por lo tanto, el tratamiento para la osteonecrosis moderada a grave implica una analgesia crónica apropiada y una variedad de intervenciones quirúrgicas temporales que incluyen descompresión central, cadera parcial o total y repavimentación en centros especializados, en estos enfoques.
- La definición de densidad mineral ósea [DMO] reducida en niños utiliza puntuaciones de desviación estándar (puntuaciones Z) normalizadas por edad y sexo, en lugar de puntuaciones T. El diagnóstico de osteoporosis requiere la presencia de antecedentes de fracturas clínicamente significativas y una puntuación Z de DMO <2,0. La aplicación incorrecta de las puntuaciones T a los niños puede dar lugar a un diagnóstico incorrecto y a un tratamiento excesivo.
- El uso de bisfosfonatos en niños sigue siendo controvertido debido a los datos inadecuados de eficacia y seguridad a largo plazo. Por tanto, muchos expertos limitan su uso para aquellos niños con DMO reducida, fracturas recurrentes de extremidades y/o colapso vertebral sintomático; la mayor parte de la experiencia es con pamidronato.

#### ■ **Soporte psicosocial**

- Se recomienda una evaluación neuropsicológica si se sospecha de déficit cognitivo.
- Para las dificultades del estado de ánimo, académicas, del comportamiento y del funcionamiento adaptativo, se debe realizar una evaluación antes del trasplante, a los 6 y 12 meses, y luego anualmente para valorar posibles intervenciones cognitivo-conductuales.
- Para problemas de imagen corporal y fatiga, se deben evaluar a los 6 y 12 meses, y luego anualmente para posibles intervenciones cognitivas conductuales y de apoyo.
- Es importante abordar las necesidades de la función sexual a medida que los adolescentes se desarrollan.

## 7. Tratamiento de la EICRc en pacientes pediátricos

El tratamiento de primera línea son los corticoides, principalmente prednisona oral a 1 mg/kg/día<sup>19</sup>. En pacientes pediátricos, la terapia con esteroides sistémicos es más perjudicial que para el adulto, ya que el niño está en periodo de crecimiento. Por lo tanto, la asociación de un agente ahorrador de esteroides puede ser crucial para mejorar la calidad de vida del paciente a largo plazo<sup>16</sup>.

Entre los agentes de 2ª línea más usados están: inhibidores de la calcineurina, MMF, rituximab, rapamicina, pentostatina, bortezomib, imatinib, ruxolitinib e ibrutinib [en fase de ensayo clínico] y, sobre todo, la FEC<sup>19,66,151</sup>.



## 8. Calidad de vida

El aumento de la supervivencia en el alo-TPH ha hecho que la calidad de vida se convierta en un punto fundamental, sobre todo en el paciente pediátrico. En el consenso del NIH de 2005, se recomendó la valoración de la calidad de vida en los pacientes con EICRc como medida independiente del impacto de la morbilidad. Sin embargo, las recomendaciones del NIH no proporcionan una herramienta específica de valoración en niños.

Por ello, dentro de la EBMT se ha elaborado un módulo específico para el trasplante utilizando la escala PedsQL (*Pediatric Quality of Life Inventory*), que se ha utilizado en un gran número de niños y adolescentes sanos, con enfermedades agudas y crónicas<sup>152</sup>.

El módulo final de trasplante de PedsQL que incluye la evaluación de los pacientes y los padres fue probado en un estudio piloto en 35 pacientes pediátricos (**Tabla 24**). Las escalas específicas de trasplante mostraron una elevada consistencia interna y altas correlaciones en las evaluaciones de los padres y los pacientes. La mayoría de los problemas fueron detectados tanto a nivel físico como psicológico. Además, se consiguió discriminar entre los pacientes con y sin EICRc. En conclusión, el módulo de trasplante de PedsQL es práctico y adecuado en un amplio rango de edad [2-18 años] tanto en pacientes con EICRc como sin ella.

**Tabla 24\***. Dominios del módulo de trasplante de la escala PedsQL EBMT según Lawitschka, et al. 2014<sup>152</sup>

Dominio	Nº de ítems	Problemas concretos abordados
Dolor y molestias	2	Dolor y molestias con indicación de la localización
Fatiga	5	Cansancio, debilidad física, dificultad para dormir toda la noche, necesidad de dormir mucho
Náuseas	4	Náuseas relacionadas con tratamientos farmacológicos, alimentos, olores, contactos
Preocupación/ansiedad por la enfermedad/tratamiento	12	Preocupación por los efectos secundarios, la eficacia del tratamiento, la pubertad, el crecimiento, las recaídas, la vuelta a la normalidad, la relación con otras personas, miedo a las infecciones, miedo a acudir al hospital, miedo a los pinchazos
Problemas de alimentación	5	Sabor de la comida, apetito, problemas para comer, estreñimiento, diarrea
Pensar/recordar	4	Recordar cosas, mantener la atención, saber qué hacer
Comunicación relacionada con la enfermedad/tratamiento	3	Comunicación con los médicos, con las enfermeras y con otras personas
Otros síntomas relacionados con la EICRc	6	Prurito, inflamación de la piel, problemas relacionados con la boca, los ojos o la respiración, soledad

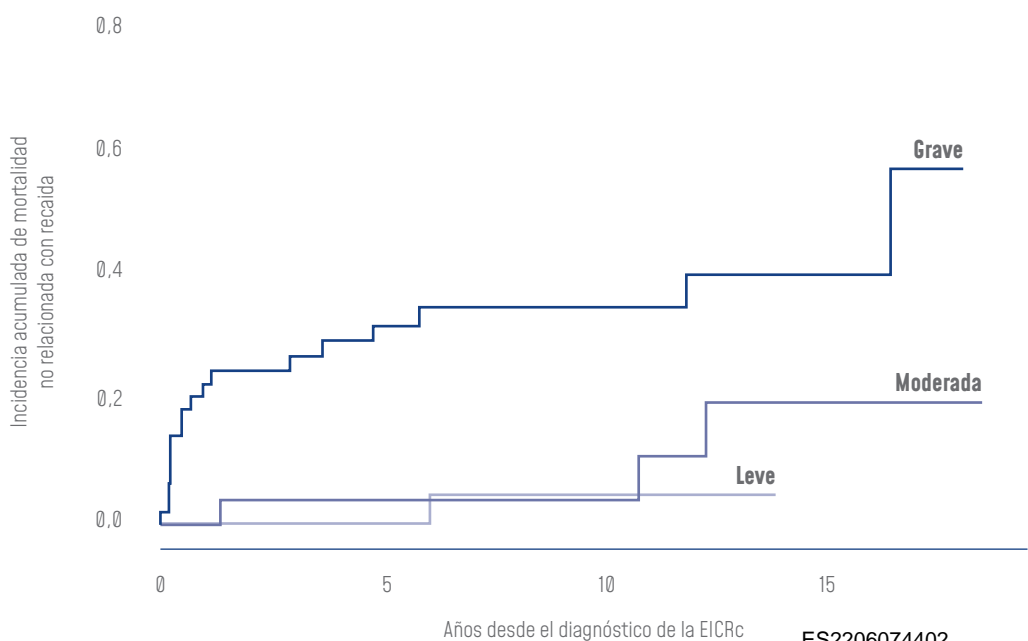
\*Se puede solicitar al autor la versión original en alemán o una traducción al inglés.

## 9. Pronóstico

Existen trabajos que muestran que el pronóstico de la EICRc es mejor en pacientes pediátricos que en adultos, por una mejor respuesta al tratamiento inmunosupresor. Así, en un trabajo publicado en niños, que incluye tan solo 23 pacientes con EICRc<sup>153</sup>, no se encontró correlación entre la gravedad inicial del EICRc y la respuesta al tratamiento o la duración del tratamiento inmunosupresor. Se observaron frecuentes exacerbaciones de la EICRc (hasta en un 65% de los niños), siendo el órgano diana más frecuente el pulmón con una mediana de 4 exacerbaciones por paciente.

Sin embargo, un estudio más reciente<sup>154</sup> que incluyó 105 pacientes pediátricos con EICRc, presentó un aumento importante de la morbilidad y mortalidad a largo plazo en los pacientes con EICRc grave. La gravedad global de la EICRc fue leve en 26 pacientes (25%), moderada en 30 pacientes (29%) y grave en 49 pacientes (47%). La incidencia de recaída acumulada a los 5 años fue significativamente menor en el grupo de EICRc grave (8%) frente al grupo de EICRc leve y moderada (23%). Sin embargo, la incidencia de mortalidad tóxica en pacientes con EICRc grave fue significativamente mayor (35%) frente al grupo de leve (4%) y moderada (4%) (Figura 25). Las principales causas de muerte fueron las infecciones asociadas al tratamiento inmunosupresor y la SBO. Los pacientes con EICRc grave tuvieron una menor respuesta al tratamiento inmunosupresor.

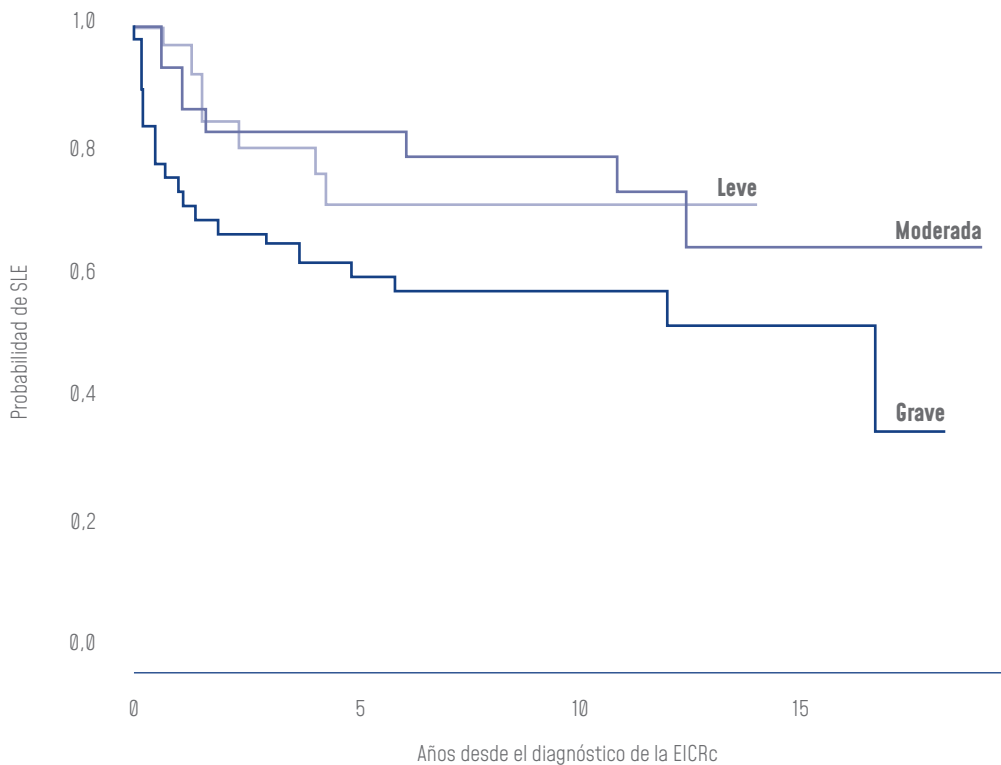
**Figura 25.** Incidencia acumulada de mortalidad tóxica en niños con EICRc según Inagaki, et al. 2015<sup>154</sup>



La SLE a los 10 años fue menor también en los pacientes con EICRc grave (57%) frente a los pacientes con EICRc leve (71%) y moderada (79%) (Figura 26). De los 59 pacientes que sobrevivieron durante más de 5 años, 20 (34%) [4 con EICRc moderada y 16 con EICRc grave] tenían un deterioro funcional persistente causado por EICRc con una puntuación de Karnofsky/Lansky del 90% en 3 pacientes, 80% en 4 pacientes y <70% en 13 pacientes, en el último seguimiento.

Considerando la mayor esperanza de vida de los supervivientes de trasplantes pediátricos, se necesitan mejores estrategias terapéuticas para reducir la incidencia de la EICRc grave, porque aunque la recaída disminuye, la supervivencia y, sobre todo, la calidad de vida es mucho peor en los pacientes con formas graves de EICRc.

**Figura 26.** Probabilidad de supervivencia libre de eventos en niños con EICRc según Inagaki, et al. 2015<sup>54</sup>



SLE: supervivencia libre de enfermedad; EICRc: enfermedad injerto contra receptor crónica.

## 10. Ensayos abiertos en España de EICRc

A fecha de la publicación de esta guía, en España hay 2 ensayos fase II para tratamiento de EICRc, el REACH 5<sup>165</sup> con ruxolitinib añadido a corticosteroides y otro para tratamiento con ibrutinib<sup>166</sup>.

### RESUMEN DE LAS RECOMENDACIONES

- Los principales factores de riesgo de EICRc en niños son la edad >12 años y el uso de SP como fuente de progenitores, por lo que en esos casos conviene intensificar la profilaxis de EICR (IIB).
- Los esteroides tópicos cutáneos pueden tener efectos sistémicos y ser más tóxicos en los lactantes menores de 1 año, en los que habrá que limitar la potencia y el tiempo (IIC).
- La afectación de la mucosa oral puede pasar desapercibida en los niños, por lo que es importante la vigilancia. Se deben evitar el uso prolongado de biberones y los aparatos fijos de ortodoncia (IIIC).
- La experiencia en la dosificación del tratamiento tópico para la EICRc ocular en niños es muy limitada (IIIC).
- La afectación genital se debe monitorizar por ginecólogos especializados a partir de la pubertad (IIC).
- La afectación pulmonar se debe valorar por neumólogos expertos, incluyendo en niños más pequeños técnicas como la pletismografía y el TAC de alta resolución, para poder diagnosticar precozmente la SBO (IIB).
- El uso de ISRS como antidepresivos, así como de la gabapentina, requiere una monitorización estrecha en el paciente pediátrico (IIC).
- El papel de la vacunación postrasplante es fundamental en el paciente pediátrico, que la mayoría de las veces no ha recibido la vacunación primaria completa (IIB).
- En los pacientes diagnosticados de inmunodeficiencia primaria es recomendable que los niveles de Ig de base postrasplante sean más elevados, por encima de 600 mg/dL (IIIC).
- En los niños es muy importante la realización de densitometrías óseas y su adecuada interpretación para prevenir la osteonecrosis. La colocación de prótesis debe ser lo más tardía posible, sustituyéndolo por cirugías temporales y, en casos graves, asociar bisfosfonatos (sobre todo, pamidronato) (IIIC).
- En los pacientes pediátricos es muy importante la valoración neuropsicológica pretrasplante y un adecuado soporte psicosocial postrasplante (IIIC).
- El módulo de trasplante de la escala PedsQL es una herramienta adecuada para valorar la calidad de vida postrasplante en el paciente pediátrico (IIB).
- El tratamiento de la EICRc en niños también se basa en el uso de corticoides, limitando lo más posible la dosis y el tiempo de administración, por la morbilidad a largo plazo que tiene en el paciente pediátrico (IIB).
- En cuanto a los tratamientos de 2ª línea, los más prometedores son el ruxolitinib, ibrutinib y la FEC (IIB).

# DIAGNÓSTICO HISTOLÓGICO Y BIOMARCADORES

## Capítulo 1

### DIAGNÓSTICO HISTOLÓGICO DE EICR AGUDA Y CRÓNICA

Antonio Ferrandez-Izquierdo

1. ¿Qué debe conocer el patólogo cuando recibe una muestra con sospecha de EICR?
2. ¿Qué debe exigir el patólogo?
3. ¿Qué debe hacer?
4. ¿Cómo se debe realizar el informe histopatológico?
  - 4.1 EICR cutáneo
  - 4.2 EICR gastrointestinal
  - 4.3 EICR hepática
  - 4.4 EICR pulmonar
  - 4.5 Mucosas: cavidad oral, orofaringe, ojo y genitales femeninos
5. **Resumen de las recomendaciones**

## 1. ¿Qué debe conocer el patólogo cuando recibe una muestra con sospecha de EICR?

La EICR es una enfermedad multisistémica que puede afectar a múltiples órganos. La histopatología representa una "instantánea" de un proceso biológico complejo y dinámico que refleja la duración, el uso de terapia inmunosupresora, la posibilidad de más de un proceso, la localización, la calidad de la muestra y la preparación histológica<sup>157,158</sup>. La interpretación de una biopsia de EICR por el patólogo requiere integración del contexto clínico con los hallazgos histopatológicos.

El valor predictivo positivo de una biopsia positiva para EICR es alto, sin embargo, el valor predictivo negativo para una biopsia es bajo. Un gran número de factores pueden causar una biopsia falsa negativa: biopsias realizadas inmediatamente después de la aparición de los síntomas y signos (los cambios pueden ser muy sutiles o focales en esta fase), muestreo subóptimo [ej. biopsia de una úlcera oral o gastrointestinal, más que de la mucosa adyacente], biopsias muy delgadas de hígado (no se incluye el número de espacios porta necesarios), o grosor inadecuado en biopsias cutáneas (no permite valorar bien la fibrosis en la dermis profunda, grasa o fascia). Los falsos positivos pueden ser debidos a infecciones concurrentes, toxicidad por fármacos o inflamaciones no relacionadas con EICR.

En la EICRa, los órganos que se afectan más frecuentemente son la piel y el tracto GI. La diferenciación entre aguda y crónica no es siempre posible desde el punto de vista patológico. Hallazgos histopatológicos de EICRa pueden presentarse incluso en órganos que tienen criterios bien definidos de EICRc.

## 2. ¿Qué debe exigir el patólogo?

Datos clínicos exhaustivos y muestras adecuadas.

## 3. ¿Qué debe hacer?

Realizar el número suficiente de cortes de las muestras recibidas, pues las alteraciones pueden ser muy sutiles o parcheadas<sup>159</sup>.

Observación exhaustiva y minuciosa de los cortes de las diferentes muestras.

Realizar las técnicas complementarias adecuadas: histoquímicas, inmunohistoquímicas o de biología molecular que contribuyan a mejorar la precisión diagnóstica.

Trabajar en equipo.

## 4. ¿Cómo se debe realizar el informe histopatológico?

Se debe emitir un informe estandarizado y protocolizado que asocie aquellas notas aclaratorias necesarias que justifiquen el diagnóstico histopatológico.

El diagnóstico será: no EICR, posible EICR o probable (compatible) EICR.

Los criterios histológicos para el diagnóstico de EICR por órgano quedan reflejados en la **Tabla 25**.

**Tabla 25.** Criterios histológicos para el diagnóstico de EICR por órgano<sup>160</sup>

Órgano o sistema	Criterios mínimos para EICR aguda/activa	Criterios específicos para EICR crónica
Hígado	Valoración global de ductos biliares dismórficos o destruidos, con o sin colestasis, inflamación lobular y portal	Ductopenia, fibrosis portal, la colestasis crónica refleja cronicidad, pero no es específica de EICRc
Gastrointestinal	Cuerpos apoptóticos en criptas	Destrucción de glándulas, ulceración o fibrosis submucosa puede reflejar severidad o enfermedad de larga duración, pero no son específicos de EICRc
Piel, en general	Apoptosis en la capa basal epidérmica o en la capa inferior del estrato de espinoso epidérmico o bulbo/infundíbulo piloso o ducto de las glándulas sudoríparas +/- inflamación liquenoide +/- degeneración vacuolar +/- satelitosis linfocitaria	
Piel, liquen plano-like		Combinación de ortoqueratosis epidérmica, hipergranulosis y acantosis remedando un liquen plano +/- inflamación liquenoide y/o degeneración vacuolar de las glándulas ecricas
Piel, morfea-like		Engrosamiento y homogeneización del colágeno en la dermis reticular o esclerosis pandérmica con cambios de interfase +/- engrosamiento y homogeneización de los septos subcutáneos.

Piel, liquen escleroso-like		Homogenización +/- esclerosis de la dermis papilar con cambios de interfase, incluyendo melanófagos en la dermis papilar y un infiltrado linfocitario disperso.
Piel, fascitis		Engrosamiento de los septos de la fascia con inflamación adyacente +/- esclerosis del tejido celular subcutáneo
Mucosa oral/ orofaríngea y conjuntiva	Infiltrado linfocitario liquenoide de interfase con infiltración de mucosa (exocitosis) y variable apoptosis	
Glándulas salivares menores y glándula lacrimal		Infiltrado linfocitario periductal con infiltración y daño de los ductos intralobulares, fibrosis del estroma periductal, inflamación mixta linfocítica y plasmocítica con destrucción del tejido acinar
Pulmón		Bronquiolitis obliterante constrictiva: cicatriz eosinofílica densa por debajo del epitelio respiratorio produciendo una estenosis luminal u obstrucción completa  Puede estar precedido de bronquiolitis linfocitaria sin fibrosis intraluminal
Riñón		Nefropatía membranosa o enfermedad por cambios mínimos

EICR: enfermedad injerto contra receptor; EICRc: enfermedad injerto contra receptor crónica.

## 4.1 EICR cutáneo

Las manifestaciones cutáneas son las más frecuentes y precoces tanto en EICRa como en EICRc. El diagnóstico de estas entidades se basa en criterios clínicos. Un diagnóstico clínico definitivo o de exclusión de EICRa no es posible en la mayoría de los casos de erupción morbiliforme, sin evidencia de afectación de otros órganos. Ello se debe a que hay un significativo solapamiento clínico e histopatológico entre la EICRa y otras erupciones comunes que aparecen en los enfermos trasplantados, principalmente exantemas virales, erupciones por drogas y erupciones por recuperación linfocitaria (ver capítulos *Manifestaciones clínicas, gradación de la gravedad y diagnóstico diferencial*



de la EICRa y Manifestaciones clínicas de la EICRc]. Algunos autores sugieren que la biopsia cutánea se debe realizar tan solo en aquellos casos en los que la clínica sea atípica, debido a la baja sensibilidad y especificidad de los cambios histopatológicos<sup>4,161-163</sup>.

#### ■ Histopatología de la EICRa cutánea

En la EICRa, la degeneración vacuolar basal es una de las primeras alteraciones en observarse, pero es muy inespecífica porque esto lo podemos observar también en la piel normal. Las características histopatológicas clásicas incluyen: dermatitis de interfase vacuolar [caracterizada por alteración vacuolar basal], queratinocitos necróticos en la capa basal y exocitosis de linfocitos en la capa basal. A menudo, se acompaña de un infiltrado linfocitario perivascular superficial escaso. Hallazgos similares se pueden encontrar en los folículos pilosos o glándulas eccrinas y esto puede servir para el diagnóstico.

#### ■ Histopatología de la EICRc cutánea

En la EICRc, los primeros hallazgos son los cambios liquen plano-*like* y esclerodermia-*like*. En las lesiones liquen plano-*like* se suele ver hiperqueratosis, hipergranulosis y un denso infiltrado linfocitario en banda en la unión dermo-epidérmica. También se pueden ver clavos epidérmicos en dientes de sierra y abundantes queratinocitos necróticos. Al igual que en la aguda, también se pueden observar melanófagos. En las lesiones escleróticas hay atrofia epidérmica, dilatación de los vasos superficiales, homogeneización del colágeno dérmico, pérdida de folículos pilosos y pérdida de grasa periecrina, mostrando un espectro de cambios entre liquen escleroso y morfea.

Las formas no escleróticas son las más precoces y pueden preceder a las formas escleróticas, aunque no es un requisito obligatorio.

#### ■ Diagnóstico diferencial de la EICR cutánea

EICRa: cuando la piel es el único órgano afecto, las características clínicas y anatomopatológicas se solapan con otras entidades [reacciones de hipersensibilidad a drogas, exantemas virales y erupciones por recuperación linfocitaria].

EICRc: La afectación cutánea se presenta como formas muy variadas escleróticas y no escleróticas, y puede ser superponible a otras enfermedades inflamatorias crónicas o autoinmunes.

El diagnóstico diferencial del liquen plano-*like* incluye liquen plano idiopático y erupciones liquenoides a fármacos. Las lesiones de la esclerodermia-*like* son idénticas a las de la morfea/esclerodermia.

La erupción liquen plano-*like* y poiquilodermia [atrofia cutánea, cambios pigmentarios, telangiectasia] son las erupciones más típicas en la forma no esclerótica de la EICRc. Las manifestaciones clínicas pueden ser indistinguibles del liquen plano idiopático, sin embargo en la EICR se suelen afectar áreas que no se afectan en el liquen idiopático [palmas, plantas].

■ Información adicional (ver Tablas 26-28)

**Tabla 26.** Grado histológico de severidad en la EICR cutánea aguda<sup>157</sup>

Grado	Histopatología
1	Degeneración vacuolar basal
2	Degeneración vacuolar basal + queratinocitos necróticos
3	Degeneración vacuolar confluyente + queratinocitos necróticos + formación de hendiduras o microvesículas en la unión dermo-epidérmica
4	Pérdida completa de la epidermis

**Tabla 27.** Recomendaciones del consenso en la EICRc con afectación cutánea<sup>159</sup>

Indicaciones para la biopsia cutánea	Se debe realizar en todos los pacientes que carezcan de los datos clínicos característicos de EICR crónica.
Información clínica requerida	Edad y sexo Duración de la enfermedad Duración de las lesiones Historia de tratamientos previos Distribución de las lesiones Morfología de las lesiones Localización de la biopsia Tipo de biopsia Diagnóstico clínico Posibles diagnósticos diferenciales

<p><b>Tipo de lesión para ser biopsiada</b></p>	<p>La lesión debe estar totalmente evolucionada y sin cambios secundarios.</p> <p>En los casos con cambios escleróticos, no se deben realizar biopsias de la espalda, ya que la dermis reticular es muy gruesa en esta localización.</p> <p>Se debe evitar biopsiar la parte inferior de las piernas porque puede haber problemas de cicatrización.</p> <p>Si las biopsias están en diferentes fases de evolución, puede ayudar el realizar biopsias de distintas lesiones.</p> <p>En caso de lesiones vesiculares o bullosas, incluyendo epidermolisis, las biopsias se deben realizar en la periferia de la vesícula, incluyendo una parte amplia del eritema periférico.</p>
<p><b>Tipo de biopsia</b></p>	<p>En las formas no escleróticas es adecuada la biopsia punch (mínimo de 4 mm).</p> <p>En las formas escleróticas se recomienda la biopsia incisional (elíptica) y que incluya grasa subcutánea y, si es necesario, fascia. En los casos que no se pueda realizar biopsia incisional, se puede realizar biopsia punch de 6-8 mm.</p>
<p><b>La biopsia se debe fijar en formaldehído tamponado</b></p>	
<p><b>Número de preparaciones y cortes</b></p>	<p>Se realizarán los cortes estandarizados en cualquier laboratorio de AP (mínimo de 5 secciones).</p> <p>Si no se observan hallazgos histopatológicos de EICR, o si no se puede excluir, conviene realizar cortes complementarios.</p> <p>No es obligatorio realizar técnicas complementarias más allá de la HE.</p>
<p><b>Informe histopatológico debe incluir</b></p>	<p>Una descripción de las lesiones y un diagnóstico basado en patrones morfológicos.</p> <p>Un diagnóstico final basado en las categorías del NIH (no EICR, posible, compatible EICR).</p> <p>Presencia de criterios de enfermedad activa según el NIH.</p> <p>Posibles diagnósticos diferenciales.</p> <p>El grado lesional no se recomienda.</p>

EICR: enfermedad injerto contra receptor; AP: anatomía patológica; NIH: *National Institutes of Health*; HE: tinción de hematoxilina – eosina.

**Tabla 28.** Correlación clinicopatológica de la EICR cutánea basada en patrones diagnósticos<sup>159</sup>

Criterios clínicos	Patrón predominante	Histopatología
Exantema máculo-papular	Interfase: vacuolar	<p>Cambios epidérmicos mínimos: posible acantosis, posible hipergranulosis, degeneración vacuolada con queratinocitos necróticos en los estratos basales</p> <p>Posible afectación del epitelio de los anejos (infundíbulo, acrosiringio)</p> <p>Infiltrado linfocitario escaso o moderado, se pueden encontrar algunos eosinófilos</p>
Erupción líquen plano-like	Interfase: liquenoide	<p>Cambios epidérmicos: hiperqueratosis, hipergranulosis, acantosis, infiltrado liquenoide y degeneración vacuolar de interfase, queratinocitos apoptósicos en los estratos basales epidérmicos</p> <p>Afectación del epitelio de los anejos (infundíbulo, acrosiringio)</p> <p>Escaso o moderado infiltrado linfocitario en banda</p> <p>Melanóforos aislados en la dermis papilar</p>
Poiquiloderma	Mixto	<p>Cambios dependientes del tiempo: hallazgos residuales de líquen plano-like, melanóforos y cambios variables en el tejido conectivo de la dermis papilar, vasos dilatados en la dermis superficial</p>
Queratosis pilar	Folicular de interfase: liquenoide o vacuolar	<p>Infiltrado liquenoide y cambios vacuolares de interfase alrededor de los infundíbulos o partes más profundas del folículo piloso</p> <p>Cuerpos apoptósicos en el infundíbulo o epitelio folicular más profundo</p>

<p><b>Esclerótico.</b></p> <p><b>Características de liquen escleroso-like</b></p> <p><b>Características de morfea-like</b></p>	<p>Dermatitis esclerosante con o sin paniculitis (fundamentalmente septal)</p> <p>Cambios en la dermis papilar, reticular o en ambas</p> <p>Cambios en el tejido graso subcutáneo: septal, lobular o combinado</p>	<p>Cambios del tejido conectivo: depósitos de colágeno con engrosamiento, homogeneización y empaquetamiento denso de las fibras (en la dermis papilar y/o dermis reticular y/o tejido celular subcutáneo)</p> <p>Cambios residuales de interfase: melanófagos en la dermis papilar</p> <p>Infiltrado linfocitario ausente o escaso</p> <p>Variable número de fibroblastos y mastocitos</p>
<p><b>Fascitis</b></p>	<p>Fascitis</p>	<p>Engrosamiento fibroso de la fascia con inflamación adyacente</p>

## 4.2 EICR gastrointestinal

Aunque el diagnóstico de la EICRa debería ser confirmado por biopsia siempre que sea posible, la decisión final se basa en los datos clínicos. Por ello, las biopsias no deben retrasar el tratamiento en aquellos pacientes con los datos clínicos característicos de la EICRa GI.

La quimioterapia administrada antes del trasplante puede producir toxicidad GI y, además, predisponer a infecciones oportunistas que pueden dar manifestaciones similares a la EICRa. Incluso pueden coexistir daños por toxicidad por fármacos e infecciones oportunistas. Por otro lado, la concordancia entre los hallazgos endoscópicos e histopatológicos en la EICRa es bajo (39%). Es necesario que el endoscopista biopsie tanto la mucosa normal como la macroscópicamente alterada. Tanto la esofago-gastro-duodenoscopia como la colonoscopia son apropiadas para el diagnóstico y el escoger una u otra dependerá de los síntomas del paciente y de los protocolos habituales de cada centro. Diferentes estudios han indicado que las biopsias de colon distal son las más sensibles para el diagnóstico de la EICRa (82-95%)<sup>164,165</sup>.

Debido a que la afectación puede ser parcheada o difusa, un frecuente error en el diagnóstico puede ser el no obtener muestras de múltiples localizaciones. Así, la Sociedad Americana de Endoscopia Gastrointestinal sugiere dos posturas: primero, obtener cuatro muestras de la región recto-sigmoidea y colon descendente y, si este método no es diagnóstico, realizar 4 biopsias del esófago distal, antro gástrico, cuerpo gástrico y duodeno. Una alternativa sería realizar ileo-colonoscopia y realizar 4 biopsias de cada segmento anatómico del colon<sup>166</sup>.

Un adecuado muestreo es vital, ya que múltiples estudios han demostrado que la sensibilidad aumenta al realizar 3, 6 o 10 biopsias (80%, 90% y 99%, respectivamente).

### ■ Histopatología de la EICRa GI

Las claves del diagnóstico histopatológico son la combinación de apoptosis de los enterocitos, destrucción glandular críptica y denudación de la mucosa. Los cuerpos apoptóticos del epitelio superficial son inespecíficos. El número de

cuerpos apoptóticos que hay que identificar para el diagnóstico de EICR todavía no está resuelto. Se recomienda >1 o 2 cuerpos apoptóticos por muestra [esto incrementa la sensibilidad con una escasa disminución de la especificidad]. Se deben analizar entre 8 y 20 secciones seriadas de cada muestra.

La clasificación histológica más utilizada para el diagnóstico de la EICRa GI es la de Lerner *et al.*<sup>157</sup>, que utiliza 4 grados, siendo el más frecuente el grado I (90% de los casos). Es importante señalar que una muestra puede contener áreas de grado variable y, por ello, el diagnóstico definitivo del grado puede ser subjetivo y dificultoso, teniendo en cuenta que no se ha demostrado que el grado tenga una buena correlación con las manifestaciones clínicas. Además, con la excepción del grado IV, que se relaciona con un peor pronóstico, el grado no es predictivo de respuesta al tratamiento, morbilidad o mortalidad.

En el caso de afectación esofágica por EICR, la histopatología y la gradación son superponibles a la aplicada a la piel.

#### ■ Histopatología de la EICRc GI

Incluye marcada distorsión arquitectural con pérdida de criptas, formación de glándulas quísticas o criptas desorganizadas no conectadas con la superficie, áreas de atrofia con parcial regeneración o ulceración, a menudo con hiperchromasia nuclear, escasa inflamación asociada o apoptosis y pérdida citoplasmática de mucina. Otros cambios de EICRc son la inflamación linfoplasmocítica, metaplasia de células de Paneth, fibrosis de la lámina propia y, raramente, fibrosis submucosa o serosa.

#### ■ Diagnóstico diferencial EICR GI

La apoptosis de los enterocitos puede también observarse en infecciones [CMV, *Cryptosporidium*], toxicidad farmacológica [MMF, inhibidores de la bomba de protones y antiinflamatorios no esteroideos en el estómago].

Aunque la histología de la colitis inducida por MMF se parece mucho al EICRa, la eosinofilia y la presencia de cuerpos apoptóticos son más frecuentes en la colitis por MMF.

Aunque el síndrome de colitis del cordón se ha propuesto como una entidad clínica que se presenta como diarrea persistente en el 10% de los pacientes que reciben trasplante de sangre del cordón y causa inflamación granulomatosa de tracto GI alto y bajo, diferentes estudios consideran que no es una entidad propia y que se trata de una variante de la EICRa.

#### ■ Información adicional (ver Tablas 29-31)

**Tabla 29.** Grado histológico de severidad en la EICRa gastrointestinal<sup>157</sup>

Grado	Histopatología
1	Células epiteliales apoptóticas aisladas sin pérdida de criptas
2	Destrucción y pérdida de criptas individuales
3	Destrucción y pérdida criptas múltiples y contiguas
4	Destrucción extensa de criptas con denudación del epitelio

**Tabla 30.** Criterios diagnósticos de consenso en la EICRa gastrointestinal. Definición de las lesiones<sup>166</sup>

	<b>Apoptosis</b>	<b>Destrucción críptica</b>	<b>Denudación mucosa</b>
<b>Criterios diagnósticos</b>	<p>Contracción celular con aumento de la eosinofilia citoplasmática y condensación nuclear</p> <p>Cuerpos apoptóticos (al menos dos en el área de una célula epitelial)</p> <p>Fagocitosis de cuerpos apoptóticos o células</p> <p>Solamente se deben valorar los cuerpos apoptóticos de las criptas y no los del epitelio superficial</p>	<p>Apoptosis (destrucción) de al menos 1/3 de las células epiteliales de las criptas. Las criptas afectas deben tener al menos la mitad del diámetro de una cripta normal</p> <p>Dilatación de la luz críptica (criptas explosivas) y/o aplanamiento del epitelio con luz ocupada por células inflamatorias o detritus.</p>	<p>Ausencia de células epiteliales en la superficie de la mucosa y presencia de fibrina</p>
<b>Cambios no suficientes para el diagnóstico (si son aislados)</b>	<p>Condensación de la cromatina nuclear</p> <p>Contracción celular</p> <p>Balonización celular</p>	<p>Atrofia focal de las criptas</p> <p>Abscesos crípticos</p> <p>La pérdida de las criptas puede reflejar EICR previa, así como otras causas de daño de la mucosa, y no es signo de EICR activa</p>	<p>Ausencia de células epiteliales en superficie sin presencia de fibrina</p>

**Tabla 31. Diagnóstico diferencial de la EICR en el tracto gastrointestinal<sup>167</sup>**

Diagnóstico	Histopatología	Comentarios
Regímenes de acondicionamiento	Apoptosis de células epiteliales, incremento de la actividad mitótica, regeneración de las células crípticas	Observado en periodos tempranos postrasplante (hasta el día 20); daños severos a partir del día 20, normalmente será EICR
Infección por citomegalovirus	Incremento de la apoptosis en células epiteliales; las inclusiones intranucleares pueden ser escasas	Puede ocurrir concomitante con EICR gastrointestinal
Infección por <i>Cryptosporidium</i>	Incremento de la apoptosis en células epiteliales	Se encuentra raramente en biopsias de enfermos trasplantados
Tratamiento con micofenolato de mofetilo	Colitis con incremento de la apoptosis en células epiteliales, úlceras focales, infiltrado inflamatorio mixto en la lámina propia	Favorece el diagnóstico de EICR la presencia de cuerpos apoptóticos fuera del colon
Tratamientos con inhibidores de la bomba de protones	Incremento de la apoptosis en células epiteliales en mucosa gástrica antral, sin inflamación	Biopsias de la mucosa oxíntica pueden ser más informativas que las biopsias de la mucosa antral

### 4.3 EICR hepática

La biopsia hepática percutánea se realiza fácilmente y es la preferida por la mayoría de los centros. Cuando está contraindicada, debido habitualmente a plaquetopenia, se suele hacer una biopsia transyugular, pero la calidad de la muestra suele estar limitada por la fragmentación del tejido y el grosor de la aguja de biopsia empleada<sup>9,168</sup>.

El poder diagnóstico de la biopsia hepática está relacionado con la calidad de la muestra, sobre todo con el tamaño de la misma. En la práctica diaria existe una gran variabilidad en la cantidad de espacios porta encontrados en las diferentes muestras, y como la afectación hepática por la EICR es parcheada puede haber un error diagnóstico. En reuniones de consenso se recomienda utilizar la aguja más gruesa posible (dependiendo de la experiencia del centro en biopsias hepáticas), preferentemente calibres 14-16 con una longitud de 1,5-2 cm.

Aquellas biopsias que incluyan menos de 10 espacios porta (lo que suele ocurrir en la práctica clínica habitual) deben ser interpretadas con cautela. También, cuando la aguja es muy fina se pueden producir artefactos con aplastamiento y distorsión de los ductos biliares.



### ■ Histopatología EICR hepática

En el hígado, no está perfectamente definida la diferencia entre EICR aguda y crónica. En la fase temprana, se puede observar un leve infiltrado linfocitario portal inespecífico con leve daño de los ductos biliares (vacuolización y pleomorfismo celular). En fases más avanzadas, se observa un discreto infiltrado linfocitario portal junto a cambios degenerativos del epitelio ductal [pérdida de polaridad de las células epiteliales del ducto, atipia nuclear], linfocitosis intraepitelial y pérdida de células epiteliales (no se suelen observar cuerpos apoptóticos). La pérdida progresiva de ductos biliares se asocia con colestasis y fibrosis portal.

En la EICR hepática se produce una lesión de los ductos biliares con destrucción y desaparición de los mismos (ductopenia). La cantidad mínima de ductos dañados para hablar de EICR no se ha establecido. Los criterios diagnósticos para la ductopenia son los siguientes: arterias desparejadas (sin ductos biliares) en al menos el 10% de los tractos portales, y al menos dos arterias desparejadas (en diferentes tractos portales) en la misma biopsia, independientemente del número de tractos portales. Cuando la muestra incluya menos de 10 espacios porta, se debe informar, indicando el porcentaje de los mismos que incluyen ductos biliares.

La clasificación en grados de Lerner *et al.*<sup>157</sup> se basa en la cantidad de ductos biliares afectados y no en la inflamación, como en la piel o tracto GI. Como el diagnóstico por grados no tiene relación con el pronóstico ni tiene valor predictivo, su uso no está recomendado.

En el hígado no existe una clara dicotomía entre EICR aguda y crónica, sin embargo, una prolongada persistencia de una EICR puede producir una fibrosis progresiva.

### ■ Diagnóstico diferencial EICR hepática

El diagnóstico diferencial de la disfunción hepática en pacientes trasplantados incluye infecciones (sobre todo víricas), toxicidad por drogas, hepatotoxicidad relacionada con la inmunoterapia, colestasis asociada a sepsis, síndrome de obstrucción sinusoidal y cánceres.

El diagnóstico histológico de la EICR hepática se basa en la identificación de daño inmunodestructivo de los pequeños ductos biliares y ductos junto con colestasis, y cambios inflamatorios, después de considerar otros procesos. A diferencia de otros órganos afectados por EICR, las apoptosis en el epitelio biliar son raras. Las apoptosis hepatocelulares (cuerpos acidófilos) son más frecuentes en la EICR que en la hepatitis crónica vírica.

En la hepatitis crónica por el virus C puede haber destrucción del epitelio ductal, pero suelen ser focales y asociados a infiltrados linfocitarios nodulares.

El daño hepático por drogas es una de las causas más frecuente de disfunción hepática severa en enfermos trasplantados y puede presentar dos patrones histopatológicos: necrótico-inflamatorio y colestásico. El patrón necrótico-inflamatorio se caracteriza por necrosis lobulillar con escaso componente inflamatorio y se puede confundir con la forma de presentación hepatítica de la EICR. A favor de daño por drogas observaremos infiltrados portales por eosinófilos y proliferación ductular.

El patrón colestásico se puede presentar, a su vez, bajo dos patrones que remedan una EICR: colangítico y crónico. A favor de EICR siempre tendremos el aumento de eosinófilos.

Aunque se han descrito casos raros de EICRc con evolución a cirrosis, estos casos podrían estar relacionados con hepatitis C concurrente. La fibrosis que aparece al inicio de una EICRa puede estar relacionada más con patología del trasplante que con EICR.

Se deben emplear técnicas histoquímicas e inmunohistoquímicas complementarias cuando esté indicado. Algunos estudios muestran que la realización de biopsias seriadas sirve para clarificar el diagnóstico.

■ **Información adicional (ver Tablas 32-37)**

**Tabla 32. Recomendaciones para la indicación de la biopsia hepática<sup>168</sup>**

La biopsia se debe limitar a aquellos pacientes en los que los esperados hallazgos histopatológicos o microbiológicos tengan consecuencias para su tratamiento

No se debe realizar la biopsia en aquellos pacientes que tienen sintomatología característica de EICR y responden al tratamiento

Si el riesgo de sangrado es aceptable, la biopsia está indicada en aquellos pacientes con función hepática anormal, aquellos que no responden al tratamiento y a los que no se ha podido llegar al diagnóstico definitivo con otras técnicas menos invasivas.

EICR: enfermedad injerto contra receptor.

**Tabla 33. Recomendaciones para la técnica de biopsia hepática<sup>168</sup>**

La biopsia debe ser realizada por aquellos especialistas altamente experimentados en la realización de biopsias percutáneas, laparoscópicas o transyugulares

La biopsia percutánea debe ser realizada con la aguja de mayor diámetro posible, según la práctica del centro

La biopsia cilíndrica (calibre 14-16) debe tener 1,5-2 cm de longitud e incluir al menos 10 espacios porta valorables para que sea representativa

La ductopenia se puede diagnosticar cuando más del 80% de los espacios porta no muestran ducto biliar interlobular y la muestra contiene más de 10 espacios porta. Si la muestra incluye menos espacios porta en el infome histopatológico se debe informar del porcentaje de espacios porta sin ductos

**Tabla 34. Recomendaciones para el procesado de las muestras<sup>168</sup>**

Realizar HE, técnicas para el tejido conectivo, Fe, PAS con y sin digestión por diastasa, reticulina e inmunohistoquímica para identificación de los ductos biliares (CK7)

La realización de técnicas histoquímicas, inmunohistoquímicas o moleculares complementarias dependerá de los hallazgos histológicos y las cuestiones de diagnóstico diferencial planteadas

Si se sospecha un proceso linfoproliferativo post-trasplante es obligatorio la realización de EBER por hibridación *in situ*

HE: tinción de hematoxilina – eosina; Fe: hierro; PAS: *periodic acid-Schiff*; EBER: *Epstein Barr encoded RNA*.

**Tabla 35. Criterios para el diagnóstico de la EICR hepática<sup>168</sup>**

Categoría diagnóstica	Criterios
No EICR	Ausencia de cambios biliares característicos, colestasis o inflamación acinar; o la histología establece un diagnóstico alternativo que explica todas las alteraciones clínicas y analíticas [síndrome de obstrucción sinusoidal, infecciones específicas, etc.]
Posible EICR	Algunos datos histológicos favorecen el diagnóstico de EICR pero otros datos clínicos o analíticos indican otra posible enfermedad [hepatitis vírica, estetohepatitis, etc.]; o la histología favorece un diagnóstico diferencial, pero los datos no son patognomónicos y la EICR no puede ser excluida
Probable (compatible) EICR	Evidencia de EICR pero presencia de datos mitigantes (siderosis severa o cambios ductales típicos de EICR, pero con esteatohepatitis) o basados en la histología, lo más probable es que sea una EICR pero datos clínicos o biológicos relevantes están minimizando dicho diagnóstico; o la integración de los hallazgos histológicos, presentación clínica y datos de laboratorio no indican un diagnóstico diferencial alternativo; o el diagnóstico de EICR es validado en biopsias secuenciales

EICR: enfermedad injerto contra receptor.

**Tabla 36. Recomendaciones para el diagnóstico histopatológico de la EICR hepática<sup>168</sup>**

Los datos histopatológicos de EICR no son patognómicos ni específicos

El diagnóstico diferencial incluye toxicidad por drogas, infecciones, factores hepatotóxicos concurrentes y enfermedades biliares concurrentes

La evaluación detallada de los diagnósticos diferenciales y/o patologías adicionales es esencial para la valoración de las biopsias hepáticas en el contexto de un trasplante de células hematopoyéticas y la interpretación de la biopsia requiere la integración de los datos clínicos y analíticos

La EICR se caracteriza por daño biliar prominente y en la mayoría de los casos sin reacción ductular

La forma de presentación hepática de la EICR se caracteriza por daño hepatocitario sin cambios ductales prominentes. Otros hallazgos histopatológicos pueden incluir infiltrados plasmocelulares portales y cuerpos acidófilos en el lobulillo. Se pueden observar patrones mixtos y progresión de la forma hepática a la clásica. Como la forma hepática se presenta en situaciones clínicas típicas (parada de la inmunosupresión, infusión de linfocitos) es necesario que el patólogo esté informado del contexto clínico

EICR: enfermedad injerto contra receptor.

**Tabla 37. Recomendaciones para el informe estandarizado en la EICR hepática<sup>168</sup>**

El informe anatomopatológico debería incluir la información clínica y analítica relevante para la interpretación de la biopsia e indicar si la muestra es buena para la interpretación histológica

La evaluación histológica de la muestra cilíndrica requiere una evaluación sistemática de los tractos portales, parénquima acinar, venas centrales y arquitectura del hígado. Cuando haya pérdida de los ductos biliares, se debe informar el porcentaje de los espacios porta afectados

El informe histopatológico debe ser el resultado de un diagnóstico descriptivo, que en combinación con los datos clínicos y analíticos lleva a una interpretación final

#### 4.4 EICR pulmonar

Los hallazgos histopatológicos de BO constrictiva se consideran diagnósticos de EICRc. Los bronquiolos muestran tejido conectivo intraluminal e inflamación crónica que produce una cicatriz fibrosa de los mismos con un secundario estrechamiento luminal. Se debe plantear la necesidad de una biopsia a cielo abierto cuando no existan datos en otros órganos que sean diagnósticos de EICRc. Dichas alteraciones son superponibles a las observadas en el rechazo crónico pulmonar, enfermedad de Castleman sistémica, cicatrices postinfecciosas y exposición tóxica al humo.

La neumonía criptogénica organizada está asociada tanto a EICR aguda como crónica.

#### 4.5 Mucosas: cavidad oral, orofaringe, ojo y genitales femeninos

Los criterios histológicos mínimos para el diagnóstico de la EICRc oral consisten en cambios epiteliales, locales o generalizados (inflamación de interfase liquenoide, exocitosis y apoptosis) similar a las lesiones cutáneas<sup>83</sup>.

Las glándulas salivares menores muestran inflamación linfocitaria periductal o intralobular y exocitosis de linfocitos (sin neutrófilos) en los ductos intralobulares y acinos. Es frecuente la fibrosis periductal sin fibrosis intersticial generalizada.

Pacientes sin signos o evidencia histológica de EICR pueden tener inflamación crónica sin cuerpos apoptóticos en la mucosa oral y glándulas salivares. Estos cambios han sido atribuidos a la quimioterapia o irradiación previa.

Los mismos criterios descritos se utilizan para el diagnóstico de la EICRc en vulva, conjuntiva y glándula lacrimal.

Los hallazgos histológicos de la afectación conjuntival por EICR incluyen exocitosis linfocitaria, satelitosis, vacuolización del estrato basal y necrosis, similar a los cambios observados en la piel.

##### RESUMEN DE LAS RECOMENDACIONES

- El patólogo debe saber/conocer:
  - El diagnóstico de la EICR es fundamentalmente clínico (**Tabla 38**).
  - Los cambios histopatológicos básicos de la EICR en los diferentes órganos.
  - Puede ser imposible diferenciar los cambios histológicos de la EICR de los observados en otras enfermedades.
  - Puede ser imposible separar una EICR aguda y crónica.
- Es fundamental que el patólogo reciba una información clínica adecuada y una muestra tisular adecuada.
- El patólogo debe analizar la muestra minuciosamente, realizar los cortes necesarios para evitar falsos negativos y realizar aquellas técnicas complementarias necesarias.
- El informe diagnóstico final ha de utilizar las definiciones de diagnóstico internacionalmente aceptados: no EICR, posible EICR o probable EICR.
- No es necesario informar del grado de daño histológico pues no existe una correlación estrecha con la clínica.

**Tabla 38.** Recomendaciones para las categorías diagnósticas finales en la EICR<sup>166</sup>

Categoría	Definición	Ejemplos
NO EICR	No evidencia para EICR	
Posible EICR	Evidencia para EICR pero otras posibles enfermedades	Evidente infección por CMV con inclusiones cerca de los cuerpos apoptóticos  Ulceras colónicas focales con marcada criptitis apoptótica y destrucción de criptas asociado con el uso de MMF  Coinfección con hepatitis vírica activa conocida  Características clínicas que sugieren reacción a drogas
Probable EICR	Clara evidencia de EICR sin otra causa de daño tisular o  Clara evidencia de EICR con factores atenuantes o  Clara evidencia de EICR sin suficiente información clínica o  EICR validada por biopsias secuenciales o por ausencia de diagnóstico alternativo	Abundantes cuerpos apoptóticos sin clínica o evidencia histológica de daño por drogas o infección  Evidencia de infección por CMV pero aún así abundantes cuerpos apoptóticos que no están asociados con las células infectadas por CMV por IQ  Aislados cuerpos apoptóticos pero sin otra causa que explique dichas alteraciones  Muestra limitada o cambios focales o mínimos  Proximidad a recientes tratamientos por quimio o radioterapia

GI: gastrointestinal; CMV: citomegalovirus; MMF: micofenolato de mofetilo; EICR: enfermedad injerto contra receptor; IQ: inmunohistoquímica.

## Capítulo 2

# BIOMARCADORES DIAGNÓSTICOS Y PRONÓSTICOS

📄 Carolina Martínez-Laperche, David Gallardo, Ismael Buño

1. Introducción: definición y conceptos
2. Biomarcadores proteicos
3. Biomarcadores proteicos de uso clínico
4. Biomarcadores genómicos
5. Poblaciones linfocitarias
6. Quimerismo

## 1. Introducción: definición y conceptos

Un biomarcador se define como una característica biológica, bioquímica, antropométrica o fisiológica objetivamente medible, capaz de identificar procesos fisiológicos o patológicos concretos, o bien una respuesta farmacológica a una intervención terapéutica. La identificación de biomarcadores es compleja y cuenta con diferentes etapas hasta su aplicación clínica. La validación, verificación en diferentes cohortes, estudios multicéntricos y estudios prospectivos son indispensables para obtener resultados fiables trasladables a la práctica clínica.

El grupo de trabajo de biomarcadores *Biomarker Working Group*, amparado por la FDA y el NIH, ha publicado recientemente la definición de biomarcador y sus usos (BEST: *Biomarkers, Endpoints, and others Tools*) y tiene como objetivo el desarrollo y la promoción del uso de biomarcadores en la práctica clínica<sup>169</sup>.

El biomarcador ideal debe ser específico, sensible, rápido y económico, no invasivo y que tenga suficiente relevancia preclínica y clínica como para modificar las decisiones relativas al proceso patológico en que se aplica. Los biomarcadores se pueden categorizar principalmente en 4 tipos: diagnóstico, pronóstico, predictivo y de respuesta al tratamiento<sup>170</sup>.

La EICRa es una complicación frecuente del TPH y produce daño en diferentes órganos (principalmente en piel, hígado y tracto GI). Si bien, el **diagnóstico** de la EICRa se puede realizar mediante biopsia del órgano afecto, en muchos casos, esta tiene baja especificidad y sensibilidad, y el diagnóstico se basa únicamente en síntomas clínicos, valoración no exenta de subjetividad por parte del clínico. Asimismo, la evaluación de la **respuesta al tratamiento** en los pacientes con EICRa se basa en la identificación de cambios clínicos. Actualmente, la respuesta clínica de la EICRa a las 4 semanas de tratamiento es, por el momento, el marcador más útil para predecir la mortalidad tóxica. Sin embargo, estos cambios clínicos presentan un valor predictivo positivo (VPP) pobre, por lo que la búsqueda de biomarcadores en este contexto es realmente relevante<sup>171</sup>.

Por todo ello, durante los últimos años se han dirigido los esfuerzos a conseguir aplicar el uso de biomarcadores para los siguientes objetivos:

- En la etapa inicial postrasplante, antes del diagnóstico de EICR, para identificar aquellos casos con mayor riesgo de desarrollo de esta complicación.
- En el momento del diagnóstico del EICR, para contribuir a realizarlo más certeramente.
- Después del diagnóstico de EICR, para estratificar a los pacientes con mayor probabilidad de respuesta al tratamiento y mayor riesgo de MRT.

El avance reciente en diferentes tecnologías relacionadas con la genómica, la transcriptómica y la proteómica, ha permitido identificar y validar diferentes biomarcadores en sangre con resultados prometedores relacionados con el diagnóstico, el pronóstico, la predicción de la respuesta a tratamiento y la MRT<sup>172</sup>. A continuación, se describen los biomarcadores más relevantes relacionados con la EICR, tanto EICRa como EICRc.



## 2. Biomarcadores proteicos

Los marcadores proteicos parecen ser los biomarcadores más prometedores, ya que son fácilmente evaluables y, además, son marcadores dinámicos que permiten valorar el estado real de la enfermedad en cada momento. La técnica más utilizada para su estudio es el ensayo de inmunoadsorción (ELISA), sencilla y altamente reproducible, minimizando las diferencias inter- e intra-ensayo.

Los diferentes estudios se han basado en la búsqueda de biomarcadores relacionados con la fisiopatología de la EICR incluyendo reactantes de fase aguda (IL6, PCR), citocinas Th1 (IL12, IL18), citocinas anti-inflamatorias (IL10, TGF), otros marcadores circulantes (IL8, HGF, CD30) y moléculas de quimiotaxis de linfocito (CXCL10, CCL8) con diferente éxito en su aplicación clínica. En la **Tabla 39** se muestran las proteínas más relevantes en relación con la EICR, descubiertas gracias al uso de grandes plataformas de proteómica, y que se han conseguido validar en cohortes independientes de diferentes instituciones siguiendo el consenso del NIH 2014 sobre biomarcadores. El aumento de estas proteínas en el plasma de los pacientes se ha correlacionado con el diagnóstico de EICR, un peor pronóstico y una peor respuesta al tratamiento.

**Tabla 39. Biomarcadores proteicos en EICR**

	Proteína (aumento)	Diagnóstico (tiempo)	Pronóstico (tiempo)	Respuesta al tratamiento	Referencias
EICRa	4 proteínas (sIL-2Ra, TNFRI, HGF, IL8)	Sí	Sí altos niveles al diagnóstico, menor SG	Sí (sIL-2Ra diagnóstico)/ respuesta 1 mes.	Paczсны S, Krijanovski OI, Braun TM, <i>et al.</i> A biomarker panel for acute graft-versus-host disease. <i>Blood.</i> 2009;113(2):273-8.
	ST2		Sí (14 días). Altos niveles, más EICRa, MRT	Sí (antes del tratamiento)	Vander Lugt MT, Braun TM, Hanash S, <i>et al.</i> ST2 as a marker for risk of therapy-resistant graft-versus-host disease and death. <i>N Engl J Med.</i> 2013;369(6):529-39.  Solán L, Kwon M, Carbonell D, <i>et al.</i> ST2 and REG3 $\alpha$ as Predictive Biomarkers After Haploidentical Stem Cell Transplantation Using Post-transplantation High-Dose Cyclophosphamide. <i>Front Immunol.</i> 2019;10:2338.
	TIM3		Sí (14 días)		McDonald GB, Tabellini L, Storer BE, <i>et al.</i> Plasma biomarkers of acute GVHD and nonrelapse mortality: predictive value of measurements before GVHD onset and treatment. <i>Blood.</i> 2015;126(1):113-20.
	IL6		Sí (14 días o inicio síntomas)		

EICRa GI	REG3a	Sí	Sí (28 días). Mayor EICRa GI. MRT	Sí (antes del tratamiento)	Ferrara JL, Harris AC, Greenson JK, <i>et al.</i> Regenerating islet-derived 3- $\alpha$ is a biomarker of gastrointestinal graft-versus-host disease. <i>Blood</i> . 2011;118(25):6702-8.  Solán L, Kwon M, Carbonell D, <i>et al.</i> ST2 and REG3 $\alpha$ as Predictive Biomarkers After Haploidentical Stem Cell Transplantation Using Post-transplantation High-Dose Cyclophosphamide. <i>Front Immunol</i> . 2019;10:2338.
	TIM3	Sí			Hansen JA, Hanash SM, Tabellini L, <i>et al.</i> A novel soluble form of Tim-3 associated with severe graft-versus-host disease. <i>Biol Blood Marrow Transplant</i> . 2013;19(9):1323-30.
EICRa hepático	REG3a, HGF	Sí		Sí (medido antes del tratamiento/ respuesta a los 28 días)	Harris AC, Ferrara JL, Braun TM, <i>et al.</i> Plasma biomarkers of lower gastrointestinal and liver acute GVHD. <i>Blood</i> . 2012;119(12):2960-3.
EICRa cutáneo	Elafina	Sí	Sí (diagnóstico, 15). Altos niveles peor SG.		Brüggen MC, Petzelbauer P, Greinix H, <i>et al.</i> Epidermal elafin expression is an indicator of poor prognosis in cutaneous graft-versus-host disease. <i>J Invest Dermatol</i> . 2015;135(4):999-1006.  Paczesny S, Braun TM, Levine JE, <i>et al.</i> Elafin is a biomarker of graft-versus-host disease of the skin. <i>Sci Transl Med</i> . 2010;2(13):13ra2.  Solán L, Carbonell D, Muñoz P, <i>et al.</i> Elafin as a Predictive Biomarker of Acute Skin Graft- Versus-Host Disease After Haploidentical Stem Cell Transplantation Using Post-Transplant High-Dose Cyclophosphamide. <i>Front Immunol</i> . 2021;12:516078.
EICRc	sBAFF	Sí (diferentes puntos)	Sí (6 meses)		Sarantopoulos S, Stevenson KE, Kim HT, <i>et al.</i> High levels of B-cell activating factor in patients with active chronic graft-versus-host disease. <i>Clin Cancer Res</i> . 2007;13(20):6107-14.
	CXCL9	Sí (diferentes puntos)			Kitko CL, Levine JE, Storer BE, <i>et al.</i> Plasma CXCL9 elevations correlate with chronic GVHD diagnosis. <i>Blood</i> . 2014;123(5):786-93.

	CXCL10	Sí (diferentes puntos)			Kariminia A, Holtan SG, Ivison S, <i>et al.</i> Heterogeneity of chronic graft-versus-host disease biomarkers: association with CXCL10 and CXCR3+ NK cells. <i>Blood.</i> 2016;127(24):3082-91.
	4 proteínas (CXCL9, ST2, OPN, MMP3)	Sí (diferentes puntos)	Sí (100)		Yu J, Storer BE, Kuschekhar K, <i>et al.</i> Biomarker Panel for Chronic Graft-Versus-Host Disease. <i>J Clin Oncol.</i> 2016;34(22):2583-90.

EICRa: enfermedad injerto contra receptor aguda; EICRc: enfermedad injerto contra receptor crónica; GI: gastrointestinal; SG: supervivencia global; MRT: mortalidad relacionada con el trasplante.

### 3. Biomarcadores proteicos de uso clínico

Recientemente se han validado algunos biomarcadores proteicos de especial utilidad para el manejo de la EICRa. El consorcio internacional MAGIC, formado por 25 centros, se ha establecido internacionalmente como entidad reconocida para identificar y validar biomarcadores. Dicho consorcio ha validado un algoritmo que combina dos marcadores gastrointestinales (ST2, REG3a) y permite estimar la probabilidad de MRT en cada paciente, conocido como algoritmo "MAGIC algorithm probability" (MAP). Con el MAP también se predice la gravedad de la EICRa y su respuesta al tratamiento. Se ha demostrado la gran reproducibilidad del MAP, donde el 92% de las muestras se clasificaban en la misma categoría de riesgo independientemente del laboratorio donde se realice.

#### ■ ST2 y REG3a

ST2 (IL1RL1): Miembro de la familia de los *Toll-like receptor*, esta molécula induce una respuesta inflamatoria a través de la activación de la vía MAP cinasas.

REG3a (*Regenerating islet-derived protein 2 alpha*): Proteína secretora pancreática involucrada en la proliferación y diferenciación celular. Es una proteína tipo C-lectina que se produce de forma constitutiva en el intestino y muestra propiedades antibacterianas<sup>173</sup>.

En el daño de las criptas gastrointestinales, que es la mayor causa de mortalidad por EICRa, se produce una inflamación a través de diferentes mecanismos que se relacionan con los biomarcadores ST2 y REG3a<sup>173</sup>.

#### ■ Utilidad clínica del algoritmo MAP

El cálculo del valor del MAP se realiza aplicando la siguiente fórmula:

$$\log_{10}[-\log_{10}(1 - p)] = -11,263 + 1,844(\log_{10}ST2) + 0,577(\log_{10}REG3\alpha)$$

Punto de corte:  $p = 0,16$ , para clasificar a los pacientes en el grupo de alto y bajo riesgo.

La medición de los biomarcadores para el cálculo del MAP a los 7 días post-TPH<sup>174,175</sup> permite predecir:

- El desarrollo de EICRa grave post-TPH.
- El desarrollo de MRT a los 6 meses (28% vs. 7%).

La medición de biomarcadores para el cálculo del MAP en el seno de desarrollo de síntomas compatibles con EICRa<sup>174,175</sup> clasifica a los pacientes en 3 grupos de riesgo de Ann Arbor que se asocian con distintos resultados:

- Ann Arbor 1 (MAP <0,141), Ann Arbor 2 (MAP 0,14 - 0,290), Ann Arbor 3 (MAP >0,290).
- Estos grupos se correlacionan con una respuesta al tratamiento a los 28 días de 86%, 67% y 46%, respectivamente.
- Los grupos se correlacionan con una MRT a los 6 meses del 8%, el 24% y el 46%, respectivamente.
- Adicionalmente se correlacionan con la resistencia a esteroides.

Estos biomarcadores están cerca de su uso generalizado en la práctica clínica. La estandarización de las técnicas para su determinación facilitará su aplicación de forma rutinaria en la práctica asistencial de las Unidades de Trasplante.

## 4. Biomarcadores genómicos

La **genómica** se ha utilizado principalmente para la búsqueda de marcadores en la etapa pretrasplante que permitan identificar grupos de riesgo de desarrollo de EICR. Diversas publicaciones han mostrado que la presencia de variantes concretas en algunos genes (Tabla 40), así como la disparidad entre genes de donante y receptor, se correlacionan con el desarrollo de EICR<sup>176</sup>.

La discordancia del **HLA** entre donante y receptor es un factor de riesgo bien establecido para la EICR y la supervivencia global. En la mayor parte de países europeos se analizan 5 *loci* HLA (*HLA-A*, *-B*, *-C*, *-DRB1*, *-DQB1*) y, por tanto, se considera que existe identidad HLA entre donante y receptor cuando esta es 10/10. Aunque algunos estudios han relacionado el *mismatch* en algunos de estos *loci* con una mayor probabilidad de EICR<sup>177</sup>, no existe un consenso que establezca cuál es el *mismatch* que se correlaciona con mayor EICR. De hecho, actualmente se considera que, más allá de la existencia de una disparidad HLA determinada, existen condicionantes genéticos que modulan la respuesta inmune ante tal disparidad. Así, el genotipo asociado al péptido líder de HLA-B condiciona la respuesta linfocitaria T y la citotoxicidad NK en un escenario con disparidad HLA-B entre donante y receptor<sup>178</sup>. Del mismo modo, la variante rs9277534 en la región reguladora de *HLA-DPB1* condiciona el nivel de expresión de HLA-DPB1, asociándose una mayor expresión a una mayor incidencia de EICR en trasplante de donante no emparentado<sup>179</sup>. Por otro lado, los **HLA no clásicos** (*HLA-E*, *HLA-G*, *MICA*, *HSPA1L*) también se han correlacionado con la EICR.

Haciendo hincapié en la complejidad genética entre donante y receptor, existen otros genes no relacionados con HLA que se han descrito por su correlación con la EICR como son:

- **Genes codificantes de antígenos menores de histocompatibilidad**<sup>180</sup>: *HA-1*, *HA-2*, *HA-3*, *HA-8*, *HB1*, *ACC-1*, *ACC-2*,

PANE1, UGT2B17, LRH-A, CTSH.

- **Genes implicados en la respuesta inmunitaria**<sup>176</sup>: citocinas/quimiocinas y otros genes inmunoregulatorios (CTLA4, PD1, CARD15, microRNA, SUFU).
- **Genes implicados en el metabolismo de los fármacos**: MTHFR.

**Tabla 40.** Variantes genómicas más relevantes en relación con el riesgo de EICR

Gen	Polimorfismo	Riesgo	Referencias
HLA-E	rs1264457	↓ EICRa	Tamouza R, Busson M, Rocha V, et al. Homozygous status for HLA-E*0103 confers protection from acute graft-versus-host disease and transplant-related mortality in HLA-matched sibling hematopoietic stem cell transplantation. <i>Transplantation</i> . 2006;82(11):1436-4.
HLA-G	14-bp ins/del	↑ EICRa	Boukouaci W, Busson M, Fortier C, et al. Association of HLA-G low expressor genotype with severe acute graft-versus-host disease after sibling bone marrow transplantation. <i>Front Immunol</i> . 2011;2:74.
MICA	rs1051792	↑ EIRa y EICRc	Carapito R, Jung N, Kwemou M, et al. Matching for the nonconventional MHC-I MICA gene significantly reduces the incidence of acute and chronic GVHD. <i>Blood</i> . 2016;128(15):1979-1986.
HSPA1L	rs2075800	↑ EICRa	Bogunia-Kubik K, Lange A. HSP70-hom gene polymorphism in allogeneic hematopoietic stem-cell transplant recipients correlates with the development of acute graft-versus-host disease. <i>Transplantation</i> . 2005;79(7):815-20.
HA-8	rs2075800	↑ EICRa	Spierings E, Kim YH, Hendriks M, et al. Multicenter analyses demonstrate significant clinical effects of minor histocompatibility antigens on GvHD and GvL after HLA-matched related and unrelated hematopoietic stem cell transplantation. <i>Biol Blood Marrow Transplant</i> . 2013;19(8):1244-53.
INFg	(CA) <sub>n</sub>	↑ EICRa	Młynarczewska A, Wysoczanska B, Karabon L, Bogunia-Kubik K, Lange A. Lack of IFN-gamma 2/2 homozygous genotype independently of recipient age and intensity of conditioning regimen influences the risk of aGVHD manifestation after HLA-matched sibling haematopoietic stem cell transplantation. <i>Bone Marrow Transplant</i> . 2004;34(4):339-44.
IL1Ra	VNTR	↑ EICRa	Rocha V, Franco RF, Porcher R, et al. Host defense and inflammatory gene polymorphisms are associated with outcomes after HLA-identical sibling bone marrow transplantation. <i>Blood</i> . 2002;100(12):3908-18.
IL6	rs1800795	↑ EICRa	Karabon L, Wysoczanska B, Bogunia-Kubik K, Suchnicki K, Lange A. IL-6 and IL-10 promoter gene polymorphisms of patients and donors of allogeneic sibling hematopoietic stem cell transplants associate with the risk of acute graft-versus-host disease. <i>Hum Immunol</i> . 2005;66(6):700-10.

