

# VNIVERSITAT DE VALÈNCIA

## Facultat de Medicina i Odontologia

Departament de Medicina

Programa de Medicina



**ENFERMEDAD INJERTO CONTRA HUÉSPED EN EL TRASPLANTE DE SANGRE  
DE CORDÓN UMBILICAL DE DONANTE NO EMPARENTADO EN ADULTOS CON  
ENFERMEDADES HEMATOLÓGICAS MALIGNAS**

**TESIS DOCTORAL**

Presentada por:

Rafael Hernani Morales

Dirigida por:

Dr. Jaime Sanz Caballer

Prof. Miguel A. Sanz Alonso



**JAIME SANZ CABALLER**, Profesor Asociado del Departamento de Medicina de la Universitat de València,

**MIGUEL A. SANZ ALONSO**, Catedrático del Departamento de Medicina de la Universitat de València,

CERTIFICAN:

Que la tesis doctoral titulada: “ENFERMEDAD INJERTO CONTRA HUÉSPED EN EL TRASPLANTE DE SANGRE DE CORDÓN UMBILICAL DE DONANTE NO EMPARENTADO EN ADULTOS CON ENFERMEDADES HEMATOLÓGICAS MALIGNAS”, ha sido realizada bajo nuestra dirección por Rafael Hernani Morales y reúne, a nuestro juicio, condiciones suficientes para su presentación y defensa ante el tribunal correspondiente para optar al grado de **Doctor en Medicina de la Universitat de València**.

Valencia, 16 de junio de 2018

Dr. Jaime Sanz Caballer

Prof. Miguel A. Sanz Alonso



## **AGRADECIMIENTOS**



A todo el personal sanitario y de investigación del Servicio de Hematología del Hospital La Fe. La elaboración de esta tesis doctoral no hubiera sido posible sin su extraordinario trabajo en el cuidado de los pacientes y en la recogida y almacenamiento de datos.

A los directores de este trabajo, el Pr. Miguel Ángel Sanz y el Dr. Jaime Sanz, por sus enseñanzas, su paciencia y su ayuda a la hora de la elaboración de este proyecto de investigación.

*Au Prof. Blaise et au reste de l'équipe de l'U2T de l'Institut Paoli-Calmettes de Marseille, pour la patience et la bonne humeur qui m'ont permis de finir ce travail.*

A mis padres, por inculcarme el valor del esfuerzo desde pequeño y por sus buenos consejos a lo largo de estos años. Y a Isabel, por sus ánimos y su optimismo congénito.



# TABLA DE CONTENIDOS

1. INTRODUCCION .....	1
1.1. BREVE HISTORIA DEL TRASPLANTE .....	3
1.2. EL TSCU Y LOS DESAFÍOS ACTUALES .....	5
1.3. ENFERMEDAD INJERTO CONTRA HUÉSPED .....	8
1.3.1. Patogenia .....	11
1.4. INMUNOSUPRESIÓN .....	13
1.5. LA RECONSTITUCIÓN INMUNE EN EL TRASPLANTE .....	15
2. HIPÓTESIS .....	17
3. OBJETIVOS .....	21
4. MATERIAL Y METODOS .....	25
4.1. PACIENTES.....	27
4.2. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD .....	27
4.3. SELECCIÓN DE LA UCU .....	27
4.4. REGÍMENES DE ACONDICIONAMIENTO .....	28
4.5. ENFERMEDAD INJERTO CONTRA HUÉSPED .....	31
4.5.1. Diagnóstico y clasificación .....	31
4.5.2. Profilaxis de la EICH .....	34
4.5.3. Tratamiento de la EICH.....	35
4.5.4. Algoritmo terapéutico .....	35
4.6. CUIDADOS DE SOPORTE .....	36
4.7. DEFINICIONES .....	40
4.7.1. Estadio de la enfermedad al trasplante.....	40
4.7.2. Fallo de injerto.....	40
4.7.3. Respuesta al tratamiento de la EICH aguda .....	41
4.7.4. Recolección, almacenamiento y gestión de datos .....	41
4.8. ANÁLISIS ESTADÍSTICO .....	41
5. RESULTADOS .....	45

5.1. DESCRIPCIÓN DE LA SERIE GLOBAL .....	47
5.1.1. Características de los pacientes .....	47
5.1.2. Características de las UCU y del procedimiento del trasplante .....	48
5.1.3. Supervivencia global .....	50
5.1.4. Mortalidad relacionada con el trasplante .....	54
5.1.5. Recaídas .....	57
5.1.6. Causas de muerte .....	59
5.2. ENFERMEDAD DE INJERTO CONTRA HUÉSPED AGUDA .....	63
5.2.1. Características de los pacientes .....	63
5.2.2. Características de las UCU y del procedimiento del trasplante .....	65
5.2.3. Gradación .....	67
5.2.4. Incidencia acumulada .....	70
5.2.5. Factores de riesgo .....	73
5.2.6. Influencia de la EICH aguda sobre eventos postrasplante .....	78
5.2.7. Tratamiento de la EICH aguda .....	83
5.3. ENFERMEDAD DE INJERTO CONTRA HUÉSPED CRÓNICA .....	112
5.3.1. Características de los pacientes .....	112
5.3.2. Características de las UCU y del procedimiento del trasplante .....	113
5.3.3. Gradación .....	116
5.3.4. Incidencia acumulada .....	116
5.3.5. Factores de riesgo .....	117
5.3.6. Influencia de la EICH crónica sobre eventos postrasplante .....	121
6. DISCUSION .....	125
7. CONCLUSIONES .....	143
8. BIBLIOGRAFIA .....	147

# INDICE DE FIGURAS

<b>Figura 1.</b> Subclasificaciones de la EICH aguda y crónica en función de tiempo y características clínicas .....	9
<b>Figura 2.</b> Esquema de la patogenia de la EICH aguda .....	11
<b>Figura 3.</b> Vías de actuación de algunos de los principales inmunosupresores.....	14
<b>Figura 4.</b> Esquema de acondicionamiento de 1997 a 2002 .....	28
<b>Figura 5.</b> Esquema de acondicionamiento de 2002 .....	29
<b>Figura 6.</b> Esquema de acondicionamiento de 2003 a 2005 .....	29
<b>Figura 7.</b> Esquema de acondicionamiento de 2005 a 2007 .....	30
<b>Figura 8.</b> Esquema de acondicionamiento de 2008 a 2009 .....	30
<b>Figura 9.</b> Esquema de acondicionamiento de 2009 a la actualidad.....	31
<b>Figura 10.</b> Esquema de distribución de los pacientes del presente estudio en función de la EICH aguda y su tratamiento .....	36
<b>Figura 11.</b> Supervivencia global de toda la serie .....	51
<b>Figura 12.</b> Supervivencia global de toda la serie según el estadio de la enfermedad .	52
<b>Figura 13.</b> Supervivencia global de toda la serie según trasplante autólogo previo ....	53
<b>Figura 14.</b> Supervivencia global de toda la serie según el esquema de profilaxis para la enfermedad de injerto contra huésped aguda.....	53
<b>Figura 15.</b> Incidencia acumulada de mortalidad sin recaída de la serie global.....	54
<b>Figura 16.</b> Incidencia acumulada de mortalidad sin recaída de la serie global según la edad .....	56
<b>Figura 17.</b> Incidencia acumulada de mortalidad sin recaída de la serie global según el diagnóstico de la enfermedad subyacente.....	56
<b>Figura 18.</b> Incidencia acumulada de mortalidad sin recaída de la serie global según trasplante autólogo previo .....	57
<b>Figura 19.</b> Incidencia acumulada de recaída de la serie global .....	57
<b>Figura 20.</b> Incidencia acumulada de recaída de la serie global según el diagnóstico de la enfermedad subyacente .....	59
<b>Figura 21.</b> Incidencia acumulada de recaída de la serie global según el esquema de profilaxis para la enfermedad de injerto contra huésped aguda .....	59
<b>Figura 22.</b> Causas de muerte sin recaída de la serie global .....	60

<b>Figura 23.</b> Causas de muerte infecciosa de la serie global.....	61
<b>Figura 24.</b> Distribución de los pacientes con EICH aguda en función de los órganos afectados.....	68
<b>Figura 25.</b> Incidencia acumulada de EICH aguda de la serie global.....	70
<b>Figura 26.</b> Incidencia acumulada de EICH aguda grado B-D de la serie global .....	71
<b>Figura 27.</b> Incidencia acumulada de EICH aguda grado II-IV de la serie global.....	71
<b>Figura 28.</b> Incidencia acumulada de EICH aguda grado C-D de la serie global .....	72
<b>Figura 29.</b> Incidencia acumulada de EICH aguda grado III-IV de la serie global.....	73
<b>Figura 30.</b> Incidencia acumulada de EICH aguda grado B-D de la serie global según la enfermedad subyacente.....	74
<b>Figura 31.</b> Incidencia acumulada de EICH aguda grado B-D de la serie global según el acondicionamiento del trasplante.....	75
<b>Figura 32.</b> Incidencia acumulada de EICH aguda grado C-D de la serie global según la relación sexo donante/receptor .....	76
<b>Figura 33.</b> Incidencia acumulada de EICH aguda grado C-D de la serie global según la enfermedad subyacente.....	77
<b>Figura 34.</b> Incidencia acumulada de EICH aguda grado C-D de la serie global según el acondicionamiento del trasplante.....	77
<b>Figura 35.</b> Supervivencia de la serie global en función de la aparición de EICH aguda grado C-D.....	78
<b>Figura 36.</b> Incidencia acumulada de mortalidad sin recaída de la serie global en función de la aparición de EICH aguda grado C-D .....	79
<b>Figura 37.</b> Causas de muerte sin recaída de los pacientes con EICH aguda.....	81
<b>Figura 38.</b> Causas de muerte infecciosa de la serie global.....	81
<b>Figura 39.</b> Esquema del algoritmo terapéutico de la EICH aguda .....	84
<b>Figura 40.</b> Supervivencia global de los pacientes con EICH aguda que reciben tratamiento sistémico con corticoides .....	91
<b>Figura 41.</b> Supervivencia global de los pacientes con EICH aguda tratados con corticoides sistémicos según la respuesta global al tratamiento.....	92
<b>Figura 42.</b> Supervivencia global de los pacientes con EICH aguda tratados con corticoides sistémicos según el estadio de la enfermedad .....	93
<b>Figura 43.</b> Supervivencia global de los pacientes con EICH aguda tratados con corticoides sistémicos según el grado de EICH aguda al inicio del tratamiento ...	94

<b>Figura 44.</b> Supervivencia global de los pacientes con EICH aguda tratados con corticoides sistémicos según los niveles de LDH al inicio del tratamiento.....	94
<b>Figura 45.</b> Clasificación pronóstica de supervivencia propuesta .....	95
<b>Figura 46.</b> Incidencia acumulada de mortalidad sin recaída de los pacientes con EICH aguda que reciben tratamiento sistémico con corticoides.....	96
<b>Figura 47.</b> Incidencia acumulada de mortalidad sin recaída de los pacientes con EICH aguda tratados con corticoides sistémicos según la respuesta global al tratamiento .....	97
<b>Figura 48.</b> Incidencia acumulada de mortalidad sin recaída de los pacientes con EICH aguda tratados con corticoides sistémicos según la enfermedad subyacente .....	99
<b>Figura 49.</b> Incidencia acumulada de mortalidad sin recaída de los pacientes con EICH aguda tratados con corticoides sistémicos según trasplante autólogo previo .....	99
<b>Figura 50.</b> Incidencia acumulada de mortalidad sin recaída de los pacientes con EICH aguda tratados con corticoides sistémicos según el grado de EICH al inicio del tratamiento .....	100
<b>Figura 51.</b> Incidencia acumulada de mortalidad sin recaída de los pacientes con EICH aguda tratados con corticoides sistémicos según los niveles de LDH al inicio del tratamiento .....	100
<b>Figura 52.</b> Causas de muerte sin recaída de los pacientes con EICH aguda y tratamiento sistémico con corticoides .....	101
<b>Figura 53.</b> Causas de muerte infecciosa de los pacientes con EICH aguda y tratamiento con corticoides sistémicos.....	102
<b>Figura 54.</b> Incidencia acumulada de mortalidad sin recaída de los pacientes con EICH aguda en función del índice de riesgo de MacMillan .....	106
<b>Figura 55.</b> Incidencia acumulada de mortalidad sin recaída de los pacientes con EICH aguda en función de la clasificación de riesgo propuesta.....	107
<b>Figura 56.</b> Causas de muerte sin recaída de los pacientes con EICH aguda corticorrefractaria que reciben tratamiento con ATG .....	111
<b>Figura 57.</b> Incidencia acumulada de EICH crónica de la serie global .....	116
<b>Figura 58.</b> Incidencia acumulada de EICH crónica extensa de la serie global .....	117
<b>Figura 59.</b> Incidencia acumulada de EICH crónica extensa de la serie global según la edad del paciente .....	119
<b>Figura 60.</b> Incidencia acumulada de EICH crónica extensa de la serie global según el acondicionamiento del trasplante .....	119
<b>Figura 61.</b> Incidencia acumulada de EICH crónica extensa de la serie global según el esquema de profilaxis de la EICH .....	120

<b>Figura 62.</b> Causas de muerte sin recaída de los pacientes en riesgo de desarrollar una EICH crónica .....	122
<b>Figura 63.</b> Causas de muerte infecciosa del grupo de pacientes en riesgo de desarrollar una EICH crónica .....	123

# INDICE DE TABLAS

<b>Tabla 1.</b> Estadio clínico de la EICH aguda cutánea .....	31
<b>Tabla 2.</b> Estadio clínico de la EICH aguda hepática.....	31
<b>Tabla 3.</b> Estadio clínico de la EICH aguda intestinal .....	32
<b>Tabla 4.</b> Grado de la EICH aguda según la clasificación de Glucksberg .....	32
<b>Tabla 5.</b> Grado de la EICH aguda según la clasificación de IBMTR .....	32
<b>Tabla 6.</b> Índice de gravedad de MacMillan .....	33
<b>Tabla 7.</b> Gradación clásica de la EICH crónica .....	33
<b>Tabla 8.</b> Profilaxis actual de la EICH aguda .....	34
<b>Tabla 9.</b> Tratamiento actual de la EICH aguda.....	35
<b>Tabla 10.</b> Tratamiento de soporte en la EICH .....	37
<b>Tabla 11.</b> Medidas de profilaxis y de tratamiento de las infecciones.....	37
<b>Tabla 12.</b> Medidas de profilaxis y de tratamiento de las infecciones (continuación) ...	38
<b>Tabla 13.</b> Medidas de tratamiento de las infecciones.....	38
<b>Tabla 14.</b> Otros cuidados de soporte.....	39
<b>Tabla 15.</b> Variables pretrasplante analizadas como factores pronósticos de los diferentes eventos .....	42
<b>Tabla 16.</b> Características basales de los pacientes sometidos a TSCU mieloablativo (serie global) .....	47
<b>Tabla 17.</b> Grados de compatibilidad y emparejamientos por sexo entre donante y receptor .....	48
<b>Tabla 18.</b> Características de los regímenes de acondicionamiento y de profilaxis de la EICH .....	49
<b>Tabla 19.</b> Dosis celulares de las UCU .....	50
<b>Tabla 20.</b> Análisis univariante y multivariante de supervivencia de la serie global .....	51
<b>Tabla 21.</b> Análisis univariante y multivariante de mortalidad sin recaída de la serie global.....	55
<b>Tabla 22.</b> Análisis univariante y multivariante de recaída de la serie global .....	58
<b>Tabla 23.</b> Aislamientos microbiológicos en los pacientes fallecidos por causa infecciosa de la serie global .....	61

<b>Tabla 24.</b> Características basales de los pacientes en función del desarrollo o no de EICH aguda .....	63
<b>Tabla 25.</b> Características de los pacientes, tratamiento y biomarcadores en el momento del diagnóstico de la EICH .....	64
<b>Tabla 26.</b> Grados de compatibilidad y emparejamientos por sexo entre donante y receptor .....	65
<b>Tabla 27.</b> Características de los regímenes de acondicionamiento y de profilaxis de la EICH .....	66
<b>Tabla 28.</b> Dosis celulares de las UCU .....	66
<b>Tabla 29.</b> Grado de EICH aguda por grupos de órganos .....	68
<b>Tabla 30.</b> Estadio por órgano de la EICH aguda .....	69
<b>Tabla 31.</b> Grados de la EICH en función de la clasificación de Minnesota y del IBMTR .....	69
<b>Tabla 32.</b> Análisis univariante y multivariante de incidencia acumulada de EICH aguda B-D de la serie global .....	73
<b>Tabla 33.</b> Análisis univariante y multivariante de incidencia acumulada de EICH aguda C-D de la serie global .....	75
<b>Tabla 34.</b> Variables pronósticas en el análisis multivariante tiempo-dependiente de supervivencia global .....	78
<b>Tabla 35.</b> Variables pronósticas en el análisis multivariante tiempo-dependiente de mortalidad sin recaída .....	80
<b>Tabla 36.</b> Aislamientos microbiológicos en los pacientes fallecidos por causa infecciosa de la serie global .....	81
<b>Tabla 37.</b> Grado inicial de EICH aguda por grupos de órganos .....	85
<b>Tabla 38.</b> Estadio por órgano de la EICH aguda al inicio del tratamiento sistémico .....	85
<b>Tabla 39.</b> Estadio inicial de la EICH aguda en función de los grupos de órganos afectados .....	86
<b>Tabla 40.</b> Grado inicial de la EICH aguda al comienzo del tratamiento sistémico .....	87
<b>Tabla 41.</b> Tipo de respuesta al tratamiento corticoideo en función de los grupos de órganos afectados .....	88
<b>Tabla 42.</b> Tipo de respuesta en función del grado inicial de la EICH aguda en los pacientes tratados con 2 mg/kg de corticoides .....	89
<b>Tabla 43.</b> Tipo de respuesta en función del grado inicial de la EICH aguda en los pacientes tratados con 20 mg/kg de corticoides .....	89

<b>Tabla 44.</b> Análisis univariante y multivariante de la respuesta global de la EICH aguda al tratamiento corticoideo de primera línea .....	90
<b>Tabla 45.</b> Análisis univariante y multivariante de supervivencia de los pacientes con EICH aguda y tratamiento sistémico con corticoides .....	92
<b>Tabla 46.</b> Clasificación pronóstica de supervivencia .....	95
<b>Tabla 47.</b> Análisis univariante y multivariante de mortalidad sin recaída de los pacientes con EICH aguda y tratamiento sistémico con corticoides .....	98
<b>Tabla 48.</b> Aislamientos microbiológicos en los pacientes fallecidos por causa infecciosa de la serie global .....	102
<b>Tabla 49.</b> Reconstitución inmune a los 3 y 6 meses del trasplante en función de la EICH aguda y su tratamiento .....	104
<b>Tabla 50.</b> Relación entre nuevo índice de gravedad de MacMillan y la clasificación IBMTR .....	106
<b>Tabla 51.</b> Relación entre nuevo índice de gravedad de MacMillan y la clasificación anterior de Minnesota.....	106
<b>Tabla 52.</b> Distribución de los pacientes con EICH aguda cutánea en función de las diferentes clasificaciones pronósticas .....	108
<b>Tabla 53.</b> Distribución de los pacientes con EICH aguda hepática en función de las diferentes clasificaciones pronósticas .....	108
<b>Tabla 54.</b> Distribución de los pacientes con EICH aguda intestinal en función de las diferentes clasificaciones pronósticas .....	109
<b>Tabla 55.</b> Estadio por órgano de la EICH aguda al inicio del tratamiento con ATG ...	110
<b>Tabla 56.</b> Características basales de los pacientes en riesgo para desarrollar una EICH crónica .....	112
<b>Tabla 57.</b> Características de los regímenes de acondicionamiento y de profilaxis de la EICH de los pacientes en riesgo para desarrollar una EICH crónica.....	113
<b>Tabla 58.</b> Características de los regímenes de acondicionamiento y de profilaxis de la EICH de los pacientes en riesgo para desarrollar una EICH crónica.....	114
<b>Tabla 59.</b> Dosis celulares de las UCU de los pacientes en riesgo para desarrollar una EICH crónica .....	115
<b>Tabla 60.</b> Análisis univariante y multivariante de incidencia acumulada de EICH crónica extensa de la serie global .....	118
<b>Tabla 61.</b> Prevalencia de EICH crónica en función de la EICH aguda .....	120
<b>Tabla 62.</b> Variables pronósticas en el análisis multivariante tiempo-dependiente de recaída .....	122

<b>Tabla 63.</b> Aislamientos microbiológicos en los pacientes fallecidos por causa infecciosa del grupo de pacientes en riesgo de desarrollar una EICH crónica ...	123
<b>Tabla 64.</b> Variables de la serie global con influencia en el pronóstico tras el TSCU..	130
<b>Tabla 65.</b> Compendio de estudios que analizan los factores de riesgo de la EICH aguda en el TSCU .....	132
<b>Tabla 66.</b> Variables de los pacientes con EICH aguda tratados con corticoides sistémicos con influencia en el pronóstico tras el TSCU.....	135
<b>Tabla 67.</b> Compendio de estudios que analizan los factores de riesgo de la EICH crónica en el TSCU .....	139
<b>Tabla 68.</b> Resumen de los estudios que analizan el impacto de la EICH sobre los eventos postrasplante (SG, MRT y recaídas) .....	140

# GLOSARIO DE ABREVIATURAS

**AIR** = Acondicionamiento de intensidad reducida

**ATG** = Globulina antitimocítica

**BU** = Busulfán

**CMV** = Citomegalovirus

**CNT** = Celularidad nucleada total

**CPA** = Célula presentadora de antígeno

**CsA** = Ciclosporina

**CY** = Ciclofosfamida

**DNE** = Donante no emparentado

**EBMT** = *European Group for Blood and Marrow Transplantation*

**EICH** = Enfermedad injerto contra huésped

**HEPA** = *High-efficiency particulate air*

**HLA** = *Human leukocyte antigen*

**IBMTR** = *International Bone Marrow Transplant Registry*

**JCBBN** = *Japan Cord Blood Bank Network*

**KIR** = *Killer immunoglobulin receptor*

**LA** = Leucemia aguda

**LG** = Linfoglobulina

**LLA** = Leucemia linfoblástica aguda

**LMA** = Leucemia mieloide aguda

**LMC** = Leucemia mieloide crónica

**MA** = Mieloablativo

**MMF** = Micofenolato de mofetilo

**MRT** = Mortalidad relacionada con el trasplante

**NK** = *Natural killer*

**NMA** = No mieloablativo

**NMPC** = Neoplasia mieloproliferativa crónica

**PCR** = Reacción en cadena de la polimerasa

**REDMO** = Registro Español de Donantes de Médula Ósea

**SG** = Supervivencia global

**SLE** = Supervivencia libre de enfermedad

**SCU** = Sangre de cordón umbilical

**SMD** = Síndrome mielodisplásico

**SOS** = Síndrome de obstrucción sinusoidal

**TPH** = Trasplante de progenitores hematopoyéticos

**TSCU** = Trasplante de sangre de cordón umbilical

**TT** = Tiohepa

**UCU** = Unidad de cordón umbilical

# 1. INTRODUCCION



## 1.1. BREVE HISTORIA DEL TRASPLANTE

El trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) es un procedimiento terapéutico consolidado, respaldado por más de 50 años de experiencia en el campo de distintas enfermedades (Henig & Zuckerman, 2014; Blume & Thomas, 2016). Actualmente se estima que se han realizado más de un millón de TPH, de los cuales un 40% son alogénicos (Gratwohl *et al*, 2015).

Aunque desde 1868 se sabía que las células del torrente sanguíneo se producían en la médula ósea (Bizzozero, 1868; Neuman, 1868), no fue hasta 1939 cuando se usó por primera vez la transfusión de la misma como tratamiento de la aplasia medular, en un intento por reducir la dependencia transfusional y de aumentar la cifra de leucocitos (Osgood *et al*, 1939). Lamentablemente, la investigación en el campo del TPH no se vio impulsada hasta ver las consecuencias que la radiación tenía en los seres humanos tras el uso de las bombas atómicas sobre población civil al final de la Segunda Guerra Mundial. Los gobiernos, especialmente el estadounidense, estaban interesados en desarrollar terapias que pudieran recuperar la médula aplasiada de aquellos soldados que pudieran verse sometidos a radiación en un conflicto nuclear que parecía inevitable en aquel momento.

En 1957 se publicó un estudio liderado por E. Donnall Thomas, en el que 6 pacientes (5 de ellos con neoplasias sólidas o hematológicas) fueron tratados con radiación y/o quimioterapia para posteriormente recibir una infusión de médula ósea de cadáver adulto o fetal (Thomas *et al*, 1957). Sólo dos pacientes injertaron, falleciendo todos en los primeros 100 días del procedimiento. Uno de los pacientes, que se encontraba en coma debido a una hemorragia cerebral masiva, no padecía ninguna enfermedad neoplásica. En este caso, la infusión de la médula ósea se realizó sin recibir ningún acondicionamiento, observando un fallo de prendimiento, postulando la capacidad del sistema inmune del paciente para rechazar el injerto, dato importante de cara al entendimiento del sistema inmune y con gran relevancia en la historia posterior del trasplante. Casi de forma simultánea, en 1958, 6 trabajadores de un laboratorio de la ciudad de Vinča, antigua Yugoslavia, sufrieron un accidente siendo expuestos a una dosis de radiación de entre 2 a 4.3 Gy. El grupo francés liderado por Mathé, en un intento por salvar sus vidas, administró un preparado de células humanas, que contenían células fetales hepáticas, esplénicas y de la médula ósea. El paciente expuesto a mayor dosis de radiación falleció a causa de una hemorragia masiva, pero los 5 restantes sobrevivieron, recuperando con el tiempo su médula ósea

autóloga. Aún con cierta evidencia de injerto transitorio, sigue siendo discutible el papel que jugó el componente celular alogénico administrado en la recuperación de los pacientes (Jamet *et al*, 1959). En 1959, de nuevo el grupo liderado por E. Donnall Thomas, publicó su experiencia en dos pacientes con leucemia aguda avanzada, que fueron expuestos a un tratamiento con altas dosis de radiación y que posteriormente recibieron la infusión de médula ósea de sus hermanos gemelos. Ambos pacientes recuperaron sus recuentos en sangre periférica con rapidez, sobreviviendo varios meses, pero falleciendo posteriormente a causa de la recaída de su enfermedad de base (Thomas *et al*, 1959).

Pese a los malos resultados iniciales en el TPH (Bortin, 1970), a medida que se amplió el conocimiento del sistema HLA, los resultados mejoraron. En 1958 se describió en Europa el *human leukocyte antigen* (HLA) (Dausset, 1958; van Rood *et al*, 1958). En los años siguientes, los modelos caninos demostraron que una mayor histocompatibilidad aseguraba unos mejores resultados en los trasplantes (Epstein *et al*, 1968; Storb *et al*, 1968). En 1968 y 1969, 3 niños afectados de distintas inmunodeficiencias congénitas fueron sometidos por primera vez de manera exitosa a un trasplante de hermano HLA idéntico (Bortin *et al*, 1964; De Koning *et al*, 1969; Bach *et al*, 1968; Gatti *et al*, 1968). De forma paralela, en 1969, el grupo de Seattle llevó a cabo el primer trasplante de hermano HLA idéntico en un paciente con una neoplasia hematológica, en este caso, una crisis blástica de una leucemia mieloide crónica (Buckner *et al*, 1970). El paciente injertó, pero falleció posteriormente a causa de una neumonía por citomegalovirus (CMV).

A pesar de los resultados ilusionantes en aquellos pacientes que disponían de un hermano HLA idéntico, la suerte de disponer de un donante intrafamiliar se daba sólo en un pequeño porcentaje de casos. En 1973 se realizó el primer TPH de donante no emparentado (DNE) HLA compatible en un paciente con aplasia medular (Speck *et al*, 1973); siete años más tarde se llevó a cabo el primer trasplante de donante voluntario en un paciente con leucemia aguda (Hansen *et al*, 1980). Estos avances, que permitieron aumentar en gran medida la probabilidad de disponer de un donante de médula en caso de necesidad, no habrían sido posibles sin la creación de las bases de datos de trasplante y de los registros de donantes. En 1972 los TPH se llevaban a cabo en 12 centros en el mundo, y se realizaban unos 50 procedimientos al año. Ese mismo año se formó el *International Bone Marrow Transplant Registry* (IBMTR), en 1974 el *European Group for Blood and Marrow Transplantation* (EBMT) y en 1987 el *National Marrow Donor Program*, que desde entonces ha reclutado más de

20 millones de donantes voluntarios (Appelbaum, 2012), lo que ha permitido un incremento progresivo de su uso para el TPH (Hansen *et al*, 1998; Kernan *et al*, 1993).

Otro gran hito importante en la historia del trasplante fue la modificación del momento de la indicación del trasplante en la leucemia aguda. En 1977, el grupo de Seattle publicó su experiencia con 100 pacientes con leucemia aguda en estadio avanzado, siendo realizado el trasplante, en muchos casos, en recaída franca. Aunque sólo 13 de ellos estaban vivos más allá del año del trasplante, este estudio demostró que algunos de los pacientes de alto riesgo podían ser curados gracias al TPH (Thomas *et al*, 1977a; 1977b). Sólo dos años más tarde, en 1979, se reportaron cifras de curación del 50% en aquellos pacientes con leucemia mieloide aguda (LMA) en los que el trasplante de hermano HLA idéntico se había realizado en etapas precoces de la enfermedad, y no como último recurso (Thomas *et al*, 1979; Beutler *et al*, 1979). Parecía quedar claro, por tanto, que realizar el trasplante en primera remisión completa permitía obtener unos mejores resultados, puesto que el porcentaje de células neoplásicas en ese momento era menor, y además, éstas eran probablemente más sensibles a la quimioterapia y/o radioterapia utilizada como acondicionamiento. Estudios posteriores ratificarían el gran papel que juega en la supervivencia a largo plazo el estadio de la enfermedad en el momento del TPH (Blume *et al*, 1980).

Actualmente, la mejora en las técnicas moleculares de tipificación del HLA ha desplazado a las antiguas técnicas serológicas de los primeros años (Venstrom *et al*, 2012; Petersdorf *et al*, 2012; Lee *et al*, 2007). Este progreso, unido a la utilización de nuevas fuentes de progenitores hematopoyéticos, como el trasplante de sangre de cordón umbilical (TSCU), o al uso de la ciclofosfamida postrasplante en los trasplantes haploidénticos (Aversa *et al*, 2005; Luznik *et al*, 2001; Aversa *et al*, 1998; 1994), ha permitido asegurar, en prácticamente el 100% de los pacientes, la disponibilidad de un donante de progenitores hematopoyéticos en caso de necesidad.

## 1.2. EL TSCU Y LOS DESAFÍOS ACTUALES

El primer TSCU se realizó en 1989 en el Hospital *Saint Louis* de París. Se trataba de un niño estadounidense con anemia de Fanconi y la unidad de cordón umbilical (UCU) procedía de su hermano pequeño recién nacido HLA idéntico (Gluckman *et al*, 1989). En los años siguientes, se realizarían los primeros TSCU en hemopatías malignas, de donantes no emparentados y con incompatibilidades en el

HLA (Kurtzberg *et al*, 1994; Vilmer *et al*, 1992; Wagner *et al*, 1992). Había suficiente evidencia en la población pediátrica para considerar el cordón umbilical como una potencial fuente de progenitores hematopoyéticos, en número suficiente y con gran capacidad proliferativa, aunque la celularidad nucleada total (CNT) fuera 10 veces menor que con la médula ósea (Broxmeyer *et al*, 1989).

Los resultados publicados en las primeras series de TSCU en adultos fueron decepcionantes (Long *et al*, 2003; Laughlin *et al*, 2001). En contraste con las series pediátricas, se observó un largo tiempo hasta el prendimiento y una elevada tasa de fallos de injerto y de enfermedad injerto contra huésped (EICH) aguda, que se tradujo en una mortalidad relacionada con el trasplante (MRT) de hasta el 50% y una SG de entre 20 y 30% al año del trasplante. Sin embargo, el pronóstico de los pacientes adultos sometidos a TSCU ha mejorado con el paso del tiempo, en gran medida gracias al tratamiento de soporte, sobre todo en la prevención y el tratamiento de las infecciones, y gracias a una mejor selección de las UCU (Ballen, 2017; Ballen *et al*, 2013; Barker *et al*, 2011). El grupo europeo también ha publicado mejorías en la supervivencia libre de enfermedad (SLE), de TSCU con una UCU y acondicionamiento mieloablatoivo, pasando del 23% antes del año 2000, a más del 38% en los años posteriores (Gluckman *et al*, 2011).

Se estima que más de 700.000 UCU se han donado para uso público, y que se han realizado más de 40.000 TSCU, lo que ha permitido la curación de unos 25.000 pacientes (Ballen, 2017). En una revisión reciente (Barker *et al*, 2017) los autores sugieren una serie de medidas para continuar con la mejora en el pronóstico: activar la búsqueda de la UCU al mismo tiempo que se activa la de DNE (evitando así estadios más avanzados de la enfermedad en el momento del TSCU), privilegiar el TSCU sobre todo a niños y jóvenes (mejores resultados en este subgrupo de pacientes), utilizar un mínimo de CNT de al menos  $2.5 \times 10^7/\text{kg}$  (Wagner *et al*, 2014) y un mínimo de CD34 de al menos  $1.7 \times 10^5/\text{kg}$  (Wagner *et al*, 2002). Los resultados en cuanto a la influencia de la disparidad HLA, del grupo ABO, de la incompatibilidad en los *killer immunoglobulin receptors* (KIR) o en los antígenos maternos no heredados son discordantes (Sanz *et al*, 2014; Eapen *et al*, 2014). Uno de los factores más limitantes en el uso del TSCU es el retraso del injerto y de la reconstitución inmune, lo que favorece el desarrollo de infecciones, sobre todo virales (Ballen *et al*, 2016). Varias estrategias se están desarrollando actualmente para hacer frente a este problema (entre ellas, mejorar el anidamiento (Kurita *et al*, 2017; Popat *et al*, 2015), o la expansión *ex vivo* (Kiernan *et al*, 2017)). Un estudio aleatorizado fase III para comparar el TSCU estándar frente al

cordón expandido está en marcha (ClinicalTrials.gov NCT02730299).

En definitiva, el TSCU se ha establecido como una fuente alternativa de progenitores hematopoyéticos en pacientes adultos con hemopatías malignas. Varios estudios individuales y metaanálisis han apoyado su uso, con un pronóstico similar a los pacientes que reciben médula ósea (Hwang *et al*, 2007; Takahashi *et al*, 2004; Rocha *et al*, 2004; Laughlin *et al*, 2004). Un análisis retrospectivo de los pacientes que reciben TSCU, médula ósea o sangre periférica, encontró mayor MRT en el TSCU, compensada con una menor incidencia de EICH y de recaída, con igual SLE en todos los grupos (Eapen *et al*, 2010). Un menor número de linfocitos T en la UCU, pero con un mayor porcentaje de linfocitos T *naive*, explica en parte la menor incidencia de EICH en el TSCU en comparación con otras fuentes (Politikos & Boussiotis, 2014). En cuanto a su comparación con el trasplante haploidéntico, parecen tener misma supervivencia global (SG) y SLE a un año del trasplante (Brunstein *et al*, 2011). Un gran estudio aleatorizado fase III está en curso en EEUU para comparar el TSCU de doble UCU y el TPH haploidéntico (ClinicalTrials NCT01597778).

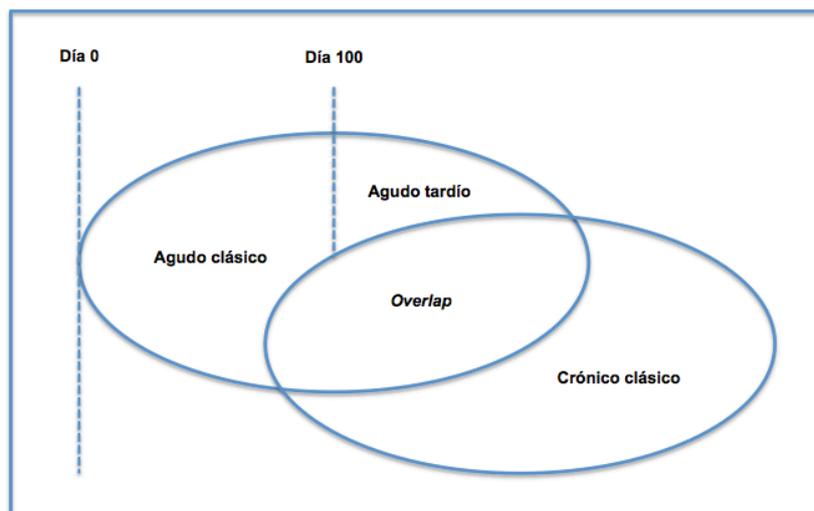
No hay ningún estudio fase III aleatorizado en adultos que compare el uso de 1 UCU frente a 2 UCU, por lo que es un asunto controvertido por el momento. La experiencia en niños y adultos jóvenes con hemopatías mieloides malignas es más amplia, y contamos con varios estudios prospectivos. Michel *et al* publicaron su experiencia en 137 pacientes (Michel *et al*, 2016), sin detectar diferencias en cuanto al pronóstico (MRT, SG o SLE), pero con mayor incidencia de EICH crónica en caso de la doble UCU, sin describir a pesar de ello una menor tasa de recaídas en este grupo, a diferencia de lo que se había publicado en estudios retrospectivos previos (Sideri *et al*, 2011; Verneris *et al*, 2009). Wagner *et al* publicaron su experiencia en 224 pacientes (Wagner *et al*, 2014), con SG al año similar, pero con una mayor incidencia de formas graves de EICH aguda y de EICH crónica si se usaban 2 UCU. Además, en su conclusión hace una crítica al estudio previo de MacMillan *et al* del grupo de Minnesota (MacMillan *et al*, 2009), retrospectivo comparativo, poniendo de manifiesto que el pronóstico del TSCU de una sola unidad está en gran medida relacionado con la celularidad infundida, como ya se había postulado con anterioridad (Bart *et al*, 2013).

### 1.3. ENFERMEDAD INJERTO CONTRA HUÉSPED

A partir de los primeros años de la Guerra Fría, multitud de ensayos animales intentaban dar solución al fallo medular secundario por la exposición a la radiación. En los años 50, Barnes *et al* publicaron su experiencia con dos grupos de ratones con leucemia aguda. Ambos grupos de ratones fueron irradiados como medida antileucémica, infundiendo posteriormente médula ósea. El primer grupo recibió médula ósea singénica, muriendo la mayoría de recaída; el segundo grupo recibió médula ósea no-singénica, sin experimentar recaída, pero falleciendo todos de un *wasting syndrome* (Barnes *et al*, 1956). En este experimento, los principios del trasplante alogénico fueron establecidos: la importancia del acondicionamiento como efecto antileucémico, la capacidad del injerto para prevenir la recaída y la actividad del sistema inmunológico del donante contra el huésped (el término de EICH sería introducido posteriormente para describir esta reacción inmune) (Billingham, 1957; Simonsen, 1985).

Los primeros trasplantes en humanos presentaban altas tasas de EICH, lo que limitaba en gran medida el pronóstico de los pacientes (Mathe *et al*, 1963; Kersey *et al*, 1971; Thomas *et al*, 1975). La clínica reportada era similar a la publicada en estudios con animales (Grebe & Streilein, 1976) o de niños con inmunodeficiencias que recibían transfusiones no irradiadas (Hathaway *et al*, 1965). En un intento por homogenizar conceptos, Billingham definió los criterios para la EICH: el injerto debía contener células inmunocompetentes, el huésped debía poseer aloantígenos no presentes en el donante que estimulen su inmunidad y el huésped no debía poseer capacidad suficiente como para rechazar el injerto (Billingham, 1966). Los experimentos animales permitieron entender y mejorar la profilaxis de la EICH. Uphoff evidenció que el uso del metotrexate podía reducir la EICH en modelos murinos (Uphoff, 1958). De igual manera, en modelos caninos acondicionados con radiación y rescatados con médula ósea, aquellos animales que no compartían antígenos leucocitarios con la fuente de progenitores fallecían por fallo de injerto o EICH grave, mientras que la mayoría de los canes con antígenos leucocitarios similares presentaban un mejor pronóstico, sobre todo si se añadía metotrexate en el postrasplante, con menores tasas de EICH (Storb *et al*, 1970; 1971). En los años posteriores, la combinación de ciclosporina y metotrexate se introduciría como el estándar en la prevención de la EICH (Deeg *et al*, 1982; Storb *et al*, 1986). De igual modo, la depleción de linfocitos T del inóculo se mostró como un método eficaz de prevenir la EICH (Reisner *et al*, 1981; Prentice *et al*, 1984).

Históricamente, el término “agudo” describía un cuadro clínico de dermatitis, hepatitis y/o enteritis que se desarrollaba dentro de los 100 primeros días postrasplante (Glucksberg *et al*, 1974). Sin embargo, con la introducción de los acondicionamientos de intensidad reducida, el corte de 100 días parece menos relevante. Actualmente, el diagnóstico, aunque apoyado por la temporalidad, se basa en criterios clínicos, predominando las formas inflamatorias en la EICH aguda y la similitud con las colagenopatías en las formas crónicas, tal como se recoge en la clasificación del *National Institutes of Health Consensus Development Project on cGVHD* (Filipovich *et al*, 2005) y posteriores actualizaciones (Jagasia *et al*, 2015). La EICH aguda y crónica están subclasificadas en clásica aguda (eritema máculopapular, síntomas gastrointestinales y colestasis hepática) que ocurre generalmente dentro de los 100 días después del trasplante, o en EICH aguda tardía, más allá de los 100 días del trasplante, y que típicamente ocurre al reducir o retirar la inmunosupresión. El término *overlap* hace referencia a las manifestaciones que comparten características clínicas encuadrables tanto en la EICH aguda como en la crónica (**Figura 1**).



**Figura 1.** Subclasificaciones de la EICH aguda y crónica en función de tiempo y características clínicas

El pronóstico de los pacientes sometidos a un TPH y que desarrollan la EICH ha mejorado con el paso del tiempo. Actualmente, los pacientes presentan menor incidencia de EICH, habiendo además menos formas graves. Esto se traduce en una mejoría de la SG y un descenso de la MRT (Khoury *et al*, 2017).

La incidencia de EICH aguda II-IV varía del 20-40% en los hermanos HLA idénticos al 30-50% en los DNE; las formas más graves, III-IV, ocurren en el 20% de

los hermanos HLA idénticos y el 35% de los DNE (Champlin *et al*, 2000; Castro-Malaspina *et al*, 2002; McGlave *et al*, 2000). El tiempo medio para su desarrollo varía según el acondicionamiento, siendo de unos 17 días en los mieloablativos (Martin *et al*, 1990), pero de 3 meses en los acondicionamientos de intensidad reducida (AIR) (Mielcarek *et al*, 2003), por la quimera inicial mixta, siendo en estos últimos típica su aparición al reducir el tratamiento inmunosupresor. La piel es el órgano más frecuentemente afectado. Tres de cada 4 pacientes tendrán afectación cutánea, y hasta un 44% de pacientes presentarán afectación exclusiva de la piel. El tubo digestivo se ve afectado en aproximadamente la mitad de los pacientes, mientras que sólo un 20% de los pacientes presentarán lesión hepática asociada (Przepiorka *et al*, 1999; Harris *et al*, 2016). La gradación de la EICH aguda ha variado poco desde la propuesta inicial. Actualmente, el grado II incluye síntomas de náuseas, anorexia o intolerancia alimentaria, con confirmación histológica por gastroscopia de EICH (Weisdorf *et al*, 1990; Przepiorka *et al*, 1995). La gradación propuesta por el IBMTR usa los mismos estadios por órganos pero modifica el grado ligeramente (Rowlings *et al*, 1997). Aunque ambos sistemas predicen bien la SG, el consenso internacional evalúa mejor la SG precoz. El índice IBMTR, por el contrario, es más sencillo de usar y está asociado a menos errores de estadiaje (Cahn *et al*, 2005).

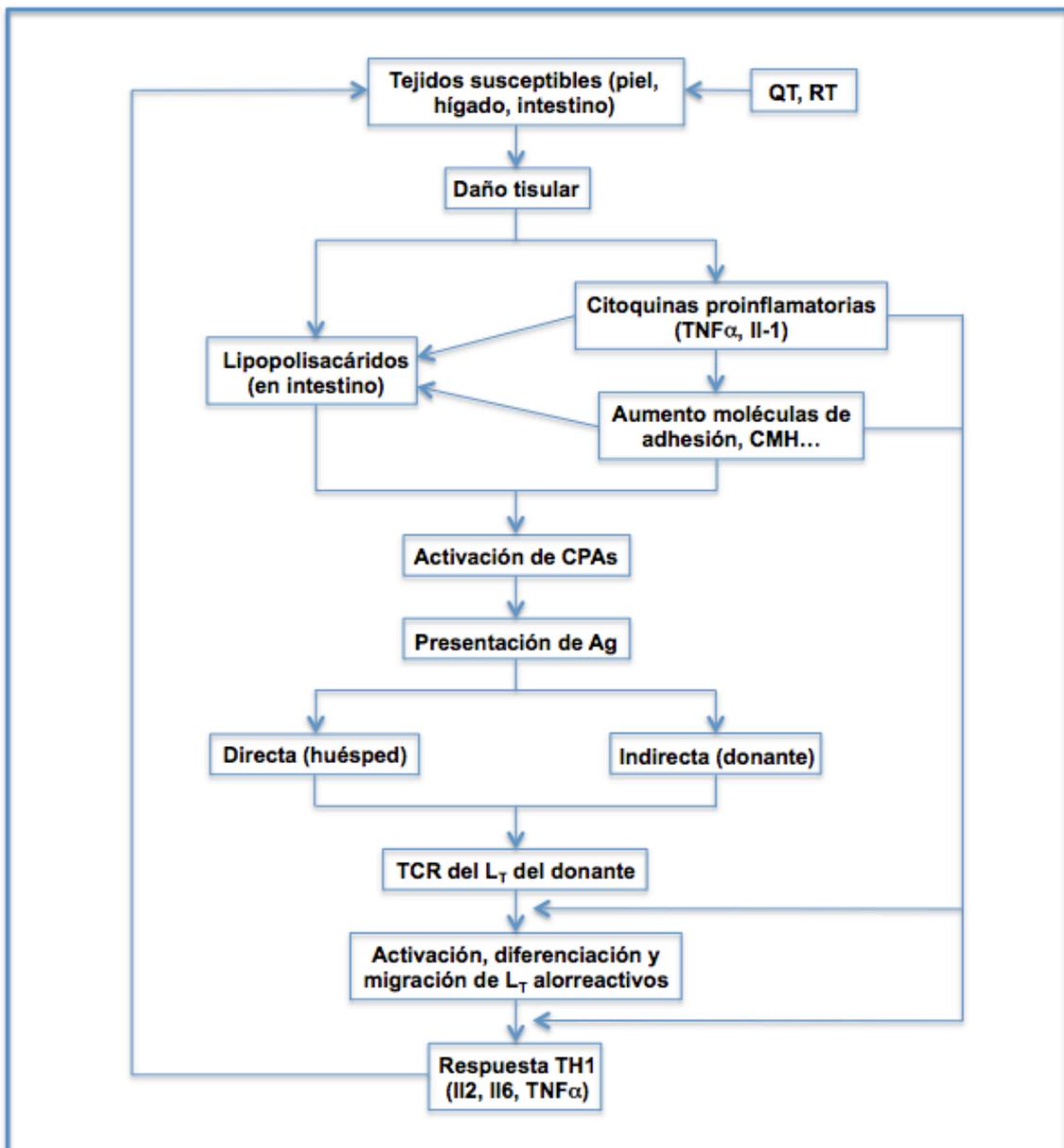
La mitad de los pacientes que desarrollan la EICH crónica lo hacen en los 6 primeros meses postrasplante, y su aparición puede extenderse hasta 2 años después. La presencia de EICH crónica supone el principal factor de morbimortalidad en el periodo tardío postrasplante, condicionando un aumento de la MRT y una disminución de la calidad de vida de los pacientes (Carpenter *et al*, 2016). El papel de la contribución de la EICH crónica en la prevención de la recaída continúa siendo motivo de estudio (Warren & Deeg, 2013). La incidencia de EICH crónica varía del 20 al 85%, dependiendo de factores de riesgo, profilaxis y criterios diagnósticos. Los órganos más afectados en la población caucásica son la piel, la boca y los ojos, con más del 50% de los pacientes.

El TSCU se ha asociado tradicionalmente con tasas relativamente más bajas de EICH, a pesar de la habitual mayor discrepancia de HLA (Broxmeyer *et al*, 2016). Se ha postulado que esto se debe a una menor presencia de linfocitos T en la UCU, cuando se compara con la médula ósea o la sangre periférica (Przepiorka *et al*, 1999; Korbling *et al*, 1995; Mohty *et al*, 2003; Cao *et al*, 2005).

### 1.3.1. Patogenia

#### 1.3.1.1. EICH aguda

El entendimiento de la patogenia de la EICH aguda es más amplio que en el caso de la EICH crónica (Cutler & Antin, 2016; Reddy & Ferrara, 2016; Magenau *et al*, 2016; Blazar *et al*, 2012). A modo de esquema, la patogenia de la EICH aguda se recoge en la **Figura 2**.



**Figura 2.** Esquema de la patogenia de la EICH aguda

A pesar de que podamos hablar de donantes HLA idénticos existen antígenos menores de histocompatibilidad que son responsables en su mayor parte de la EICH. El daño causado en los tejidos por la quimioterapia o la radioterapia expone estos antígenos y facilita su reconocimiento por las células del sistema inmune. El primer fenómeno inmune que se produce es una infiltración tisular por parte de los neutrófilos del receptor, productores de reactantes de oxígeno (Schwab *et al*, 2014), habiendo estudios que relacionan la concentración de neutrófilos en los tejidos afectados con un peor pronóstico (Socie *et al*, 2004). La distribución del daño en los tejidos no es uniforme, afectando sobre todo a la dermis de la piel, el epitelio periductal hepático y la base de las criptas intestinales. A nivel gastrointestinal, además, la inflamación favorece la translocación de péptidos bacterianos, que actúan también como antígenos. Las células presentadoras de antígeno (CPA) del receptor, sobre todo las células dendríticas, son muy resistentes al acondicionamiento por su baja capacidad proliferativa, siendo su papel fundamental en la EICH aguda, pues son responsables de la presentación de antígenos a los linfocitos T del donante (presentación directa). Existe también la posibilidad de que este proceso lo lleven a cabo las CPAs del donante, hablando en este caso de presentación indirecta. Los linfocitos T se activan, se diferencian y migran hacia los tejidos afectados, desencadenando a su vez una respuesta inflamatoria que haría perdurar el daño tisular, retroalimentando a su vez la presentación de antígenos por parte de las células presentadoras de antígeno.

Las células *natural killer* (NK) parecen jugar un papel protector de la EICH, sobre todo cuando existen diferencias entre los locus KIR inhibitorios, pues actuarían eliminando las células presentadoras de antígeno del receptor (Ruggeri *et al*, 2002), disminuyendo así el fenómeno de presentación directa de antígeno.

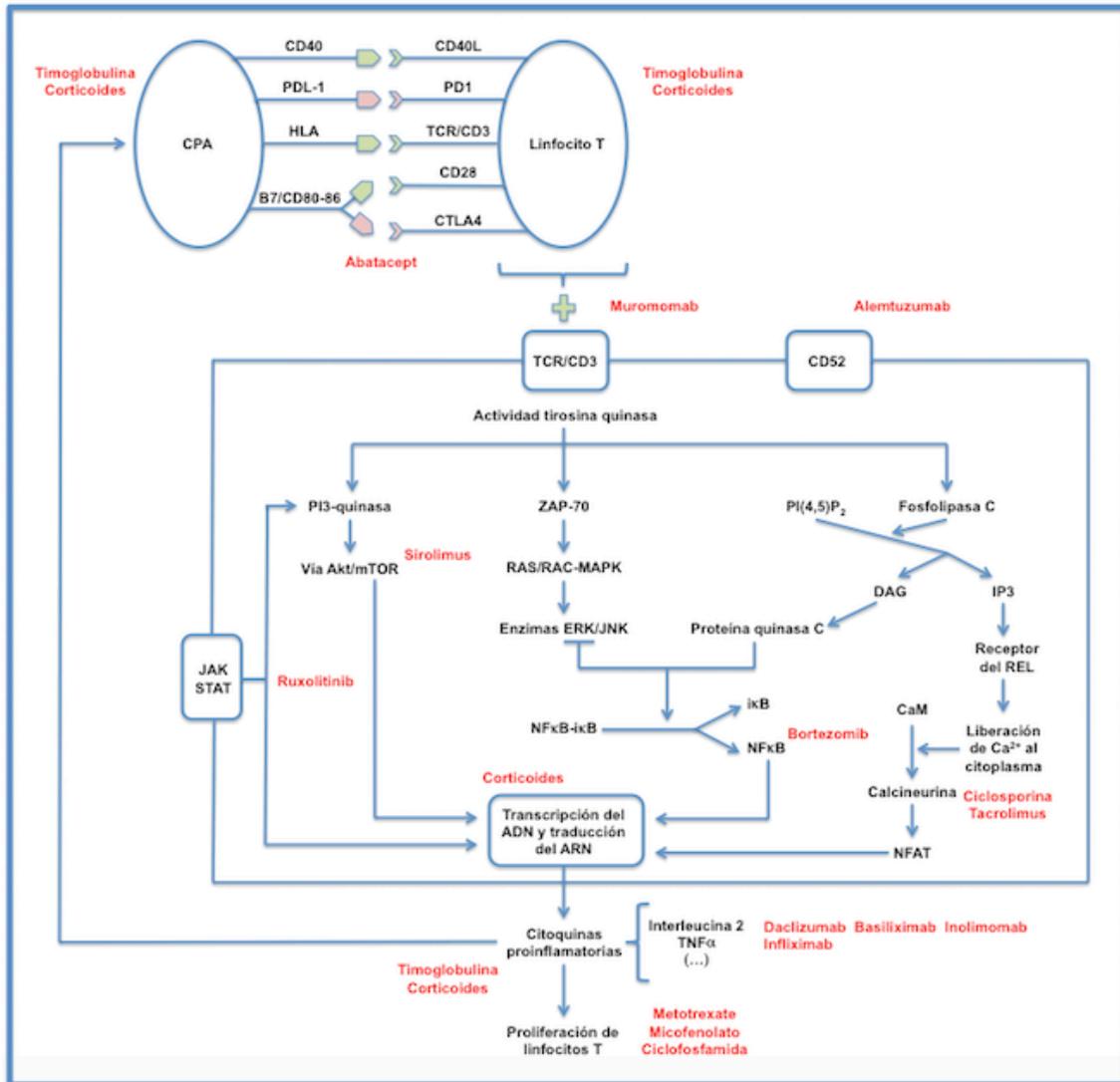
### 1.3.1.2. EICH crónica

La patofisiología de la EICH crónica es generalmente menos comprendida y tiene menos modelos experimentales (Carpenter *et al*, 2016; Reddy & Ferrara, 2016; Vogelsang *et al*, 2003). Al igual que con la EICH aguda, la EICH crónica se definió en un primer momento en base a criterios temporales (>100 días), más que sobre criterios clínicos o patofisiológicos. Los primeros reportes describían los casos que ocurrían más allá de los 5 meses postrasplante (Shulman *et al*, 1980). Basado en la clínica, se ha comparado la EICH crónica con una enfermedad autoinmune, con datos que sugieren que es debida a un defecto en la selección negativa central a nivel del timo, lo que lleva a la generación de clonas alorreactivas que escapan de los

mecanismos de tolerancia central (Vogelsang *et al*, 2003). Se ha postulado que los antígenos presentados tanto en el donante como en el receptor serían las dianas de la respuesta inmunitaria, con linfocitos T autorreactivos dirigidos contra determinadas moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad clase II consideradas como públicas (Hess *et al*, 1997), lo que demostraría su carácter autorreactivo. Estas células autorreactivas tendrían relación con un timo dañado por muchos mecanismos, como la propia EICH aguda, el acondicionamiento, la atrofia asociada a la edad, etc.

### 1.4. INMUNOSUPRESIÓN

Los fármacos inmunosupresores son utilizados en la prevención, y en caso necesario, en el tratamiento de la EICH. En la **Figura 3** se muestra de manera esquemática algunas de las principales vías de actuación de estos fármacos (Chao, 2016).



**Figura 3.** Vías de actuación de algunos de los principales inmunosupresores

ATG = Globulina antitimocítica; CaM = Calcium-modulated protein; CTLA4 = Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen 4; DAG = Diacilglicerol; ERK = Extracellular signal-regulated kinases; JAK = Janus kinase; JNK = c-Jun N-terminal kinase; IP3 = Trifosfoinositol; mTOR = Mammalian Target of Rapamycin; MAPK = Mitogen-activated protein kinases; NFAT = Nuclear factor of activated T-cells; NFκB = nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells; PDL-1 = Programmed death-ligand 1; PD1 = Programmed cell death protein 1; PI3 = Fosfoinositol 3; PI(4,5)P<sub>2</sub> = Fosfatidilinositol 4,5-bifosfato; STAT = Signal transducers and activators of transcription; TCR = T cell receptor; TNFα = Factor de necrosis tumoral alfa

En un intento por reducir la MRT, debido principalmente a infecciones a causa del retraso en la reconstitución inmune, se modificó en 2007 el esquema de acondicionamiento y de profilaxis de la EICH. Se redujo discretamente la dosis de globulina antitimocítica (ATG) y se sustituyó la prednisona por micofenolato de mofetilo (MMF). Sin embargo, el análisis de los resultados y su comparación con el protocolo previo demostró un retraso de injerto y mayor mortalidad precoz a 100 días y mayor tiempo para injerto (datos no publicados). Por ello, en 2009 se modifica de nuevo el

protocolo, sustituyendo del esquema de profilaxis de la EICH el MMF por un ciclo corto de 2 semanas de prednisona, manteniendo la ciclosporina (CsA).

El uso de metilprednisolona en solitario a dosis de 2 mg/kg continúa siendo el tratamiento estándar de primera línea de la EICH aguda (Martin *et al*, 2012), aunque un tratamiento menos intenso puede ser una opción en el caso de grados bajos. En un estudio aleatorizado que comparaba dosis de 2 mg/kg frente a esquemas con 1 mg/kg o 0.5 mg/kg, se sugirió que dosis bajas podían usarse sin afectar el pronóstico de los pacientes con afectación cutánea (estadio 1-2) o intestinal (estadio 1) (Mielcarek *et al*, 2015). En un estudio retrospectivo, Kameda *et al* no encontró diferencias en el pronóstico de los pacientes con EICH cutánea aislada grado IB no sometidos a ningún tratamiento (Kameda *et al*, 2017). En un estudio aleatorizado llevado a cabo por el grupo de Bacigalupo, los pacientes con EICH cutánea aislada grado IA recibían tratamiento con 1 mg/kg o no se sometían a ningún tratamiento. No se obtuvieron diferencias en cuanto al pronóstico, y si bien los pacientes con tratamiento sistémico presentaban una menor evolución a formas más avanzadas de EICH, también tenían más riesgo de infecciones bacterianas y fúngicas (Bacigalupo *et al*, 2017).

Dosis superiores a 2 mg/kg no son ventajosas en cuanto al pronóstico de los pacientes (Van Lint *et al*, 1998). Además, no está claro el beneficio de la asociación de la corticoterapia con otros fármacos inmunosupresores en el tratamiento de primera línea (Cahn *et al*, 1995; Cragg *et al*, 2000; Lee *et al*, 2004; Levine *et al*, 2008; Couriel *et al*, 2009).

En el caso de segundas líneas y sucesivas, no hay ventajas claras en cuanto a tasas de respuesta, con un porcentaje de respuestas en torno al 40-45% en los estudios con más pacientes incluidos (Van Lint, 2006; Martin *et al*, 2012).

### 1.5. LA RECONSTITUCIÓN INMUNE EN EL TRASPLANTE

La reconstitución inmunológica es el proceso de recuperación progresiva del sistema inmunológico que ocurre tras el TPH (Cordón, 2016). El desarrollo de la EICH implica un descenso de linfocitos T *naïve* periféricos y su viabilidad debido a que los órganos linfoides también son atacados por los linfocitos alorreactivos. Por otro lado, los glucocorticoides sistémicos usados en el tratamiento inducen la apoptosis de los timocitos, causando la involución del timo, que también se ve afectado incluso por las

infecciones (daño directo de los lipopolisacáridos de las bacterias gram negativas intestinales o de las células epiteliales infectadas por CMV). Por eso, la EICH *per se*, aun sin tratamiento, afecta a la reconstitución inmune (Reddy & Ferrara, 2016).

La reconstitución inmunológica en el TSCU se ha estudiado ampliamente en niños. Jacobson *et al* realizaron un estudio prospectivo comparando 42 pacientes con TSCU frente a 102 DNE, en el que sugerían que el riesgo de infecciones está relacionado con la afectación de la reconstitución inmune de CD3, sobre todo dentro de los 3 primeros meses postrasplante. No había mayor riesgo de recaída, lo que sugería que el efecto de injerto contra leucemia se mantenía pese al menor número absoluto de linfocitos T (los autores postulaban que quizás gracias a la más rápida reconstitución de linfocitos B y células NK) (Jacobson *et al*, 2012). La experiencia en adultos es más limitada. Cordón L. (2016) encontró que los linfocitos totales superaron el valor mínimo de referencia a los 9 meses postrasplante, pero los linfocitos T, sin embargo, no alcanzaron el valor medio de referencia hasta 2 años y medio postrasplante. En cuanto a los linfocitos B y las células NK, alcanzaron el valor medio de referencia a los 6 y 3 meses postrasplante, respectivamente (Cordón, 2016).

## **2. HIPÓTESIS**



Comparado con la sangre periférica y la médula ósea como fuentes de progenitores hematopoyéticos de DNE, la sangre de cordón umbilical (SCU) desencadena una menor aloreactividad contra el receptor, lo que permite el uso de donantes con una mayor disparidad del sistema HLA. La relativa baja incidencia de EICH en el TSCU no impide que esta complicación contribuya directa e indirectamente a la morbilidad y mortalidad en una proporción significativa de pacientes. Conocer en detalle la incidencia, formas y grados de presentación y los factores predictivos de desarrollo de la EICH, así como la respuesta a los tratamientos, podrían ayudarnos a implementar nuevas estrategias de prevención y tratamiento más eficaces.



### **3. OBJETIVOS**



1. Analizar la incidencia de EICH aguda y de EICH crónica en los pacientes sometidos a TSCU.
2. Evaluar la respuesta al tratamiento sistémico de primera línea en la EICH aguda, en función de las siguientes variables independientes:
  - Características relacionadas con el paciente, el injerto y el trasplante.
  - Tipo de órgano afectado y grado de afectación.
3. Evaluar el impacto del tratamiento de la EICH aguda con corticoides sistémicos sobre la reconstitución inmune al tercer y sexto mes postrasplante.
4. Evaluar el impacto de la EICH sobre la supervivencia global, la incidencia de recaídas y la mortalidad relacionada con el trasplante.
5. Evaluar mediante métodos de análisis univariante y multivariante las variables independientes (explicativas) que pudieran tener impacto sobre las variables dependientes de los apartados anteriores.



## **4. MATERIAL Y METODOS**



#### 4.1. PACIENTES

La serie analizada incluye 300 pacientes adultos consecutivos con enfermedades hematológicas malignas en los que se realizó un TSCU de DNE con acondicionamiento mieloablativo entre mayo de 1997 y febrero de 2016 en el Hospital Universitario y Politécnico La Fe.

#### 4.2. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD

1. Pacientes con una enfermedad hematológica maligna con indicación de trasplante de precursores hematopoyéticos.
2. Ausencia de donante familiar compatible (HLA idéntico o con 1 disparidad de locus HLA).
3. Necesidad de trasplante urgente o previsión de no disponer de donante no emparentado compatible en un periodo de 3 meses.
4. Disponibilidad de una UCU que cumpliera los requisitos mínimos preestablecidos, tanto de compatibilidad HLA entre donante y receptor como de la dosis celular de la unidad.
5. Firma de un consentimiento informado por escrito, redactado según las normas éticas requeridas por la declaración de Helsinki.

#### 4.3. SELECCIÓN DE LA UCU

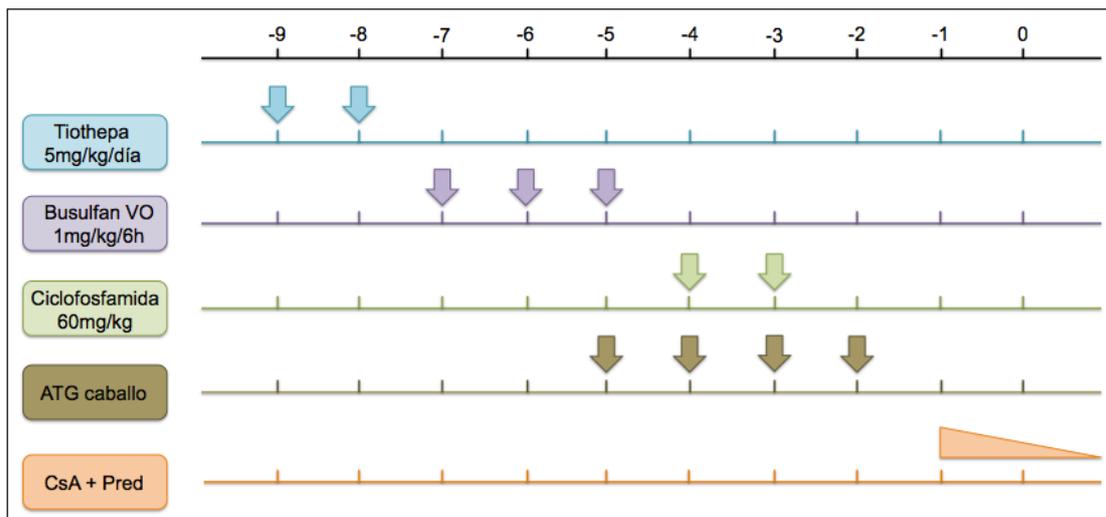
Las búsquedas de una unidad apropiada para la realización de los TSCU fueron realizadas a través del Registro Español de Donantes de Médula Ósea (REDMO). Para la selección de la UCU, ésta debe de cumplir una serie de requisitos:

- Compartir al menos 4 antígenos HLA con el receptor (antígenos HLA de clase I [A y B] determinado por serología o por tipificación de baja resolución y antígenos de clase II [DRB1] por alta resolución).
- En lo que respecta a la dosis celular, distinguimos los siguientes periodos:
  - Hasta mayo de 2006 se requería que la CNT fuera superior a  $1.5 \times 10^7$ /kg y las células CD34<sup>+</sup> superiores a  $0.5 \times 10^5$ /kg. En caso de que las células CD34<sup>+</sup> fueran inferiores a  $1 \times 10^5$ /kg, la dosis mínima de CNT debía ser superior a  $2 \times 10^7$ /kg.

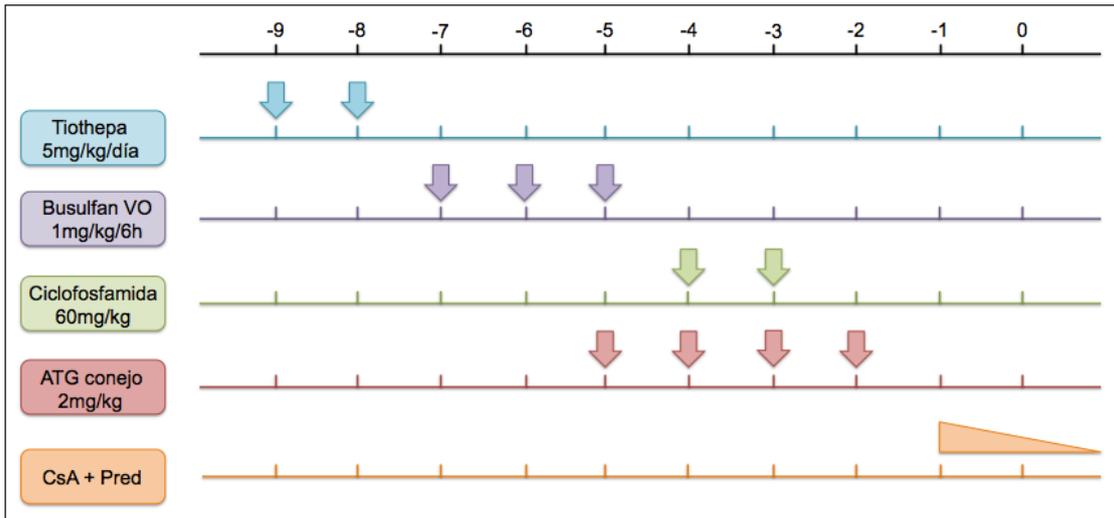
- Después de mayo de 2006, una enmienda al protocolo establecía un mínimo de CNT de  $2 \times 10^7/\text{kg}$  y de células  $\text{CD34}^+$  superior a  $1 \times 10^5/\text{kg}$ .
- Desde julio de 2007 hasta la actualidad, el criterio se ha modificado en el sentido de valorar más la calidad de la unidad que el peso del receptor, exigiéndose una CNT mínima de  $150 \times 10^7$  y de células  $\text{CD34}^+$  superior a  $70 \times 10^5$  como dosis total, es decir, con independencia del peso del receptor.

#### 4.4. REGÍMENES DE ACONDICIONAMIENTO

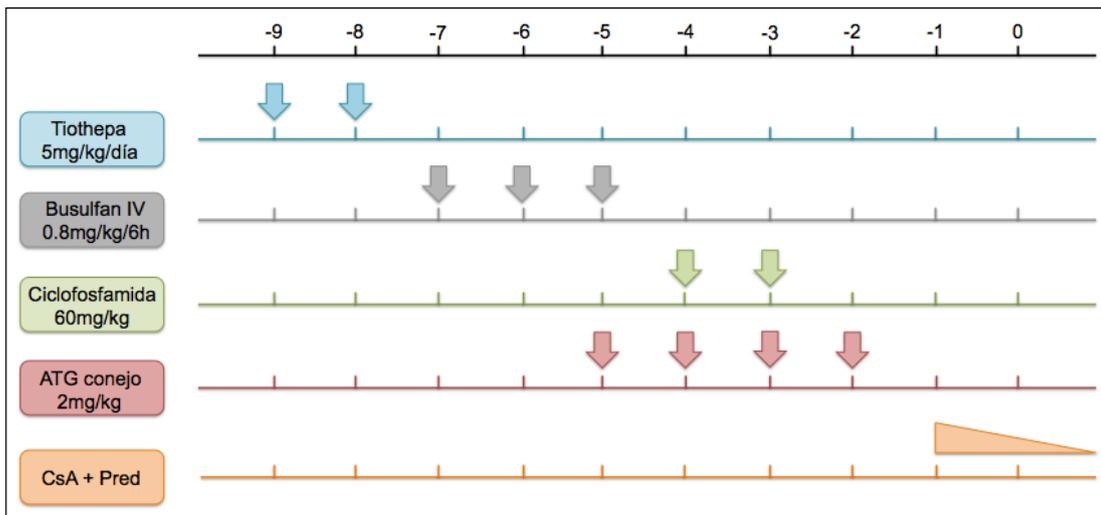
Los esquemas de acondicionamiento que se utilizaron durante el periodo de estudio se muestran en la **Figura 4**, la **Figura 5**, la **Figura 6**, la **Figura 7**, la **Figura 8** y la **Figura 9**.