IL7	rs1494555	↑ EICRa	Shamim Z, Ryder LP, Christensen IJ, et al. Prognostic significance of interleukin-7 receptor- $\alpha$ gene polymorphisms in allogeneic stem-cell transplantation: a confirmatory study. <i>Transplantation</i> . 2011;91(7):731-6.
	rs1494558	↑ EICRa	
IL10	-1064 [CA] <sub>n</sub>	↑ EICRa	Cavet J, Middleton PG, Segall M, Noreen H, Davies S M, Dickinson A M. Recipient tumor necrosis factor-alpha and interleukin-10 gene polymorphisms associate with early mortality and acute graft-versus-host disease severity in HLA-matched sibling bone marrow transplants. <i>Blood</i> .1999;94(11):3941-6.
	rs1800872	↑ EICRa	Lin MT, Storer B, Martin PJ, et al. Relation of an interleukin-10 promoter polymorphism to graft-versus-host disease and survival after hematopoietic-cell transplantation. <i>N Engl J Med</i> . 2003;349(23):2201-10.
IL17	rs2275913	↑ EICRa	Espinoza JL, Takami A, Onizuka M, et al. A single nucleotide polymorphism of IL-17 gene in the recipient is associated with acute GVHD after HLA-matched unrelated BMT. <i>Bone Marrow Transplant</i> . 2011;46(11):1455-63.
	rs3919025	↑ EICRa	Karimi MH, Salek S, Yaghobi R, Ramzi M, Geramizadeh B, Hejr S. Association of IL-17 gene polymorphisms and serum level with graft versus host disease after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. <i>Cytokine</i> . 2014;69(1):120-4.
IL23R	rs11209026	↑ EICRa	Gruhn B, Intek J, Pfaffendorf N, et al. Polymorphism of interleukin-23 receptor gene but not of NOD2/CARD15 is associated with graft-versus-host disease after hematopoietic stem cell transplantation in children. <i>Biol Blood Marrow Transplant</i> . 2009;15(12):1571-7.
TNF- $\alpha$	[GA] <sub>n</sub>	↑ EICRa	Cavet J, Middleton PG, Segall M, Noreen H, Davies S M, Dickinson A M. Recipient tumor necrosis factor-alpha and interleukin-10 gene polymorphisms associate with early mortality and acute graft-versus-host disease severity in HLA-matched sibling bone marrow transplants. <i>Blood</i> .1999;94(11):3941-6.
	rs1800629	↑ EICRa	Takahashi H, Furukawa T, Hashimoto S, et al. Contribution of TNF-alpha and IL-10 gene polymorphisms to graft-versus-host disease following allo-hematopoietic stem cell transplantation. <i>Bone Marrow Transplant</i> . 2000;26(12):1317-23.
	rs1800610	↑ EICRa	Mullighan C, Heatley S, Doherty K, et al. Non-HLA immunogenetic polymorphisms and the risk of complications after allogeneic hemopoietic stem-cell transplantation. <i>Transplantation</i> . 2004;77(4):587-96.
CCL5	rs1800825	↑ EICRc	Kim DH, Jung HD, Lee NY, Sohn SK. Single nucleotide polymorphism of CC chemokine ligand 5 promoter gene in recipients may predict the risk of chronic graft-versus-host disease and its severity after allogeneic transplantation. <i>Transplantation</i> . 2007;84(7):917-25.
	rs 2107538	↑ EICRa	
	rs 2107538	↑ EICRa	
	rs 2280788	↑ EICRa	Shin DY, Kim I, Kim JH, et al. RANTES polymorphisms and the risk of graft-versus-host disease in human leukocyte antigen-matched sibling allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. <i>Acta Haematol</i> . 2013;129(3):137-45.
	rs 1801157	↑ EICRa	

<i> CXCL12 </i>	rs 1801157	↓ EICR	Bogunia-Kubik K, Gieryng A, Dlubek D, Lange A. The CXCL12-3'A allele is associated with a higher mobilization yield of CD34 progenitors to the peripheral blood of healthy donors for allogeneic transplantation. <i>Bone Marrow Transplant.</i> 2009;44(5):273-8.
<i> CCR5 </i>	delta32	↑ EICRa	Bogunia-Kubik K, Mizia S, Gronkowska A, et al. CCR5 gene polymorphism affects the risk of GvHD after haematopoietic stem cell transplantation from an unrelated donor. <i>Br J Haematol.</i> 2015;171(2):285-288.
<i> CCR9 </i>	rs 12721497	↑ EICRa cutáneo	Inamoto Y, Murata M, Katsumi A, et al. Donor single nucleotide polymorphism in the CCR9 gene affects the incidence of skin GVHD. <i>Bone Marrow Transplant.</i> 2010;45(2):363-9.
<i> CTLA4 </i>	rs231775	↑ EICRa	Gallardo D, Bosch-Vizcaya A, Rodríguez-Romanos R, et al. Donor CTLA-4 Genotype Modulates the Immune Response to Minor Histocompatibility Antigen Mismatches. <i>Biol Blood Marrow Transplant.</i> 2017;23(12):2042-2047.
	rs 3087243	↑ EIRa y EICRa	Pérez-García A, De la Cámara R, Román-Gómez J, et al. CTLA-4 polymorphisms and clinical outcome after allogeneic stem cell transplantation from HLA-identical sibling donors. <i>Blood.</i> 2007;110(1):461-7.
<i> PD1 </i>	rs36084323	↑ EICRa	Santos N, Rodríguez-Romanos R, de la Cámara R, et al. PD-1 genotype of the donor is associated with acute graft-versus-host disease after HLA-identical sibling donor stem cell transplantation. <i>Ann Hematol.</i> 2018;97(11):2217-2224.
	rs11568821	↑ EICRa	
<i> MIR146A </i>	rs 2910164	↑ EICRa	Stickel N, Prinz G, Pfeifer D, et al. MiR-146a regulates the TRAF6/TNF-axis in donor T cells during GVHD. <i>Blood.</i> 2014;124(16):2586-95.
<i> CARD15 </i>	rs 2066844	↑ EICRa	Elmaagacli AH, Koldehoff M, Hindahl H, et al. Mutations in innate immune system NOD2/CARD 15 and TLR-4 (Thr399Ile) genes influence the risk for severe acute graft-versus-host disease in patients who underwent an allogeneic transplantation. <i>Transplantation.</i> 2006;81(2):247-54.
<i> SUFU </i>	rs 17114808	↑ EICRa	Bari R, Hartford C, Chan WK, et al. Genome-wide single-nucleotide polymorphism analysis revealed SUFU suppression of acute graft-versus-host disease through downregulation of HLA-DR expression in recipient dendritic cells. <i>Sci Rep.</i> 2015;5:11098.
<i> MTHFR </i>	rs 1801133	↓ EICR	Rocha V, Porcher R, Fernandes JF, et al. Association of drug metabolism gene polymorphisms with toxicities, graft-versus-host disease and survival after HLA-identical sibling hematopoietic stem cell transplantation for patients with leukemia. <i>Leukemia.</i> 2009;23(3):545-56.
	rs 1801131	↓ EICR	Koldehoff M, Beelen DW. Methylenetetrahydrofolate reductase polymorphism has no differential effect on the outcome of allogeneic hematopoietic stem cell transplant. <i>Leuk Lymphoma.</i> 2015;56(8):2473-5.

<i>TYMS</i>	5'UTR 28pb	↑ EICRa	Robien K, Bigler J, Yasui Y, et al. Methylenetetrahydrofolate reductase and thymidylate synthase genotypes and risk of acute graft-versus-host disease following hematopoietic cell transplantation for chronic myelogenous leukemia. <i>Biol Blood Marrow Transplant.</i> 2006;12(9):973-80.
<i>FOXP3</i>	(GT) <sub>n</sub>	↑ EICRa	Noriega V, Martínez-Laperche C, Buces E, et al. The Genotype of the Donor for the (GT) <sub>n</sub> Polymorphism in the Promoter/Enhancer of FOXP3 Is Associated with the Development of Severe Acute GVHD but Does Not Affect the GVL Effect after Myeloablative HLA-Identical Allogeneic Stem Cell Transplantation. <i>PLoS One.</i> 2015;10(10):e0140454.

Sin embargo, alguno de estos resultados no ha mostrado aún la suficiente reproducibilidad cuando se han abordado en grandes cohortes independientes. Por este motivo, aunque muchos resultados han mostrado robustez y utilidad en la práctica clínica, no se ha podido alcanzar hasta el momento un consenso al respecto<sup>179</sup>. La aplicación de aproximaciones matemáticas sofisticadas para la selección de variables podría contribuir a mejorar la identificación de los marcadores genómicos más relevantes en el manejo de la EICR y, por tanto, a su aplicación a la práctica clínica en un futuro cercano<sup>182</sup>.

En el momento actual, el estudio del **transcriptoma** para identificar nuevos biomarcadores de utilidad para la EICR todavía está en una fase temprana de desarrollo. Su estudio se ve dificultado por el hecho de que en los estudios se han realizado sobre sangre total, analizando todas las células circulantes, lo que hace que el transcriptoma resultante se encuentre dominado por la población celular mayoritaria, que no siempre representa los tipos de células relevantes en la patogénesis de la EICR. En este sentido, los estudios encaminados a la búsqueda de biomarcadores transcriptómicos relacionados con la EICRa deberían realizarse en células T purificadas, dado su papel destacado en el desarrollo de la enfermedad.

## 5. Poblaciones linfocitarias

El perfil inmune de las poblaciones celulares, estudiado por citometría de flujo, ha resultado de gran utilidad para la identificación de las células relevantes relacionadas con el desarrollo de EICR. En este contexto, destacan:

- **Linfocitos T reguladores.** Los pacientes con EICRa presentan un 40% menos de Tregs y, además, el número de estos linfocitos en el momento del diagnóstico de EICR se correlaciona con una menor probabilidad de respuesta al tratamiento<sup>183</sup>.
- **Células B.** Diferentes estudios han concluido que el desarrollo de EICRc se correlaciona con una reconstitución tardía de los linfocitos B *naïve* y con niveles elevados de BAFF (factor de activación de linfocitos B). El ratio BAAF/linfocitos B es mayor en aquellos pacientes que desarrollan EICRc<sup>184</sup>.
- **Linfocitos foliculares T helper [cTFH]**<sup>185</sup>. Los pacientes con EICRc activa presentan menor cantidad de linfocitos cTFH.



- **Células NK-T<sup>166</sup>**. Este tipo de células son un puente entre la inmunidad innata y la adaptativa y son relevantes en la inmunoregulación. Diferentes estudios han relacionado un mayor número de estas células en el injerto o en la sangre periférica con una menor probabilidad de desarrollo de EICR, sin que se pierda el efecto de injerto contra leucemia.

## 6. Quimerismo

El éxito del TPH está condicionado por la interacción bidireccional de reacciones inmunológicas entre los sistemas linfo-hemopoyéticos de donante y receptor. Una aproximación indirecta a la medida de dicha interacción inmune se consigue mediante la cuantificación del quimerismo hematopoyético (presencia relativa, en el paciente trasplantado, de células procedentes de donante y receptor) y de su evolución en el tiempo tras el TPH. Al inicio del trasplante, un quimerismo completo (100% donante) disminuye el riesgo de recidiva y rechazo, pero incrementa la incidencia/severidad de la EICR; en cambio un quimerismo mixto favorece la tolerancia entre donante y receptor, reduciendo la EICR, aunque incrementando el riesgo de rechazo y recidiva. A lo largo del seguimiento de un paciente post-trasplante se realizan determinaciones de quimerismo de forma periódica (cada 2 semanas hasta la consecución de quimerismo completo), con el objetivo principal de predecir, o al menos diagnosticar precozmente, fallos de injerto o recaídas. El análisis de la dinámica del quimerismo tras el trasplante es especialmente útil para el manejo clínico del paciente si se realiza en linajes leucocitarios (linfocitos T, células mieloides, etc.) purificados. Concretamente, por lo que respecta a la anticipación de la EICR, se ha mostrado de gran utilidad la cuantificación del quimerismo en leucocitos activados CD25+<sup>187</sup>. Durante el seguimiento post-trasplante de un paciente, además de los resultados de quimerismo, si es posible, se seleccionan marcadores moleculares característicos de la enfermedad de base y se utilizan técnicas sensibles como la PCR cuantitativa (qPCR) para su seguimiento.

Actualmente, se utilizan diferentes aproximaciones para el estudio del quimerismo. Los métodos más aceptados son la PCR de microsatélites revelada mediante electroforesis capilar, que permanece como "*gold-standard*", y la qPCR de polimorfismos de inserción-delección (indel). Normalmente los laboratorios seleccionan un método u otro para el análisis de quimerismo. Sin embargo, una combinación de ambos métodos permite optimizar el manejo de los pacientes, pues la determinación mediante microsatélites aporta una gran capacidad de cuantificación, pero una menor sensibilidad (alrededor de 1%), mientras que la qPCR presenta menor capacidad de cuantificación, pero una mayor sensibilidad (pudiendo llegar hasta 0,01%)<sup>188</sup>.

El seguimiento cuantitativo del quimerismo (junto con el de la enfermedad mínima residual, cuando existe un marcador disponible) permite predecir o diagnosticar precozmente distintas complicaciones que condicionan el éxito del TPH y favorece, por tanto, una actuación terapéutica precoz (Tabla 41).

**Tabla 41. Interpretación de los resultados de quimerismo**

	Quimerismo	EMR	Prendimiento*	Sospecha	Actitud
Primeros 90 días post-TPH	QC SP, LT y CM	Negativa	Sí	EICRa	Mantener inmunosupresión, seguir protocolo del centro.
	QC SP y CM, QM LT (disminución %R)	Negativa	Sí	[Ninguna]	Mantener inmunosupresión, seguir protocolo del centro.
	QM SP, CM y LT (aumento %R o RA)	Negativa	No	Fracaso primario del injerto	Reducir inmunosupresión, ILD, 2º TPH.
	QM SP, CM y LT (aumento %R o RA)	Negativa	Pérdida progresiva tras prendimiento	Rechazo del injerto	Reducir la inmunosupresión, ILD, 2º TPH.
	QM SP, LT y CM	Positiva	Sí	Progresión de la enfermedad	Suspender la inmunosupresión, ILD, 2º TPH.
A partir de 90 días post-TPH	QC SP, LT y CM	Negativa	Sí	EICRc	Seguir protocolo del centro para tratamiento EICR
	Aparición de QM en SP o MO	Negativa	Sí, pero con recuentos descendentes	Rechazo del injerto o recaída*	Reducir la inmunosupresión, ILD, 2º TPH.
	Aparición de QM en SP o MO	Positiva	No	Recaída	Suspender la inmunosupresión, ILD, 2º TPH.

Linajes leucocitarios: Además de los linajes habituales (LT y CM), el seguimiento del quimerismo en el linaje leucémico puede favorecer el diagnóstico precoz de recaídas. Adicionalmente, otros linajes como los linfocitos activados CD25+ permiten adelantarse al desarrollo de EICR.

\*Recuentos inferiores a  $0,5 \times 10^9/L$  neutrófilos,  $20 \times 10^9/L$  plaquetas tres días consecutivos.

\*Posible baja sensibilidad del estudio de EMR o recaída extramedular.

QC: quimerismo completo; QM: quimerismo mixto; RA: reconstitución autóloga; SP: sangre periférica; LT: linfocitos T; CM: células mieloides; R: receptor; EMR: enfermedad mínima residual; EICR: enfermedad injerto contra receptor; EICRa: enfermedad injerto contra receptor aguda; EICRc: enfermedad injerto contra receptor crónica; ILD: infusión linfocitos del donante; TPH: trasplante progenitores hematopoyéticos.

# TRATAMIENTO COMPLEMENTARIO ÓRGANO-ESPECÍFICO

## Capítulo 1

### TRATAMIENTO TÓPICO DE LAS LESIONES CUTÁNEAS Y DE MUCOSAS

▣ Priscila Giavedoni, José Manuel Mascaró

1. Manifestaciones cutáneo-mucosas de la EICRa
2. Manifestaciones cutáneo-mucosas de la EICRc
3. Recomendaciones generales del cuidado de la piel y de fotoprotección en pacientes que han recibido un TPH
4. Tratamiento tópico en pacientes con EICR
5. Resumen de las recomendaciones

Las manifestaciones cutáneo-mucosas son de las más importantes en los pacientes con EICR. Además de ser muy frecuentes, en muchos casos son la primera manifestación de la enfermedad. La expresión clínica e histológica de la EICR cutánea puede confundirse con la de otras entidades, como toxicodermias, viriasis y enfermedades autoinmunes, por lo cual los dermatólogos tienen un papel clave en el diagnóstico y tratamiento de estos pacientes<sup>4</sup>. En este capítulo se describe el tratamiento tópico de las lesiones cutáneo-mucosas de la EICR aguda y crónica.

## 1. Manifestaciones cutáneo-mucosas de la EICRa

La manifestación más frecuente en la EICRa es una erupción maculopapular morbiliforme eritematosa que puede ser muy difícil de diferenciar de una toxicodermia (ver también el capítulo *Manifestaciones clínicas, gradación de la gravedad y diagnóstico diferencial de la EICRa*). El eritema folicular es otra presentación habitual<sup>4,189</sup>. También se pueden observar lesiones descamativas e hiperqueratóticas que pueden simular una psoriasis, ictiosis vulgar o una pitiriasis rubra pilaris, aunque son más raras<sup>190</sup>. Habitualmente las lesiones cutáneas de la EICRa afectan a la cara, orejas y palmas y plantas. En algunos pacientes pueden extenderse y comprometer gran parte de la superficie corporal y, en ocasiones, llegar a producir una eritrodermia. En los casos más graves se puede producir una necrosis de la epidermis que clínicamente produce un despegamiento epidérmico y positividad del signo de Nikolsky, ocasionando un cuadro muy similar al de una necrolisis epidérmica tóxica secundaria a fármacos<sup>90</sup>. Las lesiones de las mucosas oral, genital y nasal son infrecuentes en los pacientes con EICRa, excepto en los pacientes con las formas más graves. En estos casos, se observa un eritema doloroso, erosiones y costras que recuerdan a la mucositis inducida por regímenes de acondicionamiento o a una reactivación de la infección por VHS<sup>5</sup>. Cuando aparecen estas lesiones mucosas son un predictor de evolución hacia una EICR grave<sup>4</sup>.

## 2. Manifestaciones cutáneo-mucosas de la EICRc

La EICRc se clasifica en 2 grandes grupos de manifestaciones: las **formas liquenoides y las esclerodermiformes** (ver también capítulo *Manifestaciones clínicas de la EICRc*). A pesar de ser diferentes, en muchos pacientes aparecen primero las lesiones liquenoides y posteriormente las esclerodermiformes, pudiéndose observar ambos tipos de lesión en un mismo paciente. En el grupo de manifestaciones liquenoides los pacientes tienen *manifestaciones similares al liquen plano idiopático*. Característicamente, las lesiones se presentan en la cara, palmas y plantas. Otro hallazgo clínico habitual, cuando estas lesiones evolucionan, es la *poiquilodermia*: atrofia cutánea, cambios de pigmentación y telangiectasias<sup>4</sup>. Estas dos manifestaciones clínicas, las *lesiones similares al liquen plano idiopático* y la *poiquilodermia*, se consideran suficientes para hacer el diagnóstico clínico de EICRc<sup>90</sup>.

También se pueden observar con frecuencia, en la EICRc, áreas de piel con hiperpigmentación, que se consideran distintivas pero insuficientes por sí solas para establecer un diagnóstico<sup>90</sup>. En ocasiones, los cambios de pigmentación se producen como secuelas post-inflamatorias y no por actividad de la enfermedad. Existen formas atípicas de

EICRc cutánea liquenoide que se pueden observar ocasionalmente como son lesiones descamativas que simulan una psoriasis, pitiriasis rosada o eccema<sup>91</sup>. En estas formas es necesario realizar una biopsia para poder realizar el diagnóstico. Dentro del espectro de EICRc cutánea podemos encontrar diferentes enfermedades autoinmunes cutáneas, aunque no se ha encontrado una especificidad de autoanticuerpos en estos pacientes. Las más frecuentes son el vitíligo (**Figura 13**) y la alopecia areata<sup>92</sup>. Se han reportado también casos de lesiones similares a las producidas por el lupus eritematoso o la dermatomiositis, y también enfermedades ampollasas como la dermatosis IgA lineal, el penfigoide ampolloso y la epidermólisis bullosa adquirida<sup>193,194</sup>.

La **afectación de las mucosas oral y genital** es muy frecuente en la EICRc liquenoide. Las lesiones típicas son idénticas al *liquen plano idiopático*, con un reticulado blanquecino sobre fondo eritematoso y, muy frecuentemente, erosiones dolorosas. Estas lesiones son suficientes para establecer el diagnóstico de EICRc (**Figura 8**)<sup>90</sup>. Otras manifestaciones mucosas incluyen úlceras, mucocelos, atrofia y pseudomembranas, aunque ninguna de estas se considera suficiente para hacer el diagnóstico de EICRc<sup>90</sup>. En pacientes con lesiones erosivas y úlceras persistentes en la mucosa oral o genital, se debe de valorar siempre la posibilidad de que se haya desarrollado un carcinoma escamoso. Es importante tener en cuenta las características clínicas de la úlcera como induración, dolor y evolución tórpida sin mejoría con tratamientos tópicos, y realizar precozmente una biopsia si hay dudas diagnósticas<sup>195</sup>. La afectación de la mucosa oral puede ocasionar síntomas de boca seca y dificultar el habla, e incluso la ingesta de alimentos. Otra manifestación frecuente de la EICRc liquenoide es la afectación de las uñas. Las lesiones son también idénticas a las observadas en un liquen plano, con estrías y surcos longitudinales, fisuras, adelgazamiento de la lámina ungueal (que provoca uñas quebradizas), aparición de *pterygium unguis* (un tejido fibroso cicatricial triangular que se extiende a partir de la zona proximal de la uña y provoca la fusión de la matriz con el lecho ungueal), e incluso la destrucción de toda la matriz y lámina ungueal (anoniquia) (**Figura 14**)<sup>4</sup>.

Las **lesiones esclerodermiformes** se producen por fibrosis de la dermis, hipodermis y/o fascia. Las lesiones escleróticas superficiales se asemejan al *liquen escleroso* (**Figura 10**) y cuando son más profundas a placas de *morfea* (**Figura 9**). Pueden ser localizadas o generalizarse y recordar a la *esclerodermia sistémica difusa* o a una *morfea generalizada* (**Figura 11**)<sup>4</sup>. Las formas más profundas (en las que se afecta la hipodermis y la fascia) provocan la aparición de placas *en piel de naranja*, la aparición del signo del surco (*Groove sign*) y un endurecimiento importante de la piel, que es idéntico al que se observa en la *fascitis eosinofílica*. Todas estas lesiones esclerodermiformes descritas anteriormente son suficientes para establecer el diagnóstico de EICRc<sup>90</sup>. Es característico de todas estas formas clínicas esclerodermiformes la pérdida de anejos, causando alopecia y trastornos de la sudoración. La esclerosis profunda puede conllevar una limitación de la movilidad de las articulaciones subyacentes, con contracturas en flexión y dificultad para los movimientos más simples, por la rigidez de las articulaciones y las fascias musculares, llevando a los pacientes a estados de limitación grave de la movilidad<sup>4</sup>. La esclerosis también puede producir una limitación de la apertura de la boca, estenosis vaginal o alteraciones de la ventilación, por rigidez en la pared torácica.

Hay muchas lesiones cutáneas que pueden observarse tanto en la EICRa como en la EICRc, como por ejemplo el eritema, las erupciones máculo-papulares, el prurito y las lesiones mucosas de gingivitis o mucositis<sup>196,197</sup>.

Las lesiones cutáneo-mucosas pueden afectar de forma significativa la calidad de vida de los pacientes con EICR. Las formas leves se pueden tratar solo con tratamientos tópicos, mientras que los casos graves suelen requerir

tratamientos tópicos y sistémicos. En este capítulo nos referiremos únicamente a los tratamientos tópicos, dado que los sistémicos se discuten en otros capítulos.

### 3. Recomendaciones generales del cuidado de la piel y de fotoprotección en pacientes que han recibido un TPH

- **Cuidados generales e higiene:** Es habitual que después del TPH los pacientes tengan *xerosis* y *prurito*. Los cuidados generales para evitar que estos síntomas progresen y afecten la calidad de vida de los pacientes son fundamentales. Se recomienda realizar baños o duchas con agua templada entre 32 y 33°C, y evitar temperaturas superiores que pueden causar inflamación y mayor sequedad de la piel. Es recomendable utilizar jabones y detergentes solo para limpiar zonas consideradas *sucias* (como, por ejemplo, genitales y axilas) y no en toda la superficie cutánea de forma diaria, ya que resecan aún más la piel. Después del baño es importante dejar la piel ligeramente húmeda y aplicar cremas emolientes. En caso de que la piel esté muy seca, son recomendables las cremas grasas, en cambio, si la piel está más hidratada se pueden utilizar las emulsiones que son las llamadas "leches corporales"<sup>198</sup>. A pesar de que las cremas con urea al 5% o 10 % son muy buenos hidratantes, si se las aplican pacientes con eccema u otro tipo de inflamación cutánea, pueden aumentar el prurito y empeorar la clínica, por lo que estas cremas solo deben usarse cuando la piel está sana. Otro recurso para hidratar la piel son los baños de avena; en ellos se realizan baños de 10-15 minutos con agua templada en la que se añade 1 sobre de avena coloidal en polvo.
- **Fotoprotección:** Es muy importante instruir a los pacientes a realizar una *fotoprotección estricta*. Se trata de pacientes con un incremento del riesgo de cáncer de piel por el uso de inmunosupresores, en especial la ciclosporina, y el uso de fármacos fotosensibilizantes como el voriconazol. Este último, además, puede inducir reacciones de fototoxicidad graves. Se deberá individualizar el riesgo en cada paciente considerando el fototipo, el daño previo acumulado por la radiación ultravioleta (RUV) y los antecedentes familiares y personales de cáncer cutáneo. Para estimar el riesgo de cáncer de piel, tienen más importancia los factores de riesgo individuales que los tratamientos inmunosupresores utilizados<sup>199</sup>. Las medidas de fotoprotección más eficaces consisten en evitar estar expuestos al sol en horas donde la RUV es elevada (habitualmente entre las 10 y las 16 horas) y protegerse con ropa adecuada, gorro y gafas de sol. Actualmente encontramos prendas que están confeccionadas con telas que tienen un filtro ultravioleta incorporado, que son las más eficaces. Para ropa de uso habitual, debemos conocer que las fibras sintéticas o semi-sintéticas (como el poliéster y el rayón) ofrecen mayor protección solar que aquellas con tejidos más amplios. Los materiales delgados y livianos, incluyendo algunas sedas y algodones finos, dejan pasar más RUV que los tejidos más gruesos y densos; y los colores oscuros como el rojo o el negro, absorben más la RUV que el blanco o los colores pastel, bloqueando el paso de los RUV antes de que alcancen la piel. Cuanto más oscuro sea el color, mayor será la protección contra los RUV. Por último, es importante utilizar protector solar. Es recomendable utilizar aquellos que tengan un factor de protección 50. No se ha demostrado que valores más altos sean significativamente más eficaces. Hay que recordar que la duración de estos productos es de 2 horas en condiciones experimentales.

y que si el paciente suda o se moja la piel la duración será menor. Es recomendable, en estos pacientes, realizar al menos una revisión anual por un dermatólogo para revisar toda la superficie cutánea y, en casos seleccionados, de forma más frecuente<sup>200</sup>.

## 4. Tratamiento tópico en pacientes con EICR

El tratamiento de los pacientes con EICR se puede clasificar según se trate de manifestaciones de EICRa o de EICRc. Sin embargo, es más útil clasificar los tratamientos de acuerdo con la gravedad, el tipo de lesión, si son lesiones más exudativas o secas, y también según la localización de estas.

- **Tratamiento según gravedad de las lesiones:** El tratamiento en los pacientes con EICRa cutánea depende de la gravedad. Las lesiones de grado I se pueden tratar solo con fármacos tópicos, mientras que las de pacientes con grados II-IV, aunque el tratamiento tópico es beneficioso, es imprescindible realizar tratamiento inmunosupresor sistémico. Lo mismo pasa con los pacientes con EICRc; las lesiones superficiales liquenoides pueden responder favorablemente a un tratamiento exclusivamente tópico, en cambio, las lesiones más profundas y las esclerodermiformes, a menos que sean muy localizadas, necesitarán siempre un tratamiento sistémico.
- **Tratamiento según tipo de lesión:** El tratamiento tópico es aquel que se aplica directamente sobre el órgano diana (la piel y las mucosas afectadas), y es el más característico y específico de los utilizados en Dermatología. Aunque no tengamos un diagnóstico etiológico, se puede realizar un tratamiento sintomático que ayude a combatir el prurito y la inflamación. En ocasiones, estos tratamientos no están comercializados, por lo que necesitamos realizar fórmulas magistrales. Hay que tener en cuenta que estas pueden tener un costo más elevado que las medicaciones tópicas ya preparadas, y que muchas veces no están cubiertas por la sanidad pública. La eficacia del tratamiento depende tanto de aplicar el fármaco correcto como de utilizar un excipiente adecuado. Para tratar lesiones agudas (más inflamatorias y exudativas) o las subagudas, pero que se localicen en la cara o zonas extensas como el tronco, usaremos excipientes de alto contenido acuoso como las cremas y las emulsiones. Si se trata de lesiones localizadas en extremidades, podemos usar excipientes más grasos como las pomadas. Cuando se trate de lesiones crónicas muy secas localizadas, o bien en zonas de piel gruesa (palmas y plantas), se pueden utilizar ungüentos (mucho más grasos). En cambio, en zonas muy pilosas, en las lesiones húmedas o en pliegues no usaremos ungüentos ni pomadas<sup>201</sup>.
- **Corticoides tópicos:** Los tratamientos tópicos más utilizados son los corticoides tópicos (CT), dado que son los fármacos antiinflamatorios más eficaces que tenemos para tratar lesiones cutáneas y mucosas. Se dividen en clases según la potencia antiinflamatoria. En la **Tabla 42** se muestra una clasificación de los CT de acuerdo con su potencia, y en la **Tabla 43** se recogen las indicaciones en función de la potencia y la localización de las lesiones<sup>202</sup>. Los CT se absorben de manera diferente de acuerdo con el sitio donde se apliquen. Las áreas de mayor a menor penetración (y por lo tanto con mayor probabilidad de efectos secundarios) son: todas las mucosas, pene y escroto, vulva, párpados, cara y cuello, pliegues (axilas, ingles, periné), tórax (sobre todo la zona del escote), brazos y muslos, antebrazos y piernas, dorso de manos y pies, cuero cabelludo, palmas y plantas y, por último, las uñas.

Los CT de potencia muy alta se utilizan para las lesiones altamente inflamatorias, y se pueden indicar para cuero cabelludo (usando preferentemente soluciones hidroalcohólicas), palmas y plantas (aquí se prefiere un vehículo graso, como pomadas o ungüentos) y en lesiones en placas gruesas en extremidades (aquí podemos usar pomadas). Es recomendable no utilizar CT de muy alta potencia en la cara y cuello, pliegues y genitales. Los CT de potencias medias a altas, se utilizan para lesiones con inflamación moderada; también hay que evitar usarlos en cara y cuello, pliegues y genitales, aunque excepcionalmente se pueden indicar en estos sitios por períodos breves (pocos días). Los CT de potencia baja se usan para lesiones con inflamación leve y en áreas de piel delgada, como la cara y cuello, párpados, pliegues y genitales (Tabla 43)<sup>201,202</sup>. Las lesiones residuales que aparecen, como hiperpigmentación post-inflamatoria, pueden tratarse con despigmentantes como hidroquinona 4%, sola o en combinación con retinoides y CT. En los cambios inflamatorios de las uñas se pueden utilizar lacas de clobetasol al 8%. Para las lesiones mucosas se utilizan CT de potencia media o alta, como la triamcinolona, dexametasona y el clobetasol, formulados en orabase o en un gel adhesivo oral, que son excipientes que permiten retener o aplicar tópicamente los principios activos en la mucosa oral (IB). En casos muy extensos, se indican enjuagues de hidrocortisona diluida al 1/100 o triamcinolona diluida al 1/1.000 en solución acuosa no alcohólica. También se pueden utilizar las cápsulas de 3 mg de budesonida de liberación retardada, que se disuelven lentamente en la boca o diluidas en 10 ml de suero con enjuagues 2 a 3 veces al día (IB)<sup>203</sup>.

**Tabla 42. Clasificación de los corticoides de acuerdo con su potencia**

Potencia	Clase	Ejemplo
Muy alta	I	Propionato de clobetasol 0,05%
Alta	II	Dipropionato de betametasona 0,05%
Media	III – V	Acetónico de triamcinolona 0,1%
Baja	VI – VII	Acetato de hidrocortisona 1%

Obsérvese que el clobetasol al 0,05% es mucho más potente que la hidrocortisona al 1% (más de 500 veces). Es mucho más importante la clase de corticoide que la concentración.



**Tabla 43.** Indicación de los corticoides en la piel

Sitio de afectación	Potencia del corticoide		
	Muy alta potencia Clobetasol	Moderada potencia Betametasona	Baja potencia Hidrocortisona
Cara	No deberían utilizarse	Pueden usarse máximo 2 semanas	Pueden usarse por tiempo prolongado
Cuerpo	Pueden usarse máximo 2 semanas	Pueden usarse tiempo prolongado	En general no se utilizan por su baja eficacia
Palmas y plantas	Pueden usarse tiempo prolongado  En oclusión aumentan su eficacia	Pueden usarse tiempo prolongado  En oclusión aumentan su eficacia	En general no se utilizan por su baja eficacia

GI: gastrointestinal; SC: superficie corporal.

- Efectos adversos de los corticoides tópicos:** Es importante recordar que el uso prolongado de CT en grandes superficies, así como el uso de cremas o pomadas en oclusión, puede favorecer su absorción sistémica. Se ha llegado a observar un síndrome de Cushing, con todas sus manifestaciones clínicas, en algunos pacientes que han usado CT de potencia mediana-alta durante períodos prolongados en áreas extensas de la piel. Además, en estos pacientes se puede producir una supresión del eje hipotálamo-hipofisario, con el riesgo de producir una insuficiencia suprarrenal al suspenderlos bruscamente o por aumento de las necesidades de cortisol ante episodios de infección intercurrente u otra situación de estrés<sup>202</sup>. Debe tenerse en cuenta, además, que este tipo de efectos adversos son más frecuentes en niños y ancianos por su menor superficie corporal (los primeros) y porque tienen una piel más delgada (ambos) que permite una mayor absorción de los CT. En el caso de los CT de baja potencia, estos efectos adversos sistémicos son muy improbables. Los efectos adversos más frecuentes de los CT son los locales, como la atrofia cutánea, el acné corticoideo, las telangiectasias, la rosácea, las estrías y la hipopigmentación<sup>202</sup>. Cuando los CT se utilizan en la mucosa oral, particularmente en pacientes inmunodeprimidos, no es infrecuente la aparición de candidiasis oral recidivante. Para suspender la administración de CT, se recomienda disminuir la potencia y la frecuencia de aplicación de forma progresiva y, si es necesario, continuar de forma prolongada el tratamiento antiinflamatorio, combinarlos con ICN tópicos como el tacrolimus y el pimecrolimus (menos potente).
- Inhibidores de calcineurina tópicos:** En adultos se utiliza el tacrolimus al 0,1% que está formulado como pomada, indicado para lesiones corporales y en mucosa genital, y el pimecrolimus al 1%, que está vehiculizado en crema y se prefiere para lesiones faciales y también en mucosa genital. En el caso de lesiones de mucosa oral, se pueden utilizar enjuagues con tacrolimus, diluyendo cápsulas de 1 mg a 5 mg en 1 litro de agua (IB)<sup>203</sup>. Los ICN se utilizan también para los casos resistentes a CT y para las zonas donde el uso a largo plazo de CT está contraindicado (por ejemplo, en la cara y los labios). Los ICN, si bien no tienen los efectos secundarios de los CT, si se usan en oclusión o

se aplican en grandes superficies cutáneas pueden absorberse y elevar sus niveles plasmáticos a valores tóxicos, ya que muchos de estos pacientes reciben estos fármacos de forma concomitante por vía oral. Como efecto adverso local, es bastante frecuente que los ICN produzcan una sensación de ardor o quemazón (que suele ser pasajera) de la que siempre hay que advertir a los pacientes para evitar que suspendan el tratamiento<sup>203</sup>. También puede producirse un eritema facial o la inflamación de las zonas donde se ha aplicado tras consumir bebidas alcohólicas, aunque es menos frecuente.

- **Fototerapia:** En los casos refractarios o dependientes de los CT, la fototerapia es una alternativa que ha demostrado ser beneficiosa. Los efectos inmunomoduladores de la RUV pueden mejorar la clínica de EICR cutánea y reducir la necesidad de fármacos inmunosupresores sistémicos. El efecto adverso más frecuente de la fototerapia es la fototoxicidad, y el más importante a largo plazo es el aumento de riesgo de cáncer cutáneo<sup>203</sup>. A mayor longitud de onda, mayor es la penetración. Por esto se indica el tratamiento con radiación UVB para lesiones más superficiales (epidermis y dermis superficial) como las liquenoides y la UVA para lesiones más profundas (dermis media y profunda) como las esclerodermiformes. Es importante considerar, en primer lugar, las terapias con UVA y UVB que no requieren psoraleno oral y tienen menor riesgo de carcinogénesis cutánea que el PUVA (psoraleno – UVA), donde el paciente toma un fármaco fotosensibilizante del grupo de los psoralenos 2 horas antes y, posteriormente, recibe una irradiación con UVA. Los efectos adversos de estas terapias consisten en náuseas, en el caso de PUVA (por los psoralenos), y prurito, irritación y fototoxicidad con todas las modalidades de fototerapia.
- **Fotoaféresis extracorpórea:** La FEC puede ser una alternativa terapéutica para los pacientes con EICRa o EICRc. Aunque la experiencia clínica de la utilidad de la FEC en EICR se basa en pequeñas series de casos y revisiones retrospectivas, parece ser un tratamiento beneficioso que podría considerarse tanto en los pacientes que tengan resistencia o dependencia a los CT, como en las fases iniciales de la enfermedad, utilizándola junto con los CT. Nivel de evidencia IC para la EICRa y IB para la EICRc<sup>204</sup>. La FEC tiene perfil favorable de efectos adversos y no hay evidencia de un aumento de las infecciones<sup>38</sup>. Los signos y síntomas cutáneos y orales tienen mejor respuesta que la afectación de otros órganos<sup>204</sup>.

### RESUMEN DE LAS RECOMENDACIONES

- Las manifestaciones cutáneo-mucosas de la EICR son muy frecuentes y pueden provocar importantes complicaciones y afectar de forma significativa la calidad de vida de los pacientes.
- Es muy importante, por ello, que exista una colaboración estrecha entre los hematólogos y los dermatólogos en los equipos que tratan a estos pacientes.
- Las terapias tópicas y aquellas dirigidas a la piel [como la fototerapia] representan un componente integral del tratamiento de la EICR cutánea y tienen la importante ventaja de no inmunodeprimir más a estos pacientes.
- Los tratamientos tópicos más utilizados son los corticoides tópicos. Para su uso correcto se ha de tener en cuenta la potencia del corticoide, el área cutánea a tratar y las características de las lesiones.
- Los corticoides tópicos no están exentos de efectos secundarios y estos se han de tener en cuenta sobre todo en los tratamientos prolongados.
- Los inhibidores de calcineurina tópicos y la fototerapia ayudan a reducir/suspender la corticoterapia tópica y también en los casos corticorresistentes.
- En la **Tabla 44** se resumen las recomendaciones del tratamiento tópico de la EICR cutánea en función de la localización de las lesiones.

**Tabla 44.** Recomendaciones de tratamiento de la EICR según la localización de las lesiones

Órgano afectado	Tratamiento	Recomendación	Evidencia	Efectos adversos	Comentarios
Piel	Corticoides tópicos	C-1	III-1	Atrofia cutánea	
	Tacrolimus/ pimecrolimus tópicos	C-1	III-1	Neoplasias cutáneas	
	PUVA	C-1	III-1	Fototoxicidad Neoplasias cutáneas	No debe usarse con fármacos fototóxicos
	UVA	C-1	III-1	Fototoxicidad Neoplasias cutáneas	No requiere protección UV después del tratamiento No debe utilizarse con medicación fototóxica
	UVB	C-1	III-2	Fototoxicidad Neoplasias cutáneas	Solo es efectiva en el EICR liquenoide

<b>Mucosa oral</b>	Corticoides tópicos	C-1	III-1-III-3	Budesonida tópica ha mostrado mejores resultados	Es importante la higiene oral y, ocasionalmente, el uso de antifúngicos tópicos
	Tacrolimus/ pimecrolimus tópicos	C-2	III-1	Pueden producir sensación de quemazón	Potencialmente aumenta el riesgo de que se produzcan lesiones malignas. Pueden combinarse con corticoides tópicos
	PUVA UVB tópicos	C-2	III-1	Tratamiento opcional para manifestaciones refractarias	El psoraleno puede administrarse de forma tópica o sistémica
<b>Mucosa genital</b>	Corticoides tópicos	B	III-3	Aumento del riesgo de infecciones y de atrofia	Se recomiendan la aplicación tópica de estrógenos y la profilaxis antimicótica
	Tacrolimus/ pimecrolimus tópicos	B	III-3	Pueden producir sensación de quemazón	Peor tolerados que los corticoides, pero con mejor eficacia a largo plazo

UV: ultravioleta; UVA: ultravioleta A; UVB: ultravioleta B; PUVA: psoraleno – UVA; EICR: enfermedad injerto contra receptor.

## Capítulo 2

# TRATAMIENTO DE LA EICR OCULAR

📄 Margarita Calonge, Lidia Cocho

1. **Generalidades sobre epidemiología y diagnóstico de la EICR ocular**
2. **Medidas terapéuticas para la EICR ocular**
  - 2.1. Lágrimas artificiales y lubricantes
  - 2.2. Derivados hemáticos
  - 2.3. Medidas terapéuticas farmacológicas
  - 2.4. Medidas de control de la disfunción de glándulas de Meibomio
  - 2.5. Lentes de contacto terapéuticas
  - 2.6. Medidas terapéuticas quirúrgicas
  - 2.7. Otras medidas
3. **Esquema terapéutico protocolizado para la EIRC ocular**
4. **Resumen de las recomendaciones**

## 1. Generalidades sobre epidemiología y diagnóstico de la EICR ocular

La afectación ocular puede ocurrir tanto en la forma aguda como en la crónica de la EICR. De hecho, la afectación ocular es una de las manifestaciones más frecuentes e incapacitantes de esta enfermedad, sobre todo en su variante crónica. Esta patología puede dar lugar a alteraciones graves de la superficie ocular, siendo potencialmente invalidante, ya que puede resultar en síntomas importantes y en una pérdida total de la visión. Por ello, suele afectar de manera notable la calidad de vida de estos pacientes<sup>85</sup>.

Las complicaciones oftalmológicas más frecuentes en el contexto de EICRa son la conjuntivitis aguda hemorrágica y la conjuntivitis pseudomembranosa, ocurriendo en un 12-17% de los pacientes y causando, frecuentemente, lesiones cicatriciales permanentes en la conjuntiva palpebral, que conllevarán en el futuro alteraciones de la dinámica palpebral e inestabilidad de la película lagrimal. Sin embargo, la afectación oftalmológica es mucho más frecuente en la EICRc, ya que hasta un 60-90% de estos pacientes desarrollan enfermedad del ojo seco (EOS)<sup>85</sup>.

La EOS asociada a EICRc es similar a la del síndrome de Sjögren, considerándose incluso de mayor gravedad potencial. A nivel histológico existe destrucción inmune de los acinos y conductos de las glándulas lagrimales principal y accesorias, y del resto del tejido epitelial secretor de la superficie ocular con intensa fibrosis, lo que resulta en una producción deficiente de su capa hidromucosa y de la multitud de sustancias que contiene y que nutren y protegen la córnea. Además, es prácticamente constante una profunda alteración de las glándulas de Meibomio, productoras de la capa lipídica de la película lagrimal [la más externa], y, por tanto, el componente acuodeficiente de la EOS suele asociarse con un componente evaporativo producido por disfunción de las glándulas de Meibomio (también llamada blefaritis posterior o meibomitis)<sup>85</sup>.

Los síntomas de la afectación oftalmológica de la superficie ocular en pacientes con EICRc ocular son similares a los de una EOS típica, pero más intensos y potencialmente debilitantes, incluyendo sequedad y fotofobia, disminución de visión y mala calidad visual, sensación de cuerpo extraño, enrojecimiento, ardor, irritación y dolor. Los signos pueden ser difíciles de controlar y producen alteraciones importantes de la superficie ocular, incluyendo conjuntivitis cicatrizante, queratitis punteada superficial grave, úlceras corneales con riesgo de infección, queratitis filamentosa, neovascularización corneal e, incluso, necrosis estromal y perforación ocular. Determinados casos pueden acabar produciendo un síndrome de insuficiencia limbar por déficit de las células madre epiteliales corneales, cuyo nicho es el limbo esclero-corneal<sup>205</sup>.

Según los criterios de consenso del NIH para la EICRc de 2005, los valores bajos del test de Schirmer (que evalúa de forma grosera la producción de lágrima) se consideraron criterio suficiente para su diagnóstico, siempre que estuviera acompañado de manifestaciones distintivas en, al menos, otro órgano. Posteriormente, en un nuevo documento de consenso de dicha institución, se reconoce que el test de Schirmer no es eficiente para establecer un diagnóstico y proponen una nueva forma de establecer el diagnóstico, basado en el cuadro clínico: nueva aparición de EOS, sensación de cuerpo extraño o dolor, conjuntivitis cicatrizante y áreas confluentes de queratopatía punteada superficial<sup>85</sup>.

Actualmente, continúa la controversia acerca de si el diagnóstico de la EOS en general, y en la EICRc ocular en particular, debería recaer exclusivamente sobre las pruebas clínicas o sobre tests más objetivos apoyados en nuevas tecnologías, como los biomarcadores moleculares y genéticos, con los que, además, se pueden crear modelos predictivos de esta enfermedad<sup>206</sup> que, trasladados a la clínica, podrían derivar en un diagnóstico más precoz y en un tratamiento más eficaz. La historia y el cuadro clínico serán siempre de vital importancia y, progresivamente, se incorporan ya biomarcadores a los ensayos clínicos.

## 2. Medidas terapéuticas para la EICRc ocular

En la EICRc ocular, las estrategias terapéuticas deben basarse en una terapia individualizada y adaptada al contexto de la situación general del paciente, su terapia sistémica, la intensidad de sus síntomas y la actividad inflamatoria. Las opciones terapéuticas se basan en cuatro principios clave: 1) lubricación y conservación de la película lagrimal; 2) disminución de la inflamación; 3) evitar la evaporación excesiva de la película lagrimal; y 4) mantenimiento del epitelio corneal y conjuntival. A continuación, se enumeran los diferentes recursos terapéuticos disponibles en la actualidad<sup>207</sup>.

### 2.1. Lágrimas artificiales y lubricantes

Si bien las lágrimas artificiales y lubricantes de todo tipo son productos farmacéuticos y no son considerados medicamentos, la lubricación intensa es una medida fundamental para mejorar los síntomas y debe realizarse de forma protocolizada en pacientes con EICRc ocular, independientemente de su nivel de gravedad.

Los sustitutos lagrimales formulados en base acuosa incorporan agentes potenciadores de la viscosidad, existiendo lágrimas más fluidas y más viscosas, adecuadas para cada cuadro concreto. En la actualidad, existen multitud de preparados de lágrimas artificiales y lubricantes disponibles en el mercado<sup>207</sup>. Estos se deben prescribir con una frecuencia adaptada a la severidad del cuadro, aunque se recomiendan un mínimo de 4 veces al día. Además, es recomendable el uso adicional de pomadas o geles lubricantes nocturnos en aquellos pacientes que notan sequedad durante el sueño o se levantan con sequedad<sup>85,207</sup>.

### 2.2. Derivados hemáticos

El potencial biológico de los colirios de derivados hemáticos autólogos, suero autólogo, plasma rico en plaquetas y plasma rico en factores de crecimiento (PRGF) ha sido ampliamente demostrado en distintas patologías de la superficie ocular, siendo la EOS, en general, una de sus principales indicaciones.

Diversos estudios han demostrado sus efectos beneficiosos, tales como un aumento en la proliferación, migración y diferenciación celular, así como un efecto antimicrobiano, antifibrótico y antiinflamatorio. Algunos de estos efectos han demostrado ser más intensos con PRGF cuando se han hecho estudios comparativos con suero autólogo<sup>208</sup>.

Los derivados hemáticos han demostrado también su utilidad en la EOS, específicamente asociada a EICR ocular, en estudios retrospectivos o prospectivos sin grupo control<sup>209,210</sup>. Es interesante el hecho demostrado de que el suero autólogo pueda conservar niveles de algunos de los inmunosupresores sistémicos usados en estos pacientes, por lo que, al usar derivados hemáticos autólogos por vía tópica, los inmunosupresores podrían volver a tener un nuevo efecto inmunomodulador tópico beneficioso.

Actualmente, se dispone de PRGF fabricado por unidades hematológicas, bancos de tejidos o incluso comercialmente. Con las ventajas preclínicas comentadas, el hecho de que el PRGF parece tener una menor concentración de citoquinas proinflamatorias y disponibilidad comercial, está siendo una clara elección en el tratamiento crónico de los pacientes con EOS asociado a EICR<sup>211</sup>.

### 2.3. Medidas terapéuticas farmacológicas

La enfermedad ocular causada por la EICRc es una de las formas de EOS con mayor componente inflamatorio, por ello se considera la de mayor gravedad potencial. Esto justifica el uso desde el principio, salvo que la enfermedad se encuentre totalmente inactiva, de medidas antiinflamatorias agresivas con el fin de evitar complicaciones que pongan en riesgo la visión del paciente.

#### ■ Corticoides tópicos

Existe abundante bibliografía que demuestra de manera fehaciente la utilidad de los CT en la EOS en general, siendo unos de los fármacos más empleados<sup>212</sup>. Los CT son los únicos fármacos que pueden lograr una disminución de la inflamación de forma rápida y se han reportado también como beneficiosos en la EOS en el contexto de EICRc ocular<sup>213,214</sup>.

Estos fármacos están, sin embargo, contraindicados en dosis altas o medias de forma crónica, ya que su uso prolongado puede causar aumento de la presión intraocular, adelgazamiento corneal, facilitar infecciones y cataratas subcapsulares posteriores en una proporción considerable de pacientes<sup>212</sup>. Además, si se usan sin un diagnóstico previo de la causa de empeoramiento del paciente, por ejemplo, puede tener consecuencias desastrosas. Por ello, no se recomienda su uso por profesionales ajenos a la oftalmología.

A la hora de elegir el corticoide tópico más adecuado, hay que tener en cuenta su potencia, su capacidad de penetración en los tejidos oculares y su forma de presentación (con o sin conservantes). En general, la evidencia muestra que es mejor elegir corticoides más potentes, durante un tiempo corto y empezando con una dosis alta con descenso progresivo hasta su eliminación, al uso mantenido de dosis moderadas<sup>214</sup>. Obviamente, será necesario implementar otros antiinflamatorios de uso prolongado para evitar las complicaciones ya mencionadas de la corticoterapia crónica.

#### Fármacos inhibidores de la calcineurina: ciclosporina y tacrolimus

##### ■ Ciclosporina

La ciclosporina A al 0,05%, primer inmunomodulador comercializado para uso tópico de larga duración en la EOS, vino de la mano de una gran cantidad de publicaciones científicas que explicaban su mecanismo de acción, su seguridad y su eficacia en la EOS, siendo capaz de inhibir la activación de las células T, aumentar la densidad de las células



caliciformes y regular negativamente la liberación de citoquinas proinflamatorias en la conjuntiva y la glándula lagrimal. Por todo ello, reduce la inflamación de la superficie ocular, pudiendo mejorar, además, la producción lagrimal. Este fármaco es, de hecho, el más usado en la EOS<sup>212</sup>. En Europa, no se dispone de la presentación al 0,05%, pero sí de una emulsión catiónica al 0,1%.

Se debe informar a los pacientes sobre el hecho de que su efecto terapéutico no es inmediato, ya que no se espera una mejoría hasta 3-6 meses tras el inicio del tratamiento. También hay que conocer los posibles efectos secundarios asociados a su instilación, como ardor, escozor y enrojecimiento y que, aunque pasajeros, a veces ocasionan limitación en su uso. No obstante, la tolerabilidad de las dos principales formulaciones comercializadas en el mundo, 0,05% y 0,1%, es superior a la de las fórmulas magistrales, según la experiencia recogida en la práctica clínica.

Existen estudios retrospectivos y uno prospectivo aleatorizado y controlado, aunque con un pequeño número de pacientes, demostrando la eficacia de la ciclosporina en la EOS asociada a EICRc ocular<sup>215</sup>. Pero además, algunos autores han demostrado que el pretratamiento con ciclosporina tópica, iniciado un mes antes o justo tras el trasplante de precursores hematopoyéticos, ha resultado beneficioso comparado con los grupos controles que no la recibieron<sup>216,217</sup>.

#### ■ Tacrolimus

Este fármaco tiene un mecanismo de acción similar a la ciclosporina A, pero con mayor potencia inmunosupresora. Una serie de casos exhibió los efectos antiinflamatorios a corto plazo del tacrolimus y mostró que su uso a largo plazo puede ayudar a prevenir la inflamación mientras disminuye la carga de esteroides tópicos en pacientes EICR<sup>218</sup>. Posteriormente, un ensayo clínico aleatorizado estudió la eficacia y seguridad de dicho fármaco frente a metilprednisolona y, aunque la sensación de ardor fue más pronunciada con tacrolimus, este resultó ser efectivo y bien tolerado para el tratamiento de la EICR ocular sin los efectos secundarios de los CT<sup>219</sup>.

El problema de este fármaco es que no existe comercializado para la vía tópica ocular y ha de recurrirse a fórmulas magistrales, tanto en pomada como en colirio, en concentraciones variables entre el 0,01% y el 0,05%.

#### ■ Lifitegrast

Lifitegrast es un fármaco antiinflamatorio que actúa inhibiendo la unión de la integrina LFA-1 a la molécula de adhesión intercelular ICAM-1, reduciendo la inflamación mediada por linfocitos T y la acumulación de células inflamatorias en tejidos oculares. Este fármaco ha sido recientemente comercializado en los Estados Unidos para la EOS, no estando disponible en otros países. Su eficacia y seguridad ha sido evaluada recientemente en pacientes con EOS secundaria a EICR ocular en un estudio retrospectivo, mostrando que lifitegrast es seguro, bien tolerado y una opción eficaz para esta patología<sup>220</sup>.

## 2.4. Medidas de control de la disfunción de glándulas de Meibomio

La disfunción de las glándulas de Meibomio es un hallazgo constante e intenso en la EOS asociada a EICRc. Por ello, es necesario implementar todas las medidas posibles para disminuir la inflamación de estas glándulas y, mejorar así, la capa lipídica de la lágrima y sus importantes funciones<sup>95</sup>.

Los pacientes deben realizar la aplicación regular de medidas llamadas globalmente de higiene palpebral, que incluyen calor, masaje local y limpieza de bordes palpebrales. Así mismo, pueden usarse antibióticos tópicos (por ejemplo, colirio de azitromicina o pomadas oftálmicas) para tratar la sobreinfección bacteriana del margen del párpado y mejorar la función de dichas glándulas.

El tratamiento con dosis bajas de doxiciclina por vía oral durante al menos 3-6 semanas o un régimen más prolongado suele ser beneficioso para la reducción de la inflamación del borde palpebral y los demás componentes de la superficie ocular, mejorando la secreción de las glándulas de Meibomio y con ello la capa de lípidos de la película lagrimal. No existen, sin embargo, estudios específicos en el EICRc ocular con este fármaco.

Existen diversas opciones para tratar la disfunción de las glándulas de Meibomio mediante aparatajes desarrollados recientemente, tales como la luz intensa pulsada o el masaje térmico<sup>221</sup>. Aunque ya existe abundante bibliografía en la EOS en general con estas tecnologías, no hay aún publicaciones en la EOS asociado a EICRc.

## 2.5. Lentes de contacto terapéuticas

El uso de lentes de contacto (LC) terapéuticas (sin refracción) para la protección de la superficie ocular es común en varias enfermedades de la superficie ocular y también se recomienda en pacientes con EICRc ocular. Un tipo especial de LC terapéutica son las llamadas esclerales permeables al gas. Estas crean un depósito de lágrima entre la LC y la superficie ocular, que incluso se puede llenar con soluciones acuosas, y actúan como una cubierta protectora para la córnea y la conjuntiva, manteniendo así el alto suministro de oxígeno que la córnea precisa. Además, al contrarrestar las irregularidades de la superficie corneal, las LC esclerales también mejoran la calidad de la visión. Existen varias publicaciones sobre el uso de estas LC esclerales en pacientes afectados de EOS por EICRc ocular, desde estudios retrospectivos multicéntricos con un número aceptable de pacientes,<sup>222</sup> hasta estudios prospectivos,<sup>223</sup> todos ellos reportando una mejoría de síntomas, visión y calidad de vida. Sin embargo, las LC esclerales, en general, no están disponibles en todos los centros, y sus adaptaciones personalizadas suelen llevar tiempo y recursos económicos.

## 2.6. Medidas terapéuticas quirúrgicas

En algunos casos de EICRc ocular grave se pueden desarrollar complicaciones como ulceraciones o, incluso, perforaciones corneales; en estos casos puede ser necesario un abordaje quirúrgico. Si aparecen defectos epiteliales persistentes que no se curan con tratamiento médico, el trasplante de membrana amniótica puede promover el cierre del defecto, evitando un mayor adelgazamiento y perforación, por lo que este puede ser un procedimiento valioso para el tratamiento de casos refractarios de EICRc grave<sup>85,207</sup>.

Se pueden realizar otros procedimientos quirúrgicos como queratectomías, tarsorrafias o, incluso, queratoplastias e implantación de queratoprótesis. Estas dos últimas opciones deben ser el último recurso reservado para casos graves, ya que la supervivencia del injerto o de la prótesis es escasa en caso de que exista actividad inflamatoria subyacente o una superficie ocular de base severamente deteriorada.

Otra posible complicación en estos pacientes, causa de defectos epiteliales persistentes, ulceraciones y el resto de complicaciones subsiguientes, es un síndrome de deficiencia de células madre corneo-esclerales o limbares. Este problema, a su vez, es causa de que los trasplantes de córnea fracasen. Para ello, pueden realizarse trasplantes de células madre limbares alogénicas, que requerirán inmunosupresión ligera durante 6-12 meses o de células madre mesenquimales alogénicas, que no requerirán inmunosupresión. Basados en el hecho de que las células mesenquimales se están usando ya por vía sistémica para el tratamiento de la EICRc en general, parece una buena aproximación su uso, colocadas también directamente en la superficie ocular, habiéndose ya reportado éxito en algunos pacientes afectados de EICRc grave ocular<sup>205</sup>.

## 2.7. Otras medidas

Todas las medidas que ayudan a los pacientes con EOS, en general, estarían también indicadas en estos pacientes: filtros para interior y exterior en gafa para la fotofobia, uso de gafas especiales con cámara húmeda ("goggles"), y humidificadores. Deben implementarse también medidas educativas en cuanto al cumplimiento terapéutico, la evitación en lo posible de fármacos que disminuyan la secreción de las glándulas lagrimales, una alimentación sana y variada, rica en omega 3 o incluso el uso de suplementos conteniendo estos ácidos grasos con capacidad antiinflamatoria.

La oclusión de los puntos lagrimales suele ocasionar un beneficio sintomático a corto plazo, pero su uso es muy controvertido en EOS con gran carácter inflamatorio.

El uso de secretagogos como la pilocarpina oral apenas tiene ningún beneficio en la EOS. Existen algunos de uso tópico, pero no están comercializados en Europa.

Por último, siempre que haya de hacerse cirugía intraocular en estos pacientes, ha de utilizarse medicación antiinflamatoria antes, durante y tras la cirugía.

## 3. Esquema terapéutico protocolizado

Las diversas opciones terapéuticas comentadas se suelen protocolizar según la gravedad del cuadro, siguiendo para ello el mismo esquema que para cualquier tipo de EOS (**Tabla 45**). En general, la implementación de un nuevo paso se hará cuando el actual resulte insuficiente.

**Tabla 45. Medidas terapéuticas escalonadas para la enfermedad de ojo seco en la EICR**

Medidas		Nivel de evidencia	
Paso 1	Educación sobre la condición ocular		
	Modificación del entorno: humedad ambiental		
	Información sobre posibles modificaciones dietéticas		
	Eliminación de medicamentos tópicos y sistémicos potencialmente perjudiciales		
	Lágrimas artificiales y lubricantes oculares	IA	
	Higiene palpebral en domicilio	IIIC	
Paso 2	Elementos para la conservación de lágrima		
	Lubricación nocturna por medio de pomadas y ungüentos		
	Medidas de higiene palpebral en consulta: masaje térmico y luz intensa pulsada		
	Medicación antiinflamatoria:	Antibiótico tópico	
		Corticoides tópicos de duración limitada	IIB
		Ciclosporina y tacrolimus	I-IIA-B IA
Antagonistas tópicos de LFA-1: lifitegrast		IIB	
	Antibióticos sistémicos: macrólidos o tetraciclinas		
Paso 3	Derivados hemáticos, preferiblemente PRGF	IIB	
	Lentes de contacto terapéuticas blandas o rígidas esclerales.		
Paso 4	Corticosteroides durante períodos de tiempo prolongado		
	Trasplante de membrana amniótica		
	Otras medidas quirúrgicas según el cuadro clínico		

PRGF: plasma rico en factores de crecimiento.

### RESUMEN DE LAS RECOMENDACIONES

- En general, la EOS en el contexto de EICRc ocular se trata siguiendo los mismos principios que otros tipos de EOS, pero teniendo en cuenta que esta es la más grave, potencialmente.
- Por ello, y por las consecuencias visuales desastrosas que pueden tener los descuidos terapéuticos, las medidas protocolizadas expuestas anteriormente han de personalizarse y, en general, introducirlas de manera precoz.
- El tratamiento antiinflamatorio ha de instaurarse con más premura que en otros tipos de EOS y, por ello, estos pacientes han de ser vigilados periódicamente, incluso aunque parezcan estar controlados.
- La personalización es necesaria ya que una medida exitosa para un paciente puede no ser tolerada por otro paciente.
- En general, existe evidencia científica entre I y II con una fuerza en las recomendaciones entre A y B para la mayoría de las medidas terapéuticas, como se indica en la **Tabla 45**.



## Capítulo 3

# TRATAMIENTO DE LA EICR GINECOLÓGICA

 Lourdes Vázquez

1. Introducción, incidencia y factores de riesgo
2. Clínica
3. Clasificación de la gravedad de la EICR
4. Diagnóstico diferencial
5. Tratamiento de la EICR genital femenina

## 1. Introducción, incidencia y factores de riesgo

La EICR vulvovaginal es una complicación infradiagnosticada en las mujeres receptoras de TPH. La gravedad de la enfermedad varía mucho, desde molestias leves hasta graves e irreversibles, con incluso cambios anatómicos<sup>224</sup>. La falta de seguimiento y tratamiento de esta complicación puede afectar negativamente a la sexualidad y a la calidad de vida de las pacientes. El patrón de la enfermedad es crónico, necesitando seguimiento a largo plazo y adherencia al tratamiento<sup>225,226</sup>. Es fundamental, por lo tanto, que todas las pacientes que desarrollan EICR en cualquier órgano sean derivadas a un ginecólogo con experiencia en EICR para descartar afectación ginecológica e indicar el tratamiento adecuado.

La incidencia de la EICR genital en la mujer tras un TPH se sitúa entre 25-52%<sup>97,98,227</sup>. Su detección ha aumentado en los últimos años gracias a la mejora de los cuidados en general, a la exploración ginecológica sistemática de las pacientes y la definición de los criterios diagnósticos por el NIH. En el estudio de Smith Knutsson de 2014<sup>98</sup>, la prevalencia de la EICR genital fue mayor que la de cualquier otra localización: 52% frente a un 43% de la forma oral, 40% de la ocular y 10% de la cutánea. La EICR genital aparece en un tiempo medio de 7 a 10 meses<sup>97,227</sup> y la mayoría de los casos en los 2 primeros años posteriores al TPH. Sin embargo, puede aparecer de forma muy tardía, lo que obliga a un seguimiento largo de las pacientes. Puede presentarse de forma aislada, pero el 73%<sup>227</sup> de los casos se acompañan de síntomas de EICR a otro nivel, preferentemente cutánea y de la mucosa oral.

Dentro de la EICR genital podemos distinguir la afectación vulvar, que aparece con más frecuencia (70%), la vaginal, en el 6-16% de casos, y la coexistencia de ambas en el 25-28% de casos. Probablemente, la menor frecuencia descrita de la mucosa vaginal es debida a que no es diagnosticada por la falta de exploración sistemática de la vagina y su clínica mucho más silenciosa.

La EICR vulvar se acompaña de mayor sintomatología, en forma de disconfort vulvar, dolor con la micción y dolor con las relaciones.

La forma vaginal es prácticamente asintomática, y cuando aparece sintomatología esta es muy inespecífica, como la leucorrea fina abundante, lo cual dificulta su diagnóstico. Habitualmente, la paciente solo consultará cuando la aparición de sinequias vaginales, signos característicos de la fase avanzada de la EICR vaginal, dificulten o impidan la relación sexual. La escasez de sintomatología es probablemente la causa de su menor detección y en fase más tardía. Esto hace necesaria la exploración sistemática de la vagina en la evaluación de la paciente con TPH.

El trasplante de células progenitoras de sangre periférica con respecto al de médula ósea y la presencia de EICR cutánea esclerosa han sido estudiados como factores de riesgo asociados a la EICR crónica y la EICR genital<sup>228</sup>. Smith Kuntsson, a su vez, describe como factores de riesgo de EICR la mayor edad, el TPH de un donante no emparentado y el tratamiento sistémico con selección.



## 2. Clínica

El diagnóstico de la EICR genital no puede basarse únicamente en la aparición de sintomatología<sup>228,229</sup> porque esta es inespecífica, indistinguible de la infección y atrofia vaginales, es subjetiva, pues resulta difícil cómo graduar el dolor, y puede ser inexistente en la mujer no sexualmente activa.

### ■ Síntomas

Los síntomas más frecuentes asociados a la EICR genital<sup>98</sup> son la dispareunia, seguida de la sequedad, el dolor vulvar espontáneo o provocado con la palpación y el escozor. Otros síntomas como la sensación de ardor y disuria, el enrojecimiento e hinchazón, la leucorrea abundante y el dolor perineal y perianal, a pesar de la terapia hormonal sustitutiva, son considerados síntomas inespecíficos de EICR genital femenina.

### ■ Signos

A la exploración,<sup>98</sup> el eritema y el dolor a la palpación de la horquilla vulvar y área periuretral son consistentes con EICR. Los cambios de la mucosa incluyen eritema, manchas blancas y manchas reticulares (manchas rosadas con línea reticular blanca), y afectan preferentemente a labios menores, clítoris, periné e introito, mientras que raramente lo hacen a los labios mayores.

La EICR vulvar<sup>98</sup> tiene un aspecto similar al liquen plano, en la que son características las áreas reticulares (también denominadas estrías de Wickham) y las manchas rojas con o sin áreas erosivas o cicatriciales. Con menor frecuencia puede parecerse al liquen escleroso con manchas blancas, fisuras y placas hiperqueratósicas. Y, a diferencia del liquen escleroso idiopático, aparecen áreas erosivas, en el 50% de casos, y puede afectar a mucosas.

La EICR vaginal también se asemeja al liquen plano vaginal, con eritema, leucorrea blanquecina o verdosa y áreas erosivas. Y también, aunque muy raramente, puede asemejarse a liquen escleroso cuando, en su forma severa, se pueden observar áreas de hiperqueratosis, que requerirán una biopsia para descartar una lesión de alto grado de vagina.

Las formas severas o tardías de la vulva incluyen fusión de labios menores entre sí o a labios mayores y aglutinación del clítoris, y en la vagina se caracterizan por la aparición de sinequias vaginales, bandas fibrosas circunferenciales, áreas densas escleróticas, acortamiento de la vagina y estenosis u obliteración completa de la misma<sup>98</sup>. En este último caso, si se mantiene la menstruación, se puede producir hematocolpos y ser necesario un drenaje quirúrgico.

La afectación de la vulva suele preceder a la de la vagina, de forma que la media de tiempo de aparición de la primera es de 9 meses, tras el TPH, frente a 19 meses de la segunda<sup>98</sup>. Es posible que no sea un retraso de la aparición sino del diagnóstico, de nuevo debido a la poca expresión clínica y falta de exploración vaginal.

El diagnóstico se basa en los signos aparecidos en la exploración ginecológica, es decir, es fundamentalmente clínico y salvo excepciones no será necesaria una biopsia vulvar y/o vaginal que lo confirme.

El NIH<sup>2</sup> recomienda que la exploración ginecológica sea realizada preferentemente por un especialista, pero describe con precisión cómo actuar caso de no ser posible:

"En ausencia de un especialista se puede realizar una exploración de la vulva mediante la extensión de los labios mayores para visualizarlos completamente, la palpación de las glándulas vestibulares (de Skene y de Bartolino), labios menores y carúnculas himeneales con un hisopo para valorar la aparición de dolor. Se termina con la palpación unidigital de la vagina buscando bandas, acortamientos, estrechamientos u otros signos de sinequias vaginales."

Para mejorar el diagnóstico, el NIH<sup>2</sup> describe unos signos diagnósticos, cuya mera presencia son suficientes para el diagnóstico de EICR genital, y unos signos característicos (*distinctive*), que aparecen también en otras patologías y no son suficientes para el diagnóstico en ausencia de los primeros.

Los signos diagnósticos de la afectación genital son<sup>2</sup>:

- Rasgos similares a líquen plano
- Rasgos similares a líquen escleroso
- Sinequias y estenosis vaginal
- Aglutinación de clítoris y labios menores

Los signos característicos (*distinctive*):

- Erosiones
- Fisuras
- Úlceras

Los signos característicos, cuando aparecen en una paciente diagnosticada de EICRc a otro nivel, también serán diagnósticos de la EICR genital sin necesidad de confirmación histológica. El NIH<sup>2</sup> aconseja realizar una biopsia de la mucosa vulvar o vaginal cuando faltan los signos diagnósticos y la paciente no está diagnosticada de EICR a otro nivel, y define los mínimos criterios diagnósticos histológicos de EICR. En la forma genital, al igual que la oral, orofaríngea y conjuntival, las mucosas presentan cambios inflamatorios tipo liquenoides, con degeneración vacuolar de la capa basal, infiltrado linfocitario perivascular superficial, excitosis y apoptosis variable en la capa basal del epitelio escamoso<sup>160,230</sup>.

En las guías de consenso internacional, ante la sospecha de EICR, se aconseja primero realizar un tratamiento adecuado y, si no responde en 6-8 semanas, hacer una biopsia con el objetivo de descartar lesiones premalignas o malignas de la vulva. Estas figuran entre los riesgos tardíos de la paciente trasplantada [AII]<sup>229</sup>.

Una biopsia es, en realidad, una instantánea de un proceso biológico complejo y dinámico; por el trasplante, las características clínicas y la morfología de las lesiones, el tiempo de evolución y los tratamientos inmunosupresores recibidos. Idealmente, la biopsia se debería hacer de lesiones bien instauradas y antes de ser tratadas, pero no siempre será posible. Finalmente, la interpretación de la muestra por un patólogo o dermatopatólogo con experiencia en lesiones inflamatorias de las mucosas sería de gran utilidad<sup>68</sup>.

### 3. Clasificación de la gravedad de la EICR

El NIH<sup>2</sup> propone un sistema de puntuación de la gravedad de la EICR que permite una valoración global de la paciente con criterio de pronóstico e indicación de tratamiento sistémico.

En el área genital se clasifican los signos en función de su gravedad, tal como vemos en la **Tabla 46**. Sin embargo, el NIH describe en las formas leve y moderada únicamente los signos aparecidos en el área vulvar, sin mencionar la vagina, y solo en las formas graves tiene en cuenta la afectación vaginal. Para detectar los signos leves y moderados de la afectación vaginal es necesaria la exploración mediante un espéculo y una fuente de luz o colposcopio, lo cual requiere de un especialista ginecólogo o experto en exploración vaginal, mientras que para la detección de las sinequias vaginales solo se requiere de la palpación digital de la vagina.

Dado que se indica la importancia de la participación de un ginecólogo en el equipo multidisciplinar que trata a las pacientes con TPH, parece necesario incluir en esta clasificación los signos vaginales en todos los grados de severidad. Así, se propone añadir a los criterios de NIH 2015 los siguientes signos vaginales de las formas leve y moderada, por otra parte ya descritos por Zantomio.

**Tabla 46.** Clasificación de la gravedad de los signos de EICR genital<sup>2,97</sup>

Intensidad de los signos de EICRc ginecológica	Localización	
	Vulva	Vagina
Leves	Eritema o áreas blancas	Eritema
Moderados	Cambios erosivos Fisuras en pliegues vulvares	Vaginitis descamativa erosiva Leucorrea inespecífica Pérdida de elasticidad
Severos	Aglutinación del clítoris Fusión de labios	Sinequias vaginales Estenosis o acortamiento vaginal

EICRc: enfermedad injerto contra receptor crónico.

La forma leve corresponde a una inflamación leve de la mucosa, y la forma moderada a una inflamación intensa, con erosiones y denudación de la mucosa. Si esta fase no es tratada y progresa la enfermedad, aparece la fase severa, cicatricial, caracterizada por la adherencia entre sí de las mucosas denudadas.

Se asigna una puntuación de 0 a 3 en función de la sintomatología y la gravedad de los signos a la exploración, tal como vemos en la **Tabla 47**.

**Tabla 47.** Sistema de puntuación de la EICR genital femenina

Puntuación	Exploración
0	No signos
1	Signos leves, pueden aparecer síntomas con o sin la exploración
2	Signos moderados, pueden aparecer síntomas con dolor a la exploración
3	Signos graves con o sin síntomas

La EICR genital moderada y severa que no afecta a otros órganos puede beneficiarse de una terapia local, como corticoides tópicos y cirugía para la fase severa, dejando la terapia sistémica solo para los casos que no respondan a la terapia local.

## 4. Diagnóstico diferencial

Se deben considerar las siguientes situaciones clínicas a la hora del diagnóstico que, a su vez, pueden también sumarse a la EICR<sup>229</sup>:

- Las infecciones vaginales se caracterizan por eritema y leucorrea vaginal. El frotis en fresco, el cultivo y la respuesta al tratamiento descartarán la infección vaginal.
- Reacciones alérgicas a cremas de aplicación tópica o apósitos sanitarios: provocan un eccema con eritema, edema y prurito genital. En este caso, el antecedente de exposición nos llevará al diagnóstico.
- El liquen escleroso en fase inicial produce sintomatología de prurito y escozor de predominio en área paracliteroidea. Es fácilmente distinguible a la exploración por su característica de lesión blanca e hiperqueratosis.
- El síntoma de dolor a la palpación suave con hisopo (alodinia) debe diferenciarse de la vulvodinia. La vulvodinia se define como un cuadro de dolor, quemazón o escozor vulvar de más de 3 meses de evolución, sin causa reconocible. Se caracteriza porque la exploración es normal a excepción de un eritema tenue que se extiende más allá del introito, a diferencia de la EICR. La aparición de la sintomatología antes del evento del TPH o la falta de respuesta a pesar del tratamiento de la EICR nos puede orientar el diagnóstico.
- La atrofia vaginal se acompaña de sintomatología similar al EICR, con sequedad vaginal, quemazón y dolor con las relaciones sexuales, pero las características a la exploración y sobre todo la respuesta a la terapia hormonal bastarán para descartarla.

## 5. Tratamiento de la EICR genital femenina

El tratamiento debe ser precoz orientado a dos órganos fundamentalmente, vagina y vulva<sup>98,228</sup>.

El tratamiento de la EICR genital femenina<sup>98</sup> se basa en las siguientes premisas<sup>229</sup>.

El tratamiento debe orientarse a los órganos, vagina y vulva afectados. Consiste principalmente en la aplicación tópica de inmunosupresores y estrógenos tanto en la vulva como en la vagina, si está afectada, pero no existe una forma galénica de CT comercializada para la utilización vaginal. Se puede solventar este problema de 2 formas:

- Una fórmula magistral en óvulos de 100 mg de hidrocortisona, recomendada como tratamiento de choque al inicio del tratamiento, cuando existe una afectación vaginal severa.
- La opcional, recomendada en el tratamiento de mantenimiento y las formas leve y moderada. Se trata de colocar una pequeña cantidad de clobetasol pomada en el extremo de un dilatador o utilizar un aplicador en una presentación más fluida (como Lexxema® crema).

El tratamiento de la EICR genital femenina se basa en las siguientes premisas<sup>229</sup>:

- Evitar la irritación química y mecánica de la vulva, lavados solo con agua caliente y utilizar ropa amplia (IIIA).
- Aplicación de estrógenos tópicos incluso en los casos de tratamiento hormonal sustitutivo sistémico. Los estrógenos mejoran el trofismo de mucosa vulvar y vaginal, pero no son suficientes para tratar el EICR. Pueden ser necesarios para tratar los efectos de los CT sobre las mucosas (IB).

En la **Tabla 48** se pueden ver los diferentes productos disponibles en España.

**Tabla 48.** Estrogenos vaginales disponibles en España

Composición	Producto	Dosis
Promestrieno	Colpotrofin	Inicio: 1 aplicación/noche 15 días
	Crema vaginal 1%	Mantenimiento: 2-3 veces/semana
Estríol 1 µg	Ovestinon	Inicio: 1 aplicación/noche 15 días
	Crema vaginal 0,1% (0,5g)	Mantenimiento: 2-3 veces/semana
Estríol 50 µg	Blissel	Inicio: 1 aplicación/noche 15 días
	Gel vaginal (1g)	Mantenimiento: 2-3 veces/semana
Estradiol comprimido mucoadhesivo	Vagifem	Inicio: 1 aplicación/noche 15 días
	Comp. 10mg/g	Mantenimiento: 2-3 veces/semana

- Corticoides del grupo IV, de máxima potencia, en forma galénica espesa si es posible. Clobetasol 0,05% ungüento sería la primera opción, pero no está disponible en España. Decloban® pomada o Clovate® crema (IB).
- Los inhibidores de calcineurina como el tacrolimus (Protopic®) y pimecrolimus (Elidel®) se pueden utilizar para sustituir o disminuir la dosis de corticoides cuando sea necesario, aunque los últimos metaanálisis no han demostrado su utilidad en el tratamiento del liquen plano y escleroso. Pueden producir intenso escozor al comienzo de la aplicación, por lo que se recomienda utilizar después de los corticoides, una vez han desaparecido las zonas erosivas (IC).
- Acción mecánica mediante la actividad sexual moderada, uso de dilatadores o autoexploración digital. Si la inflamación es intensa, hay que tratarla antes de aconsejar la manipulación. Se aconseja utilizar los dilatadores recubiertos de corticoides o inhibidor de la calcineurina y dejarlo 10 minutos en la vagina, 2 o 3 veces por semana. Poco a poco se aumenta el tamaño del dilatador hasta conseguir la amplitud normal de la vagina. Cuando las sinequias no mejoran con la actividad sexual o dilatadores, es posible la adhesiolisis bajo anestesia de forma manual o mediante incisión con bisturí (IIIC).

Tras la cirugía es importante continuar la acción mecánica para evitar las recidivas, que son frecuentes. Suzuki propone la utilización de óvulos de corticoides a muy altas dosis (100 mg de hidrocortisona al 10% cada noche y disminuir escalonadamente) las primeras semanas después de una adhesiolisis<sup>231</sup>.

## Capítulo 4

# TRATAMIENTO DE LA EICRc GASTROINTESTINAL Y HEPÁTICA

 Arancha Bermúdez

1. Introducción
2. Tratamiento de la enfermedad gastrointestinal
3. Tratamiento de la enfermedad hepática
4. Resumen de las recomendaciones

## 1. Introducción

El tratamiento de la EICRc exige con frecuencia la necesidad de tratamiento inmunosupresor sistémico prolongado para controlar la enfermedad y disminuir la mortalidad no relacionada con recaída. Sin embargo, la propia naturaleza de la enfermedad, que en numerosas ocasiones se relaciona con fibrosis en sus formas graves, disminuye la eficacia del tratamiento sistémico y conlleva importante morbilidad cuando se aplica durante largo tiempo. En esta situación, las terapias auxiliares y cuidados de soporte resultan esenciales para mejorar los síntomas y calidad de vida de los pacientes<sup>150</sup>.

## 2. Tratamiento de la enfermedad gastrointestinal

Las manifestaciones GI son frecuentes en pacientes con EICRc. Los síntomas y signos son inespecíficos e incluyen disfagia, odinofagia, pirosis, anorexia, náuseas, vómitos, dolor abdominal, diarrea, pérdida de peso y malnutrición. Cada uno de estos síntomas tiene un diagnóstico diferencial que incluye la propia EICRc, infecciones, efectos secundarios de la medicación y complicaciones de patologías previas, y el diagnóstico de una causa no excluye la presencia de otras concomitantes<sup>232,233</sup>.

### **Odinofagia y disfagia**

La pérdida de lubricación debido a las lesiones que provoca la EICRc es la causa de la xerostomía. Otras causas posibles de odinofagia y disfagia, de origen esofágico relacionadas con la EICRc, incluyen la presencia de esofagitis crónica, anillos, estenosis y alteraciones en la motilidad. En todos los casos, se deben descartar lesiones no relacionadas con la EICRc, como son la esofagitis química o por radioterapia o estenosis causada por reflujo gastroesofágico. Normalmente, la endoscopia es obligatoria para excluir o confirmar estos diagnósticos. La dilatación esofágica, en ocasiones repetidas, puede ser muy útil en pacientes con estenosis o anillos, pero no hay que olvidar las potenciales complicaciones en pacientes inmunodeprimidos y trombocitopénicos, entre ellas la perforación.

Si en los estudios endoscópicos y/o radiográficos, incluyendo estudios funcionales esofágicos, no se encuentra causa evidente de los síntomas, se debería considerar la posibilidad de infección de vías biliares o alteraciones neurológicas.

En caso de realizar endoscopia y en función de la sospecha diagnóstica y los hallazgos macroscópicos, es aconsejable solicitar cultivos en muestras de aspirado duodenal junto con biopsia para estudio histológico<sup>150,233</sup>.

### **Diarrea**

La presencia de diarrea aguda obliga a excluir, en primer lugar, causas infecciosas como son bacterias enteropatógenas, *Clostridium difficile*, virus como CMV, adenovirus, norovirus, rotavirus, astrovirus o parásitos como *Cryptosporidium*, *Giardia*, microsporidios u otros, dependiendo de las áreas geográficas. Sin embargo, el diagnóstico diferencial debe incluir también causas no infecciosas, como daño en la mucosa intestinal, insuficiencia pancreática, administración de magnesio o efectos secundarios medicamentosos.



No se debe obviar que puede haber enteritis por CMV sin viremia y que el MMF puede causar enteritis difícil de diferenciar de la EICR.

Para el estudio de la diarrea, se debe considerar siempre el coprocultivo, teniendo en cuenta que una sola muestra puede ser insuficiente para llegar al diagnóstico de determinadas infecciones, por lo que sería aconsejable realizar tres determinaciones separadas. La realización precoz de estudio endoscópico es obligatoria si los coprocultivos han resultado negativos y no hay medicaciones que se relacionen con la colitis. Es aconsejable realizar biopsia de mucosa, incluso aunque tenga un aspecto normal, y tomar muestras para cultivos.

En el caso de haber descartado las causas infecciosas, el tratamiento sintomático de la diarrea puede incluir loperamida [4-8 mg/día, dosis total dividida en tomas según necesidades], codeína [30 mg/8 horas] o incluso octeotrida subcutánea [100-150 µg/8 horas], así como dicitolmina [20 mg/6 horas] en caso de colon irritable o enzimas pancreáticas en caso de malabsorción de grasas [pancreatina 150, 1-2 cápsulas con cada comida].

Como tratamiento específico, los corticoides no absorbibles como el **dipropionato de beclometasona en forma de comprimidos de liberación gástrica y entérica** (dosis total: 8 mg/día, 1 mg de cada formulación –gástrica y entérica– cada 6 horas) o **budesonida de liberación modificada** [9 mg/día] pueden ser útiles, junto con inmunosupresión sistémica, para controlar las manifestaciones digestivas de la EICR y, en algunos casos, pueden ser suficientes para controlarlo<sup>234</sup>. Sin embargo, no está establecida la duración óptima del tratamiento, pudiendo existir rebrotes tras la suspensión del mismo. En nuestro medio, el dipropionato de beclometasona puede administrarse en forma de emulsión oleosa realizada mediante fórmula magistral [2 mg/6 horas] o, como tratamiento alternativo en caso de diarrea, en forma de comprimidos gastroresistentes de liberación prolongada [5 mg/24 horas].

### **Pérdida de peso**

La EICR es un factor de riesgo importante para la pérdida de peso y disminución del índice de masa corporal (IMC), y el 30% de los adultos y el 40% de los niños con EICR requerirán soporte nutricional<sup>150,235</sup>. La malnutrición se asocia con disminución de la supervivencia e incremento del riesgo infeccioso.

El mecanismo de acción implicado parece relacionarse con el incremento de secreción de glucagon y norepinefrina. Las causas son multifactoriales e incluyen disminución de ingesta calórica debido a patología orofaríngea y esofágica, anhedonia, náuseas y anorexia en caso de EICR digestiva alta o toxicidad medicamentosa [inhibidores de calcineurina, micofenolato, azoles, cotrimoxazol].

El tratamiento debe realizarse de acuerdo con el nutricionista y puede incluir desde suplementos nutricionales hipercalóricos y proteicos hasta alimentación por sonda nasogástrica o parenteral, en determinados casos.

En caso de diarrea grave, relacionada con EICR agudo o crónico grave, estaría indicada la nutrición parenteral con suplementos de glutamina, monitorizando dos veces por semana niveles de fosfato, calcio, magnesio, bicarbonato y mensualmente selenio, cobre y zinc. Debe acompañarse de suplementos de vitamina D, E y B<sub>12</sub>, en ocasiones, durante meses.

Siempre que sea posible, se debería dar preferencia a la alimentación enteral respecto a la parenteral, y no se debe olvidar que esta última se asocia con mayor número de infecciones<sup>233</sup>. Los aspectos nutricionales de la EICR están recogidos en un capítulo independiente de forma pormenorizada.

### 3. Tratamiento de la enfermedad hepática

La EICRc hepática es muy frecuente y aparece en el 50% de los pacientes, pero normalmente es asintomática y leve. Puede presentarse en forma de hepatitis o como colestasis.

La enfermedad hepática puede manifestarse de varias formas: alteraciones analíticas de las pruebas hepáticas (ALT, AST, GGT, bilirrubina, hierro/ferritina), signos de hipertensión portal en las fases finales o hallazgos patológicos en las pruebas de imagen (ecografía, TAC o RMN). Cada presentación obliga a realizar un diagnóstico diferencial específico. En muchos casos, la disfunción hepática del paciente con EICRc es multifactorial.

El estudio de la EICRc hepática debe incluir despistaje de causas infecciosas (hepatitis, CMV, adenovirus, herpesvirus humano 6 [HHV-6]), tóxicas, sobrecarga férrica y descartar patología hepatobiliar local, por lo que deben realizarse tanto estudios analíticos como pruebas de imagen (RMN, ecografía, elastografía) y, en algunos casos, biopsia hepática.

Las formas graves pueden no responder a las dosis estándar de prednisona empleadas en la EICRc y requerir mayor inmunosupresión (metilprednisolona a 2 mg/kg/día o dosis equivalentes)<sup>233</sup>. La asociación de altas dosis de ácido ursodeoxicólico (30-40 mg/kg/día) ayuda a disminuir la colestasis e ictericia. El empleo del ácido ursodeoxicólico junto con resinas de intercambio iónico como la colestiramina (4g antes y después del desayuno, añadir 4g antes de las comidas hasta dosis máxima de 16 g/día) puede ayudar a controlar el prurito. Otras medidas de soporte incluyen la administración de vitamina K, en caso de alteraciones de la coagulación, y espirolactona y albúmina iv, en caso de edemas. El trasplante hepático se ha descrito en casos con coagulopatía grave, ictericia y encefalopatía.

En la **Tabla 49** se especifican los niveles de evidencia de los diferentes tratamientos y medidas de soporte empleados en la EICRc digestiva/hepática.

**Tabla 49.** Tratamiento de la EICRc hepática: niveles de evidencia [adaptado de Carpenter, et al. 2015]<sup>150</sup>

Dilatación esofágica en estenosis	IIIB
Modificaciones en dieta de carbohidratos y grasas en malabsorción	IIIB
Suplementos de enzimas pancreáticos en casos de insuficiencia	IIB
Ácido ursodeoxicólico en caso de colestasis	IIB
Tabletas de lactasa	IIIB
Glucocorticoides tópicos para EICRa tardío	IC
Colestiramina si hay malabsorción de sales biliares	IIIC
Inhibidores bomba protones y medidas antireflujo	IIIC

EICRa: enfermedad injerto contra receptor aguda.

#### RESUMEN DE LAS RECOMENDACIONES

- En caso de sospechar EICRc digestiva, dado que los síntomas son inespecíficos con un amplio diagnóstico diferencial, dentro de la batería diagnóstica se deberían realizar estudios microbiológicos y endoscópicos (endoscopia alta con aspirado duodenal y biopsias, y/o baja [sigmoidoscopia con biopsia]) [IC].
- El manejo de la nutrición de pacientes con EICRc digestivo debe ser supervisado por nutricionistas con experiencia, y cada unidad debería tener protocolos de nutrición específicos [IC].
- La EICRc hepática grave debería tratarse conjuntamente con el hepatólogo de referencia [IC].



## Capítulo 5

### **TRATAMIENTO DE LA EICRc PULMONAR**

 **Belén Safont**

1. **Introducción**
2. **Terapia inhalada**
3. **Tratamiento sistémico**
4. **Enfermedad refractaria**
5. **Tratamiento de soporte**
6. **Resumen de las recomendaciones**

## 1. Introducción

El síndrome de bronquiolitis obliterante (SBO) está reconocido como una manifestación pulmonar de la EICRc (ver criterios diagnósticos en capítulo *Manifestaciones clínicas de la EICRc*). Estaría causado por la respuesta aloinmune derivada del donante contra los antígenos expresados por el epitelio bronquiolar del receptor, que causa inflamación y rotura epitelial, seguida de fibrosis intraluminal progresiva de las vías respiratorias terminales. Esto conduce a una cicatrización y oclusión de la luz bronquiolar.

Se caracteriza por el desarrollo de una obstrucción fija al flujo aéreo en ausencia de infección, con una presentación insidiosa de síntomas que llevan a que el diagnóstico se realice a menudo en una etapa avanzada de la enfermedad<sup>236</sup>.

Debido a que se considera una EICRc a nivel pulmonar, el tratamiento de primera línea son los esteroides sistémicos, a pesar de que su uso tiene una eficacia limitada y se asocia frecuentemente a efectos secundarios<sup>203</sup>. Conceptualmente, la terapia antiinflamatoria podría ser eficaz si se iniciara en una etapa temprana, antes de que se produjeran los daños permanentes. En este contexto, la evaluación de estrategias terapéuticas alternativas es crucial y ha centrado el estudio del SBO tras el TPH en los últimos años. La realización de ensayos clínicos aleatorizados y controlados son difíciles de implementar por la baja prevalencia de la enfermedad. Por otra parte, los resultados sobre su eficacia se enmascaran con la indicación de administrar fármacos inmunosupresores para el tratamiento de la EICRc extratorácica. Por último, resulta complicado comparar estudios por las diferentes definiciones de SBO empleadas hasta la estandarización de los criterios diagnósticos de 2014, las diferencias en el objetivo primario analizado y el tiempo de seguimiento.

## 2. Terapia Inhalada

### Glucocorticoides inhalados

El análisis retrospectivo de una serie de 17 pacientes adultos encontró que el uso de glucocorticoides inhalados (GCI) a dosis altas (propionato de fluticasona 500–940 µg dos veces al día) producía una estabilización del FEV1 y una mejora de los síntomas aéreos tras 3–6 meses de tratamiento en pacientes que desarrollaron obstrucción al flujo. El estudio no analizó el efecto de la terapia inhalada como ahorrador de corticoides sistémicos<sup>237</sup>.

No se han realizado ensayos que analicen la dosis, tipo de dispositivo o partícula que podría ser más eficaz dada la afectación de la pequeña vía aérea.

### Glucocorticoides inhalados + LABA

La combinación de GCI y  $\beta$ -agonista de acción prolongada (LABA) tiene efectos aditivos y potencialmente sinérgicos cuando los dos agentes se utilizan en combinación en el tratamiento del asma y la EPOC, actuando sobre el control de la inflamación y el remodelado de las vías respiratorias<sup>238</sup>.

Hay estudios que apoyan que el tono del músculo liso de las vías respiratorias desempeña un papel importante en el

SBO post-alogénico, y postulan que la definición como una enfermedad obstructiva irreversible puede deberse a la limitación de la espirometría simple para detectar cambios en la pequeña vía<sup>239</sup>.

En un estudio prospectivo multicéntrico controlado, aleatorizado y doble ciego, la administración de budesonida/formoterol 800/24µg cada 12h produjo una mejoría significativa en el FEV1 en pacientes con SBO leve a grave. Esta mejora se objetivó al mes de iniciar el tratamiento y se mantuvo durante los 6 meses de seguimiento aunque no encontraron cambios significativos en los síntomas ni en la calidad de vida de los pacientes<sup>240</sup>.

### 3. Tratamiento Sistémico

#### Azitromicina

Aunque no se conoce el mecanismo de acción preciso de los macrólidos, se postula que sus beneficios se deberían a sus efectos antiinflamatorios e inmunomoduladores<sup>241</sup>.

Una revisión sistemática y metanálisis analizó el impacto de la azitromicina en el cambio del FEV1 con un seguimiento entre 12 y 24 semanas. Se incluyeron 4 estudios (un ensayo controlado aleatorizado y tres estudios de cohorte observacionales), 2 de ellos en los que la azitromicina se administró dentro de la terapia FAM. Los datos agrupados no mostraron un efecto estadísticamente significativo: aumento medio del FEV1 de 30 ml (IC 95%, -260 a +330 ml; p = 0,82), por lo que concluyen que con la evidencia actual no se puede apoyar ni refutar su uso<sup>242</sup>.

#### Terapia FAM: fluticasona, azitromicina y montelukast

Por las propiedades antiinflamatorias locales de los esteroides inhalados, el efecto inmunomodulador de los macrólidos y la actividad antifibrótica *in vitro* de montelukast, se planteó la combinación de los 3 fármacos para el tratamiento de la SBO. Los mecanismos de acción de estos agentes podrían incluir una disminución de la inflamación pulmonar local (fluticasona inhalada), una reducción de los niveles locales de IL-8 y de la neutrofilia (azitromicina) y un bloqueo de la actividad de los leucotrienos (montelukast).

En un estudio multicéntrico de fase II, de un solo brazo y no aleatorizado, Williams, *et al.* encontraron que el uso de la terapia FAM disminuye significativamente la progresión de la enfermedad a los 3 y 6 meses, definida como una caída del FEV1  $\geq 10\%$ . Se observó fracaso del tratamiento en el 6% y el 36% de los pacientes a los 3 y 6 meses, respectivamente, y la supervivencia global fue del 97% a los 6 meses. Los pacientes reportaban una mejoría de los síntomas con buena tolerancia al tratamiento. Uno de los resultados más importantes del estudio es que su uso permitió la reducción de los corticoides sistémicos en aproximadamente la mitad de dosis en el 48% de los pacientes<sup>243</sup>. Este resultado coincide con un estudio previo retrospectivo que comparó la dosis de corticoides orales empleados al asociar FAM con una cohorte histórica. La dosis de prednisona en pacientes FAM fue una cuarta parte del grupo de pacientes emparejados retrospectivamente, con un cambio mínimo en la mediana del FEV1<sup>244</sup>.

#### Corticoides sistémicos

El efecto de los corticoides sistémicos para el tratamiento del SBO se basa en series de casos que han demostrado estabilizar la función pulmonar y el estado clínico de los pacientes.

El uso de pulsos de metilprednisolona (10 mg/kg/día 3 días +/- pulso mensual si síntomas continuos, hasta un máximo de 6) en una serie de 9 niños asociado a budesonida inhalada (2 x 400 µg/día) demostró una estabilización clínica y de la función pulmonar, con una mejora significativa del FEV1 después de 2 meses y mantenimiento posterior en la mayoría de los pacientes<sup>245</sup>.

Un aspecto relevante es que parece que la eficacia del fármaco podría relacionarse con la administración precoz tras el inicio de los síntomas. Ueda, *et al.* encontraron en un estudio retrospectivo de un solo centro que el uso de corticoides sistémicos, entre 0,5-1 mg/kg/día administrados en los primeros 21 días del inicio de los síntomas respiratorios, se asociaba a una mejor respuesta a corto y largo plazo definida por ≥2 criterios: (1) reducción ≥50% de los requerimientos de oxígeno o destete del ventilador; (2) mejoría subjetiva de los síntomas respiratorios y (3) mejora en los hallazgos radiológicos, a las 2-4 semanas del inicio del tratamiento sin alcanzar estos resultados cuando el tratamiento se inició de forma tardía<sup>246</sup>.

## 4. Enfermedad refractaria

### Terapia antifibrótica

La pirfenidona y el nintedanib son fármacos antifibróticos que han demostrado enlentecer la progresión en pacientes con fibrosis pulmonar idiopática.

En casos de falta de respuesta al tratamiento podría usarse fuera de ficha técnica (uso compasivo), con el objetivo de estabilizar la función pulmonar. Se han publicado series de casos con mejoría clínica y estabilización/mejoría del FEV1, con una tolerancia y efectos secundarios similares a los descritos en los ensayos clínicos fase III y en la práctica clínica con el uso del tratamiento antifibrótico para la fibrosis pulmonar<sup>247,248</sup>.

Actualmente están en marcha 2 ensayos clínicos controlados y aleatorizados que analizan el cambio en el FEV1 tras 6 meses de tratamiento antifibrótico, para el tratamiento del SBO tras el trasplante pulmonar: el estudio EPOS con pirfenidona (NCT02262299) y el INFINITx-BOS con Nintedanib (NCT03283007), cuyos resultados arrojarán luz sobre su eficacia y tolerancia.

### Trasplante pulmonar

Las preocupaciones que surgen a la hora de remitir a los pacientes a trasplante pulmonar son, por una parte, la mortalidad asociada a la sepsis perioperatoria debido a la terapia inmunosupresora, uso de esteroides previos a largo plazo y la colonización microbiana, y por otra, el riesgo de recurrencia de la neoplasia primaria.

Es importante definir los criterios de inclusión y el momento apropiado para el trasplante en este grupo de pacientes. En la serie más grande publicada, los criterios de inclusión fueron una adaptación del consenso *International Society for Heart and Lung Transplantation* (ISHLT) para la fibrosis quística junto con intervalo libre de cáncer de 2 años<sup>249</sup>.

Los resultados del trasplante de pulmón fueron comparables a los de otras enfermedades terminales con una supervivencia a 1, 3 y 5 años del 85%, 72% y 67%, respectivamente, con una tasa de recurrencia de la neoplasia del 4%<sup>250</sup>.



## 5. Tratamiento de soporte

### Deshabitación tabáquica

Debemos explicar a los paciente fumadores la necesidad del abandono tabáquico, enfatizando en el efecto deletéreo del tabaco sobre la vía respiratoria. La intervención deberá incluir asesoramiento psicológico y tratamiento farmacológico (terapia sustitutiva con nicotina, bupropión o vareniclina), ya que la combinación de ambas estrategias incrementa significativamente la posibilidad de éxito del intento<sup>251</sup>.

### Oxigenoterapia domiciliaria

Prescribir oxígeno domiciliario a aquellos pacientes que presenten cifras de  $\text{PaO}_2$  a nivel del mar  $<55$  mmHg o entre 55 y 60 mmHg, si existen datos de daño secundario a hipoxia [arritmias, cor pulmonale, insuficiencia cardiaca derecha, poliglobulia o alteraciones en la función intelectual]. Esta indicación se basa en la extrapolación de los estudios realizados en pacientes EPOC en los que se demostró que la utilización de oxígeno un mínimo de 15 h al día mejora la supervivencia y la calidad de vida<sup>252,253</sup>.

### Rehabilitación pulmonar

El papel de la rehabilitación pulmonar ha sido ampliamente estudiado en pacientes EPOC demostrando mejorar la disnea, la capacidad de esfuerzo y la calidad de vida relacionada con la salud. En otras enfermedades respiratorias crónicas también ha mostrado beneficio, aunque el grado de evidencia es menor. Los componentes fundamentales de los programas de rehabilitación incluyen el entrenamiento muscular, la educación y la fisioterapia respiratoria, siendo aconsejable también contemplar el soporte psicosocial, la terapia ocupacional y la intervención nutricional.

Un estudio retrospectivo analizó el papel de la rehabilitación pulmonar durante al menos 8 semanas en 10 pacientes que desarrollaron SBO tras el TPH, y demostró mejorar los síntomas subjetivos de disnea, la tolerancia al ejercicio y la calidad de vida<sup>254</sup>.

Por lo tanto la rehabilitación pulmonar puede ser una terapia adyuvante importante para una enfermedad debilitante con opciones de tratamiento limitadas.

## RESUMEN DE LAS RECOMENDACIONES

### ■ Detección de patrón obstructivo leve (FEV1/FVC <70 y FEV1 <80% - ≥70%)

1. Iniciar tratamiento con corticoides inhalados a dosis altas (**Tabla 50**) (IIB).
2. Si síntomas (disnea de esfuerzo, tos, sibilantes) combinar con un LABA (IIB)
  - Beclometasona, budesonida, fluticasona propionato + formoterol.
  - Fluticasona propionato + salmeterol.
  - Fluticasona fuorato + vilanterol.
- 3) Si persisten los síntomas pasar a terapia FAM: añadir azitromicina 250 mg 3 veces/semana y montelukast 10 mg/noche (IIB).

El tratamiento se mantendrá hasta que empeore la obstrucción o hasta 6 meses después de la retirada de la terapia inmunosupresora sistémica tras la resolución de la EICRc (IIIC).

### ■ Si aumenta la obstrucción al flujo aéreo (FEV1 <70%)

1. Iniciar o aumentar la prednisona sistémica a 1 mg/kg/día o equivalente (IIB). Reducir de forma gradual la dosis cada 2 semanas tras constatar una mejoría objetiva en la función pulmonar.
2. En caso de que el paciente esté solo con GCI o GCI/LABA valorar el cambio a terapia FAM.

### ■ En caso de enfermedad refractaria (progresión de la obstrucción)

1. Remisión a trasplante pulmonar en pacientes seleccionados que cumplan los criterios de inclusión (IIIA)<sup>249</sup>.

Contraindicaciones absolutas a destacar:

- Tiempo libre de enfermedad <2 años.
- IMC ≥35 kg/m<sup>2</sup>.

Contraindicaciones relativas a destacar:

- IMC 30-35 kg/m<sup>2</sup>.
- Desnutrición progresiva o severa.
- Osteoporosis severa sintomática.
- Colonización por bacterias, hongos o micobacterias multirresistentes o panresistentes.

Criterios de remisión a centro trasplantador:

- FEV1 <30% o descenso rápido del FEV1 a pesar de terapia óptima máxima.

- Distancia en el test de 6 minutos marcha <400 m.

Indicación de trasplante:

- Insuficiencia respiratoria crónica (PaO<sub>2</sub> <60 mmHg y/o PaCO<sub>2</sub> >50 mmHg).
- Necesidad de ventilación mecánica no invasiva a largo plazo.
- Hipertensión pulmonar.
- Hospitalización frecuente.
- Disminución rápida de la función pulmonar.
- Clase funcional IV de la Organización Mundial de la Salud (OMS).

2. Utilizar fármacos antifibróticos (nintedanib 150 mg/12h o pirfenidona 2.403 mg/día) [IIIC].

■ **En todos los casos considerar el tratamiento de soporte**

1. Deshabitación tabáquica: asesoriamento psicológico y tratamiento farmacológico (terapia sustitutiva con nicotina, bupropión o vareniclina) [IIIA].
2. Oxígeno domiciliario: si pO<sub>2</sub> <55 mmHg o entre 55 y 60 mmHg, si existen datos de daño secundario a hipoxia [IIIA].
3. Rehabilitación pulmonar: entrenamiento muscular, educación, fisioterapia respiratoria, soporte psicosocial, terapia ocupacional e intervención nutricional [IIA].

**Tabla 50.** Corticoides inhalados recomendados en la EICRc pulmonar

Corticoide inhalado	Dosis alta (mg/día)
Beclometasona dipropionato	1001-2000
Beclometasona extrafina	>400
Budesonida	801-1600
Cicloserida	321-1280
Fluticasona propionato	501-1000
Fluticasona fuorato	200
Mometasona fuorato	401-800



# TRATAMIENTO DE SOPORTE, VIGILANCIA Y TRATAMIENTO DE LAS COMPLICACIONES

## Capítulo 1

### RECOMENDACIONES DE PROFILAXIS INFECCIOSA

▣ Irene García-Cadenas

1. Impacto de las infecciones en la morbi-mortalidad
2. Medidas generales para reducir el riesgo de infección
3. Infecciones bacterianas
  - 3.1. Prevención y manejo
  - 3.2. Hipogammaglobulinemia
4. Infecciones víricas
  - 4.1. Grupo Herpesviridae
  - 4.2. Virus respiratorios
  - 4.3. Otros virus
5. Infecciones fúngicas
  - 5.1. Prevención y manejo de las IFIs
  - 5.2. Profilaxis frente a *Pneumocystis jirovecii*
6. Calendario vacunal
7. Resumen de las recomendaciones

## 1. Impacto de las infecciones en la morbi-mortalidad

Las complicaciones infecciosas suponen un problema universal después del trasplante alogénico<sup>255</sup>. Su alta frecuencia y sus peculiaridades en este escenario, entre las que destacan las formas de presentación atípica y/o rápida, la aparición de infecciones por gérmenes no habituales y el diagnóstico retardado contribuyen a su alta mortalidad. Datos recientes del CIBMTR muestran como las infecciones justifican un 20% de los fallecimientos en los primeros 100 días del trasplante, a los que se suman un 9-13% adicional en fases más avanzadas del procedimiento (<https://bethematchclinical.org>).

El desarrollo de EICR, tanto aguda como crónica, y su gravedad aparecen de forma recurrente en los estudios como el principal factor de riesgo para el desarrollo de infección grave y mortalidad infecciosa después del trasplante<sup>256,257</sup>. Por ello, tanto la propia EICR, resultado y causa de disregulación inmune, como el uso de inmunosupresión para su control, convierten la prevención y manejo de infecciones en uno de los aspectos clave del tratamiento de soporte en este escenario.

Cabe destacar que la relación entre infección y EICR es compleja, y atribuir la mortalidad a una u otra causa es muy dificultoso cuando hay múltiples contribuyentes presentes, y en ausencia de un método estadístico establecido para dicho análisis. A pesar de ello, los escasos estudios que abordan el tema sitúan las infecciones como principal causa de muerte en pacientes con EICR grave<sup>258,259</sup>.

Existe, además, evidencia clara sobre el impacto deletéreo de las dosis acumuladas de esteroides, su tratamiento principal, en la aparición de infecciones post-TPH,<sup>260</sup> así como datos en la misma línea en relación con otros inmunosupresores usados en fases más avanzadas del tratamiento<sup>261</sup>. En el ámbito de la EICR refractaria, donde el pronóstico de los pacientes es infausto hasta la fecha y se hace aún más patente la dificultad para atribuir causalidad, la mortalidad infecciosa se sitúa por encima del 45%, en algunos estudios<sup>258</sup>.

### Particularidades en la redacción de este capítulo

La mayor parte de recomendaciones están basadas en resultados de estudios en pacientes alotrasplantados habitualmente sin EICR y en opiniones de expertos. Ambos aspectos se han tenido en cuenta a la hora de adjudicar los niveles de evidencia.

Con fines prácticos y de cara a evitar información redundante, se tratan de forma conjunta las recomendaciones de manejo para EICRa y EICRc, si bien, se incluyen matices en caso de particularidades en cada uno de los escenarios.

## 2. Medidas generales para reducir el riesgo de infección

Aquellos aspectos higiénico-dietéticos que tienen un papel relevante en la prevención de infecciones en pacientes con EICR se tratan en detalle en otros capítulos de esta guía.

Por su especial importancia y actualidad, remarcaremos el lavado frecuente de manos (IIA), el manejo adecuado del

catéter venoso central basado en las medidas CLABSI (*central line-related bloodstream infection*) (IIA) y el uso de mascarilla FPP2/FPP3 en función de la situación epidemiológica (IIIB), así como evitar contactos/entornos de riesgo (IIIB).

### 3. Infecciones bacterianas

El daño tisular, la necesidad de dispositivo venoso central y la posibilidad de neutropenia contribuyen al daño inmunológico asociado a la EICR a la hora de facilitar la aparición de infecciones bacterianas. En pacientes con afección digestiva, cobran especial relevancia las bacteriemias por enterococo y bacilos gramnegativos. En esta línea, estudios recientes muestran una interrelación entre la pérdida de diversidad de la microbiota con dominancia de enterococos con el desarrollo de EICR y la mortalidad relacionada con el trasplante<sup>262,263</sup>. Otro aspecto de especial preocupación es el incremento de infecciones por gérmenes con resistencia a antibióticos y/o *C. difficile*<sup>264,265</sup>, que deberían hacernos reflexionar sobre el uso racional de antibióticos en fases previas de la enfermedad.

También es relevante la presencia habitual de asplenia o hipoesplenia funcional en los pacientes con EICRc, que condiciona un riesgo incrementado de infección por bacterias encapsuladas, particularmente *S. pneumoniae*, pero también *H. influenzae* y *N. Meningitidis*, que pueden llevar a eventos sépticos fulminantes<sup>266</sup>.

#### 3.1. Prevención y manejo

Es básico ajustar de acuerdo con los protocolos establecidos en cada centro la profilaxis y el tratamiento de estas infecciones en pacientes con EICR considerando las complicaciones y tratamientos previos, si bien nuestras recomendaciones generales son las siguientes:

- El uso de antibioterapia profiláctica está altamente debatido en cualquier escenario post-TPH, con un descenso en Europa ante la mayor evidencia del rol de la microbiota en los resultados del procedimiento. Por ello, **no está indicada de forma rutinaria la profilaxis antibacteriana en pacientes con EICR** y la decisión se tomará de forma individualizada (IIIC).
- Una posible excepción donde el **tratamiento antibiótico prolongado es recomendable** son aquellos **pacientes con EICRc y tratamiento inmunosupresor activo** (IIIA), incluso en caso de vacunación previa, ya que no todas las cepas patogénicas están incluidas en la vacuna. Si bien la penicilina se ha considerado el fármaco de elección (IIA), la selección se hará en base a los patrones de resistencia local. Entre las alternativas se incluyen cefalosporinas de segunda generación, quinolonas, azitromicina y cotrimoxazol (este último, en régimen diario, permitiría a su vez la prevención de *P. jirovecii* y en cierta medida *Toxoplasma* y *Nocardia*) (IIIB).
- Si el paciente presenta **fiebre o clínica infecciosa**, se extraerán las muestras microbiológicas oportunas y **se iniciará de manera precoz tratamiento antibiótico empírico**, según protocolo local y **en función del riesgo individual de infección por bacterias multirresistentes** (antecedentes de infección/colonización por bacterias multirresistentes, tratamiento antibiótico previo recibido, epidemiología local), la presencia de focalidad y criterios de gravedad en la presentación clínica (IIIA).

- **A las 48h del episodio febril** se recomienda **reevaluar la situación clínica**. Si no hay clínica de infección activa, los cultivos son negativos y el paciente está afebril y estable, se valorará la retirada del tratamiento antibiótico [IIIA].
- Tiene interés, en esta población, **el estudio de portadores de gérmenes resistentes** para una adecuada selección de tratamiento dirigido, aunque actualmente el nivel de evidencia es bajo [IIIC].
- Si bien algunos grupos proponen la realización de hemocultivos en frío seriados en pacientes con EICRa grado IV, no hay evidencia que respalde el impacto beneficioso de esta intervención [IIIC].
- Nuevas estrategias terapéuticas en fase de investigación, como el trasplante de materia fecal, parecen especialmente prometedoras en algunos subgrupos de pacientes, si bien en la actualidad su uso debe plantearse dentro de ensayos clínicos [IIC].
- El impacto de la profilaxis antibiótica previa extracción dental y/u otros procedimientos invasivos no está estudiado y se indicará de forma individualizada [IIIC].

## 3.2. Hipogammaglobulinemia

### Monitorización

Todos los pacientes deberán tener, previo al trasplante, una determinación de poblaciones linfocitarias y de niveles de Ig. Tras el trasplante, y en pacientes con EICR, se recomienda realizar la determinación de poblaciones linfocitarias e Ig trimestralmente hasta el año, y posteriormente según criterio clínico. En general, en aquellos pacientes sin hipogammaglobulinemia, deberían determinarse los niveles de Ig al menos dos veces al año (y monitorizarse las subclases de IgG de manera anual) [IIIB].

### Indicaciones del tratamiento de soporte

El tratamiento de soporte universal con Ig endovenosas no se asocia a un beneficio clínico, con lo que su administración se reservará a **pacientes que se encuentran a más de 90 días post-TPH con bacteriemias o infecciones de senos paranasales y/o pulmonares de repetición, y en quienes se objeive IgG <400 mg/dL** (o déficit de subclases, especialmente IgG2 e IgG4, que incluyen las inmunoglobulinas opsonizantes y cuyo nivel puede ser muy bajo con la IgG total normal o incluso alta) [IIIC].

### Terapia sustitutiva

En general, se acepta como **dosis de inicio 400-600 mg/kg cada 3-4 semanas**, con el objetivo de alcanzar unos valores de IgG valle >400 mg/dL. No obstante, el intervalo de administración podrá variar en función de cada paciente. Por ejemplo, planteando el ascenso de dosis, la reducción del intervalo de administración o el cambio a formulaciones subcutáneas, si a pesar de reposiciones mensuales un paciente desarrolla síntomas respiratorios de manera constante [IIIC].

En caso de pacientes obesos (IMC  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> o si peso real >20% del peso ideal) deberá adecuarse la dosis al peso ideal ajustado (PIA) de acuerdo a la siguiente fórmula: PIA = Peso ideal + 0,4 [peso real [kg] - peso ideal].



## 4. Infecciones víricas

La infección viral se ve facilitada por la alteración previa de la inmunidad secundaria a la enfermedad hematológica, el número de líneas de tratamiento administradas, el esquema de acondicionamiento, el estado inmunodeficiente que produce la EICR *per se* y la inmunosupresión utilizada para su control, sumadas a la hipogammaglobulinemia más o menos persistente y grave. Nos referiremos a las infecciones del grupo herpes, a los virus respiratorios y a otros virus.

### 4.1. Grupo Herpesviridae

#### Virus herpes simple y virus varicela-zóster

En España, la seroprevalencia del virus herpes simple (VHS) tipo 1 es mayor del 80%, por lo que en pacientes hematológicos, su reactivación es muy frecuente en ausencia de profilaxis (80%).

No existen datos específicos sobre la incidencia de complicaciones asociadas al VHS tras el desarrollo de EICR. Los factores de riesgo clásicos para la aparición de infecciones/reactivaciones de VHS son la neutropenia y el daño tisular, situaciones frecuentes en pacientes con EICR. Además, fármacos como los esteroides, se han relacionado con un riesgo aumentado de reactivación. Como sucede con el VHS, no disponemos de datos específicos sobre la incidencia de infección por el virus varicela-zóster (VVZ) en receptores de alo-TPH con EICR activa, pero no debemos olvidar su aparición muy frecuente en pacientes con hemopatías en fase avanzada y de forma global tras TPH (15-50% a los 5 años del tratamiento/trasplante)<sup>267</sup>.

#### Citomegalovirus

En España la población adulta seropositiva es de alrededor del 70%. Las reactivaciones del virus son muy frecuentes después del trasplante, especialmente en pacientes con EICR, y tienen un alto impacto, tanto en términos de morbi-mortalidad como en costes para el sistema<sup>268</sup>. Recientemente, se habla además de los conocidos como "efectos indirectos" del virus, que condicionan una mayor vulnerabilidad al desarrollo de co-infecciones y/o EICR<sup>269</sup>.

El principal factor de riesgo en este contexto, además del presentar una serología positiva, es el tratamiento inmunosupresor mantenido, especialmente las dosis altas de corticoides<sup>270</sup>. Por ello, la monitorización de la viremia y el inicio de tratamiento anticipado son claves para atenuar el riesgo de complicaciones graves (ver más adelante)<sup>271</sup>. Sin embargo, la estrategia óptima para monitorizar y tratar el CMV tras el día +100 no está definida, como tampoco las consideraciones específicas para pacientes con EICR.

#### Virus de Epstein-Barr

Es ampliamente conocido el potencial oncogénico de este virus, que permanece latente en los linfocitos B y puede reactivarse y conducir al desarrollo de linfomas post-trasplante durante periodos de inmunosupresión celular<sup>272</sup>. Pese a las disquisiciones teóricas, existen muy pocos datos sobre la incidencia de reactivación del virus y/o el desarrollo de síndrome linfoproliferativo postrasplante en pacientes con EICR<sup>273</sup>, si bien la EICR aparece como factor de riesgo en todos los estudios que evalúan esta complicación<sup>274</sup>.

## Herpesvirus humano 6

Su seroprevalencia es muy elevada en la población general (>95%). En el momento actual, existen muy pocos datos sobre la incidencia de complicaciones relacionadas con el HHV-6 en pacientes con EICR. Sin embargo, un metaanálisis ha relacionado la reactivación del virus con el desarrollo posterior de EICRa grados II-IV<sup>275</sup>.

Su despistaje debe incluirse en el diagnóstico diferencial de los pacientes que desarrollen neurotoxicidad, *rash* atípico, fiebre de origen desconocido y/o disfunción de implante no explicables por otras causas.

De igual forma, es importante recordar la posibilidad de integración cromosómica, como característica única de este virus, que ocurre en un 1-2% de la población y puede dar lugar a errores diagnósticos<sup>276</sup>.

### Prevención y manejo de la infección por el grupo Herpesvirus

- La **profilaxis con aciclovir/valaciclovir es obligatoria en pacientes con serología positiva** frente a VHS y/o VVZ, el primero a dosis de 800 mg/12h vía oral (o 5 mg/kg/12h endovenosa) desde el inicio de la quimioterapia de acondicionamiento y se mantendrá para prevenir recurrencias hasta que, tanto el daño de mucosas como la situación de inmunodeficiencia severa estén resueltas y hayan pasado al menos 6 meses tras suspender la inmunosupresión sistémica (IIIC). En pacientes seronegativos no es necesaria la profilaxis, que se utilizará de rutina en caso de no conocer el estatus serológico del paciente (IIIC).
- El uso profiláctico de ganciclovir/foscarnet para evitar complicaciones asociadas al CMV está limitado por toxicidad y no se recomienda tampoco en pacientes con EICR (IIIC).
- Muy recientemente, se ha aprobado la indicación y financiación en nuestro entorno del uso de **Letermovir**<sup>277,278</sup>, como **profilaxis anti-CMV en pacientes seropositivos con EICR activa bajo tratamiento con dosis de esteroides mayores de 1mg/kg/día** (IA). Cuestiones sin respuesta son el momento óptimo de suspensión del fármaco, que idealmente vendrá condicionado por el adecuado control de la EICR, el descenso de inmunosupresión y la monitorización de la respuesta inmune específica frente al virus. Es importante recordar que el uso de profilaxis con Letermovir no anula la necesidad de monitorización seriada de la carga viral.

Si bien disponemos todavía de pocos datos en relación a las interacciones de Letermovir con otros fármacos, es importante recordar la necesidad de reducción de dosis en caso de tratamiento concomitante con Ciclosporina.

- Los **pacientes con EICRa y aquellos con EICRc bajo tratamiento sistémico que asocien linfopenia grave y/o historia de reactivación del CMV** presentan alto riesgo de desarrollo de enfermedad por CMV tardía, por lo que es recomendable **prolongar la monitorización de la DNAemia del virus mediante PCR de forma semanal o cada 2 semanas** (IIA) [en función del riesgo individual] **e iniciar tratamiento pre-emptivo con ganciclovir/valganciclovir o foscarnet en caso de reactivación (IIA)**. Es importante recordar que el valganciclovir puede no ser una buena alternativa en pacientes con EICR y afectación digestiva. Esta estrategia no será necesaria en combinaciones donante-receptor seronegativas, donde habrá que asegurar la transfusión de componentes sanguíneos de donantes seronegativos (IIB) o leucodeplecionados (IIA).
- Es importante considerar la posibilidad de aparición de resistencias al tratamiento antivírico y plantear su estudio en pacientes con enfermedad por CMV o aquellos con antigenemia en ascenso tras 2 semanas de tratamiento adecuado

[IIB]. Para recomendaciones detalladas sobre este y otros aspectos consultar el "Consenso para la Optimización del manejo de la Infección por CMV", publicado por el GETH en 2021.

- Se recomienda alargar o introducir la **monitorización de VEB** mediante PCR de forma **semanal** en aquellos pacientes con **EICRa refractaria a esteroides [IIB]**, en los que se valorará de forma individualizada el inicio de tratamiento anticipado con rituximab [IIC]. La monitorización no parece indicada de rutina en pacientes con EICRa no grave ni en EICRc en ausencia de otros factores de riesgo. Tampoco tienen ningún papel los antivíricos como estrategia preventiva [IIC].
- Si bien existen datos muy interesantes sobre el uso de terapia celular adoptiva con linfocitos T específicos frente a distintas infecciones virales refractarias [CMV/VEB, etc.], los pacientes con EICR han quedado excluidos de los estudios por cuestiones de seguridad y probablemente también eficacia reducida, con lo que no se recomienda su indicación en ausencia de nuevos datos [IIC].
- Ni la profilaxis dirigida ni la monitorización rutinaria mediante PCR del HHV-6 en sangre parecen tener ningún papel en pacientes adultos con EICR [IIC].

## 4.2. Virus respiratorios

### Virus respiratorios convencionales y adenovirus humanos

Los recientes acontecimientos vividos con el SARS-CoV-2 (*severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*) han puesto el foco en un aspecto de sobra conocido, las infecciones del tracto respiratorio alto (ITRA) y/o bajo (ITRB) por virus respiratorios convencionales (VRC) son una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en todo el mundo con múltiples efectos deletéreos directos e indirectos y un enorme impacto socio-económico.

A partir de estudios en pacientes inmunocomprometidos, se han identificado diversos factores de riesgo ampliamente validados en diversas cohortes/centros. Una escala de riesgo que engloba dichos factores es el *immunodeficiency score index* (ISI), que permite discriminar 3 grupos (bajo, intermedio y alto) según su riesgo de progresión a ITRB y muerte<sup>279</sup>. Entre las variables incluidas en el ISI, aparecen la linfopenia, la EICR y el uso de esteroides, siendo la linfopenia una de las que tienen más peso. Otros estudios han demostrado que la presencia de hipogammaglobulinemia, se asocia a un mayor riesgo de mortalidad por VRC<sup>280</sup>. Por lo tanto, los pacientes con EICR se incluirán mayoritariamente en los grupos de riesgo intermedio y alto de desarrollo de complicaciones graves.

La mayoría de virus, influenza, parainfluenza (VPI), metapneumovirus humano (hMPV), etc., presentan un predominio estacional (desde finales del otoño a mediados de primavera) y producen infecciones clínicamente indistinguibles entre sí, por lo que es importante la identificación del germen responsable de la clínica de cara a decidir el tratamiento más apropiado. Otro aspecto importante es la frecuente aparición en forma de co-infección junto a bacterias, hongos y otros VRC, que se asocian a una elevada mortalidad<sup>281,282</sup>.

En relación a los adenovirus humanos (HADv), no hay estudios específicos sobre la incidencia de reactivación/enfermedad en pacientes con EICR; sin embargo, de forma teórica, nos encontramos de nuevo ante una población de alto riesgo, dado que la linfopenia severa (<200/mL) y el uso prolongado de inmunosupresión están de nuevo entre los

principales factores de riesgo de mortalidad<sup>283</sup>.

### Prevención y manejo de la infección por virus respiratorios

Precauciones generales para la prevención de la transmisión de VRC:

- Higiene de manos antes y después de entrar en contacto con pacientes con VRC (IIA). Otras medidas de utilidad para reducir el contagio incluyen el uso de equipos de protección personal (guantes, bata y mascarilla) (IIIB).
- Es recomendable que el personal sanitario que tenga una infección respiratoria evite el contacto directo con los pacientes. Si esto no es posible, es imprescindible el uso de mascarilla y guantes durante la visita médica (IIIC).
- Se debe restringir el acceso al centro de niños pequeños debido al mayor riesgo de exposición a VRC, alta contagiosidad y largo período de excreción de agentes virales en secreciones, así como a cualquier acompañante con síntomas compatibles con infección respiratoria (IIIC).

Aspectos específicos:

- Recomendamos el muestreo únicamente a pacientes con EICR que presenten síntomas de ITRA/ITRB poniendo especial énfasis en aquellos VRC que disponen de tratamiento antiviral (influenza, virus respiratorio sincitial [VRS], +/- VPI y hMPV) (IIIB).
- Las infecciones por VRC pueden ser eventos *trigger* para el desarrollo de complicaciones pulmonares inflamatorias en pacientes con EICR o agravar la clínica en pacientes con afectación pulmonar conocida, con lo que, tras la resolución del episodio agudo y una vez confirmada la estabilidad clínica, es recomendable la programación de una espirometría y DLCO de control (IIIB).

### Virus de la gripe

- Vacunación antigripal de pacientes y sus contactos cercanos (IA)
- **Todos los pacientes con EICR bajo tratamiento inmunosupresor y gripe confirmada o probable deben ser tratados (IIIC).** El tratamiento de primera línea es el oseltamivir, a dosis de 75 mg dos veces al día para casos leves y 150 mg cada 12h en enfermedad grave con neumonía, durante al menos 5-10 días o hasta resolución de síntomas.

En caso de síntomas persistentes, se recomienda repetir las técnicas diagnósticas en muestras respiratorias cada 5-7 días y continuar con el tratamiento hasta que el virus sea indetectable.

- En pacientes con absorción intestinal comprometida, las alternativas existentes son zanamivir inhalado o iv, o peramivir.

### VRS

Los pacientes con EICR activa bajo tratamiento inmunosupresor se tratan con ribavirina (oral o endovenosa) para reducir la probabilidad de progresión a vías bajas (IIIB). En caso de ITRB puede valorarse la asociación de IGIV (inmunoglobulina intravenosa) (IIIC). El pavilizumab queda reservado para pacientes pediátricos según indicación en ficha técnica.

### Otros VRC

El tratamiento con ribavirina se deja a criterio de cada centro en caso de VPI y hMPV en pacientes con características

similares [IIIC]. Al no disponerse en el momento actual de fármacos antivirales eficaces para enterovirus/rinovirus, coronavirus y bocavirus el manejo en estos casos se limita al tratamiento de soporte e identificar, prevenir y/o tratar posibles sobreinfecciones bacterianas y/o fúngicas.

#### **HAdV**

La monitorización por PCR podría tener interés en pacientes adultos con formas graves de EICR [IIC], si bien no se recomienda la terapia antiviral anticipada con cidofovir o brincidofovir salvo en casos seleccionados [IIIC]. Sí será importante monitorizar la respuesta al tratamiento mediante PCR tras el diagnóstico de enfermedad por el virus [IIB]. En pacientes con ITRA por hAdV, se recomienda aislamiento inverso y vigilancia estrecha. En caso de IRTB probada debe iniciarse tratamiento con cidofovir 3-5 mg/kg/semana durante 2 semanas y, posteriormente, cada dos semanas hasta la resolución del cuadro [IIB]. El cidofovir debe administrarse junto a hiperhidratación y probenecid oral.

#### **SARS-CoV-2**

Los constantes cambios en el manejo terapéutico de la infección por SARS-CoV-2 y la limitada evidencia científica acumulada hasta la fecha hacen que la mejor recomendación cuando tratemos pacientes con EICR activa sea consultar las guías (en actualización constante) de las principales sociedades científicas. Se adjuntan los enlaces más destacados:

- <https://www.sehh.es/covid-19>
- <https://www.ebmt.org/ebmt/documents/coronavirus-disease-covid-19-ebmt-recommendations-update-may-27-2021>
- <https://ehaweb.org/covid-19/covid-19-recommendations/>
- <https://www.hematology.org/covid-19>

### **4.3. Otros virus**

#### **Poliomavirus (Polyomavirus hominis 1 y 2)**

Alrededor de un 80% de la población adulta es seropositiva frente a los virus *Polyomaviridae* en sus dos especies patógenas **Poliomavirus BK** (cistitis hemorrágica) y **Poliomavirus JC** (leucoencefalopatía multifocal progresiva). Aunque no existen datos específicos sobre el riesgo de reactivación en pacientes con EICR, la combinación EICR-cistitis hemorrágica es una situación frecuente en nuestros centros.

Teniendo en cuenta la falta de datos concluyentes sobre el impacto de sus reactivaciones en este escenario, debe siempre sospecharse esta posibilidad en caso de aparición de cistitis hemorrágica (BK) o cuadros neurológicos atípicos de desmielinización multifocal (JC). **La monitorización rutinaria mediante PCR en sangre y/u orina de virus BK no parece tener papel en estos pacientes y no deben adoptarse medidas específicas en caso de viruria [IIIC].**

El cidofovir se considera el fármaco de elección en pacientes con infección por poliomavirus BK sin mejoría con tratamiento de soporte intensivo; sin embargo, no hay ensayos clínicos aleatorizados que hayan probado su eficacia [IIIC].

## 5. Infecciones fúngicas

La incidencia de infección fúngica invasiva (IFI) en pacientes adultos con EICR llega al 37% en algunas series<sup>284</sup>, que además mostraban que el uso de dosis altas de esteroides multiplica por tres el riesgo de infección. Los pacientes de más riesgo son aquellos con EICRa grado  $\geq$ II y/o aquellos con EICRc y esteroides sistémicos<sup>285,286</sup>.

La prevalencia pre-test de infección es un factor clave del rendimiento de las pruebas diagnósticas, incluyendo la determinación de galactomanano (GM) en suero y lavado broncoalveolar para la aspergilosis invasiva (AI). Por otra parte, el uso de una profilaxis antifúngica eficaz en pacientes de alto riesgo, como los alotrasplantados con EICR y tratamiento con esteroides, ha demostrado reducir con éxito la incidencia de AI<sup>287</sup>.

Los programas de vigilancia y monitorización asintomática dos veces por semana, basada en la determinación de GM en suero en estos pacientes, pueden ser útiles en caso de EICRa y neutropenia asociada, pero se vuelven poco fiables en pacientes con EICRc donde predominan las formas bronquiales. Además, el GM en suero tiene un bajo VPP en pacientes con EICR intestinal activa, tanto aguda como crónica.

### 5.1. Prevención y manejo de las IFIs

- La monitorización bisemanal con determinación de GM en suero puede ser de utilidad en pacientes ingresados por EICRa grave que se encuentran en habitaciones con filtros HEPA y en quienes la polifarmacia/toxicidades orgánicas condicionan la administración de profilaxis primaria (IIB). En términos generales, no se recomienda en caso de EICRc ni en pacientes en que se están utilizando estrategias de profilaxis (IIC), sobre todo si se usan posaconazol, voriconazol o isavuconazol.
- A pesar de ciertas controversias sobre la duración apropiada, dosis y niveles del fármaco, además de la posibilidad de interacciones e infecciones de brecha, **se recomienda la profilaxis anti-hongo filamentoso con posaconazol o voriconazol en pacientes con EICR y ascenso de tratamiento inmunosupresor (incluyendo, pero no limitado a esteroides  $>0,3$  mg/kg/día) (IIA).**
- Si bien no es factible en todos los centros, la medición de niveles del antifúngico es recomendable (IIC), así como la vigilancia estrecha de interacciones.
- **Tanto voriconazol como isavuconazol están recomendados como tratamiento de primera línea en caso de API.** Isavuconazol es un fármaco de especial interés en pacientes con EICR, dado su mejor perfil de toxicidad y menor riesgo de interacciones (IA)<sup>288</sup>. Si los azoles están contraindicados o la infección aparece en contexto de profilaxis con dichos fármacos se iniciará amfotericina B liposomal a dosis de 3 mg/kg (IB).
- Debe considerarse siempre la introducción de profilaxis secundaria (IA) en pacientes en quienes se reinicia tratamiento esteroideo sistémico. La elección del antifúngico se basará en el patógeno inicial y la respuesta al tratamiento.

## 5.2. Profilaxis frente a *Pneumocystis jirovecii*

Las infecciones por *Pneumocystis jirovecii* están muy asociadas a la EICRc, ya que la ausencia de reconstitución linfocítica es el principal factor de riesgo para el desarrollo de esta complicación. La mortalidad puede llegar a superar el 60%<sup>289</sup>. Por eso es **recomendable la profilaxis universal mientras se mantenga el tratamiento inmunosupresor postrasplante, especialmente en caso de esteroides (a dosis de >20 mg/día durante 4 semanas)** (IIA).

El trimetropin-sulfametoxazol 800/160 mg (tres veces por semana) es el fármaco de elección. Alternativas en caso de intolerancia son la dapsona, atovacuona o la pentamidina. El principal dato analítico que puede ayudar a decidir la suspensión del tratamiento es el alcance y estabilización del recuento de CD4 en cifras superiores a 200 células/uL.

## 6. Calendario vacunal

Algunos estudios indican que los pacientes con EICR pueden generar una respuesta inmune a las vacunas, aunque sea de menor calidad<sup>290,291</sup>. Al tratarse de un grupo de especial riesgo de infección, se mantiene por tanto su beneficio pese a que no se cumplan las premisas analíticas concordantes con una reconstitución inmunológica suficiente (IgG >400 mg/dL, CD4 >200/uL y CD19 >20/uL) (IIB). Donde no existen datos específicos es en el grupo de pacientes que reciben soporte con Ig (IIIC). En cualquier caso, este consenso recomienda **no posponer el inicio del calendario vacunal**, salvo en el caso de vacunas vivas. Algunos detalles adicionales a tener en cuenta son:

- **Se recomienda iniciar la vacunación frente a gérmenes encapsulados (neumococo) de forma precoz, alrededor de los 6 meses postrasplante (IIB) pese a la presencia de EICR activa bajo tratamiento inmunosupresor.** En ese caso, se valorará la administración de una cuarta dosis de la vacuna conjugada frente al neumococo. La vacunación frente a *H. Influenzae* y *N. meningitidis* se programará alrededor del año post-trasplante replicando en gran medida el modelo general del alo-TPH.
- Se recomienda la administración de **la vacuna antigripal trivalente inactivada de forma anual (IA), a partir de los 6 meses postrasplante o, en caso de epidemia, a partir del cuarto mes (IIB)**. No existen datos que avalen que dos dosis produzcan más inmunogenicidad que una, si bien puede considerarse repetir la dosis en casos concretos. Dado que en muchas ocasiones no será posible la administración de la vacuna al paciente, es fundamental **potenciar la inmunización del entorno familiar y sanitario más cercano.**
- **Es prudente medir los títulos específicos de anticuerpos para determinar la aparición de niveles protectores y/o la necesidad de boosts (IIIC).**
- Está **contraindicada la administración de vacunas vivas mientras existan EICR y tratamiento inmunosupresor activos**, así como la forma oral frente a la polio en convivientes del paciente (IIB).
- Cobra especial importancia en esta población valorar la indicación de la **vacuna frente al virus del papiloma humano** en pacientes sexualmente activas (IIB).

Como punto de partida, se recomienda la administración de las siguientes vacunas (Tabla 51) en pacientes no inmunizados previamente o con serologías negativas:

- Antigripal: 1 dosis anual en temporada gripal (octubre-febrero).
- Antineumocócica conjugada 13-valente (VNC13): 1 dosis.
- Antineumocócica polisacáridica 23-valente (VNP23): 2 dosis separadas un mínimo de 5 años entre ellas (y 2 meses en relación a la vacuna VNC13). En aquellos pacientes en los que se haya completado la pauta secuencial [VNC13 – VNP23 [1] – VNP23 [2]] antes de los 65 años, se recomienda la administración de una tercera dosis de vacuna VNP23 a partir de esta edad.
- Virus de la hepatitis A (VHA): 2 dosis separadas por 6 meses en pacientes susceptibles.
- Virus de la hepatitis B (VHB): 4 dosis de vacunas de alta carga (40 µg) o de inmunidad reforzada (20 µg adyuvada), siguiendo la pauta 0, 1 mes, 2 meses, 6 meses, en pacientes susceptibles.
- Tétanos-difteria (Td): 1 dosis de recuerdo cada 10 años en pacientes primovacunados de forma correcta.

Tiene interés la realización de serologías post-vacunales de aquellas vacunas de las que se disponga de correlatos de protección (VHA, VHB, VVZ, triple vírica [TV]).

**Tabla 51. Calendario vacunal postrasplante**

Visita	Vacuna	Observaciones
<b>Temporada gripe:</b>	<b>Gripe* (1ª dosis)</b>	
1ª visita Inicio de vacunas	1ª DTPa 1ª <i>Haemophilus b</i> (Hibc) 1ª Neumococo c (Prevenar 13) 1ª 1ª Meningococo C 1ª Gripe en pacientes no vacunados	Citar a las 4 semanas
2ª visita [+1 m de la visita inicial]	2ª DTPa/Td 2ª Neumococo (Prevenar 13) 2ª <i>Haemophilus b c</i> (Hibc) 1ª Polio Salk 2ª Gripe en pacientes <9 años	Citar a las 4 semanas
3ª visita [+2 m visita inicial]	3ª Neumococo (Prevenar 13) 2ª Polio Salk 1ª Hepatitis A+B	Citar a los 2 meses
4ª visita [+4 meses visita inicial]	Pneumo 23 V 2ª Hepatitis A+B	Citar en 4 meses



5ª visita [+8 m visita inicial]	3ª Td 3ª Polio Salk 3ª <i>Haemophilus b</i> conjugada (Hibc) 3ª Hepatitis A+B	Citar a los 10 meses
6ª visita*	Triple vírica [1ª dosis] Varicela [1ª dosis]	Citar en 3 meses
7ª visita*	Triple vírica [2ª dosis] Varicela [2ª dosis]	
Gripe	Recordar que en <9 años es preciso administrar 2 dosis separadas por 4 semanas, y vacunar anualmente si persiste alteración de la inmunidad	
Vacuna papiloma	Se requieren 3 dosis	

\*Vacunas contraindicadas mientras persista alteración de la inmunidad. Solo una vez recuperada la inmunidad y 9 meses después de la última dosis.  
DTPa: vacuna difteria, tétanos y tos ferina; m: mes; Td: vacuna tétanos-difteria

Tal y como sucedía con las recomendaciones generales sobre el manejo terapéutico de la infección por SARS-CoV-2, se recomienda adecuar la vacunación frente al virus de los pacientes con EICR de acuerdo a las guías de las principales sociedades científicas. Se adjuntan los enlaces más destacados:

- <https://www.sehh.es/covid-19>
- <https://www.ebmt.org/ebmt/documents/coronavirus-disease-covid-19-ebmt-recommendations-update-may-27-2021>
- <https://ehaweb.org/covid-19/covid-19-recommendations/>
- <https://www.hematology.org/covid-19>

## RESUMEN DE LAS RECOMENDACIONES

- Las complicaciones infecciosas son el principal desencadenante de muerte en pacientes con EICR grave. Su adecuada prevención y un tratamiento precoz son fundamentales en la supervivencia a largo plazo [IA].
- El tratamiento antibiótico prolongado para prevenir infecciones por gérmenes encapsulados es recomendable en aquellos pacientes con EICRc y tratamiento inmunosupresor activo [IIIA].
- Se recomienda la profilaxis frente a hongos filamentosos, habitualmente con posaconazol o voriconazol en pacientes con EICR activa (aguda o crónica) bajo tratamiento inmunosupresor incluyendo esteroides  $>0,3$  mg/kg/día [IIA].
- La administración periódica de Ig endovenosas se reserva a pacientes con bacteriemias o infecciones sinopulmonares de repetición con hipogammaglobulinemia grave [IIIC].
- Es recomendable prolongar la estrategia de monitorización de *DNAemia* y tratamiento precoz frente a CMV (y valorar el seguimiento de otros virus) en caso de EICR activa bajo tratamiento sistémico, especialmente en formas agudas y en caso de reactivaciones previas [IIB].
- Es fundamental diagnosticar de forma precoz las infecciones por virus respiratorios convencionales, determinando su etiología exacta y descartando sobre-infecciones bacterianas y/o fúngicas [IIB].
- No debe demorarse el inicio del calendario vacunal, pese a la presencia de EICR activa, salvo en el caso de vacunas vivas [IIB].

## Capítulo 2

# RECOMENDACIONES NUTRICIONALES

▣ Miguel Civera, Blanca Alabadí Pardiñas

1. **Introducción**
2. **Factores nutricionales que predisponen o influyen en la evolución de la EICR**
  - 2.1. Pretrasplante
  - 2.2. Durante el TPH
3. **Valoración nutricional**
4. **Requerimientos nutricionales**
5. **Medidas de higiene**
6. **Intervención nutricional de las complicaciones de la EICR**
  - 6.1. EICRa del tracto digestivo superior
  - 6.2. EICRa intestinal
  - 6.3. EICRc
  - 6.4. Cambios en la composición corporal
7. **Otras alteraciones nutricionales**
  - 7.1. Déficits de minerales y vitaminas
8. **Resumen de las recomendaciones**

## 1. Introducción

El TPH sigue siendo, a pesar de los avances terapéuticos, un tratamiento de alto riesgo nutricional. En él, se asocian los efectos secundarios de la quimioterapia y/o radioterapia a altas dosis, la toxicidad derivada del uso de los fármacos inmunosupresores y antimicrobianos a las complicaciones propias del TPH, es decir, infecciones secundarias al estado de inmunosupresión y la EICR. La EICR puede afectar de forma muy importante al estado nutricional y la calidad de vida dependiendo de su localización y gravedad. Por ello, el tratamiento nutricional es una de las medidas de soporte más importante para disminuir los efectos negativos de la EICR y contrarrestar la toxicidad de los tratamientos. Por otro lado, hay situaciones como la obesidad, la desnutrición o algunos déficits nutricionales que podrían aumentar el riesgo de EICR.

Queremos destacar que, a pesar de la importancia de la nutrición en la EICR, hay poca evidencia científica, por lo que la mayoría de las recomendaciones que vamos a realizar se basan en estudios de calidad moderada o baja, opiniones de expertos, consideraciones fisiológicas o práctica clínica más habitual.

## 2. Factores nutricionales que predisponen o influyen en la evolución de la EICR

### 2.1. Pretrasplante

La obesidad puede influir negativamente en la evolución del TPH y también se asocia a un aumento de la incidencia de EICR y de la mortalidad<sup>292</sup>. Por este motivo, debe ser abordada con un tratamiento dietético adecuado y ejercicio físico adaptado, que consigan una pérdida de masa grasa sin deterioro de la masa muscular.

Respecto a la desnutrición, si bien los resultados son contradictorios, hay estudios que la relacionan con el desarrollo de EICR grave<sup>293</sup>. También, algunos déficits vitamínicos como el de vitamina A<sup>294</sup> y D<sup>295</sup> se han relacionado con la EICR.