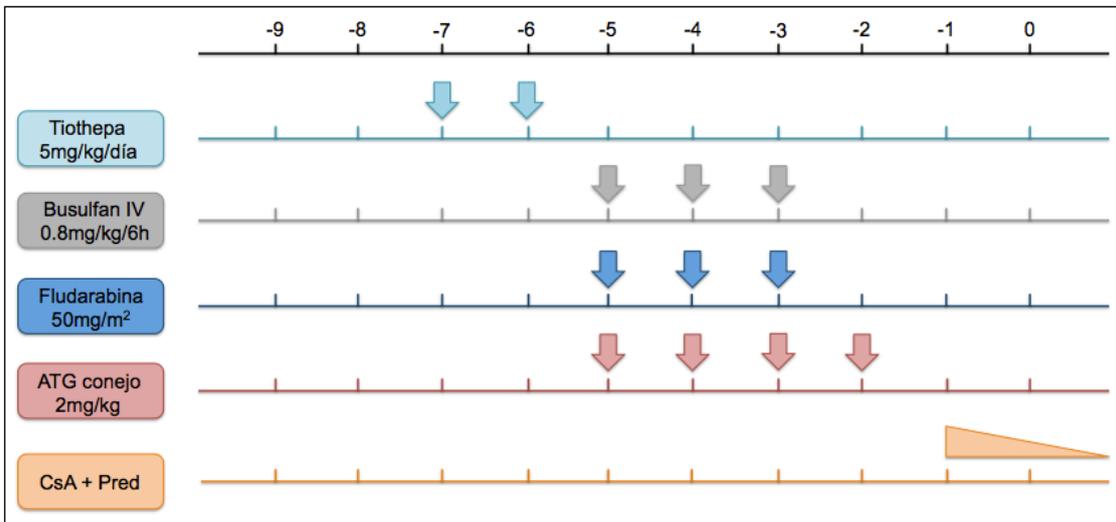
**Figura 4.** Esquema de acondicionamiento de 1997 a 2002



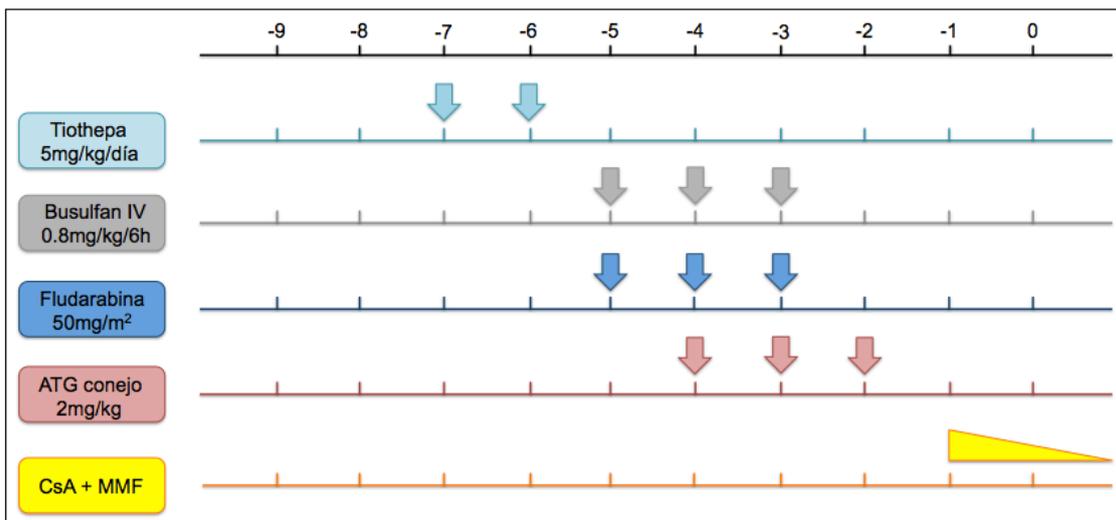
**Figura 5.** Esquema de acondicionamiento de 2002



**Figura 6.** Esquema de acondicionamiento de 2003 a 2005



**Figura 7.** Esquema de acondicionamiento de 2005 a 2007



**Figura 8.** Esquema de acondicionamiento de 2008 a 2009

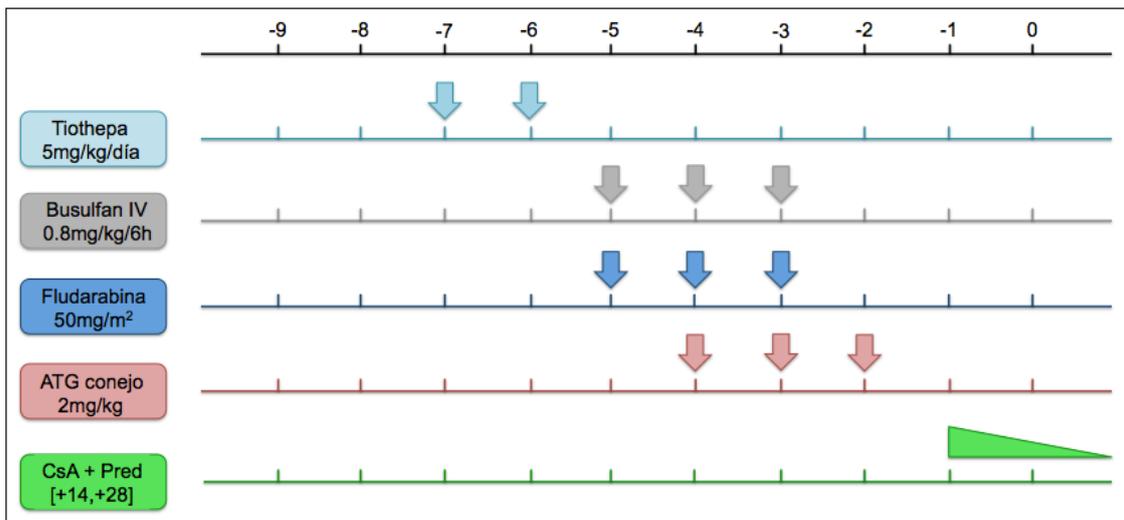


Figura 9. Esquema de acondicionamiento de 2009 a la actualidad

#### 4.5. ENFERMEDAD INJERTO CONTRA HUÉSPED

##### 4.5.1. Diagnóstico y clasificación

Se utilizaron los criterios estándar para la definición de la EICH aguda y crónica. En la **Tabla 1**, la **Tabla 2** y la **Tabla 3** se muestran los criterios clínicos para el estadiaje de la EICH cutánea, hepática e intestinal, respectivamente.

Tabla 1. Estadio clínico de la EICH aguda cutánea

Estadio	Criterio clínico
1	Exantema maculopapular menor al 25% de la superficie corporal total
2	Exantema maculopapular entre el 25% y 50% de la superficie corporal total
3	Eritrodermia generalizada
4	Descamación y/o ampollas

Tabla 2. Estadio clínico de la EICH aguda hepática

Estadio	Criterio clínico
1	Bilirrubina entre 2 y 3 mg/dL
2	Bilirrubina entre 3 y 6 mg/dL
3	Bilirrubina entre 6 y 15 mg/dL
4	Bilirrubina superior a 15 mg/dL

**Tabla 3.** Estadio clínico de la EICH aguda intestinal

Estadio	Criterio clínico
1	Diarrea entre 500 y 1000 mL/día y/o náuseas/vómitos persistentes
2	Diarrea entre 1000 y 1500 mL/día
3	Diarrea superior a 1500 mL/día
4	Hemorragia digestiva y/o íleo y/o dolor abdominal intenso

En la **Tabla 4** y la **Tabla 5** se recoge el grado de la EICH aguda en función de la clasificación de Glucksberg y del IBMTR, respectivamente (Glucksberg *et al*, 1974; Weisdorf *et al*, 1990; Przepiorka *et al*, 1995; Rowlings *et al*, 1997; Cahn *et al*, 2005).

**Tabla 4.** Grado de la EICH aguda según la clasificación de Glucksberg

Grado	Estadio clínico				
	Cutáneo	Hepático		Intestinal	
I	1 o 2				
II	3				
	0 a 3	y/o	1	y/o	1
III	0 a 3	y/o	2 o 3	y/o	2 o 3
IV	4	y/o	4	y/o	4

**Tabla 5.** Grado de la EICH aguda según la clasificación de IBMTR

Grado	Estadio clínico				
	Cutáneo	Hepático		Intestinal	
A	1				
B	2				
	0 a 2	y/o	1 o 2	y/o	1 o 2
C	3	y/o	3	y/o	3
D	4	y/o	4	y/o	4

En la **Tabla 6** se recoge el índice de gravedad de MacMillan, publicado en 2015. Es una clasificación basada en el número de órganos afectados y en su gravedad al inicio de la EICH, que parece predecir la respuesta al tratamiento y la supervivencia de los pacientes (MacMillan *et al*, 2012; 2015).

**Tabla 6.** Índice de gravedad de MacMillan

<b>Riesgo de la EICH aguda</b>	
<b>Estándar</b>	<b>Alto</b>
<b>Un solo órgano afecto</b> - Cutáneo estadio 1-3 - Intestinal estadio 1-2	<b>Un solo órgano afecto</b> - Cutáneo estadio 4, o - Intestinal estadio 3-4, o - Hígado estadio 1-4
<b>Dos órganos afectados</b> - Cutáneo estadio 1-3 más intestinal estadio 1 - Cutáneo estadio 1-3 más hígado estadio 1 a 4	<b>Dos órganos afectados</b> - Cutáneo estadio 1-3 más intestinal estadio 2 - Intestinal estadio 1-2 más hepático estadio 1-3 - Intestinal estadio 3-4 más cutáneo estadio 1-3 - Intestinal estadio 3-4 más hepático estadio 1-4
	<b>Tres órganos afectados</b> - Cutáneo estadio 1-3 más intestinal estadio 1-2 más hígado estadio 1-3 - Cutáneo estadio 1-3 más intestinal estadio 3-4 más hígado estadio 1-4

En la **Tabla 7** se muestran los criterios clínicos clásicos para la clasificación de la EICH crónica (Filipovich *et al*, 2005; Jagasia *et al*, 2015).

**Tabla 7.** Gradación clásica de la EICH crónica

<b>Criterios EICH crónica limitada</b>
- Afectación cutánea localizada, y/o - Disfunción hepática debida a la EICH
<b>Criterios EICH crónica extensa</b>

- Afectación cutánea extensa, o
- Afectación limitada de piel y/o hígado + alguno de los siguientes:
  - Histología hepática con afectación crónica agresiva, puentes de necrosis o cirrosis
  - Afectación ocular (test de Schimer < de 5 mm)
  - Afectación de glándulas salivares o mucosa oral demostrada por biopsia labial
  - Afectación de cualquier otro órgano diana

En función de la forma de presentación, la EICH crónica se diferenció en *de novo* (sin EICH aguda previa), quiescente (tras EICH aguda resuelta) o progresiva (evolución de EICH aguda sin resolución).

#### 4.5.2. Profilaxis de la EICH

En todos los casos se administró ciclosporina 1,5 mg/kg/12h IV iniciando el día -1, seguido de 3-5 mg/kg/12h por vía oral cuando ello fue posible, con un descenso lento y progresivo comenzando entre el día +90 y el día +180, con supresión completa del tratamiento el día +180 o antes cuando fue posible. La ciclosporina se combinó con otro fármaco inmunosupresor del siguiente modo: i) Hasta el año 2007, la ciclosporina se combinó con prednisona 0,5 mg/kg/d los días +7 a +14, 1 mg/kg/d los días +14 a +28, con lento descenso hasta la supresión el día +180 (Sanz *et al*, 2001); ii) A partir del año 2007, se sustituyó la prednisona por micofenolato mofetilo 15 mg/kg/12h desde el día - 1 hasta el día +28; y iii) Desde el año 2009, se sustituye el micofenolato mofetilo por una pauta corta de prednisona consistente en 1 mg/kg/día de día + 14 a día +28.

**Tabla 8.** Profilaxis actual de la EICH aguda

<b>Ciclosporina</b>
- 2 mg/kg/12h IV de -1 a +1
- 1,5 mg/kg/12h IV días +2 hasta ingesta oral
- 2,5 mg/kg/12h oral hasta día +90
- Reducir hasta suspender el día +180 si posible
<b>Precauciones</b>
Ajustar dosis de CsA al iniciar voriconazol (disminuir 25-50% CsA) o retirar (aumentar 25-50% CsA). El objetivo es mantener niveles entre 200-400ng/ml, al menos en la fase precoz del TSCU

<b>Prednisona</b>
- 1 mg/kg/día oral o IV desde el día +14 a +28
- Suspensión brusca en +28

#### 4.5.3. Tratamiento de la EICH

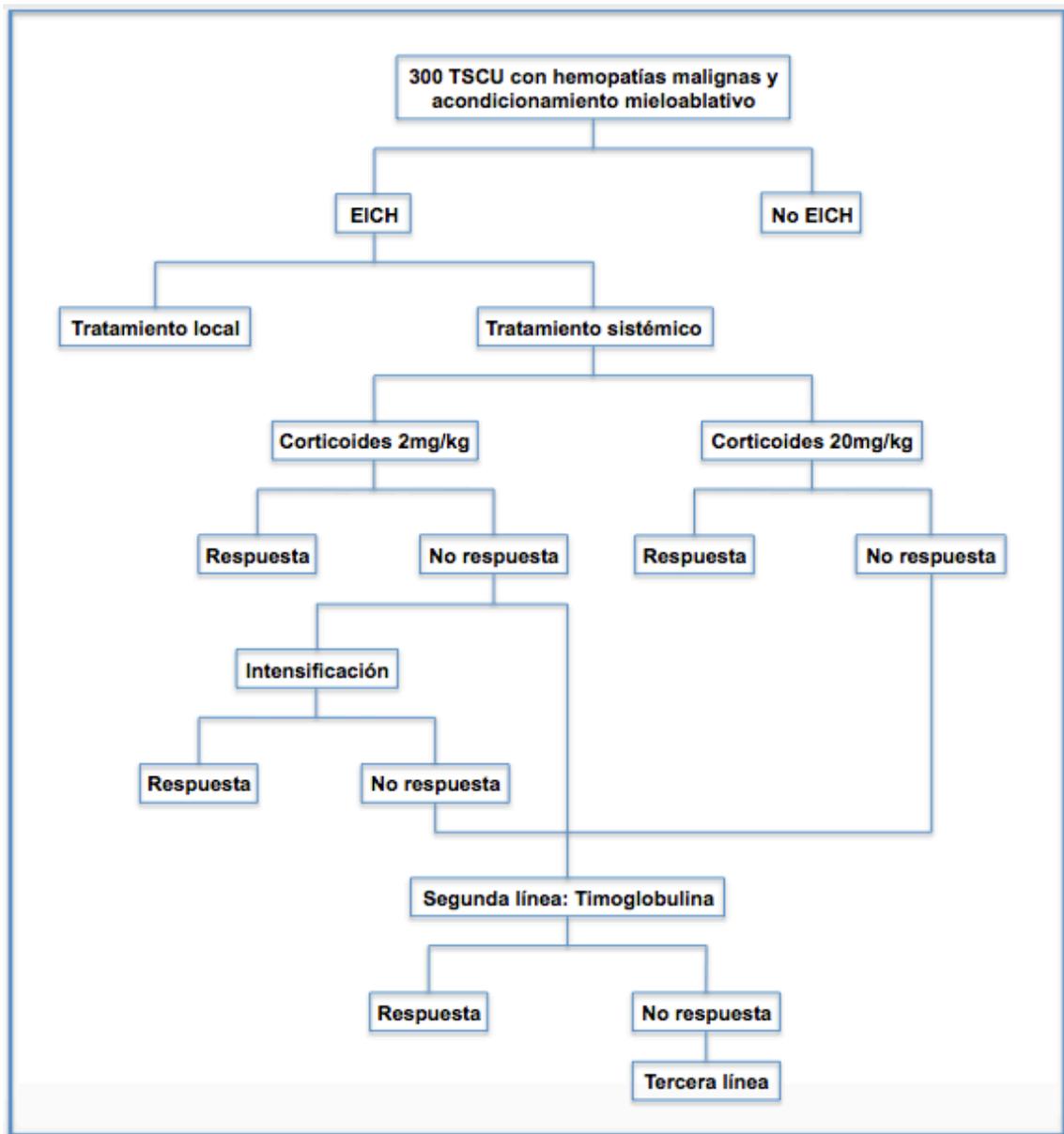
Los pacientes que desarrollaron EICH aguda recibieron tratamiento de primera línea con metilprednisolona a dosis de 2 o 20 mg/kg/d seguido de un descenso gradual. La globulina antitimocítica se utilizó como tratamiento de segunda línea en aquellos pacientes refractarios a corticosteroides. Algunos de los no respondedores a primera línea con 2 mg/kg/d recibieron tratamiento de intensificación con 20 mg/kg/d. Los pacientes que desarrollaron EICH crónica fueron tratados con prednisona 1 mg/kg/d.

**Tabla 9.** Tratamiento actual de la EICH aguda

<b>Metilprednisolona</b>
- Primera línea: 2 mg/kg/día
- Intensificación: 20 mg/kg/día x 3 días y descenso rápido consecutivo
<b>Ciclosporina</b>
- Mantener niveles entre 200-400 ng/ml
<b>Si progresión a los 3 días o enfermedad estable a los 7 días:</b>
- Tercera línea: Timoglobulina 1,25 mg/kg/día, a días alternos, 5-10 dosis
- Cuarta línea: Infliximab semanal

#### 4.5.4. Algoritmo terapéutico

En la **Figura 10** se detalla el algoritmo terapéutico que han seguido los pacientes del estudio en función del desarrollo de la EICH aguda y las diferentes líneas de tratamiento.



**Figura 10.** Esquema de distribución de los pacientes del presente estudio en función de la EICH aguda y su tratamiento

#### 4.6. CUIDADOS DE SOPORTE

Los pacientes fueron hospitalizados en habitaciones individuales con aire a presión positiva y filtros HEPA (*high-efficiency particulate air*) en régimen de aislamiento invertido. El resto de medidas preventivas y terapéuticas más importantes que actualmente se usan en los pacientes sometidos a TSCU se muestran en la **Tabla 10**, la **Tabla 11**, la **Tabla 12**, la **Tabla 13** y la **Tabla 14**.

**Tabla 10.** Tratamiento de soporte en la EICH

<b>Afectación cutánea 3-4</b>
- Mismas medidas que un quemado
<b>Afectación intestinal</b>
- Dieta en función de la situación clínica
- Nutrición parenteral
- Octreótido
<b>Medidas generales</b>
- Profilaxis de las infecciones bacterianas, fúngicas y víricas
- Fisioterapia para reducir en lo posible la atrofia muscular secundaria a la corticoterapia prolongada
- Soporte nutricional supervisado por especialista

**Tabla 11.** Medidas de profilaxis y de tratamiento de las infecciones

<b>Profilaxis antibacteriana</b>
- <b>Ciprofloxacino</b> 500 mg/12h oral desde inicio de acondicionamiento hasta PMN >500/mL o hasta el inicio de antibioterapia IV
- <b>Frotis de vigilancia</b> orofaríngeo y perianal semanales durante hospitalizaciones (despistaje de bacterias colonizadoras productoras de betalactamasa o carbapenemasa)
<b>Profilaxis antifúngica</b>
<b>Primaria</b>
- <b>Fluconazol</b> 100 mg/día oral o IV desde el inicio del acondicionamiento hasta el día 0; seguido de <b>voriconazol</b> 100 mg/12h desde el día +1 hasta el día +180, y/o si el paciente recibe más de 10 mg/día de prednisona como tratamiento de EICH
<b>Secundaria</b>
- Si IFI previa, <b>anfotericina B</b> 1 mg/kg/día IV durante el acondicionamiento (si anfotericina B contraindicada, antifúngico de 2a elección según valoración individual); <b>voriconazol</b> 200 mg/12h oral o IV tras injerto mieloide (si voriconazol contraindicado, antifúngico de 2a elección según valoración individual)
<b>Monitorización del galactomanano</b>
- <b>3 veces por semana</b> si el paciente está ingresado; <b>1 vez por semana</b> si paciente ambulatorio pero neutropénico o con >10 mg/día de corticoides por EICH crónica
<b>Profilaxis antiviral</b>
<b>Receptor CMV negativo</b>
- <b>Aciclovir</b> 250 mg/m <sup>2</sup> /12 h IV desde -5 hasta + 30; 400 mg/8h oral desde +30 hasta +180
<b>Receptor CMV positivo</b>

<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Aciclovir</b> 500 mg/m<sup>2</sup>/8h IV desde día -5 hasta PMN &gt;1000/mL 3 días seguidos</li> <li>- <b>Valganciclovir</b> 900 mg/día oral hasta día +180</li> </ul> <p><b>Monitorización del CMV</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- En ambos, receptor negativo y positivo, monitorizar con PCR CMV en sangre <b>2 veces por semana</b> desde +7 a +120; desde +120 a +180 <b>semanalmente</b> si hay EICH y <b>quincenalmente</b> si no hay EICH</li> <li>- <b>Si PCR positiva</b> (al menos 2 determinaciones entre 500 y 2500 copias o al menos 1 determinación con más de 2500 copias) → iniciar <b>tratamiento precoz de CMV con valganciclovir</b> 900 mg/12h oral. Si síntomas atribuibles a enfermedad por CMV (disnea y/o neumonía; gastroenteritis; retinitis o encefalitis; pancitopenia y fiebre; cistitis), solicitar PCR CMV en sangre y pruebas diagnósticas correspondientes (Rx y/o TAC de tórax y/o BAL con examen histopatológico en medio conservante y PCR; endoscopia y biopsia intestinal con examen histopatológico y PCR; oftalmoscopia, RNM cerebral y/o punción lumbar/humor acuoso con PCR; aspirado medular con PCR; orina con PCR)</li> </ul>
--

**Tabla 12.** Medidas de profilaxis y de tratamiento de las infecciones (continuación)

<p><b>Profilaxis de <i>Pneumocystis jirovecii</i></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Cotrimoxazol</b> 160/800 mg/12h desde el ingreso hasta día -2</li> <li>- Reiniciar a misma dosis 2 días por semana, desde PMN &gt;1000/mL 3 días consecutivos hasta un año post-trasplante, o hasta que la cifra de linfocitos CD4 sea &gt;400/mL, o hasta 3 meses después de retirar la inmunosupresión si esto ocurre más tarde. Ácido fólico 1 capsula dos días por semana</li> </ul>
<p><b>Profilaxis de <i>Mycobacterium tuberculosis</i></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Realizar prueba de la tuberculina (Mantoux) antes del TPH. Repetirla (<i>booster</i>) en un plazo de 7-10 días</li> <li>- Si Mantoux ≥ 5 mm de diámetro, iniciar isoniazida 300 mg/día durante 9 meses. No administrar durante el acondicionamiento del TPH. Debe monitorizarse función hepática dependiendo de medicación concomitante (ciclosporina, voriconazol...), interacciones, toxicidades, etc.</li> </ul>
<p><b>Otras</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>IGIV</b> 500 mg/kg cada 28 días desde día -8 a +12 meses</li> </ul>

**Tabla 13.** Medidas de tratamiento de las infecciones

<p><b>Tratamiento empírico de la fiebre neutropénica</b></p>
--

<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Piperazilina-Tazobactam</b> 4 g/6h IV</li> <li>- <b>Si alergia a β-lactámicos:</b> <b>Aztreonam</b> 2 g/8h IV + <b>Vancomicina</b> 1 g/12h IV</li> <li>- <b>Hemocultivos</b> de vía central y vena periférica antes de iniciar el antibiótico IV (aún en ausencia de fiebre) + urocultivo + radiografía de tórax. Buscar foco en la exploración física</li> <li>- <b>Si foco infeccioso clínico, aislamientos microbiológicos o sepsis grave:</b> Adaptar antibioterapia (rotar β-lactámico, añadir amikacina dosis de carga de 30 mg/kg el primer día seguida de 15 mg/kg/día de mantenimiento)</li> <li>- <b>Si fiebre persistente &gt;3-5 días o recaída febril tras apirexia estable:</b> Realizar TAC de tórax y senos. Valorar añadir antifúngico empírico con anfotericina B 3 mg/kg</li> <li>- <b>Si fiebre persistente prolongada sin documentación a pesar de todas las medidas anteriores:</b> Considerar rotación de β-lactámico, otros focos de fiebre (ecocardiografía, fondo de ojo...), causas de fiebre no infecciosa (síndrome de activación macrofágica, síndrome de injerto, etc.)</li> </ul>
<p><b>Tratamiento de la infección fúngica invasora (IFI)</b></p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Monoterapia con antifúngico</b> (usar el antifúngico que correspondería según escalada para fiebre neutropénica)</li> <li>- <b>Si mala evolución clínica y/o radiológica:</b> <b>biterapia</b> con antifúngicos (la elección de los antifúngicos a combinar se valorará individualmente para cada paciente). Evaluar posibilidad de <b>resección quirúrgica</b> en caso de aspergiloma</li> </ul>
<p><b>Profilaxis antiviral (CMV)</b></p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Si PCR positiva</b> (&gt;1 entre 500 y 2500 o 1 con más de 2500 copias): <b>Valganciclovir</b> 900 mg/12h x 14-21 días (y &gt; 7 días con PCR negativa). Después, una vez al día x 14-21 días (si no hay EICH) o hasta que el paciente acabe la pauta de profilaxis que le corresponda</li> <li>- <b>Si neumonía por CMV</b> (documentada o sospechada grave) asociar <b>IGIV</b> 500 mg/kg/48h hasta resolución de los síntomas (o descartar enfermedad por CMV)</li> <li>- Administrar <b>foscarnet</b> si toxicidad medular limitante que impida el tratamiento con valganciclovir o ganciclovir</li> </ul>

**Tabla 14.** Otros cuidados de soporte

<p><b>Indicaciones de G-CSF</b></p>
<p><b>Neupogen</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Desde +7 hasta PMN &gt; 1000/mL durante 3 días seguidos o &gt; 10000/mL un solo día</li> <li>- Dosis diaria subcutánea según superficie corporal: &lt;1.8m<sup>2</sup> Neupogen 30; ≥1,8m<sup>2</sup> Neupogen 48</li> <li>- Administrar G-CSF a demanda en la fase post-injerto para mantener PMN &gt;1000/mL – 1500/mL (sobre todo si infección previa o concomitante)</li> </ul>

- Administrar G-CSF si PMN <1500/mL en caso de toxicidad medicamentosa
<b>Prevención y tratamiento de las náuseas y vómitos</b>
<b>Granisetron</b>
- 3 mg IV cada 24 horas durante el acondicionamiento (se pueden dar hasta 6 mg/día si es necesario)
<b>Lorazepam</b>
- 1 mg cada 8 horas oral como adyuvante si quimioterapia de alto poder emetógeno
<b>Dexametasona</b>
- Tratamiento de rescate si vómitos no controlados
- 4 mg IV antes de la quimioterapia pudiendo repetirse la dosis hasta un total de 4 mg/6 horas)
<b>Profilaxis de la neurotoxicidad asociada a busulfán</b>
<b>Difenilhidantoína</b>
- 100 mg/8 horas desde -7 a -1

## 4.7. DEFINICIONES

### 4.7.1. Estadio de la enfermedad al trasplante

El estadio de la enfermedad en el momento del trasplante se definió del siguiente modo:

- Estadio precoz: pacientes con leucemia aguda, linfoma o síndrome mielodisplásico (SMD) en primera remisión completa, leucemia mieloide crónica (LMC) en primera fase crónica y anemia refractaria no tratada.
- Estadio intermedio: pacientes con leucemia aguda, linfoma o SMD en segunda o superior remisión completa, LMC en segunda fase crónica o fase acelerada.
- Estadio avanzado: leucemia aguda y linfoma refractario o en recaída, LMC en crisis blástica y anemia refractaria con exceso de blastos no tratada.

### 4.7.2. Fallo de injerto

Se definió como fallo primario de injerto a la ausencia de injerto mieloide en los pacientes que sobrevivieron al menos 28 días después del trasplante.

#### 4.7.3. Respuesta al tratamiento de la EICH aguda

La respuesta completa se definió como la resolución total de todo signo o síntoma de la EICH; la respuesta parcial, como el descenso en al menos un grado, pero sin la resolución completa del cuadro clínico; la enfermedad estable, como la ausencia de una mejoría suficiente para reducir el grado; y la progresión, como el aumento en al menos un grado de la clasificación de IBMTR (Rowlings *et al*, 1997; Cahn *et al*, 2005). La respuesta fue valorada al día 3 y al final del tratamiento.

La respuesta global al tratamiento (con corticoides sistémicos o con ATG) se definió como haber alcanzado una respuesta completa o si alcanzaba, al menos, una respuesta parcial con grado global  $\leq 2$ , sin requerir el uso de tratamiento inmunosupresor adicional. Los pacientes que no cumplían estos criterios se clasificaron como fallos de respuesta global al tratamiento.

La EICH aguda corticorrefractaria se definió como progresión al cabo de 3 días de tratamiento con corticoides o falta de mejoría tras una semana de tratamiento (Martin *et al*, 1991).

#### 4.7.4. Recolección, almacenamiento y gestión de datos

Los datos del trasplante (características de los pacientes, detalles del procedimiento, complicaciones y evolución) fueron prospectivamente recogidos en una serie de formularios, cuyo formato se basa en aquellos diseñados por el EBMT, Eurocord e IBMTR, con una ampliación de algunos datos adicionales que responden al interés investigacional específico de la Unidad de Trasplante del Servicio de Hematología y Hemoterapia del Hospital Universitario y Politécnico La Fe. Los datos fueron sistemáticamente introducidos y periódicamente actualizados en una base de datos (Microsoft Access, Microsoft Office®). Aquellos datos considerados de interés para el propósito de esta tesis fueron seleccionados mediante una consulta SQL y exportados a una hoja de cálculo (Microsoft Excel, Microsoft Office®). Ésta última fue la fuente de datos para el análisis estadístico.

### 4.8. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El test chi-cuadrado con corrección de Yates y el test exacto de Fisher fueron usados para la comparación de variables categóricas. Para estimar la supervivencia con un intervalo del 95% se utilizó el método de Kaplan-Meier (Kaplan & Meier, 1958) y para las comparaciones, las pruebas de log-rank (Mantel, 1966). La probabilidad de EICH aguda y crónica, de mortalidad relacionada con el trasplante y de recaída se calcularon mediante el método de incidencia acumulativa (riesgo competitivo) (Gray, 1988; Gooley *et al*, 1999). Para el análisis de la incidencia acumulativa, se consideraron eventos competitivos los siguientes: a) para la EICH aguda, la muerte antes del día 100; b) para la EICH crónica, la muerte si haber desarrollado EICH crónica; c) para la MRT, la recaída; y d) para la recaída, la muerte sin recaída previa. La EICH aguda y crónica fueron consideradas como variantes tiempo-dependientes. Las variables pretrasplante consideradas como factores pronósticos de los distintos eventos se recogen en la **Tabla 15**.

**Tabla 15.** Variables pretrasplante analizadas como factores pronósticos de los diferentes eventos

Paciente	Relación donante-receptor	Procedimiento	Celularidad
Edad	Compatibilidad HLA	Año del trasplante	CNT congeladas
Sexo	Compatibilidad ABO	Acondicionamiento	CNT infundidas
Peso	Relación sexo donante-receptor	Profilaxis de la EICH	CD34 congeladas
Estadio de la enfermedad			CD34 infundidas
Diagnóstico			CD3 infundidos
Autotrasplante previo			CD4 infundidos
Serología CMV			CD8 infundidos
			CD19 infundidos
			CD16 infundidos
			Linfocitos infundidos

CMV = citomegalovirus; HLA = *human leukocyte antigen*; CNT = celularidad nucleada total; EICH = enfermedad injerto-contra-huésped

Las variables continuas fueron categorizadas de acuerdo al punto de corte más discriminante. Para la incidencia acumulativa, los puntos de corte que se probaron

fueron el primer cuartil, la mediana y el tercer cuartil de cada variable continua. En cambio, para el análisis actuarial según el método de Kaplan-Meier, el mejor corte se estableció con el método "*Maximally Selected Rank Statistics*" de Hothorn (Hothorn T, 2011). Las variables con un valor de  $P < 0.1$  para cada "*end point*" fueron incluidas en el análisis multivariante usando el método de riesgo proporcional de Cox para eventos temporales (observaciones incompletas) (Cox, 1972) o el método de Fine & Gray para la incidencia acumulativa (Fine & Gray, 1999). El análisis estadístico se realizó usando el lenguaje y entorno de programación R version 2.13.2 (Team, 2014).



## **5. RESULTADOS**



## 5.1. DESCRIPCIÓN DE LA SERIE GLOBAL

### 5.1.1. Características de los pacientes

En la **Tabla 16** se muestran las características de los 300 pacientes adultos que recibieron un TSCU de DNE en el Hospital Universitario La Fe desde mayo de 1997 hasta marzo de 2016.

**Tabla 16.** Características basales de los pacientes sometidos a TSCU mieloablativo (serie global) \*

<b>Número de pacientes</b>	300
<b>Edad, años</b>	
Mediana	36
Extremos	15 – 58
<b>Grupos de edad, n (%)</b>	
15 – 20	36 (12)
21 – 30	77 (26)
31 – 40	87 (29)
41 – 50	71 (24)
> 50	29 (10)
<b>Sexo, n (%)</b>	
Hombre	183 (61)
<b>Peso, kg</b>	
Mediana	71
Extremos	37 – 144
<b>Estadio de la enfermedad al trasplante, n (%)</b>	
Precoz	160 (53)
Intermedio	72 (24)
Avanzado	68 (23)
<b>Diagnóstico, n (%)</b>	
Leucemia linfoblástica aguda	105 (35)
Leucemia mieloblástica aguda	117 (39)
Leucemia mieloide crónica	28 (9)
Síndrome mielodisplásico	15 (5)
NMPC	2 (1)
SMD/NMPC	6 (2)
Síndrome linfoproliferativo crónico o linfoma	27 (9)
<b>Trasplante autólogo previo, n (%)</b>	29 (10) <sup>1</sup>
<b>Estado serológico del receptor a CMV, n (%)</b>	

Positivo	227 (76)
----------	----------

\* Los porcentajes pueden no sumar 100 debido al redondeo

<sup>1</sup> 1 paciente había recibido 2 trasplantes autólogos

SMD = síndrome mielodisplásico; NMPC = neoplasia mieloproliferativa crónica; CMV = citomegalovirus

La mediana de edad de los pacientes fue de 36 años (extremos, 15 – 58), de los que una mayoría (61%) fueron hombres, con un peso medio de 70 kilos (extremos, 37 – 144). Por grupos de edad, más de un tercio de los pacientes eran mayores de 40 años, y hasta un 10% de los pacientes tenían más de 50 años en el momento del trasplante. El 53% de los pacientes se trasplantaron en estadios precoces de su enfermedad, siendo la leucemia aguda el diagnóstico predominante (74%). Un 10% de los pacientes había recibido un trasplante autólogo previo y 227 pacientes (76%) presentaban una serología positiva para CMV. La mediana de seguimiento de los pacientes vivos en el momento del presente análisis fue de 90 meses (extremos, 7 – 230).

### 5.1.2. Características de las UCU y del procedimiento del trasplante

En la **Tabla 17** se muestra el grado de compatibilidad del sistema HLA y ABO y los emparejamientos por sexo entre donante y receptor.

**Tabla 17.** Grados de compatibilidad y emparejamientos por sexo entre donante y receptor \*

<b>Grado de compatibilidad HLA, n (%)</b>	
6 de 6	11 (4)
5 de 6	72 (24)
4 de 6	213 (71)
3 de 6	4 (1)
<b>Grado de incompatibilidad ABO, n (%)</b>	
Mayor	82 (27)
Menor	81 (27)
Compatibilidad completa	137 (46)
<b>Emparejamiento de sexo donante-receptor, n (%)</b>	
Hombre – Mujer	56 (19)
Hombre – Hombre	92 (31)
Mujer – Hombre	91 (30)
Mujer – Mujer	61 (20)

\* Los porcentajes pueden no sumar 100 debido al redondeo  
HLA = *human leukocyte antigen*

Excepto 11 pacientes (4%) que recibieron una UCU totalmente compatible, los restantes 289 pacientes recibieron alguna unidad con alguna disparidad HLA. Una disparidad en 1, 2 y 3 antígenos entre donante y receptor ocurrió en 72 (24%), 213 (71%) y 4 (1%) pacientes, respectivamente. Ochenta y dos (27%) pacientes presentaban una incompatibilidad ABO mayor y casi un tercio de los pacientes varones (30%) recibió una UCU procedente de una donante mujer.

En la **Tabla 18** se muestra la actividad trasplantadora de diferentes periodos, así como los regímenes de acondicionamiento y de profilaxis de la EICH que se usaron.

**Tabla 18.** Características de los regímenes de acondicionamiento y de profilaxis de la EICH \*

<b>Año del trasplante, n (%)</b>	
1997 - 2000	21 (7)
2001 - 2005	58 (19)
2006 - 2010	120 (40)
2011 - 2016	101 (34)
<b>Régimen de acondicionamiento,<sup>1</sup> n (%)</b>	
BUvo + CY + TT + LG	32 (11)
BUvo + CY + TT + ATG	12 (4)
BUiv + CY + TT + ATG	27 (9)
BUiv + F + TT + ATG	229 (76)
<b>Profilaxis de enfermedad de injerto contra huésped,<sup>2</sup> n (%)</b>	
Ciclosporina A + Prednisona (largo)	137 (46)
Ciclosporina A + Prednisona (corto)	75 (25)
Ciclosporina A + Mofetil micofenolato	88 (29)

\* Los porcentajes pueden no sumar 100 debido al redondeo

BUvo = busulfán vía oral; BUiv = busulfán vía intravenosa; CY = ciclofosfamida; TT = tiohepa; LG = linfoglobulina; ATG = globulina antitumoral

SMD = síndrome mielodisplásico; NMPC = neoplasia mieloproliferativa crónica; CMV = citomegalovirus

<sup>1</sup> Detalles de los acondicionamientos se muestran en la sección 'Pacientes y Métodos'

<sup>2</sup> Detalles de la profilaxis de la EICH se muestran en el la sección 'Pacientes y Métodos'

En la **Tabla 19** se muestran las dosis celulares de las UCU.