### 2.2. Durante el TPH

La vía oral es la base del tratamiento nutricional en el TPH. Por los elevados requerimientos de estos pacientes [1,3-1,5 veces el gasto energético basal] suele ser necesario prescribir una dieta hipercalórica [aproximadamente 30-35 kcal/kg/día] e hiperproteica [1,2-1,5 g/kg/día]<sup>296-298</sup>. Asimismo, se deben realizar modificaciones en la consistencia, textura, sabor, olor, temperatura y tamaño de las porciones, para adaptarla cuando aparezcan problemas que pueden impedir una ingesta adecuada [anorexia, xerostomía, disgeusia, náuseas, vómitos, diarrea y mucositis]. Debemos destacar la conveniencia de mantener la vía oral, aunque sea mínima, para evitar la atrofia intestinal pues esta conlleva una disminución de la absorción de nutrientes y un aumento de la permeabilidad intestinal. Esto produce un aumento de la translocación de microorganismos o endotoxinas al torrente circulatorio que origina una excesiva respuesta inmune favoreciendo la aparición de la EICR.

Si con la dieta oral y la utilización de suplementos nutricionales orales (SNO) no se alcanzan los requerimientos nutricionales, hay que recurrir al soporte nutricional artificial<sup>299</sup>. En general, se considera la nutrición enteral (NE) más fisiológica, segura y económica que la nutrición parenteral (NP). Su efecto trófico permite mantener la integridad de la mucosa intestinal y podría disminuir las infecciones intestinales y sistémicas por lo que debería implementarse su utilización<sup>300</sup>. Sin embargo, por las dificultades que entraña la colocación y mantenimiento de una sonda nasogástrica en estos pacientes (mucositis, náuseas, vómitos, sangrado, etc.), la NE sigue siendo en nuestro medio poco utilizada salvo en población pediátrica.

Respecto a la EICR del tracto GI, un estudio no aleatorizado ha encontrado una menor incidencia y gravedad con el uso de NE frente a NP<sup>301</sup>. Otro reciente estudio retrospectivo con 484 pacientes demuestra que la NE adecuada (incluyen vía oral y sonda nasogástrica) se asocia con menor incidencia de EICR que la NP, probablemente en relación con la integridad de la mucosa intestinal, la modulación de la respuesta inmune y el mantenimiento de la microflora intestinal<sup>302</sup>. Cada vez disponemos de mayor evidencia sobre la importancia del mantenimiento de un microbioma saludable en la prevención de la EICR<sup>301,303</sup>. Por otro lado, algunos autores han relacionado la hiperglucemia secundaria a la NP con la EICR<sup>304</sup>.

Además, se han estudiado diferentes nutrientes para mejorar la evolución y resultados del TPH y prevenir la EICR. La glutamina ha sido el aminoácido más investigado; se ha propuesto para disminuir la incidencia y gravedad de la mucositis, acelerar la recuperación medular y disminuir la incidencia de EICR, pero los resultados de los diferentes estudios son controvertidos. Por todo ello, las guías de la Sociedad Europea de Nutrición Clínica y Metabolismo (ESPEN) refieren que no hay datos de consistencia suficiente para recomendar la glutamina para mejorar los resultados clínicos en pacientes con TPH (IC)<sup>299</sup>.

Respecto a otros fármacos nutrientes, aunque hay estudios con efectos positivos, actualmente no hay evidencia significativa para recomendar el uso generalizado de arginina, ácidos grasos omega 3, nucleótidos, prebióticos ni probióticos para disminuir la incidencia ni mejorar la evolución de la EICR<sup>297,305</sup>.

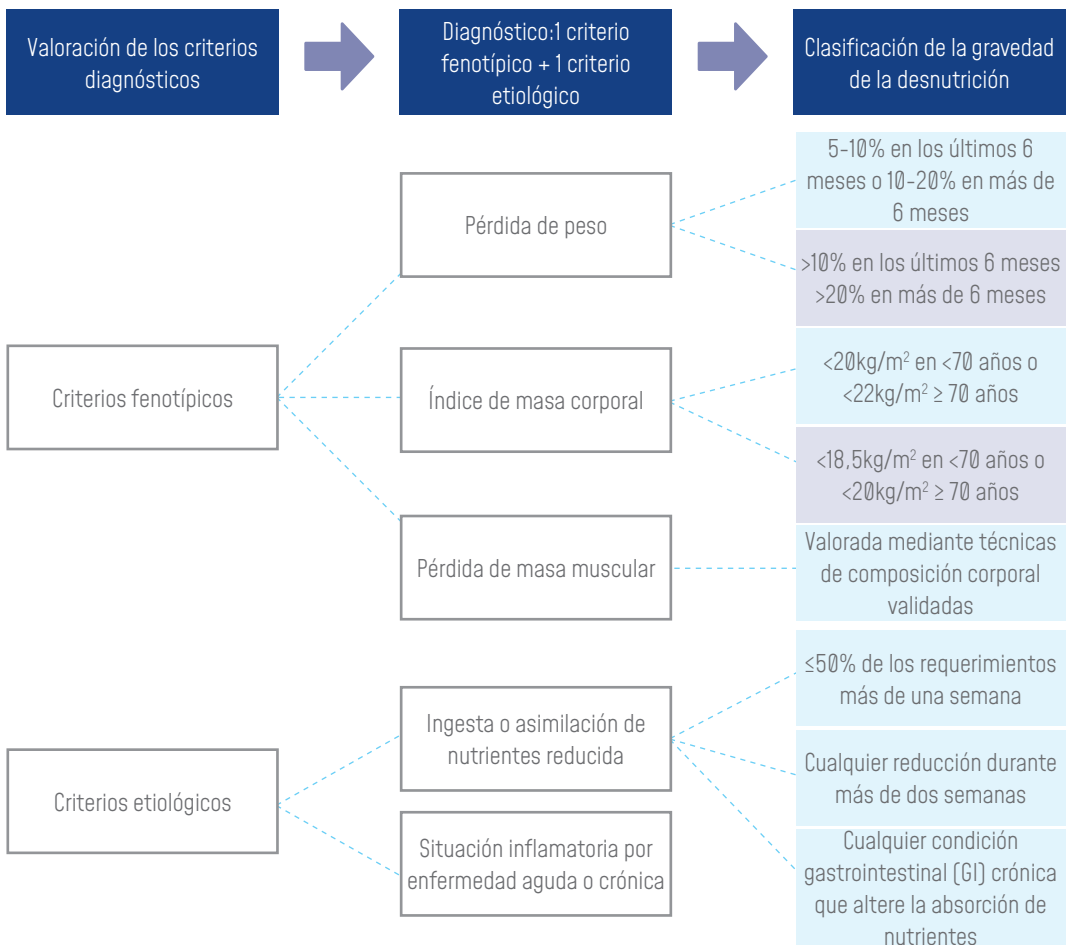
### 3. Valoración nutricional

La valoración nutricional se debe realizar previamente a la inclusión en el programa de trasplante, al ingreso y semanalmente durante la estancia hospitalaria<sup>305</sup>. Esta monitorización también se mantendrá periódicamente durante los controles ambulatorios sobre todo en caso de EICRc.

No hay consenso sobre qué parámetros identifican mejor la desnutrición en los pacientes con EICR<sup>306</sup>. No obstante, se ha publicado recientemente un documento de consenso realizado por el *Global Leadership Initiative on Malnutrition* (GLIM) formado por miembros de la ESPEN, la Sociedad Americana de Nutrición Enteral y Parenteral (ASPEN), la Federación Latinoamericana de Terapia Nutricional, Nutrición Clínica y Metabolismo (FELANPE) y la Sociedad Asiática de Nutrición Enteral y Parenteral (PENSA) para establecer los criterios para el diagnóstico de desnutrición y su gravedad, que pensamos podrían aplicarse en la EICR.

En dicho consenso se identifican tres criterios fenotípicos que incluyen un IMC bajo, la pérdida de peso y la masa muscular disminuida [medida por técnicas de valoración de composición corporal validadas, como la impedancia bioeléctrica o dinamometría], y dos criterios etiológicos que incluyen la reducción de la ingesta o de la asimilación de nutrientes y la existencia de una situación inflamatoria por una enfermedad aguda o crónica. Se establece el diagnóstico de desnutrición cuando el paciente cumple al menos un criterio fenotípico y uno etiológico, tal y como se muestra en la **Figura 27**.

**Figura 27. Algoritmo diagnóstico de desnutrición según los criterios GLIM (adaptado de Cederholm, et al. 2019)<sup>307</sup>**



Asimismo, el consenso permite la categorización de la gravedad de la desnutrición según el grado en el que estén alterados la pérdida de peso o el IMC, diferenciando entre desnutrición moderada y severa<sup>307</sup>. En caso de aplicar los criterios GLIM, el criterio de inflamación debemos considerarlo positivo en todos los pacientes con EICR, por lo que para el diagnóstico de desnutrición, solo será necesario la coexistencia de un criterio fenotípico [C].

Por otro lado, debemos recordar que los datos antropométricos (peso y variaciones del mismo) y bioquímicos utilizados para la valoración del estado nutricional (albúmina, transferrina, linfocitos, etc.) van a estar influenciados por múltiples factores, por lo que habrá que valorarlos en el contexto clínico individual de cada paciente.

## 4. Requerimientos nutricionales

Durante el TPH, los pacientes están sometidos a un elevado estrés metabólico por el régimen de acondicionamiento, por la propia enfermedad o por las complicaciones, por lo que presentan unos requerimientos nutricionales elevados que pueden aumentar en presencia de EICRa, sobre todo intestinal. También, en la EICRc encontramos una situación de estado hipermetabólico crónico debido a cambios inflamatorios y endocrino-metabólicos.

Si bien los requerimientos exactos son desconocidos, los requerimientos calóricos se estiman entre 35-50 kcal/kg/día. Respecto a los requerimientos proteicos, en general se recomiendan 1,5-2 g/kg/día<sup>297</sup>, pero pueden ser necesarios hasta 2,5 g/kg/día<sup>306</sup> [C]. Los cálculos se harán valorando la situación clínica, la presencia o no de desnutrición y la localización y gravedad de la EICR. Además, tendremos en cuenta que en el caso de utilizar la vía oral o enteral la efectividad del tratamiento nutricional prescrito dependerá de la cumplimentación y de la situación aparato digestivo (tolerancia, digestión y absorción), mientras que con NP el aprovechamiento de los nutrientes pautados es del 100%. Esta premisa será muy importante cuando se utilice NP para evitar la sobrenutrición y sus complicaciones asociadas (hiperglucemia y sobrecarga de grasa hepática).

## 5. Medidas de higiene

Es importante tener en cuenta que todo paciente con EICR activa, independientemente de la sintomatología que presente, tiene una inmunosupresión de intensidad variable y, por lo tanto, debe de seguir una serie de recomendaciones nutricionales para garantizar la seguridad de la dieta y así evitar un riesgo aumentado de infecciones.

Además de evitar aquellos alimentos que se desaconsejan dentro de una dieta de alta seguridad alimentaria de forma general (**Tabla 52**), se deberá hacer una correcta selección de alimentos evitando aquellos en mal estado o que han superado su fecha de caducidad; una correcta limpieza, tanto de alimentos que se van a consumir crudos como de superficies o utensilios que van a estar en contacto con ellos; una correcta cocción asegurando que todas las partes del alimento alcancen las temperaturas recomendadas; y, por último, una correcta conservación en frío<sup>296</sup>.

**Tabla 52.** Recomendaciones dietéticas generales para seguir una dieta de alta seguridad alimentaria [adaptado de Civera et al. 2018]<sup>296</sup>

<b>LÁCTEOS Y DERIVADOS</b>	Leche, yogures o quesos pasteurizados o esterilizados (UHT) Batidos y postres lácteos envasados industrialmente Leche condensada o en polvo Crema de leche y nata líquida cocinadas	Evitar lácteos fermentados sin pasteurizar y quesos azules, con hongos o blandos de corteza endurecida (camembert, brie...)
<b>CARNES Y DERIVADOS</b>	Carnes y aves bien cocinadas Embutidos cocidos y sin piel envasados industrialmente Jamón serrano o embutidos curados pasados por la plancha	Evitar carnes crudas o poco hechas y embutido al corte si no ha sido pasado por la plancha
<b>PESCADOS</b>	Pescados con cocción completa Moluscos enlatados (berberechos, mejillones...)	Evitar pescado crudo o poco hecho, ahumados, escabeches y boquerones en vinagre
<b>HUEVOS</b>	Huevo bien cocinado Huevos y sustitutos pasteurizados	Evitar huevo crudo o poco hecho
<b>FÉCULAS</b>	Patata, arroz, pasta, legumbres, cereales de desayuno, pan blanco	Evitar pan con semillas o frutos secos
<b>VERDURAS</b>	Verduras cocidas Verduras crudas bien lavadas	Evitar verduras magulladas o dañadas
<b>FRUTAS</b>	Frutas en almíbar, cocidas o congeladas industrialmente Frutas crudas bien lavadas	Evitar frutas magulladas o dañadas, frutos secos y zumo de pomelo
<b>AZÚCARES Y DULCES</b>	Azúcar, miel y mermelada comercial Bizcochos, pastelería y galletas industriales Helados envasados comercialmente	Evitar el consumo frecuente
<b>GRASAS</b>	Aceite de oliva, maíz o girasol Mantequilla o margarina en monodosis	
<b>CONDIMENTOS</b>	Hierbas aromáticas y especias agregadas durante la cocción Salsas comerciales refrigeradas	Evitar las salsas abiertas más de 24 horas



**BEBIDAS**

Agua potable en condiciones higiénicas

Evitar bebidas alcohólicas y cerveza sin alcohol

UHT: *ultra high temperature* (método de ultrapasteurización).

## 6. Intervención nutricional de las complicaciones de la EICR

Los objetivos del tratamiento nutricional (dieta oral y sus modificaciones, SNO, NE y/o NP) son aportar la energía y nutrientes necesarios para mantener o recuperar un estado nutricional adecuado, controlar los síntomas y mejorar la calidad de vida.

### 6.1. EICRa del tracto digestivo superior

La EICRa puede afectar a todo el tracto digestivo. Cuando afecta al tracto superior puede producir diferentes síntomas con impacto nutricional como: odinofagia, disfagia, anorexia, saciedad precoz, náuseas y vómitos<sup>305</sup>. Pero al mismo tiempo hay que tener en cuenta que también la EICR en actividad puede producir *per se* algunos de estos síntomas por una compleja interrelación de mecanismos inflamatorios, tóxicos y endocrino-metabólicos.

Las medidas dietéticas para tratar estos síntomas se exponen en la **Tabla 53**.

**Tabla 53. Medidas dietéticas para el control de síntomas en la EICR del tracto digestivo superior**

<b>ODINOFAGIA/ XEROSTOMÍA</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Consumir abundantes líquidos a lo largo del día (entre 2 y 3 litros), preferiblemente a pequeños sorbos de forma frecuente.</li> <li>■ Adaptar la consistencia de los alimentos a la apetencia del paciente prefiriendo alimentos jugosos y blandos preparados con caldos o salsas suaves.</li> <li>■ Evitar los alimentos calientes. Los alimentos fríos o los cubitos de hielo pueden aliviar los síntomas.</li> <li>■ Restringir el consumo de alimentos irritantes, secos, fibrosos o que se peguen al paladar (frutos secos, galletas, caramelos...).</li> </ul>
<b>DISFAGIA</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Adaptar la textura y el volumen de los alimentos y del agua a la tolerada por el paciente tras una correcta valoración.</li> <li>■ Evitar dobles texturas en los platos.</li> </ul>
<b>SACIEDAD PRECOZ Y/O ANOREXIA</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Fraccionar la dieta en numerosas tomas de poca cantidad a lo largo del día.</li> <li>■ Enriquecer los platos con alimentos de alta densidad calórica como frutos secos (enteros o triturados), leche en polvo, queso rallado, huevo duro rallado...</li> <li>■ Beber fuera de las comidas principales.</li> <li>■ Evitar el consumo de grandes cantidades de alimentos poco calóricos como las verduras, los lácteos desnatados o los productos light.</li> <li>■ Restringir el consumo de alimentos muy aromáticos o de poco agrado para el paciente.</li> <li>■ Utilizar preferentemente preparaciones culinarias y alimentos que no contengan grandes cantidades de grasas para facilitar la digestión.</li> </ul>
<b>NÁUSEAS Y VÓMITOS</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Fraccionar la dieta en numerosas tomas de poca cantidad a lo largo del día.</li> <li>■ Beber fuera de las comidas principales.</li> <li>■ Comer despacio, masticar bien y reposar sentado durante 30 minutos después de la ingesta puede mejorar la sintomatología.</li> <li>■ Evitar alimentos poco calóricos, alimentos flatulentos, alimentos muy ricos en grasa y alimentos ácidos.</li> <li>■ Utilizar técnicas culinarias sencillas que disminuyan el olor como vapor, microondas o papillote.</li> </ul>

En caso de mala respuesta a estas modificaciones se procederá a la utilización de SNO, y en aquellos pacientes que con estas medidas alcancen menos del 60% de sus requerimientos durante 3 días, o no sea posible la vía oral, será necesaria la utilización de soporte nutricional artificial **(Figura 28)**. Las indicaciones, vía de acceso, modo de administración y selección de la fórmula deben seguir las recomendaciones generales, pero hay que tener en cuenta las importantes limitaciones que puede haber para la NE por náuseas, vómitos, dolor abdominal, diarrea o malabsorción grave<sup>308</sup>.

**Figura 28.** Algoritmo de intervención nutricional



EICR: enfermedad injerto contra receptor; SNO: suplementos nutricionales orales; NE: nutrición enteral; NP: nutrición parenteral.

## 6.2. EICRa intestinal

La EICRa intestinal puede lesionar tanto al intestino delgado como grueso, produciendo diarrea de predominio nocturno, dolor abdominal, rectorragias y ocasionalmente íleo.

La diarrea es multifactorial, fundamentalmente por destrucción de las criptas intestinales, atrofia de las vellosidades, disfunción secretora y factores osmóticos, aunque también puede haber hipermotilidad. Además, puede aparecer insuficiencia pancreática exocrina. Las rectorragias se producen por úlceras en la mucosa que pueden llegar a la perforación intestinal.

En la EICRa intestinal, la diarrea puede ocasionar pérdidas muy importantes de nitrógeno por las heces (enteropatía pierde-proteínas), por lo que los requerimientos energéticos y proteicos son muy elevados (ver apartado de *Requerimientos nutricionales*). Además, puede producir pérdidas graves de potasio, magnesio, bicarbonato y zinc, que deberán ser repuestas adecuadamente.

El tratamiento nutricional en los pacientes con EICRa intestinal dependerá de la sintomatología y la gravedad. La diarrea es el síntoma clínico que con mayor frecuencia marcará dicho tratamiento, aunque también deberán tenerse en cuenta el dolor abdominal, los vómitos y las náuseas. Al igual que en el caso de EICR del tracto digestivo superior, inicialmente se harán modificaciones de la dieta para adaptarla a los problemas del paciente; si a pesar de ello la ingesta está entre el 60 y el 70% de los requerimientos, se añadirán SNO y, si a pesar de ello no se alcanzan los requerimientos o no es posible la vía oral, se pasará a soporte nutricional artificial con NE o NP (**Figura 28**).

Cuando aparezca diarrea, habrá que recomendar dieta de alta seguridad alimentaria pobre en grasas y residuos, sin lactosa ni irritantes intestinales, así como una abundante ingesta de líquidos a lo largo del día. En caso de diarrea grave, clásicamente se han diferenciado cinco fases en el tratamiento nutricional, la conocida como dieta de progresión de *Seattle*<sup>309</sup>. En ellas se va progresando paralelamente a la mejoría clínica del paciente por el efecto del tratamiento inmunosupresor desde una fase de reposo intestinal con NP hasta una de dieta oral adaptada. Basándonos en ella, proponemos el siguiente esquema de tratamiento nutricional [C]:

- **FASE 1. Fase de reposo intestinal:** se iniciará cuando el paciente presente diarrea acuosa mayor a 1 L/día, dolor abdominal intenso, náuseas y vómitos que impidan la ingesta oral u obstrucción intestinal. En esta fase, el tratamiento nutricional será mediante NP, aunque siempre que sea posible se recomendará una mínima ingesta oral para mantener el efecto trófico. Respecto a la NP: energía, aproximadamente 35 kcal/kg/día; aporte proteico, 1,5-2 g/kg/día.
- **FASE 2. Introducción de líquidos:** se iniciará cuando el paciente presente dolor menos intenso, diarrea acuosa menor de 0,5 L/día y disminución de las náuseas y los vómitos. Se introducirán líquidos isotónicos, no ácidos, sin lactosa ni residuos y bajos en grasas. También se podrán utilizar SNO que reúnan dichas características (isotónicos, sin fibra y bajos en grasa). Una publicación reciente establece un algoritmo de actuación basado en la utilización de SNO y NE con una fórmula oligomérica en pacientes con diarrea asociada a tratamiento oncológico, cuyo uso podría plantearse en estos pacientes<sup>310</sup>. La NP se mantendrá igual que en la fase anterior.
- **FASE 3. Introducción de sólidos:** cuando el dolor abdominal sea mínimo, la diarrea se haya reducido y aumente la consistencia de las heces. A los líquidos ya añadidos y tolerados se les añadirá de forma progresiva alimentos sólidos

sin lactosa, sin fibra, sin irritantes intestinales y baja en grasa [20-40 g/día]. Todos ellos deberán estar triturados y en cantidades pequeñas. Se valorará la utilización de módulos de proteínas en polvo o SNO, si no se había empleado previamente, y, en caso de esteatorrea, módulos de triglicéridos de cadena media. La NP se mantendrá igual que en la fase anterior.

- **FASE 4. Progresión de la dieta oral:** a medida que el dolor abdominal desaparezca y las heces sean formes se irá progresando la dieta oral, aumentando las cantidades y la variedad de los alimentos, y evolucionando la textura de triturada a fácil masticación. Al igual que en la fase anterior se deberán restringir los alimentos con lactosa, fibra e irritantes intestinales, pero se introducirán alimentos grasos según tolerancia. En esta fase, la NP se irá reduciendo según el aporte que se consiga mediante la vía oral. Se retirará cuando se alcance aproximadamente el 60% de los requerimientos diarios.
- **FASE 5. Dieta oral:** cuando no existan síntomas GI y el tránsito intestinal y las heces sean prácticamente normales. En esta fase la fibra, grasa y lactosa de la dieta, así como los ácidos, se aumentarán según la tolerancia. Los alimentos se introducirán de forma progresiva, siendo todos ellos de fácil digestión y absorción. Además, se deberá retrasar la introducción de alimentos flatulentos y aquellos que contengan sorbitol en su lista de ingredientes.

En la **Tabla 54** exponen las recomendaciones para llevar a cabo la introducción de nuevos alimentos a la dieta de forma correcta y en la **Tabla 55** los alimentos permitidos en cada una de las fases y las cantidades recomendadas.

**Tabla 54. Recomendaciones para la introducción de nuevos alimentos durante la EICR intestinal**

**Recomendaciones generales para la introducción de alimentos durante la progresión del tratamiento nutricional**

- Los alimentos se deberán ir introduciendo de uno en uno, dejando un margen mínimo de 3 horas entre ellos para comprobar correctamente la tolerancia.
- Si alguno de los síntomas gastrointestinales (dolor abdominal, diarrea, náuseas o vómitos) aumenta, no se volverá a ingerir, por el momento, el último alimento introducido a la dieta.
- La mañana o el mediodía son las horas ideales para la introducción de nuevos alimentos, evitando probar tolerancia las últimas horas del día.
- Cada nuevo alimento introducido se probará en cantidades muy pequeñas y solamente en caso de buena tolerancia se podrá ir aumentando la ración de forma progresiva.

**Tabla 55.** Alimentos aconsejados según la fase del tratamiento nutricional en la EICR intestinal (adaptado de Fred Hutchinson Cancer Research Center. Seattle Cancer Care Alliance, 2021)<sup>309</sup>

Fase del tratamiento nutricional	Alimentos aconsejados	Cantidades recomendadas
Introducción de líquidos	Líquidos isotónicos Té descafeinado Infusiones (exceptuando la menta) Caldo de verduras casero sin aceite Bebida de arroz Leche sin lactosa Zumo de arándanos Zumo de manzana diluido al 50%	Una taza o 200 ml
Introducción de sólidos	Crema de arroz Crema de trigo Sémola de arroz Sémola de trigo	Media taza Hidrataciones realizadas con agua
Progresión de la dieta oral	Arroz inflado Pasta y arroz blanco Una rebanada de pan blanco Media patata/batata sin piel al horno Caldo de pollo Clara de huevo cocida	Media taza Se puede acompañar con 5 g de aceite de oliva
	Compota de manzana Medio plátano maduro Melocotones o peras enlatados en su jugo Zanahoria cocida Judías verdes cocidas	Media pieza

Dieta oral	<p>Pechuga de pollo o pavo asada, al horno o hervida</p> <p>Pescado blanco al horno</p> <p>Atún enlatado al natural</p> <p>Un huevo bien cocido</p>	80 g
------------	---	------

Una vez alcanzada la última fase de dieta oral, se podrán ir añadiendo progresivamente los alimentos aconsejados que figuran en la **Tabla 56**.

**Tabla 56.** Alimentos aconsejados y desaconsejados en la dieta oral del paciente con EICR intestinal (adaptado de Fred Hutchinson Cancer Research Center. Seattle Cancer Care Alliance, 2021)<sup>309</sup>

	Aconsejados de forma progresiva	Desaconsejados
LÁCTEOS Y DERIVADOS	<p>Leche desnatada sin lactosa</p> <p>Leche semidesnatada sin lactosa</p> <p>Leche desnatada*</p> <p>Leche semidesnatada*</p> <p>Yogur desnatado*</p> <p>Quesos <i>light</i>*: cottage, cheddar, mozzarella y requesón</p>	Cualquier lácteo con lactosa, si no se consume enzima lactasa
CARNES Y DERIVADOS	<p>Pechuga de pollo/pavo asada, al horno o hervida sin piel</p> <p>Otras partes magras de pollo/pavo asadas, al horno o hervidas sin piel</p> <p>Partes magras del cerdo al horno o asadas sin grasa [después ternera y, por último, cordero]</p>	<p>Partes grasas del cerdo, ternera y cordero</p> <p>Carnes fritas o enlatadas</p>
PESCADOS	<p>Pescado blanco sin piel al horno o asado</p> <p>Cangrejo, sepia, calamar</p>	<p>Pescado azul</p> <p>Pescado frito o enlatado</p>
HUEVOS	<p>Clara de huevo cocida</p> <p>Huevo entero cocido</p>	

<b>FÉCULAS</b>	<p>Pan blanco</p> <p>Pasta, arroz</p> <p>Cuscús</p> <p>Patata y batata hervida, asada sin piel</p> <p>Harina de trigo y de maíz</p> <p>Maicena</p> <p>Cereales con menos de 2 g de fibra por ración</p>	<p>Pan, pasta, arroz y harinas integrales</p> <p>Cereales con más de 2 g de fibra por ración</p>
<b>VERDURAS</b>	<p>Zanahoria y judías verdes cocidas</p> <p>Champiñón, calabaza y puntas de espárragos cocidos</p> <p>Lechuga y remolacha cocidas</p>	<p>Verduras crudas o poco cocidas</p> <p>Verduras cocidas excepto las especificadas</p>
<b>FRUTAS</b>	<p>Zumo de arándanos</p> <p>Zumo de manzana y/o uva diluido al 50%</p> <p>Manzana cocida y pelada</p> <p>Melocotones y peras enlatados en su jugo</p> <p>Plátano, pera, melón, albaricoque, melocotón sin piel</p>	<p>Zumos de frutas ácidas, de tomate o de piña</p> <p>Frutas enlatadas y frescas excepto las especificadas</p>
<b>AZÚCARES Y DULCES</b>	<p>Azúcar y miel</p> <p>Bizcochos caseros con alimentos permitidos</p>	<p>Chocolates y bombones</p> <p>Bollería industrial</p>
<b>GRASAS</b>	<p>Aceitunas maduras</p> <p>Aceite en pequeñas cantidades</p> <p>Margarina y mantequilla <i>light</i></p>	<p>Mayonesa comercial</p>
<b>CONDIMENTOS</b>	<p>Sal</p> <p>Salsa de soja, vinagre</p> <p>Albahaca, laurel, orégano, romero, tomillo agregadas durante la cocción</p> <p>Canela</p>	<p>Salsas picantes</p> <p>Kétchup</p> <p>Mostaza</p> <p>Salsa barbacoa</p> <p>(preferiblemente en monodosis)</p>



BEBIDAS	Líquidos isotónicos	Café normal y descafeinado
	Té descafeinado	Té normal
	Infusiones	Infusión de menta
	Caldo de verduras casero sin aceite	Bebidas carbonatadas
	Bebida de arroz o de soja	

\*Con enzima lactasa.

Los alimentos clasificados como desaconsejados en la tabla anterior se siguen encuadrando dentro de una dieta de alta seguridad alimentaria, por lo que se podrán reintroducir cuando el cuadro de EICR intestinal haya mejorado notablemente, incluso si el paciente continúa con tratamiento inmunosupresor.

La introducción de alimentos, explicada en las tablas anteriormente mencionadas, es la forma óptima para controlar y mejorar la sintomatología de los pacientes, sin embargo, en muchos casos a nivel hospitalario esta práctica estará limitada y no siempre será posible.

En caso de requerir NP, hay que recordar que la toxicidad hepática es una complicación frecuente de la misma y difícil de distinguir de otras causas de disfunción hepática [fármacos, sepsis, reactivación de hepatitis vírica, EICR hepática, síndrome de obstrucción sinusoidal, etc.]. Para disminuir la toxicidad hepática de la NP, se deberá evitar la sobrenutrición (no superar las 35 kcal/kg/día), la hiperglucemia y la sobrecarga grasa, valorar la utilización de emulsiones lipídicas con ácidos grasos omega 3, infundir la NP de forma cíclica y mantener, aunque sea mínima con efecto trófico, o reintroducir lo antes posible la vía oral o enteral.

### 6.3. EICRc

Las formas de EICRc que mayor repercusión tienen sobre el estado nutricional y pueden producir desnutrición grave son la oral, la gastrointestinal y la pulmonar.

La EICR oral se acompaña de odinofagia, disfagia, hipersensibilidad e inflamación mucosa, con dificultad para la ingesta y alto riesgo de desnutrición, cuyas recomendaciones son las ya explicadas en la **Tabla 53**.

La afectación del tracto GI se manifiesta fundamentalmente con anorexia, saciedad precoz, dolor abdominal, diarrea crónica y malabsorción, y en algunos casos disfagia por afectación esofágica. También puede aparecer insuficiencia pancreática exocrina. En caso de diarrea, al igual que en la forma aguda, se recomendará dieta pobre en grasas y residuos, sin lactosa. Si es necesario, se prescribirán SNO seleccionando la fórmula que mejor sea tolerada y, en caso de esteatorrea, se añadirán enzimas pancreáticos. En aquellos pacientes que no alcancen sus requerimientos nutricionales con estas medidas o no sea posible la vía oral será necesaria la utilización de soporte nutricional artificial. Sus indicaciones, vía de acceso y tipo de la fórmula deben seguir las recomendaciones generales, pero como ya hemos comentado, hay que tener en cuenta las importantes limitaciones que puede haber para la NE por náuseas, vómitos, dolor abdominal, diarrea o malabsorción grave. La NP estará indicada cuando no sea posible o suficiente la NE

[imposibilidad de conseguir y/o mantener un acceso al tubo digestivo, intolerancia y/o fallo intestinal o complicaciones gastrointestinales graves]<sup>299,308</sup>.

Además de los pacientes con EICR oral o del tracto GI, también aquellos que la padecen en otras localizaciones, fundamente la pulmonar, pueden presentar un cuadro consuntivo similar a la caquexia, relacionado con la inflamación subclínica crónica y los cambios endocrino-metabólicos asociados a la misma.

#### 6.4. Cambios en la composición corporal

La pérdida de masa y función muscular (sarcopenia) es consecuencia de la inactividad física, la desnutrición y los cambios endocrino-metabólicos asociados a la EICR y su tratamiento. Sobre todo, los corticoides son causa de pérdida de masa muscular, aumento de grasa visceral y retención de agua y sodio.

El tratamiento de la sarcopenia se basa en la prescripción de ejercicio físico adaptado a la situación clínica del paciente, evitar la desnutrición y asegurar un aporte nutricional, fundamentalmente proteico, adecuado.

## 7. Otras alteraciones nutricionales

### 7.1. Déficit de minerales y vitaminas

Entre los déficits de minerales más prevalentes, hay que destacar la hipomagnesemia en los pacientes tratados con inhibidores de calcineurina, la hipocalcemia asociada al uso de foscarnet (antiviral frente al CMV) y el déficit de zinc. El zinc tiene un importante papel en la cicatrización, el mantenimiento de la integridad de la mucosa intestinal y en el sentido del gusto. Su déficit es causado por pérdidas intestinales, malabsorción y disminución de la ingesta. Hay autores que recomiendan la suplementación profiláctica en caso de EICR intestinal.

Respecto a las vitaminas, los pacientes sometidos a TPH pueden presentar déficits por el aumento de las necesidades y/o la disminución de la ingesta, los cuales se pueden agravar en caso de EICR, sobre todo intestinal. Respecto a la vitamina B<sub>12</sub> puede haber problemas en su absorción, bien por afectación gástrica, con disminución de la producción de factor intrínseco, o por lesión del íleon terminal.

En este contexto, algunos autores recomiendan la suplementación profiláctica de algunos micronutrientes (vitaminas y minerales) tanto en EICRa<sup>309</sup> como EICRc<sup>311</sup>, pero no hay recomendaciones claramente establecidas excepto para la vitamina D<sup>297</sup> [C]. En caso de utilización de complejos de asociación de vitaminas y minerales sería conveniente evitar los que aportan hierro, para evitar su sobrecarga<sup>305</sup>.

### RESUMEN DE LAS RECOMENDACIONES

- La intervención nutricional es una de las medidas de soporte más importantes en la EICRa, aunque muy compleja por los graves síntomas GI. Para la detección y tratamiento precoz de las complicaciones nutricionales es necesaria la monitorización del estado nutricional y de la ingesta, lo que implicará la sensibilización de todo el equipo de trasplante. También en la EICRc dicho tratamiento es fundamental para disminuir las manifestaciones clínicas y mejorar la calidad de vida.
- El tratamiento nutricional se basará en el mantenimiento de la vía oral con modificaciones dietéticas adecuadas, así como la utilización de SNO, NE o NP cuando sea necesario. La NP se prescribirá de forma individual para evitar sus complicaciones. La monitorización del estado nutricional y el tratamiento nutricional se deberá realizar según protocolos adaptados a cada Unidad de Trasplante.
- Ante la poca evidencia científica en este tema, son necesarios grandes ensayos aleatorizados y controlados para orientar a los clínicos en el tratamiento nutricional de la EICR.



## Capítulo 3

# PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO DEL DAÑO ÓSEO

▣ Ana Monegal, Alfonso Alías

### 1. Osteoporosis y fracturas esqueléticas

- 1.1. ¿Cómo evaluar el riesgo de fractura y osteoporosis en paciente con EICR?
- 1.2. Tratamiento en pacientes con EICR y riesgo de osteoporosis y fracturas esqueléticas

### 2. Necrosis avascular

- 2.1. Concepto
- 2.2. Epidemiología
- 2.3. Fisiopatología y factores de riesgo
- 2.4. Diagnóstico
- 2.5. Clasificación
- 2.6. Tratamiento

### 3. Resumen de las recomendaciones

## 1. Osteoporosis y fracturas esqueléticas

La osteoporosis se define como una enfermedad caracterizada por una disminución de la masa ósea y una alteración de la calidad del hueso que provoca un aumento de la fragilidad ósea y del riesgo de fracturas esqueléticas.

En los pacientes receptores de TPH existen factores específicos que favorecen el desarrollo de patología metabólica ósea pre y postrasplante que condicionan que un 8% de los pacientes desarrollen fracturas esqueléticas<sup>312</sup>.

Durante el primer año del trasplante, los pacientes presentan una pérdida de masa ósea que es seguida de una recuperación de la masa ósea lumbar y, más tardía e incompleta, a nivel femoral. En los pacientes que presentan EICR, la pérdida ósea es más grave y hasta un 77% de ellos presentan osteoporosis u osteopenia<sup>313</sup>, por ello es fundamental desarrollar medidas preventivas y de tratamiento que minimicen el riesgo de osteoporosis y fracturas óseas.

### 1.1. ¿Cómo evaluar el riesgo de fractura y osteoporosis en paciente con EICR?

La patogénesis de la afectación ósea es múltiple y en el caso de pacientes con EICR, además, se asocian otros factores específicos. Por ello, evaluar correctamente al paciente exige tomar en consideración riesgos de fractura clínicos, parámetros analíticos y la correcta interpretación de la densitometría y la radiología óseas<sup>314,315</sup>.

#### Factores de riesgo de fractura

En estos pacientes hay que considerar los factores de riesgo habituales en el desarrollo de osteoporosis y fracturas, en la población general, y otros específicos asociados a enfermedades hematológicas, el trasplante y la EICR (**Tabla 57**).

Entre los factores de mayor peso en el desarrollo de osteoporosis y fracturas destacan la edad, el sexo, el hipogonadismo y las fracturas previas. Además, estos pacientes presentan con frecuencia una alteración previa al trasplante a causa de la enfermedad de base, las elevadas dosis de quimioterapia y la inmovilización. En el trasplante, el acondicionamiento mieloablato provoca la liberación de múltiples citoquinas proinflamatorias que actúan sobre el remodelado óseo, aumentando la resorción y disminuyendo la formación ósea. El proceso tiene también consecuencias a nivel celular, disminuye la actividad de los osteoblastos y se produce una apoptosis de osteocitos<sup>316,317</sup>. Estas circunstancias coinciden con un periodo en el que los varones desarrollan un hipogonadismo y las mujeres una menopausia precoz, y se administran glucocorticoides e inmunosupresores. Por último, en los pacientes que desarrollan EICR, además del uso de glucocorticoide, hay un incremento de la actividad inflamatoria que produce un gran aumento del remodelado óseo.

**Tabla 57.** Factores de riesgo para el desarrollo de osteoporosis y fracturas

**Factores generales**

- Edad >65 años
- Sexo [mujer]
- Menopausia e hipogonadismo
- Tabaquismo [fumador activo]
- Alcohol [3 o más unidades/día]
- Fractura de fémur de los padres
- Densidad mineral ósea baja
- Fracturas por fragilidad previas [vertebrales o periféricas]
- Déficit de vitamina D
- Enfermedad renal o hepática
- Malabsorción
- Inmovilización y sarcopenia

**Factores específicos asociadas a enfermedad hematológica y al trasplante**

- Enfermedad hematológica de base
- Enfermedad del injerto contra receptor
- Alteraciones de remodelado óseo secundarias a la actividad inflamatoria
- Quimioterapia
- Irradiación corporal
- Inmunosupresión [especialmente glucocorticoides]

**Determinaciones analíticas**

Las pruebas analíticas recomendadas tienen dos funciones principales: la primera, descartar alteraciones asociadas que puedan aumentar el riesgo de osteoporosis o fracturas (DM, hipogonadismo, malabsorción e insuficiencia renal o hepática, etc.) (**Tabla 57**); la segunda, establecer que el paciente es adecuado para recibir un fármaco concreto para la prevención o tratamiento de la osteoporosis, y monitorizarlo durante el seguimiento.

Por ello, se recomienda determinar valores séricos de creatinina, filtrado glomerular, fosfatasa alcalina, transaminasas, bilirrubina total, calcio, fósforo, hormona paratiroidea, tirotrópina (TSH) y 25-hidroxivitamina D. En los varones es útil la determinación de testosterona libre y proteína transportadora de la hormona sexual, y en las mujeres premenopáusicas la determinación de hormona folículo-estimulante (FSH), hormona luteinizante (LH) y estradiol para descartar el hipogonadismo.

La determinación de los valores séricos de vitamina D y su suplementación se ha hecho popular en los últimos años a causa de sus efectos a nivel óseo y extraesquelético; no obstante, no está indicado hacerlo a nivel poblacional en personas sanas.

Por el contrario, debe recomendarse mantener niveles adecuados de vitamina D ( $\geq 30$  ng/ml) en personas en riesgo de desarrollar patología metabólica ósea y fracturas por fragilidad (IIB).

Se considera que un paciente tiene una insuficiencia de vitamina D cuando presenta valores séricos inferiores a 30 ng/ml, y una deficiencia si los valores son inferiores a 10 ng/ml.

#### **Densitometría de columna lumbar y fémur proximal**

La densitometría ósea por rayos X con doble nivel de energía es la técnica de elección para estimar el riesgo de desarrollar fracturas esqueléticas, con un aumento del riesgo [riesgo relativo de 1,5; IC 95% 1,4 a 1,6] por cada disminución de una desviación estándar por debajo de la media de los valores para su edad y sexo<sup>318</sup>. Los resultados de la densitometría ósea se expresan en valores absolutos, T y Z score. Los valores de T score corresponden al número de desviaciones estándar en los que el resultado se diferencia de los de la población sana entre 20 y 29 años. El Z score compara el resultado obtenido respecto a los valores referencia de la población de su misma edad y sexo en desviaciones estándar. En 1994 la OMS estableció los criterios densitométricos para el diagnóstico de osteoporosis para las mujeres posmenopáusicas. Desde entonces se han realizado avances que han permitido adaptar los criterios a las diferentes poblaciones<sup>319</sup> (IIA).

En varones mayores de 50 años y mujeres posmenopáusicas se consideran las siguientes categorías:

- DMO normal cuando el valor de T score es superior o igual a -1.
- Osteopenia cuando el valor de T score es inferior a -1 y superior a -2,5.
- Osteoporosis cuando el valor de T score es igual o inferior a -2,5.
- Osteoporosis grave cuando el paciente presenta una fractura por fragilidad.

En varones menores de 50 años y mujeres premenopáusicas la valoración de la DMO se realizará en función del Z score, y se considerará una DMO baja cuando los valores de Z score sean iguales o inferiores a -2.

Estos criterios se utilizan para el diagnóstico densitométrico de osteoporosis y representan un factor de riesgo importante para el desarrollo de fracturas, pero no deben ser considerados como criterios aislados de decisión de tratamiento. Así, un paciente con una fractura por fragilidad tiene una osteoporosis, aunque presente una densidad mineral ósea en el rango de osteopenia o normal.

No obstante, los pacientes con osteoporosis por glucocorticoides se fracturan con valores de masa ósea más altos, por lo que se deberá iniciar el tratamiento con una DMO superior<sup>320</sup>. En estos pacientes, se considera adecuado utilizar como umbral de decisión de tratamiento valores inferiores a -1 o -1,5 T score (IIB).



### Fracturas esqueléticas por fragilidad

La presencia de una fractura por fragilidad aumenta de forma importante el riesgo de nuevas fracturas. El riesgo es superior en el primer y segundo año después de la fractura, por ello, para estimar el riesgo del paciente es fundamental analizar las fracturas periféricas y vertebrales prevalentes.

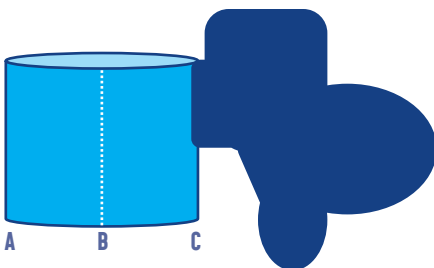
La radiología convencional no es útil para valorar la masa ósea, sin embargo, realizar una radiografía de columna dorsal y lumbar en proyección lateral va a permitirnos descartar la presencia de fracturas vertebrales. Hay que recordar que hasta dos tercios de las fracturas vertebrales son asintomáticas, por lo que pueden pasar desapercibidas si no se realiza una búsqueda dirigida.

No existe un consenso sobre qué debemos considerar fractura vertebral y existen diversos métodos de evaluación semicuantitativos, pero en la práctica clínica suele utilizarse el método de Genant, *et al*<sup>32</sup>, que clasifica las fracturas en función del grado de reducción de la altura anterior, medio y posterior del cuerpo vertebral respecto a las otras alturas o las vertebrales adyacentes (Figura 29). En pacientes de riesgo, en los que nos interesa tener una sensibilidad superior, podemos utilizar como criterio la disminución de la altura anterior media o posterior del cuerpo vertebral  $\geq 20\%$ .

En ocasiones, la exploración física orienta sobre cuándo realizar una radiografía de columna, así, la disminución de la talla en 2 cm respecto a la medición anterior o de 4 cm respecto a la talla recordada de la juventud sugiere la presencia de una fractura vertebral.

**Figura 29.** Criterios de fractura vertebral según el método semicuantitativo de Genant, *et al*.

Reducción de la altura anterior (A), media (B) o posterior (C) del cuerpo vertebral.



**Fractura leve, grado 1.** Reducción del 20-25% de la altura.

**Fractura moderada, grado 2.** Reducción del 25-40% de la altura.

**Fractura grave, grado 3.** Reducción  $>40\%$  de la altura.

## 1.2. Tratamiento en pacientes con EICR y riesgo de osteoporosis y fracturas esqueléticas

### ¿A quién tratar?

Aunque no existen evidencias suficientes en pacientes con EICR, podemos sugerir una aproximación al tratamiento basada en los factores de riesgo y las exploraciones complementarias realizadas (**Figura 30**).

#### ■ Pacientes que inician tratamiento con glucocorticoides

Probablemente nos encontremos con dos situaciones:

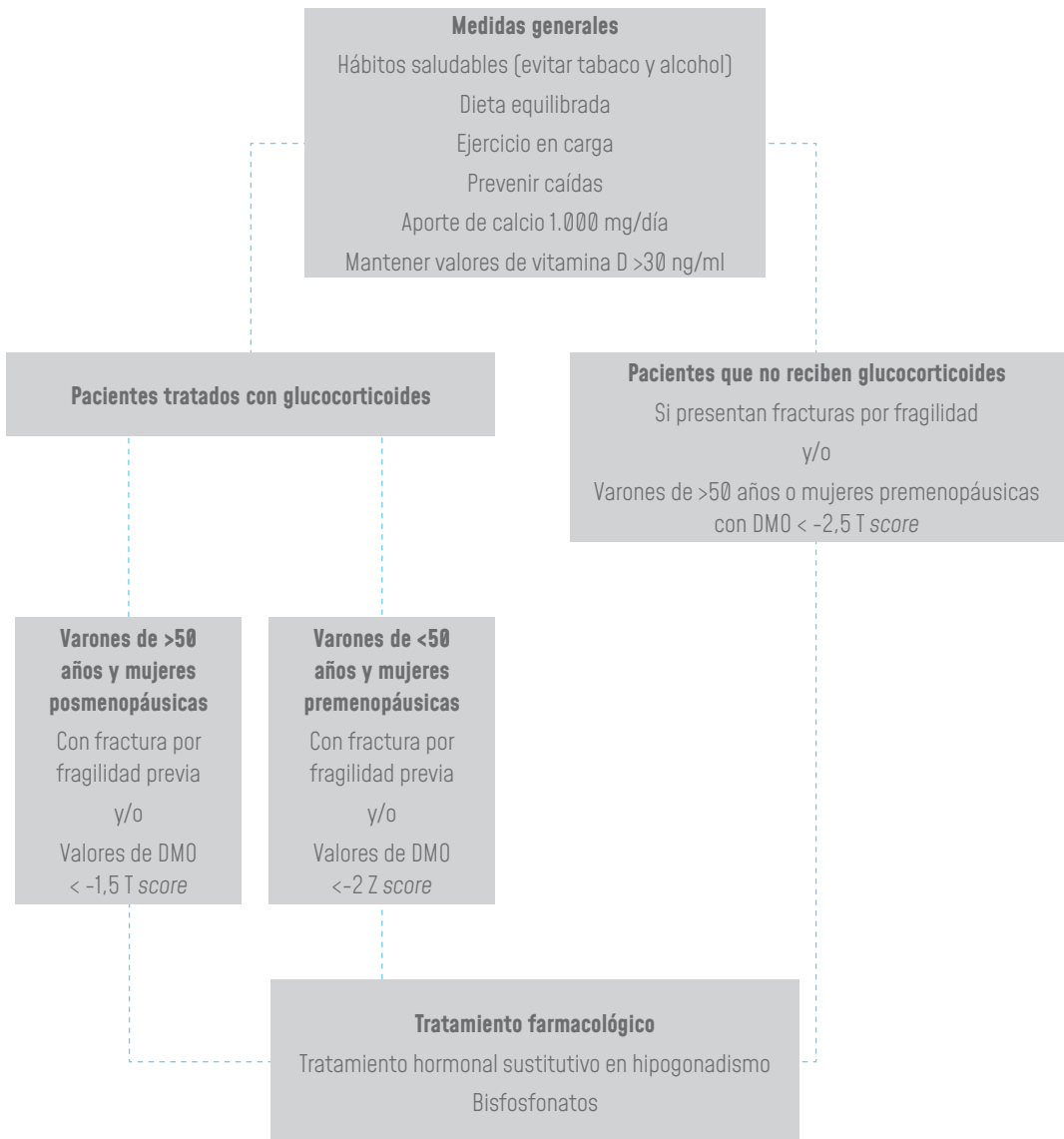
- Pacientes a los que se les ha evaluado total o parcialmente el riesgo de fractura [radiología de columna, densitometría ósea y analítica con valores de calcio, fósforo y/o 25-hidroxivitamina D]. En **varones de 50 años o más o mujeres posmenopáusicas** con una fractura prevalente por fragilidad o valores de masa ósea inferiores a  $-1$  o  $-1,5$  T score estaría justificado iniciar tratamiento (IIB). En **varones de menos de 50 años y mujeres premenopáusicas** es recomendable corregir el hipogonadismo, si no hay contraindicación, y valorar la población que se podría beneficiar del tratamiento. Un criterio válido para iniciar tratamiento sería la presencia de fracturas por fragilidad o valores de masa ósea inferiores a  $-2$  Z score (IIB).
- Pacientes en los que no disponemos de exploraciones complementarias. La pérdida de masa ósea y el desarrollo de fracturas son más frecuentes en los primeros seis meses de la administración de glucocorticoides, por lo que no tiene mucho sentido esperar en los pacientes con alto riesgo. En estos pacientes se recomienda tomar la decisión de tratamiento en función de los factores de riesgo clínico. Edad mayor de 50 años, fracturas por fragilidad previa, mujeres con menopausia precoz secundaria a trasplante que no lleven tratamiento hormonal sustitutivo y/o IMC  $<20$  podrían justificar el inicio del tratamiento.

#### ■ Pacientes que no reciben tratamiento con glucocorticoides

En este grupo sería adecuado tratar:

- Pacientes con fractura por fragilidad
- Mujeres posmenopáusicas y varones de 50 años o más con masa ósea igual o menor a  $-2,5$  T score (IIC).

**Figura 30.** Tratamiento de la osteoporosis en pacientes con EICR



DMO: densidad mineral ósea.

## ¿Cómo tratar?

Los pacientes con EICR deben recibir las recomendaciones generales sobre hábitos saludables, evitar tabaco y alcohol, dieta equilibrada, realizar ejercicio en carga y prevenir caídas.

Es necesario un aporte adecuado de calcio [1.000 mg/día] entre dieta y suplementos. Actualmente, en España los suplementos habituales son de carbonato cálcico, no obstante en los pacientes con litiasis renal e hipercalcemia es más recomendable utilizar el citrato cálcico, que debe prescribirse en fórmula magistral.

En pacientes en tratamiento por osteoporosis se considera adecuado asociar un aporte de 800 a 1.000 UI/día de colecalciferol. Sin embargo, en pacientes con déficit de vitamina D, el objetivo es alcanzar valores séricos de 25-hidroxivitamina D superiores a 30 ng/ml (sin superar 50 ng/ml), para lo que podría utilizarse el colecalciferol (25.000 UI/mes) o calcidiol (16.000 UI/mes) y modificar la dosis en función de los niveles séricos. Se desaconseja utilizar dosis muy altas de vitamina D, porque aumentan el riesgo de toxicidad [11C].

## Tratamientos farmacológicos para la osteoporosis en pacientes con EICR

En las pacientes con una menopausia precoz y los varones con hipogonadismo debe valorarse la indicación del tratamiento sustitutivo (ver capítulo *Tratamiento de la EICR ginecológica*).

Actualmente están comercializados dos tipos de tratamientos para la osteoporosis, definidos por su mecanismo de acción como antiresortivos o formadores. En el primer grupo destacan los **bisfosfonatos**, que son los más utilizados, y el **denosumab**. La calcitonina, utilizada durante años como fármaco antiresortivo, fue retirada tras comprobar que su uso prolongado podía aumentar el riesgo de desarrollar neoplasias.

Los **bisfosfonatos** son análogos del pirofosfato, que se unen a la hidroxiapatita y tras su internalización por el osteoclasto inhiben su actividad e inducen su apoptosis. Los estudios que se han realizado con bisfosfonatos orales y zoledronato intravenosos en pacientes con TPH han demostrado eficacia para aumentar la masa ósea a nivel de columna lumbar, pero solo el zoledronato es útil en fémur proximal<sup>322</sup> [1B]. Por su diseño y tamaño, los estudios realizados con bisfosfonatos no pueden aportar evidencia sobre la utilidad en la reducción de fracturas en pacientes sometidos a TPH.

Actualmente, están comercializados tres bisfosfonatos orales: alendronato y risedronato, de administración semanal, e ibandronato, de administración mensual (este último no ha demostrado eficacia sobre la fractura periférica). El único bisfosfonato de administración iv disponible es el zoledronato de administración anual (5 mg/año iv).

Los bisfosfonatos son fármacos eficaces y con un buen perfil de seguridad, no obstante se desaconseja su uso en pacientes con filtrado glomerular inferior a 30 ml/min. La hipocalcemia es un efecto adverso asociado al uso de los fármacos antiresortivos (bisfosfonatos y denosumab) y es recomendable realizar controles analíticos y reducir el riesgo manteniendo aportes de vitamina D y calcio adecuados (**Tabla 58**).

En los pacientes con EICR, los bisfosfonatos orales pueden ser mal tolerados a nivel digestivo, por lo que lo más frecuente es que se utilice el zoledronato. Tras la administración de zoledronato, especialmente en la primera dosis, se ha descrito una reacción de fase aguda de tipo gripal, caracterizada por fiebre, astenia y artromialgias que suele ceder en 3 días.

El **denosumab** es un anticuerpo monoclonal humano que bloquea el ligando del receptor activador del factor nuclear  $\kappa$ -B (RANKL) lo que disminuye la resorción ósea. El denosumab ha demostrado su eficacia en el tratamiento de la osteoporosis primaria y secundaria a glucocorticoides. No hay estudios que muestren la eficacia y seguridad del tratamiento con denosumab en los pacientes sometidos a TPH o EICR. Hay dos factores a tener en cuenta en el manejo de denosumab: el primero es su asociación al desarrollo de hipocalcemia, que puede ser más severa en los pacientes con insuficiencia renal; y el segundo, la pérdida de masa ósea y el desarrollo de fracturas vertebrales que pueden producirse como consecuencia del retraso o la retirada del fármaco si no se inicia otro fármaco antiresortivo (**Tabla 58**). Es por ello que, en el trasplante, denosumab probablemente debería ser un fármaco de indicación y manejo limitado a expertos en metabolismo óseo (IIC).

La **teriparatida** es el fragmento 1-34 de la hormona paratiroidea, y por el momento es el único fármaco anabólico disponible. A pesar de su eficacia, la teriparatida está contraindicada en personas que han recibido radioterapia o presenten metástasis o neoplasias óseas, por lo que en pacientes que han sido sometidos a TPH su uso no sería muy adecuado.

**Tabla 58.** Efectos adversos de los fármacos más utilizados en el tratamiento de la osteoporosis

#### Bisfosfonatos

Los bisfosfonatos orales pueden producir efectos en tracto digestivo superior (esofagitis o úlceras esofágicas)  
 Dolor musculoesquelético  
 Reacción de fase aguda tras tratamiento intravenoso  
 Hipocalcemia (más frecuente cuando hay un déficit de calcio y/o vitamina D)  
 Osteonecrosis maxilar  
 Fractura atípica de fémur  
 Efectos adversos oculares (conjuntivitis, uveítis, epiescleritis o queratitis)  
 Fibrilación auricular  
 Toxicidad renal

#### Denosumab

Hipocalcemia (más frecuente en paciente con insuficiencia renal, déficit de calcio o vitamina D)  
 Osteonecrosis maxilar  
 Fractura atípica de fémur  
 Infecciones urinarias y cutáneas  
 El retraso en la administración del fármaco o su retirada sin incorporar otro antiresortivo implica pérdida de masa ósea y puede asociarse a fracturas vertebrales múltiples

## Teriparatida

Discretos aumentos de calcio sérico y urinario

Mareos, vértigos y calambres

En estudios preclínicos se describieron osteosarcomas en ratas que recibían teriparatida de forma prolongada. No se han descrito en humanos

### ¿Cuándo y cómo reevaluar?

Es recomendable evaluar periódicamente a los pacientes para decidir cuánto tiempo mantener el tratamiento. La evaluación debería incluir una anamnesis dirigida, valoración de la posible pérdida de altura, analítica, densitometría ósea y radiología de columna.

En los pacientes que reciben glucocorticoides se recomienda retirar el tratamiento de la osteoporosis cuando se retiran los glucocorticoides, siempre que no tengan fracturas por fragilidad o una densitometría ósea baja (ver apartado *Pacientes que no reciben tratamiento con glucocorticoides*).

En general sería recomendable un control a los seis meses de iniciar el tratamiento y, en caso de que el paciente presente osteoporosis, mantener el tratamiento con controles anuales.

## 2. Necrosis avascular

### 2.1. Concepto

La necrosis avascular, también conocida como necrosis isquémica, osteonecrosis o necrosis aséptica, es la consecuencia de un compromiso de la microcirculación que nutre al tejido óseo. Esta isquemia es particularmente significativa cuando provoca la destrucción de la estructura ósea que forma el hueso subcondral llevando al colapso a la superficie articular. Dicha entidad puede afectar a todas las articulaciones, pero es la cadera la más frecuentemente afectada y la que por sus características intrínsecas más repercusión puede tener en la calidad de vida del paciente. En este apartado nos centraremos, por tanto, en la articulación coxofemoral.

### 2.2. Epidemiología

La prevalencia real de la necrosis isquémica de la cabeza femoral (NICF) en nuestro ámbito no se conoce exactamente. Actualmente no existe un registro oficial de los pacientes que presentan esta patología. Se estima una prevalencia de 9,4-37,9 por 100.000 habitantes y una incidencia de 1,0-6,3 por 100.000 habitantes. Los hombres suelen ser los más afectados en una proporción de 3:1 y los pacientes tienen entre un 30 a un 70% de probabilidades de desarrollarla

en el lado contralateral<sup>323-326</sup>. En los receptores de TPH se estima que del 3,9% al 44,2% de los pacientes sufren osteonecrosis en diferentes localizaciones<sup>327-330</sup>. Son factores de riesgo para esta complicación: la edad en el momento del trasplante, el tipo de injerto, el sexo, el grado de EICR, así como el tipo de tratamiento inmunosupresor.

### 2.3. Fisiopatología y factores de riesgo

Aunque la NICF es una entidad clínica bien descrita, su causa exacta y patogénesis no están claras. Un aumento de la presión intraósea puede comprometer la perfusión en los vasos subcondrales, aunque la teoría más respaldada es que una coagulación intravascular focal pueda trombosar tanto arterias terminales como vénulas post-sinusoidales. Diferentes enfermedades pueden favorecer de forma directa la aparición de la necrosis (**Tabla 59**). Son factores indirectos el uso de corticoides, el consumo de alcohol y tabaco<sup>323,324,331</sup>. Los trasplantes, en general, favorecen la aparición de NICF. En el caso del TPH, la radioterapia y la EICR son los principales causantes.

**Tabla 59.** Factores de riesgo asociados a osteonecrosis

Factores de riesgo directos	Factores de riesgo indirectos
Trauma (fractura, dislocación, quemaduras)	Corticoesteroides
Enfermedad de Caisson	Alcohol
Enfermedad de Gaucher	Tabaco
Coagulopatías: Trombofilia, hipofibrinólisis, alteración de Factor V de Leiden, deficiencias proteína C y S, déficit antitrombina III	
Autoinmunes (LES, artritis reumatoide, polimialgia reumática)	
Embarazo	
Iatrogenias: irradiación, quimioterapia	
Trasplante de órganos	
Reacciones de hipersensibilidad	
Leucemia	
Drepanocitosis	
VIH	
SARS	
Disfunción hepática y gastrointestinal	

LES: lupus eritematoso sistémico; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana; SARS: síndrome respiratorio agudo grave.

El uso de glucocorticoides es uno de los factores más relevantes en la población general, siendo responsables de la NICF hasta en el 60% de los casos atraumáticos. Los principales mecanismos fisiopatológicos implicados son las microembolias arteriales por lípidos circulantes. Así mismo, el aumento en tamaño y cantidad de los adipocitos de la médula ósea pueden resultar en aumento de la presión intraósea y éstasis venoso. La disminución de la densidad ósea secundaria a glucocorticoides favorece su aparición. La evidencia sugiere una relación directa entre la dosis y la aparición de necrosis. Incluso, las dosis menores de 15-20 mg/día prednisona-equivalente pueden provocarla<sup>324,332</sup>.

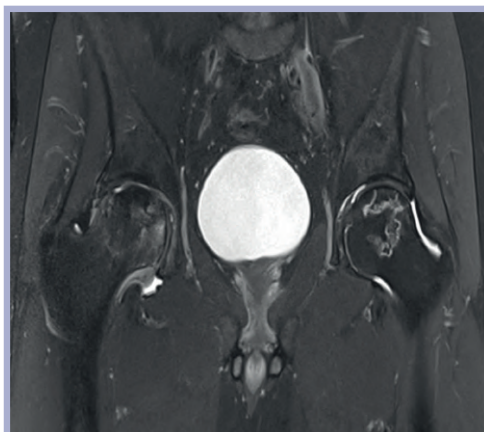
La exposición a la radiación provoca daños dosis-dependiente en las paredes vasculares. La necrosis ósea postradiación afecta en mayor medida a la cabeza del fémur y la mandíbula<sup>324,331,333</sup>.

En cuanto a la EICR, se produce una respuesta inmunológica que provoca un ataque de los linfocitos T del donante a los tejidos del receptor, que deriva en una microangiopatía que puede provocar la necrosis avascular de cabeza femoral<sup>324</sup>.

## 2.4. Diagnóstico

El paciente suele presentar limitación funcional y dolor inguinal o glúteo, que puede irradiarse a la rodilla ipsilateral. Un diagnóstico temprano es crucial para establecer la terapia adecuada y aumentar así las probabilidades de preservación de la articulación nativa. Los estadios tempranos tienen mejor pronóstico y pueden ser tratados con tratamientos menos invasivos. La radiografía y RMN son las pruebas de elección. La radiografía por sí sola solo nos permite identificar los estadios más avanzados (en los que se observen fracturas subcondrales (*crescent sign* o signo de la media luna) o colapso articular. La RMN (**Figura 31**) nos permite identificar lesiones menos evolucionadas y candidatas a tratamientos de preservación articular.

**Figura 31.** Paciente varón de 51 años. Imagen de resonancia magnetica en T2. NICF bilateral tras TPH. Cadera derecha estadio ARCO IIIa, cadera izquierda estadio ARCO I





## 2.5. Clasificación

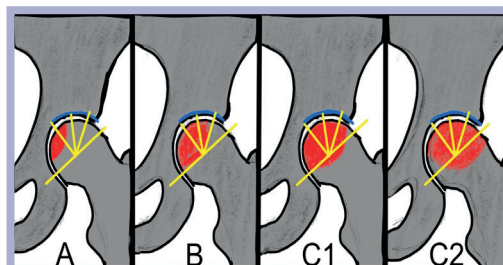
El éxito del tratamiento depende de la correcta clasificación del proceso ya que el estadio en que se encuentre determina la elección del tratamiento. Existen varias clasificaciones: la clásica de Ficat y Arlet, la de Steinberg y la de *Japanese Investigation Committee* (JIC). Todas con una fiabilidad inter e intraobservador limitada. En 1994, el grupo de *Association Research Circulation Osseus* (ARCO) desarrolló una clasificación que aglutinaba las ya descritas. Esta ha sido revisada y aprobada en 2019 y es, actualmente, la más ampliamente utilizada (**Tabla 60**)<sup>334,335</sup>. De las clasificaciones en las que está basada la de ARCO, destacar la clasificación del JIC, ya que podría dar una mejor orientación respecto al pronóstico del proceso (**Figura 32**)<sup>324,334,336</sup>. Las lesiones de tipo A ocupan un tercio o menos de la porción medial de la zona de apoyo y, generalmente, evolucionan sin colapso de la cabeza femoral. Las lesiones de tipo B ocupan los dos tercios mediales, o menos, y se asocian con mayor frecuencia a colapso articular. Las lesiones de tipo C ocupan más de los dos tercios mediales de la zona de carga. Las C1 no alcanzan el reborde acetabular y las C2 lo sobrepasan. Hasta un 40% de las lesiones tipo C2 precisan un reemplazo protésico en un plazo de dos años desde el diagnóstico, y en 10 años el 60%<sup>324,334,336</sup>.

**Tabla 60.** Clasificación ARCO

Estadio	Descripción
I	Radiografía normal y RMN alterada
II	No se evidencia signo de medialuna. Se aprecia imagen compatible con esclerosis, osteólisis u osteoporosis focal
III	Fractura subcondral, fractura en la zona necrótica y/o aplanamiento de la cabeza del fémur en la radiografía o la RMN/TAC
IIIA	Depresión en la zona de fractura <2 mm
IIIB	Depresión en la zona de fractura >2 mm
IV	Evidencia de osteoartritis, estrechamiento del espacio articular y cambios degenerativos en acetábulo

RMN: resonancia magnética nuclear; TAC: tomografía axial computarizada.

**Figura 32.** Clasificación JIC



## 2.6. Tratamiento

El tratamiento se puede dividir en tres grupos: tratamiento conservador, tratamiento quirúrgico (destinado a preservar la articulación) y tratamiento quirúrgico de reemplazo protésico (**Tabla 61**).

### Tratamiento conservador

La restricción de la carga ha sido clásicamente el primer escalón terapéutico con el fin de proteger la estructura ósea subcondral comprometida y evitar el colapso articular. No obstante, algunos autores señalan que no existen diferencias en caderas tratadas con descarga, carga parcial o carga completa<sup>337</sup>.

Para revertir o frenar el proceso natural de la enfermedad se han propuesto varias opciones farmacológicas (**Tabla 61**). El uso de **estatinas** exclusivamente o combinadas con **enoxaparina**, para mejorar la microcirculación de la cabeza femoral, ha mostrado resultados discretos sin llegar a ser estadísticamente significativos, por lo que se necesitan más estudios para proponer su uso con un nivel de evidencia aceptable. Así mismo, el tratamiento en estadios tempranos con **prostaglandinas** como el iloprost se ha propuesto con el objetivo de conseguir vasodilatación en la zona afectada y disminuir la agregación plaquetaria, disminuyendo así el edema óseo. Disch, *et al.* en su estudio de 40 pacientes en estadios precolapso tratados con iloprost, observaron en un seguimiento de 25 meses que ninguno de ellos progresó y, por lo tanto, no fueron tributarios de cirugía<sup>338</sup>. Sin embargo, al ser en los estadios iniciales el edema óseo la principal característica, no se puede descartar que los pacientes padeciesen otras patologías que cursan con esta imagen y que no conducen al colapso articular, como puede ser la osteoporosis transitoria. A los **bisfosfonatos** se les atribuye la capacidad de aumentar la apoptosis de los osteoclastos y disminuirla entre osteocitos y osteoclastos. Sin embargo, la evidencia disponible hasta la fecha, con resultados dispares y no concluyentes, no permite establecer una indicación formal de este tratamiento<sup>339-342</sup>.

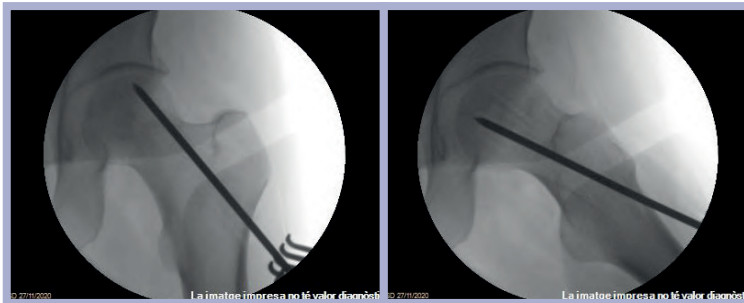
El tratamiento con **oxígeno hiperbárico** ha sido utilizado en diversos contextos clínicos con hipoxemia tisular (**Tabla 61**). Los estudios publicados hasta la fecha recogen un pequeño número de pacientes con resultados prometedores<sup>343</sup>. Recordar, también, que se han descrito convulsiones, edema pulmonar e incluso la muerte del paciente como complicaciones.

La **terapia de ondas de choque extracorpóreas** favorece el aumento de la actividad osteoblástica y la estimulación de los factores BNP-2 y VEGF. Se han postulado resultados alentadores acerca de esta técnica en una revisión de cinco estudios publicados por Alves, *et al.* Sin embargo, los autores afirmaron que no había estudios controlados o doble ciego sobre la eficacia de las ondas de choque en el tratamiento de la necrosis avascular<sup>344</sup>. Russo, más recientemente, publica buenos resultados en cuanto al control del dolor en su serie de más de 600 caderas en estado 1 y 2 de Ficat. Pese a ello, sigue sin ser un tratamiento muy extendido y la evidencia es escasa.

### Tratamiento quirúrgico de preservación

La **descompresión temprana** del área comprometida es actualmente el tratamiento más ampliamente utilizado (**Figura 33**). La asociación de esta a la **terapia celular** parece ofrecer resultados prometedores, pero se necesitan más estudios que aporten la evidencia necesaria para avalar su uso estandarizado<sup>345,346</sup>. Actualmente podemos afirmar que es un tratamiento más coste-efectivo que la sola observación. Los mejores resultados se muestran en las cadera pre-colapso.

**Figura 33.** Descompresión de zona osteonecrótica bajo control radiográfico



Los **injertos óseos no vascularizados** han demostrado buenas supervivencias en estudios retrospectivos. Aunque no existe consenso sobre su uso, algunos autores lo recomiendan en ARCO I-II y áreas de afectación por debajo del 30%. El uso de injertos avascularizados de hueso ilíaco o peroné muestra resultados controvertidos en la literatura. El injerto de peroné vascularizado ha mostrado buenos resultados, sin embargo se asocia a complicaciones en el territorio donante y es una técnica muy demandante.

La **implantación de pernos de tantalio poroso con o sin recubrimiento biológico** muestra resultados aceptables pero aumenta las complicaciones en el caso de reconversión a prótesis. Los posibles restos que este material pueda dejar tras su retirada podrían también afectar al par de fricción de un futuro reemplazo protésico.

Las **osteotomías correctoras** de fémur proximal tienen como fin ofrecer una superficie de carga diferente a la lesionada. Existen diferentes técnicas e implantes para realizarlas. Las tasas de éxito son muy variables entre las diferentes publicaciones y, dado el buen resultado de las prótesis actuales, han ido perdiendo relevancia. Se debe tener en cuenta que los resultados de las prótesis implantadas en pacientes que han sido sometidos a estos procesos son peores, las cirugías son más largas, las pérdidas de sangre mayores y las complicaciones intraoperatorias, como la fractura femoral, son más frecuentes<sup>347</sup>.

### Reemplazo protésico

Los tratamientos quirúrgicos de preservación han experimentado una tendencia a la baja entre 2009 y 2015<sup>348</sup>, fundamentalmente por el buen resultado funcional de las prótesis de cadera y los materiales de nueva generación. A esto se le suma la heterogeneidad en las técnicas de preservación utilizadas por los diferentes profesionales y la ausencia de algoritmos terapéuticos establecidos.

El reemplazo protésico del fémur afecto es el tratamiento de elección en estadios avanzados (ARCO IIIA, IIIB, IV). Existen diferentes tipos de prótesis. El uso de prótesis bipolares está actualmente en desuso<sup>327</sup>. En casos con afectación limitada a la zona cefálica y con metáfisis intacta en paciente joven es aconsejable la implantación de vástagos no cementados y cortos con el fin de ahorrar *stock* óseo de cara a posibles cirugías de revisión futuras.

El uso de la prótesis de superficie en pacientes que presentan NICF es muy reducido en nuestro medio. La reacción adversa a partículas de desgaste, así como la alteración de la estructura del hueso subyacente a la prótesis, la hace más susceptible a complicaciones. Solo casos muy seleccionados, con áreas de necrosis reducida y en manos muy experimentadas, son tributarios de esta técnica.

**Tabla 61. Opciones terapéuticas para la necrosis avascular**

Opción terapéutica	Estadio [arco]	Nivel de evidencia	Comentarios
Observación y descarga	I	2	No existe evidencia de que la descarga interfiera en el curso de la enfermedad
Estatinas +/- Enoxaparina	I	3	No existe evidencia. Se requieren estudios mejor diseñados
Bisfosfonatos	I	1	La literatura actual no apoya su uso
Prostaglandinas (iloprost)	I-II	3	Se requieren estudios mejor diseñados. Poca experiencia
Oxígeno hiperbárico		3	Se requieren estudios mejor diseñados. Poca experiencia
Ondas de choque	I-II	3	Resultados prometedores. Se requieren estudios mejor diseñados
Descompresión	I-II	2	Más popular. Bajas complicaciones. Tasa de éxito aceptable. Buen coste efectividad
Descompresión + terapia biológica	I-II	2	Resultados prometedores. Aún no existe suficiente evidencia
Injertos óseos	I-II-III A	3	Áreas de afectación pequeña. Buen resultado en estudios retrospectivos
Injertos óseos vascularizados	III A-III B [colapso <3 mm]	2	Complicaciones en el área donante. Alta complejidad quirúrgica
Aumentos de tantalio	II-III A	2	Dificultan la reconversión protésica
Osteotomías	II-III A	2	Dificultan la reconversión protésica. Cada día más en desuso
Prótesis parcial (bipolar)	III A-III B	3	Cotilitis, alta tasa de reconversión a total
Prótesis de superficie	III A-III B-IV	3	Depende del área afecta. Partículas de desgaste. Preserva el stock óseo

Opción terapéutica	Estadio (arco)	Nivel de evidencia	Comentarios
Prótesis total de cadera	IIIA-IIIB-IV	1	Excelentes resultados funcionales con buenas supervivencias de implante

### RESUMEN DE LAS RECOMENDACIONES

- El diagnóstico temprano de necrosis avascular de cabeza femoral aumenta las probabilidades de que el tratamiento sea eficaz. La RMN es el *gold standard* para el diagnóstico.
- Preservar la articulación nativa debe de ser la prioridad en esta patología. La elección de la opción terapéutica debe de basarse no solo en las pruebas diagnósticas, sino también en las características del paciente, así como sus demandas funcionales y comorbilidades.
- Pese a existir numerosa literatura sobre las opciones de preservación, no existe actualmente un algoritmo terapéutico definido y las diferentes intervenciones no están estandarizadas. Las distintas terapias farmacológicas deberían de reservarse para caderas en fase ARCO 1. La descompresión temprana es el tratamiento que ha demostrado mejor relación coste-efectividad en estadios ARCO I y II. La asociación de terapias biológicas a la descompresión muestra resultados prometedores, pero la evidencia no es suficiente.
- En estadios en los que se aprecia un colapso articular (ARCO III y IV) la prótesis total de cadera es el tratamiento de elección. De llevarse a cabo, dada la habitual juventud de estos pacientes, son de elección los implantes no cementados y, si es posible, con vástago corto, con el fin de ahorrar *stock* óseo. Las prótesis de superficie pueden ser implantadas solo en casos muy seleccionados con áreas de necrosis no muy extensas y por cirujanos expertos.



## Capítulo 4

# REHABILITACIÓN Y FISIOTERAPIA

▣ Irene Fernández-Rodríguez, Coral Marín Fructuoso

1. **Papel de la rehabilitación en el TPH: Introducción y objetivos en pacientes con EICR**
2. **Fase postrasplante inmediato y pacientes con EICRa**
3. **EICRc: Tratamiento rehabilitador y fisioterapia en complicaciones**
  - 3.1. Músculo-esqueléticos
  - 3.2. Cardiopulmonares
  - 3.3. Neuropatía periférica
  - 3.4. Otros: suelo pélvico
4. **Resumen de las recomendaciones**

## 1. Papel de la rehabilitación en el TPH: Introducción y objetivos en pacientes con EICR

El TPH y sus diferentes complicaciones pueden conllevar tanto a corto como a largo plazo una disminución de la capacidad cardiorrespiratoria, debilidad muscular, dolor, fatiga, ansiedad y depresión reactivas, generando un desacondicionamiento con reducción significativa de las capacidades físicas y funcionales, que limitan tanto la reintegración en las actividades de la vida diaria como en el ámbito laboral y un deterioro en la calidad de vida de los pacientes. De todo ello, cabe destacar el efecto nocivo de los corticoides sobre las fibras musculares (miopatía esteroidea) con la consecuente debilidad muscular, añadida a la atrofia por desuso.

Varias publicaciones muestran el efecto beneficioso del ejercicio en las fases previa, durante y posterior al trasplante, produciendo mejoras a nivel de fuerza muscular, resistencia, fatiga y en la percepción de la calidad de vida del paciente<sup>349-353</sup>. A la hora de prescribir dicho ejercicio deben tenerse en cuenta factores hematológicos, cardíacos, pulmonares y osteomusculares, los cuales pueden requerir una adaptación de dichos ejercicios o incluso constituir una contraindicación en un momento dado para poder llevarlos a cabo. Por otra parte, hay que señalar que continúa siendo necesario mejorar la calidad metodológica de los estudios, realizando más ensayos clínicos controlados y aleatorizados, con un mayor tamaño muestral, para corroborar los resultados ya existentes. Pero, en términos generales, podemos recomendar el programa de entrenamiento en el ejercicio como una alternativa terapéutica coadyuvante segura.

Entorno a la etapa previa, durante y postrasplante existe ya una guía de rehabilitación y fisioterapia publicada por GETH, y disponible en su página web, en la que se trata el abordaje integral de los receptores de TPH. Es por ello que este capítulo se centra específicamente en los pacientes que padecen EICR. Hay que señalar que el equipo de rehabilitación (médico rehabilitador y fisioterapeuta) debe participar en la valoración integral inicial clínica y funcional que se realiza al paciente candidato a TPH, para evaluar su estado basal. Esto puede ayudar a detectar cualquier deterioro después del trasplante, con el desarrollo de EICR u otras complicaciones<sup>354</sup>. Estos parámetros deberían registrarse antes y después del trasplante en el seguimiento. En general, el programa de entrenamiento de estos pacientes debería incluir: ejercicio aeróbico, fortalecimiento y resistencia muscular, ejercicios respiratorios y entrenamiento de musculatura respiratoria. Todo ello, precedido de fase de calentamiento y finalizando con unos minutos de vuelta a la calma (relajación y estiramientos), unos 2-3 días en semana de media, con una duración total media de 4-6 semanas. A lo largo de las sesiones, se irán incrementando la carga de los ejercicios tanto cardiovascular como muscular, para obtener un estímulo de entrenamiento, pero siempre adaptándose a las condiciones físicas del paciente en el momento de realizar la sesión<sup>355-357</sup>.

En el caso de la EICR varios estudios han demostrado un resultado positivo postrasplante de la rehabilitación<sup>355,358-360</sup>. Los objetivos principales de la rehabilitación en el paciente con EICR serían:

- Mejorar la calidad de vida y reducir la fatiga, a través de un programa de entrenamiento global (cardiovascular, respiratorio y motor).



- Actuar en las posibles complicaciones que puedan desarrollar.

El entrenamiento cardiovascular y de fuerza pueden llegar a ser cruciales para mantener/mejorar la función física posterior al trasplante, especialmente en personas de edad avanzada con EICRa<sup>361</sup>.

## 2. Fase postrasplante inmediato y pacientes con EICRa

Durante la etapa de ingreso hospitalario para el trasplante el objetivo principal es, sobre todo, evitar un posible síndrome de inmovilismo generado por complicaciones o efectos secundarios de los tratamientos y las complicaciones respiratorias<sup>360</sup>. Deben tenerse en cuenta como referencia los parámetros iniciales documentados en la valoración previa al trasplante. Siempre que sean pacientes con buen estado general e independientes, durante dicho ingreso llevarán a cabo los ejercicios de forma autónoma siguiendo las indicaciones previas enseñadas en la fase pretrasplante y adaptado al material disponible y a los síntomas diarios (plan de tratamiento individualizado en función de su capacidad de fuerza, resistencia, cardiovascular y de equilibrio) (ver también la guía de *Ejercicio terapéutico en el trasplante de progenitores hematopoyéticos* en la web del GETH). Para ello, es aconsejable que cuenten con material en la habitación para realizar dichos ejercicios (pedalier, bandas elásticas, pesas...) (Tablas 62 y 63).

**Tabla 62. Intensidades de ejercicio**

Muy ligero	Ligero	Moderado	Intensivo
AROM/AAROM	Traslados	Entrenamiento motor muscular	Estiramiento/alargamiento
AVD esencial (sentado en el borde de la cama o en la cama/silla)	Deambulaci3n limitada (en la habitaci3n)	Equilibrio/coordinaci3n dinámico (superficies irregulares)	Fortalecimiento
Aseo	AROM	Resistencia	Ejercicios de resistencia progresivos
Movilidad en la cama (rodando, en decúbito supino para sentarse en el borde de la cama)	AVD (de pie al borde de la cama)	Ambulaci3n ilimitada (fuera de la habitaci3n)	Saltar, carrera de obstáculos, escalar
Actividad terapéutica en la cama	Equilibrio estático en superficies uniformes y estables (alfombra o suelo)		

AVD: actividades de la vida diaria; AROM: rango de movimiento activo; AAROM: rango de movimiento activo asistido.

**Tabla 63. Plan de ejercicios**

Fase trasplante	
Calentamiento	Realizará los ejercicios aprendidos durante 10 min y ejercicios respiratorios
Entrenamiento aeróbico	Completará el entrenamiento aeróbico caminando por la habitación, alrededor de la unidad o con pedaliar, cicloergómetro 10-15 min al 60% de la FCM
Entrenamiento de fuerza	Se reduce a 10-30 min con 8-10 ejercicios combinados de parte superior e inferior del cuerpo y core, 1-2 series de 4-6 repeticiones con mancuernas o bandas de resistencia elástica
Ejercicios de estiramiento o relajación	Realizará los ejercicios aprendidos durante 10 min

FCM: frecuencia cardíaca máxima.

En pacientes más debilitados y dependientes, se llevaría a cabo un ejercicio supervisado por el fisioterapeuta, adaptado a la valoración funcional realizada a su ingreso: iniciando actividad terapéutica en cama, continuando la secuencia de movilización a sedestación, bipedestación y trabajo de equilibrio, y pasando a trabajar deambulación fuera de la habitación en cuanto fuera posible, con o sin ayudas técnicas según cada caso. En los casos necesarios debe complementarse con fisioterapia respiratoria, según la sintomatología del paciente.

Los pacientes con un nivel de hemoglobina por debajo de 8 g/100 ml, deberían recibir tratamiento de fisioterapia adaptado en función del estado clínico general del paciente<sup>362</sup>.

También pueden precisar adaptaciones del ejercicio en función de las cifras de plaquetas. En relación a esta última, aunque históricamente cifras de <20.000 plaquetas/ $\mu$ L ha sido considerado una contraindicación para realizar ejercicio, recientes estudios han mostrado que los pacientes pueden beneficiarse del mismo a pesar de recuento de <10.000/ $\mu$ L. Como guía de la intensidad de ejercicio, ver **Tabla 64**.

**Tabla 64. Ejercicios vs. recuento de plaquetas**

Recuento de plaquetas	Intensidad del ejercicio
5.000/ $\mu$ L	Muy ligero
5.000-20.000/ $\mu$ L	Ligero a moderado
21.000-30.000/ $\mu$ L	Moderado
31.000-50.000/ $\mu$ L	Moderado a intenso

Al alta, es importante que el paciente continúe con el programa de ejercicios en domicilio con las pautas y recomendaciones dadas durante el ingreso y comunicará cualquier complicación o deterioro a su médico responsable.

para poder actuar a la mayor brevedad posible en caso de desarrollar alguna complicación<sup>363</sup>. En aquellos en los que existe mayor deterioro es aconsejable realizar continuidad del programa presencial en sala de fisioterapia con supervisión y seguimiento en consulta por el médico rehabilitador.

Algunos pacientes pueden necesitar semanas o meses para recuperar su nivel de actividad física previa al trasplante tras el alta. Si además no continúa realizando sus actividades físicas, el efecto del tratamiento rehabilitador conseguido durante la hospitalización puede ser neutralizado.

En función de la evaluación global, grado de autonomía [Índice de Barthel, **Anexo 2**], antecedentes personales o comorbilidades, el programa de tratamiento se podría completar con pautas por parte de Terapia Ocupacional incluyendo técnicas de ahorro energético, técnicas de economía articular, ayudas técnicas y/o adaptaciones del entorno.

### 3. EICRc: Tratamiento rehabilitador y fisioterapia en complicaciones<sup>358,359</sup>

En un estudio retrospectivo, en el que se analizó el impacto de la EICRc y los glucocorticoides en la recuperación de la función física<sup>364</sup>, se observó que los pacientes con EICRc tienden a experimentar un retraso en la recuperación del IMC y la fuerza muscular. Además, los pacientes con EICR pulmonar tienden a experimentar una recuperación tardía de la función cardiopulmonar. Los resultados de este estudio sugieren que los pacientes de alto riesgo que tienen EICRc y/o reciben altas dosis de glucocorticoides pueden requerir una dosis reducida de los mismos (siempre que se controlen los síntomas de la EICRc) y apoyo físico a largo plazo, para recuperar la función física después del trasplante.

Una revisión posterior muestra una serie de recomendaciones para incorporar la fisioterapia como parte del tratamiento en la mitigación de complicaciones, que mencionamos a continuación<sup>355</sup> (**Tabla 65**).

**Tabla 65.** Repercusión funcional por órganos/sistemas e intervención fisioterapéutica

Órgano	Problema	Intervención
Piel/fascia	Contracturas esclerodermatosas	OT para ROM y fortalecimiento, ferulización, iontoforesis. Es probable que la cirugía sea ineficaz y tenga resultados negativos
Músculo	Miopatía	PT para prevención y fortalecimiento de caídas. Refuerzo para músculos débiles. Equipo de adaptación (bastones, andadores) como se indica
Hueso	Osteoporosis	Estabilización del núcleo, refuerzo para el dolor o la estabilidad
Sistema nervioso periférico	Neuropatía periférica	Refuerzos para la debilidad motora, agentes estabilizadores de nervios para el dolor, prevención de heridas (calzado adecuado, revisiones frecuentes de la piel)
Cardiopulmonar	Desacondicionamiento físico	Programa de ejercicios (posiblemente a través de PT), considere la rehabilitación pulmonar o cardíaca para problemas específicos en estos sistemas de órganos

OT: terapia ocupacional; PT: terapia física; ROM: rango de movimiento.

### 3.1. Problemas músculo-esqueléticos

En la valoración del aparato locomotor debemos conocer el grado de movilidad articular en miembros superiores (MMSS) (hombros, codos, muñecas y dedos) e inferiores (MMII) (caderas, rodillas y dorsiflexión del pie) medido con goniómetro clásico, inclinómetro u otra medida objetiva. En uno de los artículos consultados, se propone un método accesible y fácil de utilizar para valorar el rango de movilidad y detectar así cambios en el paciente. Se basa en la toma de imagen (fotografía) de diferentes articulaciones, dando una puntuación determinada según el rango de movilidad alcanzado [ver capítulo *Diagnóstico y gradación de la EICRc*].

También debemos tener datos de exploración por medio de escalas del balance muscular en MMSS y MMII (escala de Daniels, **Anexo 3**) y fuerza de agarre (con dinamómetro), y el test *time up and go* para valorar el equilibrio (**Anexo 4**). Todos estos datos nos servirán para detectar desarrollo de complicaciones y su evolución.

Entre estas destacamos:

- *Miopatía corticoidea*: Afectación de la musculatura (respiratoria, *hand grip* y cuádriceps [extensor de rodilla]) ocasionada por tratamiento continuado y altas dosis de corticoides. Los pacientes desarrollan debilidad proximal en los MMII por el daño a fibras musculares tipo 2 (necesarias para movimientos cortos

de impulso que precisan de fuerza, como subir escaleras o levantarse de un asiento bajo); pierden por tanto independencia y aumenta el riesgo de caídas.

La intervención con fisioterapia tiene como objetivo:

- Mejorar el balance muscular de miembros inferiores, especialmente la musculatura proximal.
  - Trabajo de propiocepción para mejorar equilibrio.
  - Facilitar la deambulación y prevención de caídas haciendo uso de ayudas técnicas para la marcha (bastones, andadores).
- *Monoartritis, poliartrosis, poliartralgias*: La EICRc puede provocar pérdida del rango de movimiento articular debido a la destrucción de las articulaciones y el dolor asociado. En estos casos es útil el seguimiento del paciente con escalas que puedan valorar el grado de dolor (Escala Visual Analógica [EVA] de dolor nociceptivo, **Anexo 5**). La intervención con fisioterapia estará encaminada a mejorar el balance articular con movilizaciones suaves y reducir el dolor, por ejemplo, con electroterapia analgésica.
- *Esclerodermia*: La complicación asienta sobre fascia (fascitis) y piel provocando rigidez y contracturas esclerodermatosas que limitan la movilidad. El tratamiento con fisioterapia y terapia ocupacional de manera temprana y proactiva, que combina el estiramiento con el uso de férulas, mejora el rango de movimiento en pacientes con este tipo de lesiones.
- *Necrosis avascular*: Es una de las manifestaciones osteomusculares más frecuentes en estos pacientes y se relaciona con el uso prolongado de corticoides. Suele afectar a rodillas y caderas principalmente. Se ve limitada la movilidad de la articulación y se asocia dolor. La cirugía es la solución, siendo el reemplazo protésico del fémur afecto el tratamiento de elección en estadíos avanzados (ARCO IIIA, IIIB, IV). Cuando no se puede realizar, como alternativa se hace uso de técnicas de medicina física y fisioterapia.

El fortalecimiento de los músculos que rodean a la articulación afectada, ayuda a mejorar la movilidad, reducir el dolor, mejorando la calidad de vida. También se pueden recetar ayudas técnicas para la marcha (bastón de mano, bastón inglés, andador) para descargar la articulación. Este ha sido clásicamente el primer escalón terapéutico utilizado para proteger el hueso subcondral y evitar el colapso de la articulación. Sin embargo, no existe evidencia de que la descarga interfiera en el curso de la enfermedad<sup>337</sup>. Además, algunos datos sugieren que la terapia con ondas de choque extracorpóreas puede reducir el dolor de cadera asociado a la necrosis avascular después del TPH, con beneficios significativos sobre la calidad de vida, el dolor y el rendimiento funcional. Su función es la de estimular la actividad osteoblástica. Sin embargo, no es un tratamiento muy extendido ya que la evidencia es escasa y se requieren estudios mejor diseñados para pensar en resultados más prometedores.

La electroterapia y la terapia manual también puede desempeñar un papel importante en pacientes que padecen diversos problemas articulares y fasciales. La técnica de liberación miofascial ayuda a liberar fascias tensas o con movilidad restringida.

- *Osteopenia y osteoporosis*: Aproximadamente el 50% de los pacientes pueden desarrollar una alteración

en el metabolismo óseo tras el TPH. En el caso de pacientes que desarrollan EICR puede aumentar al 77%<sup>313</sup>. Suele verse más osteopenia que osteoporosis, y se ve afectada más la cabeza femoral que las vértebras. Se asocia al incremento de la actividad inflamatoria, que produce un gran aumento del remodelado óseo, uso de corticoides, radio y quimioterapia, inmovilidad prolongada, déficit nutricional o atrofia muscular. Se necesita ejercicio con algo de impacto como el entrenamiento de resistencia progresiva, saltos y ejercicios combinados con ejercicio de fuerza de brazos y piernas. Es necesario abordaje para prevención de caídas y minimizar riesgo de fracturas.

### 3.2. Problemas cardiopulmonares

Los pacientes pueden desarrollar desacondicionamiento físico y EICR pulmonar crónica (SBO) caracterizado por síntomas de presentación insidiosa con disnea, tos y sibilancias. La causa sería una respuesta aloimmune que provoca inflamación y rotura del epitelio bronquiolar, seguido de un proceso de fibrosis dentro de la luz de las vías respiratorias terminales que desarrolla una obstrucción fija al flujo aéreo. La fisioterapia respiratoria, ampliamente estudiada en EPOC, ha demostrado tener un impacto positivo en la calidad de vida y la función general de los pacientes al mejorar la capacidad respiratoria y la disnea subjetiva.

Para hacer una valoración del estado físico del paciente podemos realizar:

- *Test de marcha de 6 minutos* como prueba de esfuerzo submáxima para valorar capacidad funcional.
- *Test 30 segundos chair-stand test* para valorar fuerza y resistencia de MMII (**Anexo 6**).
- Escala de Fatiga del Cáncer (**Anexo 7**).

Los componentes fundamentales de los programas de rehabilitación pulmonar incluyen el entrenamiento de musculatura periférica, la educación y la fisioterapia respiratoria, la terapia ocupacional y la intervención nutricional.

Un estudio retrospectivo analizó el papel de la rehabilitación pulmonar durante al menos 8 semanas en 10 pacientes que desarrollaron SBO tras el TPH y demostró mejorar los síntomas subjetivos de disnea, la tolerancia al ejercicio y la calidad de vida<sup>252</sup>.

### 3.3. Neuropatía periférica

Pueden presentarse secuelas neurológicas como mono o polineuropatía periférica inflamatorias. Suele tener una presentación simétrica y acompañada de dolor, con expresión sensitiva o motora/sensitiva. Suelen asociarse al uso de quimioterapia e inmunosupresores. Podría ser necesario un electromiograma como prueba diagnóstica. Entre las escalas de valoración podríamos utilizar la Escala de Dolor Neuropático DN4 (**Anexo 8**).

La fisioterapia iría dirigida a trabajar propiocepción, equilibrio y evitar riesgo de caídas. En otros casos se desarrollan neuropatías por atrapamiento (nervio cubital, mediano o peroneo) debido al engrosamiento de tejidos próximos. Aquí el tratamiento iría dirigido a utilizar férulas posturales, terapia física, estiramientos y terapia neural. En ambos casos estaría indicado tratamiento analgésico.

### 3.4. Musculatura del suelo pélvico

La EICR puede afectar a los genitales y a la función sexual física. Puede asociarse con debilidad o hipotonía de los músculos del suelo pélvico por sarcopenia y/o uso de esteroides y también con hipertonía que podría causar dispareunia. La fisioterapia de suelo pélvico puede mejorar la salud sexual del paciente, educándolo e instruyéndolo con ejercicios de mejora de la musculatura del suelo pélvico<sup>365,366</sup>.

#### RESUMEN DE LAS RECOMENDACIONES

- Los pacientes receptores de TPH se pueden beneficiar de un programa seguro de ejercicio físico estructurado e individualizado. Estos programas mejoran la calidad de vida y reducen la fatiga antes, durante y después del trasplante, mejorando su recuperación [IB].
- El objetivo del ejercicio regular prescrito debe ser el progreso de varios parámetros como: función cardiorrespiratoria, fuerza, resistencia, equilibrio, mantenimiento de la densidad ósea, así como mejorar la movilidad de las articulaciones y la percepción de la fatiga [IIB].
- La rehabilitación respiratoria incluye entrenamiento muscular, educación, fisioterapia respiratoria, soporte psicosocial, terapia ocupacional e intervención nutricional. Ha demostrado mejorar los síntomas subjetivos de disnea, la tolerancia al ejercicio y la calidad de vida [IIA].
- Es importante la adherencia en todas las fases de tratamiento. Si tras el alta el paciente no continúa desarrollándolo, el efecto del trabajo puede ser neutralizado [IB].





## Capítulo 5

# MANEJO DE LAS COMPLICACIONES ENDOCRINAS

▣ María Suárez-Lledó, Lourdes Vázquez

1. Introducción
2. Alteraciones endocrinas relacionadas directamente con el tratamiento de la EICRc
3. Alteraciones endocrinas que ocurren durante el seguimiento de la EICRc que no están directamente relacionadas con su tratamiento, aunque pueden estar influenciadas por el mismo
4. Resumen de las recomendaciones

## 1. Introducción

La EICRc es la complicación más frecuente que ocurre en el post-TPH tardío y contribuye, directa o indirectamente, a la mayoría de las complicaciones tardías post-TPH<sup>367</sup>. Las alteraciones endocrinas son muy prevalentes y afectan a la salud física y mental, tanto de pacientes adultos como pediátricos. Los principales factores de riesgo para el desarrollo de complicaciones endocrinas son la enfermedad por la que se realiza el TPH, los tratamientos previos recibidos, la edad en el momento del trasplante (especialmente en niños), el uso de ICT y los tratamientos post-TPH, especialmente, el tratamiento de la EICRc<sup>368</sup>. Los órganos endocrinos son más sensibles al efecto de la radio/quimioterapia por su alta proporción de células en crecimiento. Además, las alteraciones endocrinas se han descrito con una frecuencia mayor en los pacientes que desarrollaron EICRc y que recibieron tratamiento por ello<sup>154,368-371</sup>. La bibliografía al respecto es más extensa en la población pediátrica donde parece ser más frecuente que en la población adulta. Si bien es cierto que las alteraciones endocrinas, así como los factores de riesgo para desarrollarlas, son las mismas para adultos que para niños; pero las consecuencias del déficit hormonal son diferentes y tienen más implicaciones en la calidad de vida, crecimiento y rendimiento intelectual en los niños.

En primer lugar, revisaremos las complicaciones endocrinas donde se puede establecer una relación causal con el tratamiento de la EICRc y, a continuación, haremos una breve revisión de las endocrinopatías que puede desarrollar un paciente con EICRc en el post-TPH tardío.

## 2. Alteraciones endocrinas relacionadas directamente con el tratamiento de la EICRc

### Insuficiencia adrenal (hipocortisolismo)

Tiene una incidencia variable según las series (10-30%), relacionado directamente con la duración y la dosis acumulada del tratamiento corticoideo recibido. La ICT en el acondicionamiento también puede contribuir a la insuficiencia suprarrenal. Los pacientes que reciben corticoides  $\geq 0,5$  mg/kg/día durante  $>10$  días tienen riesgo de presentar insuficiencia suprarrenal por inhibición de la glándula. Es posible que la alteración se resuelva espontáneamente una vez retirado el corticoide. Una aproximación práctica al manejo de la retirada de corticoides consiste en que cuando el paciente esté en dosis equivalente a prednisona 5 mg se debe pasar a hidrocortisona 20 mg/día repartido en 3 dosis (10mg-5mg-5mg) y reevaluar a las 2-4 semanas con analítica con cortisol basal y actuar según resultado:

- Si cortisol basal  $>10$ : Iniciar pauta de descenso lento de hidrocortisona en 15 días. Ejemplo: 10-5-0 x 3 días-10-0-0 x 3 días-5-0-0 x 3 días y luego suspender.
- Si cortisol basal entre 5-10: Retirar la dosis de la noche 10-5-0 y control analítico con cortisol basal en 2 semanas, y realizar pauta de descenso según resultados.

- Si cortisol basal <5: Mantener dosis plenas 10-5-5 con reevaluación semanal de cortisol basal y actuar según resultado. Recomendamos valoración por Endocrinología en el caso de que tras 6 meses de tratamiento con hidrocortisona el paciente no ha recuperado el eje adrenal. Recordar que pacientes con insuficiencia adrenal (hipocortisol) en tratamiento sustitutivo se ha de aumentar la dosis de hidrocortisona ante una situación de estrés físico (infección, intervención quirúrgica, etc). También hay que recordar que los corticoides tópicos (cutáneos, orales, inhalados) pueden absorberse en un grado que inhiba la producción de hormona adrenocorticotrópica (ACTH), especialmente en combinación con inhibidores del CYP3A4.

### Diabetes mellitus

Tiene una incidencia variable y puede afectar al 50% de los pacientes. Está directamente asociada con el tratamiento corticoideo, puede ocurrir en pacientes con antecedentes de diabetes mellitus (DM) pre-TPH o no, y habitualmente aparece con las primeras dosis de corticoides, sobre todo si son altas. Es frecuente la necesidad de tratamiento con insulina para el control de la glucemia, por lo que es imperativo el manejo conjunto con Endocrinología. Algunos estudios han demostrado que los inhibidores de calcineurina (especialmente el tacrólimus y menos frecuente la ciclosporina) podrían actuar como inhibidores de la secreción de insulina y el uso de corticoides se ha visto implicado en mayor resistencia al tratamiento con insulina.

Diferentes mecanismos directa e indirectamente relacionados con la presencia de EICR y sobretodo su tratamiento, se han visto implicados en la aparición de alteraciones en el metabolismo de la glucosa, así como del tejido adiposo que contribuyen, no solo a la aparición de DM sino a la dificultad en su tratamiento (resistencia a la insulina). Las *alteraciones del tejido adiposo*, que van desde la obesidad a la lipodistrofia, se acompañan del síndrome de resistencia a la insulina que, a su vez, favorece la aparición de DM tipo 2, dislipemia y complicaciones cardiovasculares.

La *lipodistrofia* es un grupo de enfermedades poco frecuentes que se caracteriza por la ausencia generalizada o parcial del tejido adiposo, que producen o no hipertrofia del tejido adiposo en otros lugares. Hay formas de lipodistrofia consideradas adquiridas, habitualmente iatrogénicas (por ejemplo, asociadas al tratamiento antirretroviral en paciente VIH, a la toma de corticoesteroides, a la presencia de EICR, especialmente en EICRc esclerodermiforme) y también relacionadas con enfermedades del sistema inmune (por ejemplo, secuelas de dermatopolimiositis, alteraciones poliendocrinas, etc.)<sup>372-374</sup>.

### Dislipemia

Pueden observarse tanto hipercolesterolemia derivada del tratamiento corticoideo como hipertrigliceridemia, asociada al tratamiento con inhibidores de calcineurina.

- *Hipercolesterolemia*: indicado el tratamiento cuando colesterol total es >250 mg/dl con el objetivo de mantener c-LDL <130 mg/dl, para disminuir el riesgo cardiovascular. El tratamiento se basa en el uso de estatinas (simvastatina frecuentemente utilizada, aunque la atorvastatina es la estatina más segura y se puede utilizar en combinación con fibratos en caso de ser necesario). Se recomienda control analítico con enzimas hepáticas y creatinquininas por el riesgo de rhabdmiolisis y hepatotoxicidad asociada a las estatinas.

- **Hipertrigliceridemia:** indicado inicio de tratamiento cuando triglicéridos >200 mg/dl de manera mantenida. Los valores superiores a 500 mg/dl se asocian a riesgo elevado de presentar pancreatitis aguda, complicación potencialmente grave. El tratamiento se basa fundamentalmente en el uso de gemfibrozilo o fenofibrato.

Se recomienda seguimiento por Endocrinología si persiste la alteración a pesar de realizar tratamiento correctamente durante al menos 6-8 semanas de tratamiento.

### Síndrome metabólico

Es una complicación tardía frecuente que puede afectar hasta el 50% de los pacientes y que engloba diferentes factores de riesgo cardiovascular. Se define como la presencia concomitante de al menos 3 de los siguientes: obesidad abdominal, DM, hipertensión arterial, hipertrigliceridemia y niveles bajos de colesterol HDL. En todas ellas están involucrados el tratamiento corticoide prolongado y los inhibidores de calcineurina, tratamientos habituales de la EICRc. Las alteraciones que definen el síndrome metabólico son factores de riesgo cardiovascular independientes, pero cuando se asocian dos o más factores la probabilidad de presentar un evento cardiovascular (trombosis, accidentes isquémicos cerebrales, cardiopatía isquémica) aumenta exponencialmente<sup>375-377</sup>. En población pediátrica la presencia de hipotiroidismo o déficit de hormona de crecimiento contribuye al riesgo cardiovascular aumentado.

## 3. Alteraciones endocrinas que ocurren durante el seguimiento de la EICRc que no están directamente relacionadas con su tratamiento, aunque pueden estar influenciadas por el mismo

### Alteraciones tiroideas

Son muy frecuentes. Se recomienda realizar primer control (TSH y T4) a los 12 meses del TPH y, posteriormente, control anual y derivar a Endocrinología en caso de necesidad de iniciar tratamiento.

- **Hipotiroidismo:** es la manifestación más frecuente (10%-50%) sobre todo en aquellos pacientes que hayan recibido ICT en el acondicionamiento, siendo menos frecuente tras ciclofosfamida-busulfán. La mediana de aparición de esta alteración es alrededor de los 2 años post-TPH<sup>378</sup>. Se ha descrito diferentes manifestaciones:

- **Hipotiroidismo subclínico,** la manifestación más frecuente. No requiere tratamiento específico, aunque sí vigilancia analítica con frecuencia trimestral.
- **Hipotiroidismo clínico,** suele diagnosticarse alrededor de los 4-5 años post-TPH.

Como no es infrecuente que un hipotiroidismo subclínico se resuelva espontáneamente, ante una primera

determinación anómala se recomienda realizar control analítico cada 3 meses. Se recomienda iniciar tratamiento sustitutivo cuando se detecta TSH >8,0 mUI/L con T4 normal asintomático o TSH elevada con síntomas. En caso de cardiopatía asociada, iniciar dosis bajas (25 µg/24h). En caso de iniciar tratamiento sustitutivo se ha de realizar seguimiento por Endocrinología.

- **Hipertiroidismo:** La transferencia donante-receptor de linfocitos B y T puede favorecer la aparición de hipertiroidismo en forma de *tiroiditis autoinmune*, similar a la enfermedad de Graves-Basedow.
- **Nódulo tiroideo:** Relacionado con la ICT, la incidencia descrita en niños es alrededor del 16%, la mitad de ellos potencialmente malignos.
- **Carcinoma de tiroides:** En un estudio con 69.000 pacientes el riesgo de esta neoplasia fue hasta 3 veces superior a la población general. La ICT, sexo femenino y la presencia de EICR fueron identificados como factores de riesgo. La mayoría respondieron al tratamiento estándar (tiroidectomía y Yodo-131).

### Hormona de crecimiento (población pediátrica)

Aunque la producción de hormona de crecimiento (GH) tiene un papel importante en la estatura final, hay otros factores que influyen tales como el estado nutricional, la función tiroidea, el tratamiento con corticoides y la producción de hormonas sexuales durante la pubertad. Los pacientes que reciben ICT tienen un riesgo elevado de presentar déficit de GH. Otro de los mecanismos implicados en la función de la GH es la estimulación a través de la producción de IGF-1 (*insuline-like growth factor-1*) y su receptor IGF-binding proteína-3. En niños con sospecha de retraso de crecimiento, la medición de estas dos moléculas podría ser un método fácil para evaluar la producción insuficiente de GH<sup>375</sup>. La incidencia de déficit de GH y retraso de crecimiento es del 20-50%<sup>370</sup>. Actualmente, se recomienda realizar una evaluación del crecimiento con un estadiómetro preciso de manera anual y calcular la velocidad de crecimiento. En los pacientes en los que se identifique un retraso en el crecimiento, se recomienda evaluar la edad ósea anualmente antes del cierre de la epífisis (alrededor de 17 años en niñas y de 19 años en niños). Los pacientes en los que se confirme un retraso de crecimiento, se recomienda derivar al endocrinólogo pediátrico. No hay consenso sobre el uso de GH exógena como tratamiento sustitutivo. Por un lado, parece ser eficaz para mejorar la estatura, sobre todo en los menores de 10 años. Por otro lado, se cree que el estímulo que aporta la GH en las células podría aumentar el riesgo de recaída de la hemopatía o enfermedad maligna por la que se realizó el trasplante. Además, el tratamiento sustitutivo con GH puede revelar la existencia de hipotiroidismo no diagnosticado previamente<sup>379,380</sup>.

### Disfunción gonadal<sup>388,379-381</sup>

#### Femenina:

- **Definición:** El fallo ovárico prematuro o insuficiencia ovárica primaria (IOP) se caracteriza por la tríada de amenorrea durante más de 4 meses, falta de esteroides sexuales y elevación de la hormona gonadotrófica en la mujer antes de los 40 años<sup>87,382,383</sup>. Las sociedades científicas de menopausia consideran más adecuado el término de IOP porque comprende la variabilidad de su cuadro clínico, su carácter reversible en algunas ocasiones y enfatiza su origen ovárico<sup>382</sup>.

Existen múltiples causas de IOP, yatrogénicas y no yatrogénicas. Las no yatrogénicas a su vez pueden tener origen genético, metabólico, autoinmune e infeccioso<sup>383</sup>, pero no son el objeto de esta guía. Entre las causas de origen yatrogénico se encuentran la cirugía, por la exéresis de ambos ovarios por causas benignas o, más frecuentemente, malignas, y la quimioterapia y/o radioterapia por cáncer, entre las que se encuentran las pacientes receptoras de un TPH. El fallo ovárico es la complicación más frecuente y es, principalmente, una consecuencia directa de la radioterapia y quimioterapia recibida. Aunque el efecto de los agentes citotóxicos y la radiación es dosis dependiente, parece ser que una dosis de 4 Gy sería responsable de la muerte del 50% de los oocitos. Casi todos los agentes quimioterápicos, especialmente los alquilantes [busulfán, ciclofosfamida], ejercen un efecto tóxico sobre los ovarios, no solo por daño directo de los oocitos si no también por el daño generado en el tejido ovárico donde se encuentran los folículos en proliferación y en reposo. En la mayoría de las mujeres el fallo ovárico se manifiesta como amenorrea y está asociado a un hipogonadismo hipergonadotrófico con niveles bajos de 17 $\beta$ -estradiol y delta-4-androstenodiona, lo que produce atrofia ovárica y uterina. El uso de corticoides de manera prolongada, así como otros tratamientos inmunosupresores, también están implicados en el daño del tejido ovárico y contribuye a la atrofia de los tejidos y a la insuficiente producción hormonal.

El ovario es particularmente sensible a la quimo/radioterapia debido al número limitado o finito de las células germinales, lo que guarda relación con la irreversibilidad del daño producido. La capacidad de recuperación de la función ovárica es muy baja y depende básicamente de la edad en el momento del trasplante, siendo más frecuente la recuperación en niñas jóvenes, fundamentalmente pre-púberes [la edad por debajo de 11 años es un factor de persistencia de la función ovárica tras TPH].

- **Incidencia IOP post-TPH y factores de riesgo:** Prácticamente todas las mujeres en edad fértil (>90%) que reciben un TPH tras un régimen de acondicionamiento mieloablativo padecerán una insuficiencia ovárica transitoria o definitiva. Un pequeño porcentaje, menos del 5%, recuperarán la función ovárica durante un periodo de tiempo limitado para finalmente entrar en menopausia precoz.
- **Clínica:** Los síntomas de IOP son los propios de la deficiencia de estrógenos y similares a la menopausia fisiológica: amenorrea, sofocos, sudoración nocturna, trastornos del humor, trastornos del sueño, falta de concentración, artralgias, deterioro de la función sexual y la pérdida de la capacidad reproductiva.

La disminución de la función ovárica puede mostrarse como una irregularidad de las menstruaciones, antes de que aparezca la amenorrea. Los síntomas sexuales más comunes son la disminución del deseo y la falta de lubricación, teniendo como consecuencia la dispareunia y la ausencia o el retraso del orgasmo<sup>384</sup>. Hasta el 80% de las mujeres que sobreviven a un TPH refieren disfunción sexual y, a diferencia de los varones, la mayor parte no han experimentado mejoría 5 años después<sup>384</sup>.

Además, existen otros riesgos asociados a la IOP, como son la enfermedad cardiovascular, la osteoporosis y el deterioro de la función cognitiva. Para que la pubertad se desarrolle con normalidad es necesario un funcionamiento normal del eje hipotálamo-hipofisis-gonadal, por lo que es frecuente que haya un retraso o fallo en el desarrollo puberal (57% en niñas y 53% en niños), lo que también se ha visto asociado al régimen de acondicionamiento utilizado [busulfán e ICT, son los más frecuentemente implicados, sobre todo en combinación, ciclofosfamida en menor medida].

Sin embargo, no podemos atribuir toda esta patología a la IOP porque también está influida por otros factores. El uso de esteroides, inhibidores de la calcineurina, inhibidores de los receptores de serotonina y de la bomba de protones, la hiperlipidemia o la deficiencia de vitamina D pueden influir en su aparición, que se detallará exhaustivamente en otro apartado.

■ **Evaluación y diagnóstico:** El manejo de la IOP debe iniciarse antes del trasplante. Se debe informar de la probabilidad de la insuficiencia ovárica, su sintomatología e indicar el uso de anticonceptivos o análogos de hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) en caso de riesgo de menorragia, durante todo el tratamiento de TPH. Actualmente, el único método aceptado de protección ovárica es el uso de agonistas de la GnRH.

El diagnóstico de la IOP se basa en la triada de amenorrea aparecida tras el TPH, la elevación de FSH por encima de 40 UI/L y reducción de estrógenos por debajo de 50 pg/ml<sup>367</sup> determinados dos veces seguidas con intervalo de 1-3 meses.

En la actualidad la hormona antimulleriana (AMH) es la única determinación que aporta utilidad al estado de la reserva ovárica permitiendo diferenciar entre las dos posibilidades de IOP (con o sin folículos).

La disminución de la función ovárica puede o no acompañarse de irregularidades de la menstruación; sin embargo, la amenorrea de más de 3 meses una vez descartada la gestación nos debe hacer pensar en una IOP.

Determinaciones necesarias: AMH, FSH, LH, estradiol, prolactina, TSH y Ac antiperoxidasa.

- Si la AMH esta normal para su edad, repetir al año; y si fuera normal, cada 2 años durante 10 años.
- Si la AMH esta disminuida para la edad, repetir a los 3 meses junto con estradiol y FSH.

■ **Tratamiento, vigilancia e implicaciones a largo plazo:** La terapia hormonal sustitutiva (THS) se utiliza en la mayoría de las mujeres para favorecer o inducir un desarrollo puberal normal (en las niñas a partir de los 12-13 años para que el desarrollo mamario y uterino tenga lugar), así como para el tratamiento de los síntomas relacionados con la menopausia y disminuir el riesgo de las complicaciones tardías asociadas (osteoporosis, cardiovascular).

■ **Tratamiento hormonal sustitutivo:** A toda mujer por debajo de los 40 años que presente amenorrea, se le debe ofrecer tratamiento hormonal sustitutivo hasta la edad media de la menopausia, 51 años, siempre que no exista una contraindicación para el mismo, como el cáncer de mama y endometrio, enfermedades cardiovasculares, porfiria o enfermedad grave del hígado (IIB)<sup>364</sup>. Dicho tratamiento ha de ser indicado y supervisado por Ginecología.

Las mujeres mayores de 40 años también pueden beneficiarse de THS valorando siempre riesgos-beneficios.

No existe recomendación explícita acerca de la formulación de THS y cualquiera de ellas puede ser utilizada, tanto los estrógenos vía transdérmica (estradiol, 50 µg/24h) como los estrógenos orales (estradiol, 1-2 mg/24h). Si el útero está presente, hay que añadir progesterona u otro gestágeno, ya sea en forma oral, vaginal o transdérmica. Las dosis habituales son 0,1 mg diarios de 17-beta-estradiol transdermico y 100 mg de progesterona micronizada durante 14 días.

En mujeres jóvenes la THS puede ser sustituida por anticonceptivos a dosis bajas y de forma continua, para evitar la sintomatología climatérica durante la semana de privación.

La THS es preferible al uso de los anticonceptivos orales combinados, siendo la vía transdemica preferible a la oral, porque se reduce el riesgo de tromboembolismo venoso.

El tratamiento sustitutivo con estrógenos alivia significativamente los síntomas vasomotores, mejora la mucosa

vaginal y previene la disminución de la densidad ósea, aumentando así la calidad de vida. Sin embargo, la THS no mejora la disfunción sexual.

La testosterona transdérmica a dosis bajas (300 pg/día) mejora el deseo sexual en mujeres tras cirugía uterina, pero no existen datos de su eficacia y seguridad a largo plazo en la pacientes con IOP iatrogénico<sup>229</sup>. Si preferimos no indicar testosterona, a la paciente con disminución de deseo sexual se le puede aconsejar el uso de tibolona, alternativa válida de toda la THS y sobre todo si existe intolerancia a los estrógenos.

Otra alternativa a la THS son los moduladores selectivos de los receptores de estrógenos (SERMs).

■ **Tratamiento no hormonal:** En caso de contraindicación de THS o si la paciente no desea estrógenos, existen otras opciones terapéuticas según los síntomas y el riesgo asociado. Los síntomas vasomotores pueden disminuir con gabapentina, inhibidores selectivos de la receptación de serotonina y la clonidina.

Finalmente, el riesgo de cáncer de mama en receptoras de TPH aumenta significativamente si recibieron ICT y/o radioterapia torácica. Por ello, se recomienda la mamografía a partir de la edad de 25 años u 8 años después de la radioterapia (IA).

### *Masculina*

En los hombres, el epitelio germinal testicular donde se encuentran las células de Sertoli y donde tiene lugar la espermatogénesis es más vulnerable a la quimio/radioterapia que las células de Leydig, encargadas de producir la testosterona. Por ello, los niveles de testosterona suelen ser normales a pesar de que la espermatogénesis no se produzca. La principal manifestación de esta toxicidad es la oligo/azoospermia y suele correlacionarse bien con los niveles de FSH, que suelen estar elevados mientras que la LH suele estar dentro de la normalidad. En algunos casos de azoospermia (15%), los niveles FSH/LH se encuentran dentro de la normalidad, por lo que el daño gonadal podría explicarse por un daño parcial del eje hipotálamo/hipofisiario que da lugar a una secreción deficiente de GnRH o bien a un **stop** de la espermatogénesis a nivel de la espermátide o una oclusión del tracto espermático. Se ha reportado que los pacientes afectados de EICRc pueden tener niveles bajos de testosterona, lo que sugiere que el tratamiento inmunosupresor podría inhibir el eje hipotálamo-hipofisiario. De hecho, los corticoides pueden inhibir la secreción de GnRH, afectando a todo el eje gonadal, y también puede suprimir la fuente adrenal de andrógenos. A pesar de estos efectos gonadotóxicos y que la disminución de la hormona sexual esteroide post-TPH es transitoria y leve, la mayoría de los pacientes no necesitan testosterona exógena para mantener una vida sexual normal, en términos de libido, erección y eyaculación. Sin embargo, al igual que en las mujeres, el daño producido sobre el epitelio germinal, implicado en la espermatogénesis, es irreversible en la mayoría de los casos. La reversibilidad depende sobretodo del acondicionamiento recibido y las dosis de quimio/radioterapia administrada.

Las células germinales de los testículos siguen produciendo esperma durante la edad adulta. Probablemente, este hecho hace que la edad y el estado puberal en el momento del trasplante no influyan sobre la disfunción testicular, si no que esta es debida al daño generado por la quimioterapia (busulfán, ciclofosfamida) y la radioterapia. Los pacientes que reciben el trasplante en la infancia suelen iniciar y completar la pubertad con normalidad. En cambio, los que reciben el trasplante justo antes de la pubertad pueden presentar un volumen testicular disminuido y un retraso en



el desarrollo puberal debido al daño producido por la quimio/radioterapia sobre el epitelio germinal. El tratamiento sustitutivo con testosterona se recomienda cuando el hipogonadismo está severamente descompensado.

La disfunción eréctil y la reducción del deseo sexual son frecuentes y habitualmente infradiagnosticadas por lo que se aconseja realizar un interrogatorio dirigido. Endocrinólogos y urólogos especialistas en salud sexual masculina son los más indicados para valorar y tratar a estos pacientes.

### *Infertilidad*

Los pacientes que reciben un TPH (con o sin EICRc) experimentan diferentes grados de daño gonadal que es responsable de su infertilidad. La preservación de la fertilidad en estos pacientes ha de tener en cuenta los múltiples factores causales, los métodos disponibles en cada centro, así como las características de los pacientes, en cuanto a edad, enfermedad por la que realiza el trasplante y el tipo de trasplante que se realizará.

En cuanto a las posibilidades de embarazo post-TPH, cabe recordar que son escasas y que deben ser considerados embarazos de riesgo con mayor porcentaje de partos pre-término y necesidad de cesárea debido al daño sobre el tejido ovárico, uterino y tracto genital. La incidencia de malformaciones congénitas, retraso mental o enfermedades malignas no es diferente a la población general.

### **RESUMEN DE LAS RECOMENDACIONES**

- La vigilancia de las complicaciones endocrinológicas post-TPH, y en particular en pacientes con EICR, es fundamental en el seguimiento de los pacientes.
- La insuficiencia suprarrenal, la DM, la dislipemia y el síndrome metabólico son frecuentes en los pacientes tratados con corticoides e inhibidores calcineúricos, por lo que se recomiendan pautas de prevención, de diagnóstico precoz y tratamiento multidisciplinar.
- Las alteraciones tiroideas son muy frecuentes, recomendándose monitorización de hormonas tiroideas al menos una vez al año.
- La disfunción gonadal masculina y femenina tienen una elevada prevalencia y un importante impacto sobre la salud general física y mental. En su manejo, es fundamental la participación de ginecólogos, endocrinólogos y urólogos con experiencia en este área.



## Capítulo 6

# SINTOMATOLOGÍA PSICOLÓGICA: EVALUACIÓN Y TRATAMIENTO

 Anna Barata

1. Introducción
2. Sintomatología psicológica
3. Evaluación
4. Tratamiento
5. Resumen de las recomendaciones

## 1. Introducción

La EICRc es la complicación tardía y la causa de mortalidad común entre los receptores de TPH. Con un curso crónico e impredecible, la EICRc repercute negativamente en la funcionalidad y calidad de vida de los pacientes afectados<sup>225,385,386</sup>. La limitación terapéutica actual, junto a las toxicidades asociadas, contribuye significativamente a la morbilidad observada en esta población. Por todo ello, los pacientes con EICRc son particularmente vulnerables a desarrollar sintomatología psicológica significativa.

## 2. Sintomatología psicológica

Los síntomas psicológicos tienden a ser elevados durante la hospitalización y el postrasplante inmediato, pero tienden a mejorar aproximadamente al año del procedimiento en la mayoría de los pacientes<sup>387</sup>. A pesar de ello, la EICRc, y sobretudo la gravedad de la misma, es un factor de riesgo clave asociado a la no-recuperación y al desarrollo de nuevos síntomas<sup>388</sup>. Cada incremento en la gravedad de la EICRc, por ejemplo de leve a moderada o de moderada a grave, aumenta un 90% el riesgo de desarrollar depresión moderada y grave<sup>389</sup>, con estudios apuntando que la salud mental de los pacientes con EICRc grave sería comparable a la de los pacientes con depresión mayor<sup>225</sup>. Así, mientras un 19% de los pacientes con EICRc e inmunosupresión activa presenta sintomatología depresiva<sup>385</sup>, la prevalencia aumenta hasta el 33-38% al evaluar específicamente a pacientes con EICRc moderada y grave<sup>389</sup>. De manera similar, mientras un 23% de los pacientes con EICRc con inmunosupresión activa presenta síntomas de ansiedad<sup>385</sup>, la prevalencia aumenta hasta el 30-36% al considerar únicamente a pacientes con EICRc moderada y grave<sup>389</sup>. Junto a la depresión y la ansiedad, la EICRc se ha asociado a riesgo de suicidio<sup>390</sup> y, sus formas moderadas y graves, a calidad de vida y estado funcional pobre, toma de analgésicos, ansiolíticos y antidepresivos, y a la no-reincorporación al trabajo, escuela o actividades previas<sup>386</sup>. En la actualidad, no existe acuerdo en el impacto que el EICRc resuelto tiene en la calidad de vida. Si bien se ha descrito que estos pacientes pueden tener una calidad de vida parecida a la de aquellos que no han desarrollado EICRc<sup>386</sup>, otros trabajos describen persistencia de los déficits más allá de la resolución de la misma<sup>391</sup>.

Es fundamental detectar la sintomatología psicológica, no solo para mejorar el bienestar de los pacientes, sino porque también está asociada a los resultados del trasplante. Por ejemplo, la sintomatología depresiva en pacientes con EICRc se ha asociado a supervivencia global inferior<sup>385</sup>, mientras que en receptores de trasplante alogénico se ha asociado a menor supervivencia global<sup>392</sup> y a mayor incidencia de EICRa<sup>392</sup>.

Es, pues, necesario identificar los pacientes con mayor riesgo de desarrollar sintomatología psicológica. Los pacientes con EICRc más vulnerables a la depresión son los que presentan una forma moderada y grave<sup>388</sup>, las mujeres, los jóvenes, los pacientes que refieren poco apoyo social, funcionamiento físico pobre, depresión en el pretrasplante, mayor uso de estrategias de afrontamiento de problemas desadaptativas y menor uso de estrategias de afrontamiento de problemas adaptativas<sup>389</sup>.

### 3. Evaluación

La elevada sintomatología psicológica presente en estos pacientes enfatiza la necesidad de evaluar y manejar proactivamente dicha sintomatología. En ausencia de guías basadas en la evidencia, el formato y la frecuencia para evaluar y tratar la sintomatología psicológica es dispar entre los centros. Las guías disponibles en la población de receptores de TPH recomiendan evaluar la salud mental durante el periodo de recuperación post-trasplante, a los 6 y 12 meses, y con una frecuencia anual posteriormente<sup>387</sup>. Los pacientes que presentan sintomatología psicológica significativa deben ser visitados por especialistas en salud mental<sup>387</sup>.

Existen **cuestionarios** que evalúan la sintomatología psicológica como la depresión, la ansiedad o el malestar emocional [Tabla 66], así como otros que captan el impacto que la enfermedad y los tratamientos tienen a nivel de síntomas físicos, funcionalidad y calidad de vida. La información aportada por los pacientes en estos cuestionarios se conoce como resultados referidos por los pacientes (PROs). Los resultados referidos por los pacientes aportan información diferencial pero complementaria a la evaluación hecha por clínicos e investigadores, y tanto el *Chronic GVHD Consensus Response Criteria Working Group del National Institute of Health*<sup>28</sup> como los trabajos realizados desde el *Chronic GVHD Consortium*<sup>225,393</sup> recomiendan incorporarlos para conocer el impacto que la EICRc y su tratamiento tienen en el bienestar global de los pacientes. Además, la detección del malestar emocional mediante cuestionarios se ha asociado a mayores esfuerzos por parte de los clínicos para tratarlo, así como a mayor satisfacción del clínico y de los pacientes con la visita realizada<sup>394</sup>.

**Tabla 66.** Cuestionarios comúnmente utilizados para evaluar ansiedad, depresión y malestar emocional en pacientes receptores de TPH y/o con EICRc disponibles en nuestro medio (ordenados alfabéticamente)

Cuestionario	Descripción	Resultado
Cuestionario sobre la Salud del Paciente (PHQ)	Cuestionario que evalúa la presencia de síntomas depresivos correspondientes al <i>Diagnostic and Statistical Manual on Mental Disorders (DSM)-IV</i> . Existen versiones de 8 y 9 ítems (PHQ-8 y PHQ-9, respectivamente). En ambas versiones los ítems se responden en una escala que oscila de 0 (ningún día) a 3 (casi todos los días).	Puntuaciones iguales o superiores a 10 son indicativas de depresión mayor.  Puntuaciones iguales o superiores a 20 son indicativas de depresión mayor grave

Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión (HADS)	Cuestionario que evalúa síntomas de ansiedad (7 ítems) y depresión (7 ítems) a responder en una escala que oscila entre 0 y 3.	<p>Puntuaciones entre 8 y 10 son indicativas de ansiedad y/o depresión leve.</p> <p>Puntuaciones entre 11 y 14 son indicativas de ansiedad y/o depresión moderada.</p> <p>Puntuaciones entre 15-21 son indicativas de ansiedad y/o depresión grave</p>
Escala Revisada del Impacto del Estrésor (IES-R)	<p>Cuestionario que evalúa el malestar vinculado a una experiencia estresante y/o traumática.</p> <p>Consta de 22 ítems a responder en una escala que oscila entre 0 (nada) y 4 (extremadamente).</p>	Puntuaciones iguales o superiores a 22 son indicativas de malestar significativo.
Escala para el Trastorno de Ansiedad Generalizada (GAD-7)	<p>Cuestionario que evalúa la ansiedad generalizada, así como otras formas de trastornos de ansiedad (ej. trastorno de pánico, trastorno por ansiedad social y trastorno por estrés postraumático).</p> <p>Consta de 7 ítems a responder en una escala que oscila entre 0 (ningún día) y 3 (casi todos los días).</p>	<p>Puntuaciones iguales a 5, 10 y 15 son indicativas de ansiedad leve, moderada y grave, respectivamente.</p> <p>Puntuaciones iguales o superiores a 10 hacen recomendable una evaluación por un profesional de la salud.</p>

TPH: trasplante de progenitores hematopoyéticos; EICRc: enfermedad injerto contra receptor crónica; PHQ: Cuestionario de Salud del Paciente; DSM: Diagnostic and Statistical Manual on Mental Disorders; HADS: Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión; IES-R: Escala Revisada del Impacto del Estrésor; GAD-7: Escala para el Trastorno de Ansiedad Generalizada.

## 4. Tratamiento

Es necesario identificar y tratar tempranamente a los pacientes que presentan sintomatología psicológica significativa, siendo esta un área que precisa mejoría. Por ejemplo, entre receptores de TPH con malestar emocional significativo, únicamente el 39% recibió tratamiento psicofarmacológico, como antidepresivos y/o ansiolíticos, y un 22% recibió psicoterapia<sup>395</sup>. A pesar de ello, los pocos estudios disponibles muestran que las intervenciones farmacológicas<sup>396</sup> y no farmacológicas<sup>397</sup> son eficaces en mejorar los síntomas psicológicos en estos pacientes.

Las **intervenciones no farmacológicas** tienen como objetivo incidir en factores modificables asociados al malestar

emocional, como las estrategias de afrontamiento de problemas, el manejo de los síntomas, el apoyo percibido y la psico-educación. Si bien, hasta la fecha no existen intervenciones no farmacológicas dirigidas específicamente a la población de pacientes afectados de EICRc, los resultados obtenidos en receptores de TPH sugieren su potencial adaptación a la población de pacientes con EICRc. Por ejemplo, un estudio controlado aleatorizado en supervivientes a largo plazo, de los cuales un 60% tenían EICRc, demostró que recibir un plan de cuidados individualizado estaba asociado a menor malestar emocional y mejor salud mental<sup>399</sup>. Además, entre un 62-70% de los participantes refirió sentirse mejor preparado para manejar los efectos secundarios del trasplante y comunicar mejor al equipo médico aspectos relacionados con el trasplante, los efectos secundarios, y los tratamientos<sup>399</sup>. Otro estudio controlado aleatorizado demostró que la intervención de un clínico paliativista en el equipo de trasplante durante la hospitalización estaba asociado a mejoría de los síntomas de depresión y ansiedad, así como a una menor disminución de la calidad de vida<sup>399</sup>. Además, los cuidadores de estos pacientes refirieron también menor sintomatología depresiva que los cuidadores del grupo control<sup>399</sup>.

La **terapia cognitiva conductual** también ha sido eficaz en disminuir los síntomas psicológicos asociados al TPH. Esta terapia generalmente incluye el abordaje de procesos cognitivos, entrenamiento en estrategias de afrontamiento de problemas y psico-educación, entre otros. Un estudio controlado y aleatorizado en supervivientes de trasplante a largo plazo demostró que recibir una intervención dirigida a promover la resolución de problemas *online* estaba asociada a una mejoría significativa de los síntomas psicológicos asociados al trasplante<sup>400</sup>. Otro estudio controlado y aleatorizado demostró que la terapia cognitiva conductual disminuía de manera significativa los síntomas de depresión y estrés postraumático en supervivientes a largo plazo<sup>401</sup>. Aproximaciones para reducir los síntomas psicológicos asociados a trasplante mediante ejercicio físico, *mindfulness*, técnicas de respiración, masaje, musicoterapia y arteterapia han arrojado resultados contradictorios<sup>402</sup>.

### RESUMEN DE LAS RECOMENDACIONES

- Evaluar frecuentemente los síntomas psicológicos, no solo para promover el bienestar de los pacientes, sino también para identificar a los pacientes más vulnerables a resultados pobres del tratamiento (IIIC).
- Incorporar cuestionarios que evalúen los resultados referidos por los pacientes para conocer el impacto global que la EICR y su tratamiento tienen en el bienestar de los pacientes (IIB).
- Derivar a especialistas en salud mental a aquellos pacientes con sintomatología psicológica significativa (IIIC). La administración de cuestionarios contribuye a detectar dichos síntomas, siendo recomendable derivar al paciente a especialistas en salud mental cuando la puntuación obtenida en esos cuestionarios lo sugiera.
- Valorar intervenciones farmacológicas y no farmacológicas para el manejo de la sintomatología psicológica, incluyendo planes de cuidados a largo plazo individualizados, cuidados paliativos durante la hospitalización por el trasplante, y apoyo psicológico, especialmente a través de terapia cognitivo-conductual (IB).





## Capítulo 7

### ASPECTOS FARMACOLÓGICOS DEL MANEJO DE LA EICR

▣ Rafael Ferriols, Carlos Solano

1.  $\alpha$ -1-antitripsina
2. Ciclofosfamida
3. Ciclosporina
4. Etanercept
5. Ibrutinib
6. Infliximab
7. Inmunoglobulina antitimocítica [de conejo]
8. Metotrexato
9. Ácido micofenólico
10. Ruxolitinib
11. Sirolimus
12. Tacrolimus
13. Vedolizumab

En este tema se abordarán aspectos farmacológicos de una selección de los medicamentos más frecuentemente utilizados en nuestro medio en el tratamiento de la EICR, tanto en la forma aguda como en la crónica. Está estructurado en forma de ficha y se basa en las recomendaciones propuestas por la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. Los fármacos aparecen en orden alfabético, no por frecuencia de uso o relevancia. Se incluyen las interacciones farmacocinéticas y farmacodinámicas clasificadas como "graves" (aquellas que pueden causar la muerte o que requieran intervención médica para evitar o minimizar efectos adversos graves) o "moderadas" (pueden agravar la condición del paciente y/o requerir una alteración de la terapia) con un nivel de evidencia IA (es decir, hay estudios controlados que establecen la existencia de interacción) o IIB (la documentación sugiere plenamente que existe interacción pero faltan estudios bien controlados). La existencia de interacciones *no contraindica el uso del medicamento*.

En algunos medicamentos se recomienda la monitorización de sus concentraciones séricas. En la práctica clínica, estas concentraciones se determinan mediante inmunoensayo, pero existen otros métodos analíticos y la selección de uno u otro puede afectar la concentración medida. La frecuencia del control debe estar basada en las necesidades clínicas. No obstante, son medicamentos de aclaramiento lento y pueden pasar varios días antes de que los ajustes realizados en la dosis se reflejen en las concentraciones séricas. Se recomienda la monitorización durante todo el tratamiento, después de los ajustes de dosis, de los cambios en el régimen inmunosupresor o después de la administración conjunta de sustancias que puedan afectar las concentraciones. Se incluyen anexos con tablas de compatibilidad físico-química con distintos diluyentes (**Anexo 9**), de medicamentos administrados en Y (**Anexo 10**) y de las interacciones graves/moderadas, con buena evidencia científica, de prednisona/metilprednisolona (**Anexo 11**), que son utilizadas en este tipo de pacientes.

Muchos de estos fármacos no tienen indicación formal en EICR por lo que se utilizan como "fuera de indicación" o como "uso compasivo", lo que se ha de tener en cuenta a la hora de su utilización.

## 1. $\alpha$ 1-Antitripsina

**Presentación.** Polvo y disolvente para solución para perfusión, 1.000 mg (25 mg/ml).

**Vías y formas de administración.** *Vía iv.* La velocidad de perfusión debe ser inferior a 0,08 ml/kg de peso corporal por minuto. Podrá ajustarse esta velocidad de perfusión en función de la tolerabilidad del paciente.

**Almacenamiento.** Conservar a menos de 25°C.

**Reconstitución.** El polvo liofilizado debe reconstituirse con el disolvente (40 ml de agua para inyectables).

**Estabilidad.** La solución reconstituida debe administrarse en las 3 h siguientes a su preparación. No refrigerar.

**Diluyentes.** Agua para inyectable.

**Contraindicaciones.** No debe utilizarse en pacientes con déficit selectivo de IgA y que poseen anticuerpos frente a IgA

o hipersensibilidad a la  $\alpha$ 1-antitripsina o los excipientes.

**Interacciones.** No hay descritas interacciones con otros medicamentos.

**Farmacocinética y monitorización.** Tras su administración iv, prácticamente el 100% de la dosis de  $\alpha$ 1-antitripsina administrada está inmediatamente disponible en la circulación del paciente. La tasa media de recuperación *in vivo* es de 4,2 mg/dl por kg de peso corporal. La semivida *in vivo* es de 4,5 días, aproximadamente.

## 2. Ciclofosfamida

**Presentación.** Comprimidos recubiertos 50 mg y polvo solución inyectable 1.000 mg, 200 mg.

**Vías y formas de administración.** *Inyección vía iv:* Administrar en 3-5 min; perfusión iv en 15-30 min y perfusión iv continua. Mantener el paciente hidratado y con la diuresis forzada para mantener la vejiga vacía. Cuando se usa a dosis elevadas se recomienda administrar MESNA (habitualmente 75% de la dosis de ciclofosfamida) y alcalinizar la orina con acetazolamida 125 mg/6h iv para mantener pH >7) para evitar la toxicidad vesical. *Vía oral.*

**Almacenamiento.** Temperatura ambiente y protegido de la luz.

**Reconstitución.** Reconstituir 1.000 mg con 50 ml de agua para inyección (API) y 200 mg con 10 ml de API. Si se inyecta directamente debe ser reconstituido con una solución salina fisiológica [CINa 0,9%].

**Estabilidad.** 24 h a temperatura ambiente; 6 días en nevera.

**Diluyentes.** Solución diluida con CINa 0,9% presenta una estabilidad de 24h a temperatura ambiente y 4 semanas en nevera. La utilización de glucosa 5% o glucosalino reduce la estabilidad de la solución diluida.

**Contraindicaciones.** Hipersensibilidad al principio activo, a cualquiera de sus metabolitos o excipientes; pacientes con infecciones activas; pacientes con disfunción grave de la médula ósea; pacientes con cistitis y obstrucciones urinarias; toxicidad urotelial aguda por la quimioterapia citotóxica o radioterapia; embarazo y lactancia.

**Interacciones (Tabla 67):**

**Tabla 67.** Interacciones de la ciclofosfamida

	Evidencia	
	IA	IIB
Graves	Inhibidores de la proteasa, vacunas "vivas"	Ciclosporina, etanercept, fenitoína, hierba de San Juan, nevirapina, pentostatina, tamoxifeno, warfarina
Moderadas		Ondansetrón y tiotepa.

**Farmacocinética y monitorización.** Biodisponibilidad oral del 76%. Difunde a través de la barrera hematoencefálica. La acción comienza a los 7-21 días de la administración. La unión a proteínas plasmáticas es baja. Se metaboliza en hígado (85-90%), dando lugar a *metabolitos activos*. La semivida de eliminación aumenta en pacientes con insuficiencia renal.

### 3. Ciclosporina

**Presentación.** Cápsulas blandas 25 mg, 50 mg y 100 mg; solución oral 100 mg/ml; concentrado para solución para perfusión 50 mg/ml y 250 mg/ml y colirio 1 mg/ml. Las presentaciones orales e intravenosas contienen *etanol* en su composición.

**Vías y formas de administración.** *Perfusión iv:* Administrar en 2-6 h. Se ha observado la presencia de ftalatos procedentes de bolsas de PVC debido a la presencia de Cremophor EL en las ampollas de ciclosporina. La ciclosporina se puede absorber en las bolsas de PVC, recomendándose la administración en frascos de cristal o bolsas sin PVC. *Vía oral.* La conversión de una formulación de ciclosporina oral a otra distinta debe realizarse bajo supervisión médica, incluyendo monitorización de las concentraciones plasmáticas.

**Almacenamiento.** Temperatura ambiente (20-25°C) y protegido de la luz. Una vez abierta la ampolla, se debe usar inmediatamente.

**Reconstitución.** El concentrado para solución para perfusión se debe diluir entre el 1:20 y el 1:100 en ClNa 0,9% o suero glucosado al 5% (SG5%).

**Estabilidad.** Una vez abierta la ampolla, se debe usar el contenido inmediatamente. Desechar las diluciones del concentrado pasadas 24 h después de su preparación.

**Diluyentes.** ClNa 0,9% y SG5%.

**Contraindicaciones.** Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes, combinación con productos que contienen hierba de San Juan, combinación con medicamentos que son sustratos de la bomba de flujo multifármaco glicoproteína-P o de las proteínas transportadoras de aniones orgánicos, como bosentán, dabigatrán y aliskirén.

**Interacciones (Tabla 68):**

**Tabla 68.** Interacciones de la ciclosporina

	Evidencia	
	IA	IIB
<b>Graves</b>	AINE, caspofungina, fentanilo, glecaprevir, hierba de San Juan, itraconazol, letermovir, lovastatina, pibrenstavir, ritonavir, simeprevir, sulfipirazona, voriconazol, voxilaprevir.	Ácido micofenólico, aliskiren, atorvastatina, cerivastatina, ciclofosfamida, cohosh negro [cimicifuga- complemento nutricional], diltiazem, doxorubicina, eluxadolina, etopósido, felodipino, fluconazol, levamlodipino, metoclopramida, morfina, nafcilina, nicardipino, octreótido, orlistat, posaconazol, pravastatina, rifabutina, rifampicina, rosuvastatina, telaprevir.
<b>Moderadas</b>	Ambrisentan, anfotericina B, boceprevir, ciprofloxacino, fenofibrato, ketoconazol, melfalan, metotrexato, micofenolato de mofetilo, midazolam, repaglinida.	Acetazolamida, alopurinol, amiodarona, amprenavir, azatioprina, bromocriptina, cimetidina, cisaprida, claritromicina, clindamicina, cloranfenicol, cloroquina, colesevelam, contraceptivos, clonidina, danazol, digoxina, dilitromicina, eritromicina, ezetimiba, famotidina, fenitoína, fluvoxamina, furosemida, fosamprenavir, gliburida, glipicida, imipenem, indinavir, metilprednisolona, metronidazol, modafinilo, nefazodona, nelfinavir, nevirapina, norfloxacin, mibefradil, probucol, propifenazona, quinina, quinupristina/dalfopristina, rifapentina, saquinavir, sirolimus, sulfadiazina, sulfasalacina, terbinafina, tigeciclina, tobramicina, tolterodina, troglitazona, verapamilo, warfarina.