**Tabla 19.** Dosis celulares de las UCU

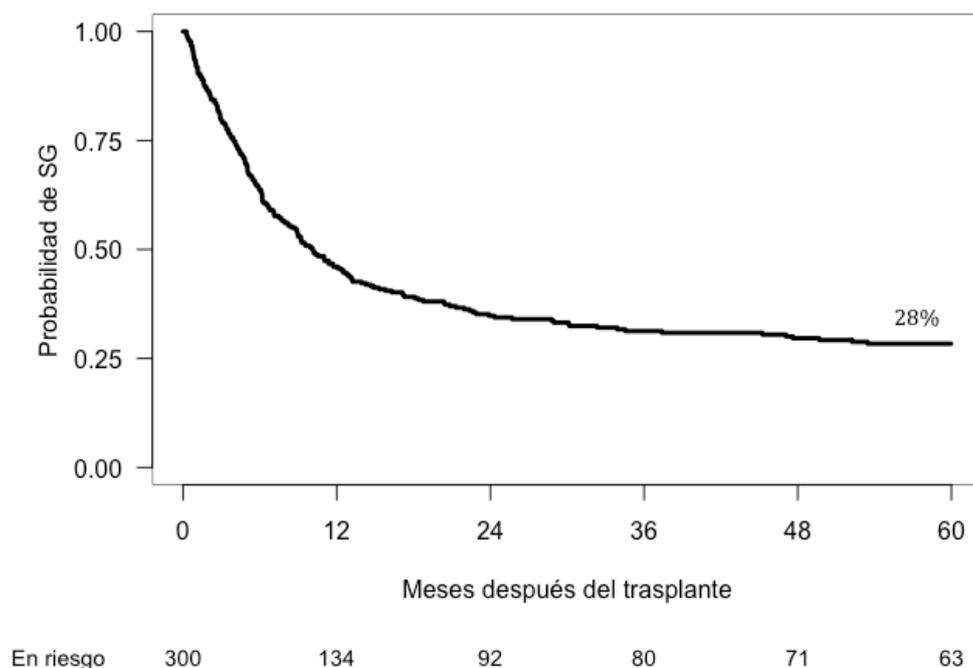
<b>Número de células nucleadas antes de la congelación, <math>\times 10^7/\text{kg}</math></b>	
Mediana	3.03
Extremos	0.05 – 7.87
<b>Número de células nucleadas infundidas, <math>\times 10^7/\text{kg}</math></b>	
Mediana	2.46
Extremos	0.98 – 5.88
<b>Número de células CD34 antes de la congelación, <math>\times 10^5/\text{kg}</math></b>	
Mediana	1.65
Extremos	0.02 – 6.76
<b>Número de células CD34 infundidas, <math>\times 10^5/\text{kg}</math></b>	
Mediana	1.37
Extremos	0.09 – 21.6 <sup>1</sup>
<b>Número de células CD3 infundidas, <math>\times 10^7/\text{kg}</math></b>	
Mediana	0.6
Extremos	0.12 – 2.11
<b>Número de células CD4 infundidas, <math>\times 10^7/\text{kg}</math></b>	
Mediana	0.42
Extremos	0.01 – 1.65
<b>Número de células CD8 infundidas, <math>\times 10^7/\text{kg}</math></b>	
Mediana	0.16
Extremos	0.05 – 2.38
<b>Número de células CD19 infundidas, <math>\times 10^7/\text{kg}</math></b>	
Mediana	0.2
Extremos	0.02 – 3.25
<b>Número de células CD16 infundidas, <math>\times 10^7/\text{kg}</math></b>	
Mediana	0.22
Extremos	0.04 – 3.38
<b>Número de linfocitos infundidos, <math>\times 10^7/\text{kg}</math></b>	
Mediana	1.02
Extremos	0.29 – 3.27

<sup>1</sup> 38 pacientes en un ensayo clínico (StemEx)

### 5.1.3. Supervivencia global

Ochenta y tres pacientes continuaron vivos a una mediana de tiempo desde el

trasplante de 90 meses (extremos, 7-230). La mediana de supervivencia global fue de 9 meses. La supervivencia global estimada a 1, 2 y 5 años fue del 46%, 35% y 28%, respectivamente (**Figura 11**).



**Figura 11.** Supervivencia global de toda la serie

En la **Tabla 20** se resume el análisis univariante y multivariante de la SG. Las variables que mostraron tener un valor pronóstico independiente fueron:

- Estadio de enfermedad ( $P = 0.013$ ). Los pacientes con estadio avanzado de la enfermedad en el momento del trasplante tuvieron menor SG que los pacientes con estadio más bajo.
- Trasplante autólogo previo ( $P = 0.038$ ). Los pacientes con autotrasplante previo tuvieron menor SG que los pacientes sin trasplante anterior.
- Tipo de profilaxis de la EICH ( $P = 0.046$ ). Los pacientes que recibieron profilaxis con el esquema de ciclosporina con ciclo corto de prednisona tuvieron menor SG que los pacientes con otro esquema de profilaxis.

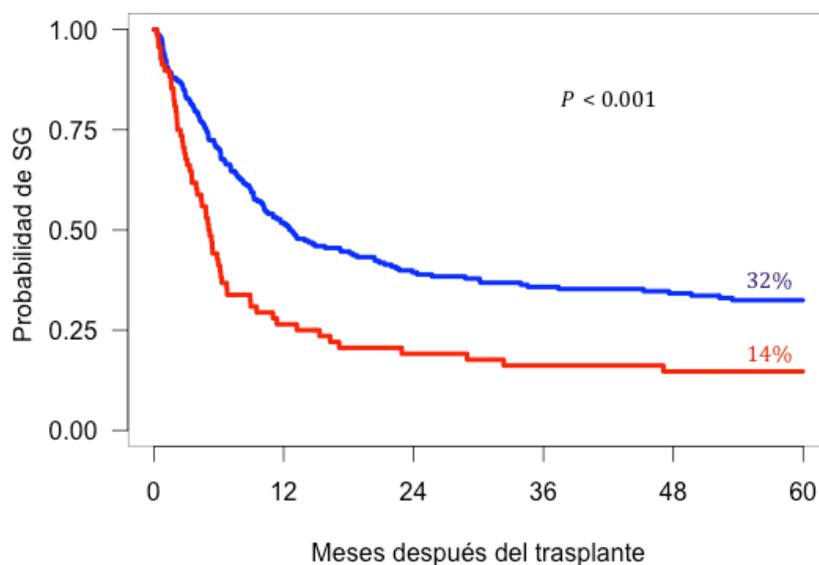
**Tabla 20.** Análisis univariante y multivariante de supervivencia de la serie global

	Análisis univariante	Análisis multivariante
--	----------------------	------------------------

Variables	Categoría desfavorable	% SG (5 años)	P	HR (95% IC)	P
Edad (años)*	>30	33 vs 25	0.03		
Sexo receptor	H	33 vs 25	0.048		
Relación sexo donante-receptor	MH	30 vs 23	0.091		
Estadio de la enfermedad al trasplante	Avanzado	32 vs 14	<0.001	0.67 (0.49–0.92)	0.013
Autólogo previo	Sí	28 vs 23	0.062	0.63 (0.41–0.98)	0.038
Esquema de profilaxis	Ciclo corto corticoides	31 vs 19	0.034	0.73 (0.54–0.99)	0.046

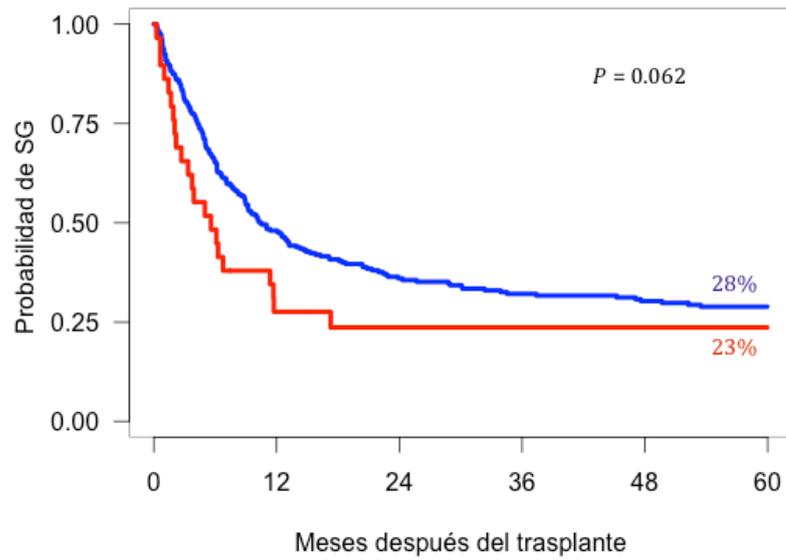
\* Variable dicotomizada en el análisis univariante y continua en el multivariante

La **Figura 12**, la **Figura 13** y la **Figura 14** muestran la SG según la más discriminante distribución de cada variable que entró en el modelo de regresión.



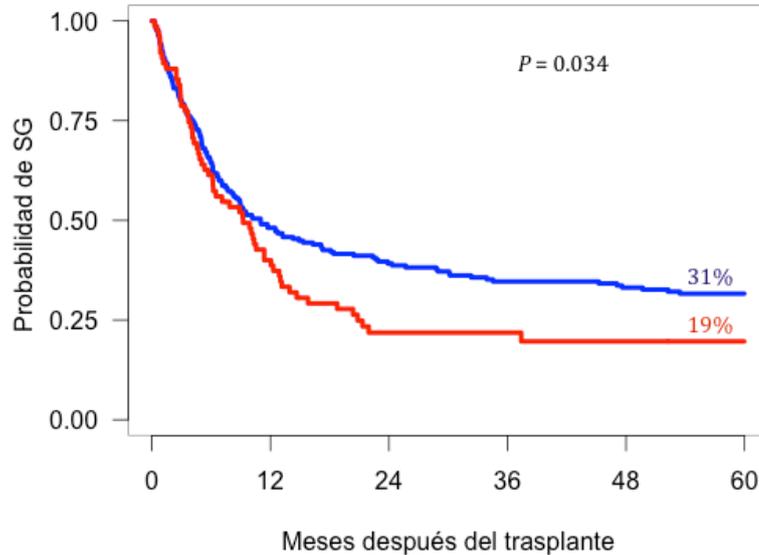
Otro estadio	232	116	79	69	61	53
Estadio avanzado	68	18	13	11	10	10

**Figura 12.** Supervivencia global de toda la serie según el estadio de la enfermedad



Resto de pacientes	271	126	86	74	65	57
Autotrasplante previo	29	8	6	6	6	6

**Figura 13.** Supervivencia global de toda la serie según trasplante autólogo previo

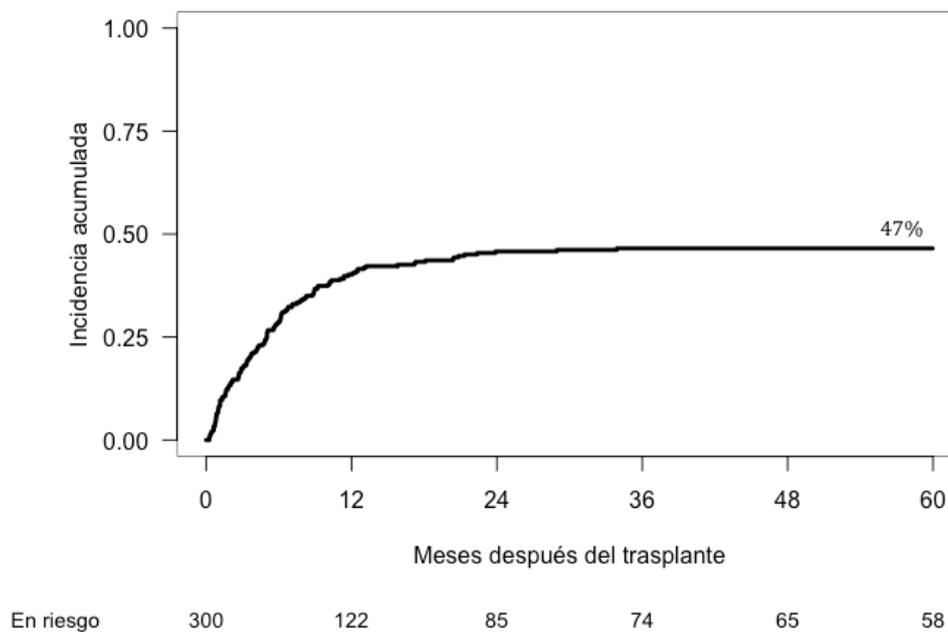


Otra profilaxis	225	104	80	69	65	61
Ciclosporina ciclo corto	75	30	12	11	6	2

**Figura 14.** Supervivencia global de toda la serie según el esquema de profilaxis para la enfermedad de injerto contra huésped aguda

#### 5.1.4. Mortalidad relacionada con el trasplante

Ciento cuarenta y dos pacientes fallecieron de causas no relacionadas con recaída en una mediana de tiempo de 146 días después del trasplante (extremos, 8-4600). La incidencia acumulada de MRT a los 100 días y a los 5 años fue del 18% y del 47%, respectivamente (**Figura 15**).



**Figura 15.** Incidencia acumulada de mortalidad sin recaída de la serie global

En la **Tabla 21** se resume el análisis univariante y multivariante de la incidencia acumulada de MRT. Las variables que mostraron tener un valor pronóstico independiente fueron:

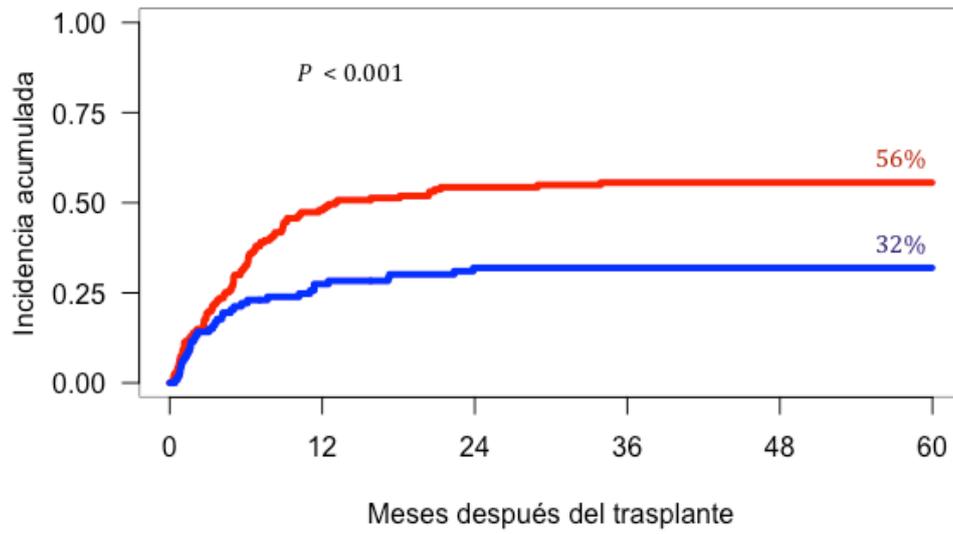
- Edad del receptor ( $P < 0.001$ ). Los pacientes con edad superior a 30 años tuvieron mayor riesgo de MRT que los pacientes mayores.
- Diagnóstico de la enfermedad de base ( $P < 0.001$ ). Los pacientes con leucemia mieloide crónica tuvieron un riesgo mayor de MRT que los pacientes con otras hemopatías malignas.
- Trasplante autólogo previo ( $P < 0.001$ ). Los pacientes con autotrasplante previo tuvieron mayor riesgo de MRT que los pacientes con estadio más bajo.

**Tabla 21.** Análisis univariante y multivariante de mortalidad sin recaída de la serie global

Variables	Categoría desfavorable	Análisis univariante		Análisis multivariante	
		% IA (5 años)	P	HR (95% IC)	P
Edad (años)*	>30	32 vs 56	<0.001	1.03 (1.01–1.04)	<0.001
Estadio de la enfermedad al trasplante	Avanzado	45 vs 53	0.074		
Enfermedad de base	No LA	43 vs 59	0.011		
	No LLA	37 vs 52	0.012		
	LMC	45 vs 58	0.068	3.09 (1.85–5.16)	<0.001
Autólogo previo	Sí	44 vs 73	0.062	3.75 (2.3–6.11)	<0.001

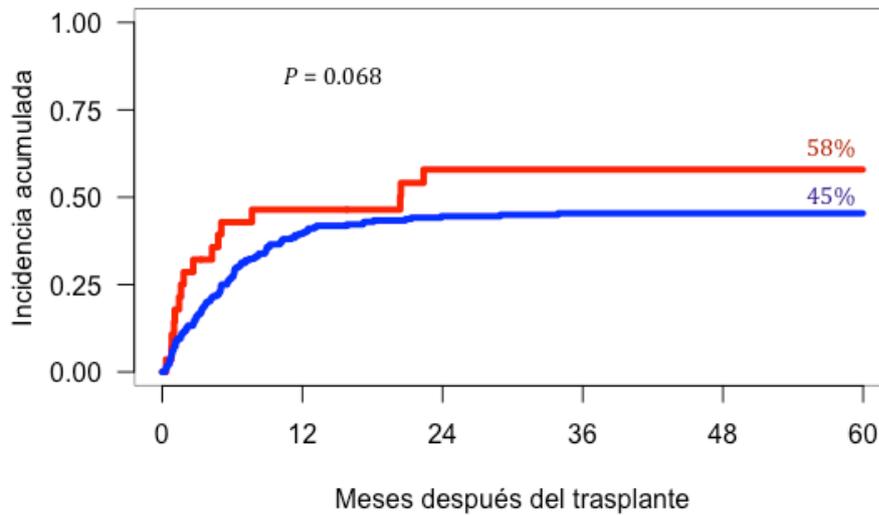
\* Variable dicotomizada en el análisis univariante y continua en el multivariante

La **Figura 16**, la **Figura 17** y la **Figura 18** muestran la incidencia acumulada de mortalidad sin recaída según la más discriminante distribución de cada variable que entró en el modelo de regresión.



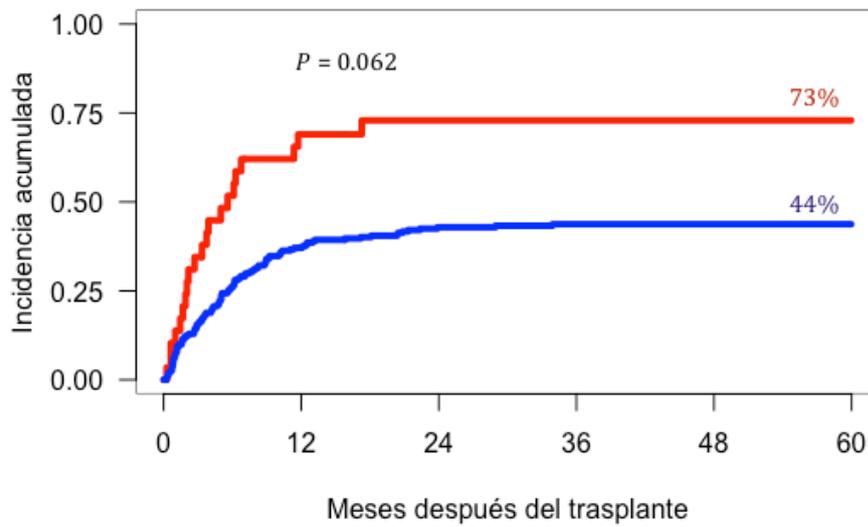
> 30 años	187	68	47	42	35	32
≤ 30 años	113	54	38	32	30	26

**Figura 16.** Incidencia acumulada de mortalidad sin recaída de la serie global según la edad



LMC	28	15	11	11	11	11
Otros diagnósticos	272	107	74	63	54	47

**Figura 17.** Incidencia acumulada de mortalidad sin recaída de la serie global según el diagnóstico de la enfermedad subyacente

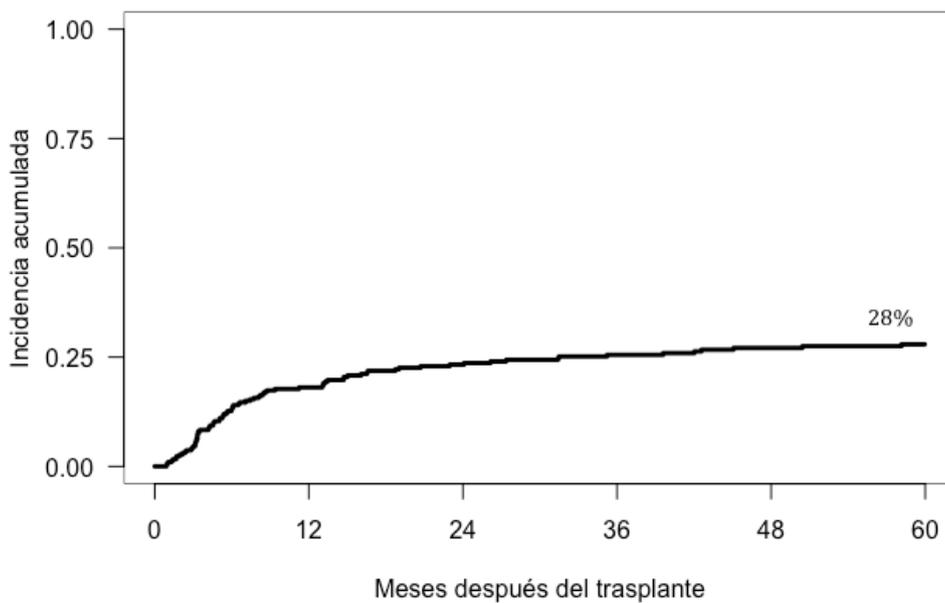


Autotrasplante previo	29	8	6	5	5	5
Resto de pacientes	271	114	79	69	60	53

**Figura 18.** Incidenca acumulada de mortalidad sin recaída de la serie global según trasplante autólogo previo

### 5.1.5. Recaídas

Ochenta y dos pacientes recayeron en una mediana de tiempo de 6 meses (extremos, 0.6-66.9). La incidenca acumulada de recaídas a los 5 años fue del 28% (Figura 19).



En riesgo	300	122	85	74	65	58
-----------	-----	-----	----	----	----	----

**Figura 19.** Incidenca acumulada de recaída de la serie global

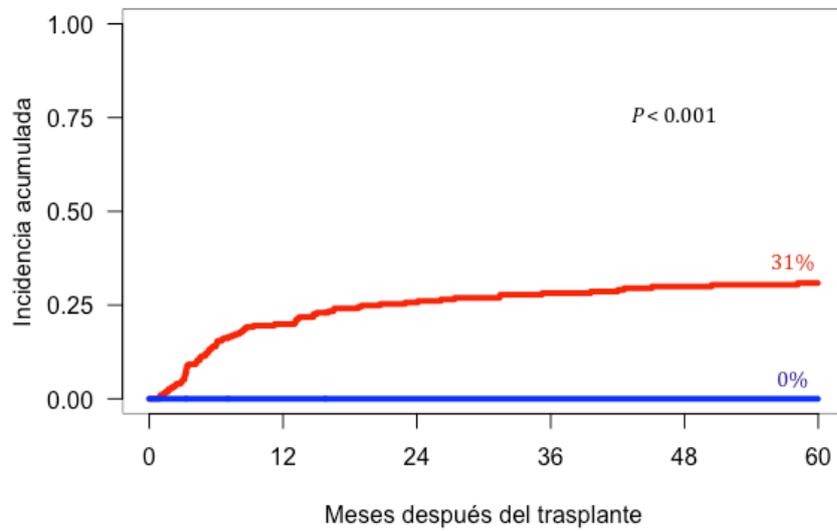
En la **Tabla 22** se resume el análisis univariante y multivariante de la incidencia acumulada de recaída. Las variables que mostraron tener un valor pronóstico independiente fueron:

- Diagnóstico de la enfermedad de base (P = 0.019). Los pacientes con leucemia mieloide crónica tuvieron un riesgo menor de recaída que los pacientes con otras hemopatías malignas.
- Tipo de profilaxis de la EICH (P = 0.002). Los pacientes que recibieron profilaxis con el esquema de ciclosporina con ciclo largo de prednisona tuvieron un riesgo menor de recaída que los pacientes con otro esquema de profilaxis.

**Tabla 22.** Análisis univariante y multivariante de recaída de la serie global

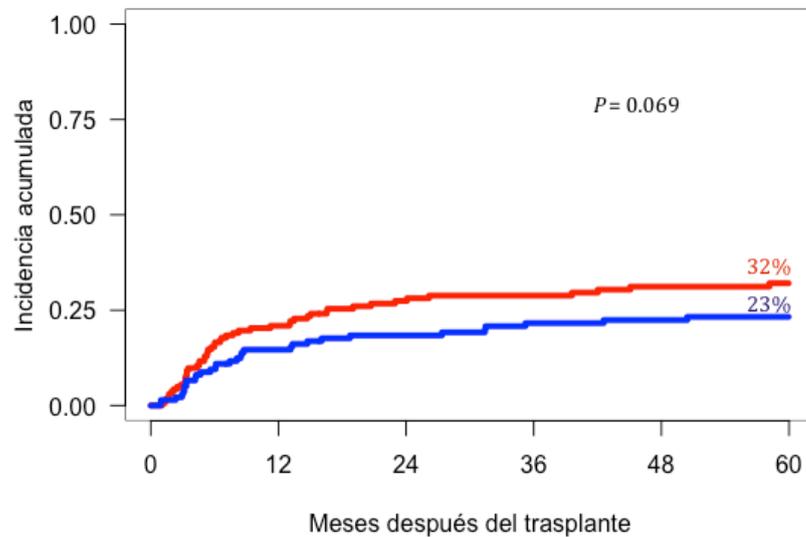
Variables	Categoría desfavorable	Análisis univariante		Análisis multivariante	
		% IA (5 años)	P	HR (95% IC)	P
Sexo receptor	H	20 vs 33	0.006		
Enfermedad de base	No LMA	23 vs 32	0.099		
	LLA	20 vs 42	<0.001		
	No LMC	0 vs 31	<0.001	0.49 (0.26–0.89)	0.019
Autólogo previo	No	7 vs 30	0.012		
Esquema de profilaxis	No ciclo largo corticoides	23 vs 32	0.069	0.6 (0.44–0.83)	0.002

La **Figura 20** y la **Figura 21** muestran la incidencia acumulada de recaída según la más discriminante distribución de cada variable que entró en el modelo de regresión.



Otros diagnósticos	272	107	74	63	54	47
LMC	28	15	11	11	11	11

**Figura 20.** Incidenca acumulada de recaída de la serie global según el diagnóstico de la enfermedad subyacente

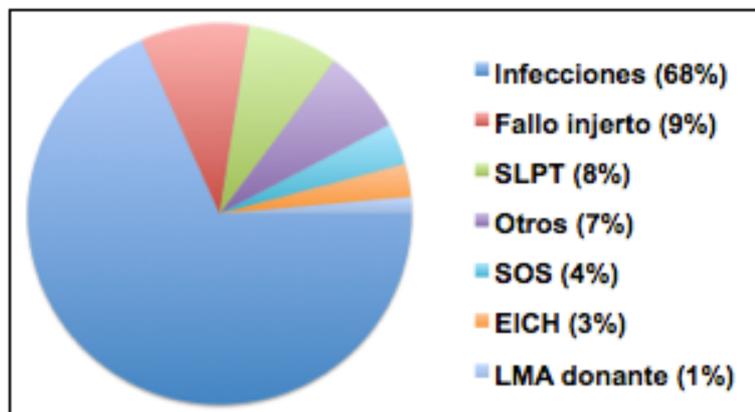


Otra profilaxis	163	65	40	35	28	22
Ciclosporina ciclo largo	137	57	45	39	37	36

**Figura 21.** Incidenca acumulada de recaída de la serie global según el esquema de profilaxis para la enfermedad de injerto contra huésped aguda

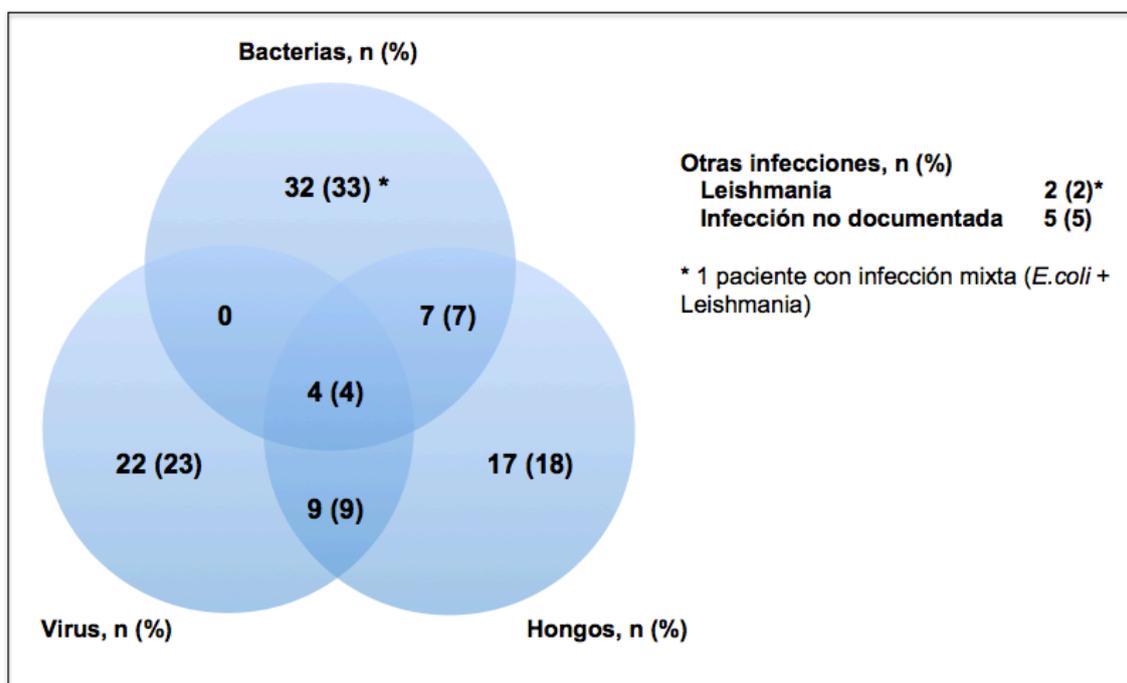
#### 5.1.6. Causas de muerte

Del total de 217 pacientes que fallecieron, 75 fueron en el contexto de una recaída de la enfermedad de base, y 142 por alguna de las siguientes causas (**Figura 22**): infección (n = 97), fallo primario de injerto (n = 13), enfermedad linfoproliferativa asociada a Epstein-Barr (n = 11), accidente cerebro-vascular (n = 7), síndrome de obstrucción sinusoidal (n = 5), complicaciones directas de la EICH aguda (n = 4), LMA de origen en células del donante (n = 2), tromboembolismo pulmonar (n = 1), microangiopatía trombótica (n = 1) y evento neurológico no filiado (n = 1).



**Figura 22.** Causas de muerte sin recaída de la serie global

La **Figura 23** ilustra las causas de muerte infecciosa y la **Tabla 23** recoge los aislamientos microbiológicos obtenidos.



**Figura 23.** Causas de muerte infecciosa de la serie global\*

\* Los porcentajes pueden no sumar 100 debido al redondeo

**Tabla 23.** Aislamientos microbiológicos en los pacientes fallecidos por causa infecciosa de la serie global

<b>Bacterias (47)</b>	
<i>P. aeruginosa</i>	16
<i>A. baumannii</i>	8
<i>S. maltophilia</i>	7
<i>M. tuberculosis</i>	3
<i>M. avium</i>	2
<i>E. cloacae</i>	2
<i>K. pneumoniae</i>	2
<i>E. Coli</i>	2
<i>S. aureus</i>	1
<i>S. viridans</i>	1
<i>S. epidermidis</i>	1
<i>Clostridium</i>	1
<i>S. marcescens</i>	1

<b>Virus (37)</b>	
CMV	22
Adenovirus	5
VRS	4
VHH-6	2
<i>Influenza</i>	2
<i>Rhinovirus</i>	1
JC	1
<b>Hongos (38)</b>	
<i>Aspergillus</i>	24
<i>Candida</i>	6
<i>Pneumocystis</i>	2
Hongo no filiado	2
<i>S. apioespermium</i>	1
<i>Fusarium</i>	1
<i>Cryptococcus</i>	1
<i>Mucor</i>	1
<b>Parásitos (2)</b>	
Leishmania	2

De entre las causas de muerte infecciosa, las bacterias, virus y hongos participaron en 43 (44%), 35 (36%) y 37 (38%), respectivamente. Se obtuvieron 124 aislamientos microbiológicos. De ellos, 47 correspondieron a bacterias, 37 a virus, 38 a hongos y 2 a parásitos. *Pseudomonas*, CMV y *Aspergillus* fueron los microorganismos más frecuentemente aislados, detectándose en 16 (17%), 22 (23%) y 24 (25%) de los pacientes fallecidos por infección, respectivamente. De estos pacientes, 2 presentaron al mismo tiempo infección por *Pseudomonas* y *Aspergillus*, 5 infección por CMV y *Aspergillus*, y 1 infección por los tres microorganismos.

## 5.2. ENFERMEDAD DE INJERTO CONTRA HUÉSPED AGUDA

### 5.2.1. Características de los pacientes

Ciento noventa (63%) de los 300 pacientes en riesgo desarrollaron una EICH aguda. Sus características se muestran en la **Tabla 24**.

**Tabla 24.** Características basales de los pacientes en función del desarrollo o no de EICH aguda

VARIABLES	EICH aguda	No EICH aguda	P
<b>Número de pacientes, n (%)</b>	190 (63)	110 (27)	
<b>Edad, años</b>			0.72
Mediana	36	35	
Extremos	16 – 58	15 – 57	
<b>Grupos de edad, n (%)</b>			
15 – 20	24 (13)	12 (11)	
21 – 30	44 (23)	33 (30)	
31 – 40	58 (31)	29 (26)	
41 – 50	48 (25)	23 (21)	
> 50	16 (8)	13 (12)	
<b>Sexo, n (%)</b>			0.26
Hombre	121 (64)	62 (56)	
<b>Peso, kg</b>			0.67
Mediana	72	71	
Extremos	41 – 144	37 – 125	
<b>Estadio de la enfermedad al trasplante, n (%)</b>			0.71
Precoz	98 (52)	62 (56)	
Intermedio	48 (25)	24 (22)	
Avanzado	44 (23)	24 (22)	
<b>Diagnóstico, n (%)</b>			0.14
Leucemia linfoblástica aguda	64 (34)	41 (37)	
Leucemia mieloblástica aguda	67 (35)	50 (45)	
Leucemia mieloide crónica	24 (13)	4 (4)	
Síndrome mielodisplásico	10 (5)	5 (5)	
NMPC	1 (1)	1 (1)	
SMD/NMPC	4 (2)	2 (2)	
Síndrome linfoproliferativo crónico o linfoma	20 (11)	7 (6)	

<b>Trasplante autólogo previo, n (%)</b>	20 (11) <sup>1</sup>	9 (8)	0.65
<b>Estado serológico del receptor a CMV, n (%)</b>			0.84
Positivo	145 (76)	82 (75)	

\* Los porcentajes pueden no sumar 100 debido al redondeo

<sup>1</sup> 1 paciente había recibido 2 trasplantes autólogos

SMD = síndrome mielodisplásico; NMPC = neoplasia mieloproliferativa crónica; CMV = citomegalovirus

De los 190 pacientes con EICH aguda, la mediana de edad fue de 36 años (extremos, 16 – 58), habiendo un 63% de pacientes varones y un 76% de pacientes con serología positiva para CMV. Aunque no se detectaron diferencias globales en cuanto al diagnóstico, un 82% de los pacientes sin EICH aguda presentaban una leucemia aguda como enfermedad de base, mientras que sólo un 69% de los pacientes que desarrollaron una EICH aguda padecían leucemia (P = 0.01). La mediana de seguimiento de los pacientes con EICH aguda vivos en el momento del presente análisis fue de 78 meses (extremos, 7 – 230).

El tiempo de desarrollo de EICH aguda, la primera línea de tratamiento y los biomarcadores recogidos en el momento del diagnóstico de la EICH aguda se encuentran recogidos en la **Tabla 25**.