AINE: antiinflamatorios no esteroideos.

**Farmacocinética y monitorización.** Por vía oral, las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan entre 1-2 h. Biodisponibilidad del 20-50%, que se reduce cuando se administra con una comida rica en grasa. *La solución oral y las cápsulas de gelatina blanda son bioequivalentes.* La ciclosporina se distribuye fuera del compartimento sanguíneo. En la sangre, un 33-47% se encuentra en el plasma, el 90% unida a proteínas y el 41-58% unida a los eritrocitos. Se metaboliza a nivel hepático por el citocromo P450-3A4 dando lugar a 15 metabolitos, algunos con actividad débil. La eliminación se realiza vía biliar. Un 6% de la dosis oral se elimina por orina y el 0,1% en forma de fármaco inalterado. Tiene un intervalo terapéutico estrecho por lo que se recomienda la monitorización de las concentraciones séricas a las 48-72 h del inicio. El tiempo de muestreo recomendado es antes de la administración [concentración mínima [C<sub>min</sub>]] o 2 h post-dosis. La determinación se realiza en sangre completa por su elevada unión a los eritrocitos. La C<sub>min</sub> deberá ajustarse entre 200 y 400 ng/ml, mediante inmunoensayo monoclonal, siempre que se tolere la dosis.

## 4. Etanercept

**Presentación.** Jeringas y plumas inyectables precargadas de 25 mg y 50 mg. Polvo para solución inyectable de 10 mg y 25 mg.

**Vías y formas de administración.** *Subcutánea.*

**Almacenamiento.** Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C) y proteger de la luz. No congelar. Puede ser conservado a una temperatura máxima de 25°C durante un único periodo de hasta 4 semanas; tras el cual, el medicamento no puede ser refrigerado de nuevo.

**Reconstitución.** Reconstituir el polvo para inyección con 1 ml de API.

**Estabilidad.** Las soluciones preparadas con API deberán administrarse dentro de las 6 h siguientes a su reconstitución. La solución debe ser transparente y de incolora a color amarillo pálido o marrón pálido, sin grumos, escamas o partículas.

**Diluyentes.** No procede.

**Contraindicaciones.** Hipersensibilidad al principio activo o los excipientes, sepsis o riesgo de sepsis, pacientes con infecciones activas.

**Interacciones (Tabla 69):**

**Tabla 69.** *Interacciones del etanercept*

	Evidencia	
	IA	IIB
Graves	Abatacept, anakinra	
Moderadas		Ciclofosfamida

**Farmacocinética y monitorización.** Las concentraciones séricas de etanercept se pueden medir mediante ELISA. No está definida su utilidad en EICR. La concentración máxima se alcanza a las 48 h. La biodisponibilidad es del 76%.

## 5. Ibrutinib

**Presentación.** Cápsulas duras 140 mg.

**Vías y formas de administración.** *Vía oral.*

**Almacenamiento.** No requiere condiciones especiales de conservación.

**Contraindicaciones.** Hipersensibilidad al principio activo o a los excipientes.

**Interacciones.** Graves (IIB): voriconazol y zumo de pomelo.

**Farmacocinética y monitorización.** Se absorbe rápidamente tras su administración oral. La biodisponibilidad aumenta al combinarlo con comidas. Los comprimidos tienen una solubilidad dependiente del pH, con una solubilidad más baja a pH más alto. Se metaboliza principalmente por el CYP3A4. La semivida es de 4-13 h.

## 6. Infliximab

**Presentación.** Polvo para perfusión intravenosa 100 mg.

**Vías y formas de administración.** Se debe administrar por vía intravenosa durante un periodo de 2 h. En pacientes adultos, que han tolerado al menos 3 perfusiones de 2 h, se puede considerar la administración de las perfusiones posteriores durante un periodo no inferior a 1 h. No se han estudiado perfusiones de duración reducida con dosis >6 mg/kg. Deben usarse equipos para perfusión con un filtro de entrada de baja afinidad a proteínas, no pirogénico y estéril [tamaño del poro 1,2 micras o menor].

**Almacenamiento.** Conservar en nevera (2-8°C). Se puede conservar a temperaturas de hasta un máximo de 25°C durante un único periodo de 6 meses.

**Reconstitución.** En condiciones asépticas, reconstituir cada vial con 10 ml de API.

**Estabilidad.** La solución diluida es estable hasta 28 días a 2-8 °C y 24 h adicionales a 25°C, una vez fuera de la refrigeración. Desde el punto de vista microbiológico debe usarse inmediatamente o como máximo en 24h, tras su reconstitución.

**Diluyentes.** Diluir el volumen total de dosis de solución reconstituida con ClNa 0,9%. La concentración final no debe ser superior a 4 mg/ml.

**Contraindicaciones.** Hipersensibilidad al principio activo, a otras proteínas murinas o a alguno de los excipientes, pacientes con tuberculosis u otras infecciones graves como septicemia, abscesos e infecciones oportunistas y pacientes con insuficiencia cardíaca moderada o grave [clase III/IV].

**Interacciones.** No se han identificado interacciones graves o moderadas con nivel de evidencia IA o IIB.

**Farmacocinética y monitorización.** Las vías de eliminación de infliximab no se han caracterizado. No se detectó infliximab inalterado en la orina. No se observaron diferencias importantes relacionadas con la edad o el peso en el aclaramiento o volumen de distribución. No se ha estudiado la farmacocinética de infliximab en pacientes de edad avanzada. No se han realizado ensayos en pacientes con enfermedad hepática o renal. Los pacientes con infliximab pueden desarrollar anticuerpos anti-fármaco que reducen la efectividad del tratamiento. No hay evidencias que apoyen la monitorización de infliximab en EICR.

## 7. Inmunoglobulina antitimocítica (de conejo)

**Presentación.** Polvo para solución para perfusión iv, 5 mg/ml. Un vial contiene 25 mg de inmunoglobulina de conejo antitimocitos humanos. La dosificación adecuada de las inmunoglobulinas antitimocíticas puede diferir entre ellas, ya que su composición y las concentraciones de proteínas varían en función de la fuente que se use. Existe una inmunoglobulina antitimocítica equina [ATGAM®] pero no se utiliza en EICR.

**Vías y formas de administración.** Infusión intravenosa en vena de alto flujo o vena periférica. En este caso, el uso concomitante de heparina e hidrocortisona en C1Na 0,9% podría reducir las posibilidades de tromboflebitis y trombosis venosa profunda. No utilizar SG5% por riesgo de precipitación. La solución reconstituida debe ser transparente o ligeramente opalescente. Se administra en, al menos, 4 h.

**Almacenamiento.** Conservar en nevera (2-8°C).

**Reconstitución.** Reconstituir cada vial con 5 ml de API. Determinar el número de viales a utilizar y redondear hasta el número de viales más próximo. Se recomienda administrar mediante un filtro en línea de 0,22 µm. La dosis diaria se diluye en C1Na 0,9% o SG5% para obtener un volumen de infusión total de entre 50 y 500 ml (normalmente 50 ml/vial).

**Estabilidad.** 24 h en nevera (2-8°C).

**Diluyentes.** C1Na 0,9% y SG5%, excepto si se usa concomitante heparina y corticoides.

**Contraindicaciones.** Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes, y pacientes con infecciones agudas o crónicas activas.

**Interacciones.** No hay descritas interacciones graves o moderadas con buena documentación.

**Farmacocinética y monitorización.** Semivida de eliminación de 2-3 días, aunque las concentraciones son detectables en un 80 % de los pacientes a los 2 meses de finalizar el tratamiento. Se observa aparición de anticuerpos anti-IgG contra la IgG de conejo en un 40% de los pacientes. Esta inmunización no excluye un segundo periodo de tratamiento con timoglobulina. Se ha observado una inversión completa (total desaparición de IgG) en aproximadamente el 70% de los pacientes que reciben un 2º ciclo de timoglobulina, comparado con el 80% de los pacientes que muestran inversión completa tras recibir timoglobulina por primera vez.

## 8. Metotrexato

**Presentación.** Solución inyectable 50 mg, 500 mg, 1 g, 5 g. Comprimidos 2,5 mg y jeringas y plumas precargadas subcutáneas de 7,5 mg, 10 mg, 12,5 mg, 15 mg, 17,5 mg, 20 mg, 22,5 mg, 25 mg, 27,5 mg y 30 mg.

**Vías y formas de administración.** *Vía oral* (tomar separado de las comidas), *vía intramuscular*, *vía subcutánea*, inyección iv en 1-3 min para dosis bajas, perfusión iv 3-8 h o continua (24 h), *vía intratecal* (preparados sin conservantes).



vía *intraarterial* y *intraventricular*. Cuando se utilizan dosis altas (>500 mg/m<sup>2</sup>) se recomienda la hidratación del paciente, alcalinización de la orina (pH >7,5) y monitorización de las concentraciones séricas.

**Almacenamiento.** Conservar a temperatura ambiente (<25°C) y protegido de la luz.

**Estabilidad.** 30 días en nevera (2-8°C), 14 días a temperatura ambiente y protegido de la luz.

**Diluyentes.** Si necesita ser diluido, puede hacerse con CNa 0,9%, SG5%, SG10%, Ringer Lactato o solución de Ringer.

**Contraindicaciones.** Hipersensibilidad al metotrexato y excipientes, embarazo (en indicaciones no oncológicas) y lactancia, psoriasis o artritis reumatoide asociada a hepatopatía alcohólica, hepatopatía crónica o alcohólicos, insuficiencia hepática con bilirrubina >5 mg/dl, síndromes de inmunodeficiencia clínica, insuficiencia renal grave, discrasias sanguíneas y pacientes con hepatopatía alcohólica, hepatopatía crónica o alcohólicos, inmunodeficiencia, infecciones graves, agudas o crónicas como la tuberculosis y el VIH, estomatitis, úlceras de la cavidad bucal y enfermedad ulcerosa gastrointestinal activa conocida y vacunación con vacunas con microorganismos vivos.

**Interacciones (Tabla 70):**

**Tabla 70.** *Interacciones del metotrexato*

	Evidencia	
	IA	IIB
Graves	Leflunomida, cotrimoxazol, vacunas "vivas"	Ácido acetilsalicílico, amoxicilina, dantroleno, diclofenaco, dicloxacilina, doxiciclina, esomeprazol, fenitoína, floxacilina, hidrato de cloral, hidroclorotiazida, flurbiprofeno, ibuprofeno, indometacina, ketoprofeno, levetiracetam, metamizol, mezlocilina, nimesulida, omeprazol, pantoprazol, penicilina, piperacilina, remolacha, sulindac, sulfisoxazol, tamoxifeno, tenoxicam, ticarcilina, triamtereno, warfarina
Moderadas	Metotrexato	Ciclofosfam Amiodarona, eltrombopag, etoricoxib, mercaptopurina, procarbazona, rofecoxib, substratos de OATPIB1 o BCRP, teofilina

**Farmacocinética y monitorización.** Tiene metabolismo hepático e intracelular hasta formas poliglutamadas, que pueden volver a convertirse en metotrexato por la acción de hidrolasas. Pequeñas cantidades de poliglutamatos pueden permanecer en los tejidos durante largos períodos de tiempo. La vida media final del metotrexato es de 3-15 h, según la dosis administrada. Se elimina por vía renal (80-90%) y biliar (10%) y presenta ciclo enterohepático. La toxicidad depende más del tiempo de exposición al fármaco que de la concentración máxima alcanzada. Cuando un

paciente presenta función renal comprometida o derrame en un tercer espacio, las concentraciones de metotrexato permanecen elevadas más tiempo. La posible toxicidad se reduce con la administración de ácido fólico en la fase final de eliminación del metotrexato. No se han definido las concentraciones séricas objetivo en EICR.

## 9. Ácido micofenólico

**Presentación.** MMF: polvo para perfusión iv 500 mg, polvo para suspensión oral 1 g/5 ml, comprimidos recubiertos 250 mg y 500 mg y cápsulas duras de 250 mg; micofenolato de sodio (MNa): comp. gastroresistentes 180 mg y 360 mg.

**Vías y formas de administración.** *Vía oral y perfusión iv.* Reconstituir los viales iv con 14 ml de SG5% y, posteriormente, diluir con SG5% para una concentración final de 6 mg/mL. Administrar por vía iv en perfusión de 2 h.

**Almacenamiento.** Temperatura ambiente.

**Reconstitución.** Reconstituir el polvo para suspensión oral con 94 ml de agua pura. El volumen final es de 175 ml, con un volumen útil de 160-165 ml.

**Estabilidad.** La suspensión oral reconstituida tiene un periodo de validez de 2 meses. La solución reconstituida y la solución para perfusión 3 h a 2-8°C. En condiciones asépticas, 30 días a 2-8°C y 14 días a temperatura ambiente.

**Diluyentes.** SG5%.

**Contraindicaciones.** Hipersensibilidad al MMF, MNa, AM o a alguno de los excipientes (polisorbato 80), mujeres en edad fértil que no utilicen métodos anticonceptivos eficaces, no se debe utilizar en el embarazo, a menos que no haya disponible un tratamiento alternativo adecuado para prevenir el rechazo de trasplante, y mujeres en periodo de lactancia.

**Interacciones (Tabla 71):**

**Tabla 71.** Interacciones del ácido micofenólico

	Evidencia	
	IA	IIB
Graves	Amoxicilina-clavulánico, ciprofloxacino, inhibidores de la bomba de protones, metronidazol	Antiácidos de aluminio o magnesio, rifampicina, telmisartán
Moderadas	Ciclosporina	Contraceptivos, quelantes del calcio

**Farmacocinética y monitorización.** El AM tiene una biodisponibilidad muy baja, por lo que se administra como MMF o MNa. Las dosis no son equivalentes, 1 g de MMF equivale a 720 mg de MNa. El AM tiene una elevada unión a proteínas plasmáticas (97-99%) y se metaboliza, principalmente, al glucorónido fenólico del AM, que se elimina por orina (86%). El resto se excreta vía biliar dando lugar a un ciclo enterohepático. La administración de colestiramina puede reducir el AUC del AM hasta en un 35%. La utilidad clínica de la monitorización del AM ha sido evaluada en numerosos estudios multicéntricos en pacientes trasplantados, observándose una elevada variabilidad interindividual y una buena correlación farmacocinética-farmacodinámica. Las  $C_{\min}$  de AM recomendadas, cuando se asocia a ciclosporina, estarían entre 1,3-4,5 mg/L, y entre 2-5 mg/L cuando se asocia a tacrolimus o sirolimus. Algunos estudios indican que el AUC se correlaciona mejor con el riesgo de EICR; no existe consenso en cuanto a su monitorización sistemática.

## 10. Ruxolitinib

**Presentación.** Comprimidos 5, 10, 15 y 20 mg.

**Vías y formas de administración.** *Vía oral*, con o sin comidas. Contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, con insuficiencia de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

**Almacenamiento.** Conservar a temperatura ambiente.

**Contraindicaciones.** Hipersensibilidad al principio activo o a los excipientes, embarazo y lactancia.

**Interacciones.** *Grave (IA)*, Ketoconazol.

**Farmacocinética y monitorización.** Se absorbe en 1 h. La unión a proteínas plasmáticas es del 97%. Se metaboliza, principalmente, por CYP3A4 (>50%) y CYP2C9. La suma total de todos los metabolitos activos contribuye en un 18% de la farmacodinámica total de ruxolitinib. Los datos *in vitro* indican que ruxolitinib puede inhibir P-gp y BCRP. La vida media de eliminación es de aproximadamente 3 h.

## 11. Sirolimus

**Presentación.** Comprimidos recubiertos 0,5 mg, 1 mg y 2 mg. Sol. oral 1 mg/ml. Existe comercializada una presentación iv que contiene temsirolimus, pero no existe experiencia en EICR.

**Vías y formas de administración.** *Vía oral*. No deben tomarse múltiples comprimidos de 0,5 mg para sustituir la dosis de 1 mg u otras dosis al no ser completamente bioequivalentes. La solución oral contiene aceite de soja y etanol. Los pacientes alérgicos al cacahuete o a la soja no deben tomar este medicamento.

**Almacenamiento.** Temperatura ambiente

**Contraindicaciones.** Hipersensibilidad a sirolimus o excipientes, pacientes en tratamiento con voriconazol, posaconazol, ritonavir o mifepristona.

**Interacciones (Tabla 72):**

**Tabla 72.** Interacciones de la sirolimus

	Evidencia	
	IA	IIB
Graves	Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), ketoconazol, letermovir, rifampicina	Amiodarona, boceprevir, fluconazol, hierba de San Juan, itraconazol, mirabegron, tacrolimus, vacunas "vivas".
Moderadas	Aprepitant	Amprenavir, ciclosporina, diltiazem, eritromicina, fenitoína, micafungina, nevirapina, rifabutina, zumo de pomelo.

**Farmacocinética y monitorización.** Se metaboliza en la pared intestinal y en el hígado por la isoenzima CYP3A4. También es sustrato de la glicoproteína P. Se ha demostrado la equivalencia terapéutica entre la solución oral y los comprimidos, recomendándose administrar la misma dosis y verificar la concentración mínima 1 o 2 semanas después, para asegurar que permanece dentro de la concentración objetivo. La concentración objetivo, en sangre total, es de 5-15 ng/ml. Cuando se cambie entre distintas presentaciones de comprimidos, se recomienda también el control de las concentraciones mínimas. Los ajustes en la dosificación deben basarse en más de una única concentración, obtenida después de más de 5 días de un cambio en la dosificación anterior.

## 12. Tacrolimus

**Presentación.** Cápsulas duras 0,5, 1, 2 y 5 mg; cápsulas duras de liberación prolongada 0,5, 1, 2, 3 y 5 mg; comp. de liberación prolongada 0,75, 1 y 4 mg; granulado para suspensión oral 0,2 y 1 mg; concentrado para solución para perfusión 5 mg/ml. Contiene aceite de ricino hidrogenado y polioxietileno y etanol.

**Vías y formas de administración.** *Vía oral.* Las cápsulas deben administrarse con el estómago vacío. Los tubos, las jeringas y otros equipos empleados para preparar una suspensión o una perfusión iv no deben contener PVC. Un cambio no supervisado entre las distintas formas farmacéuticas de tacrolimus es peligroso debido a posibles diferencias

clínicas en la exposición sistémica. Solamente deben producirse modificaciones de la formulación o de la posología bajo supervisión de un especialista. Después de cambiar a cualquier formulación alternativa, debe realizarse una monitorización del medicamento y realizar ajustes de dosis para asegurar que se mantiene la exposición sistémica a tacrolimus. *Perfusión iv*. No debe prolongarse más de 7 días.

**Almacenamiento.** No conservar a temperatura superior a 30°C y en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

**Reconstitución.** El concentrado iv debe diluirse a una concentración entre 0,004–0,100 mg/ml. El volumen total de infusión durante un periodo de 24 horas debe ser de 20–500 ml. La solución diluida no debe administrarse como bolo.

**Estabilidad.** 24 h a 25°C. Es inestable en condiciones alcalinas. Debe evitarse la combinación con otros medicamentos que produzcan una solución alcalina [por ej. aciclovir o ganciclovir].

**Diluyentes.** SG5% o CNa 0,9%.

**Contraindicaciones.** Hipersensibilidad conocida a tacrolimus, excipientes o a otros macrólidos.

**Interacciones (Tabla 73):**

**Tabla 73. Interacciones del tacrolimus**

	Evidencia	
	IA	IIB
Graves	Clotrimazol, colchicina, grazoprevir, letermovir, voriconazol	AINE, caspofungina, donezepilo, esomeprazol, fármacos que prolonguen el intervalo QT, hidroxycloquina, fenobarbital, fentanilo, ketoconazol, levamlodipino, lofedidina, metronidazol, omeprazol, posaconazol, sirolimus, zumo de pomelo.
Moderadas	Lansoprazol, nifedipino	Antiácidos de aluminio o magnesio, cloranfenicol, danazol, ertapenem, tigeciclina.

AINE: antiinflamatorios no esteroideos.

**Farmacocinética.** Se absorbe a lo largo de todo el tracto GI. Las concentraciones máximas [ $C_{max}$ ] se alcanzan en 1–3 h. La biodisponibilidad oral se encuentra en el 20%–25%. El estado estacionario se alcanza en 3 días. La presencia de alimentos disminuye la velocidad y el grado de absorción, siendo más pronunciado después de una comida rica en grasas. Existe correlación entre el AUC y las concentraciones mínimas en sangre en el estado estacionario. Se une de manera significativa a los eritrocitos, produciendo un cociente de distribución de concentraciones en sangre/plasma de aproximadamente 20:1. En el plasma se une principalmente (>98,8%) a las proteínas del plasma, en particular a la albúmina sérica y a la  $\alpha$ 1-glicoproteína ácida. Concentraciones bajas de hematócrito o proteínas producen un aumento en la fracción libre de tacrolimus. Los aumentos del metabolismo inducidos por el uso de corticosteroides se consideran responsables de tasas elevadas de aclaramiento. La vida media de tacrolimus es larga y variable, oscilando

entre 12-15 h. Se metaboliza en la pared intestinal e hígado, principalmente a través del citocromo P450-3A4. Se debe intentar mantener las concentraciones en sangre entre 5 y 15 ng/ml. Se recomienda monitorizar las concentraciones durante los episodios de diarrea.

## 13. Vedolizumab

**Presentación.** Polvo para concentrado para solución para perfusión, 300 mg.

**Vías y formas de administración.** *Perfusión iv* durante 30 minutos. Es necesario monitorizar a los pacientes de forma continua durante cada perfusión. Además, en las 2 primeras perfusiones, es necesario monitorizarlos durante aproximadamente 2 h después de haber finalizado la perfusión, para detectar signos y síntomas de reacciones de hipersensibilidad agudas. En las perfusiones posteriores, se debe monitorizar durante aproximadamente 1 h después de haber finalizado la perfusión.

**Almacenamiento.** Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C) y protegido de la luz.

**Reconstitución.** Reconstituir con 4,8 ml de API a temperatura ambiente.

**Estabilidad.** Solución reconstituida en el vial: 8 h entre 2°C y 8°C. Estabilidad de la solución diluida en ClNa 0,9%: 12 h entre 20°C y 25°C o 24 h entre 2°C y 8°C.

**Diluyentes.** Diluir en 250 mL de ClNa 0,9%.

**Contraindicaciones.** Hipersensibilidad al principio activo o excipientes, infecciones graves activas, como tuberculosis, sepsis, citomegalovirus y listeriosis, e infecciones oportunistas como leucoencefalopatía multifocal progresiva.

**Interacciones.** No hay descritas interacciones graves o moderadas con buena documentación.

**Farmacocinética y monitorización.** El volumen de distribución es de 5 litros, aproximadamente. No atraviesa la barrera hematoencefálica. La semivida plasmática es de 24 días. Se desconoce la ruta de eliminación exacta. La albuminemia, el peso y el tratamiento previo con fármacos anti-TNF pueden afectar el aclaramiento de vedolizumab, pero no se considera clínicamente relevante.

## Capítulo 8

# ORGANIZACIÓN DE UNA UNIDAD DE DIAGNÓSTICO Y SEGUIMIENTO DE EICRc

📄 María Suárez-Lledó

1. **Introducción**
2. **Aspectos a tener en cuenta en la organización de una consulta especializada en EICRc**
  - 2.1. Para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la EICRc
  - 2.2. Equipo multidisciplinar
  - 2.3. Enfermería especializada

## 1. Introducción

La prevalencia y la gravedad de la EICRc han aumentado durante las dos últimas décadas debido, en parte, a que se realiza TPH en pacientes de edad más avanzada, el uso generalizado de células movilizadas a partir de sangre periférica y a la mejora de la supervivencia después del trasplante. La EICRc afecta al 30-40% de los pacientes en diferentes grados y supone la principal causa de muerte, tras la recaída de la neoplasia hematológica, en los pacientes largos supervivientes. Además, es la principal causa de morbilidad y la que afecta de forma más grave a la calidad de vida de los pacientes. Tanto por las manifestaciones clínicas como por la lenta respuesta al tratamiento y los efectos secundarios derivados del mismo, la EICRc, especialmente la moderada-grave, convierte al paciente que la padece en un paciente complejo crónico<sup>124</sup>.

A lo largo de esta guía se han mostrado las diferentes manifestaciones clínicas de EICRc, la complejidad de su tratamiento y la gran diversidad de complicaciones médicas asociadas a la misma. Por ello, es necesario realizar un enfoque de equipo multidisciplinar especializado para proporcionar la mejor atención a los pacientes con una enfermedad crónica, que puede tener efectos devastadores en la calidad de vida<sup>124,154,309,367,371,380</sup>. La creación de una consulta especializada en EICRc donde el personal sanitario implicado tenga experiencia en su diagnóstico y tratamiento, y que esté familiarizado con el manejo de las complicaciones, es altamente recomendable<sup>150,309</sup>. Los objetivos de esta consulta serían:

- Optimizar el diagnóstico temprano y fidedigno de EICRc, siguiendo criterios de consenso NIH 2014.
- Estandarizar el tratamiento de acuerdo con las recomendaciones vigentes, en sus diferentes líneas, incluyendo el acceso a fármacos o medicación de ensayos clínicos.
- Coordinar la atención del paciente por parte de los diferentes especialistas implicados en el manejo de las manifestaciones clínicas de EICRc.
- Identificar factores de riesgo para prevenir y/o realizar tratamiento precoz de las comorbilidades y complicaciones asociadas a la EICRc y a su tratamiento.
- Proporcionar un manejo integral del paciente que nos permita atender a las limitaciones o discapacidades derivadas de la EICRc y poder mejorar la calidad de vida de los pacientes.

## 2. Aspectos a tener en cuenta en la organización de una consulta especializada en EICRc

### 2.1. Para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la EICRc

Una evaluación sistemática e integral de los órganos posiblemente afectados es esencial para realizar el diagnóstico,



basado en los criterios diagnósticos del NIH 2014 y puntuando la afectación de cada órgano. Hay que tener en cuenta que dicha revisión, órgano por órgano, puede llevar unos 30 minutos (exploración física) y que también necesitaremos dedicar unos 15 minutos para poder realizar la anamnesis y explicar al paciente en qué consiste la EICRc que acabamos de diagnosticar. Es importante no sobrecargar la consulta para poder dedicar el tiempo necesario para una correcta evaluación de la EICRc, que nos permita decidir el tratamiento adecuado e informar al paciente. Además de la evaluación del médico se recomienda la evaluación por enfermería el mismo día de la visita médica (en el apartado C se explica con detalle la figura de la Enfermería especializada en el manejo de estos pacientes).

Una vez realizado el diagnóstico y empezado el tratamiento se recomienda, como mínimo, realizar una primera evaluación al mes del inicio del tratamiento y, posteriormente, a los 3 meses y cada 3 meses, para poder evaluar la respuesta al tratamiento y decidir, si fuera necesario, cambio de tratamiento por falta de respuesta o por intolerancia al mismo (ver capítulo *Evaluación de la respuesta al tratamiento de la EICRc*)<sup>124,150</sup>. Estas son recomendaciones generales que hacen referencia solo a la evaluación de la respuesta al tratamiento inmunosupresor. No es inusual que las visitas médicas sean más asiduas debido a la fragilidad del paciente diagnosticado de EICRc, así como las frecuentes comorbilidades asociadas, complicaciones y la necesidad de ajustes terapéuticos (profilaxis infecciosa, infecciones intercurrentes, vigilancia de efectos secundarios de inmunosupresores, monitorización de la reducción de esteroides, etc).

## 2.2. Equipo multidisciplinar

Además del hematólogo, atendiendo a las diferentes manifestaciones de la EICRc, es imprescindible contar dentro del equipo con los diferentes especialistas implicados, no solo en el diagnóstico, sino también en el tratamiento de soporte y tópico, adyuvante al tratamiento sistémico (ver capítulos correspondientes en *Tratamiento complementario órgano-específico* y en *Tratamiento de soporte, vigilancia y tratamiento de las complicaciones*)<sup>154,309,367,371,380</sup>. Entre las diferentes especialidades médicas que forman parte del equipo multidisciplinar cabe destacar:

- **Dermatología:** La piel es uno de los órganos más frecuentemente afectados por la EICRc. Muchos hematólogos con años de experiencia en el manejo de estos pacientes son capaces de identificar las manifestaciones más habituales; sin embargo, la aproximación diagnóstica por parte del especialista es más precisa y es esencial cuando se trata de manifestaciones más atípicas o de difícil filiación. La visión del especialista no solo tiene ventajas diagnósticas y en el seguimiento del paciente, sin duda favorece el acierto en la elección del tratamiento tópico, adyuvante al tratamiento sistémico.
- **Médico rehabilitador y fisioterapeuta:** Importantísima la labor de estos especialistas, especialmente en las formas graves de EICRc con presencia de esclerosis profunda, fascitis y miositis, y reducción de la movilidad de los pacientes. La fisioterapia se ha de iniciar de manera temprana y proactiva, como tratamiento adyuvante al tratamiento sistémico.
- **Oftalmología:** La mucosa ocular es una de las manifestaciones más frecuentes de EICRc. La confirmación del diagnóstico y la gradación de gravedad recaen sobre la exploración que realiza el oftalmólogo. El tratamiento tópico ocular también es fundamental en el manejo de estos pacientes. Además de la EICRc, las complicaciones oculares

derivadas del acondicionamiento y del tratamiento corticoideo crónico, tales como sequedad ocular (ciclofosfamida, ICT) y las cataratas, requieren la valoración por parte de oftalmología.

- **Neumología:** La afectación pulmonar en sus diferentes variantes, aunque es menos frecuente, puede ser muy limitante, sobre todo en las formas moderada y grave, por lo que desde el momento en que se diagnostica, e incluso para el propio diagnóstico (valoración del funcionalismo respiratorio, TAC, realización de biopsia si necesaria), se requiere el manejo conjunto. Además, es frecuente la asociación con sobreinfecciones respiratorias (bacterianas, virales y fúngicas) que influyen en la morbimortalidad de los pacientes de manera importante. Una vez más, el tratamiento tópico basado en la terapia FAM es fundamental para la buena evolución de la EICRc pulmonar, y la decisión de iniciarla o suspenderla es una decisión conjunta.
- **Ginecología:** Es frecuente la asociación entre la afectación de mucosa oral y ocular con la presencia de EICRc vaginal. El diagnóstico de EICRc vaginal recae en la exploración ginecológica experimentada. El reconocimiento e inicio del tratamiento de manera temprana en estas pacientes mejora considerablemente la sintomatología asociada, así como la calidad de vida. Al igual que en otras manifestaciones, el tratamiento tópico, así como un manejo conjunto especializado, mejora la respuesta. Además permite coordinar la necesidad de terapia hormonal sustitutiva para control de síntomas asociados al fallo ovárico, así como la revisión anual con mamografía y citología vaginal recomendada en estas pacientes.

Además, existen manifestaciones de EICRc poco frecuentes que se asemejan a enfermedades autoinmunes o inmuno-mediadas con afectación en los diferentes órganos del cuerpo. Dichas complicaciones y manifestaciones raras requieren de un manejo conjunto con otras especialidades no mencionadas anteriormente [Endocrinología, Cardiología, Urología, Nutrición y Dietética, Psico-oncología, Medicina Interna, Reumatología, Hepatología, Neurología]. Existen diferentes vías para mantener un buen funcionamiento del equipo multidisciplinar que se han de adaptar a la situación de cada hospital; por ejemplo, que los especialistas implicados sean siempre los mismos y no haya mucha rotación, dado que la experiencia en el manejo y diagnóstico ayuda a que el reconocimiento de las manifestaciones clínicas sea más objetivo; o realizar reuniones multidisciplinarias con frecuencia regular para toma de decisiones conjunta en casos complejos, para identificar dificultades en el seguimiento o tratamiento y mejorar el circuito de interacción entre especialidades [médicas y no médicas].

Como médicos especialistas en Hematología y con dedicación al TPH y sus complicaciones, no tenemos la obligación de saber diagnosticar a la perfección todas y cada una de las manifestaciones frecuentes y raras que se derivan de la EICRc, pero sí al menos hemos de tener el conocimiento de su existencia para ser capaces de identificar estas complicaciones y poder realizar la derivación al especialista de una manera temprana. Hemos de ser conscientes de que en los pacientes con EICRc no solo es importante el diagnóstico y tratamiento de la misma, sino que además se enfrentan a una serie de complicaciones derivadas de la EICRc y de su tratamiento que impactan en su calidad de vida y en su supervivencia global, siendo inferior a la población general.

### 2.3. Enfermería especializada

La labor de la Enfermería especializada en el manejo de los pacientes con EICRc es fundamental y ha de formar parte

de las Unidades de Diagnóstico y Tratamiento de esta complicación [ver capítulo *Cuidados de enfermería*]. La visita por parte de enfermería y la visita médica son actividades complementarias que idealmente deberían realizarse en el mismo día y con la misma frecuencia. La distribución de funciones entre la enfermera especializada y el hematólogo debe de consensuarse y pueden variar en cada centro según las peculiaridades propias del funcionamiento. Algunas funciones habituales realizadas en la consulta de enfermería podrían ser:

- Toma de constantes vitales (tensión arterial, frecuencia cardíaca, saturación arterial de oxígeno, peso, talla), realización de los cuestionarios de calidad de vida, cuestionarios de evaluación psicológica y del estado nutricional. Esta primera evaluación permite identificar si el paciente es tributario de seguimiento por Psicología o Nutrición y ser derivado en su caso.
- Dar información detallada sobre las medidas higiénico-dietéticas y las recomendaciones sobre estilos de vida saludable adaptados a la situación clínica del paciente. Así como, informar sobre los beneficios de estas medidas de soporte en el tratamiento y respuesta de la EICR, y la mejora en la calidad de vida.

La figura de la enfermera especializada tiene una labor especialmente importante en conseguir el "empoderamiento del paciente" que consiste básicamente en que el paciente ha de ser conocedor de su enfermedad y de las posibles complicaciones, para que las estrategias de prevención y tratamiento precoz sean más efectivas, así como para asegurar el cumplimiento de los cuidados y hábitos higiénico-dietéticos encaminados a mejorar la calidad de vida (que el paciente cuide de su salud). Para ello se ha de plantear realizar educación del paciente y del entorno familiar (por parte de enfermería y del médico tratante): proporcionar información de las diferentes etapas del post-TPH y de las complicaciones esperadas para cada etapa, así como de las complicaciones tardías y de la importancia de realizar el seguimiento a largo plazo. Se trata de proporcionar las herramientas necesarias para identificar los problemas que puedan surgir en todos los aspectos de su vida para que tengan autonomía en la toma de decisiones y que sepan cómo, cuándo y a quién/dónde acudir para resolverlos.

De aquí se deduce otro aspecto importante y es la coordinación con el **médico de atención primaria** del paciente, el cual debería formar parte de esta red de especialistas implicados en el manejo del paciente con EICRc. Precisamente, desde la atención primaria se puede atender mejor la problemática socio-económica y de soporte familiar, sobre todo en aquellos casos en los que pueda ser necesario un cuidado en domicilio (cuidadores o dispositivo de atención en domicilio), similar al dispositivo de cuidados paliativos pero adecuado a una situación de patología crónica. Dicha coordinación con la atención primaria cobra especial interés en los pacientes que realizan el TPH en un centro especializado, pero son de fuera del área de influencia del centro en cuestión (desplazados), lo cual dificulta el manejo multidisciplinar. En este grupo de pacientes es necesario localizar un médico de referencia (hematólogo, médico de familia) en su centro hospitalario original que sea el interlocutor con el centro de TPH (médico y enfermera especializada), quienes mantendrán contacto estrecho para que, una vez realizada una primera valoración por el especialista, el manejo y seguimiento posterior, se pueda realizar por los diferentes especialistas cercanos al domicilio del paciente.



# CUIDADOS DE ENFERMERÍA

## Capítulo 1

### EICRa

▣ Mercè Triquell, Beatriz del Amo, Verónica Fernández-Angulo, Cristina Martín-Benito

#### 1. EICR en piel y mucosas

- 1.1. Detección precoz, signos y síntomas
- 1.2. Cuidados de enfermería en función del grado de afectación: limpieza, tratamiento tópico, vendaje y protección. Periodicidad de las curas
- 1.3. Cuidados de enfermería en las mucosas
- 1.4. Balance de líquidos estricto: valorar pérdidas insensibles

#### 2. EICR digestiva

- 2.1. Cuidados de enfermería
- 2.2. Educación de hábitos alimentarios en el paciente con EICR digestiva y cuidados de enfermería

#### 3. EICR hepática

- 3.1. Cuidados de enfermería

Los cuidados de enfermería en pacientes con EICR, ya sea aguda o crónica, son un reto, ya que requieren de conocimientos, aptitudes y habilidades específicas, que implican un constante desafío para desarrollar un plan de cuidados individualizado a cada paciente.

## 1. EICR en piel y mucosasa

### 1.1. Detección precoz, signos y síntomas

La detección precoz de la EICR es fundamental. Para ello es necesaria una observación diaria del estado de la piel y de las mucosas del paciente, valorar cualquier cambio que pueda producirse y, así, controlar su evolución para llevar a cabo los cuidados oportunos.

El eritema es el signo principal. Por ello, debemos prestar especial atención a las palmas de las manos y plantas de los pies, a la parte superior del tronco y cuello, cara interna de los muslos, zona retroauricular, mejillas y cuello, ya que son las zonas más frecuentes en las que suelen empezar a aparecer las lesiones cutáneas, pudiendo ir acompañadas de prurito<sup>403</sup>. Las lesiones pueden ir avanzando y, en función del grado de EICR cutánea que presente el paciente, podemos encontrarnos con: eritema máculo-papuloso que afecta a regiones más extensas de la piel (>50% de la superficie cutánea), lo que corresponde a un grado II (tronco, espalda, extremidades); eritrodermia generalizada (grado III); e incluso flictenas y descamación (grado IV).

### 1.2. Cuidados de enfermería en función del grado de afectación: limpieza, tratamiento tópico, vendaje y protección. Periodicidad de las curas<sup>404</sup> (IIA)

#### ■ Grado I: Eritema maculo-papuloso en menos del 25% de la superficie corporal

- Observación del estado de la piel por turno.
- Higiene e hidratación de la piel: La higiene del paciente se realizará con agua y jabón neutro, y se efectuará un secado minucioso sin frotar [con pequeños golpes, hasta que la piel quede totalmente seca], prestando atención en la zona de los pliegues<sup>405</sup>.
- Aplicación de cremas con corticoides según pauta médica.

#### ■ Grado II: Eritema maculo-papuloso que ocupa el 25-50% de la superficie corporal

- Observación de la piel y del estado de las lesiones por turno.
- Higiene e hidratación de la piel: se recomienda el baño con jabón que contenga avena y aceite de almendras para intentar aliviar el picor, la tirantez y el disconfort.
- Se debe realizar un secado minucioso por presión de la piel incluidas las zonas de pliegues.
- Aplicar pomadas con corticoides según pauta médica.

■ **Grado III: Eritrodermia generalizada**

- Observación de la piel y del estado de las lesiones por turno. Debe realizarse un diagnóstico precoz de las posibles vesículas que puedan aparecer, para diagnosticar y tratar de forma temprana la progresión a un grado IV.
- Higiene e hidratación de la piel igual que en el grado II, pudiendo usar, además, agua de manzanilla. Hidratar la piel varias veces al día.
- Administración de CT según pauta médica.

■ **Grado IV: flictenas y descamación**

El riesgo de infección en estos pacientes es muy elevado, por lo que deben realizarse la higiene y las curas en un ambiente lo más estéril posible.

- Higiene: lavar las lesiones con suero salino fisiológico o con agua de manzanilla, realizando pequeños toques y evitando la fricción. Intentar retirar los restos de piel muerta y descamada. El secado debe realizarse mediante toques.
- Hidratación y cuidados: la hidratación y los cuidados variarán en función de la afectación de la piel.
  - *Zonas de piel íntegra:* Se aplicarán pomadas con corticoides según pauta médica en las zonas más eritematosas. Es importante llevar a cabo una hidratación frecuente de la piel, con cremas para pieles con xerosis, tanto en las zonas eritematosas como en las zonas sanas.
  - *Zonas de flictenas y heridas abiertas:* Se aplicará una pomada con plata cada 12-24 horas, coincidiendo con el baño y la higiene del paciente. Posteriormente, se aplicarán apósitos impregnados (tipo Linitul®) y se cubrirán con compresas abiertas, realizando un vendaje sin presión. La cura deberá realizarse manteniendo unas condiciones lo más asépticas posibles.
  - *Zonas con costras:* es frecuente que aparezcan en diferentes partes del cuerpo, sobre todo en la cabeza y la cara (labios, nariz, párpados). Son lesiones molestas que, en ocasiones, sangran con los movimientos. Para reblandecerse y que se desprendan, usaremos cremas aceitosas o vaselina estéril.
- Mantener la temperatura corporal: tenemos que tener en cuenta la dificultad que tienen estos pacientes para regular la temperatura corporal, por lo que hay que tomar medidas para evitar la pérdida de calor. Se debe calentar la habitación, previamente al baño y a la cura, tener todo el material preparado para minimizar el tiempo, realizar la cura por partes, mantener el resto de partes del cuerpo tapadas, y usar mantas térmicas de bajo peso, en el caso de que sea necesario.
- Usar sábanas estériles y ropa de algodón 100%.
- Es importante planificar las intervenciones que se le vayan a realizar al paciente para minimizar el tiempo de exposición al frío y evitar la pérdida de calor, evitando que tenga dolor, reduciendo al máximo el tiempo de sufrimiento e intentando que este esté lo más confortable posible.

#### ■ Cuidados de enfermería del EICR cutáneo independientemente del grado de afectación:

- Evitar el rascado manteniendo las uñas cortas y usando guantes de algodón, si es necesario. Administrar antihistamínicos según pauta médica, si es necesario.
- Si el paciente presenta movilidad reducida y/o está encamado, realizar cambios posturales evitando en la medida de lo posible el apoyo de aquellas zonas más afectadas. Puede ser recomendable la colocación de un colchón de presión alternante para evitar la aparición de úlceras por presión.
- En el caso de que el paciente se encuentre monitorizado, es importante rotar los dispositivos que tenga conectados (electrodos, manguito del tensiómetro, pulsioxímetro), ya que pueden generar presión sobre la piel y empeorar las lesiones.
- Valoración del dolor y administración de analgesia según pauta médica.

### 1.3. Cuidados de enfermería en las mucosas<sup>405</sup>

#### ■ Mucosa oral:

- Realizar enjuagues bucales con solución de bicarbonato, agua destilada y clorhexidina y la limpieza de la boca tras las ingestas con cepillos de dientes suaves, evitando realizar un cepillado brusco. Si el paciente está en ayunas o no puede comer, se deben mantener los cuidados igual.
- Evitar los alimentos picantes, así como los alimentos y/o bebidas calientes, por su mala tolerancia.
- Masticar chicles sin azúcar o usar preparados de saliva artificial puede ayudarles a paliar los síntomas de sequedad bucal. También pueden enjuagarse con infusiones de manzanilla o tomillo.

#### ■ Mucosa genital: es bastante frecuente que se produzca una descamación tanto en la zona vaginal como en la perianal.

- Mantener la zona lo más seca y limpia posible. Es importante cambiar el pañal con frecuencia a aquellos pacientes que lo usen.
- Realizar lavados con Rosalgin® y aplicar pomadas tópicas, según pauta médica, y cremas de protección de barrera.
- Se valorará el sondaje vesical para evitar la humedad continua en la zona genital, las posibles retenciones de orina secundarias y el dolor que se produce en dicha zona en grados de EICR avanzado.

### 1.4. Balance de líquidos estricto: valorar pérdidas insensibles

En pacientes con afectaciones graves (grado III y IV) se produce una gran pérdida de líquidos a través de la piel. Es importante vigilar la aparición de signos y síntomas de deshidratación (taquicardia, hipotensión, sequedad lingual, ojos hundidos...) y mantener una hidratación adecuada, por vía oral, si tolera, o vía iv.



## 2. EICR digestiva<sup>406</sup> (IIA)

La detección precoz de la EICRa digestiva se basa en la vigilancia de la aparición de signos y síntomas como náuseas, vómitos, dolor abdominal, diarrea y pérdida de peso. Estos síntomas son inespecíficos, pudiendo aparecer por otras causas. La diarrea suele ser de predominio nocturno y las heces son de un color verdoso, en ocasiones acompañadas de sangre, y suele asociarse a dolor abdominal.

### 2.1. Cuidados de enfermería

- Toma de constantes vitales prestando especial atención a los pacientes con rectorragias o deshidratación. La hipotensión y la taquicardia son signos de alerta que deberemos monitorizar para prevenir el *shock* hipovolémico.
- Control del peso: debe controlarse dos veces al día.
- Asegurar una adecuada hidratación hídrica.
- Balance estricto de líquidos.
- Registro del número, cantidad y características de los vómitos y las deposiciones.
- Valoración del dolor.
- Vigilar signos de sangrado y diátesis (sobre todo en caso de rectorragias). Observar el estado de la piel perianal, debido a la diarrea es posible que aparezcan lesiones en esta zona (enrojecimiento, heridas...).
- En el caso de pacientes encamados o con limitación de la movilidad será necesario el uso de dispositivos para evitar úlceras por presión en la zona y la realización de cambios posturales.
- Tratamiento farmacológico: puede ser necesaria la administración de antieméticos, corticoides, analgésicos u otro tipo de fármacos, según el grado de EICR que se presente y la pauta médica. También puede ser necesaria la administración de fluidos intravenosos o de hemoderivados.

## 2.2. Educación de hábitos alimentarios en el paciente con EICR digestiva y cuidados de enfermería

- No se debe forzar la ingesta y deben recomendarse comidas menos copiosas, aunque más frecuentes, y la ingesta de alimentos calóricos, para evitar la pérdida de peso en la medida de lo posible. En el capítulo de nutrición de la guía se habla más extensamente sobre el tema.
- Si el paciente precisara nutrición enteral, el dispositivo habitual de administración es la sonda nasogástrica, que enfermería manipulará siguiendo las medidas recomendadas para este tipo de catéter.
- Ante la sospecha de EICRa, según las pruebas diagnósticas (gastroscopia y/o colonoscopia) realizadas, se valorará dejar al paciente en dieta absoluta o no. Según mejoren los síntomas digestivos, se irán introduciendo alimentos de forma progresiva.
- A veces, y debido al largo tiempo que pueden pasar los pacientes con EICRa digestiva en dieta absoluta, es necesario el soporte con NP durante un periodo de tiempo, que puede ser más o menos prolongado en función de la evolución. La NP será administrada según la pauta médica y de farmacia.
- La manipulación por parte de enfermería se realizará con todas las precauciones propias del manejo de catéteres centrales y, tanto la nutrición como el sistema por el que se administra, se cambiarán cada 24 horas. Puede ser necesaria la realización de glucemias en el caso de administración de nutriciones cíclicas.

## 3. EICR hepática<sup>406</sup> (IIA)

La EICR hepática suele cursar de forma asintomática y suele detectarse gracias a los datos analíticos: elevación de la bilirrubina, la fosfatasa alcalina y la GGT, principalmente.

### Cuidados de enfermería

- Observar la coloración de piel, mucosas, esclerótica y orina.
- Control del peso y perímetro abdominal diario.
- Balance estricto de líquidos.
- Control del prurito: no es muy frecuente, pero si aparece pueden usarse guantes de algodón, limarse las uñas para evitar hemorragias y administrar antihistamínicos, según pauta médica.
- Valoración del dolor.
- Asegurar deposiciones diarias para prevenir la encefalopatía. La dieta tiene que ser rica en fibra, sin grasas e hipoproteica. Es importante valorar la administración de laxantes para evitar la encefalopatía hepática.

- Valoración del estado neurológico del paciente por el riesgo de encefalopatía, valorando si el paciente está orientado en las 3 esferas (espacio, tiempo y lugar) y valorando la consciencia mediante la escala de Glasgow.



## Capítulo 2

### EICRc

▣ Mercè Triquell, Beatriz del Amo, Verónica Fernández-Angulo, Cristina Martín-Benito

#### 1. Evaluación del estado general del paciente

- 1.1. Cuidados de enfermería para la evaluación del estado del paciente

#### 2. EICR en piel y mucosas

- 2.1. Cuidados de enfermería en la piel
- 2.2. Educación sanitaria al paciente y su familia
- 2.3. Cuidados de enfermería en las uñas
- 2.4. Cuidados de enfermería de la boca y la mucosa oral

#### 3. EICR gastrointestinal y hepática

- 3.1. Cuidados de enfermería en el paciente con signos gastrointestinales
- 3.2. Cuidados de enfermería en el paciente con signos de afectación hepática
- 3.3. Educación sanitaria al paciente y su familia

#### 4. EICR en tejido conectivo y óseo

- 4.1. Cuidados de enfermería.
- 4.2. Educación sanitaria al paciente y su familia

#### 5. EICR pulmonar

- 5.1. Cuidados de enfermería

#### 6. EICR ginecológica

- 6.1. Cuidados de enfermería

#### 7. EICR ocular

- 7.1. Cuidados de enfermería

La EICRc es una complicación muy frecuente, compleja y la mayor causa de morbilidad y mortalidad tras el trasplante de progenitores hematopoyéticos.

A continuación se describen los cuidados de enfermería de los pacientes afectados de EICRc.

## 1. Evaluación del estado general del paciente

Enfermería es la responsable de la monitorización del paciente, así como de evaluar y detectar cambios en su condición de salud<sup>406</sup>.

### 1.1. Cuidados de enfermería para la evaluación del estado del paciente

Se recomienda monitorizar constantes vitales y parámetros antropométricos para evaluar el estado de salud del paciente [1A].

#### ■ Toma de constantes vitales

La monitorización estándar incluye: temperatura corporal, frecuencia cardíaca, presión arterial, frecuencia respiratoria y saturación de hemoglobina.

#### ■ Medidas antropométricas

- *Medidas antropométricas estándar:* Deben utilizarse báscula y tallímetro calibrados. Fundamental para la prescripción de los tratamientos farmacológicos (superficie corporal  $\text{-mg/m}^2$ ) y en la evaluación del desarrollo normal.

- Peso: Se realizará con el paciente desnudo o en ropa interior.
- Talla: En bipedestación sin calzado. Si existe dificultad en permanecer de pie y posición erecta, se puede estimar mediante la altura talón-rodilla.
- Cálculo del IMC.

- *Medidas antropométricas para valoración nutricional:*

- Circunferencia del brazo medio superior (MUAC) o perímetro braquial: Medición con cinta métrica flexible. Es el perímetro a media altura entre el hombro y el codo del brazo medio superior no dominante flexionado a  $90^\circ$ .
- Perímetro abdominal: Colocar la cinta métrica alrededor del abdomen a nivel del ombligo. Es el indicador clínico de acúmulo de grasa visceral y también se utiliza para monitorizar acumulación de líquido en el abdomen.

### ■ Medidas en el niño y el adolescente<sup>407</sup>

- Relación peso/talla: si la relación peso/talla es inferior al percentil 3, el niño no progresa adecuadamente.
- Perímetro craneal: para niños <3 años, detecta alteraciones relacionadas con el sistema nervioso central. La cinta métrica debe colocarse por encima del reborde supra orbitario y ajustarse alrededor del reborde occipital hasta alcanzar la circunferencia máxima.
- *Erupción de los dientes*:
  - La cronología de la erupción dental debe entenderse como un proceso individual de maduración. La dentición infantil se completa a los 3 años  $\pm$  6 meses.
  - La dentición permanente se inicia a los 6 años.

### ■ Escalas de valoración EICR y calidad de vida

El uso protocolizado de las escalas en la atención de enfermería contribuye a la evaluación periódica del paciente.

- Escalas valoración específicas EICR
  - NIH del consenso
- Escalas valoración calidad de vida
  - *36-item short-form* (SF-36)
  - *Functional Assessment Cancer Therapy - Bone Marrow Transplantation* (FACT-BMT)
  - *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG)
  - *European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30* (EORTC QLQ C30)
- Escalas adaptadas al niño. Escalas a los cuidadores
  - *Child Health Ratings Inventories* (CHRIs)
  - *Lee cGVHD Symptom Scale* (>12años)
  - *Peds-QL HSCT module* ( $\geq 2$  y  $\leq 12$  años)

## 2. EICR en piel y mucosas<sup>4</sup>

La piel es el órgano que se afecta con más frecuencia y presenta una gran variedad de manifestaciones morfológicas, según las diferentes capas de la piel afectadas, tanto de tipo esclerótico como no esclerótico.

La confirmación diagnóstica de EICRc se realiza mediante biopsia cutánea.

Enfermería vigila, asiste y educa en los cuidados de la piel.

## 2.1. Cuidados de enfermería en la piel

### ■ Higiene, hidratación y fotoprotección (IIIA)

- Mantener la integridad cutánea es primordial. Se aconseja realizar la higiene diaria con jabón neutro, empleando movimientos ligeros, sin frotar y secando suavemente a toques. La hidratación y lubricación con cremas emolientes y agentes antipruriginosos refuerza la capa externa de la piel.
- Se recomienda evitar la exposición solar en las horas centrales del día, la aplicación de protección solar alta (SPF 50+), para minimizar el riesgo de cáncer cutáneo, y vestir con ropa protectora adecuada que no ocasione roces ni microlesiones.

### ■ Valoración de lesiones en la piel

Además de manifestaciones comunes con la EICRa como eritema, erupción maculopapular y prurito:

- Las *lesiones no escleróticas* más habituales son una erupción similar al liquen plano y poiquilodermia (atrofia cutánea, alteraciones en la pigmentación, telangiectasia, ictiosis).
- Las *lesiones escleróticas* se caracterizan por fibrosis, parecida al liquen escleroso delimitado o bien lesiones esclerodérmicas más diseminadas.  
Puede verse afectada la dermis y el tejido subcutáneo, causando engrosamiento e inhabilidad para pellizcar la piel, alopecia y/o pelo ralo.

Se clasifican por extensión y gravedad, según afectación [clasificación NIH [leve, moderada, severa] o escala *Vienna Skin Score*, más utilizada en contexto de ensayos clínicos].

### ■ Cura y tratamiento de las lesiones

Variará según la gravedad, pudiendo ir desde aplicación de cremas tópicas de esteroides, crema de tacrolimus 0,1%, hasta la administración de corticoides orales, tratamiento con fototerapia u otros tratamietnos sistémicos, según pauta médica [IIC].

## 2.2. Educación sanitaria al paciente y su familia

- *Paciente con fotoaféresis [para evitar la fotosensibilización]*: No exponerse a la luz solar directa y aplicación de crema con protección solar alta, durante el tratamiento y hasta veinticuatro horas después. Se recomienda la prevención de la fotofobia con gafas de sol durante las salidas al exterior [IIC].
- *Piel íntegra*: Educación sanitaria en el tratamiento domiciliario tópico de las lesiones, siempre después de la higiene, utilizando guantes, aplicando una fina capa de la crema pautaada y dejando absorber. En el caso de contracturas y rigidez, se aconseja realizar masaje facial profundo y ejercicios de estiramiento para mejorar el rango de movimiento [IIIC].
- *Piel no íntegra*: Enseñar la realización de la cura de las erosiones o ulceraciones con antimicrobianos y/o CT, según pauta médica, con máximas medidas de asepsia [IIIB].
- Es importante la vigilancia de la aparición de edemas.



*Pediatría:* En el paciente pediátrico el tratamiento tópico con corticoides debe usarse con moderación, en áreas limitadas y no más de tres o cuatro semanas. No es recomendable en niños <1 año. Hay que evitar la aplicación de cremas con urea o mentol porque pueden irritar la piel.

### 2.3. Cuidados de enfermería en las uñas

En todo paciente con EICRc es importante el cuidado de las uñas de los pies.

*Higiene, hidratación, limado* (IIIC): higiene con jabón suave y aplicación de crema. Cortar las uñas con cortauñas o tijeras de pedicura, alisar los borde afilados con una lima de uñas y secar bien.

*Educación sanitaria* en medidas preventivas como no morderse las uñas, no estirar ni cortar las cutículas, cortar las uñas de forma recta y limando los bordes, evitar calzado que realice presión y el uso de guantes. Se adiestra al paciente en la vigilancia de signos de alarma de onicocriptosis y de paroniquias (IIIC).

*Infección:* Puede aplicarse crema tópica antibiótica (mupirocina), según pauta médica.

### 2.4. Cuidados de enfermería de la boca y la mucosa oral<sup>150</sup>

La persistencia de placas liquenoides-hiperqueratóticas es un signo de EICRc. Otros síntomas son la gingivitis, la atrofia de la mucosa, la xerostomía y pequeñas úlceras. En el caso de afectarse capas más profundas de la mucosa, puede ocasionar limitaciones en la apertura de la boca, hipersensibilidad a determinados alimentos y alteración del gusto.

#### ■ Higiene de la boca

- Educación sanitaria en la técnica correcta del cepillado de dientes con cepillo de cerdas suaves tipo quirúrgico, con pasta dentífrica suave fluorada (IIA).
- Se indica el uso de colutorios con pH neutro, sin alcohol y masticar chicle sin azúcar, para estimular la salivación (IIA).
- Asesoramiento en dieta baja en azúcares, para la prevención de caries (IIA).
- Vigilancia de signos de infección y anualmente de signos de malignidad por el alto riesgo de desarrollar carcinoma de células escamosas (IIIB).
- Revisiones rutinarias en el dentista y cuidado de los dientes mediante limpieza de boca y aplicaciones de soluciones fluoradas (IIB).

#### ■ Higiene de la mucosa oral

- Educación sanitaria en la técnica del enjuague de la boca con soluciones antimicrobianas. Los enjuagues se efectúan durante cinco minutos para, posteriormente, escupirlos. Se ha de evitar comer o beber los siguientes treinta minutos.

- En caso de que el recuento hematológico sea bajo, se desaconseja el cepillado por riesgo de sangrado, y se asesora al paciente en la limpieza con gasas y enjuagues con bicarbonato. No utilizar hilo dental (IIIC).
- En caso de xerostomía, se sugiere el uso de geles hidratantes y/o saliva artificial, beber agua en pequeños sorbos, frecuentemente, y también de estimulantes de saliva, como chicles y caramelos sin azúcar (IIIA).
- En caso de dolor, se indicaría realizar enjuagues con lidocaína al 2%, media hora antes de las comidas (IIIB).
- *Educación sanitaria* en el caso de lesiones limitadas, mediante la aplicación de tratamientos tópicos en las mismas, como clobetasol 0,05% tópico, tacrolimus 0,01% tópico o triamcinolona 0,01% tópica. Impregnar con torundas, gasa o bastoncitos de algodón y dejar actuar entre diez y quince minutos; y, posteriormente, retirar. En el caso de afectación más generalizada de la mucosa oral, se realizarán enjuagues de dexametasona 0,01% o triamcinolona entre otros, según pauta médica (IIIA).

Pediatría: En el paciente pediátrico se dificulta la detección de síntomas, como el gusto alterado o sequedad de las mucosas. Se debe prestar atención a si el niño rechaza la comida y precisa de más líquidos para tragar los alimentos. Hay que estimar la capacidad de realizar enjuagues por el niño. Es importante eludir la ortodoncia fija y realizar revisiones dentales con más frecuencia para vigilar la integridad de las piezas dentales.

### 3. EICR gastrointestinal y hepática<sup>404</sup>

Los síntomas pueden deberse a otras afecciones GI y, antes del diagnóstico, se deben descartar infecciones, insuficiencia pancreática o efectos secundarios del tratamiento.

La *EICRc GI superior* afecta frecuentemente al esófago, apareciendo estenosis o anillos concéntricos, diagnosticados por endoscopia o diagnóstico por imagen.

La *EICRc GI inferior* cursa de forma muy común con diarrea de larga duración.

El diagnóstico de la *EICRc hepática* es complejo ya que la biopsia hepática implica un riesgo importante de sangrado. Previo al diagnóstico deben descartarse otras patologías como infecciones, absceso hepático, obstrucción biliar y toxicidad farmacológica.

#### 3.1. Cuidados de enfermería en el paciente con signos gastrointestinales

- Valorar: disfagia, odinofagia, pirosis, anorexia, náuseas, vómitos, saciedad temprana, dolor abdominal, cólicos y diarrea.
- Pérdida de peso.
- Malnutrición.

### 3.2. Cuidados de enfermería en el paciente con signos de afectación hepática

- Valorar: ictericia cutánea y/o mucosas, dolor abdominal, prurito intenso, orina colúrica y/o heces acólicas.
- Alteración de parámetros analíticos: elevación de las enzimas hepáticas.

### 3.3. Educación sanitaria al paciente y su familia

- Educar para la detección precoz de la aparición de signos de EICR GI y hepática.
- Dieta blanda.
- Control de peso.
- Cuidado de la piel de la zona perianal, sobretodo en el caso de diarrea.
- Asegurar la adherencia al tratamiento y que se tome durante las comidas (IIB).
- Si hay afectación hepática, se recomienda seguir una dieta baja en grasas y proteínas (IIIB).

## 4. EICR en tejido conectivo y óseo<sup>150</sup>

El tejido conectivo y articulaciones pueden verse afectadas por esclerosis cutánea, contracturas y rigidez articular que, generalmente, aparece en brazos y piernas, pese a que también puede afectar al abdomen y al tórax. Los pacientes con EICRc refieren, significativamente, mayor fatiga.

El deterioro y limitación en la movilidad afectará en mayor o menor grado a la capacidad de realizar las actividades de la vida diaria y a la calidad de vida del paciente.

### 4.1. Cuidados de enfermería

Se realizan en colaboración con el equipo de rehabilitación-fisioterapia y terapia ocupacional, y consisten en:

- **Evaluación del nivel de movilidad y nivel de autonomía<sup>404</sup>**: Para ello se valorará el rango de amplitud articular, fuerza muscular, dolor al movimiento y resistencia (IIIA).
- **Escala de valoración funcional de Karnofsky (>16 años)/Lansky (≤15 años)**: Es una escala que permite conocer la capacidad del paciente oncológico para realizar las actividades básicas de la vida diaria.
- **Incentivar la realización de ejercicio físico regular**: Con el objetivo de aumentar la resistencia y el tono muscular, mantener la densidad ósea, así como mejorar la movilidad de las articulaciones (IIIA).
- **Afianzar la adherencia al tratamiento farmacológico para reforzar el sistema** óseo e intentar detener la necrosis avascular y la osteonecrosis (IIA).

## Educación sanitaria al paciente y su familia:

- Asegurar el aporte de calcio y vitamina D mediante la dieta, exposición solar y tratamiento farmacológico.
- Instruir sobre efectos adversos del tratamiento con bisfosfonatos (alendronato oral, pamidronato iv, zoledronato iv), como la dispepsia, la toxicidad renal, la hipocalcemia y el síndrome pseudogripal. Se debe adiestrar al paciente para tomar el alendronato con un vaso de agua en posición erguida y no acostarse en los treinta minutos siguientes, así como aumentar la ingesta de líquidos y asegurar el aporte de calcio y vitamina D (IIB).

Pediatría: En la población pediátrica es crucial evitar y/o retrasar el reemplazo de las articulaciones afectadas por prótesis, ya que estas tienen una vida útil limitada y habría que cambiarlas con los años. Entre un 50-75% de los niños experimentan fatiga, especialmente entre los adolescentes.

Se recomiendan intervenciones que aumenten la actividad física y técnicas de relajación y/o *mindfulness*, según su nivel de madurez<sup>408</sup> (IIA).

A la población joven se le sugiere la práctica de deporte en grupo, para fomentar la sociabilización e incrementar la movilidad inadvertidamente.

## 5. EICR pulmonar<sup>404</sup>

El diagnóstico definitivo se realiza por biopsia y conlleva un alto riesgo de sangrado. Actualmente, se realiza mediante el diagnóstico de SBO, después de una prueba de función pulmonar.

### 5.1. Cuidados de enfermería

#### **Vigilancia de signos de alteración de la función respiratoria:**

- Presencia de tos, sibilancias, exceso de mucosidad.
- Disnea manifestada o no por el paciente, en la que la saturación de O<sub>2</sub> es menor a su saturación basal.
- Alteración del patrón respiratorio habitual: aumento de la frecuencia respiratoria.
- Fatiga a moderados o leves esfuerzos para las actividades de la vida diaria.
- Aumento de la ortopnea nocturna.
- Presentación de cianosis distal en manos y/o pies.
- Aumento de peso repentino sin motivo o balance de líquidos positivos.

**Medidas preventivas:**

Incidir en el seguimiento de medidas preventivas contra infecciones respiratorias y abandonar hábitos tóxicos inhalados como el tabaco y la marihuana.

**Realizar cultivos:** para descartar infecciones (aspirado nasofaríngeo, esputo, lavado broncoalveolar) [IIA].

**Educación sanitaria:** tanto al paciente como a la familia en el manejo de oxigenoterapia domiciliaria, el uso de inhaladores y nebulizadores.

**Fisioterapia respiratoria:** se aconseja efectuar fisioterapia respiratoria periódicamente: drenaje postural, vibración, tos asistida, ejercicios respiratorios [IIIC].

Pediatría: En los pacientes pediátricos las muestras de cultivo se obtienen mediante un aspirado nasofaríngeo.

En lactantes y niños no colaboradores, la administración de fármacos por vía inhalatoria se realiza mediante una cámara de inhalación. Tras la administración se recomienda lavar la boca del niño y la zona de la cara en contacto con la mascarilla.

Hay que intentar conseguir la colaboración del niño en las pruebas de función pulmonar (espirometría, pletismografía), lo que conlleva un reto donde el juego y los premios tienen un papel primordial.

## 6. EICR ginecológica<sup>150</sup>

La incidencia de EICRc vulvovaginal oscila entre el 20-50%. La presencia de síntomas como disuria, sequedad, sensibilidad al tacto, dispareunia y lesiones físicas, como alteraciones de la mucosa, lesiones escleróticas, condicionan el diagnóstico en ausencia de confirmación histológica. Previamente deben descartarse infecciones y déficit de estrógenos.

### 6.1. Cuidados de enfermería

■ **Educación sanitaria**

- **Higiene íntima:** Se aconseja utilizar agua tibia, limpiando la zona de adelante hacia atrás, a ser posible dejar secar al aire y evitar ropa íntima sintética [IIIB]. Siempre hay que respetar la intimidad del paciente.
- **Cremas:** Se puede aplicar una pequeña cantidad de crema en los genitales externos (nunca dentro de la vagina) para aliviar el picor y la irritación, siempre que no exista infección.
- **Gel vaginal:** Se puede aplicar gel vaginal lubricante para mantener la hidratación y confort en la mucosa vaginal [IIIB].
- **Uso de estrógenos tópicos intravaginales:** Se administrarán mediante óvulos o en crema, por medio de un aplicador calibrado [IIIB].

- *Evitar lesiones mecánicas*: Debe evitarse el uso de tampones y procurar no rascarse o la fricción (IIIB).
- En mujeres podría ser indispensable el uso de dilatadores o vibradores para mantener el canal vaginal (IIIC).
- Promover la autoestima, la aceptación de los cambios en la imagen corporal, la comunicación en la pareja, con el objetivo de reconducir la intimidad para superar la ansiedad respecto al deseo y/o rendimiento sexual (IIIC).
- Hay que incidir en el sexo seguro con el objetivo de reducir el riesgo de infecciones transmitidas sexualmente. Para ello, se recomienda el uso de preservativos de látex durante las relaciones sexuales monógamas de larga duración (IIIC), así como en las relaciones sexuales esporádicas (IIA). En el caso de pacientes gravemente inmunodeprimidos, se recomienda evitar actividades sexuales que impliquen contacto de las membranas mucosas con saliva, semen o secreciones vaginales (IIIC).
- Transmitir el beneficio de gel vaginal lubricante para el confort durante las relaciones sexuales (IIIB).

#### ■ Revisiones

- Se recomiendan las revisiones de forma rutinaria (IA).
- Vigilancia rutinaria ginecológica para la detección precoz de atrofia y lesiones escleróticas vulvaginales (IIIB).
- Examen físico y evaluación andrológica para la detección precoz. Aunque no son habituales, casos de EICRc masculina con presencia de lesiones genitales liquenoides en prepucio o glande, aparición de fimosis, esclerosis y cicatrización del meato.
- *Disfunción sexual*: es una complicación infradetecteda entre los pacientes masculinos trasplantados, relacionado con la EICRc, ICT y quimioterapia. Se aconseja evaluación andrológica rutinaria<sup>409</sup> (IIIC).

Pediatría: En niñas prepúberes raramente se halla la EICRc vulvovaginal, sin embargo se debe tener en cuenta y realizar una evaluación temprana en el inicio de la pubertad.

Se debe solicitar a los padres que se involucren activamente en la educación sexual de los adolescentes.

## 7. EICR ocular<sup>84</sup>

La EICR ocular es una complicación que se desarrolla en aproximadamente 40-60% de pacientes tras un alo-TPH.

La queratoconjuntivitis sicca (síndrome del ojo seco) es el signo mayoritario junto con la conjuntivitis cicatricial, aunque también puede aparecer fotofobia, irritación, sensación de cuerpo extraño, visión borrosa e, incluso, lagrimeo excesivo. La afectación grave de la superficie ocular puede disminuir la calidad de vida y restringir las actividades de la vida diaria.

Su detección precoz y derivación al oftalmólogo para instaurar tratamiento adecuado. Los colirios más frecuentes son CT, lágrimas artificiales, pomadas oftálmicas y colirio de suero autólogo, además de los colirios de ciclosporina 0,05% y de ácido retinoico.

## 7.1. Cuidados de enfermería

### ■ Educación al paciente

- Enseñar cómo hacer la higiene ocular para evitar el acúmulo de secreciones y proliferación de gérmenes: limpiar con movimientos suaves desde el ángulo interno hacia el externo. Mantener la higiene ocular evitando tocar los ojos con los dedos, frotar o rascar los ojos [IIC].
- Asesorar en el manejo ambiental: uso de humidificadores, mantener una baja temperatura ambiental, evitar ambientes secos y eludir el viento y corrientes de aire [IIC].
- Instruir al paciente en la instalación correcta de colirios y lágrimas artificiales, dejando diez minutos entre colirios, eludir el contacto del frasco del colirio con el párpado para evitar contaminación, infección y erosiones corneales [IA].
- En caso de precisar lubricación ocular más de cuatro veces al día, se recomiendan utilizar lágrimas artificiales sin conservantes y aplicar las gotas durante el día y la pomada ocular antes de ir a dormir [IB].
- Aplicar compresas tibias oculares de manzanilla/eufrasia, puesto que relaja el globo ocular y favorece la higiene ocular [IIC].
- Adiestrar en el uso de lentes de contacto de apoyo escleral hidratantes [IIC].
- Se recomienda el uso de gafas de sol en el caso de hipersensibilidad a la luz [IIC].

Pediatría: El reto de la EICRc ocular en la población pediátrica es que no pase desapercibido, su detección precoz permitirá instaurar medidas, el adecuado desarrollo de la capacidad visual y mejorar el rendimiento escolar.





## Capítulo 3

# EICRa Y EICRc: ASPECTOS COMUNES EN LOS CUIDADOS DE ENFERMERÍA

▣ Mercè Triquell, Beatriz del Amo, Verónica Fernández-Angulo, Cristina Martín-Benito

- 1. Recomendaciones de medidas higiénicas y prevención de infecciones**
  - 1.1. Higiene de manos
  - 1.2. Higiene personal
  - 1.3. Higiene ambiental
  - 1.4. Seguridad alimentaria
  - 1.5. Vacunación
  - 1.6. Manejo de las infecciones
- 2. Manejo del dolor**
- 3. Soporte emocional**

# 1. Recomendaciones de medidas higiénicas y de prevención de infecciones<sup>410</sup>

Enfermería tiene un papel fundamental en la educación del paciente y su familia para la prevención de infecciones. Los principales cuidados de enfermería son en los siguientes ámbitos:

## 1.1. Higiene de manos<sup>411</sup>

Mediante el lavado de manos se eliminarían los microorganismos que las contaminan y son una posible fuente de infección.

La higiene de manos es el núcleo de las precauciones estándar. Debe realizarse con jabón o gel hidroalcohólico [IIA].

Se debe usar una técnica correcta en la higiene de las manos, limpieza con agua y jabón siempre que estén visiblemente sucias, antes y después de comer, antes y después de ir al baño, así como al volver de lugares públicos y exteriores [IIA].

Se debe realizar la higiene de manos siempre después de quitarse los guantes. Los guantes no sustituyen la higiene de manos [IIIA].

Los pacientes pediátricos deben ser supervisados por adultos [IIA].

## 1.2. Higiene personal

Enfermería enseña al paciente la importancia de la higiene personal diaria, así como de la hidratación de la piel. Si el paciente no es autónomo se capacitará a la familia para realizar la higiene en el domicilio.

El momento de la higiene es el momento óptimo para valorar la piel y observar si existieran lesiones y valorar su estado.

La higiene oral forma parte de los hábitos de una vida saludable y es el mejor método preventivo de la mucositis.

En el caso de los pacientes pediátricos, los padres deberán empezar a cepillar los dientes una vez salga la primera pieza dental y supervisar el cepillado hasta los diez años.

Hay que remarcar la importancia de la higiene genital para prevenir infecciones, así como limar las uñas de manos y pies para prevenir infecciones, sobre todo fúngicas. Es importante remarcar que las uñas no se deben cortar por el riesgo de hacerse una lesión que pueda infectarse o por el riesgo de sangrado en pacientes que son trombopénicos.

## 1.3. Higiene ambiental

Las principales medidas de higiene ambiental son:

- Es importante la ventilación, limpieza y desinfección de la vivienda habitual y de objetos usados frecuentemente (juguetes, mandos televisión...) [IIIB].

- La ropa y las toallas tienen que lavarse a altas temperaturas [IIIB].
- Hay que evitar el contacto con personas con procesos infecciosos [IIIB].
- El uso de mascarilla FFP3 es fundamental en espacios interiores concurridos, lugares con obras de construcción y excavaciones, para evitar la exposición a virus y mohos [IIIC].
- Se deben evitar actividades que supongan contacto directo con el suelo/tierra y plantas durante los primeros seis meses después del TPH y en períodos de fuerte inmunosupresión [IIIB].
- En el caso de que exista trato con mascotas, se indica lavado de manos frecuente. Hay que utilizar guantes para la manipulación de los cojines/jaulas/peceras y para el contacto con las heces de las mascotas, para reducir la exposición a *Toxoplasma*, *Cryptococcus*, *Mycobacterium*, entre otros [IIIB].
- Las mascotas deben estar correctamente vacunadas y extremar la vigilancia. En caso de sospecha de enfermedad hay que llevarlas al veterinario lo antes posible para minimizar la posible transmisión de dicha patología al paciente [IIIB].
- Los pacientes pediátricos son más propensos a ser mordidos o arañados, por lo que se recomienda no adquirir nuevas mascotas [IIIC].

#### 1.4. Seguridad alimentaria

En colaboración con el equipo de soporte nutricional, se asesora a los pacientes a seguir una serie de pautas dietéticas [IIIC].

Debe de realizarse una educación sanitaria adecuada sobre la manipulación segura de los alimentos para disminuir el riesgo de enfermedades transmitidas mediante la alimentación [IIIB].

#### 1.5. Vacunación [IIIB]

Enfermería administra las vacunas de manera segura e informa de los posibles efectos secundarios.

- Se individualiza según el estado de salud del paciente.
- Se aconseja iniciar la vacunación a partir de los seis meses, en el caso de que el paciente no lleve tratamiento inmunosupresor y no se observen signos de EICR.
- En el caso de vacunas de virus vivos o atenuados se esperará a dos años del TPH.
- Administrar la vacuna antigripal a partir de los cuatro meses del TPH, también es conveniente su administración en el núcleo familiar.
- Una vez pueda iniciarse la inmunización, los pacientes pediátricos deben seguir un calendario acelerado de vacunación hasta ponerse al día con todas las vacunas correspondientes según su edad. Después, proseguirá con el calendario de vacunación oficial marcado por la Asociación Española de Pediatría.
- Los pacientes deben estar al día en la vacunación antes de viajar. También se desaconseja viajar a países en vías de desarrollo, en caso de seguir tratamiento inmunosupresor.

## 1.6. Manejo de las infecciones

Las infecciones son una complicación que puede ocurrir tanto durante la EICRa (más frecuentemente) como la EICRc. Los signos y síntomas que deben alertarnos de ello son: fiebre (temperatura corporal del paciente mayor a 38°C), disnea, taquicardia, hipotensión y disuria.

### ■ Cuidados de enfermería

- Control de constantes vitales y del estado neurológico del paciente.
- Control del aspecto del acceso venoso: puede ser necesaria la recogida de muestras del punto de inserción o su retirada y el cultivo del catéter.
- Extracción de hemocultivos y/o recogida de orina para urocultivo, si es necesario.
- Administración de antitérmicos y de antibioterapia, según pauta médica.
- Administración de oxigenoterapia: valorar el grado de aceptación del dispositivo utilizado por el paciente y su evolución. Proteger la piel y mucosas que se encuentran en contacto con los dispositivos.
- Estricto balance de líquidos.

### ■ Cuidados de enfermería en los accesos venosos centrales

Enfermería es la responsable de la manipulación de los dispositivos venosos.

Durante las curas debe valorarse: tipo de catéter, zona de inserción, estado de la piel circundante y funcionalidad. La manipulación de los accesos venosos centrales (AVC) se realizará con técnica estéril.

Cuando los AVC presenten eritema, supuración y/o dolor en la zona de inserción, se procederá a la recogida de muestras y se valorará la realización de curas con pomadas antibióticas y/o antibioterapia sistémica. En ocasiones, será necesaria la retirada del catéter y su recogida para cultivo.

## 2. Manejo del dolor<sup>412</sup>

El dolor es un síntoma subjetivo y frecuente entre los pacientes con EICR. El manejo efectivo del dolor se consigue con un enfoque centrado en el paciente y un abordaje multidisciplinar e integrador. El papel de la enfermera es fundamental como profesional que se encuentra en la primera línea de atención al paciente de una forma continuada<sup>402</sup>.

### ■ Cuidados de enfermería

*Valoración del dolor y sus características:* una valoración exhaustiva del dolor comprende: aparición, calidad, intensidad, distribución, duración, frecuencia, localización, gravedad, factores agravantes y atenuantes. También debe incluir la presencia de estados de dolor previos, observar la expresión no verbal y atender a facetas psicológicas y sociales. El dolor debe monitorizarse como una constante más. Los pacientes deben de ser valorados exhaustivamente de forma individualizada para elegir la estrategia de tratamiento más adecuada (IIB).

Las escalas más utilizadas para la valoración del dolor son<sup>413</sup>:

- Adultos

- EVA: el paciente señala un punto en una línea recta de diez centímetros de longitud con los extremos marcados, de manera que el uno es el mínimo (ausencia de dolor) y el diez es el máximo, siendo el peor dolor imaginable (**Anexo 5**).
- Escala Numérica del Dolor (escala del 0 al 10): el paciente elige un número de la escala en relación con la intensidad del dolor percibido, siendo el límite inferior ausencia de dolor (0) y el límite superior el peor dolor imaginable (10).

- Pediatría

- Escala de las caras de Wong-Baker (3-7 años): el niño señala la cara con la que se identifica (**Anexo 12**).
- Escala conductual adaptada de FLACC (face, leg, activity, cry, consolability) (<3 años): se basa en la observación de la expresión facial, el llanto, el movimiento de las piernas, la actividad y la capacidad para el consuelo del lactante o niño pequeño (**Anexo 13**).

- Asesoramiento sobre el tratamiento farmacológico

- La administración de analgesia se realizará conforme a la escala analgésica de la OMS.
- Con frecuencia, en este tipo de pacientes es necesaria la administración de opioides, tanto de forma puntual como en perfusión continua, sobre todo en aquellos pacientes que desarrollan un EICR cutáneo en grados avanzados. Es necesario informar al paciente de los efectos secundarios de los analgésicos opioides: náuseas, vómitos, estreñimiento, obnubilación; y remarcar la importancia no saltarse ninguna dosis.
- Hay que considerar la administración de analgesia en aquellos procedimientos que puedan provocar un pico de dolor al paciente como curas, sondajes, movilización...
- Evitar el uso de antiinflamatorios no esteroideos pues alteran el recuento plaquetario.

- Asesoramiento sobre tratamiento no farmacológico

Enfermería participa e informa de intervenciones que pueden ayudar al control del dolor como son:

- *Terapia física*: La realización de ejercicios físicos suaves mejora la movilidad general, además de ayudar a superar el miedo y la ansiedad al movimiento que a su vez genera más dolor y discapacidad (IIB). También podría utilizarse terapia con ultrasonidos (IIIC).
- *Terapia térmica*: Consiste en la aplicación de calor/frío a nivel local (IIB).
- *Masajes*: El masaje sueco, shiatsu, masaje profundo de liberación miofascial, entre otros, pueden liberar tensiones musculares y reafirmar articulaciones (IIIC).
- *Terapia ocupacional*: Hay que planificar las actividades según la tolerancia y adaptarlas a las limitaciones de las actividades de la vida diaria (IIIC).

- *Relajación/mindfulness/meditación*: En general, se basan en mejorar la conciencia y aceptación, vivir el momento presente y gestionar las propias emociones sin juzgar. Pueden tener un impacto positivo en el funcionamiento general y calidad del sueño (IIIC).
- *Terapia conductual*: Incluye las intervenciones cognitivo-conductuales y de comportamiento, fomentando conductas adaptativas para mejorar el funcionamiento general (IIIC).
- *Distracción, música, hobbies*: mantenerse ocupado y focalizarse en actividades lúdicas placenteras contribuye a la mejoría del estado anímico (IIIC).

#### ■ **Pediatría:**

En los niños más pequeños o lactantes, se ha demostrado la eficacia de la lactancia materna, la sacarosa vía oral y el contacto con los padres, para la reducción del dolor<sup>414</sup>.

La existencia de dolor en los niños pequeños puede afectar al desarrollo del sistema nervioso, provocar vulnerabilidad y sensibilidad al dolor, y desarrollo de neuroplasticidad.

Un mal manejo del dolor en la edad pediátrica puede ocasionar un deterioro en la transición a la edad adulta, un riesgo de desarrollo de nuevas condiciones de dolor crónico, así como modelar su respuesta inefectiva al dolor como adultos.

La incorporación de la familia a la estrategia contra el dolor es importante, pues el dolor infantil puede verse afectado por factores familiares como la ansiedad parental<sup>415</sup>.

## 3. Soporte emocional

El TPH es un procedimiento extremadamente estresante física, mental y psicológicamente. Enfermería colabora junto con otros integrantes del equipo multidisciplinar en la valoración de los problemas psicológicos, de comportamiento y sociales que puedan interferir en el cuidado y mantenimiento de la salud del paciente.

La preocupación y miedo sobre la evolución de la enfermedad, la menor autonomía personal, la carga que percibe el paciente hacia sus cuidadores, el cambio de objetivos vitales y el estancamiento en su situación de salud, son aspectos que suelen generar desesperación, que puede llevar a desarrollar trastornos anímicos y ansiedad.

Enfermería acompaña durante todo el proceso a los pacientes, tanto niños como adultos, y a sus familiares, estando presentes 24 horas, 7 días a la semana. Se valorará el estado anímico por turno, mediante una escucha activa y observando el lenguaje no verbal. Suelen ser pacientes con largos periodos de ingresos, generándose en muchas ocasiones la confianza suficiente para expresarnos sus miedos y preocupaciones.

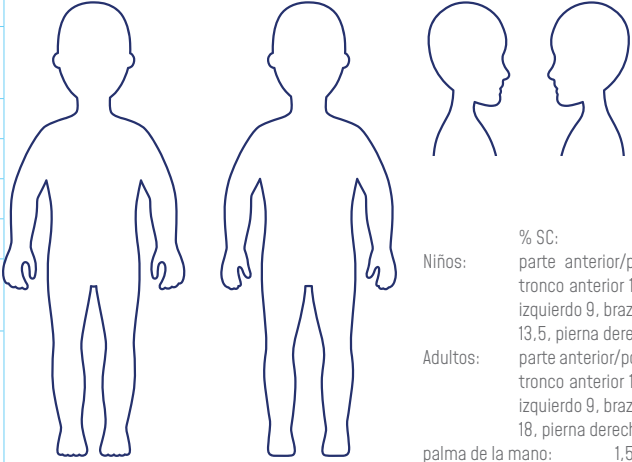
En el caso de EICRc se recomienda valorar el impacto en la calidad de vida y en el funcionamiento físico, sexual y psicosocial, para proporcionar una atención óptima (IIIC).

Es importante mostrar cercanía e interés en sus preocupaciones y valorar si es necesaria la atención de un especialista de psicósomática.

# ANEXOS

## Anexo 1. Evaluación de EICRc en niños<sup>123</sup>

<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Puntúe/señale la peor manifestación</li> <li>▪ Las manifestaciones diagnósticas aparecen en <b>negrita</b></li> </ul>	Clasificación: actual		Tipo de inicio SOLO en el momento del diagnóstico:	
	<input type="checkbox"/> Manif. de EICR aguda	<input type="checkbox"/> Manif. de EICRc clásica	<input type="checkbox"/> Ambas	<input type="checkbox"/> <i>De novo</i> <input type="checkbox"/> Quiescente <input type="checkbox"/> Progresiva
Síntomas/ manifestaciones	0	1	2	3
KPS/LPS: %	<input type="checkbox"/> Asintomático y totalmente activo (KPS/LPS 100%)	<input type="checkbox"/> Sintomático, deambulante, limitación solo para la actividad física vigorosa (KPS/LPS 80-90%)	<input type="checkbox"/> Sintomático, deambulante, se vale por sí mismo, >50% de las horas de vigilia fuera de la cama (KPS/LPS 60-70%)	<input type="checkbox"/> Sintomático, dificultad para valerse por sí mismo, >50% de las horas de vigilia en la cama (KPS/LPS <60%)
<b>PIEL</b>				
Manifestaciones puntuables por SC:	Sin afectación	1-18% SC	19-50% SC	>50% SC
<input type="checkbox"/> Erupción maculopapular/eritema	○	○	○	○
<input type="checkbox"/> <b>Manifestaciones similares al líquen plano</b>	○	○	○	○
<input type="checkbox"/> <b>Manifestaciones escleróticas</b>				
<input type="checkbox"/> Similares al líquen escleroso	○	○	○	○
<input type="checkbox"/> Similares a la morfea				

<input type="checkbox"/> Lesiones papuloescamosas	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
<input type="checkbox"/> Ictiosis	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
<input type="checkbox"/> Similares a la queratosis pilar	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Manifestaciones no puntuables por SC:				
<input type="checkbox"/> Hiperpigmentación				
<input type="checkbox"/> Hipopigmentación/despigmentación				
<input type="checkbox"/> <b>Poiquilodermia</b>				
<input type="checkbox"/> Prurito intenso				
<input type="checkbox"/> Afectación capilar				
<input type="checkbox"/> Afectación ungüeal				
<input type="checkbox"/> Alteración de la sudoración				
<input type="checkbox"/> Alteración presente pero explicable por una causa distinta de la EICR (especificar):				
<input checked="" type="checkbox"/> Manifestación determinante para el diagnóstico/puntuación:				
<b>Manifestaciones escleróticas:</b>	<input type="checkbox"/> Sin manifestaciones escleróticas		<input type="checkbox"/> Manifestaciones escleróticas superficiales sin induración (se puede pellizcar)	<input type="checkbox"/> Manifestaciones escleróticas profundas <input type="checkbox"/> Induración (no se puede pellizcar) <input type="checkbox"/> Movilidad limitada <input type="checkbox"/> Ulceración

% SC:

Niños: parte anterior/posterior de la cabeza 9/9  
 tronco anterior 18, tronco posterior 18 brazo izquierdo 9, brazo derecho 9 pierna izquierda 13.5, pierna derecha 13.5

Adultos: parte anterior/posterior de la cabeza 4,5/4,5  
 tronco anterior 18, tronco posterior 18 brazo izquierdo 9, brazo derecho 9 pierna izquierda 18, pierna derecha 18  
 palma de la mano: 1,5



**BOCA**

<input type="checkbox"/> Eritema <input type="checkbox"/> Manifestaciones similares al líquen plano <input type="checkbox"/> Placas hiperqueratósicas <input type="checkbox"/> Mucocelos <input type="checkbox"/> Pseudomembranas <input type="checkbox"/> Úlceras <input type="checkbox"/> Atrofia de la mucosa <input type="checkbox"/> Xerostomía <input type="checkbox"/> Dolor	<input type="checkbox"/> Sin síntomas	<input type="checkbox"/> Síntomas leves y signos patológicos que no limitan la ingesta	<input type="checkbox"/> Síntomas moderados y signos patológicos que limitan parcialmente la ingesta	<input type="checkbox"/> Síntomas graves y signos patológicos que limitan gravemente la ingesta
---	---------------------------------------	--	--	---

Alteración presente pero explicable por una causa distinta de la EICR (especificar):

■ Manifestación determinante para el diagnóstico/puntuación:

Síntomas/ manifestaciones	0	1	2	3
------------------------------	---	---	---	---

**OJO**

<input type="checkbox"/> Queratoconjuntivitis seca (KCS) <input type="checkbox"/> Confirmada por el oftalmólogo <input type="checkbox"/> Sequedad <input type="checkbox"/> Dolor <input type="checkbox"/> Fotofobia <input type="checkbox"/> Blefaritis <input type="checkbox"/> Pseudomembranas <input type="checkbox"/> Úlceras	<input type="checkbox"/> Sin síntomas	<input type="checkbox"/> Sequedad ocular leve que no afecta a las AVD (colirio lubricante hasta 3 veces al día)	<input type="checkbox"/> Sequedad ocular moderada que afecta parcialmente a las AVD (colirio lubricante más de 3 veces al día o tapones lacrimales) sin pérdida de visión por KCS	<input type="checkbox"/> Sequedad ocular grave que afecta de forma notable a la actividad cotidiana (protección ocular para aliviar el dolor) o incapacidad laboral por síntomas oculares o pérdida de visión por KCS
--	---------------------------------------	---	---	---

Alteración presente pero explicable por una causa distinta de la EICR (especificar):

■ Manifestación determinante para el diagnóstico/puntuación:

## TUBO DIGESTIVO

<input type="checkbox"/> <b>Membranas, estenosis prox. o anillos esofágicos</b>  <input type="checkbox"/> Disfagia <input type="checkbox"/> Dolor abdominal <input type="checkbox"/> Anorexia <input type="checkbox"/> Retraso del crecimiento <input type="checkbox"/> Náuseas <input type="checkbox"/> Vómitos <input type="checkbox"/> Diarrea <input type="checkbox"/> Pérdida de peso ≥5%	<input type="checkbox"/> Sin síntomas	<input type="checkbox"/> Síntomas no asociados a pérdida de peso (5%)	<input type="checkbox"/> Síntomas asociados a pérdida peso leve o moderada (5-15%) o diarrea moderada que no interfiere de forma notable en la vida diaria	<input type="checkbox"/> Síntomas asociados a una pérdida de peso importante (>15%) que requiere suplementos nutricionales hipercalóricos o dilatación esofágica, o diarrea grave que interfiere de forma notable en la vida diaria  Estatura: Peso:
---	---------------------------------------	---	--	---

Alteración presente pero explicable por una causa distinta de la EICR (especificar):

■ Manifestación determinante para el diagnóstico/puntuación:

## HÍGADO

<input type="checkbox"/> Perfil hepático <b>Bilirrubina:</b> AST: ALT: GGT: PA:	<input type="checkbox"/> Bilirrubina total normal y ALT o FA <3 veces el LSN	<input type="checkbox"/> Bilirrubina total normal con ALT ≥3-5 veces el LSN o FA ≥3 veces el LSN	<input type="checkbox"/> Bilirrubina total elevada pero ≤3 mg/dl o ALT >5 veces el LSN	<input type="checkbox"/> Bilirrubina total elevada >3 mg/dl
--	--	--	--	---

Alteración presente pero explicable por una causa distinta de la EICR (especificar):

■ Manifestación determinante para el diagnóstico/puntuación:

### PULMONES

<input type="checkbox"/> FEV1: % <input type="checkbox"/> MEF25: % <input type="checkbox"/> FVC: % <input type="checkbox"/> MEF50: % <input type="checkbox"/> DLCO: % <input type="checkbox"/> MEF75: % <input type="checkbox"/> VR: <input type="checkbox"/> VR/CTP >120% <input type="checkbox"/> TC:	<input type="checkbox"/> Sin síntomas FEV1 ≥80%	<input type="checkbox"/> Síntomas leves (disnea al subir un tramo de escalera) FEV1 60-79%	<input type="checkbox"/> Síntomas moderados (disnea al caminar en llano) FEV1 40-59%	<input type="checkbox"/> Síntomas graves (disnea de reposo, necesidad de O <sub>2</sub> ) FEV1 ≤39%
---	--	--	--	---

Alteración presente pero explicable por una causa distinta de la EICR (especificar):

■ Manifestación determinante para el diagnóstico/puntuación:

### ARTICULACIONES Y FASCIAS

<b>Puntuación P-ROM pediátrica</b> (véase más adelante) <input type="checkbox"/> Edema <input type="checkbox"/> Fascitis <input type="checkbox"/> Calambres musculares <input type="checkbox"/> Artralgia	<input type="checkbox"/> Sin síntomas	<input type="checkbox"/> Rigidez leve, rango de movimiento normal o leve disminución del rango de movimiento, no afectación de las AVD	<input type="checkbox"/> Rigidez o contracturas articulares, fascitis, leve disminución del rango de movimiento, afectación leve- moderada de las AVD	<input type="checkbox"/> Contracturas, fascitis, disminución notable del rango de movimiento, afectación grave de las AVD
---	---------------------------------------	--	--	---

Alteración presente pero explicable por una causa distinta de la EICR (especificar):

■ Manifestación determinante para el diagnóstico/puntuación:

## APARATO GENITAL

<input type="checkbox"/> Erosiones, fisuras	<input type="checkbox"/> Sin signos	<input type="checkbox"/> Signos leves	<input type="checkbox"/> Signos moderados	<input type="checkbox"/> Signos intensos con o sin síntomas
<input type="checkbox"/> Manifestaciones similares al líquen plano				
<input type="checkbox"/> Manifestaciones similares al líquen escl.				
<input type="checkbox"/> Cicatrización vulvar/vaginal				
<input type="checkbox"/> Fimosis				

Alteración presente pero explicable por una causa distinta de la EICR (especificar):

■ Manifestación determinante para el diagnóstico/puntuación:

### Gravedad global de la EICR

<input type="checkbox"/> Sin EICRc	
<input type="checkbox"/> Leve:	Puntuación máxima de 1 en cualquier órgano afectado, 2 órganos afectados como máximo, sin afectación pulmonar
<input type="checkbox"/> Moderada:	≥3 órganos con una puntuación máxima de 1 o puntuación máxima de 2 en cualquier órgano afectado, puntuación pulmonar máxima 1
<input type="checkbox"/> Grave:	3 puntos en cualquier órgano afectado, puntuación pulmonar 2-3

### Otros indicadores, manifestaciones clínicas o complicaciones relacionadas con la EICRc

Señale todas las que correspondan y puntúe de 0 a 3 su intensidad en función del compromiso funcional

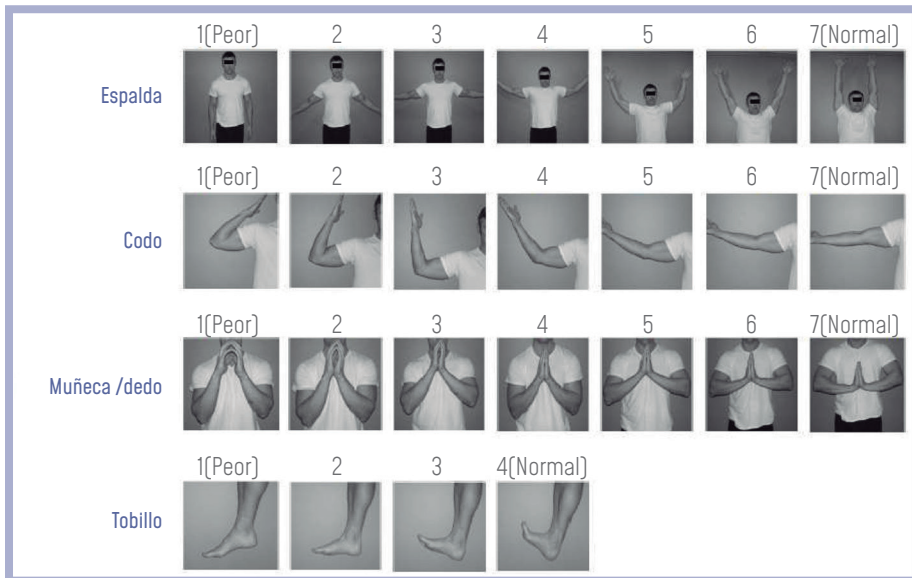
Órgano:

<input type="checkbox"/> Ascitis (serositis)	<input type="checkbox"/> Miastenia gravis	<input type="checkbox"/> Eosinofilia >500/	<input type="checkbox"/> ¿EICR confirmada?
<input type="checkbox"/> Derrame pericárdico	<input type="checkbox"/> Neuropatía periférica	<input type="checkbox"/> Plaquetas <100 000/ $\mu$ l	
<input type="checkbox"/> Derrame pleural	<input type="checkbox"/> Polimiositis	<input type="checkbox"/> Hipo- o hiperglobulinemia	
<input type="checkbox"/> Síndrome nefrótico	<input type="checkbox"/> Pérdida de peso >5% sin síntomas digestivos	<input type="checkbox"/> Autoanticuerpos	
<input type="checkbox"/> Otros (especificar)	<input type="checkbox"/> Diabetes		

**Escala fotográfica para la evaluación del rango de movimiento en pacientes pediátricos**

**[P-ROM pediátrica adaptada]**

Señale el número que corresponda



KPS: Karnofsky performance score; LPS: Lansky performance score; EICR: enfermedad injerto contra receptor; SC: superficie corporal; AST: aspartato aminotransferasa; ALT: alanina aminotransferasa; FA: fosfatasa alcalina; LSN: límite superior de la normalidad; GGT: gamma-glutamilttransferasa; FEV1: volumen espiratorio forzado en el primer segundo; MEF: flujo mesoespiratorio; FVC: capacidad vital forzada; DLC0: difusión pulmonar de monóxido de carbono; VR: volumen residual; CTP: capacidad total pulmonar.

**Anexo 2.** Índice de Barthel. Actividades básicas de la vida diaria

	IA	IIB
Comer	Totalmente independiente	10
	Necesita ayuda para cortar carne, pan, etc	5
	Dependiente	0
Lavarse	Independiente. Entra y sale solo del baño	5
	Dependiente	0
Vestirse	Independiente. Capaz de ponerse y quitarse la ropa, abotonarse, atarse los zapatos	10
	Necesita ayuda	5
	Dependiente	0
Arreglarse	Independiente para lavarse la cara, las manos, peinarse, afeitarse, maquillarse, etc	5
	Dependiente	0
Deposiciones	Contiene	10
	Ocasionalmente algún episodio de incontinencia o necesita ayuda para administrarse supositorios o lavativas	5
	Incontinente	0
Micción	Contiene o es capaz de cuidarse la sonda	10
	Ocasionalmente, máx un episodio de incontinencia en 24h, necesita ayuda para cuidar la sonda	5
	Incontinente	0
Usar el retrete	Independiente para ir al WC, quitarse y ponerse la ropa	10
	Necesita ayuda para ir al WC, pero se limpia solo	5
	Dependiente	0
Trasladarse	Independiente para ir del sillón a la cama	15
	Mínima ayuda física o supervisión	10
	Gran ayuda pero es capaz de mantenerse sentado sin ayuda	5
	Dependiente	0

Deambular	Independiente, camina solo 50 metros	15
	Necesita ayuda física o supervisión para caminar 50 metros	10
	Independiente en silla de ruedas, sin ayuda	5
	Dependiente	0
Escalones	Independiente para subir y bajar escaleras	10
	Necesita ayuda física o supervisión	5
	Dependiente	0
<b>TOTAL</b>		

Valoración de la incapacidad funcional:

- 100 Total independencia (siendo 90 máxima puntuación si el paciente usa silla de ruedas)
- 60 Dependencia leve
- 35-55 Dependencia moderada
- 20-35 Dependencia severa
- 20 Dependencia total

NOMBRE:

FECHA:

### **Anexo 3.** Escala de Daniels (balance muscular)

**Grado 0:** Ninguna respuesta muscular.

**Grado 1:** El músculo realiza una contracción palpable aunque no se evidencie movimiento.

**Grado 2:** El músculo realiza todo el movimiento de la articulación una vez se le libera del efecto de la gravedad.

**Grado 3:** El músculo realiza todo el movimiento contra la acción de la gravedad, pero sin sugerirle ninguna resistencia.

**Grado 4:** El movimiento es posible en toda su amplitud, contra la acción de la gravedad y sugiriéndole una resistencia manual moderada.

**Grado 5:** El músculo soporta una resistencia manual máxima.

Estos seis grados se completan adecuándoles a cada uno un signo + cuando supere el grado explorado o - si vemos que no consigue realizarlo adecuadamente.

#### Anexo 4. *Timed Up and Go Test* (TUG)

También conocido como *Up and Go* cronometrado o simplemente, TUG, es una prueba especialmente indicada para medir movilidad y equilibrio, valorando el riesgo de caídas.

##### ■ Material y preparación de la prueba:

Solo se necesita una **silla**, un **cronómetro** y una **marca en el suelo situada a 3m de la silla**. (la marca se puede hacer con cinta, o puede ser un cono u objeto que se pueda rodear).

##### ■ Ejecución de la prueba:

Para realizar la prueba *Timed Up and Go*, se medirá el tiempo necesario para levantarse de la silla (preferiblemente sin utilizar los brazos), caminar hasta la marca situada a 3 m, (ambos pies deben rebasar la marca), darse la vuelta y sentarse nuevamente en la silla.

El **tiempo** se comienza a medir cuando el evaluador dice la orden acordada (por ejemplo, preparados, listos, ¡ya!... el tiempo se comenzará a medir al decir el «ya»). El cronómetro se detiene cuando el paciente se sienta (justo cuando el trasero hace contacto con el asiento).

El paciente **empleará su producto de apoyo habitual** (bastón, andador...) y caminará a paso lo más rápido posible (sin correr), caminando a un **paso ligero pero seguro**. Se anotarán observaciones como el producto de apoyo utilizado y otras que puedan resultar útiles.

Putuación:

- Menos de 10 segundos: bajo riesgo de caída.
- Entre 10 y 20 segundos: indica fragilidad (riesgo de caída).
- Más de 20 segundos: Elevado riesgo de caída.

##### ■ Limitaciones del *Timed Up and Go*:

En personas con deterioro cognitivo, la dificultad para comprender y seguir las indicaciones puede hacer la prueba imposible de realizar, o bien la persona puede realizar la prueba con buena ejecución en cuanto al tiempo empleado, pero con marcha alterada, problemas importantes de coordinación, o riesgos que se deben registrar en las observaciones.

#### Anexo 5. Escala visual analógica de intensidad

Consiste en una línea horizontal de 10cm, en el extremo izquierdo está la ausencia de dolor y en el derecho el mayor dolor imaginable.

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Nada										Insoponible



### Anexo 6. 30 Segundos Chair-Stand Test

- **Valoración de la fuerza y resistencia de las extremidades inferiores**, midiendo el número de veces que el paciente se sienta y se levanta de una silla con las manos pegadas al pecho, por lo que a mayor número mayor es la fuerza que presenta el paciente.
- **Material:** silla con respaldo recto sin brazos. (asiento 44 cm de altura) y cronómetro.
- **Procedimiento:** Colocamos una silla contra una pared. El paciente sentado en la silla, con sus pies separados, apoyados en el suelo. Los brazos se sitúan cruzados por las muñecas y se mantienen cerca del pecho. Desde la posición de sentado, el sujeto se levanta por completo, y después hacia abajo. Esto se repite durante 30 segundos.
- **Puntuación:** Es el número de sentadillas completadas en 30 segundos. A continuación se muestra una tabla que muestra los rangos recomendados para esta prueba sobre la base de los grupos de edad (de Jones & Rikli, 2002).

#### Resultados de hombres.

Edad	Por debajo del promedio	Promedio	Encima de la media
60-64	<14	14 al 19 de	>19
65-69	<12	12 a 18	>18
70-74	<12	12 al 17 de	>17
75-79	<11	11 a 17	>17
80-84	<10	10 a 15	>15
85-89	<8	8 a 14	>14
90-94	<7	7 a 12	>12

#### Resultados de mujeres.

Edad	Por debajo del promedio	Promedio	Encima de la media
60-64	<12	12 al 17 de	>17
65-69	<11	11 a 16	>16
70-74	<10	10 a 15	>15
75-79	<10	10 a 15	>15
80-84	<9	9 a 14	>14
85-89	<8	8 a 13	>13
90-94	<4	4 a 11	>11

### Anexo 7. Escala de Fatiga del Cáncer (Traducción)

Este cuestionario le preguntará sobre cualquier sensación de fatiga que haya podido experimentar. Para cada pregunta, trace un círculo sobre uno de los números, el que le parezca más adecuado para describir su estado actual. Intente responder basándose en la primera impresión, sin pensar profundamente cada respuesta.

En este momento...	No	Un poco	Algo	Considerablemente	Bastante
¿Te cansas fácilmente?	1	2	3	4	5
¿Tienes ganas de acostarte?	1	2	3	4	5
¿Te sientes agotado?	1	2	3	4	5
¿Sientes que te has vuelto más descuidado?	1	2	3	4	5
¿Te sientes enérgico?	1	2	3	4	5
¿Sientes tu cuerpo pesado o cansado?	1	2	3	4	5
¿Sientes que a menudo cometes errores al hablar?	1	2	3	4	5
¿Sientes interés en algo?	1	2	3	4	5
¿Te sientes harto?	1	2	3	4	5
¿Sientes que te has vuelto olvidadizo?	1	2	3	4	5
¿Puedes concentrarte en tareas?	1	2	3	4	5
¿Te sientes reacio?	1	2	3	4	5
¿Sientes que tu pensamiento se ha vuelto más lento?	1	2	3	4	5
¿Puedes animarte a ti mismo a hacer cualquier cosa?	1	2	3	4	5
¿Sientes tanta fatiga que no sabes qué hacer?	1	2	3	4	5

Método de cálculo (Escala de Fatiga del Cáncer):

Agregue los números de cada factor:

$$\text{Factor 1} = (\text{Ítems 1} + 2 + 3 + 6 + 9 + 15) - 7 =$$

P [Subescala física]

$$\text{Factor 2} = 20 - (\text{Ítems 5} + 8 + 11 + 14) =$$

P [Subescala afectiva]

$$\text{Factor 3} = (\text{Ítems 4} + 7 + 10 + 13) - 4 =$$

P [Subescala cognitiva]

P [Puntuación total de la escala]

• Si las restas se ajustan a 0 significa que no existe fatiga



**Anexo 8.** Cuestionarios para el screening del dolor neuropático [Cuestionario DN4]























Por favor complete este cuestionario marcando una respuesta para cada número en las 4 preguntas:

<b>ENTREVISTA</b>		
<b>Pregunta 1. ¿Tiene el dolor una o más de las siguientes características?</b>		
	<b>SI</b>	<b>NO</b>
Quemazón		
Frío doloroso		
Calambres eléctricos		
<b>Pregunta 2. ¿Está asociado el dolor con uno o más de los siguientes síntomas en la misma zona?</b>		
Hormigueo		
Alfileres y agujas		
Entumecimiento		
Picazón		
<b>EXAMEN FÍSICO</b>		
<b>Pregunta 3. ¿Está el dolor localizado en una zona donde el examen físico puede mostrar una o más de las siguientes características?</b>		
Hipoestesia al tacto		
Hipoestesia a pinchazos		
<b>Pregunta 4. En la zona dolorosa, el dolor es causado o incrementado por</b>		
Cepillado suave de la piel		
<p>Por cada respuesta positiva asigne un punto, por cada respuesta negativa asigne un valor de 0 (cero).                      Sume los puntos; si es mayor o igual a 4 se considera que hay dolor neuropático.</p>		
<b>Puntuación del paciente:</b>		<b>/10</b>

Bouhassira D *et al.* Comparison of pain syndromes associated with nervous or somatic lesions and development of a new neuropathic pain diagnostic questionnaire (DN4). Pain 114(2005) 29-36. [Bajo copyright: "DN4 contact information and permission to use: MAPI Research Trust, Lyon, France. E-mail: PROinformation@mapi-trust.org -Internet: www.mapi-trust.org ]

**Anexo 9.** Compatibilidad físico-química en diferentes soluciones intravenosas (Fuente: MICROMEDEX®)

: Compatibilidad físico-química; : Precaución: Variable. El medicamento es compatible con el disolvente indicado, en las condiciones habituales de utilización. No obstante, se han publicado estudios que muestran incompatibilidad para determinadas concentraciones, envases, temperatura; **?**: Sin datos. No se ha estudiado la compatibilidad

MEDICAMENTO	SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN PARENTERAL						
	Glucosa 5%	Glucosa 10%	Glucosalino 1/3	Glucosalino 1/5	ClNa 0,9%	ClNa 0,45%	Ringer Lactato
α-1-ANTITRIPSINA		<b>?</b>	<b>?</b>	<b>?</b>			<b>?</b>
CICLOFOSFAMIDA		<b>?</b>		<b>?</b>			
CICLOSPORINA		<b>?</b>	<b>?</b>	<b>?</b>			<b>?</b>
INFLIXIMAB	<b>?</b>	<b>?</b>	<b>?</b>	<b>?</b>	<b>?</b>		<b>?</b>
METOTREXATO		<b>?</b>		<b>?</b>		<b>?</b>	<b>?</b>
MICOFENOLATO DE MOFETILO		<b>?</b>	<b>?</b>	<b>?</b>	<b>?</b>	<b>?</b>	<b>?</b>
TACROLIMUS		<b>?</b>	<b>?</b>	<b>?</b>		<b>?</b>	<b>?</b>
TIMOGLOBULINA		<b>?</b>	<b>?</b>	<b>?</b>		<b>?</b>	<b>?</b>
VEDOLIZUMAB	<b>?</b>	<b>?</b>	<b>?</b>	<b>?</b>		<b>?</b>	



	CICLOSPORINA	METOTREXATO	MICOFENOLATO MOFETILO	TACROLIMUS	ANIDULAFUNGINA	FLUCONAZOL	VORICONAZOL	COTRIMOXAZOL	ACICLOVIR
CICLOFOSFAMIDA									
CICLOSPORINA									
METOTREXATO									
MICOFENOLATO DE MOFETILO									
TACROLIMUS									
ANIDULAFUNGINA									
FLUCONAZOL									
VORICONAZOL									
COTRIMOXAZOL									
ACICLOVIR									
GANCICLOVIR									

**Anexo 10.** Compatibilidad físico-química de medicamentos parenterales durante la administración en Y [Fuente: MICROMEDEX®]

: Compatibilidad físico-química; : Incompatibilidad; : Precaución: Algunos estudios demuestran compatibilidad y en otros no; : Sin datos. No se ha estudiado la compatibilidad

	GANCICLOVIR	FOSCARNET	LEVOFLOXACINO	AZITROMICINA	CEFTAZIDIMA	CEFEPIMA	PIPERACILINA	AMICACINA	MEROPENEM	LINEZOLID	VVANCOMICINA
	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
	✓	✓	✓	✓	✓	?	✓	✓	✓	✓	✓
	✓	✓	✗	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	⚠
	✗	✗	✓	✗	✗	⚠	✗	✓	✗	✓	✓
	✗	✓	✓	✓	✓	✗	✓	✓	✓	✓	✓
	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
	✓	✓	✓	✓	✓	✗	✓	✓	✓	✓	✓
	✗	⚠	✓	✓	✗	✓	✓	✗	?	✓	✗
	?	✗	✗	✓	✓	✗	✗	✓	⚠	✓	✓
		✗	✗	✓	✗	✗	✗	✗	?	✓	✗
FOSCARNET			✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	⚠
LEVOFLOXACINO				⚠	✓	✓	✗	✓	?	✓	✓
AZITROMICINA					⚠	✓	⚠	⚠	✓	✓	✓
CEFTAZIDIMA						?	?	✓	?	✓	⚠
CEFEPIMA							✓	✓	?	✓	⚠
PIPERACILINA								✓	?	✓	⚠
AMICACINA									?	✓	✓
MEROPENEM										✓	✓
LINEZOLID											✓

**Anexo 11.** Interacciones graves y moderadas de los corticoides (prednisona/metilprednisolona) con documentación excelente o buena

FÁRMACO	INTERACCIÓN	DOCUMENTACIÓN	DESCRIPCIÓN
Fentanilo	Grave	AI (Excelente)	Disminución de las concentraciones de fentanilo
Fluoroquinolonas			Aumento del riesgo de ruptura de tendones
DRONEDARONE		Disminución de las concentraciones de dronedarona	
LOPINAVIR	Moderada	BII (Buena)	Disminución de las concentraciones de lopinavir y aumento de la exposición a corticoides
NIFEDIPINO			Disminución de las concentraciones de nifedipino
AMIODARONA			Disminución de las concentraciones de amiodarona
AMOBARBITAL, SECOBARBITAL, APROBARBITAL, FENOBARBITAL, BUTABARBITAL...			Disminución del efecto terapéutico del corticoide
PANCURONIO, ALCURONIO, VECURONIO			Disminución de efectividad del relajante muscular, debilidad muscular prolongada y miopatía
RIFAPENTINA			Disminución de la efectividad del corticoide
MONTELUKAST			Edema periférico grave
ASPIRINA			Aumento del riesgo de ulceración gastrointestinal y concentraciones subterapéuticas de aspirina
RIFAMPICINA			Disminución del efecto terapéutico del corticoide
CLARITROMICINA			Aumento de las concentraciones plasmáticas del corticoide y riesgo de efectos adversos
GALAMINA			Disminución de la efectividad de la galamina, debilidad muscular prolongada y miopatía
FLUCONAZOL, KETOCONAZOL			Disminución de la metabolización del corticoide y aumento de la eficacia
WARFARIN			Aumento del riesgo de sangrado
FENITOINA			Disminución de la efectividad de la fenitoína
PRIMIDONA			Disminución del efecto de la primidona
ATRACURIO			Disminución de la efectividad de la galamina, debilidad muscular prolongada y miopatía



**Anexo 12.** Escala de caras de Wong-Baker<sup>416</sup>



**0:** no dolor; **2:** dolor leve; **4-6:** dolor moderado; **8:** dolor intenso; **10:** máximo dolor imaginable

**Anexo 13.** Escala FLACC<sup>417</sup>

	0	1	2
Cara	Cara relajada. Expresión neutra	Mueca o fruncimiento del entrecejo esporádico; niño retraído	Mandíbula tensa o temblor del mentón
Piernas	Posición normal, relajada	Incómodo, inquieto, tenso	Pataleo o elevación de las piernas
Actividad	Tranquilo, se mueve normal	Se retuerce, se dobla sobre abdomen encogiendo piernas, se balancea, tenso	Cuerpo arqueado, rigidez o movimientos espasmódicos
Llanto o voz	No llora ni está quejoso	Gemidos, lloriqueos	Llanto continuo, gritos, quejas frecuentes
Capacidad de consuelo	Tranquilo, relajado	Se tranquiliza con la voz, si se toca o si se abraza	Difícil de consolar o tranquilizar



# REFERENCIAS

1. Cutler C, Antin JH. Manifestations and Treatment of Acute Graft- versus- Host Disease. In: Stephen J. Forman MD, Robert S. Negrin MD, Joseph H. Antin MD FRAM, editors. *Thomas' Hematopoietic Cell Transplantation: Stem Cell Transplantation*. 5th ed. Wiley-Blackwell; 2015.
2. Jagasia MH, Greinix HT, Arora M, et al. National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: I. The 2014 Diagnosis and Staging Working Group Report. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2015;21(3):389–401.
3. Schoemans HM, Lee SJ, Ferrara JL, 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.
4. Strong Rodrigues K, Oliveira-Ribeiro C, de Abreu Fiuza Gomes S, Knobler R. Cutaneous Graft-Versus-Host Disease: Diagnosis and Treatment. *Am J Clin Dermatol*. 2018;19(1):33–50.
5. Ion D, Stevenson K, Woo S-B, et al. Characterization of oral involvement in acute graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transpl*. 2014;20(11):1717–21.
6. Naymagon S, Naymagon L, Wong S-Y, et al. Acute graft-versus-host disease of the gut: considerations for the gastroenterologist. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2017;14(12):711–26.
7. McDonald GB. How I treat acute graft-versus-host disease of the gastrointestinal tract and the liver. *Blood*. 2016;127(12):1544–50.
8. McDonald GB. Hepatobiliary complications of hematopoietic cell transplantation, 40 years on. *Hepatology*. 2010;51(4):1450–60.
9. Matsukuma KE, Wei D, Sun K, Ramsamooj R, Chen M. Diagnosis and differential diagnosis of hepatic graft versus host disease (GVHD). *J Gastrointest Oncol*. 2016;7(Suppl 1):S21–31.
10. Mariotti J, Penack O, Castagna L. Acute Graft-versus-Host-Disease Other Than Typical Targets: Between Myths and Facts. *Transpl Cell Ther*. 2021;27(2):115–24.
11. Glucksberg H, Storb R, Fefer A, et al. Clinical manifestations of graft-versus-host disease in human recipients of marrow from HL-A-matched sibling donors. *Transplantation*. 1974;18(4):295–304.
12. Przepiorka D, Weisdorf D, Martin P, et al. 1994 Consensus Conference on Acute GVHD Grading. *Bone Marrow Transpl*. 1995;15(6):825–8.
13. Rowlings PA, Przepiorka D, Klein JP, et al. IBMTR Severity Index for grading acute graft-versus-host disease: retrospective comparison with Glucksberg grade. *Br J Haematol*. 1997;97(4):855–64.
14. Harris AC, Young R, Devine S, 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 Transpl*. 2016;22(1):4–10.
15. MacMillan ML, Robin M, Harris AC, et al. A refined risk score for acute graft-versus-host disease that predicts response to initial therapy, survival, and transplant-related mortality. *Biol Blood Marrow Transpl*. 2015;21(4):761–7.
16. Levine JE, Braun TM, Harris AC, et al. A prognostic score for acute graft-versus-host disease based on biomarkers: a multicentre study. *Lancet Haematol*. 2015;2(1):e21–9.
17. Bacigalupo A, Milone G, Cupri A, et al. Steroid treatment of acute graft- versus-host disease grade I: a randomized trial. *Haematologica*. 2017;102(12):2125–33.
18. Dignan FL, Clark A, Amrolia P, et al. Diagnosis and management of acute graft-versus-host disease. *Br J Haematol*. 2012;158(1):30–45.
19. Penack O, Marchetti M, Ruutu T, et al. Prophylaxis and management of graft versus host disease after stem-cell transplantation for haematological malignancies: updated consensus recommendations of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *Lancet Haematol*. 2020;7(2):e157–67.
20. Saad A, Lima M de, Anand S, et al. Hematopoietic Cell Transplantation, Version 2.2020, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2020;18(5):599–634.
21. Furlong T, Storb R, Anasetti C, et al. Clinical outcome after conversion to FK 506 (tacrolimus) therapy for acute graft-versus-host disease resistant to cyclosporine or for cyclosporine-associated toxicities. *Bone Marrow Transpl*. 2000;26(9):985–91.

22. Mielcarek M, Furlong T, Storer BE, et al. Effectiveness and safety of lower dose prednisone for initial treatment of acute graft-versus-host disease: a randomized controlled trial. *Haematologica*. 2015;100(6):842–8.
23. Alousi AM, Weisdorf DJ, Logan BR, et al. Etanercept, mycophenolate, denileukin, or pentostatin plus corticosteroids for acute graft-versus-host disease: a randomized phase 2 trial from the Blood and Marrow Transplant Clinical Trials Network. *Blood*. 2009;114(3):511–7.
24. Bolaños-Meade J, Logan BR, Alousi AM, et al. Phase 3 clinical trial of steroids/mycophenolate mofetil vs steroids/placebo as therapy for acute GVHD: BMT CTN 0802. *Blood*. 2014;124(22):3221–7.
25. Pidala J, Hamadani M, Dawson P, et al. Randomized multicenter trial of sirolimus vs prednisone as initial therapy for standard-risk acute GVHD: the BMT CTN 1501 trial. *Blood*. 2020;135(2):97–107.
26. Ibrahim RB, Abidi MH, Cronin SM, et al. Nonabsorbable corticosteroids use in the treatment of gastrointestinal graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transpl*. 2009;15(4):395–405.
27. Hings IM, Filipovich AH, Miller WJ, et al. Prednisone therapy for acute graft-versus-host disease: short- versus long-term treatment. A prospective randomized trial. *Transplantation*. 1993;56(3):577–80.
28. Lee SJ, Wolff D, Kitko C, et al. Measuring Therapeutic Response in Chronic Graft-versus-Host Disease. National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: IV. The 2014 Response Criteria Working Group Report. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2015;21(6):984–99.
29. Goldberg JD, Giral S. Assessing response of therapy for acute and chronic graft-versus-host disease. *Expert Rev Hematol*. 2013;6(1):103–7.
30. Saliba RM, Couriel DR, Giral S, et al. Prognostic value of response after upfront therapy for acute GVHD. *Bone Marrow Transpl*. 2012;47(1):125–31.
31. MacMillan ML, DeFor TE, Weisdorf DJ. The best endpoint for acute GVHD treatment trials. *Blood*. 2010;115(26):5412–7.
32. Levine JE, Logan B, Wu J, et al. Graft-versus-host disease treatment; predictors of survival. *Biol Blood Marrow Transpl*. 2010;16(12):1693–9.
33. Martin PJ, Bachier CR, Klingemann H-G, et al. Endpoints for clinical trials testing treatment of acute graft-versus-host disease: a joint statement. *Biol Blood Marrow Transpl*. 2009;15(7):777–84.
34. Inamoto Y, Martin PJ, Storer BE, Mielcarek M, Storb RF, Carpenter PA. Response endpoints and failure-free survival after initial treatment for acute graft-versus-host disease. *Haematologica*. 2014;99(2):385–91.
35. Krejci M, Mayer J. Evaluation of response in hepatic variant of acute liver graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transpl*. 2010;16(5):705.
36. Zeiser R, Blazar BR. Acute Graft-versus-Host Disease – Biologic Process, Prevention, and Therapy. *N Engl J Med*. 2017;377(22):2167–79.
37. El Jurdi N, Rayes A, MacMillan ML, et al. Steroid-dependent acute GVHD after allogeneic hematopoietic cell transplantation: risk factors and clinical outcomes. *Blood Adv*. 2021;5(5):1352–9.
38. Martin PJ, Rizzo JD, Wingard JR, et al. First- and second-line systemic treatment of acute graft-versus-host disease: recommendations of the American Society of Blood and Marrow Transplantation. *Biol Blood Marrow Transpl*. 2012;18(8):1150–63.
39. Socié G, Milpied N, Yakoub-Agha I, et al. Long-term follow-up of a phase 3 clinical trial of inolimomab for the treatment of primary steroid refractory aGVHD. *Blood Adv*. 2019;3(2):184–6.
40. Zeiser R, von Bubnoff N, Butler J, et al. Ruxolitinib for Glucocorticoid-Refractory Acute Graft-versus-Host Disease. *N Engl J Med*. 2020;382(19):1800–10.
41. Mohty M, Holler E, Jagasia M, et al. Refractory acute graft-versus-host disease: a new working definition beyond corticosteroid refractoriness. *Blood*. 2020;136(17):1903–6.
42. Couriel DR, Hosing C, Saliba R, et al. Extracorporeal photochemotherapy for the treatment of steroid-resistant chronic GVHD. *Blood*. 2006;107(8):3074–80.
43. Abu-Dalle I, Reljic T, Nishihori T, et al. Extracorporeal photopheresis in steroid-refractory acute or chronic graft-versus-host disease: results of a systematic review of prospective studies. *Biol Blood Marrow Transpl*. 2014;20(11):1677–86.

44. Fotoaféresis extracorpórea en el tratamiento de la enfermedad injerto contra receptor. Guía de práctica clínica. Madrid: Grupo Español de Trasplante Hematopoyético y Terapia Celular (GETH); 2019.
45. Couriel D, Saliba R, Hicks K, et al. Tumor necrosis factor-alpha blockade for the treatment of acute GVHD. *Blood*. 2004;104(3):649-54.
46. Yalniz FF, Hefazi M, McCullough K, et al. Safety and Efficacy of Infliximab Therapy in the Setting of Steroid-Refractory Acute Graft-versus-Host Disease. *Biol Blood Marrow Transpl*. 2017;23(9):1478-84.
47. Ma CKK, García-Cadenas I, Fox ML, et al. Poor prognosis in patients with steroid refractory acute graft versus host disease treated with etanercept: a multi-centre analysis. *Bone Marrow Transplant*. 2018;53(11):1478-1482.
48. Ganetsky A, Frey N V, Hexner EO, et al. Tocilizumab for the treatment of severe steroid-refractory acute graft-versus-host disease of the lower gastrointestinal tract. *Bone Marrow Transpl*. 2019;54(2):212-7.
49. Couriel D, Saliba R, Cohen A, et al. Selection of patients for antithymocyte globulin (ATG) treatment in steroid-refractory acute GVHD: favorable response in isolated skin or GI involvement. *Blood*. 2001;98:355b.
50. Danylesko I, Bukauskas A, Paulson M, et al. Anti- $\alpha$ 4 $\beta$ 7 integrin monoclonal antibody (vedolizumab) for the treatment of steroid-resistant severe intestinal acute graft-versus-host disease. *Bone Marrow Transpl*. 2019;54(7):987-93.
51. Di Nicola M, Carlo-Stella C, Magni M, et al. Human bone marrow stromal cells suppress T-lymphocyte proliferation induced by cellular or nonspecific mitogenic stimuli. *Blood*. 2002;99(10):3838-43.
52. Kebriaei P, Hayes J, Daly A, et al. A Phase 3 Randomized Study of Remestemcel-L versus Placebo Added to Second-Line Therapy in Patients with Steroid-Refractory Acute Graft-versus-Host Disease. *Biol Blood Marrow Transpl*. 2020;26(5):835-44.
53. Magenau JM, Goldstein SC, Peltier D, et al.  $\alpha$  1-Antitrypsin infusion for treatment of steroid-resistant acute graft-versus-host disease. *Blood*. 2018;131(12):1372-9.
54. Hoda D, Pidala J, Salgado-Villa N, et al. Sirolimus for treatment of steroid-refractory acute graft-versus-host disease. *Bone Marrow Transpl*. 2010;45(8):1347-51.
55. Xhaard A, Launay M, Fontbrune FS de, et al. A monocentric study of steroid-refractory acute graft-versus-host disease treatment with tacrolimus and mTOR inhibitor. *Bone Marrow Transpl*. 2020;55(1):86-92.
56. Pidala J, Kim J, Perkins J, et al. Mycophenolate mofetil for the management of steroid-refractory acute graft vs host disease. *Bone Marrow Transplant*. 2010;45(5):919-24.
57. Groth C, van Groningen LFJ, Matos TR, et al. Phase I/II Trial of a Combination of Anti-CD3/CD7 Immunotoxins for Steroid-Refractory Acute Graft-versus-Host Disease. *Biol Blood Marrow Transpl*. 2019;25(4):712-9.
58. Bacigalupo A, Angelucci E, Raiola AM, et al. Treatment of steroid resistant acute graft versus host disease with an anti-CD26 monoclonal antibody-Begelomab. *Bone Marrow Transpl*. 2020;55(8):1580-7.
59. Martínez C, Solano C, Ferrá C, et al. Alemtuzumab as treatment of steroid-refractory acute graft-versus-host disease: results of a phase II study. *Biol Blood Marrow Transpl*. 2009;15(5):639-42.
60. Steinbach G, Hockenbery DM, Huls G, et al. Pilot study of lithium to restore intestinal barrier function in severe graft-versus-host disease. *PLoS One*. 2017;12(8):e0183284.
61. Lawitschka A, Lucchini G, Strahm B, et al. Pediatric acute graft-versus-host disease prophylaxis and treatment: surveyed real-life approach reveals dissimilarities compared to published recommendations. *Transpl Int*. 2020;33(7):762-72.
62. Davies SM, Wang D, Wang T, et al. Recent decrease in acute graft-versus-host disease in children with leukemia receiving unrelated donor bone marrow transplants. *Biol Blood Marrow Transpl*. 2009;15(3):360-6.
63. Carpenter PA, Macmillan ML. Management of acute graft-versus-host disease in children. *Pediatr Clin North Am*. 2010;57(1):273-95.
64. Ruutu T, van Biezen A, Hertenstein B, et al. Prophylaxis and treatment of GVHD after allogeneic haematopoietic SCT: a survey of centre strategies by the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Bone Marrow Transpl*. 2012;47(11):1459-64.

65. Inagaki J, Kodama Y, Fukano R, Noguchi M, Okamura J. Mycophenolate mofetil for treatment of steroid-refractory acute graft-versus-host disease after pediatric hematopoietic stem cell transplantation. *Pediatr Transpl.* 2015;19(6):652–8.
66. Das-Gupta E, Dignan F, Shaw B, et al. Extracorporeal photopheresis for treatment of adults and children with acute GVHD: UK consensus statement and review of published literature. *Bone Marrow Transpl.* 2014;49(10):1251–8.
67. Kennedy-Nasser AA, Ku S, Castillo-Caro P, et al. Ultra low-dose IL-2 for GVHD prophylaxis after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation mediates expansion of regulatory T cells without diminishing antiviral and antileukemic activity. *Clin Cancer Res.* 2014;20(8):2215–25.
68. Windreich RM, Goyal RK, Joshi R, Kenkre TS, Howrie D, Venkataramanan R. A Pilot Study of Continuous Infusion of Mycophenolate Mofetil for Prophylaxis of Graft-versus-Host-Disease in Pediatric Patients. *Biol Blood Marrow Transpl.* 2016;22(4):682–9.
69. Pulsipher MA, Langholz B, Wall DA, et al. The addition of sirolimus to tacrolimus/methotrexate GVHD prophylaxis in children with ALL: a phase 3 Children's Oncology Group/Pediatric Blood and Marrow Transplant Consortium trial. *Blood.* 2014;123(13):2017–25.
70. Khandelwal P, Fukuda T, Mizuno K, et al. A Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Study of Maraviroc as Acute Graft-versus-Host Disease Prophylaxis in Pediatric Allogeneic Stem Cell Transplant Recipients with Nonmalignant Diagnoses. *Biol Blood Marrow Transpl.* 2016;22(10):1829–35.
71. Jacoby E, Chen A, Loeb DM, et al. Single-Agent Post-Transplantation Cyclophosphamide as Graft-versus-Host Disease Prophylaxis after Human Leukocyte Antigen-Matched Related Bone Marrow Transplantation for Pediatric and Young Adult Patients with Hematologic Malignancies. *Biol Blood Marrow Transpl.* 2016;22(1):112–8.
72. Klein OR, Buddenbaum J, Tucker N, et al. Nonmyeloablative Haploidentical Bone Marrow Transplantation with Post-Transplantation Cyclophosphamide for Pediatric and Young Adult Patients with High-Risk Hematologic Malignancies. *Biol Blood Marrow Transpl.* 2017;23(2):325–32.
73. Laberko A, Sultanova E, Gutovskaya E, et al. Mismatched related vs matched unrelated donors in TCR $\alpha\beta$ /CD19-depleted HSCT for primary immunodeficiencies. *Blood.* 2019;134(20):1755–63.
74. Maschan M, Shelikhova L, Ilushina M, et al. TCR-alpha/beta and CD19 depletion and treosulfan-based conditioning regimen in unrelated and haploidentical transplantation in children with acute myeloid leukemia. *Bone Marrow Transpl.* 2016;51(5):668–74.
75. Gatza E, Reddy P, Choi SW. Prevention and Treatment of Acute Graft-versus-Host Disease in Children, Adolescents, and Young Adults. *Biol Blood Marrow Transpl.* 2020;26(5):e101–12.
76. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03491215>. Accessed 30 October 2021.
77. MacMillan ML, Holtan SG, Rashidi A, DeFor TE, Blazar BR, Weisdorf DJ. Pediatric acute GVHD: clinical phenotype and response to upfront steroids. *Bone Marrow Transpl.* 2020;55(1):165–71.
78. Rashidi A, DeFor TE, Holtan SG, Blazar BR, Weisdorf DJ, MacMillan ML. Outcomes and Predictors of Response in Steroid-Refractory Acute Graft-versus-Host Disease. *Biol Blood Marrow Transpl.* 2019;25(11):2297–302.
79. Jacobsohn DA, Kurland BF, Pidala J, et al. Correlation between NIH composite skin score, patient-reported skin score, and outcome: results from the Chronic GVHD Consortium. *Blood.* 2012;120(13):2545–52.
80. Filipovich AH, Weisdorf D, Pavletic S, et al. National Institutes of Health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: I. Diagnosis and staging working group report. *Biol Blood Marrow Transpl.* 2005;11(12):945–56.
81. Inamoto Y, Storer BE, Petersdorf EW, et al. Incidence, risk factors, and outcomes of sclerosis in patients with chronic graft-versus-host disease. *Blood.* 2013;121(25):5098–103.
82. Schaffer JV, McNiff JM, Seropian S, Cooper DL, Bologna JL. Lichen sclerosus and eosinophilic fasciitis as manifestations of chronic graft-versus-host disease: expanding the sclerodermaid spectrum. *J Am Acad Dermatol.* 2005;53(4):591–601.
83. Margaix-Muñoz M, Bagán JV, Jiménez Y, Sarrión M-G, Poveda-Roda R. Graft-versus-host disease affecting oral cavity. A review. *J Clin Exp Dent.* 2015;7(1):e138–45.
84. Nariman Nassiri, Eslani M, Panahi N, Mehravaran S, Ziaei A, Djalilian AR. Ocular graft versus host disease following allogeneic stem cell transplantation: a review of current knowledge and recommendations. *J Ophthalmic Vis Res.* 2013;8(4):351–8.

85. Inamoto Y, Valdés-Sanz N, Ogawa Y, *et al*. Ocular Graft-versus-Host Disease after Hematopoietic Cell Transplantation: Expert Review from the Late Effects and Quality of Life Working Committee of the Center for International Blood and Marrow Transplant Research and Transplant Complications Working. *Biol Blood Marrow Transpl*. 2019;25(2):e46-54.
86. Dietrich-Ntoukas T, Cursiefen C, Westekemper H, *et al*. Diagnosis and treatment of ocular chronic graft-versus-host disease: report from the German-Austrian-Swiss Consensus Conference on Clinical Practice in chronic GVHD. *Cornea*. 2012;31(3):299-310.
87. Hamilton BK, Goje O, Savani BN, Majhail NS, Stratton P. Clinical management of genital chronic GvHD. *Bone Marrow Transpl*. 2017;52(6):803-10.
88. Kornik RI, Rustagi AS. Vulvovaginal Graft-Versus-Host Disease. *Obs Gynecol Clin North Am*. 2017;44(3):475-92.
89. Ciavattini A, Clemente N. Female genital tract chronic graft-versus-host disease: review of the literature. *Anticancer Res*. 2015;35(1):13-7.
90. Kida A, McDonald GB. Gastrointestinal, hepatobiliary, pancreatic, and iron-related diseases in long-term survivors of allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Semin Hematol*. 2012;49(1):43-58.
91. Hildebrandt GC, Fazekas T, Lawitschka A, *et al*. Diagnosis and treatment of pulmonary chronic GVHD: report from the consensus conference on clinical practice in chronic GVHD. *Bone Marrow Transpl*. 2011;46(10):1283-95.
92. Hakim A, Cooke KR, Pavletic SZ, Khalid M, Williams KM, Hashmi SK. Diagnosis and treatment of bronchiolitis obliterans syndrome accessible universally. *Bone Marrow Transpl*. 2019;54(3):383-92.
93. Marks C, Stadler M, Häusermann P, *et al*. German-Austrian-Swiss Consensus Conference on clinical practice in chronic graft-versus-host disease [GVHD]: guidance for supportive therapy of chronic cutaneous and musculoskeletal GVHD. *Br J Dermatol*. 2011;165(1):18-29.
94. Inamoto Y, Lee SJ, Onstad LE, *et al*. Refined National Institutes of Health response algorithm for chronic graft-versus-host disease in joints and fascia. *Blood Adv*. 2020;4(1):40-6.
95. Kuzmina Z, Eder S, Böhm A, *et al*. Significantly worse survival of patients with NIH-defined chronic graft-versus-host disease and thrombocytopenia or progressive onset type: results of a prospective study. *Leukemia*. 2012;26(4):746-56.
96. von Bonin M, Bornhäuser M. Concise review: the bone marrow niche as a target of graft versus host disease. *Stem Cells*. 2014;32(6):1420-8.
97. Zantomio D, Grigg AP, MacGregor L, Panek-Hudson Y, Szer J, Ayton R. Female genital tract graft-versus-host disease: incidence, risk factors and recommendations for management. *Bone Marrow Transpl*. 2006;38(8):567-72.
98. Knutsson ES, Björk Y, Broman A-K, *et al*. Genital chronic graft-versus-host disease in females: a cross-sectional study. *Biol Blood Marrow Transpl*. 2014;20(6):806-11.
99. Mueller SM, Häusermann P, Rovó A, *et al*. Genital chronic GVHD in men after hematopoietic stem cell transplantation: a single-center cross-sectional analysis of 155 patients. *Biol Blood Marrow Transpl*. 2013;19(11):1574-80.
100. Marks C, Leiber C, Bertz H, Finke J, Marks R. Genital mucosa in men is a target of chronic graft- versus-host disease with serious impact on quality of life. *Bone Marrow Transpl*. 2011;46(S1):S66.
101. Inamoto Y, Pidala J, Chai X, *et al*. Assessment of joint and fascia manifestations in chronic graft-versus-host disease. *Arthritis Rheumatol*. 2014;66(4):1044-52.
102. Arai S, Jagasia M, Storer B, *et al*. Global and organ-specific chronic graft-versus-host disease severity according to the 2005 NIH Consensus Criteria. *Blood*. 2011;118(15):4242-9.
103. Cho B-S, Min C-K, Eom K-S, *et al*. Feasibility of NIH consensus criteria for chronic graft-versus-host disease. *Leukemia*. 2009;23(1):78-84.
104. Palmer J, Williams K, Inamoto Y, *et al*. Pulmonary symptoms measured by the national institutes of health lung score predict overall survival, nonrelapse mortality, and patient-reported outcomes in chronic graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transpl*. 2014;20(3):337-44.
105. Aki SZ, Inamoto Y, Carpenter PA, *et al*. Confounding factors affecting the National Institutes of Health (NIH) chronic Graft-Versus-Host Disease Organ-Specific Score and global severity. *Bone Marrow Transpl*. 2016;51(10):1350-3.
106. Koc S, Leisenring W, Flowers MED, *et al*. Therapy for chronic graft-versus-host disease: A randomized trial comparing cyclosporine plus prednisone versus prednisone alone. *Blood*. 2002;100(1):48-51.

107. Pavletic SZ, Carter SL, Kernan NA, et al. Influence of T-cell depletion on chronic graft-versus-host disease: Results of a multicenter randomized trial in unrelated marrow donor transplantation. *Blood*. 2005;106(9):3308–13.
108. Stewart BL, Storer B, Storek J, et al. Duration of immunosuppressive treatment for chronic graft-versus-host disease. *Blood*. 2004;104(12):3501–6.
109. Pavletic SZ, Martin P, Lee SJ, et al. Measuring therapeutic response in chronic graft-versus-host disease: National Institutes of Health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: IV. Response criteria working group report. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2006;12(3):252–66.
110. Gottlöber P, Leiter U, Friedrich W, et al. Chronic cutaneous scleroderoid graft-versus-host disease: Evaluation by 20-MHz sonography. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2003;17(4):402–7.
111. Clark J, Yao L, Pavletic SZ, et al. Magnetic Resonance Imaging in Sclerotic-Type Chronic Graft-vs-Host Disease. *Arch Dermatol*. 2009;145(8):918–22.
112. Galbán CJ, Han MK, Boes JL, et al. Computed tomography-based biomarker provides unique signature for diagnosis of COPD phenotypes and disease progression. *Nat Med*. 2012;18(11):1711–5.
113. Boes JL, Bule M, Kitko CL, et al. Parametric response mapping as an indicator of bronchiolitis obliterans syndrome after hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2014;20(10):1592–8.
114. Palmer J, Chai X, Pidala J, et al. Predictors of survival, nonrelapse mortality, and failure-free survival in patients treated for chronic graft-versus-host disease. *Blood*. 2016;127(1):160–6.
115. Martin PJ, Lee SJ, Przepiorka D, et al. National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: VI. The 2014 Clinical Trial Design Working Group Report. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2015;21(8):1343–59.
116. Wolff D, Schleuning M, von Harsdorf S, et al. Consensus conference on clinical practice in chronic GVHD: Second-line treatment of chronic graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2011;17(1):1–17.
117. Chao NJ, Holler E, Deeg HJ. Prophylaxis and treatment of acute GVHD. In: Ferrara JL, Cooke KR, Deeg HJ, editors. *Graft vs Host Disease*. 3rd ed. CRC Press; 2019.
118. Lee SJ, Cook EF, Soiffer R, Antin JH. Development and validation of a scale to measure symptoms of chronic graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2002;8(8):444–52.
119. Ruutu T, Gratwohl A, De Witte T, et al. Prophylaxis and treatment of GVHD: EBMT-ELN working group recommendations for a standardized practice. *Bone Marrow Transplant*. 2014;49(2):168–73.
120. Cleeland CS, Sloan JA, ASCPRO Organizing Group. Assessing the Symptoms of Cancer Using Patient-Reported Outcomes (ASCPRO): searching for standards. *J Pain Symptom Manage*. 2010;39(6):1077–85.
121. Osoba D, Rodrigues G, Myles J, Zee B, Pater J. Interpreting the significance of changes in health-related quality-of-life scores. *J Clin Oncol*. 1998;16(1):139–44.
122. Flowers MED, Storer B, Carpenter P, et al. Treatment change as a predictor of outcome among patients with classic chronic graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2008;14(12):1380–4.
123. Wolff D, Lawitschka A. Chronic Graft-Versus-Host Disease. In: Carreras E, Dufour C, Mohty M, Kröge N, editors. *The EBMT Handbook: Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies*. 7th ed. Springer Nature Switzerland; 2019.
124. Flowers MED, Martin PJ. How we treat chronic graft-versus-host disease. *Blood*. 2015;125(4):606–15.
125. Lee SJ, Flowers MED. Recognizing and managing chronic graft-versus-host disease. *Hematol Am Soc Hematol Educ Progr*. 2008;134–41.
126. Sullivan KM, Witherspoon RP, Storb R, et al. Prednisone and azathioprine compared with prednisone and placebo for treatment of chronic graft-versus-host disease: prognostic influence of prolonged thrombocytopenia after allogeneic marrow transplantation. *Blood*. 1988;72(2):546–54.
127. Arora M, Wagner JE, Davies SM, et al. Randomized clinical trial of thalidomide, cyclosporine, and prednisone versus cyclosporine and prednisone as initial therapy for chronic graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transpl*. 2001;7(5):265–73.