**Tabla 25.** Características de los pacientes, tratamiento y biomarcadores en el momento del diagnóstico de la EICH\*

<b>Días desde el trasplante a la EICH aguda</b>	
Mediana	20
Extremos	5–189
<b>Tratamiento de primera línea, n (%)</b>	
2 mg/kg/día	99 (33)
20 mg/kg/día	71 (24)
Tópico / No tratamiento	20 (11)
<b>LDH sérica (U/L)</b>	
Mediana	401
Extremos	86–1950
<b>Albúmina sérica (g/dL)</b>	
Mediana	3.4
Extremos	2.1–5.9
<b>Recuento plaquetar (x10<sup>9</sup>/L)</b>	

Mediana	20
Extremos	3-146

\* Los porcentajes pueden no sumar 100 debido al redondeo

### 5.2.2. Características de las UCU y del procedimiento del trasplante

En la **Tabla 26** se muestra el grado de compatibilidad del sistema HLA y ABO y los emparejamientos por sexo entre donante y receptor.

**Tabla 26.** Grados de compatibilidad y emparejamientos por sexo entre donante y receptor\*

Variables	EICH aguda	No EICH aguda	P
<b>Grado de compatibilidad HLA, n (%)</b>			0.57
6 de 6	9 (5)	2 (2)	
5 de 6	46 (24)	26 (24)	
4 de 6	133 (70)	80 (73)	
3 de 6	2 (1)	2 (2)	
<b>Grado de incompatibilidad ABO, n (%)</b>			0.05
Mayor	46 (24)	36 (33)	
Menor	47 (25)	34 (31)	
Compatibilidad completa	97 (51)	40 (36)	
<b>Emparejamiento de sexo donante-receptor, n (%)</b>			0.08
Hombre – Mujer	39 (21)	17 (15)	
Hombre – Hombre	61 (32)	31 (28)	
Mujer – Hombre	60 (32)	31 (28)	
Mujer – Mujer	30 (16)	31 (28)	

\* Los porcentajes pueden no sumar 100 debido al redondeo

HLA = human leukocyte antigen

Excepto 8 pacientes (5%) que recibieron una UCU totalmente compatible, los restantes 162 pacientes recibieron una unidad con alguna disparidad HLA. Una disparidad en 1, 2 y 3 antígenos entre donante y receptor ocurrió en 40 (24%), 120 (71%) y 2 (1%) pacientes, respectivamente. Un 51% de los pacientes con EICH aguda presentaba una compatibilidad ABO completa, frente al 36% de los pacientes sin EICH ( $P = 0.02$ ). Casi un tercio de los pacientes varones (31%) recibió una UCU procedente de una donante mujer.

En la **Tabla 27** se muestra la actividad trasplantadora de diferentes periodos, así como los regímenes de acondicionamiento y de profilaxis de la EICH que se usaron.

**Tabla 27.** Características de los regímenes de acondicionamiento y de profilaxis de la EICH\*

VARIABLES	EICH aguda	No EICH aguda	P
<b>Año del trasplante, n (%)</b>			<0.001
1997 – 2000	20 (11)	1 (1)	
2001 – 2005	44 (23)	14 (13)	
2006 – 2010	62 (33)	58 (53)	
2011 – 2016	64 (34)	37 (34)	
<b>Régimen de acondicionamiento, n (%)</b>			<0.001
BUvo + CY + TT + LG	31 (16)	1 (1)	
BUvo + CY + TT + ATG	8 (4)	4 (4)	
BUiv + CY + TT + ATG	20 (11)	7 (6)	
BUiv + F + TT + ATG	131 (69)	98 (89)	
<b>Profilaxis de EICH, n (%)</b>			0.008
Ciclosporina A + Prednisona (largo)	99 (52)	38 (35)	0.01
Ciclosporina A + Prednisona (corto)	45 (24)	30 (27)	
Ciclosporina A + Mofetil micofenolato	46 (24)	42 (38)	0.02

\* Los porcentajes pueden no sumar 100 debido al redondeo

BUvo = busulfán vía oral; BUiv = busulfán vía intravenosa; CY = ciclofosfamida; TT = tiohepa; LG = linfoglobulina; ATG = globulina antitimocítica; EICH = enfermedad injerto contra huésped

En la **Tabla 28** se muestran las dosis celulares de las UCU.

**Tabla 28.** Dosis celulares de las UCU

VARIABLES	EICH aguda	No EICH aguda	P
<b>CNT antes de la congelación, <math>\times 10^7/\text{kg}</math></b>			0.38
Mediana	3	3.17	
Extremos	1.4 – 7.87	0.05 – 7.52	
<b>CNT infundidas, <math>\times 10^7/\text{kg}</math></b>			0.38
Mediana	2.42	2.53	
Extremos	0.98 – 5.73	1.17 – 5.88	
<b>CD34 antes de la congelación, <math>\times 10^5/\text{kg}</math></b>			0.28

Mediana	1.62	1.67	
Extremos	0.07 – 6.76	0.02 – 6.73	
<b>CD34 infundidas, x10<sup>5</sup>/kg</b>			0.04
Mediana	1.31 <sup>1</sup>	1.57 <sup>1</sup>	
Extremos	0.08 – 5.68	0.39 – 21.6	
<b>CD3 infundidas, x10<sup>7</sup>/kg</b>			0.47
Mediana	0.56	0.61	
Extremos	0.15 – 2.11	0.12 – 1.7	
<b>CD4 infundidas, x10<sup>7</sup>/kg</b>			0.47
Mediana	0.39	0.43	
Extremos	0.01 – 1.65	0.1 – 1.21	
<b>CD8 infundidas, x10<sup>7</sup>/kg</b>			0.11
Mediana	0.15	0.17	
Extremos	0.05 – 2.38	0.05 – 0.68	
<b>CD19 infundidas, x10<sup>7</sup>/kg</b>			0.05
Mediana	0.17	0.22	
Extremos	0.02 – 3.25	0.06 – 0.84	
<b>CD16 infundidas, x10<sup>7</sup>/kg</b>			0.47
Mediana	0.21	0.23	
Extremos	0.04 – 3.38	0.05 – 0.84	
<b>Linfocitos infundidos, x10<sup>7</sup>/kg</b>			0.04
Mediana	0.96	1.13	
Extremos	0.29 – 3.24	0.32 – 3.3	

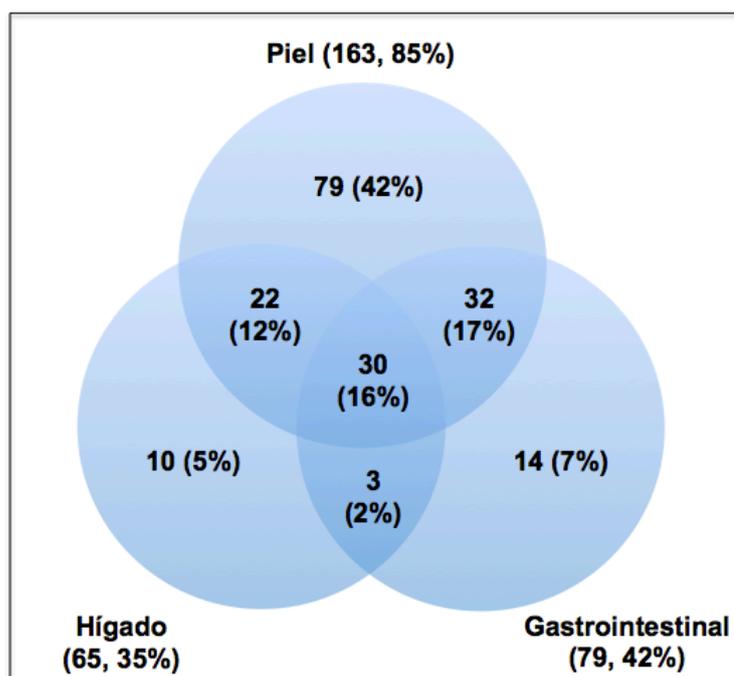
<sup>1</sup> 23 y 15 pacientes en un ensayo clínico (StemEx), respectivamente (P = 0.84)

CNT = celularidad nucleada total

### 5.2.3. Gradación

La mediana de tiempo hasta el desarrollo de la EICH aguda fue de 20 días (extremos, 5-189).

En la **Figura 24** se muestra el número y el porcentaje de pacientes con EICH aguda en función de los órganos afectados.



**Figura 24.** Distribución de los pacientes con EICH aguda en función de los órganos afectados\*

\* Los porcentajes pueden no sumar 100 debido al redondeo

La piel, hígado e intestino se afectaron en 163 (85%), 65 (35%) y 79 (42%) pacientes, respectivamente. Setenta y nueve (42%) pacientes presentaron afectación cutánea aislada. Sólo 10 (5%) y 14 (7%) pacientes tuvieron afectación hepática e intestinal aislada, respectivamente.

Cuarenta (21%), 96 (51%), 28 (15%) y 26 (14%) pacientes presentaron un grado A, B, C y D de EICH aguda, respectivamente. En la **Tabla 29** se muestra el grado de EICH aguda según la clasificación IBMTR en función de los grupos de órganos afectados.

**Tabla 29.** Grado de EICH aguda por grupos de órganos\*

Grupo de órganos afectados	Grado IBMTR			
	A	B	C	D
Sólo cutáneo (N = 79), n (%)	40 (51)	31 (39)	8 (10)	0
Sólo hepático (N = 10), n (%)	0	4 (40)	1 (10)	5 (50)
Sólo intestinal (N = 14), n (%)	0	13 (93)	1 (7)	0
Cutáneo-Hepático-Intestinal (N = 30), n (%)	0	10 (33)	6 (20)	14 (47)
Cutáneo-Hepático (N = 22), n (%)	0	15 (68)	5 (23)	2 (9)

Cutáneo-Intestinal (N = 32), n (%)	0	21 (66)	6 (19)	5 (16)
Hepático-Intestinal (N = 3), n (%)	0	2 (67)	1 (33)	0
Total (N = 190), n (%)	40 (21)	96 (51)	28 (15)	26 (14)

\* Los porcentajes pueden no sumar 100 debido al redondeo

IBMTR = *Center for International Blood and Marrow Transplant Research*

En la **Tabla 30** se describe el estadio de la EICH aguda en función del órgano afectado.

**Tabla 30.** Estadio por órgano de la EICH aguda\*

Localización	Estadio por órgano inicial			
	1	2	3	4
Cutánea (N = 163), n (%)	74 (45)	68 (42)	18 (11)	3 (2)
Hepática (N = 65), n (%)	17 (26)	20 (31)	13 (20)	15 (23)
Gastrointestinal (N = 79), n (%)	45 (57)	9 (11)	9 (11)	16 (20)

\* Los porcentajes pueden no sumar 100 debido al redondeo

Estudiando la afectación por órganos de forma separada, de los 163 pacientes con afectación cutánea, 74 (45%), 68 (42%), 18 (11%) y 3 (2%) presentaron estadios 1 a 4, respectivamente. De los 65 pacientes con afectación hepática, 17 (26%), 20 (31%), 13 (20%) y 15 (23%) presentaron estadios 1 a 4, respectivamente. De los 79 pacientes con afectación gastrointestinal, 45 (57%), 9 (11%), 9 (11%) y 16 (20%) presentaron estadios 1 a 4, respectivamente.

En la **Tabla 31** se muestra el grado de EICH aguda al inicio del tratamiento en función de los índices de Minnesota y IBMTR.

**Tabla 31.** Grados de la EICH en función de la clasificación de Minnesota y del IBMTR\*

Grado MN	Grado IBMTR			
	A	B	C	D
I, n (%)	40 (21)	31 (16)	0	0
II, n (%)	0	46 (24)	11 (6)	0
III, n (%)	0	19 (10)	17 (9)	0
IV, n (%)	0	0	0	26 (14)

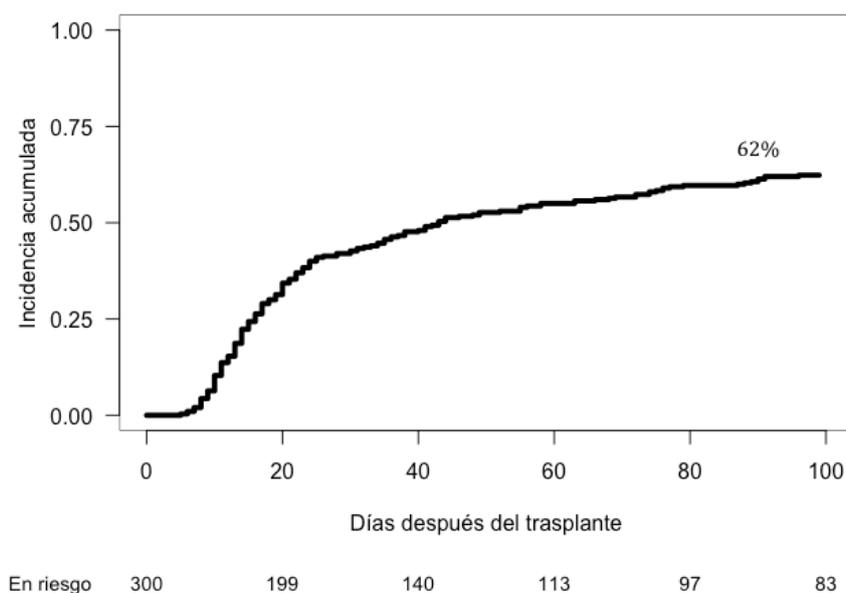
\* Los porcentajes pueden no sumar 100 debido al redondeo

MN = Minnesota; IBMTR = *International Bone Marrow Transplant Registry*

La gradación inicial de la EICH varió en función de la escala utilizada. Con la clasificación del grupo de Minnesota, los grados I a IV se desarrollaron en 71 (37%), 57 (30%), 36 (19%) y 26 (14%) pacientes, respectivamente. Con la clasificación del IBMTR, los grados A a D se desarrollaron en 40 (21%), 96 (51%), 28 (15%) y 28 (14%) pacientes, respectivamente.

#### 5.2.4. Incidencia acumulada

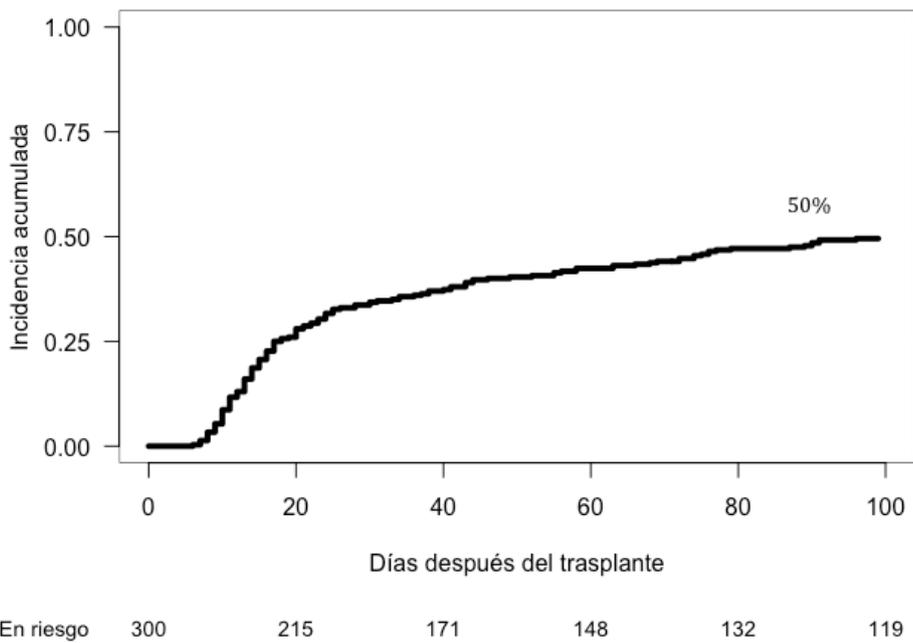
La mediana de tiempo hasta el desarrollo de una EICH aguda fue de 20 días (extremos, 5-189). La incidencia acumulada de EICH aguda a los 100 días fue del 62% (Figura 25).



**Figura 25.** Incidencia acumulada de EICH aguda de la serie global

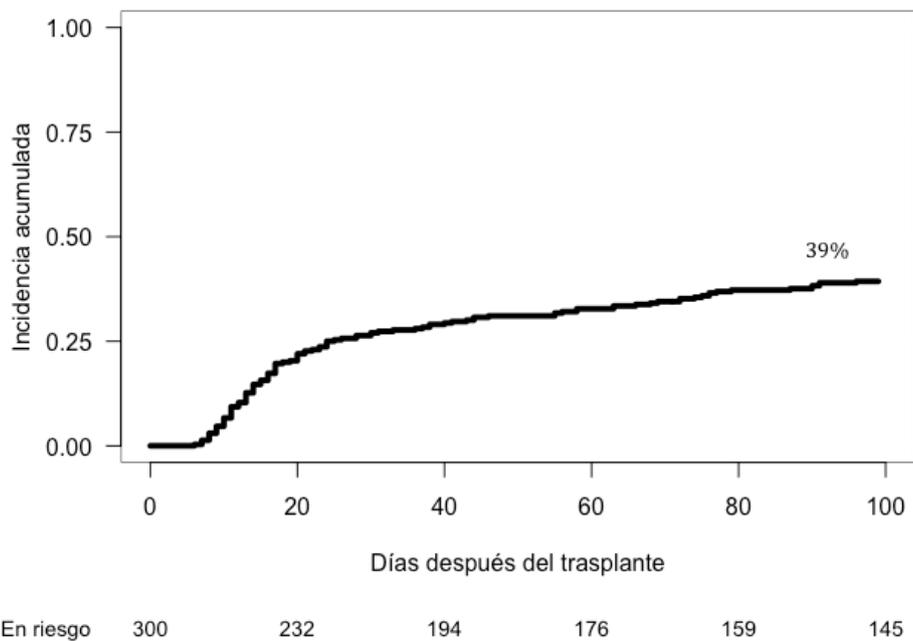
##### 5.2.4.1. Grados B-D y grados II-IV de EICH aguda

La mediana de tiempo hasta el desarrollo de una EICH aguda de grado B-D fue de 17 días (extremos, 6-189). La incidencia acumulada de EICH aguda grado B-D a los 100 días fue del 50% (Figura 26).



**Figura 26.** Incidencia acumulada de EICH aguda grado B-D de la serie global

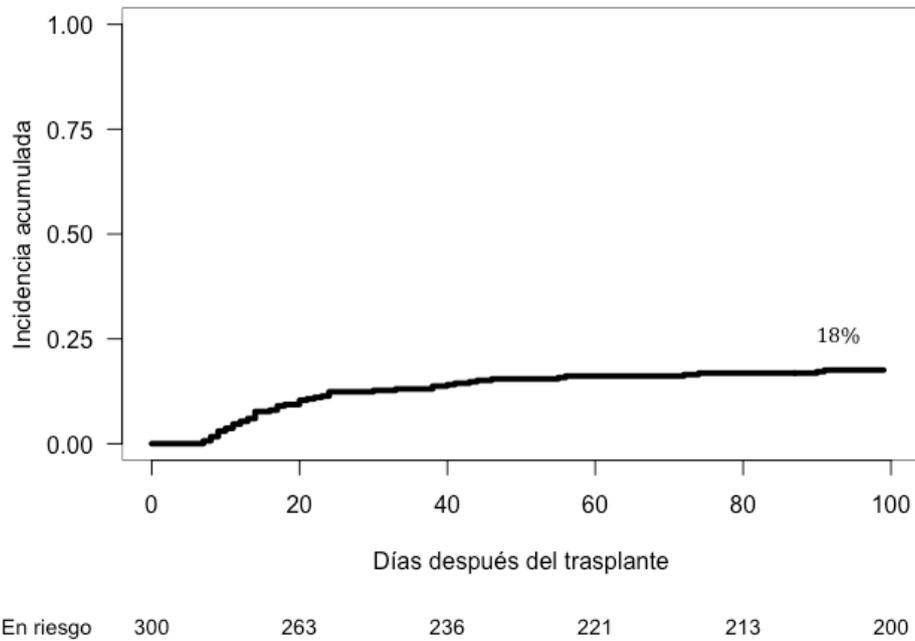
La incidencia acumulada de EICH aguda grado II-IV a los 100 días fue del 39% (Figura 27).



**Figura 27.** Incidencia acumulada de EICH aguda grado II-IV de la serie global

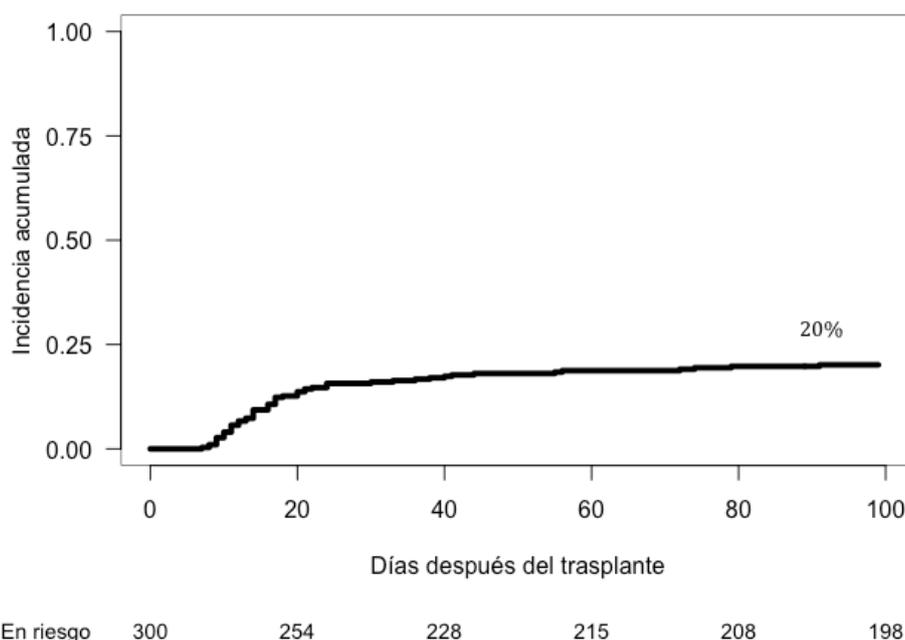
#### 5.2.4.2. Grados C-D y grados III-IV de EICH aguda

La mediana de tiempo hasta el desarrollo de una EICH aguda de grado C-D fue de 17 días (extremos, 7-189). La incidencia acumulada de EICH aguda grado C-D a los 100 días fue del 18% (**Figura 28**).



**Figura 28.** Incidencia acumulada de EICH aguda grado C-D de la serie global

La incidencia acumulada de EICH aguda grado III-IV a los 100 días fue del 20% (**Figura 29**).



**Figura 29.** Incidencia acumulada de EICH aguda grado III-IV de la serie global

## 5.2.5. Factores de riesgo

### 5.2.5.1. EICH aguda grados B-D

En la **Tabla 32** se resume el análisis univariante y multivariante de la incidencia acumulada de EICH aguda B-D. Las variables que mostraron tener un valor pronóstico independiente fueron:

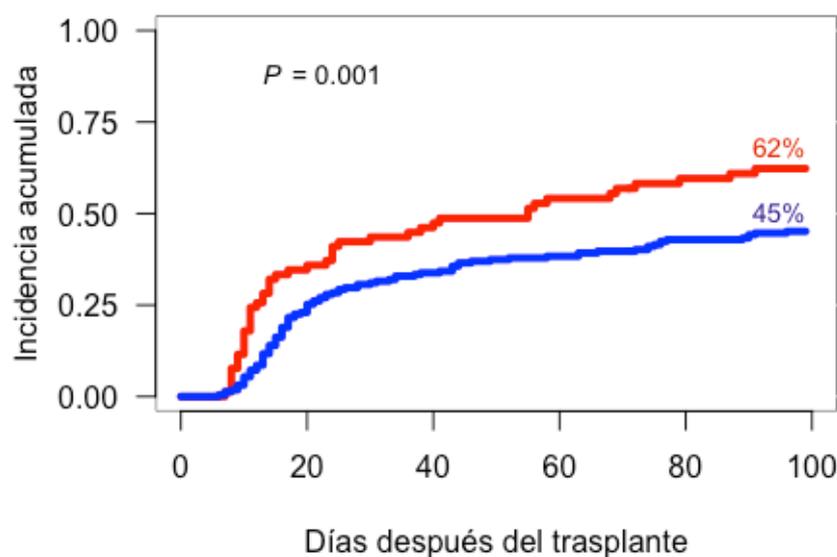
- Diagnóstico de la enfermedad de base ( $P = 0.002$ ). Los pacientes con leucemia aguda tuvieron menos riesgo de desarrollar EICH aguda B-D que los pacientes con otras hemopatías malignas.
- Tipo de acondicionamiento del trasplante ( $P < 0.001$ ). Los pacientes que recibieron un acondicionamiento que contenía linfoglobulina tuvieron más riesgo de desarrollar EICH aguda B-D que los pacientes que recibieron timoglobulina.

**Tabla 32.** Análisis univariante y multivariante de incidencia acumulada de EICH aguda B-D de la serie global

Variables	Categoría desfavorable	Análisis univariante		Análisis multivariante	
		% IA (100 días)	P	HR (95% IC)	P

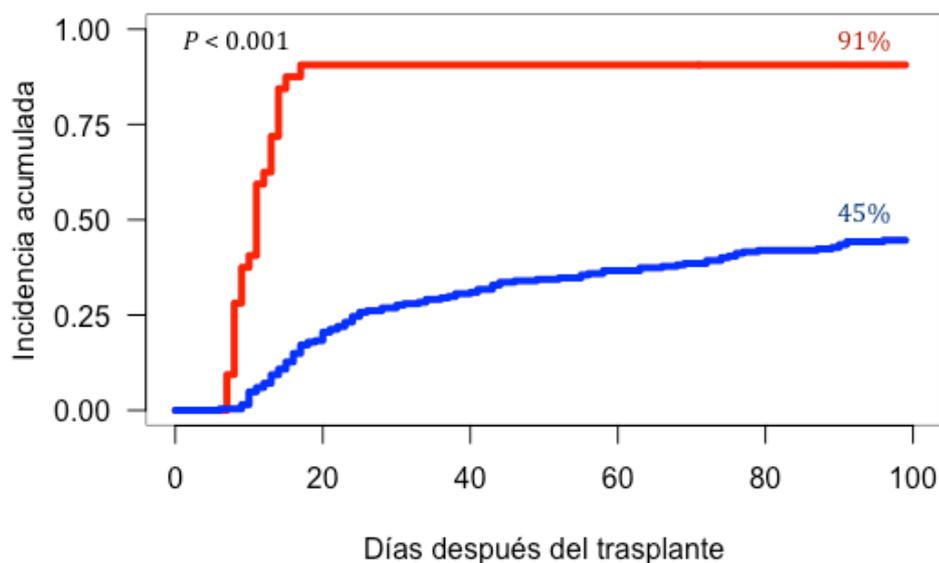
Enfermedad de base	No LA	45 vs 62	0.001	1.7 (1.21-2.39)	0.002
	LMC	47 vs 76	<0.001		
Acondicionamiento	Linfoglobulina	45 vs 91	<0.001	7.06 (3.93-12.67)	<0.001
	Busulfán oral	45 vs 78	<0.001		
	Ciclofosfamida	44 vs 68	<0.001		
Esquema de profilaxis	Ciclo largo corticoides	44 vs 57	0.002		

La **Figura 30** y la **Figura 31** muestran la incidencia acumulada de EICH aguda B-D según la más discriminante distribución de cada variable que entró en el modelo de regresión.



Otros diagnósticos	78	49	39	30	26	23
Leucemia aguda	222	166	132	118	106	96

**Figura 30.** Incidencia acumulada de EICH aguda grado B-D de la serie global según la enfermedad subyacente



Linfoglobulina	32	3	3	3	3	3
Timoglobulina	268	212	168	145	129	116

**Figura 31.** Incidencia acumulada de EICH aguda grado B-D de la serie global según el acondicionamiento del trasplante

#### 5.2.5.2. EICH aguda grados C-D

En la **Tabla 33** se resume el análisis univariante y multivariante de la incidencia acumulada de EICH aguda C-D. Las variables que mostraron tener un valor pronóstico independiente fueron:

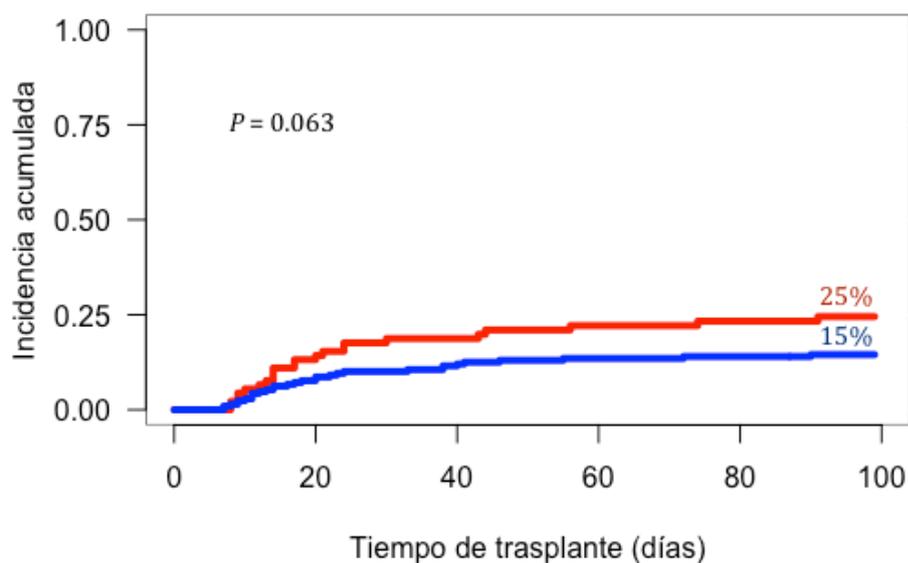
- Relación sexo donante/receptor ( $P = 0.037$ ). Los pacientes varones que recibieron un trasplante de una donante mujer tuvieron más riesgo de desarrollar EICH aguda C-D que los pacientes con otras combinaciones.
- Diagnóstico de la enfermedad de base ( $P = 0.011$ ). Los pacientes con leucemia aguda tuvieron menos riesgo de desarrollar EICH aguda C-D que los pacientes con otras hemopatías malignas.
- Tipo de acondicionamiento del trasplante ( $P = 0.001$ ). Los pacientes que recibieron un acondicionamiento que contenía linfoglobulina tuvieron más riesgo de desarrollar EICH aguda C-D que los pacientes que recibieron timoglobulina.

**Tabla 33.** Análisis univariante y multivariante de incidencia acumulada de EICH aguda C-D de la serie global

	Análisis univariante	Análisis multivariante
--	----------------------	------------------------

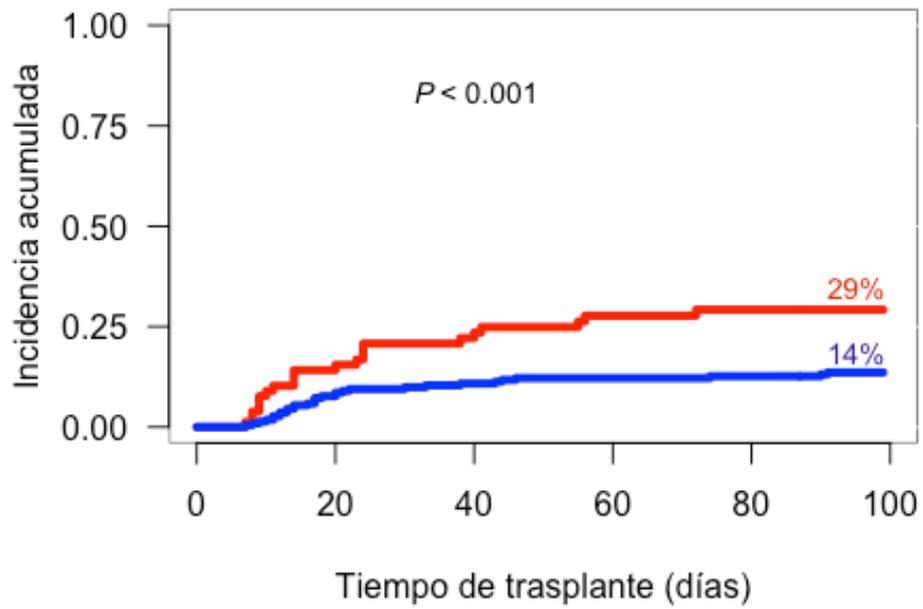
Variables	Categoría desfavorable	% IA (100 días)	P	HR (95% IC)	P
Relación sexo donante/receptor	M/H	15 vs 25	0.063	1.79 (1.04–3.11)	0.037
Enfermedad de base	No LA	14 vs 29	<0.001	2.12 (1.19–3.8)	0.011
	LMC	16 vs 36	0.001		
Autotrasplante previo	Sí	16 vs 29	0.065		
Acondicionamiento	Linfoglobulina	15 vs 41	0.009	3.11 (1.57–6.16)	0.001
	Busulfán oral	15 vs 30	0.01		
	Ciclofosfamida	15 vs 25	0.009		

La **Figura 32**, la **Figura 33** y la **Figura 34** muestran la incidencia acumulada de EICH aguda C-D según la más discriminante distribución de cada variable que entró en el modelo de regresión.



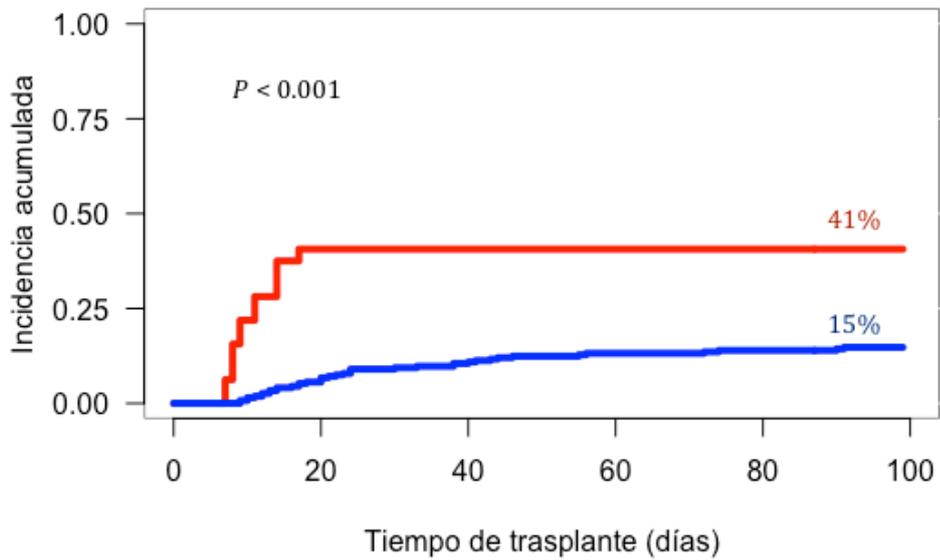
Mujer-Hombre	91	78	66	60	58	50
Otra combinación	209	185	170	161	155	150

**Figura 32.** Incidencia acumulada de EICH aguda grado C-D de la serie global según la relación sexo donante/receptor



Otros diagnósticos	78	63	54	46	44	41
Leucemia aguda	222	200	182	175	169	159

**Figura 33.** Incidencia acumulada de EICH aguda grado C-D de la serie global según la enfermedad subyacente



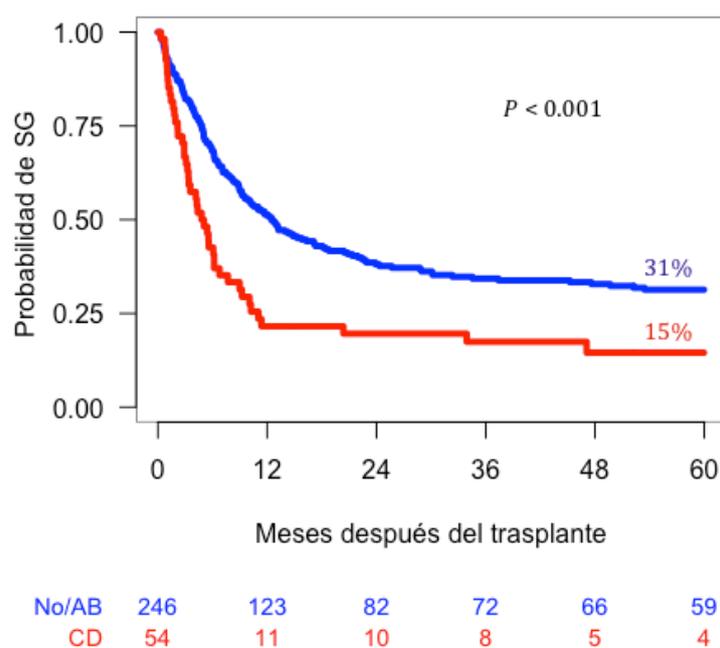
Linfoglobulina	32	19	17	16	16	14
Timoglobulina	268	244	219	205	197	186

**Figura 34.** Incidencia acumulada de EICH aguda grado C-D de la serie global según el acondicionamiento del trasplante

## 5.2.6. Influencia de la EICH aguda sobre eventos postrasplante

### 5.2.6.1. Supervivencia global

De los 300 pacientes evaluables para la EICH aguda, la supervivencia global a los 5 años fue del 31%, 31%, 33%, 17% y 12% para aquellos pacientes sin EICH aguda o con grado A, grado B, grado C y grado D, respectivamente ( $P < 0.001$ ). La supervivencia global a los 5 años fue de 31% y 15% en los pacientes sin EICH aguda o con EICH grado A-B y en los pacientes con EICH aguda grado C-D, respectivamente ( $P < 0.001$ ) (**Figura 35**). En el análisis multivariante, considerando la EICH como variable tiempo-dependiente, el desarrollo de EICH aguda grado C-D se mantuvo como un factor pronóstico independiente con efecto negativo sobre la supervivencia (HR 2, 1.43-2.8,  $P < 0.001$ ).



**Figura 35.** Supervivencia de la serie global en función de la aparición de EICH aguda grado C-D

En la **Tabla 34** se muestran todas las variables que se mantuvieron en el análisis multivariante tiempo-dependiente de supervivencia global.

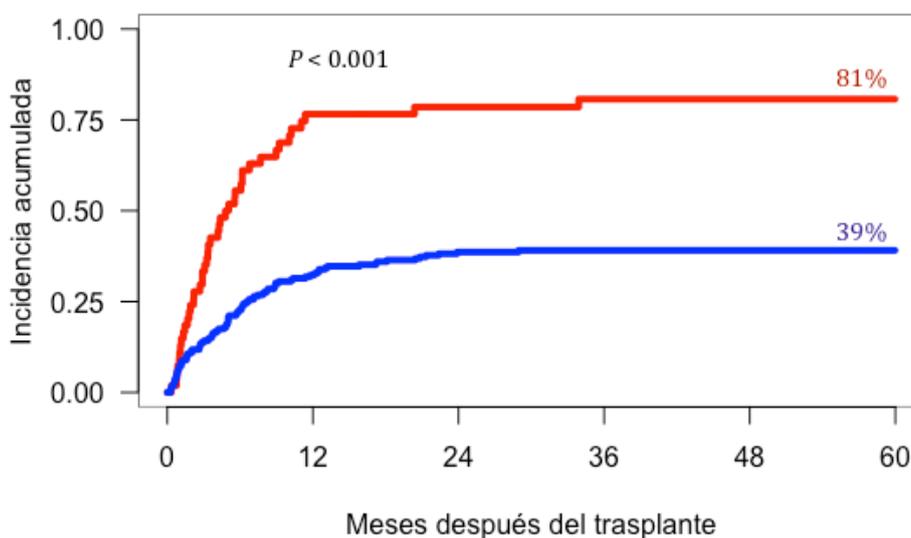
**Tabla 34.** Variables pronósticas en el análisis multivariante tiempo-dependiente de supervivencia global

Variables	Categoría desfavorable	HR	P
-----------	------------------------	----	---

Estadio de la enfermedad al trasplante	Avanzado	1.95 (1.43-2.66)	<0.001
Esquema de profilaxis	Ciclo corto corticoides	1.48 (1.08-2.03)	0.015
EICH aguda	Grado C-D	2 (1.43-2.8)	<0.001

### 5.2.6.2. Mortalidad relacionada con el trasplante

De los 300 pacientes evaluables para la EICH aguda, la mortalidad relacionada con el trasplante a los 5 años fue del 36%, 46%, 39%, 74% y 88% para aquellos pacientes sin EICH aguda o con grado A, grado B, grado C y grado D, respectivamente ( $P < 0.001$ ). La incidencia acumulada de mortalidad sin recaída a los 5 años fue de 39% y 81% en los pacientes sin EICH aguda o con EICH grado A-B y en los pacientes con EICH aguda grado C-D, respectivamente ( $P < 0.001$ ) (**Figura 36**). En el análisis multivariante, considerando la EICH como variable tiempo-dependiente, el desarrollo de EICH aguda grado C-D se mantuvo como un factor pronóstico independiente con efecto negativo sobre la MRT (HR 1.98, 1.46-2.69,  $P < 0.001$ ).



CD	54	11	10	7	5	4
No/AB	246	111	75	67	60	54

**Figura 36.** Incidencia acumulada de mortalidad sin recaída de la serie global en función de la aparición de EICH aguda grado C-D

En la **Tabla 35** se muestran todas las variables que permanecieron en el análisis multivariante como factores pronóstico independientes de mortalidad relacionada con el trasplante.

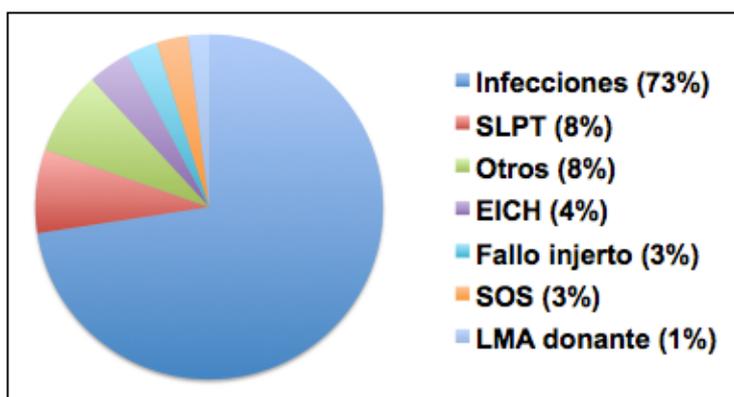
**Tabla 35.** Variables pronósticas en el análisis multivariante tiempo-dependiente de mortalidad sin recaída

Variables	Categoría desfavorable	HR	P
Estadio de la enfermedad al trasplante	Avanzado	1.66 (1.25–2.22)	<0.001
Enfermedad de base	LMC	1.72 (1.09–2.72)	0.02
Edad (años)*	>30	1.02 (1.01–1.03)	<0.001
EICH aguda	Grado C-D	1.98 (1.46–2.69)	<0.001

\* Variable dicotomizada en el análisis univariante y continua en el multivariante

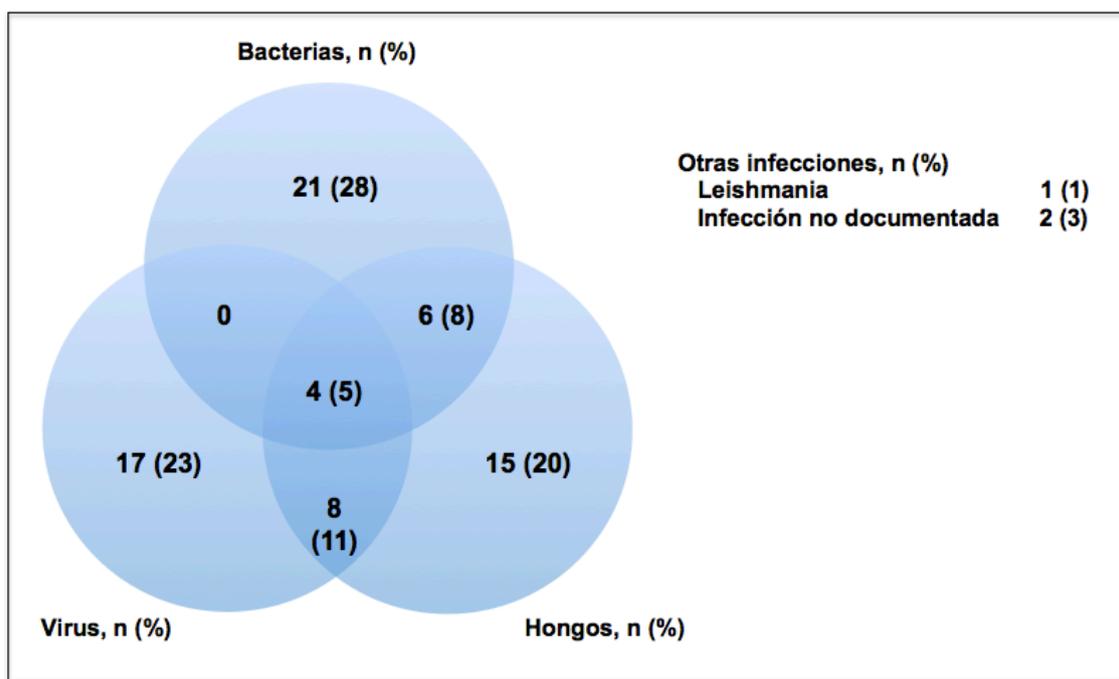
### 5.2.6.3. Causas de muerte

Ciento cuarenta y uno de los 190 pacientes con EICH aguda fallecieron. Treinta y nueve fueron en el contexto de una recaída de la enfermedad de base, y 102 por alguna de las siguientes causas (**Figura 37**): infección (n = 74), enfermedad linfoproliferativa asociada a Epstein-Barr (n = 8), accidente cerebro-vascular (n = 5), complicaciones directas de la EICH aguda (n = 4), fallo primario de injerto (n = 3), síndrome de obstrucción sinusoidal (n = 3), LMA de origen en células del donante (n = 2), tromboembolismo pulmonar (n = 1), microangiopatía trombótica (n = 1) y evento neurológico no filiado (n = 1).



**Figura 37.** Causas de muerte sin recaída de los pacientes con EICH aguda

La **Figura 38** ilustra las causas de muerte infecciosa en los pacientes con EICH aguda y la **Tabla 36** recoge los aislamientos microbiológicos obtenidos.



**Figura 38.** Causas de muerte infecciosa de la serie global\*

\* Los porcentajes pueden no sumar 100 debido al redondeo

**Tabla 36.** Aislamientos microbiológicos en los pacientes fallecidos por causa infecciosa de la serie global

<b>Bacterias (34)</b>	11
<i>P. aeruginosa</i>	6

<i>A. baumannii</i>	6
<i>S. maltophilia</i>	2
<i>K. pneumoniae</i>	1
<i>M. tuberculosis</i>	1
<i>M. avium</i>	1
<i>E. cloacae</i>	1
<i>E. Coli</i>	1
<i>S. aureus</i>	1
<i>S. viridans</i>	1
<i>S. epidermidis</i>	1
<i>Clostridium</i>	1
<i>S. marcescens</i>	
<b>Virus (31)</b>	
CMV	18
Adenovirus	5
VRS	4
<i>Influenza</i>	2
VHH-6	1
JC	1
<b>Hongos (35)</b>	
<i>Aspergillus</i>	23
<i>Candida</i>	4
<i>Pneumocystis</i>	2
Hongo no filiado	2
<i>S. apioespermium</i>	1
<i>Fusarium</i>	1
<i>Cryptococcus</i>	1
<i>Mucor</i>	1
<b>Parásitos (1)</b>	
Leishmania	1

Se obtuvieron 101 aislamientos microbiológicos. De ellos, 34 correspondieron a bacterias, 31 a virus, 35 a hongos y 1 a parásitos. *Pseudomonas*, CMV y *Aspergillus* fueron los microorganismos más frecuentemente aislados, detectándose en 11 (15%), 18 (24%) y 23 (31%) pacientes fallecidos por infección, respectivamente.

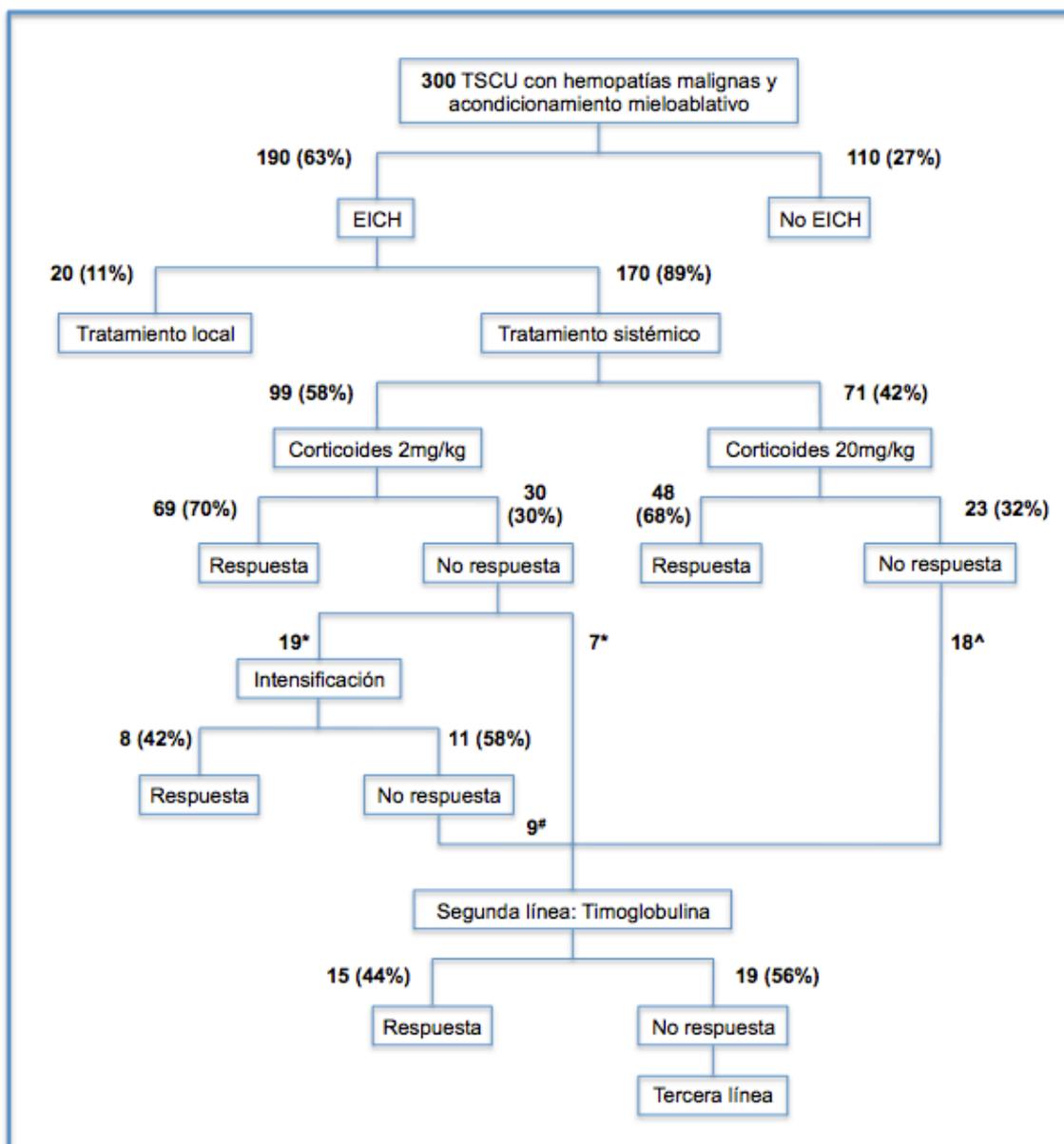
Setenta y cuatro (53%) y 23 (30%) pacientes fallecieron por causa infecciosa en función del desarrollo o no de EICH aguda, respectivamente ( $P = 0.003$ ). De entre las causas de muerte infecciosa, las bacterias, virus y hongos participaron en 31 (42%) y 12 (52%) fallecimientos, respectivamente ( $P = 0.53$ ); en 29 (39%) y 6 (36%) fallecimientos, respectivamente ( $P = 0.37$ ); y en 33 (45%) y 4 (17%) fallecimientos, respectivamente ( $P = 0.04$ ).

*Pseudomonas* participó en 11 (25%) y 5 (45%) de las muertes de causa bacteriana, respectivamente ( $P = 0.34$ ); CMV en 18 (41%) y 4 (36%) muertes de causa vírica, respectivamente ( $P = 1$ ); y *Aspergillus* en 23 (52%) y 1 (9%) de las muertes de causa fúngica, respectivamente ( $P = 0.03$ ).

#### 5.2.7. Tratamiento de la EICH aguda

Los veinte pacientes que habían desarrollado una EICH aguda grado A (estadio cutáneo 1 aislado) pero que no recibieron corticoides sistémicos, fueron excluidos del análisis de respuesta al tratamiento.

En la **Figura 39** se esquematiza el algoritmo terapéutico de la EICH aguda con la distribución de pacientes (desarrollado en los puntos 5.2.7.1 y 5.2.7.3).



**Figura 39.** Esquema del algoritmo terapéutico de la EICH aguda

\* 4 de los 30 pacientes no respondedores a primera línea con 2 mg/kg fallecieron antes de poder recibir el siguiente tratamiento

^ 5 de los 23 pacientes no respondedores a la primera con 20 mg/kg fallecieron antes de poder recibir el siguiente tratamiento

# 2 de los 11 pacientes no respondedores a la intensificación fallecieron antes de poder recibir el siguiente tratamiento

### 5.2.7.1. Primera línea

Veintiocho (16%), 121 (71%), 13 (8%) y 8 (5%) pacientes presentaban un grado A, B, C y D al inicio del tratamiento con corticoides sistémicos, respectivamente. El esquema de tratamiento corticoideo varió con el paso del tiempo. Hasta el año

2009, la mayoría de los pacientes recibieron un tratamiento de primera línea con corticoides a dosis de 20 mg/kg.

En la **Tabla 37** se muestra el grado de EICH aguda al inicio del tratamiento según la clasificación IBMTR en función de los grupos de órganos afectados.

**Tabla 37.** Grado inicial de EICH aguda por grupos de órganos\*

Grupo de órganos afectados	Grado inicial IBMTR			
	A	B	C	D
Sólo cutáneo (N = 78), n (%)	28 (36)	42 (54)	8 (10)	0
Sólo hepático (N = 12), n (%)	0	6 (50)	3 (25)	3 (25)
Sólo intestinal (N = 18), n (%)	0	17 (94)	1 (6)	0
Cutáneo-Hepático-Intestinal (N = 10), n (%)	0	9 (90)	0	1 (10)
Cutáneo-Hepático (N = 25), n (%)	0	23 (92)	0	2 (8)
Cutáneo-Intestinal (N = 23), n (%)	0	21 (91)	1 (4)	1 (4)
Hepático-Intestinal (N = 4), n (%)	0	3 (75)	0	1 (25)
Total (N = 170), n (%)	28 (16)	121 (71)	13 (8)	8 (5)

\* Los porcentajes pueden no sumar 100 debido al redondeo

IBMTR = *International Bone Marrow Transplant Registry*

Ciento cuarenta y nueve pacientes iniciaron el tratamiento con corticoides sistémicos con grados bajos de EICH aguda, A o B (88%). De los 21 pacientes con un grado mayor, 8 (38%) y 6 (29%) pacientes presentaron afectación cutánea aislada y hepática aislada, respectivamente.

En la **Tabla 38** se describe el estadio por órgano de la EICH aguda al inicio del tratamiento con corticoides; en la **Tabla 39** se puede observar con más detalle, el estadio en función de los subgrupos de órganos afectados.

**Tabla 38.** Estadio por órgano de la EICH aguda al inicio del tratamiento sistémico\*

Localización	Estadio por órgano inicial			
	1	2	3	4
Cutánea (N = 136), n (%)	61 (45)	64 (47)	10 (7)	1 (1)
Hepática (N = 51), n (%)	20 (39)	22 (43)	5 (10)	4 (8)
Gastrointestinal (N = 55), n (%)	46 (84)	5 (9)	1 (2)	3 (5)

\* Los porcentajes pueden no sumar 100 debido al redondeo

Estudiando la afectación por órganos de forma separada, de los 136 pacientes con afectación cutánea, 61 (45%), 64 (47%), 10 (7%) y 1 (1%) presentaron estadios 1 a 4, respectivamente. De los 51 pacientes con afectación hepática, 20 (39%), 22 (43%), 5 (10%) y 4 (8%) presentaron estadios 1 a 4, respectivamente. De los 55 pacientes con afectación gastrointestinal, 46 (84%), 5 (9%), 1 (2%) y 3 (5%) presentaron estadios 1 a 4, respectivamente.

**Tabla 39.** Estadio inicial de la EICH aguda en función de los grupos de órganos afectados\*

Grupos de órganos afectados	Estadio inicial			
	1	2	3	4
<b>Sólo cutáneo</b> (N = 78), n (%)				
Afectación cutánea	28 (36)	42 (54)	8 (10)	0
Afectación hepática	-	-	-	-
Afectación gastrointestinal	-	-	-	-
<b>Sólo hepático</b> (N = 12), n (%)				
Afectación cutánea	-	-	-	-
Afectación hepática	1 (8)	5 (42)	3 (25)	3 (25)
Afectación gastrointestinal	-	-	-	-
<b>Sólo intestinal</b> (N = 18), n (%)				
Afectación cutánea	-	-	-	-
Afectación hepática	-	-	-	-
Afectación gastrointestinal	16 (89)	1 (6)	1 (6)	0
<b>Cutáneo-Hepático-Intestinal</b> (N = 10), n (%)				
Afectación cutánea	7 (70)	3 (30)	0	0
Afectación hepática	5 (50)	4 (40)	1 (10)	0
Afectación gastrointestinal	6 (60)	3 (30)	0	1 (10)
<b>Cutáneo-Hepático</b> (N = 25), n (%)				
Afectación cutánea	11 (44)	12 (48)	1 (4)	1 (4)
Afectación hepática	13 (52)	11 (44)	0	1 (4)
Afectación gastrointestinal	-	-	-	-
<b>Cutáneo-Intestinal</b> (N = 23), n (%)				
Afectación cutánea	15 (65)	7 (30)	1 (4)	0
Afectación hepática	-	-	-	-
Afectación gastrointestinal	21 (91)	1 (4)	0	1 (4)

<b>Hepático-Intestinal (N = 4), n (%)</b>				
Afectación cutánea	-	-	-	-
Afectación hepática	1 (25)	2 (50)	1 (25)	0
Afectación gastrointestinal	3 (75)	0	0	1 (25)

\* Los porcentajes pueden no sumar 100 debido al redondeo

De los 156 pacientes con afectación cutánea, sólo en 11 se detectó un estadio 3-4 inicialmente (7%), teniendo 8 de estos pacientes afectación exclusivamente cutánea. De los 51 pacientes con afectación hepática, sólo en 9 se detectó un estadio 3-4 inicialmente (17%), teniendo 6 de estos pacientes afectación exclusivamente hepática. De los 55 pacientes con afectación gastrointestinal, sólo en 4 se detecta un estadio 3-4 inicialmente (7%), sin que hubiera un predominio en aquellos con afectación exclusivamente gastrointestinal.

En la **Tabla 40** se muestra el grado de EICH aguda al inicio del tratamiento en función de los índices de Minnesota y IBMTR.

**Tabla 40.** Grado inicial de la EICH aguda al comienzo del tratamiento sistémico\*

<b>Grado inicial MN</b>	<b>Grado inicial IBMTR</b>			
	<b>A</b>	<b>B</b>	<b>C</b>	<b>D</b>
<b>I, n (%)</b>	28 (16)	42 (25)	0	0
<b>II, n (%)</b>	0	54 (32)	9 (5)	0
<b>III, n (%)</b>	0	25 (15)	4 (2)	0
<b>IV, n (%)</b>	0	0	0	8 (5)

\* Los porcentajes pueden no sumar 100 debido al redondeo

MN = Minnesota; IBMTR = *International Bone Marrow Transplant Registry*

La gradación inicial de la EICH varió en función de la escala utilizada. Con la clasificación del grupo de Minnesota, los grados I a IV se describieron en 70 (41%), 63 (37%), 29 (17%) y 8 (5%) pacientes, respectivamente. Con la clasificación del IBMTR, los grados A a D se describieron en 28 (16%), 121 (71%), 13 (8%) y 8 (5%) pacientes, respectivamente.

### 5.2.7.1.1. Respuesta

De los 170 pacientes evaluables, se alcanzó respuesta en 117 pacientes (69%). La mediana de tiempo de respuesta al tratamiento esteroideo fue de 11 días (extremos, 1-14).

Noventa y nueve (58%) y 71 (42%) pacientes fueron tratados con corticoides sistémicos a dosis de 2 mg/kg/día y 20 mg/kg/día, de los que respondieron 69 (70%) y 48 (68%) pacientes, respectivamente ( $P = 0.9$ ). Al no detectarse diferencias en el porcentaje de respuesta en cuanto al tratamiento administrado, se ha analizado la serie de manera conjunta.

Teniendo en cuenta el grado de EICH aguda al inicio del tratamiento, respondieron 20 (74%), 87 (71%), 8 (62%) y 2 (25%) de los pacientes con grados A, B, C y D, respectivamente ( $P < 0.04$ ).

En la **Tabla 41** se describe el tipo de respuesta al tratamiento sistémico con corticoides y el porcentaje de respuesta global, en función de los grupos de órganos afectados.

**Tabla 41.** Tipo de respuesta al tratamiento corticoideo en función de los grupos de órganos afectados

Grupo de órganos afectos	Tipo de respuesta				Respuesta global al tratamiento
	RC	RP	E	P	
Sólo cutáneo (N = 78), n (%)	53 (68)	7 (9)	5 (6)	13 (17)	56 (72)
Sólo hepático (N = 12), n (%)	5 (42)	0	4 (33)	3 (25)	5 (42)
Sólo intestinal (N = 18), n (%)	15 (83)	0	2 (11)	1 (6)	15 (83)
Cutáneo-Hepático-Intestinal (N = 10), n (%)	6 (60)	1 (10)	2 (20)	1 (10)	7 (70)
Cutáneo-Hepático (N = 25), n (%)	12 (48)	3 (12)	8 (32)	2 (8)	13 (52)
Cutáneo-Intestinal (N = 23), n (%)	20 (87)	1 (4)	0	2 (9)	18 (78)
Hepático-Intestinal (N = 4), n (%)	2 (50)	1 (25)	1 (25)	0	3 (75)

\* Los porcentajes pueden no sumar 100 debido al redondeo

De los 170 pacientes evaluables, 113 (66%), 13 (8%), 22 (13%) y 22 (13%) alcanzaron respuesta completa, respuesta parcial, enfermedad estable o progresión, respectivamente. Exceptuando los pacientes con afectación hepática aislada y con afectación cutánea-hepática, con un porcentaje de respuestas del 42% y 52%,

respectivamente, el resto de combinaciones por órganos presenta una porcentaje de respuesta global mayor, en torno al 75%.

En la **Tabla 42** y la **Tabla 43** se muestran los tipos de respuesta en función del régimen corticoideo utilizado y su relación con el grado inicial de la EICH.

**Tabla 42.** Tipo de respuesta en función del grado inicial de la EICH aguda en los pacientes tratados con 2 mg/kg de corticoides

Grado inicial	RC	RP	E	P
<b>A</b> (N = 14), n (%)	8 (57)	0	0	6 (43)
<b>B</b> (N = 73), n (%)	52 (71)	6 (8)	10 (14)	5 (7)
<b>C</b> (N = 7), n (%)	4 (57)	2 (29)	0	1 (14)
<b>D</b> (N = 5), n (%)	1 (20)	0	4 (80)	0
<b>Total</b> (N = 99), n (%)	65 (66)	8 (8)	14 (14)	12 (12)

\* Los porcentajes pueden no sumar 100 debido al redondeo

**Tabla 43.** Tipo de respuesta en función del grado inicial de la EICH aguda en los pacientes tratados con 20 mg/kg de corticoides

Grado inicial	RC	RP	E	P
<b>A</b> (N = 13), n (%)	12 (92)	0	0	1 (8)
<b>B</b> (N = 49), n (%)	33 (67)	4 (8)	4 (8)	8 (16)
<b>C</b> (N = 6), n (%)	2 (33)	1 (17)	2 (33)	1 (17)
<b>D</b> (N = 3), n (%)	1 (33)	0	2 (67)	0
<b>Total</b> (N = 71), n (%)	48 (68)	5 (7)	8 (11)	10 (14)

\* Los porcentajes pueden no sumar 100 debido al redondeo

En ambos grupos, el grado predominante es el B, con un porcentaje y distribución de respuestas similares.

En la **Tabla 44** se resume el análisis univariante y multivariante de la respuesta global de la EICH aguda al tratamiento sistémico con corticoides en primera línea. La única variable que mostró tener un valor pronóstico independiente fue:

- Niveles de LDH al inicio del tratamiento (P = 0.012). Los pacientes con unos niveles de LDH superiores tuvieron menor probabilidad de responder al

tratamiento con corticoides.

**Tabla 44.** Análisis univariante y multivariante de la respuesta global de la EICH aguda al tratamiento corticoideo de primera línea

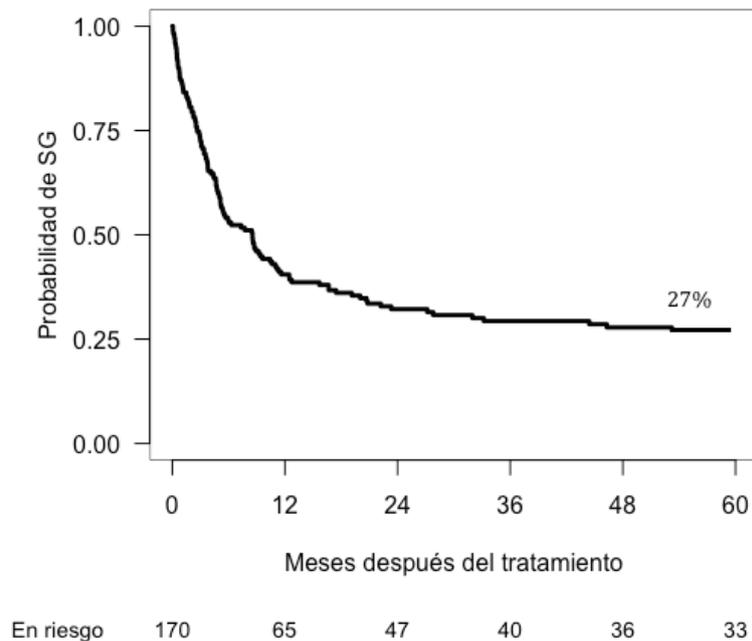
Variables	Categoría desfavorable	Análisis univariante		Análisis multivariante	
		Respuesta global (%)	P	HR (95% IC)	P
Enfermedad de base	No LA	57 vs 73	0.055		
	LMC	43 vs 73	0.01		
Acondicionamiento	Busulfán oral	54 vs 73	0.035		
	Linfoglobulina	42 vs 75	0.001		
Tiempo trasplante-EICH aguda	< 15 días	57 vs 76	0.019		
Grado EICH aguda	D	25 vs 71	0.019		
Afectación por órganos	Hígado	57 vs 74	0.043		
LDH sérica*	> 400 U/L	63 vs 78	0.089	0.83 (0.72-0.96)	0.012

\* Variable dicotomizada en el análisis univariante y continua en el multivariante

De las variables que influían en la respuesta, la afectación por órganos fue significativa en cuanto al régimen de corticoides utilizado. De los pacientes con afectación hepática, hubo más pacientes respondedores con 20 mg/kg que con 2 mg/kg, 17 (59%) frente a 12 (41%), respectivamente. Por el contrario, de los pacientes con afectación cutánea y/o intestinal (excluyendo hepática), hubo más respondedores con 2 mg/kg que con 20 mg/kg, 57 (65%) frente a 31 (35%), respectivamente.

#### 5.2.7.1.2. Supervivencia global

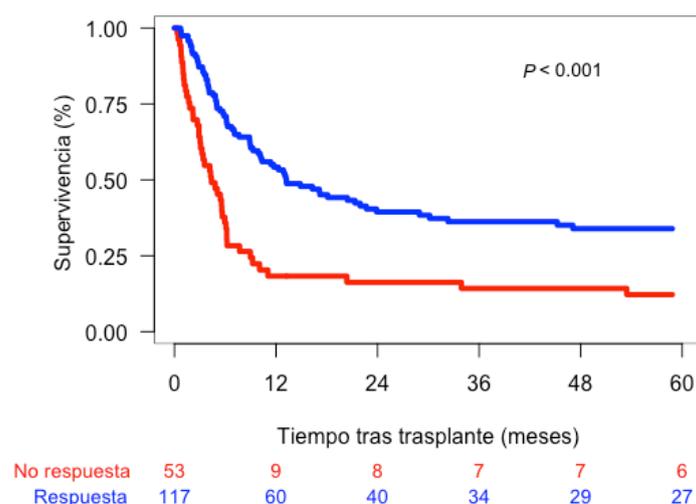
Cuarenta y cuatro pacientes continuaron vivos a una mediana de tiempo de seguimiento de 82 meses (extremos, 5-229). La mediana de supervivencia global fue de 7 meses. La supervivencia global estimada a 1, 2 y 5 años fue del 40%, 32% y 27%, respectivamente (**Figura 40**).



**Figura 40.** Supervivencia global de los pacientes con EICH aguda que reciben tratamiento sistémico con corticoides

La supervivencia a 1, 2 y 5 años de los pacientes que recibieron corticoides a dosis de 2 mg/kg/día y 20 mg/kg/día fue de 38%, 31% y 23%, y 44%, 34% y 31%, respectivamente ( $P = 0.572$ ). Al no detectarse diferencias, se ha analizado la serie de manera conjunta.

La probabilidad de supervivencia para respondedores y no respondedores al tratamiento a 1, 2 y 5 años fue de 51%, 39% y 34%, y 18%, 16% y 12%, respectivamente ( $P < 0.001$ ) (**Figura 41**). Estas diferencias se mantienen analizando los grados de EICH aguda al inicio del tratamiento por separado, con mejores porcentajes de SG en respondedores, tanto en grados leves (A-B) como graves (C-D) ( $P < 0.001$ ).



**Figura 41.** Supervivencia global de los pacientes con EICH aguda tratados con corticoides sistémicos según la respuesta global al tratamiento

En la **Tabla 45** se resume el análisis univariante y multivariante de la SG de los pacientes con EICH aguda que recibieron tratamiento sistémico. Las variables que mostraron tener un valor pronóstico independiente fueron:

- Estadio de enfermedad ( $P < 0.001$ ). Los pacientes con estadio precoz de la enfermedad en el momento del trasplante tuvieron mayor SG que los pacientes con estadio más alto.
- Grado de EICH aguda al inicio del tratamiento ( $P < 0.001$ ). Los pacientes con grado D al inicio del tratamiento tuvieron menor SG que los pacientes con menor grado.
- Niveles de LDH al inicio del tratamiento ( $P < 0.001$ ). Los pacientes con unos niveles de LDH superiores al inicio del tratamiento tuvieron menor SG que los pacientes con menos nivel.