128. Lee SJ, Nguyen TD, Onstad L, *et al.* Success of Immunosuppressive Treatments in Patients with Chronic Graft-versus-Host Disease. *Biol Blood Marrow Transpl.* 2018;24(3):555–62.
129. Martin PJ, Storer BE, Inamoto Y, *et al.* An endpoint associated with clinical benefit after initial treatment of chronic graft-versus-host disease. *Blood.* 2017;130(3):360–7.
130. Sarantopoulos S, Cardones AR, Sullivan KM. How I treat refractory chronic graft-versus-host disease. *Blood.* 2019;133(11):191–200.
131. Pérez-Simón JA, Afram G, Martino R, *et al.* Evaluation of prognostic factors among patients with chronic graft-versus-host disease. *Haematologica.* 2012;97(8):1187–95.
132. Zeiser R, Polverelli N, Ram R, *et al.* Ruxolitinib (RUX) Vs Best Available Therapy (BAT) in Patients with Steroid-Refractory/Steroid-Dependent Chronic Graft-Vs-Host Disease [cGVHD]: Primary Findings from the Phase 3, Randomized REACH3 Study. *Blood.* 2020;136(S1):22–4.
133. Gómez VE, García-Gutiérrez V, Corral LL, *et al.* Ruxolitinib in refractory acute and chronic graft-versus-host disease: a multicenter survey study. *Bone Marrow Transpl.* 2020;55(3):641–8.
134. Malik MI, Litzow M, Hogan W, *et al.* Extracorporeal photopheresis for chronic graft-versus-host disease: a systematic review and meta-analysis. *Blood Res.* 2014;49(2):100–6.
135. Flowers MED, Apperley JF, Besien K van, *et al.* A multicenter prospective phase 2 randomized study of extracorporeal photopheresis for treatment of chronic graft-versus-host disease. *Blood.* 2008;112(7):2667–74.
136. Miklos D, Cutler CS, Arora M, *et al.* Ibrutinib for chronic graft-versus-host disease after failure of prior therapy. *Blood.* 2017;130(21):2243–50.
137. Kharfan-Dabaja MA, Mhaskar AR, Djulbegovic B, Cutler C, Mohty M, Kumar A. Efficacy of rituximab in the setting of steroid-refractory chronic graft-versus-host disease: a systematic review and meta-analysis. *Biol Blood Marrow Transpl.* 2009;15(9):1005–13.
138. Furlong T, Martin P, Flowers MED, *et al.* Therapy with mycophenolate mofetil for refractory acute and chronic GVHD. *Bone Marrow Transpl.* 2009;44(11):739–48.
139. Johnston LJ, Brown J, Shizuru JA, *et al.* Rapamycin [sirolimus] for treatment of chronic graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transpl.* 2005;11(1):47–55.
140. Jurado M, Vallejo C, Pérez-Simón JA, *et al.* Sirolimus as part of immunosuppressive therapy for refractory chronic graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transpl.* 2007;13(6):701–6.
141. Herrera AF, Kim HT, Bindra B, *et al.* A phase II study of bortezomib plus prednisone for initial therapy of chronic graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transpl.* 2014;20(11):1737–43.
142. Cutler CS, Lee SJ, Arai S, *et al.* Belumosudil for Chronic Graft-versus-Host Disease [cGVHD] After 2 or More Prior Lines of Therapy: The ROCKstar Study. *Blood* 2021 Jul 15;blood2021012021 [Epub ahead print].
143. Magro L, Mohty M, Catteau B, *et al.* Imatinib mesylate as salvage therapy for refractory sclerotic chronic graft-versus-host disease. *Blood.* 2009;114(3):719–22.
144. Olivieri A, Locatelli F, Zecca M, *et al.* Imatinib for refractory chronic graft-versus-host disease with fibrotic features. *Blood.* 2009;114(3):709–18.
145. Stadler M, Ahlborn R, Kamal H, *et al.* Limited efficacy of imatinib in severe pulmonary chronic graft-versus-host disease. *Blood.* 2009;114(17):3718–9.
146. Salinas IP, Bermudez A, Corral LL, *et al.* Treatment of steroid-refractory chronic graft-versus-host disease with imatinib: Real-life experience of the Spanish group of hematopoietic transplantation (GETH). *Clin Transpl.* 2021;35(5):e14255.
147. Zecca M, Prete A, Rondelli R, *et al.* Chronic graft-versus-host disease in children: incidence, risk factors, and impact on outcome. *Blood.* 2002;100(4):1192–200.
148. Cuvelier GDE, Nemecek ER, Wahlstrom JT, *et al.* Benefits and challenges with diagnosing chronic and late acute GVHD in children using the NIH consensus criteria. *Blood.* 2019;134(3):304–16.

149. Lawitschka A, Gueclue ED, Januszko A, *et al*. National Institutes of Health-Defined Chronic Graft-vs.-Host Disease in Pediatric Hematopoietic Stem Cell Transplantation Patients Correlates With Parameters of Long-Term Immune Reconstitution. *Front Immunol*. 2019;10:1879.
150. Carpenter PA, Kitko CL, Elad S, *et al*. National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: V. The 2014 Ancillary Therapy and Supportive Care Working Group Report. *Biol Blood Marrow Transpl*. 2015;21(7):1167–87.
151. Vicent MG, Ramirez M, Sevilla J, Abad L, Díaz MA. Analysis of clinical outcome and survival in pediatric patients undergoing extracorporeal photopheresis for the treatment of steroid-refractory GVHD. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2010;32(8):589–93.
152. Lawitschka A, Güclü ED, Varni JW, *et al*. Health-related quality of life in pediatric patients after allogeneic SCT: development of the PedsQL Stem Cell Transplant module and results of a pilot study. *Bone Marrow Transpl*. 2014;49(8):1093–7.
153. Lee JW, Lee D-H, Jang P-S, *et al*. Prognostic implications of the NIH consensus criteria in children with chronic graft-versus-host disease. *Yonsei Med J*. 2011;52(5):779–86.
154. Inagaki J, Moritake H, Nishikawa T, *et al*. Long-Term Morbidity and Mortality in Children with Chronic Graft-versus-Host Disease Classified by National Institutes of Health Consensus Criteria after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transpl*. 2015;21(11):1973–80.
155. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03774082>. Accessed 30 October 2021.
156. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03790332>. Accessed 30 October 2021.
157. Lerner KG, Kao GF, Storb R, Buckner CD, Clift RA, Thomas ED. Histopathology of graft-vs.-host reaction (GvHR) in human recipients of marrow from HL-A-matched sibling donors. *Transpl Proc*. 1974;6(4):367–71.
158. Sale G, Shulman H, Hackman R. Pathology of hematopoietic cell transplantation. In: Blume K, Forman S, Appelbaum F, editors. *Thomas' Hematopoietic cell Transplantation*. 3ed. Wiley-Blackwell; 2004.
159. Hillen U, Häusermann P, Massi D, *et al*. Consensus on performing skin biopsies, laboratory workup, evaluation of tissue samples and reporting of the results in patients with suspected cutaneous graft-versus-host disease. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015;29(5):948–54.
160. Shulman HM, Cardona DM, Greenson JK, *et al*. NIH Consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: II. The 2014 Pathology Working Group Report. *Biol Blood Marrow Transpl*. 2015;21(4):589–603.
161. Horn TD. Acute cutaneous eruptions after marrow ablation: roses by other names? *J Cutan Pathol*. 1994;21(5):385–92.
162. Ramachandran V, Kolli SS, Strowd LC. Review of Graft-Versus-Host Disease. *Dermatol Clin*. 2019;37(4):569–82.
163. Hogenes MCH, Boome LCJ Te, van der Valk DC, *et al*. Clinical versus histological grading in the assessment of cutaneous graft versus host disease. *Eur J Med Res*. 2019;24(1):19.
164. Kreft A, Neumann H, von Bach DS, Wagner-Drouet EM. Histologic diagnosis and grading of esophageal acute graft-versus-host disease. *Virchows Arch*. 2019;474(3):325–32.
165. Wong NACS. Gastrointestinal pathology in transplant patients. *Histopathology*. 2015;66(4):467–79.
166. Kreft A, Mottok A, Mesteri I, *et al*. Consensus diagnostic histopathological criteria for acute gastrointestinal graft versus host disease improve interobserver reproducibility. *Virchows Arch*. 2015;467(3):255–63.
167. Washington K, Jagasia M. Pathology of graft-versus-host disease in the gastrointestinal tract. *Hum Pathol*. 2009;40(7):909–17.
168. Stift J, Baba HA, Huber E, *et al*. Consensus on the histopathological evaluation of liver biopsies from patients following allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Virchows Arch*. 2014;464(2):175–90.
169. FDA-NIH Biomarker Working Group. BEST (Biomarkers, EndpointS, and other Tools) Resource. Silver Spring: Food and Drug Administration; Bethesda: National Institutes of Health; 2021.
170. Paczesny S, Hakim FT, Pidala J, *et al*. National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: III. The 2014 Biomarker Working Group Report. *Biol Blood Marrow Transpl*. 2015;21(5):780–92.
171. Hrishikesh K Srinagesh, Levine JE, Ferrara JLM. Biomarkers in acute graft- versus-host disease: new insights. *Ther Adv Hematol*. 2019;10:2040620719891358.

172. Paczesny S. Biomarkers for posttransplantation outcomes. *Blood*. 2018;131(20):2193–204.
173. Vander Lugt MT, Braun TM, Hanash S, et al. ST2 as a marker for risk of therapy-resistant graft-versus-host disease and death. *N Engl J Med*. 2013;369(6):529–39.
174. Hartwell MJ, Özbek U, Holler E, et al. An early-biomarker algorithm predicts lethal graft-versus-host disease and survival. *JCI Insight*. 2017;2(3):e89798.
175. Major-Monfried H, Renteria AS, Pawarode A, et al. MAGIC biomarkers predict long-term outcomes for steroid-resistant acute GVHD. *Blood*. 2018;131(25):2846–55.
176. Bogunia-Kubik K, Łacina P. From genetic single candidate gene studies to complex genomics of GVHD. *Br J Haematol*. 2017;178(5):661–75.
177. Morishima Y, Kashiwase K, Matsuo K, et al. Biological significance of HLA locus matching in unrelated donor bone marrow transplantation. *Blood*. 2015;125(7):1189–9.
178. Petersdorf EW, Carrington M, O'hUigin C, et al. Role of HLA-B exon 1 in graft-versus-host disease after unrelated haemopoietic cell transplantation: a retrospective cohort study. *Lancet Haematol*. 2020;7(1):e50–60.
179. Petersdorf EW, Malkki M, O'hUigin C, et al. High HLA-DP Expression and Graft-versus-Host Disease. *N Engl J Med*. 2015;373(7):599–609.
180. Spierings E, Kim Y-H, Hendriks M, et al. Multicenter analyses demonstrate significant clinical effects of minor histocompatibility antigens on GVHD and GvL after HLA-matched related and unrelated hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transpl*. 2013;19(8):1244–53.
181. Karaesmen E, Rizvi AA, Preus LM, et al. Replication and validation of genetic polymorphisms associated with survival after allogeneic blood or marrow transplant. *Blood*. 2017;130(13):1585–96.
182. Martínez-Laperche C, Bucos E, Aguilera-Morillo MC, et al. A novel predictive approach for GVHD after allogeneic SCT based on clinical variables and cytokine gene polymorphisms. *Blood Adv*. 2018;2(14):1719–37.
183. Magenau JM, Qin X, Tawara I, et al. Frequency of CD4(+)CD25(hi)FOXP3(+) regulatory T cells has diagnostic and prognostic value as a biomarker for acute graft-versus-host-disease. *Biol Blood Marrow Transpl*. 2010;16(7):907–14.
184. Sarantopoulos S, Stevenson KE, Kim HT, et al. Altered B-cell homeostasis and excess BAFF in human chronic graft-versus-host disease. *Blood*. 2009;113(16):3865–74.
185. Forcade E, Kim HT, Cutler C, et al. Circulating T follicular helper cells with increased function during chronic graft-versus-host disease. *Blood*. 2016;127(20):2489–97.
186. Mavers M, Maas-Bauer K, Negrin RS. Invariant Natural Killer T Cells As Suppressors of Graft-versus-Host Disease in Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Front Immunol*. 2017;8:900.
187. Martínez-Laperche C, Noriega V, Kwon M, et al. Achievement of early complete donor chimerism in CD25+ activated leukocytes is a strong predictor of the development of graft-versus-host-disease after stem cell transplantation. *Exp Hematol*. 2015;43(1):4–13.e1.
188. Navarro-Bailón A, Carbonell D, Escudero A, et al. Short Tandem Repeats (STRs) as Biomarkers for the Quantitative Follow-Up of Chimerism after Stem Cell Transplantation: Methodological Considerations and Clinical Application. *Genes [Basel]*. 2020;11(9):993.
189. Friedman KJ, LeBoit PE, Farmer ER. Acute follicular graft-vs-host reaction. A distinct clinicopathologic presentation. *Arch Dermatol*. 1988;124(5):688–91.
190. Huang J, Pol-Rodríguez M, Silvers D, Garzon MC. Acquired Ichthyosis as a Manifestation of Acute Cutaneous Graft-Versus-Host Disease. *Pediatr Dermatol*. 2007;24(1):49–52.
191. Cornejo CM, Kim EJ, Rosenbach M, Micheletti RG. Atypical manifestations of graft-versus-host disease. *J Am Acad Dermatol*. 2015;72(4):690–5.
192. Čeović R, Desnica L, Pulanić D, et al. High frequency of cutaneous manifestations including vitiligo and alopecia areata in a prospective cohort of patients with chronic graft-vs-host disease. *Croat Med J*. 2016;57(3):229–38.
193. Cetkovská P, Pizinger K, Skálová A. Epidermolysis bullosa acquisita-like reaction associated with penicillamine therapy for sclerodermatous graft-versus-host disease. *J Am Acad Dermatol*. 2003;49(6):1157–9.

194. Marti I, Riquelme-Mc Loughlin C, Giavedoni P, et al. Autoimmune bullous diseases following hematopoietic cell transplantation. *Int J Dermatol*. 2021;60(3):e84–6.
195. Fall-Dickson JM, Pavletic SZ, Mays JW, Schubert MM. Oral Complications of Chronic Graft-Versus-Host Disease. *J Natl Cancer Inst Monogr*. 2019;2019(53):lgz007.
196. Meier JK-H, Wolff D, Pavletic S, et al. Oral chronic graft-versus-host disease: report from the International Consensus Conference on clinical practice in cGVHD. *Clin Oral Investig*. 2011;15(2):127–39.
197. Albuquerque R, Khan Z, Poveda A, et al. Management of oral Graft versus Host Disease with topical agents: A systematic review. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2016;21(1):e72–81.
198. Draelos ZD. The science behind skin care: Moisturizers. *J Cosmet Dermatol*. 2018;17(2):138–44.
199. Scott JF, Brough KR, Grigoryan KV, et al. Risk Factors for Keratinocyte Carcinoma in Recipients of Allogeneic Hematopoietic Cell Transplants. *JAMA dermatology*. 2020;156(6):631–9.
200. Jansen R, Wang SQ, Burnett M, Osterwalder U, Lim HW. Photoprotection: part I. Photoprotection by naturally occurring, physical, and systemic agents. *J Am Acad Dermatol*. 2013;69(6):853.e1-12; quiz 865–6.
201. Tadichlerla S, Ross K, Shenefelt PD, Fenske NA. Topical corticosteroids in dermatology. *J Drugs Dermatol*. 2009;8(12):1093–105.
202. Mehta AB, Nadkarni NJ, Patil SP, Godse KV, Gautam M, Agarwal S. Topical corticosteroids in dermatology. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2016;82(4):371–8.
203. Wolff D, Gerbitz A, Ayuk F, et al. Consensus conference on clinical practice in chronic graft-versus-host disease (GVHD): first-line and topical treatment of chronic GVHD. *Biol Blood Marrow Transpl*. 2010;16(12):1611–28.
204. Drexler B, Buser A, Infanti L, Stehle G, Halter J, Holbro A. Extracorporeal Photopheresis in Graft-versus-Host Disease. *Transfus Med Hemother*. 2020;47(3):214–25.
205. Calonge M, Pérez I, Galindo S, et al. A proof-of-concept clinical trial using mesenchymal stem cells for the treatment of corneal epithelial stem cell deficiency. *Transl Res*. 2019;206:18–40.
206. Cocho L, Fernández I, Calonge M, et al. Prehematopoietic Stem Cell Transplantation Tear Cytokines as Potential Susceptibility Biomarkers for Ocular Chronic Graft-Versus-Host Disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2017;58(11):4836–46.
207. Jones L, Downie LE, Korb D, et al. TFOS DEWS II Management and Therapy Report. *Ocul Surf*. 2017;15(3):575–628.
208. Anitua E, Muruzabal F, de la Fuente M, Riestra A, Merayo-Llodes J, Orive G. PRGF exerts more potent proliferative and anti-inflammatory effects than autologous serum on a cell culture inflammatory model. *Exp Eye Res*. 2016;151:115–21.
209. Azari AA, Karadag R, Kanavi MR, et al. Safety and efficacy of autologous serum eye drop for treatment of dry eyes in graft-versus-host disease. *Cutan Ocul Toxicol*. 2017;36(2):152–6.
210. Tahmaz V, Gehlsen U, Sauerbier L, et al. Treatment of severe chronic ocular graft-versus-host disease using 100% autologous serum eye drops from a sealed manufacturing system: a retrospective cohort study. *Br J Ophthalmol*. 2017;101(3):322–6.
211. Sanchez-Avila RM, Merayo-Llodes J, Muruzabal F, Orive G, Anitua E. Plasma rich in growth factors for the treatment of dry eye from patients with graft versus host diseases. *Eur J Ophthalmol*. 2020;30(1):94–103.
212. Sy A, O'Brien KS, Liu MP, et al. Expert opinion in the management of aqueous Deficient Dry Eye Disease (DED). *BMC Ophthalmol*. 2015;15:133.
213. Robinson MR, Lee SS, Rubin BI, et al. Topical corticosteroid therapy for cicatricial conjunctivitis associated with chronic graft-versus-host disease. *Bone Marrow Transpl*. 2004;33(10):1031–5.
214. Yin J, Kheirkhah A, Dohlman T, Saboo U, Dana R. Reduced Efficacy of Low-dose Topical Steroids in Dry Eye Disease Associated With Graft-versus-Host Disease. *Am J Ophthalmol*. 2018;190:17–23.
215. Wang Y, Ogawa Y, Dogru M, et al. Ocular surface and tear functions after topical cyclosporine treatment in dry eye patients with chronic graft-versus-host disease. *Bone Marrow Transpl*. 2008;41(3):293–302.

216. Chun YH, Beak JU, Kim H-S, Na K-S. Topical Cyclosporine Pretreatment of Ocular Surface in Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2018;34(9):628–32.
217. Cantú-Rodríguez OG, Vázquez-Mellado A, González-Treviño JL, et al. Cyclosporine A for the Prevention of Ocular Graft versus Host Disease in Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients Is Safe and Feasible. *Acta Haematol.* 2020;143(5):425–31.
218. Jung JW, Lee YJ, Yoon SC, Kim T-I, Kim EK, Seo KY. Long-term result of maintenance treatment with tacrolimus ointment in chronic ocular graft-versus-host disease. *Am J Ophthalmol.* 2015;159(3):519–27.e1.
219. Abud TB, Amparo F, Saboo US, et al. A Clinical Trial Comparing the Safety and Efficacy of Topical Tacrolimus versus Methylprednisolone in Ocular Graft-versus-Host Disease. *Ophthalmology.* 2016;123(7):1449–57.
220. Saurabh Chhabra, Jerkins JH, Conto JE, et al. Lifitegrast ophthalmic solution for treatment of ocular chronic graft-versus-host disease. *Leuk Lymphoma.* 2020;61(4):869–74.
221. Valencia-Nieto L, Novo-Diez A, Blanco-Vázquez M, López-Miguel A. Therapeutic Instruments Targeting Meibomian Gland Dysfunction. *Ophthalmol Ther.* 2020;9(4):797–807.
222. Magro L, Gauthier J, Richet M, et al. Scleral lenses for severe chronic GVHD-related keratoconjunctivitis sicca: a retrospective study by the SFGM-TC. *Bone Marrow Transpl.* 2017;52(6):878–82.
223. Jacobs DS, Rosenthal P. Boston scleral lens prosthetic device for treatment of severe dry eye in chronic graft-versus-host disease. *Cornea.* 2007;26(10):1195–9.
224. Lev-Sagie A, Adar-Walling E, Gumer A, Grisariu S, Avni B. Management and long-term consequences of genital graft versus host disease following hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transpl.* 2020;55(12):2234–43.
225. Pidala J, Kurland B, Chai X, et al. Patient-reported quality of life is associated with severity of chronic graft-versus-host disease as measured by NIH criteria: report on baseline data from the Chronic GVHD Consortium. *Blood.* 2011;117(17):4651–7.
226. Lee SJ, Klein JP, Barrett AJ, et al. Severity of chronic graft-versus-host disease: association with treatment-related mortality and relapse. *Blood.* 2002;100(2):406–14.
227. Spinelli S, Chiodi S, Costantini S, et al. Female genital tract graft-versus-host disease following allogeneic bone marrow transplantation. *Haematologica.* 2003;88(10):1163–8.
228. Stratton P, Turner ML, Childs R, et al. Vulvovaginal chronic graft-versus-host disease with allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Obs Gynecol.* 2007;110(5):1041–9.
229. Frey Tirri B, Häusermann P, Bertz H, et al. Clinical guidelines for gynecologic care after hematopoietic SCT. Report from the international consensus project on clinical practice in chronic GVHD. *Bone Marrow Transpl.* 2015;50(1):3–9.
230. Shulman HM, Kleiner D, Lee SJ, et al. Histopathologic diagnosis of chronic graft-versus-host disease: National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: II. Pathology Working Group Report. *Biol Blood Marrow Transpl.* 2006;12(1):31–47.
231. Suzuki V, Haefner HK, Piper CK, O'Gara C, Reed BD. Postoperative sexual concerns and functioning in patients who underwent lysis of vulvovaginal adhesions. *J Low Genit Tract Dis.* 2013;17(1):33–7.
232. Stephen J, Forman M, Robert S, et al. Thomas' Hematopoietic Cell Transplantation: Stem Cell Transplantation. 5 th ed. Wiley-Blackwell; 2015.
233. Dignan FL, Scarisbrick JJ, Cornish J, et al. Organ-specific management and supportive care in chronic graft-versus-host disease. *Br J Haematol.* 2012;158(1):62–78.
234. Villanueva FN, Pérez-Simón JA, Silva FF, et al. Oral beclomethasone dipropionate for the treatment of gastrointestinal chronic graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transpl.* 2009;15(10):1331–6.
235. Inaba H, Yang J, Kaste SC, et al. Longitudinal changes in body mass and composition in survivors of childhood hematologic malignancies after allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation. *J Clin Oncol.* 2012;30(32):3991–7.

236. Bergeron A, Cheng G-S. Bronchiolitis Obliterans Syndrome and Other Late Pulmonary Complications After Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Clin Chest Med*. 2017;38(4):607–21.
237. Bashoura L, Gupta S, Jain A, et al. Inhaled corticosteroids stabilize constrictive bronchiolitis after hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transpl*. 2008;41(1):63–7.
238. Miller-Larsson A, Selroos O. Advances in asthma and COPD treatment: combination therapy with inhaled corticosteroids and long-acting beta 2-agonists. *Curr Pharm Des*. 2006;12(25):3261–79.
239. Remington TL, Digiovine B. Long-acting beta-agonists: anti-inflammatory properties and synergy with corticosteroids in asthma. *Curr Opin Pulm Med*. 2005;11(1):74–8.
240. Bergeron A, Chevret S, Chagnon K, et al. Budesonide/Formoterol for bronchiolitis obliterans after hematopoietic stem cell transplantation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;191(11):1242–9.
241. Vos R, Vanaudenaerde BM, Verleden SE, et al. Anti-inflammatory and immunomodulatory properties of azithromycin involved in treatment and prevention of chronic lung allograft rejection. *Transplantation*. 2012;94(2):101–9.
242. Yadav H, Peters SG, Keogh KA, et al. Azithromycin for the Treatment of Obliterative Bronchiolitis after Hematopoietic Stem Cell Transplantation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Biol Blood Marrow Transpl*. 2016;22(12):2264–9.
243. Williams KM, Cheng G-S, Pusic I, et al. Fluticasone, Azithromycin, and Montelukast Treatment for New-Onset Bronchiolitis Obliterans Syndrome after Hematopoietic Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transpl*. 2016;22(4):710–6.
244. Norman BC, Jacobsohn DA, Williams KM, et al. Fluticasone, azithromycin and montelukast therapy in reducing corticosteroid exposure in bronchiolitis obliterans syndrome after allogeneic hematopoietic SCT: a case series of eight patients. *Bone Marrow Transpl*. 2011;46(10):1369–73.
245. Ratjen F, Rjabko O, Kremens B. High-dose corticosteroid therapy for bronchiolitis obliterans after bone marrow transplantation in children. *Bone Marrow Transpl*. 2005;36(2):135–8.
246. Ueda K, Watadani T, Maeda E, et al. Outcome and treatment of late-onset noninfectious pulmonary complications after allogeneic haematopoietic SCT. *Bone Marrow Transpl*. 2010;45(12):1719–27.
247. Tang W, Yu T, Dong T, Liu T, Ji J. Nintedanib in Bronchiolitis Obliterans Syndrome After Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Chest*. 2020;158(3):e89–91.
248. Hostettler Haack KE, Halter J, Tamm M. Pirfenidone treatment in patients with bronchiolitis obliterans syndrome following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Eur Respir J*. 2016;48:PA3923.
249. Weill D, Benden C, Corris PA, et al. A consensus document for the selection of lung transplant candidates: 2014--an update from the Pulmonary Transplantation Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Hear Lung Transpl*. 2015;34(1):1–15.
250. Greer M, Berastegui C, Jaksch P, et al. Lung transplantation after allogeneic stem cell transplantation: a pan-European experience. *Eur Respir J*. 2018;51(2):1701330.
251. Higes Martínez EB, Perera López L. Manejo diagnóstico y tratamiento del tabaquismo en la práctica clínica diaria. Manual SEPAR de procedimientos. SEPAR; 2015.
252. Nocturnal Oxygen Therapy Trial Group. Continuous or nocturnal oxygen therapy in hypoxemic chronic obstructive lung disease: a clinical trial. *Ann Intern Med*. 1980;93(3):391–8.
253. Medical Research Council Working Party. Long term domiciliary oxygen therapy in chronic hypoxic cor pulmonale complicating chronic bronchitis and emphysema. Report of the Medical Research Council Working Party. *Lancet*. 1981;1(8222):681–6.
254. Tran J, Norder EE, Diaz PT, et al. Pulmonary rehabilitation for bronchiolitis obliterans syndrome after hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transpl*. 2012;18(8):1250–4.
255. Styczyński J, Tridello G, Koster L, et al. Death after hematopoietic stem cell transplantation: changes over calendar year time, infections and associated factors. *Bone Marrow Transpl*. 2020;55(1):126–36.

256. Miller HK, Braun TM, Stillwell T, et al. Infectious Risk after Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation Complicated by Acute Graft-versus-Host Disease. *Biol Blood Marrow Transpl.* 2017;23(3):522–8.
257. Bjorklund A, Aschan J, Labopin M, et al. Risk factors for fatal infectious complications developing late after allogeneic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transpl.* 2007;40(11):1055–62.
258. García-Cadenas I, Rivera I, Martino R, et al. Patterns of infection and infection-related mortality in patients with steroid-refractory acute graft versus host disease. *Bone Marrow Transpl.* 2017;52(1):107–13.
259. Arai S, Margolis J, Zahurak M, Anders V, Vogelsang GB. Poor outcome in steroid-refractory graft-versus-host disease with antithymocyte globulin treatment. *Biol Blood Marrow Transpl.* 2002;8(3):155–60.
260. Watanabe M, Kanda J, Hishizawa M, Kondo T, Yamashita K, Takaori-Kondo A. Impact of cumulative steroid dose on infectious diseases after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Transpl Infect Dis.* 2019;21(2):e13049.
261. Abedin S, McKenna E, Chhabra S, et al. Efficacy, Toxicity, and Infectious Complications in Ruxolitinib-Treated Patients with Corticosteroid-Refractory Graft-versus-Host Disease after Hematopoietic Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transpl.* 2019;25(8):1689–94.
262. Stein-Thoeringer CK, Nichols KB, Lazrak A, et al. Lactose drives Enterococcus expansion to promote graft-versus-host disease. *Science.* 2019;366(6469):1143–9.
263. Holler E, Butzhammer P, Schmid K, et al. Metagenomic analysis of the stool microbiome in patients receiving allogeneic stem cell transplantation: loss of diversity is associated with use of systemic antibiotics and more pronounced in gastrointestinal graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transpl.* 2014;20(5):640–5.
264. Averbuch D, Tridello G, Hoek J, et al. Antimicrobial Resistance in Gram-Negative Rods Causing Bacteremia in Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients: Intercontinental Prospective Study of the Infectious Diseases Working Party of the European Bone Marrow Transplantation Group. *Clin Infect Dis.* 2017;65(11):1819–28.
265. Balleto E, Mikulska M. Bacterial Infections in Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients. *Mediterr J Hematol Infect Dis.* 2015;7(1):e2015045.
266. Rozmus J, Mallhi K, Ke J, Schultz KR. Functional hyposplenism after hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transpl.* 2015;50(10):1343–7.
267. Mao J, McPheeters JT, Zhang D, Acosta CJ, Finelli L. Herpes zoster incidence and cost in patients receiving autologous hematopoietic stem-cell transplant. *Curr Med Res Opin.* 2018;34(4):741–9.
268. El Haddad L, Ghantaji SS, Park AK, et al. Clinical and economic burden of pre-emptive therapy of cytomegalovirus infection in hospitalized allogeneic hematopoietic cell transplant recipients. *J Med Virol.* 2020;92(1):86–95.
269. Boeckh M. New insights into cytomegalovirus infection after allogeneic hematopoietic stem cell transplant. *Clin Adv Hematol Oncol.* 2017;15(7):515–7.
270. Einsele H, Ljungman P, Boeckh M. How I treat CMV reactivation after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Blood.* 2020;135(19):1619–29.
271. Green ML, Leisenring W, Xie H, et al. Cytomegalovirus viral load and mortality after haemopoietic stem cell transplantation in the era of pre-emptive therapy: a retrospective cohort study. *Lancet Haematol.* 2016;3(3):e119–27.
272. Heslop HE. How I treat EBV lymphoproliferation. *Blood.* 2009;114(19):4002–8.
273. García-Cadenas I, Castillo N, Martino R, et al. Impact of Epstein Barr virus-related complications after high-risk allo-SCT in the era of pre-emptive rituximab. *Bone Marrow Transpl.* 2015;50(4):579–84.
274. Fujimoto A, Hiramoto N, Yamasaki S, et al. Risk Factors and Predictive Scoring System For Post-Transplant Lymphoproliferative Disorder after Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transpl.* 2019;25(7):1441–9.
275. Phan TL, Carlin K, Ljungman P, et al. Human Herpesvirus-6B Reactivation Is a Risk Factor for Grades II to IV Acute Graft-versus-Host Disease after Hematopoietic Stem Cell Transplantation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Biol Blood Marrow Transpl.* 2018;24(11):2324–36.

276. Strenger V, Kayser S, Witte K-E, et al. Individuals with inherited chromosomally integrated human herpes virus 6 (ciHHV-6) have functionally active HHV-6 specific T-cell immunity. *Clin Microbiol Infect*. 2016;22(2):209.e5-209.e8.
277. Marty FM, Ljungman P, Chemaly RF, et al. Letermovir Prophylaxis for Cytomegalovirus in Hematopoietic-Cell Transplantation. *N Engl J Med*. 2017;377(25):2433-44.
278. Lin A, Maloy M, Su Y, et al. Letermovir for primary and secondary cytomegalovirus prevention in allogeneic hematopoietic cell transplant recipients: Real-world experience. *Transpl Infect Dis*. 2019;21(6):e13187.
279. Shah DP, Ghantaji SS, Ariza-Heredia EJ, et al. Immunodeficiency scoring index to predict poor outcomes in hematopoietic cell transplant recipients with RSV infections. *Blood*. 2014;123(21):3263-8.
280. Versluys AB, Boelens JJ. Morbidity and Mortality Associated With Respiratory Virus Infections in Allogeneic Hematopoietic Cell Transplant: Too Little Defense or Harmful Immunity? *Front Microbiol*. 2018;21(9):2795.
281. Piñana JL, Gómez MD, Pérez A, et al. Community-acquired respiratory virus lower respiratory tract disease in allogeneic stem cell transplantation recipient: Risk factors and mortality from pulmonary virus-bacterial mixed infections. *Transpl Infect Dis*. 2018;20(4):e12926.
282. Martino R, Piñana JL, Parody R, et al. Lower respiratory tract respiratory virus infections increase the risk of invasive aspergillosis after a reduced-intensity allogeneic hematopoietic SCT. *Bone Marrow Transpl*. 2009;44(11):749-56.
283. Chakrabarti S, Mautner V, Osman H, et al. Adenovirus infections following allogeneic stem cell transplantation: incidence and outcome in relation to graft manipulation, immunosuppression, and immune recovery. *Blood*. 2002;100(5):1619-27.
284. Lewis RE, Cahyame-Zuniga L, Leventakos K, et al. Epidemiology and sites of involvement of invasive fungal infections in patients with haematological malignancies: a 20-year autopsy study. *Mycoses*. 2013;56(6):638-45.
285. Wingard JR, Carter SL, Walsh TJ, et al. Randomized, double-blind trial of fluconazole versus voriconazole for prevention of invasive fungal infection after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Blood*. 2010;116(24):5111-8.
286. Ullmann AJ, Lipton JH, Vesole DH, et al. Posaconazole or fluconazole for prophylaxis in severe graft-versus-host disease. *N Engl J Med*. 2007;356(4):335-47.
287. Tissot F, Agrawal S, Pagano L, et al. ECIL-6 guidelines for the treatment of invasive candidiasis, aspergillosis and mucormycosis in leukemia and hematopoietic stem cell transplant patients. *Haematologica*. 2017;102(3):433-44.
288. Maertens JA, Raad II, Marr KA, et al. Isavuconazole versus voriconazole for primary treatment of invasive mould disease caused by *Aspergillus* and other filamentous fungi (SECURE): a phase 3, randomised-controlled, non-inferiority trial. *Lancet*. 2016;387(10020):760-9.
289. Maertens J, Cesaro S, Maschmeyer G, et al. ECIL guidelines for preventing *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in patients with haematological malignancies and stem cell transplant recipients. *J Antimicrob Chemother*. 2016;71(9):2397-404.
290. Mohty B, Bel M, Vukicevic M, et al. Graft-versus-host disease is the major determinant of humoral responses to the A/03-adjuvanted influenza A/09/H1N1 vaccine in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients. *Haematologica*. 2011;96(6):896-904.
291. Cordonnier C, Einarsdottir S, Cesaro S, et al. Vaccination of haemopoietic stem cell transplant recipients: guidelines of the 2017 European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL 7). *Lancet Infect Dis*. 2019;19(6):e200-12.
292. M Nakao, Chihara D, Niimi A, et al. Impact of being overweight on outcomes of hematopoietic SCT: a meta-analysis. *Bone Marrow Transpl*. 2014;49(1):66-72.
293. Kerby EH, Li Y, Getz KD, et al. Nutritional risk factors predict severe acute graft-versus-host disease and early mortality in pediatric allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Pediatr Blood Cancer*. 2018;65(2).
294. Lounder DT, Khandelwal P, Dandoy CE, et al. Lower levels of vitamin A are associated with increased gastrointestinal graft-versus-host disease in children. *Blood*. 2017;129(20):2801-7.
295. Medrano M Carrillo-Cruz E, Montero I, Perez-Simon JA. Vitamin D: Effect on Haematopoiesis and Immune System and Clinical Applications. *Int J Mol Sci*. 2018;19(9):2663.



296. Civera M, Wu N, Boluda J. Tratamiento nutricional en el paciente con trasplante de precursores hematopoyéticos. In: Cano Rodríguez I, Salvador J, Jodar Gimeno E, Corcoy R, Mauricio D, Ballesteros Pomar M, editors. Manual Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición. Webapp®. Barcelona: Licitelco España S.L.; 2018.
297. Baumgartner A, Schuetz P. Nutritional Support. In: Carreras E, Dufour C, Mohty M, Kröger N, editors. The EBMT Handbook: Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies. 7th ed. Springer International Publishing; 2019.
298. Barban JB, Simões BP, Del Guerra de Carvalho Moraes B, et al. Brazilian Nutritional Consensus in Hematopoietic Stem Cell Transplantation: Adults. *Einstein (Sao Paulo)*. 2020;18:AE4530.
299. Arends J, Bachmann P, Baracos V, et al. ESPEN guidelines on nutrition in cancer patients. *Clin Nutr*. 2017;36(1):11–48.
300. McMillen KK, Coghlin-Dickson T, Adintori PA. Optimization of nutrition support practices early after hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transpl*. 2021;56(2):314–26.
301. Seguy D, Duhamel A, Rejeb MB, et al. Better outcome of patients undergoing enteral tube feeding after myeloablative conditioning for allogeneic stem cell transplantation. *Transplantation*. 2012;94(3):287–94.
302. Beckerson J, Szydlo RM, Hickson M, et al. Impact of route and adequacy of nutritional intake on outcomes of allogeneic haematopoietic cell transplantation for haematologic malignancies. *Clin Nutr*. 2019;38(2):738–44.
303. Zama D, Bossù G, Leardini D, et al. Insights into the role of intestinal microbiota in hematopoietic stem-cell transplantation. *Ther Adv Hematol*. 2020;11:2040620719896961.
304. Shigeo Fuji, Einsele H, Savani BN, Kapp M. Systematic Nutritional Support in Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients. *Biol Blood Marrow Transpl*. 2015;21(10):1707–13.
305. van der Meij BS, Graaf P de, Wierdsma NJ, et al. Nutritional support in patients with GVHD of the digestive tract: state of the art. *Bone Marrow Transpl*. 2013;48(4):474–82.
306. Pereira AZ, Vigorito AC, de Moura AA, et al. Brazilian Nutritional Consensus in Hematopoietic Stem Cell Transplantation: Graft- versus -host disease. *Einstein (Sao Paulo)*. 2020;18:eAE4799.
307. Cederholm T, Jensen GL, Correia MITD, et al. GLIM criteria for the diagnosis of malnutrition - A consensus report from the global clinical nutrition community. *Clin Nutr*. 2019;38(1):1–9.
308. Roberts S, Thompson J. Graft-vs-host disease: nutrition therapy in a challenging condition. *Nutr Clin Pr*. 2005;20(4):440–50.
309. [https://www.fredhutch.org/content/dam/www/research/patient-treatment-and-support/ltfu/LTFU\\_HSCT\\_guidelines\\_physicians.pdf](https://www.fredhutch.org/content/dam/www/research/patient-treatment-and-support/ltfu/LTFU_HSCT_guidelines_physicians.pdf). Accessed 30 October 2021.
310. Sanz-Paris A, Martínez-García M, Martínez-Trufero J, Lambea-Sorrosal J, Calvo-Gracia F, López-Alaminos ME. Oligomeric Enteral Nutrition in Undernutrition, due to Oncology Treatment-Related Diarrhea. Systematic Review and Proposal of An Algorithm of Action. *Nutrients*. 2019;11(8):1888.
311. Pereira AZ, Gonçalves SEA, Rodrigues M, Hamerschlak N, Flowers ME. Challenging and Practical Aspects of Nutrition in Chronic Graft-versus-Host Disease. *Biol Blood Marrow Transpl*. 2020;26(11):e265–70.
312. Pundole XN, Barbo AG, Lin H, Champlin RE, Lu H. Increased incidence of fractures in recipients of hematopoietic stem-cell transplantation. *J Clin Oncol*. 2015;33(12):1364–70.
313. Pirsal F, Curtis LM, Steinberg SM, et al. Characterization and Risk Factor Analysis of Osteoporosis in a Large Cohort of Patients with Chronic Graft-versus-Host Disease. *Biol Blood Marrow Transpl*. 2016;22(8):1517–24.
314. Bar M, Ott SM, Lewiecki EM, et al. Bone Health Management After Hematopoietic Cell Transplantation: An Expert Panel Opinion from the American Society for Transplantation and Cellular Therapy. *Biol Blood Marrow Transpl*. 2020;26(10):1784–802.
315. González-Macías J, Del Pino-Montes J, Olmos JM, Nogués X, en nombre de la Comisión de Redacción de las Guías de Osteoporosis de la SEIOMM. Guías de práctica clínica en la osteoporosis posmenopáusica, glucocorticoidea y del varón. Sociedad Española de Investigación Ósea y del Metabolismo Mineral [3.ª versión actualizada 2014]. *Rev Clin Esp*. 2015;215(9):515–26.

316. Osterberg A, Engelmann R, Müller-Hilke B. Allogeneic yet major histocompatibility complex-matched bone marrow transplantation in mice results in an impairment of osteoblasts and a significantly reduced trabecular bone. *J Bone Min Metab*. 2018;36(4):420–30.
317. Anandi P, Jain NA, Tian X, et al. Factors influencing the late phase of recovery after bone mineral density loss in allogeneic stem cell transplantation survivors. *Bone Marrow Transpl*. 2016;51(8):1101–6.
318. Marshall D, Johnell O, Wedel H. Meta-analysis of how well measures of bone mineral density predict occurrence of osteoporotic fractures. *BMJ*. 1996;312(7041):1254–9.
319. John A Kanis, McCloskey EV, Johansson H, Oden A, Melton 3rd LJ, Khaltaev N. A reference standard for the description of osteoporosis. *Bone*. 2008;42(3):467–75.
320. van Staa TP, Laan RF, Barton IP, Cohen S, Reid DM, Cooper C. Bone density threshold and other predictors of vertebral fracture in patients receiving oral glucocorticoid therapy. *Arthritis Rheum*. 2003;48(11):3224–9.
321. Genant HK, Wu CY, van Kuijk C, Nevitt MC. Vertebral fracture assessment using a semiquantitative technique. *J Bone Min Res*. 1993;8(9):1137–48.
322. Grigg A, Butcher B, Khodr B, et al. An individualised risk-adapted protocol of pre- and post transplant zoledronic acid reduces bone loss after allogeneic stem cell transplantation: results of a phase II prospective trial. *Bone Marrow Transpl*. 2017;52(9):1288–93.
323. Zhao D, Zhang F, Wang B, et al. Guidelines for clinical diagnosis and treatment of osteonecrosis of the femoral head in adults (2019 version). *J Orthop Transl*. 2020;21:100–10.
324. Koo K-H, Mont MA, Jones LC. Osteonecrosis. 1st ed. Berlin: Springer-Verlag Berlin Heidelberg; 2014.
325. Dima A, Pedersen AB, Pedersen L, Baicus C, Thomsen RW. Association of common comorbidities with osteonecrosis: a nationwide population-based case-control study in Denmark. *BMJ Open*. 2018;8(2):e020680.
326. Bergman J, Nordström A, Nordström P. Epidemiology of osteonecrosis among older adults in Sweden. *Osteoporos Int*. 2019;30(5):965–73.
327. Griffith JF, Antonio GE, Kumta SM, et al. Osteonecrosis of hip and knee in patients with severe acute respiratory syndrome treated with steroids. *Radiology*. 2005;235(1):168–75.
328. Sharma S, Leung W-H, Deqing P, et al. Osteonecrosis in children after allogeneic hematopoietic cell transplantation: study of prevalence, risk factors and longitudinal changes using MR imaging. *Bone Marrow Transpl*. 2012;47(8):1067–74.
329. Torii Y, Hasegawa Y, Kubo T, et al. Osteonecrosis of the femoral head after allogeneic bone marrow transplantation. *Clin Orthop Relat Res*. 2001;382:124–32.
330. Zadegan F, Raouid A, Bizot P, Nizard R, Sedel L. Osteonecrosis after allogeneic bone marrow transplantation. *Clin Orthop Relat Res*. 2008;466(2):287–93.
331. Berry D, Lieberman J. Surgery of the Hip. 2nd ed. Elsevier; 2019.
332. Zhao D-W, Yu M, Hu K, et al. Prevalence of Nontraumatic Osteonecrosis of the Femoral Head and its Associated Risk Factors in the Chinese Population: Results from a Nationally Representative Survey. *Chin Med J*. 2015;128(21):2843–50.
333. Tauchmanová L, de Rosa G, Serio B, et al. Avascular necrosis in long-term survivors after allogeneic or autologous stem cell transplantation: a single center experience and a review. *Cancer*. 2003;97(10):2453–61.
334. Yoon B-H, Mont MA, Koo K-H, et al. The 2019 Revised Version of Association Research Circulation Osseous Staging System of Osteonecrosis of the Femoral Head. *J Arthroplast*. 2020;35(4):933–40.
335. Mont MA, Salem HS, Piuze NS, Goodman SB, Jones LC. Nontraumatic Osteonecrosis of the Femoral Head: Where Do We Stand Today?: A 5-Year Update. *J Bone Jt Surg Am*. 2020;102(12):1084–99.
336. Takashima K, Sakai T, Hamada H, Takao M, Sugano N. Which Classification System Is Most Useful for Classifying Osteonecrosis of the Femoral Head? *Clin Orthop Relat Res*. 2018;476(6):1240–9.
337. Mont MA, Carbone JJ, Fairbank AC. Core decompression versus nonoperative management for osteonecrosis of the hip. *Clin Orthop Relat Res*. 1996;324:169–78.

338. Disch AC, Matziolis G, Perka C. The management of necrosis-associated and idiopathic bone-marrow oedema of the proximal femur by intravenous iloprost. *J Bone Jt Surg Br.* 2005;87(4):560-4.
339. Lai K-A, Shen W-J, Yang C-Y, Shao C-J, Hsu J-T, Lin R-M. The use of alendronate to prevent early collapse of the femoral head in patients with nontraumatic osteonecrosis. A randomized clinical study. *J Bone Jt Surg Am.* 2005;87(10):2155-9.
340. Chen C-H, Chang J-K, Lai K-A, Hou S-M, Chang C-H, Wang G-J. Alendronate in the prevention of collapse of the femoral head in nontraumatic osteonecrosis: a two-year multicenter, prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum.* 2012;64(5):1572-8.
341. Villa JC, Husain S, van der List JP, Gianakos A, Lane JM. Treatment of Pre-Collapse Stages of Osteonecrosis of the Femoral Head: a Systematic Review of Randomized Control Trials. *HSS J.* 2016;12(3):261-71.
342. Li D, Yang Z, Wei Z, Kang P. Efficacy of bisphosphonates in the treatment of femoral head osteonecrosis: A PRISMA-compliant meta-analysis of animal studies and clinical trials. *Sci Rep.* 2018;8(1):1450.
343. Camporesi EM, Vezzani G, Bosco G, Mangar D, Bernasek TL. Hyperbaric oxygen therapy in femoral head necrosis. *J Arthroplast.* 2010;25(6 Suppl):118-23.
344. Calori GM, Mazza E, Colombo A, Mazzola S, Colombo M. Core decompression and biotechnologies in the treatment of avascular necrosis of the femoral head. *EFORT Open Rev.* 2017;2(2):41-50.
345. Andriolo L, Merli G, Tobar C, Altamura SA, Kon E, Filardo G. Regenerative therapies increase survivorship of avascular necrosis of the femoral head: a systematic review and meta-analysis. *Int Orthop.* 2018;42(7):1689-704.
346. Wang Z, Sun Q-M, Zhang F-Q, Zhang Q-L, Wang L-G, Wang W-J. Core decompression combined with autologous bone marrow stem cells versus core decompression alone for patients with osteonecrosis of the femoral head: A meta-analysis. *Int J Surg.* 2019;69:23-31.
347. Petek D, Hannouche D, Suva D. Osteonecrosis of the femoral head: pathophysiology and current concepts of treatment. *EFORT Open Rev.* 2019;4(3):85-97.
348. Sodhi N, Acuna A, Etcheson J, et al. Management of osteonecrosis of the femoral head. *Bone Jt J.* 2020;102-B(7 Supple B):i22-8.
349. Oberoi S, Robinson PD, Cataudella D, et al. Physical activity reduces fatigue in patients with cancer and hematopoietic stem cell transplant recipients: A systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2018;122:52-9.
350. Morishita S, Tsubaki A, Hotta K, Fu J, Fuji S. The benefit of exercise in patients who undergo allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *J Int Soc Phys Rehabil Med.* 2019;2(1):54.
351. Steinberg A, Asher A, Bailey C, Fu JB. The role of physical rehabilitation in stem cell transplantation patients. *Support Care Cancer.* 2015;23(8):2447-60.
352. Liang Y, Zhou M, Wang F, Wu Z. Exercise for physical fitness, fatigue and quality of life of patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Jpn J Clin Oncol.* 2018;48(12):1046-57.
353. Jarden M, Baadsgaard MT, Hovgaard DJ, Boesen E, Adamsen L. A randomized trial on the effect of a multimodal intervention on physical capacity, functional performance and quality of life in adult patients undergoing allogeneic SCT. *Bone Marrow Transpl.* 2009;43(9):725-37.
354. Mohammed J, Aljurf M, Althumayri A, et al. Physical therapy pathway and protocol for patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation: Recommendations from The Eastern Mediterranean Blood and Marrow Transplantation (EMBM) Group. *Hematol Oncol Stem Cell Ther.* 2019;12(3):127-32.
355. Mohammed J, Smith SR, Burns L, et al. Role of Physical Therapy before and after Hematopoietic Stem Cell Transplantation: White Paper Report. *Biol Blood Marrow Transpl.* 2019;25(6):e191-8.
356. Mina DS, Dolan LB, Lipton JH, et al. Exercise before, during, and after Hospitalization for Allogeneic Hematological Stem Cell Transplant: A Feasibility Randomized Controlled Trial. *J Clin Med.* 2020;9(6):1854.
357. van Haren IEPM, Staal JB, Potting CM, et al. Physical exercise prior to hematopoietic stem cell transplantation: A feasibility study. *Physiother Theory Pr.* 2018;34(10):747-56.

358. Smith SR, Haig AJ, Couriel DR. Musculoskeletal, Neurologic, and Cardiopulmonary Aspects of Physical Rehabilitation in Patients with Chronic Graft-versus-Host Disease. *Biol Blood Marrow Transpl.* 2015;21(5):799–808.
359. Smith SR, Asher A. Rehabilitation in Chronic Graft-Versus-Host Disease. *Phys Med Rehabil Clin N Am.* 2017;28(1):143–51.
360. Hamada R, Kondo T, Muraio M, et al. Effect of the severity of acute graft-versus-host disease on physical function after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Support Care Cancer.* 2020;28(7):3189–96.
361. Ishikawa A, Otaka Y, Kamisako M, et al. Factors affecting lower limb muscle strength and cardiopulmonary fitness after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Support Care Cancer.* 2019;27(5):1793–800.
362. Rosenfeldt AB, Pilkey LM, Butler RS. Physical Therapy Intervention During a Red Blood Cell Transfusion in an Oncologic Population: A Preliminary Study. *J Acute Care Phys Ther.* 2017;8(1):20–7.
363. Kabak VY, Goker H, Duger T. Effects of partly supervised and home-based exercise program in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation: a case-control study. *Support Care Cancer.* 2020;28(12):5851–60.
364. Hayakawa J, Miyamura D, Kimura S-I, et al. Negative impact of chronic graft-versus-host disease and glucocorticoid on the recovery of physical function after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transpl.* 2019;54(7):994–1003.
365. Stein A, Sauder SK, Reale J. The Role of Physical Therapy in Sexual Health in Men and Women: Evaluation and Treatment. *Sex Med Rev.* 2019;7(1):46–56.
366. Rosenbaum TY. Pelvic floor involvement in male and female sexual dysfunction and the role of pelvic floor rehabilitation in treatment: a literature review. *J Sex Med.* 2007;4(1):4–13.
367. Socié G, Salooja N, Cohen A, et al. Nonmalignant late effects after allogeneic stem cell transplantation. *Blood.* 2003;101(9):3373–85.
368. Orio F, Muscogiuri G, Palomba S, et al. Endocrinopathies after allogeneic and autologous transplantation of hematopoietic stem cells. *ScientificWorldJournal.* 2014;2014:282147.
369. Tauchmanová L, Selleri C, Rosa G De, et al. High prevalence of endocrine dysfunction in long-term survivors after allogeneic bone marrow transplantation for hematologic diseases. *Cancer.* 2002;95(5):1076–84.
370. Jung MH, Cho KS, Lee JW, et al. Endocrine complications after hematopoietic stem cell transplantation during childhood and adolescence. *J Korean Med Sci.* 2009;24(6):1071–7.
371. Pulsipher MA, Skinner R, McDonald GB, et al. National Cancer Institute, National Heart, Lung and Blood Institute/Pediatric Blood and Marrow Transplantation Consortium First International Consensus Conference on late effects after pediatric hematopoietic cell transplantation: the need for pediatric-s. *Biol Blood Marrow Transpl.* 2012;18(3):334–47.
372. Vantghem M-C, Marcelli-Tourvielle S, Pattou F, Noël C. Effects of non-steroid immunosuppressive drugs on insulin secretion in transplantation. *Ann Endocrinol.* 2007;68(1):21–7.
373. Rooney DP, Ryan MF. Diabetes with partial lipodystrophy following sclerodermatous chronic graft vs. host disease. *Diabet Med.* 2006;23(4):436–40.
374. Vantghem M-C, Balavoine A-S, Douillard C, et al. How to diagnose a lipodystrophy syndrome. *Ann Endocrinol.* 2012;73(3):170–89.
375. Vantghem M-C, Cornillon J, Decanter C, et al. Management of endocrino-metabolic dysfunctions after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Orphanet J Rare Dis.* 2014;9:162.
376. Baker KS, Chow E, Steinberger J. Metabolic syndrome and cardiovascular risk in survivors after hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transpl.* 2012;47(5):619–25.
377. Shalitin S, Pertman L, Yackobovitch-Gavan M, et al. Endocrine and Metabolic Disturbances in Survivors of Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Childhood and Adolescence. *Horm Res Paediatr.* 2018;89(2):108–21.
378. Bailey HK, Kappy MS, Giller RH, Gralla J. Time-course and risk factors of hypothyroidism following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) in children conditioned with fractionated total body irradiation. *Pediatr Blood Cancer.* 2008;51(3):405–9.

379. Dvorak CC, Gracia CR, Sanders JE, et al. NCI, NHLBI/PBMT first international conference on late effects after pediatric hematopoietic cell transplantation: endocrine challenges—thyroid dysfunction, growth impairment, bone health, & reproductive risks. *Biol Blood Marrow Transpl*. 2011;17(12):1725–38.
380. Nieder ML, McDonald GB, Kida A, et al. National Cancer Institute–National Heart, Lung and Blood Institute/pediatric Blood and Marrow Transplant Consortium First International Consensus Conference on late effects after pediatric hematopoietic cell transplantation: long-term organ damage and dysfunction. *Biol Blood Marrow Transpl*. 2011;17(11):1573–84.
381. Myers KC, Howell JC, Wallace G, et al. Poor growth, thyroid dysfunction and vitamin D deficiency remain prevalent despite reduced intensity chemotherapy for hematopoietic stem cell transplantation in children and young adults. *Bone Marrow Transpl*. 2016;51(7):980–4.
382. De Vos M, Devroey P, Fauser BCJM. Primary ovarian insufficiency. *Lancet*. 2010;376(9744):911–21.
383. Mendoza N, Juliá MD, Galliano D, et al. Spanish consensus on premature menopause. *Maturitas*. 2015;80(2):220–5.
384. Yoo KH, Kang D, Kim I-R, et al. Satisfaction with sexual activity and sexual dysfunction in hematopoietic stem cell transplantation survivors and their partners: a couple study. *Bone Marrow Transpl*. 2018;53(8):967–76.
385. El-Jawahri A, Pidalá J, Khera N, et al. Impact of Psychological Distress on Quality of Life, Functional Status, and Survival in Patients with Chronic Graft-versus-Host Disease. *Biol Blood Marrow Transpl*. 2018;24(11):2285–92.
386. Lee SJ, Onstad L, Chow EJ, et al. Patient-reported outcomes and health status associated with chronic graft-versus-host disease. *Haematologica*. 2018;103(9):1535–41.
387. Majhail NS, Rizzo JD, Lee SJ, et al. Recommended screening and preventive practices for long-term survivors after hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transpl*. 2012;47(3):337–41.
388. Jim HSL, Sutton SK, Jacobsen PB, Martin PJ, Flowers ME, Lee SJ. Risk factors for depression and fatigue among survivors of hematopoietic cell transplantation. *Cancer*. 2016;122(8):1290–7.
389. Jacobs JM, Fishman S, Sommer R, et al. Coping and Modifiable Psychosocial Factors are Associated with Mood and Quality of Life in Patients with Chronic Graft-versus-Host Disease. *Biol Blood Marrow Transpl*. 2019;25(11):2234–42.
390. Tichelli A, Labopin M, Rovó A, et al. Increase of suicide and accidental death after hematopoietic stem cell transplantation: a cohort study on behalf of the Late Effects Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Cancer*. 2013;119(11):2012–21.
391. Sun C-L, Francisco L, Kawashima T, et al. Prevalence and predictors of chronic health conditions after hematopoietic cell transplantation: a report from the Bone Marrow Transplant Survivor Study. *Blood*. 2010;116(17):3129–39; quiz 3377.
392. El-Jawahri A, Chen Y-B, Brazauskas R, et al. Impact of pre-transplant depression on outcomes of allogeneic and autologous hematopoietic stem cell transplantation. *Cancer*. 2017;123(10):1828–38.
393. Pidalá J, Kurland BF, Chai X, et al. Sensitivity of changes in chronic graft-versus-host disease activity to changes in patient-reported quality of life: results from the Chronic Graft-versus-Host Disease Consortium. *Haematologica*. 2011;96(10):1528–35.
394. Hoodin F, Zhao L, Carey J, Levine JE, Kitko C. Impact of psychological screening on routine outpatient care of hematopoietic cell transplantation survivors. *Biol Blood Marrow Transpl*. 2013;19(10):1493–7.
395. Hefner J, Kapp M, Drebinger K, et al. High prevalence of distress in patients after allogeneic hematopoietic SCT: fear of progression is associated with a younger age. *Bone Marrow Transpl*. 2014;49(4):581–4.
396. Nakamura ZM, Nash RP, Quillen LJ, Richardson DR, McCall RC, Park EM. Psychiatric Care in Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Psychosomatics*. 2019;60(3):227–37.
397. Baliouis M, Rennoldson M, Snowden JA. Psychological interventions for distress in adults undergoing haematopoietic stem cell transplantation: a systematic review with meta-analysis. *Psychooncology*. 2016;25(4):400–11.
398. Majhail NS, Murphy E, Laud P, et al. Randomized controlled trial of individualized treatment summary and survivorship care plans for hematopoietic cell transplantation survivors. *Haematologica*. 2019;104(5):1084–92.

399. El-Jawahri A, LeBlanc T, VanDusen H, *et al.* Effect of Inpatient Palliative Care on Quality of Life 2 Weeks After Hematopoietic Stem Cell Transplantation: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2016;316(20):2094–103.
400. Syrjala KL, Yi JC, Artherholt SB, *et al.* An online randomized controlled trial, with or without problem-solving treatment, for long-term cancer survivors after hematopoietic cell transplantation. *J Cancer Surviv.* 2018;12(4):560–70.
401. DuHamel KN, Mosher CE, Winkler G, *et al.* Randomized clinical trial of telephone-administered cognitive-behavioral therapy to reduce post-traumatic stress disorder and distress symptoms after hematopoietic stem-cell transplantation. *J Clin Oncol.* 2010;28(23):3754–61.
402. Chakraborty R, Savani BN, Litzow M, Mohy M, Hashmi S. A perspective on complementary/alternative medicine use among survivors of hematopoietic stem cell transplant: Benefits and uncertainties. *Cancer.* 2015;121(14):2303–13.
403. Torre A, Carrasco C, Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. Procedimiento de trabajo: Cuidados EICR agudo. 2018.
404. Kenyon M, Babic A. The European Blood and Marrow Transplantation Textbook for Nurses. 1st ed. Springer, Cham; 2018.
405. Gumbre LC Flores Morgado M, Maldonado Calderón S, Sánchez Fernández N. Procedimiento: Higiene del paciente en la unidad TPH. 2018.
406. Neumann J. Nursing challenges caring for bone marrow transplantation patients with graft versus host disease. *Hematol Oncol Stem Cell Ther.* 2017;10(4):192–4.
407. Child Growth and Development: Overview [Internet]. Available from: <http://nursingexercise.com/child-growth-development-overview/>
408. Robinson PD, Oberoi S, Tomlinson D, *et al.* Management of fatigue in children and adolescents with cancer and in paediatric recipients of haemopoietic stem-cell transplants: a clinical practice guideline. *Lancet Child Adolesc Heal.* 2018;2(5):371–8.
409. Andreini A, Zampieri N, Costantini C, *et al.* Chronic graft versus host disease is associated with erectile dysfunction in allogeneic hematopoietic stem cell transplant patients: a single-center experience. *Leuk Lymphoma.* 2018;59(11):2719–22.
410. Tomblyn M, Chiller T, Einsele H, *et al.* Guidelines for preventing infectious complications among hematopoietic cell transplantation recipients: a global perspective. *Biol Blood Marrow Transpl.* 2009;15(10):1143–238.
411. Hand Hygiene: Why, How & When? [Internet]. Available from: [https://www.who.int/gpsc/5may/Hand\\_Hygiene\\_Why\\_How\\_and\\_When\\_Brochure.pdf](https://www.who.int/gpsc/5may/Hand_Hygiene_Why_How_and_When_Brochure.pdf)
412. American Society of Anesthesiologists Task Force on Chronic Pain Management, American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine. Practice guidelines for chronic pain management: an updated report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Chronic Pain Management and the American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine. *Anesthesiology.* 2010;112(4):810–33.
413. García Romero J, Jiménez Romero M, Fernández-Abascal, Fernández-Abascal Puente A, Sánchez Carrillo F, Gil Fernández M. La medición del dolor: una puesta al día. *Med Integr.* 39(7):317–20.
414. Annequin D, Ngo J. Evaluación y tratamiento del dolor en recién nacidos, niños y adolescentes. *EMC - Tratado Med.* 2019;23(1):1–6.
415. PAIN MANAGEMENT BEST PRACTICES INTER-AGENCY TASK FORCE REPORT [Internet]. Available from: <https://www.hhs.gov/sites/default/files/pain-mgmt-best-practices-draft-final-report-05062019.pdf>
416. ¿Cómo se evalúa el dolor en los niños? [Internet]. Available from: <https://enfamilia.aeped.es/temas-salud/como-se-evalua-dolor-en-ninos>
417. TRATAMIENTO DEL DOLOR AGUDO EN PEDIATRIA DE ATENCIÓN PRIMARIA [Internet]. Available from: <https://algoritmos.aepap.org/algoritmo/61/tratamiento-del-dolor-agudo-en-pediatría-de-atención-primaria>

# CONFLICTOS DE INTERÉS

---

## ▣ Carmen Martínez

Ha recibido honorarios como ponente de Takeda y Bristol Myers Squibb. Asimismo, ha ejercido como consultor/asesor remunerado en Takeda. Ha recibido ayudas en formación continuada de Takeda.

## ▣ Carlos Solano

Ha recibido honorarios como ponente de MSD, Pfizer, Janssen, Gilead, Amgen y Novartis. Asimismo, ha ejercido como consultor/asesor remunerado en Novartis. Ha recibido ayudas en formación continuada de MSD.

## ▣ Blanca Alabadí Pardiñas

Ha recibido honorarios como ponente de Abbott, Nutricia, Fresenius, Nestlé, Persan Farma y Vegemat. Asimismo, ha recibido ayudas en formación continuada de Abbott, Nutricia, Fresenius, Nestlé y Vegemat.

## ▣ Alfonso Alías

Declara no tener conflictos de interés.

## ▣ Anna Barata

Declara no tener conflictos de interés.

## ▣ Arancha Bermúdez

Ha recibido honorarios como ponente de Celgene, Astellas, GSK, Bristol Myers Squibb y Gebro Pharma. Asimismo, ha ejercido como consultor/asesor remunerado en Incyte, MSD, Amgen, Pfizer, Janssen, Beijing Pharmaceuticals, GSK y Merck. Ha recibido ayudas en formación continuada de Pfizer, Janssen, Celgene, MSD, Kite Pharma y Sandoz.

## ▣ Ismael Buño

Declara no tener conflictos de interés.

## ▣ Margarita Calonge

Ha recibido honorarios como ponente de Santen y Horus Pharma. Asimismo, ha ejercido como consultor/asesor remunerado en Aerie Pharmaceuticals y Chiesi. Ha recibido ayudas a la investigación de Horus Pharma, Esteve y URSAPHARM, y ha recibido ayudas en formación continuada de Laboratorios Théa.

## ▣ Miguel Civera

Ha recibido honorarios como ponente de Abbott, Fresenius, Nutricia, Nestlé, Vegemat y Persan Farma. Asimismo, ha ejercido como consultor/asesor remunerado en Abbott, Fresenius, Nutricia, Nestlé y Vegemat. Ha recibido ayudas a la investigación de Abbott, Nutricia y Vegemat, y ha recibido ayudas en formación continuada de Abbott, Nutricia, Nestlé y Persan Farma.

## ▣ Lidia Cocho

Declara no tener conflictos de interés.

▣ **Beatriz del Amo**

Declara no tener conflictos de intereses.

▣ **Antonio Ferrández-Izquierdo**

Ha recibido honorarios como ponente de Takeda.

▣ **Verónica Fernández-Angulo**

Declara no tener conflictos de interés.

▣ **Irene Fernández-Rodríguez**

Declara no tener conflictos de interés.

▣ **Rafael Ferriols**

Ha recibido honorarios como ponente de MSD.

▣ **David Gallardo**

Declara no tener conflictos de interés.

▣ **Irene García-Cadenas**

Ha recibido honorarios como ponente de Gilead y Novartis. Asimismo, ha ejercido como consultor/asesor remunerado en Novartis. Ha recibido ayudas en formación continuada de Gilead, Novartis, Amgen, MSD y Pfizer.

▣ **Priscila Giavedoni**

Ha recibido honorarios como ponente de Almirall, Alfasigma, Cantabria Labs, La Roche Posay y Eau thermale Avène. Asimismo, ha recibido ayudas en formación continuada de Almirall, Alfasigma, Cantabria Labs, La Roche Posay y Eau thermale Avène.

▣ **Marta González-Vicent**

Ha recibido honorarios como ponente de Gilead, MSD, Jazz Pharmaceuticals, Adienne y Astellas. Asimismo, ha ejercido como consultor/asesor remunerado en Jazz Pharmaceuticals. Ha recibido ayudas a la investigación de Jazz Pharmaceuticals, y ha recibido ayudas en formación continuada de MSD.

▣ **Manuel Jurado**

Declara no tener conflictos de interés.

▣ **Lucía López-Corral**

Ha recibido honorarios como ponente de Gilead y Novartis. Asimismo, ha ejercido como consultor/asesor remunerado en Novartis. Ha recibido ayudas en formación continuada de Gilead y Novartis.

▣ **Coral Marín**

Declara no tener conflictos de interés.



▣ **Cristina Martín Benito**

Ha ejercido como consultor/asesor remunerado en Fresenius.

▣ **Carolina Martínez-Larpeche**

Declara no tener conflictos de interes.

▣ **José Manuel Mascaró**

Ha recibido honorarios como ponente de LEO Pharma, MSD y Sanofi. Asimismo, ha recibido ayudas a la investigación de AstraZeneca, Argenx, Principia Biopharma y Roche.

▣ **Ana Monegal**

Ha recibido ayudas en formación continuada de Amgen y Lilly.

▣ **Guillermo Ortí**

Ha recibido honorarios como ponente de Bristol Myers Squibb, Incyte, Novartis y Pfizer. Asimismo, ha ejercido como consultor/asesor remunerado en Bristol Myers Squibb, Incyte, Novartis y Pfizer.

▣ **José Antonio Pérez Simón**

Ha recibido honorarios como ponente de Novartis, Janssen, Bristol Myers Squibb, Amgen, Gilead, Jazz Pharmaceuticals, Pfizer y Takeda. Asimismo, ha ejercido como consultor/asesor remunerado en Novartis, Janssen, Bristol Myers Squibb, Amgen, Gilead, Jazz Pharmaceuticals, Pfizer y Takeda.

▣ **Belén Safont**

Ha recibido honorarios como ponente de Boehringer Ingelheim, Roche y AstraZeneca. Asimismo, ha recibido ayudas en formación continuada de Boehringer Ingelheim.

▣ **María Suárez-Lledó**

Ha recibido honorarios como ponente de Pfizer, Gilead y MSD. Asimismo, ha recibido ayudas a la investigación de MSD, y ha recibido ayudas en formación continuada de Pfizer, Gilead, MSD y Biotest.

▣ **Mercè Triquell**

Declara no tener conflictos de interés.

▣ **Lourdes Vázquez**

Ha recibido honorarios como ponente de Pfizer, Gilead y MSD. Asimismo, ha ejercido como consultor/asesor remunerado en Pfizer, Gilead y MSD. Ha recibido ayudas a la investigación de Pfizer, Gilead y MSD, y ha recibido ayudas en formación continuada de Pfizer, Gilead y MSD.