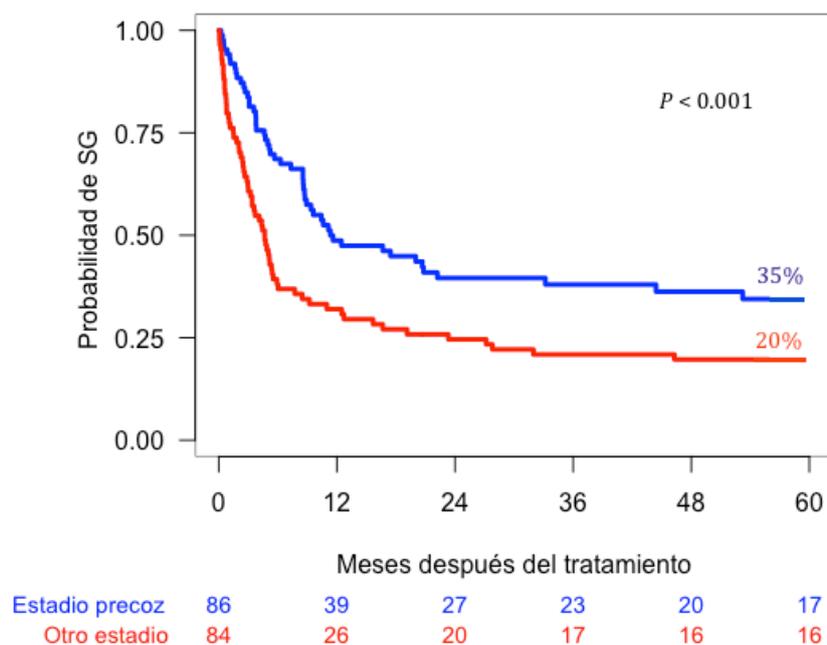
**Tabla 45.** Análisis univariante y multivariante de supervivencia de los pacientes con EICH aguda y tratamiento sistémico con corticoides

Variables	Categoría desfavorable	Análisis univariante		Análisis multivariante	
		% SG (5 años)	P	HR (95% IC)	P
Edad (años)*	>30	23 vs 34	0.078		
Estadio de la	No precoz	20 vs 35	<0.001	0.51	<0.001

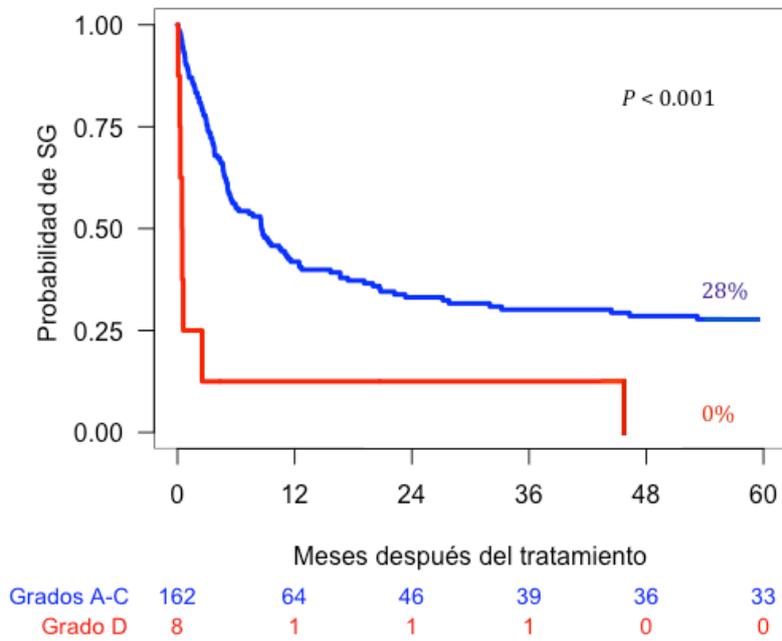
enfermedad al trasplante				(0.36–0.73)	
Enfermedad de base	No LA	22 vs 29	0.032		
	SLP	11 vs 29	0.015		
Autólogo previo	Sí	15 vs 29	0.002		
Esquema de profilaxis	No ciclo largo corticoides	19 vs 33	0.067		
Grado inicial EICH	D	0 vs 28	<0.001	3.67 (1.67–7.95)	<0.001
Niveles de LDH*	> 520 U/L	12 vs 29	<0.001	1.16 (1.1–1.23)	<0.001
Niveles de albúmina*	2.6 g/dL	20 vs 28	0.074		
Afectación por órganos	Piel aislada < GI sin hígado < Hígado	15 vs 23 vs 38	<0.001		

\* Variable dicotomizada en el análisis univariante y continua en el multivariante

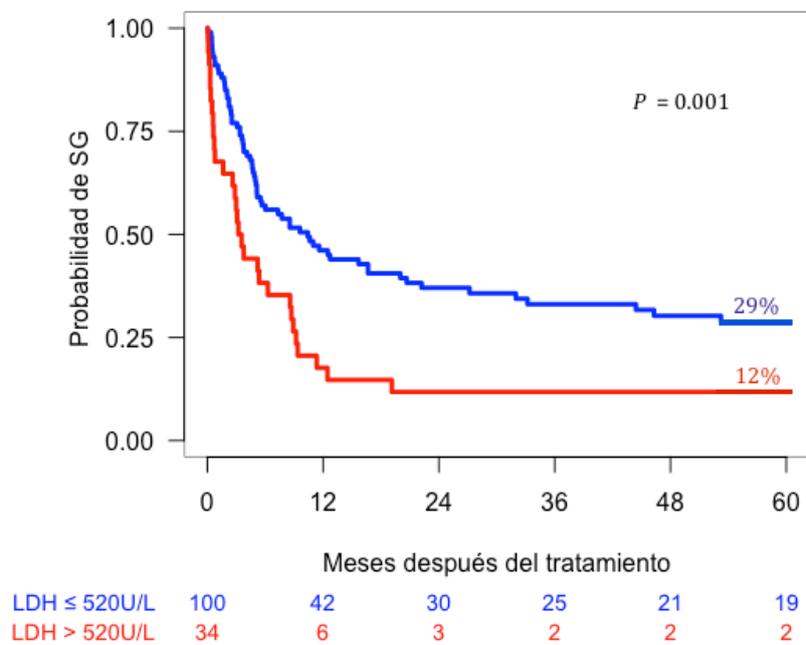
La **Figura 42**, la **Figura 43** y la **Figura 44** muestran la incidencia acumulada de SG según la más discriminante distribución de cada variable que entró en el modelo de regresión.



**Figura 42.** Supervivencia global de los pacientes con EICH aguda tratados con corticoides sistémicos según el estadio de la enfermedad



**Figura 43.** Supervivencia global de los pacientes con EICH aguda tratados con corticoides sistémicos según el grado de EICH aguda al inicio del tratamiento



**Figura 44.** Supervivencia global de los pacientes con EICH aguda tratados con corticoides sistémicos según los niveles de LDH al inicio del tratamiento

### 5.2.7.1.3. Clasificación pronóstica de supervivencia

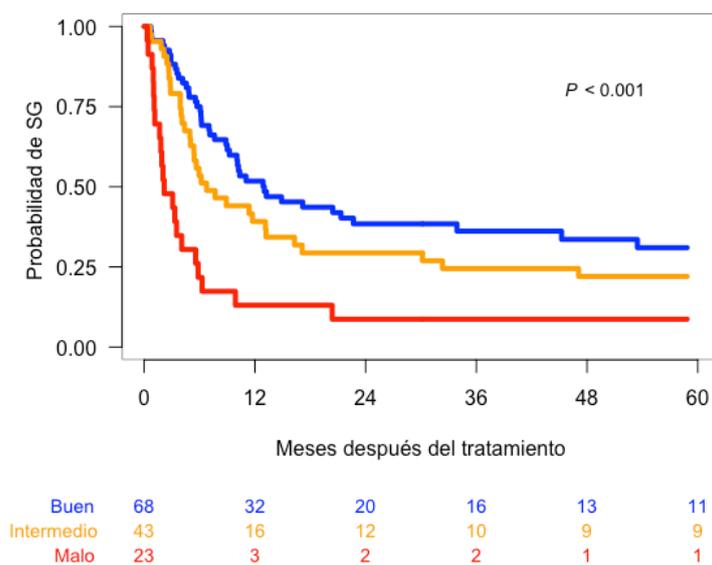
Las variables significativas en el análisis multivariante de supervivencia se combinaron para proponer una clasificación pronóstica de supervivencia (**Tabla 46**). La supervivencia a 5 años fue de 31%, 22% y 9% para los pacientes de buen pronóstico, pronóstico intermedio y mal pronóstico, respectivamente ( $P < 0.001$ ) (**Figura 45**). Treinta y seis pacientes (22%) no pudieron analizarse al no disponer de los datos de LDH.

**Tabla 46.** Clasificación pronóstica de supervivencia

Puntos	Pacientes n,%	SG-1a (%)	SG-5a (%)
0-1	68 (51)	52	31
2	43 (32)	39	22
3-6	23 (17)	13	9

\* Los porcentajes pueden no sumar 100 debido al redondeo

Estadio de la enfermedad al trasplante: precoz (0 puntos); otro (2 puntos). LDH sérica (U/L): <520 (0 puntos); >520 (1 punto). Grado de EICH antes del tratamiento: B-C (0 puntos), D (3 puntos).  $P < 0.001$

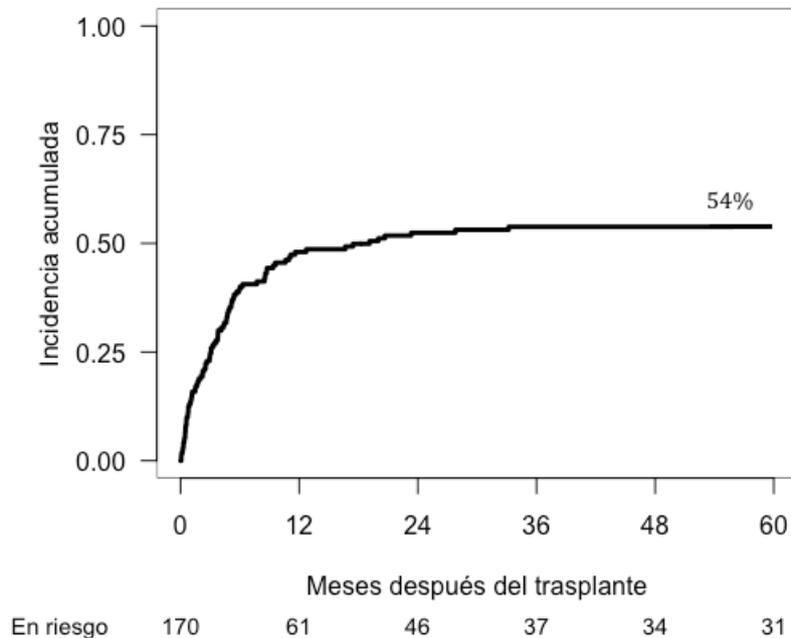


**Figura 45.** Clasificación pronóstica de supervivencia propuesta

### 5.2.7.1.4. Mortalidad relacionada con el trasplante

Noventa y cuatro pacientes fallecieron de causas no relacionadas con recaída en una mediana de tiempo de 111 días después del trasplante (extremos, 2-4594). La

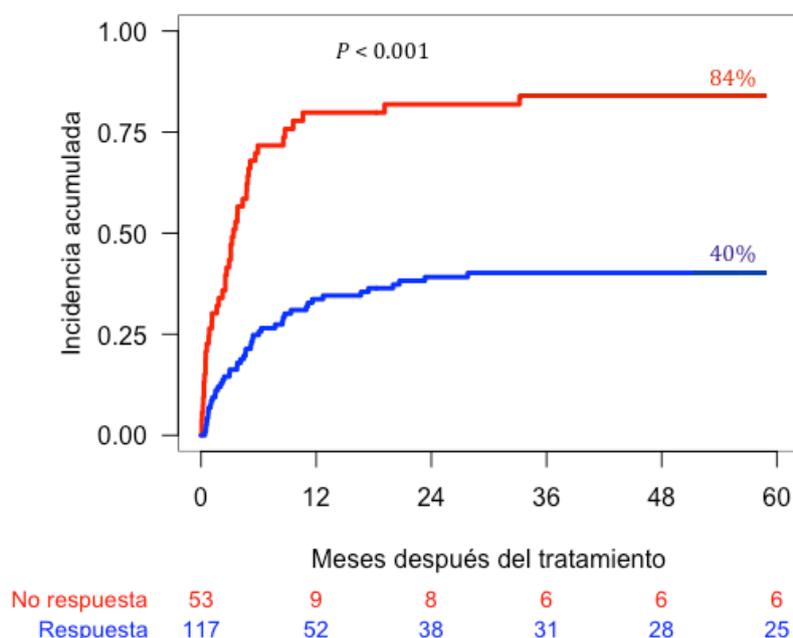
incidencia acumulada de MRT a los 100 días y a los 5 años fue del 26% y del 54%, respectivamente (**Figura 46**).



**Figura 46.** Incidencia acumulada de mortalidad sin recaída de los pacientes con EICH aguda que reciben tratamiento sistémico con corticoides

La incidencia acumulada de mortalidad sin recaída a 100 días, 1 y 5 años de los pacientes que reciben corticoides a dosis de 2 mg/kg/día y 20 mg/kg/día fue de 27%, 49% y 55%, y 26%, 46% y 52%, respectivamente ( $P = 0.91$ ). Al no detectarse diferencias, se ha analizado la serie de manera conjunta.

La probabilidad de MRT para respondedores y no respondedores al tratamiento a 100 días, 1 y 5 años fue de 16%, 34% y 40%, y 49%, 80% y 84%, respectivamente ( $P < 0.001$ ) (**Figura 47**).



**Figura 47.** Incidencia acumulada de mortalidad sin recaída de los pacientes con EICH aguda tratados con corticoides sistémicos según la respuesta global al tratamiento

En la **Tabla 47** se resume el análisis univariante y multivariante de la incidencia acumulada de MRT. Las variables que mostraron tener un valor pronóstico independiente fueron:

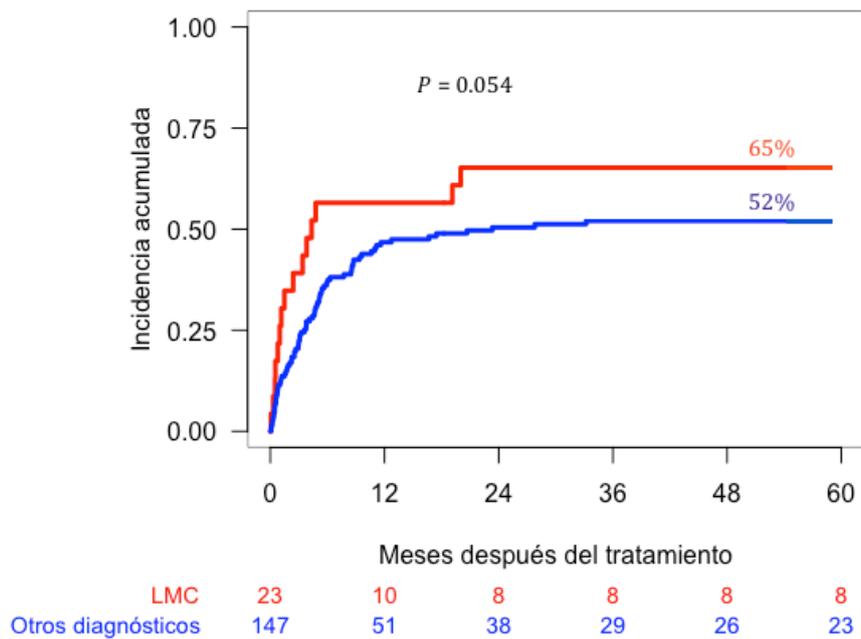
- Diagnóstico de la enfermedad de base ( $P < 0.001$ ). Los pacientes con leucemia mieloide crónica tuvieron un riesgo mayor de MRT que los pacientes con otras hemopatías malignas.
- Trasplante autólogo previo ( $P < 0.001$ ). Los pacientes con autotrasplante previo tuvieron mayor riesgo de MRT que el resto de pacientes.
- Grado de EICH aguda al inicio del tratamiento ( $P = 0.004$ ). Los pacientes con grado D al inicio del tratamiento tuvieron mayor riesgo de MRT que los pacientes con menor grado.
- Niveles de LDH al inicio del tratamiento ( $P < 0.001$ ). Los pacientes con niveles de LDH superiores al inicio del tratamiento tuvieron mayor riesgo de MRT que los pacientes con menor nivel.

**Tabla 47.** Análisis univariante y multivariante de mortalidad sin recaída de los pacientes con EICH aguda y tratamiento sistémico con corticoides

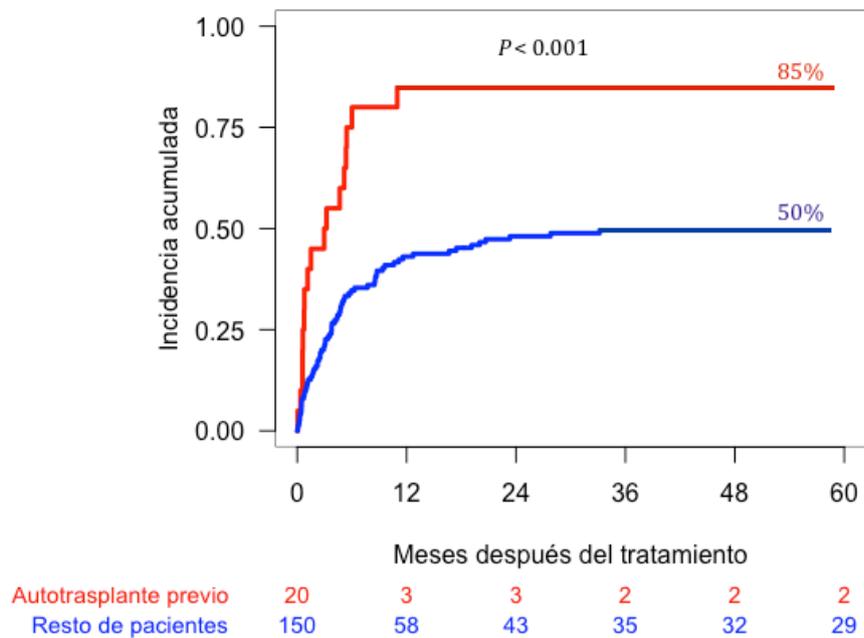
Variables	Categoría desfavorable	Análisis univariante		Análisis multivariante	
		% SG (5 años)	P	HR (95% IC)	P
Edad (años)*	>30	35 vs 65	<0.001		
Estadio de la enfermedad al trasplante	No precoz	48 vs 60	0.028		
Enfermedad de base	No LLA	44 vs 59	0.029	2.89 (1.56–5.35)	<0.001
	LMC	52 vs 65	0.054		
	SLP	51 vs 100	0.064		
Autólogo previo	Sí	50 vs 85	<0.001	2.91 (1.59–5.33)	<0.001
Grado inicial EICH	D	52 vs 100	<0.001	5.21 (1.67–16.2)	0.004
Niveles de LDH*	> 520 U/L	47 vs 68	0.011	1.13 (1.07–1.19)	<0.001
Niveles de albúmina*	< 3.1 g/dL	46 vs 63	0.034		
Afectación por órganos	Piel aislada < GI sin hígado < Hígado	46 vs 56 vs 67	0.007		

\* Variable dicotomizada en el análisis univariante y continua en el multivariante

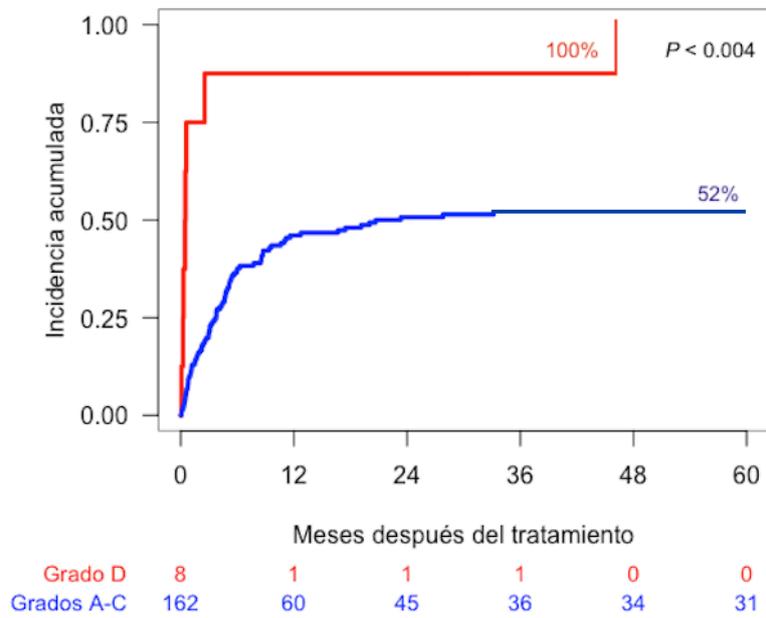
La **Figura 48**, la **Figura 49**, la **Figura 50** y la **Figura 51** muestran la incidencia acumulada de recaída según la más discriminante distribución de cada variable que entró en el modelo de regresión.



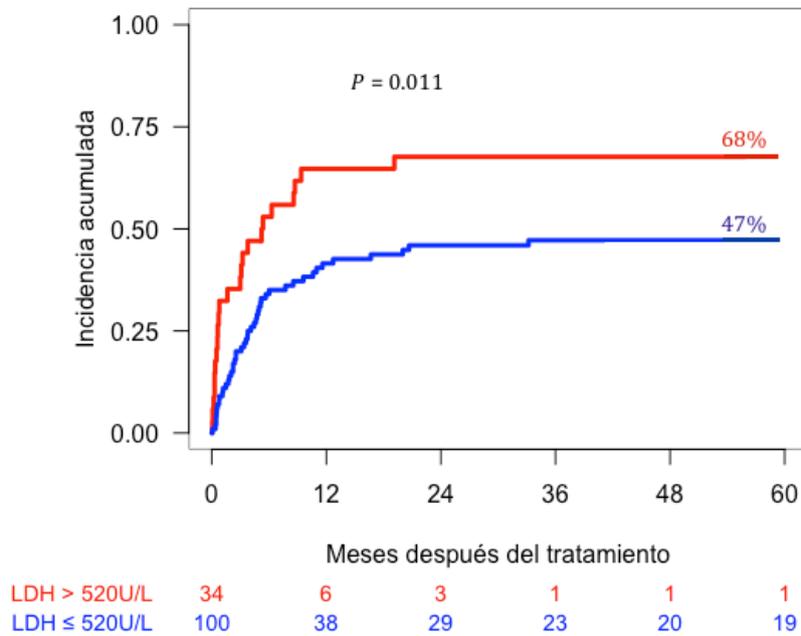
**Figura 48.** Incidencia acumulada de mortalidad sin recaída de los pacientes con EICH aguda tratados con corticoides sistémicos según la enfermedad subyacente



**Figura 49.** Incidencia acumulada de mortalidad sin recaída de los pacientes con EICH aguda tratados con corticoides sistémicos según trasplante autólogo previo



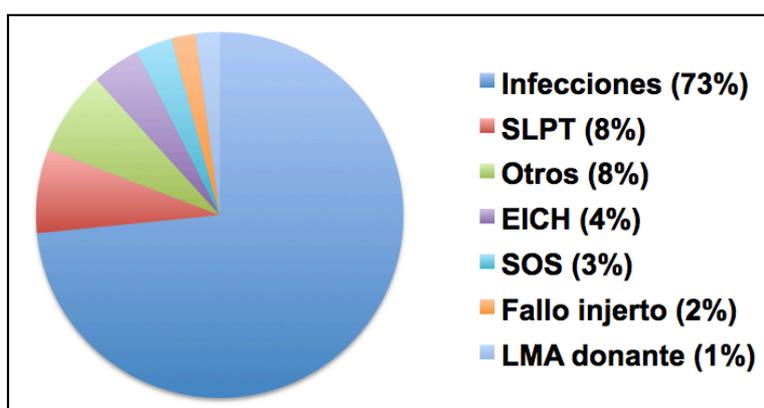
**Figura 50.** Incidencia acumulada de mortalidad sin recaída de los pacientes con EICH aguda tratados con corticoides sistémicos según el grado de EICH al inicio del tratamiento



**Figura 51.** Incidencia acumulada de mortalidad sin recaída de los pacientes con EICH aguda tratados con corticoides sistémicos según los niveles de LDH al inicio del tratamiento

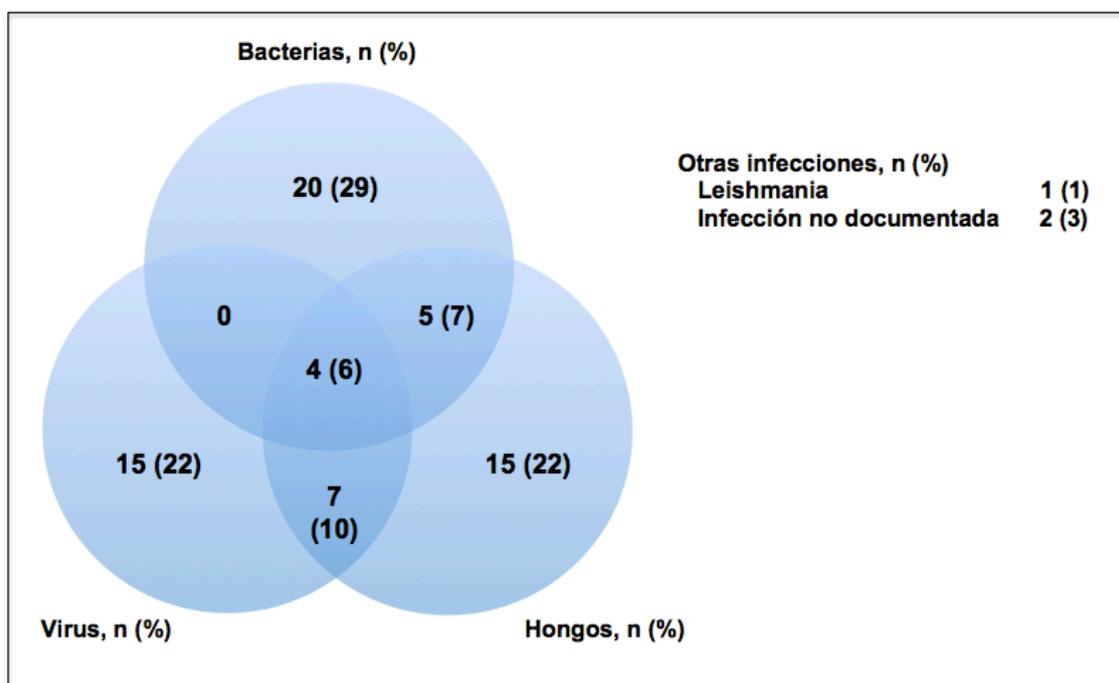
5.2.7.1.5. Causas de muerte

Del total de 126 pacientes que fallecen, 32 fueron en el contexto de una recaída de la enfermedad de base, y 94 por alguna de las siguientes causas (**Figura 52**): infección (n = 69), enfermedad linfoproliferativa asociada a Epstein-Barr (n = 7), accidente cerebro-vascular (n = 4), complicaciones directas de la EICH aguda (n = 4), síndrome de obstrucción sinusoidal (n = 3), fallo primario de injerto (n = 2), LMA de origen en células del donante (n = 2), tromboembolismo pulmonar (n = 1), microangiopatía trombótica (n = 1) y evento neurológico no filiado (n = 1).



**Figura 52.** Causas de muerte sin recaída de los pacientes con EICH aguda y tratamiento sistémico con corticoides

La **Figura 53** ilustra las causas de muerte infecciosa en los pacientes con EICH aguda y tratamiento sistémico, y la **Tabla 48** recoge los aislamientos microbiológicos obtenidos.



**Figura 53.** Causas de muerte infecciosa de los pacientes con EICH aguda y tratamiento con corticoides sistémicos\*

\* Los porcentajes pueden no sumar 100 debido al redondeo

**Tabla 48.** Aislamientos microbiológicos en los pacientes fallecidos por causa infecciosa de la serie global

<b>Bacterias (32)</b>	
<i>P. aeruginosa</i>	9
<i>A. baumannii</i>	6
<i>S. maltophilia</i>	6
<i>K. pneumoniae</i>	2
<i>M. tuberculosis</i>	1
<i>M. avium</i>	1
<i>E. cloacae</i>	1
<i>E. Coli</i>	1
<i>S. aureus</i>	1
<i>S. viridans</i>	1
<i>S. epidermidis</i>	1
<i>Clostridium</i>	1
<i>S. marcescens</i>	1

<b>Virus (28)</b>	
CMV	16
Adenovirus	4
VRS	4
<i>Influenza</i>	2
VHH-6	1
JC	1
<b>Hongos (33)</b>	
<i>Aspergillus</i>	21
<i>Candida</i>	4
<i>Pneumocystis</i>	2
Hongo no filiado	2
<i>S. apioespermium</i>	1
<i>Fusarium</i>	1
<i>Cryptococcus</i>	1
<i>Mucor</i>	1
<b>Parásitos (1)</b>	
Leishmania	1

Se obtuvieron 94 aislamientos microbiológicos. De ellos, 32 correspondieron a bacterias, 28 a virus, 33 a hongos y 1 a parásitos. *Pseudomonas*, CMV y *Aspergillus* fueron los microorganismos más frecuentemente aislados, detectándose en 9 (13%), 16 (23%) y 21 (30%) pacientes fallecidos por infección, respectivamente.

#### 5.2.7.1.6. *Influencia de la respuesta precoz*

En el día 3 de tratamiento se recogió la respuesta alcanzada en un intento de predecir la respuesta final al tratamiento con corticoides. Ciento veinte de los 170 pacientes fueron evaluables (2 pacientes murieron antes de llegar al tercer día de tratamiento, 7 pacientes cambiaron de línea por progresión franca antes de cumplir 3 días de tratamiento, 41 pacientes sin datos). Después de 3 días de tratamiento, 21 (18%) pacientes presentaban una respuesta completa, 27 (23%) respuesta parcial, 64 (53%) enfermedad estable y 8 (7%) progresión. La respuesta completa al tratamiento con corticoides fue alcanzada por 19 (90%), 22 (81%), 41 (64%) y 1 (13%) de los pacientes que al tercer día de tratamiento presentaban, respectivamente, respuesta completa, respuesta parcial, enfermedad estable y progresión ( $P < 0.001$ ). Esto

también influyó en la supervivencia global, con unos resultados a 5 años del 33%, 18% y 13% de los pacientes con respuesta completa o parcial, enfermedad estable y progresión, respectivamente (P = 0.027).

#### 5.2.7.1.7. Influencia del tratamiento sobre la reconstitución inmune

Ciento treinta y seis (80%) y 103 (61%) de los 170 pacientes con EICH aguda y tratamiento sistémico con corticoides sobrevivieron más de 3 y 6 meses, respectivamente; 104 (80%) y 90 (69%) de los 130 pacientes sin EICH aguda o con EICH aguda grado IA sin tratamiento sistémico sobrevivieron más de 3 y 6 meses, respectivamente.

Mediante citometría de flujo se analizaron las poblaciones linfocitarias a los 3 y 6 meses (Tabla 49).

**Tabla 49.** Reconstitución inmune a los 3 y 6 meses del trasplante en función de la EICH aguda y su tratamiento

Poblaciones linfocitarias	EICH aguda y tratamiento sistémico	No EICH aguda / No tratamiento sistémico	P	Datos missing
<b>Linfocitos - 3 meses</b>			<0.001	64/31
Mediana	335	589		
Extremos	55 – 2816	22 – 6397		
<b>CD3 - 3 meses</b>			0.007	60/32
Mediana	28.78	56.25		
Extremos	0 – 751.7	0 – 5118		
<b>CD4 - 3 meses</b>			0.002	60/32
Mediana	14.15	35.03		
Extremos	0 – 149.8	0 – 369		
<b>CD8 - 3 meses</b>			0.345	60/32
Mediana	5.04	8.06		
Extremos	0 – 654	0 – 4913		
<b>NK - 3 meses</b>			0.842	60/32
Mediana	236.5	240.4		
Extremos	6.72 – 1521	0 – 822.5		
<b>CD19 - 3 meses</b>			<0.001	60/32
Mediana	46.48	235.3		
Extremos	0 – 1517	0 – 2267		
<b>Linfocitos - 6 meses</b>	768	1029	0.019	48/27

Poblaciones linfocitarias	EICH aguda y tratamiento sistémico	No EICH aguda / No tratamiento sistémico	P	Datos missing
Mediana	191 – 3278	11 – 4300		
Extremos				
<b>CD3 - 6 meses</b>			0.212	48/27
Mediana	140.9	210		
Extremos	2.1 – 2076	0.22 – 1668		
<b>CD4 - 6 meses</b>			0.087	48/27
Mediana	90.29	136.7		
Extremos	0 – 635.7	0 – 608.7		
<b>CD8 - 6 meses</b>			0.485	48/27
Mediana	32.4	46.44		
Extremos	0 – 1436	0 – 1368		
<b>NK - 6 meses</b>			0.744	48/27
Mediana	286	274.4		
Extremos	71.25 – 1505	10.78 – 2295		
<b>CD19 - 6 meses</b>			<0.001	48/27
Mediana	102.2	409.5		
Extremos	0 – 1221	0 – 3397		

Los pacientes con EICH aguda y tratamiento sistémico con corticoides presentaron un menor número de linfocitos T *helper* y linfocitos B a los 3 y 6 meses del trasplante, respecto a los pacientes sin EICH agudo o con grado IA que no requirió tratamiento sistémico.

#### 5.2.7.2. Utilidad de nuevos índices de gravedad de la EICH aguda

##### 5.2.7.2.1. Índice de gravedad de MacMillan

El grupo de Minnesota ha propuesto recientemente una nueva clasificación, el índice de gravedad de MacMillan, que define dos grupos, estándar y alto riesgo, basada en el número de órganos afectados y en su gravedad al inicio de la EICH aguda. Su comparación con las clasificaciones de IBMTR y la anterior del grupo de Minnesota se recoge en la **Tabla 50** y la **Tabla 51**, respectivamente.

**Tabla 50.** Relación entre nuevo índice de gravedad de MacMillan y la clasificación IBMTR

Índice gravedad MacMillan	Clasificación IBMTR			
	A	B	C	D
Standard risk, n (%)	47 (25)	103 (54)	9 (5)	0
High risk, n (%)	0	19 (10)	4 (2)	8 (4)

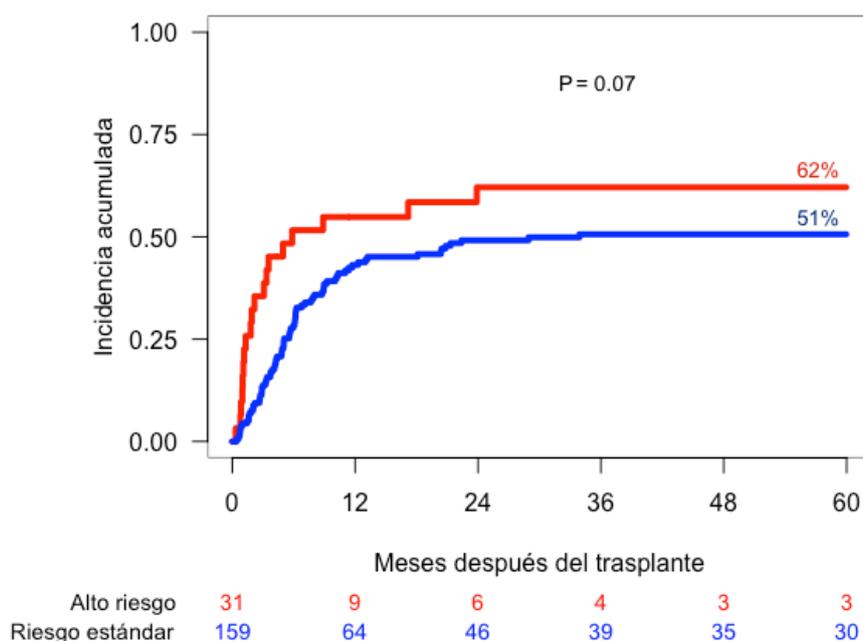
\* Los porcentajes pueden no sumar 100 debido al redondeo

**Tabla 51.** Relación entre nuevo índice de gravedad de MacMillan y la clasificación anterior de Minnesota

Índice gravedad MacMillan	Clasificación anterior de Minnesota			
	I	II	III	IV
Standard risk, n (%)	70 (37)	58 (34)	11 (6)	0
High risk, n (%)	0	5 (3)	18 (11)	8 (4)

\* Los porcentajes pueden no sumar 100 debido al redondeo

La probabilidad de MRT para pacientes con riesgo estándar o alto riesgo a 100 días, 1 y 5 años fue de 14%, 43% y 51%, y 39%, 55% y 62%, respectivamente (P = 0.07) (Figura 54).

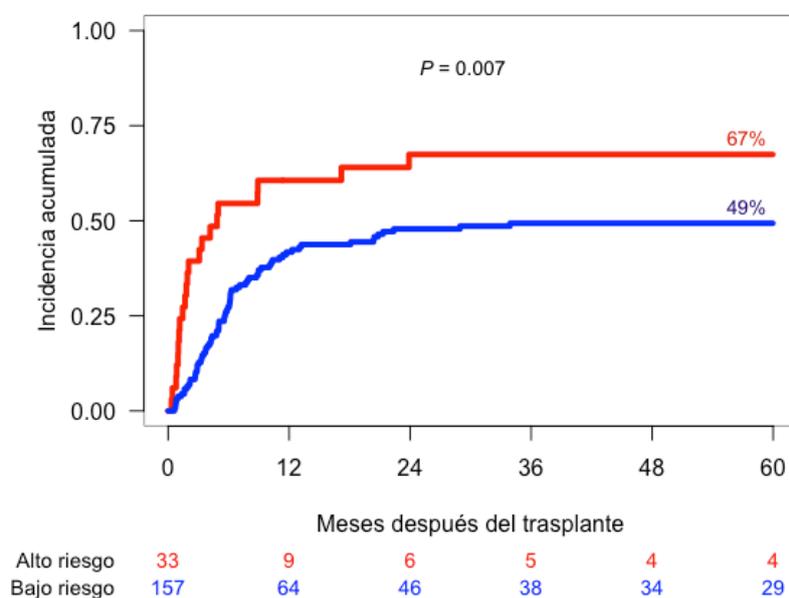
**Figura 54.** Incidencia acumulada de mortalidad sin recaída de los pacientes con EICH aguda en función del índice de riesgo de MacMillan

Ciento once (74%) pacientes y 18 (58%) de los pacientes con riesgo estándar o alto riesgo respondieron, respectivamente ( $P = 0.13$ ). La SG de los pacientes con riesgo estándar o alto riesgo a 6 meses, 1 y 5 años es de 65%, 45% y 30%, y de 39%, 32% y 13%, respectivamente ( $P = 0.01$ ).

#### 5.2.7.2.2. Nueva propuesta

Nuestra propuesta tiene más en cuenta la influencia de la EICH aguda hepática, distinguiendo dos grupos: bajo riesgo (cualquier afectación cutánea aislada, afectación hepática grado 1 sin gastrointestinal 3 o 4, afectación gastrointestinal grado 1 o 2) y alto riesgo (cualquier afectación hepática grados 2 a 4, cualquier afectación gastrointestinal 3 o 4).

La probabilidad de MRT para pacientes de bajo riesgo o de alto riesgo a 100 días, 1 y 5 años fue de 15%, 42% y 49%, y 45%, 61% y 67%, respectivamente ( $P = 0.007$ ) (Figura 55).



**Figura 55.** Incidencia acumulada de mortalidad sin recaída de los pacientes con EICH aguda en función de la clasificación de riesgo propuesta

Ciento once (75%) pacientes y 18 (55%) de los pacientes con riesgo estándar o alto riesgo respondieron, respectivamente ( $P = 0.04$ ). La SG de los pacientes con

riesgo estándar o alto riesgo a 6 meses, 1 y 5 años es de 65%, 46% y 30%, y de 39%, 30% y 16%, respectivamente ( $P = 0.01$ ).

Aunque los números absolutos y porcentajes son similares entre ambas clasificaciones, la distribución de los pacientes es diferente, dado que varían los criterios para definir los grupos de riesgo. La distribución de los pacientes de acuerdo al estadio por órganos al inicio de la EICH aguda, en función del grupo de riesgo, se encuentran recogidos en la **Tabla 52**, la **Tabla 53** y la **Tabla 54**.

**Tabla 52.** Distribución de los pacientes con EICH aguda cutánea en función de las diferentes clasificaciones pronósticas

Estadio piel	Clasificación propuesta		Índice de gravedad de MacMillan	
	Bajo riesgo	Alto riesgo	Riesgo estándar	Alto riesgo
0	19	15	17	17
1	73	8	73	8
2	56	8	60	4
3	9	1	9	1
4	0	1	0	1

**Tabla 53.** Distribución de los pacientes con EICH aguda hepática en función de las diferentes clasificaciones pronósticas

Estadio hepático	Clasificación propuesta		Índice de gravedad de MacMillan	
	Bajo riesgo	Alto riesgo	Riesgo estándar	Alto riesgo
0	137	2	136	3
1	20	0	13	7
2	0	22	10	12
3	0	5	0	5
4	0	4	0	4

**Tabla 54.** Distribución de los pacientes con EICH aguda intestinal en función de las diferentes clasificaciones pronósticas

Estadio intestinal	Clasificación propuesta		Índice de gravedad de MacMillan	
	Bajo riesgo	Alto riesgo	Riesgo estándar	Alto riesgo
0	112	23	121	14
1	41	5	37	9
2	4	1	1	4
3	0	1	0	1
4	0	3	0	3

Existen sobre todo diferencias de distribución de los pacientes con EICH aguda hepática. En nuestra clasificación, el 100% de los pacientes con estadio 1 y 2 hepático fueron clasificados como de bajo y alto riesgo, respectivamente; en el índice de gravedad de MacMillan, el 35% y el 45% de los pacientes con estadio 1 y 2 hepático fueron clasificados como de alto riesgo y riesgo estándar, respectivamente. Por menor número de pacientes las diferencias fueron menos acusadas, pero también patentes en el caso de la distribución de la EICH aguda intestinal estadio 2, con un 75% de los pacientes clasificados como de bajo riesgo en la clasificación propuesta y, por el contrario, con un 75% de los pacientes clasificados de alto riesgo en el índice de gravedad de MacMillan.

### 5.2.7.3. Segunda línea y sucesivas

Como se ejemplifica en la **Figura 39**, de los 53 pacientes que no alcanzaron una respuesta global, 9 (17%) fallecieron antes de poder iniciar una segunda línea. Diecinueve pacientes tratados previamente con corticoterapia a 2 mg/kg recibieron intensificación de la terapia esteroidea con dosis de 20 mg/kg, de los que respondieron 8 (42%) y sobrevivieron 4 (21%) pacientes. Once de los 19 pacientes no respondieron y 9 pudieron someterse a un tratamiento de rescate con ATG. Siete y 18 pacientes tratados en primera línea con corticoterapia a dosis de 2 mg/kg y 20 mg/kg recibieron tratamiento de segunda línea directamente con ATG, respectivamente.

Globalmente, 34 pacientes fueron tratados con ATG (10 pacientes con linfoglobulina y 24 pacientes con timoglobulina). El tiempo medio desde el trasplante y

desde el inicio de la EICH aguda hasta la administración de la ATG fue de 56 días (10-180) y 30 días (3-111), respectivamente. Nueve (27%), 14 (41%) y 11 (33%) pacientes presentaban un grado B, C o D al inicio de tratamiento con ATG. El estadio por órganos se encuentra resumido en la **Tabla 55**.

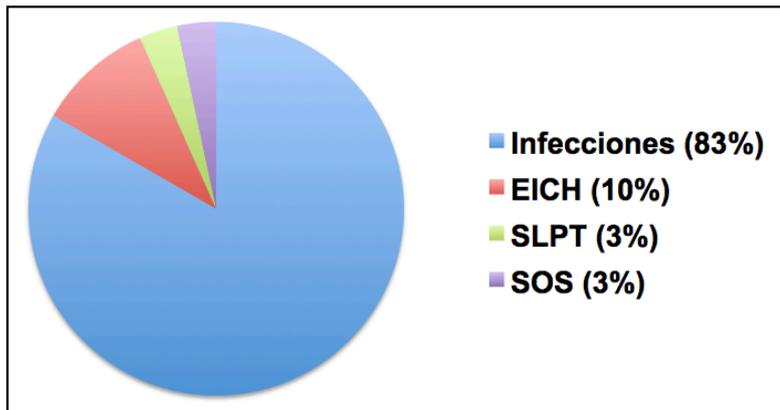
**Tabla 55.** Estadio por órgano de la EICH aguda al inicio del tratamiento con ATG\*

Localización	Estadio por órgano				
	0	I	2	3	4
Cutánea, n (%)	13 (38)	9 (26)	5 (15)	5 (15)	2 (6)
Hepática, n (%)	16 (47)	2 (6)	4 (12)	7 (21)	5 (15)
Gastrointestinal, n (%)	8 (24)	6 (18)	7 (21)	5 (15)	8 (23)

\* Los porcentajes pueden no sumar 100 debido al redondeo

De los 29 pacientes que recibieron al menos 3 dosis de ATG, la mediana de tratamiento fue de 6 dosis (3-10). Cinco pacientes recibieron 1 o 2 dosis de ATG por fallecimiento precoz, sin alcanzar respuesta. Quince (44%) de los 34 pacientes respondieron al tratamiento con ATG, sin diferencias entre los pacientes tratados en primera línea con 2 mg/kg, 2-20 mg/kg o 20 mg/kg ( $P = 0.52$ ). Once de los 19 pacientes que no respondieron a ATG recibieron otras terapias de forma consecutiva (2 de ellos con dos líneas de tratamiento, y uno con hasta 3 líneas de tratamiento).

Fallecieron 31 (91%) de los 34 pacientes tratados con ATG. Un paciente lo hizo en el contexto de una recaída de la enfermedad de base, y 30 por alguna de las siguientes causas (**Figura 56**): infección ( $n = 25$ ), complicaciones directas de la EICH aguda ( $n = 3$ ), enfermedad linfoproliferativa asociada a Epstein-Barr ( $n = 1$ ), síndrome de obstrucción sinusoidal ( $n = 1$ ).



**Figura 56.** Causas de muerte sin recaída de los pacientes con EICH aguda corticorrefractaria que reciben tratamiento con ATG

Veinticinco (80%) pacientes fallecieron por causa infecciosa. De entre las causas de muerte infecciosa, las bacterias, virus y hongos participaron en 8 (32%), 10 (40%) y 10 (40%) fallecimientos, respectivamente. CMV participa en 7 (70%) de las muertes de causa vírica y *Aspergillus* en 9 (90%) de las muertes de causa fúngica.

### 5.3. ENFERMEDAD DE INJERTO CONTRA HUÉSPED CRÓNICA

#### 5.3.1. Características de los pacientes

Doscientos treinta y seis de los 300 pacientes vivieron más de 100 días y presentaron riesgo de desarrollar una EICH crónica. Sus características se muestran en la **Tabla 56**.

**Tabla 56.** Características basales de los pacientes en riesgo para desarrollar una EICH crónica

Variables	EICH crónica	No EICH crónica	P
<b>Número de pacientes, n (%)</b>	144 (61)	92 (39)	
<b>Edad, años</b>			0.36
Mediana	37	33	
Extremos	15 – 58	15 – 55	
<b>Grupos de edad, n (%)</b>			
15 – 20	18 (13)	11 (12)	
21 – 30	34 (24)	30 (33)	
31 – 40	39 (27)	27 (30)	
41 – 50	40 (28)	16 (17)	
> 50	13 (9)	8 (9)	
<b>Sexo, n (%)</b>			0.98
Hombre	86 (60)	54 (59)	
<b>Peso, kg</b>			0.25
Mediana	73	70	
Extremos	37 – 144	44 – 125	
<b>Estadio de la enfermedad al trasplante, n (%)</b>			0.5
Precoz	85 (59)	50 (54)	
Intermedio	35 (24)	21 (23)	
Avanzado	24 (17)	21 (23)	
<b>Diagnóstico, n (%)</b>			0.005
Leucemia linfoblástica aguda	45 (31)	43 (47)	
Leucemia mieloblástica aguda	60 (42)	35 (38)	
Leucemia mieloide crónica	17 (12)	2 (2)	
Síndrome mielodisplásico	8 (6)	4 (4)	
NMPC	0	1 (1)	
SMD/NMPC	0	3 (3)	

Síndrome linfoproliferativo crónico o linfoma	14 (10)	4 (4)	
<b>Trasplante autólogo previo, n (%)</b>	13 (9) <sup>1</sup>	6 (7)	0.66
<b>Estado serológico del receptor a CMV, n (%)</b>			0.97
Positivo	108 (75)	68 (74)	

\* Los porcentajes pueden no sumar 100 debido al redondeo

<sup>1</sup> 1 paciente había recibido 2 trasplantes autólogos

SMD = síndrome mielodisplásico; NMPC = neoplasia mieloproliferativa crónica; CMV = citomegalovirus

La mediana de edad de los pacientes que desarrollaron EICH crónica fue de 37 años (extremos, 15 – 58), de los que 86 (60%) fueron hombres. Se detectaron diferencias en cuanto al diagnóstico, predominando la LMC y el síndrome linfoproliferativo entre los pacientes que desarrollaron EICH crónica y con una mayor presencia de leucemia aguda entre los pacientes sin EICH crónica (P = 0.005). La mediana de seguimiento de los pacientes con EICH crónica vivos en el momento del presente análisis fue de 78 meses (extremos, 7 – 230).

### 5.3.2. Características de las UCU y del procedimiento del trasplante

En la **Tabla 57** se muestra el grado de compatibilidad del sistema HLA y ABO y los emparejamientos por sexo entre donante y receptor.

**Tabla 57.** Características de los regímenes de acondicionamiento y de profilaxis de la EICH de los pacientes en riesgo para desarrollar una EICH crónica\*

Variables	EICH crónica	No EICH crónica	P
<b>Grado de compatibilidad HLA, n (%)</b>			0.51
6 de 6	4 (3)	6 (7)	
5 de 6	37 (26)	20 (22)	
4 de 6	102 (71)	65 (71)	
3 de 6	1 (1)	1 (1)	
<b>Grado de incompatibilidad ABO, n (%)</b>			0.17
Mayor	32 (22)	29 (32)	
Menor	39 (27)	27 (29)	
Compatibilidad completa	73 (51)	36 (39)	
<b>Emparejamiento de sexo donante-receptor, n (%)</b>			0.6
Hombre – Mujer	24 (17)	19 (21)	
Hombre – Hombre	48 (33)	26 (28)	

Mujer – Hombre	38 (26)	28 (30)
Mujer – Mujer	34 (24)	19 (21)

\* Los porcentajes pueden no sumar 100 debido al redondeo

HLA = human leukocyte antigen

Excepto 10 pacientes (4%) que recibieron una unidad de SCU totalmente compatible, los restantes 226 pacientes recibieron alguna unidad con alguna disparidad HLA. Una disparidad en 1, 2 y 3 antígenos entre donante y receptor ocurrió en 57 (24%), 167 (71%) y 2 (1%) pacientes, respectivamente. Prácticamente un tercio de los pacientes varones (28%) recibió una unidad de SCU procedente de una donante mujer.

En la **Tabla 58** se muestra la actividad trasplantadora de diferentes periodos, así como los regímenes de acondicionamiento y de profilaxis de la EICH que se usaron.

**Tabla 58.** Características de los regímenes de acondicionamiento y de profilaxis de la EICH de los pacientes en riesgo para desarrollar una EICH crónica\*

Variables	EICH crónica	No EICH crónica	P
<b>Año del trasplante, n (%)</b>			0.1
1997 – 2000	11 (8)	1 (1)	
2001 – 2005	24 (17)	21 (23)	
2006 – 2010	57 (40)	40 (43)	
2011 – 2016	52 (36)	30 (33)	
<b>Régimen de acondicionamiento, n (%)</b>			0.25
BUvo + CY + TT + LG	17 (12)	5 (5)	
BUvo + CY + TT + ATG	4 (3)	3 (3)	
BUiv + CY + TT + ATG	10 (7)	11 (12)	
BUiv + F + TT + ATG	113 (78)	73 (80)	
<b>Profilaxis de EICH, n (%)</b>			0.83
Ciclosporina A + Prednisona (largo)	63 (44)	42 (46)	
Ciclosporina A + Prednisona (corto)	38 (26)	21 (23)	
Ciclosporina A + Mofetil micofenolato	43 (30)	29 (32)	

\* Los porcentajes pueden no sumar 100 debido al redondeo

BUvo = busulfán vía oral; BUiv = busulfán vía intravenosa; CY = ciclofosfamida; TT = tiothepa; LG = linfoglobulina; ATG = globulina antitimocítica; EICH = enfermedad de injerto contra huésped

En la **Tabla 59** se muestran las dosis celulares de las UCU.

**Tabla 59.** Dosis celulares de las UCU de los pacientes en riesgo para desarrollar una EICH crónica

<b>Variables</b>	<b>EICH crónica</b>	<b>No EICH crónica</b>	<b>P</b>
<b>CNT antes de la congelación, <math>\times 10^7/\text{kg}</math></b>			<b>1</b>
Mediana	3	3.03	
Extremos	0.05 – 7	1.49 – 7.87	
<b>CNT infundidas, <math>\times 10^7/\text{kg}</math></b>			<b>1</b>
Mediana	2.47	2.45	
Extremos	0.98 – 5.61	1.25 – 5.38	
<b>CD34 antes de la congelación, <math>\times 10^5/\text{kg}</math></b>			<b>0.74</b>
Mediana	1.65	1.69	
Extremos	0.02 – 5.16	0.27 – 6.76	
<b>CD34 infundidas, <math>\times 10^5/\text{kg}</math></b>			<b>0.35</b>
Mediana	1.33 <sup>1</sup>	1.4 <sup>1</sup>	
Extremos	0.08 – 6.09	0.3 – 21.6	
<b>CD3 infundidas, <math>\times 10^7/\text{kg}</math></b>			<b>0.69</b>
Mediana	0.6	0.62	
Extremos	0.12 – 1.49	0.26 – 2.11	
<b>CD4 infundidas, <math>\times 10^7/\text{kg}</math></b>			<b>0.3</b>
Mediana	0.4	0.46	
Extremos	0.09 – 1.04	0.01 – 1.65	
<b>CD8 infundidas, <math>\times 10^7/\text{kg}</math></b>			<b>0.8</b>
Mediana	0.17	0.16	
Extremos	0.05 – 0.6	0.05 – 2.38	
<b>CD19 infundidas, <math>\times 10^7/\text{kg}</math></b>			<b>0.62</b>
Mediana	0.2	0.19	
Extremos	0.02 – 0.44	0.06 – 3.25	
<b>CD16 infundidas, <math>\times 10^7/\text{kg}</math></b>			<b>0.69</b>
Mediana	0.22	0.23	
Extremos	0.04 – 0.7	0.08 – 3.38	
<b>Linfocitos infundidos, <math>\times 10^7/\text{kg}</math></b>			<b>0.23</b>
Mediana	1	1.14	
Extremos	0.29 – 2.36	0.46 – 3.24	

<sup>1</sup> 20 y 16 pacientes en un ensayo clínico (StemEx), respectivamente. P = 0.59  
 CNT = celularidad nucleada total

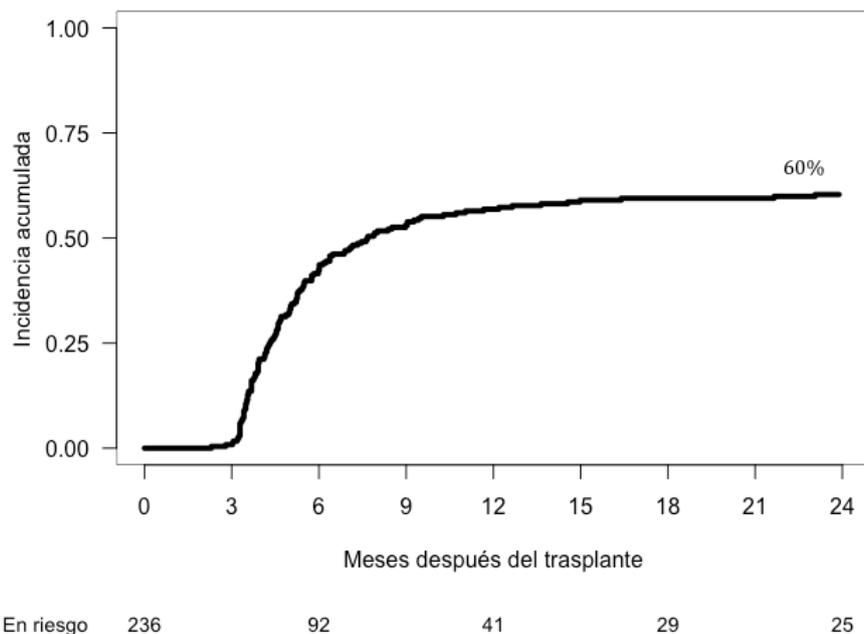
### 5.3.3. Gradación

Ciento cuarenta y cuatro de 236 pacientes en riesgo desarrollaron una EICH crónica. La mediana de tiempo hasta el desarrollo de la EICH crónica fue de 142 días (extremos, 70-895).

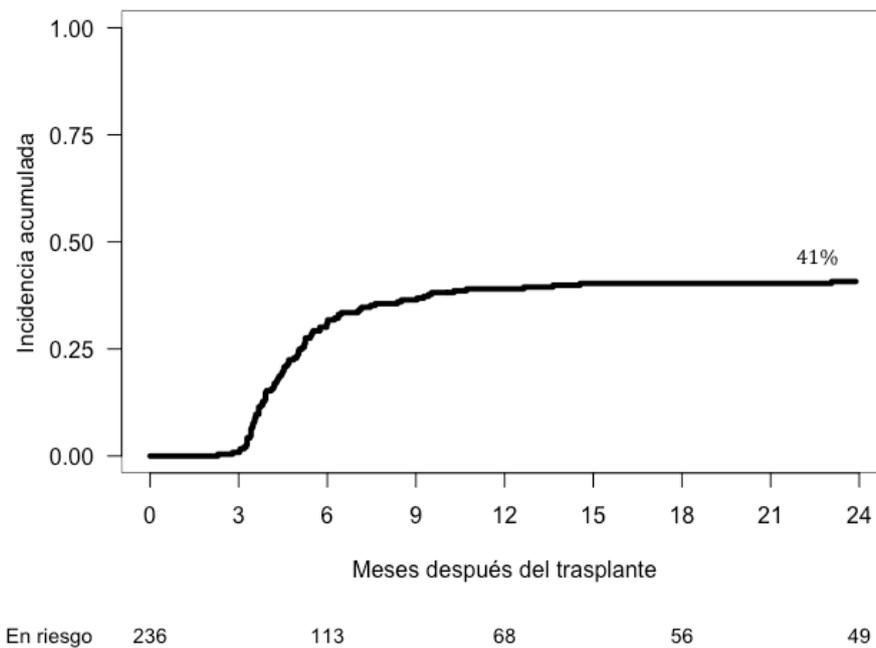
De los 144 pacientes con EICH crónica, 47 fueron limitadas y 97 extensas.

### 5.3.4. Incidencia acumulada

La incidencia acumulada de EICH crónica global y extensa a los 2 años fue del 60% y 41%, respectivamente (**Figura 57** y **Figura 58**).



**Figura 57.** Incidencia acumulada de EICH crónica de la serie global



**Figura 58.** Incidencia acumulada de EICH crónica extensa de la serie global

Treinta y ocho (20%) de 190 pacientes con EICH aguda y 26 (24%) de 110 pacientes sin EICH aguda no fueron evaluables por no llegar vivos al día +100.

### 5.3.5. Factores de riesgo

En la **Tabla 60** se resume el análisis univariante y multivariante de la incidencia acumulada de EICH crónica extensa. Las variables que mostraron tener un valor pronóstico independiente fueron:

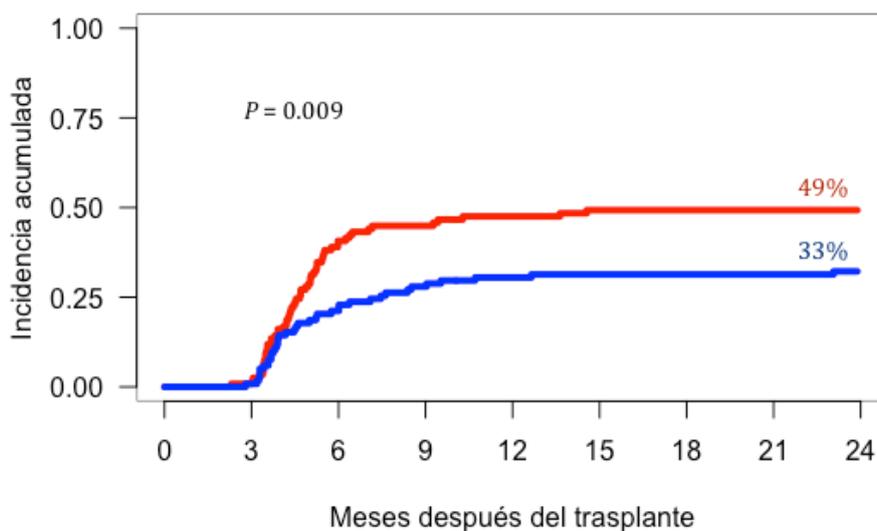
- Edad del receptor ( $P = 0.019$ ). Los pacientes con edad superior a 36 años tuvieron mayor riesgo de desarrollar una EICH crónica extensa que los pacientes más jóvenes.
- Tipo de acondicionamiento del trasplante ( $P = 0.043$ ). Los pacientes que recibieron un acondicionamiento que contenía linfoglobulina tuvieron más riesgo de desarrollar EICH crónica extensa que los pacientes con timoglobulina.
- Tipo de profilaxis de la EICH ( $P = 0.042$ ). Los pacientes que recibieron profilaxis con el esquema de micofenolato tuvieron menos riesgo de desarrollar una EICH crónica extensa que los pacientes con otro esquema de profilaxis.

**Tabla 60.** Análisis univariante y multivariante de incidencia acumulada de EICH crónica extensa de la serie global

Variables	Categoría desfavorable	Análisis univariante		Análisis multivariante	
		% IA (5 años)	P	HR (95% IC)	P
Edad (años)*	> 36 años	33 vs 49	0.009	1.03 (1.01–1.05)	0.019
Enfermedad de base	LMA	36 vs 48	0.063		
	No LLA	27 vs 49	0.002		
	LMC	38 vs 74	0.004		
Acondicionamiento	Linfoglobulina	39 vs 64	0.012	1.91 (1.02–3.58)	0.043
	Busulfán oral	39 vs 55	0.085		
Esquema de profilaxis	No ciclo corto corticoides	37 vs 53	0.041		
	No micofenolato	31 vs 46	0.04	0.6 (0.36–0.98)	0.042

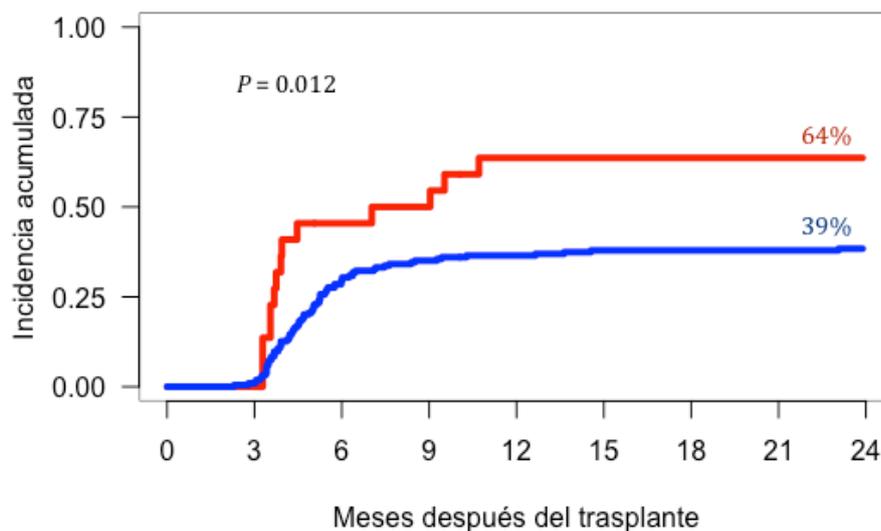
\* Variable dicotomizada en el análisis univariante y continua en el multivariante

La Figura 59, la Figura 60 y la Figura 61 muestran la incidencia acumulada de EICH crónica extensa según la más discriminante distribución de cada variable que entró en el modelo de regresión.



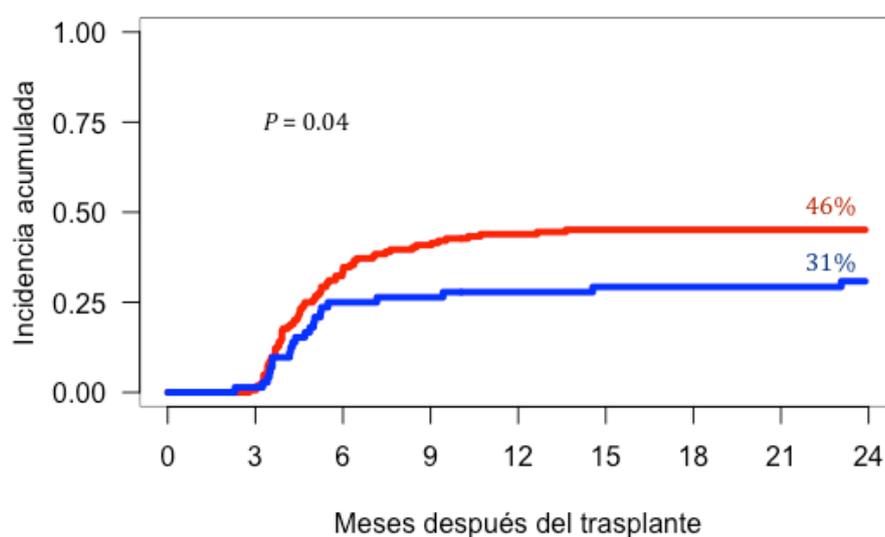
>36 años	118	115	46	29	25	22	21	19	19
≤36 años	118	115	67	50	43	37	35	34	30

**Figura 59.** Incidencia acumulada de EICH crónica extensa de la serie global según la edad del paciente



Linfoglobulina	22	22	9	7	4	4	4	4	4
Timoglobulina	214	208	104	72	64	55	52	49	45

**Figura 60.** Incidencia acumulada de EICH crónica extensa de la serie global según el acondicionamiento del trasplante



Otro esquema	164	162	77	50	40	34	33	32	29
Micofenolato	72	68	36	29	28	25	23	21	20

**Figura 61.** Incidencia acumulada de EICH crónica extensa de la serie global según el esquema de profilaxis de la EICH

#### 5.3.5.1. Influencia de la EICH aguda sobre la EICH crónica

El número y porcentaje de pacientes con EICH crónica en función de la EICH aguda se encuentra recogido en la **Tabla 61**.

**Tabla 61.** Prevalencia de EICH crónica en función de la EICH aguda

	No valorables	No EICH crónica	EICH crónica limitada	EICH crónica extensa
<b>EICH aguda</b> (N = 190), n (%)	38 (20)	53 (28)	25 (13)	74 (39)
<b>No EICH aguda</b> (N = 110), n (%)	26 (24)	39 (35)	22 (20)	23 (21)

\* Los porcentajes pueden no sumar 100 debido al redondeo

La incidencia acumulada a 2 años de EICH crónica extensa y global de los 152 pacientes con EICH aguda en riesgo de desarrollar EICH crónica es del 53% y 66%, respectivamente. La incidencia acumulada a 2 años de EICH crónica extensa y global de los 84 pacientes sin EICH aguda en riesgo de desarrollar EICH crónica es del 26% y 51%, respectivamente.

La incidencia acumulada de EICH crónica global fue ligeramente superior en los pacientes con EICH aguda previa (66% vs 51%); sin embargo, las diferencias

fueron más acusadas en caso las formas extensas, predominantes en aquellos pacientes con EICH aguda previa (53% vs 26%).

En cuanto a la forma de presentación, de los 144 pacientes con EICH crónica, 45 (31%), 85 (59%) y 14 (10%) pacientes tuvieron un inicio *de novo*, quiescente y progresivo, respectivamente.

### 5.3.6. Influencia de la EICH crónica sobre eventos postrasplante

#### 5.3.6.1. Supervivencia global

De los 236 pacientes evaluables para la EICH crónica, la supervivencia a los 5 años fue de 25%, 51% y 39% en los pacientes sin EICH crónica, con EICH crónica limitada y con EICH crónica extensa, respectivamente ( $P < 0.001$ ). Sin embargo, en el análisis multivariante, considerando la EICH como variable tiempo-dependiente, el desarrollo de EICH crónica no se distinguió como un factor pronóstico independiente con efecto negativo sobre la supervivencia.

#### 5.3.6.2. Mortalidad relacionada con el trasplante

De los 236 pacientes evaluables para la EICH crónica, la mortalidad relacionada con el trasplante a los 5 años fue de 38%, 13% y 45% en los pacientes sin EICH crónica, con EICH crónica limitada y con EICH crónica extensa, respectivamente ( $P < 0.001$ ). Sin embargo, en el análisis multivariante, considerando la EICH como variable tiempo-dependiente, el desarrollo de EICH crónica no se distinguió como un factor pronóstico independiente con efecto negativo sobre la MRT.

#### 5.3.6.3. Recaídas

De los 236 pacientes evaluables para la EICH crónica, la incidencia acumulada de recaídas a los 5 años fue de 42%, 42% y 16% en los pacientes sin EICH crónica, con EICH crónica limitada y con EICH crónica extensa, respectivamente ( $P < 0.001$ ). En el análisis multivariante, considerando la EICH como variable tiempo-dependiente, el desarrollo de EICH crónica extensa se mantuvo como un factor pronóstico independiente protector de recaída (HR 1.47, 1.06-2.05,  $P = 0.023$ ).

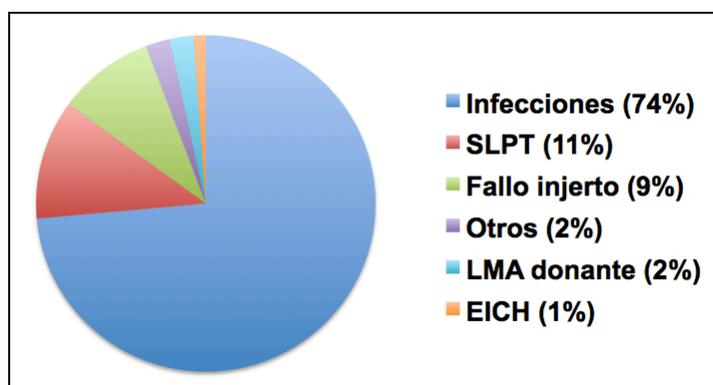
En la **Tabla 62** se muestran todas las variables que se mantuvieron en el análisis multivariante tiempo-dependiente de recaída.

**Tabla 62.** Variables pronósticas en el análisis multivariante tiempo-dependiente de recaída

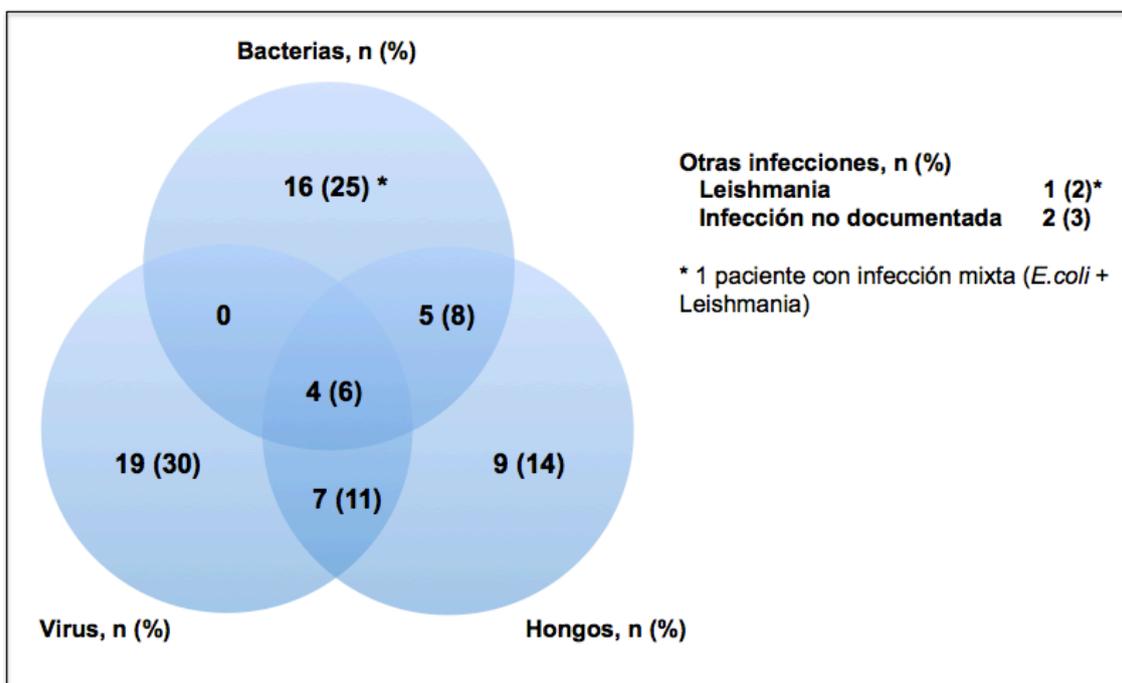
Variables	Categoría desfavorable	HR	P
Enfermedad de base	No LMC	0.53 (0.29–0.96)	0.04
Esquema de profilaxis	Ciclo corto corticoides	0.64 (0.46–0.87)	0.005
EICH crónica	No EICH/EICH limitada	1.47 (1.06–2.05)	0.023

#### 5.3.6.4. Causas de muerte

Del total de 153 pacientes que fallecieron, 66 fueron en el contexto de una recaída de la enfermedad de base, y 87 por alguna de las siguientes causas (**Figura 62**): infección (n = 64), fallo primario de injerto (n = 8), enfermedad linfoproliferativa asociada a Epstein-Barr (n = 10), accidente cerebro-vascular (n = 1), complicaciones directas de la EICH aguda (n = 1), LMA de origen en células del donante (n = 2) y tromboembolismo pulmonar (n = 1).

**Figura 62.** Causas de muerte sin recaída de los pacientes en riesgo de desarrollar una EICH crónica

La **Figura 63** ilustra las causas de muerte infecciosa y la **Tabla 63** recoge los aislamientos microbiológicos obtenidos.



**Figura 63.** Causas de muerte infecciosa del grupo de pacientes en riesgo de desarrollar una EICH crónica \*

\* Los porcentajes pueden no sumar 100 debido al redondeo

**Tabla 63.** Aislamientos microbiológicos en los pacientes fallecidos por causa infecciosa del grupo de pacientes en riesgo de desarrollar una EICH crónica

<b>Bacterias (28)</b>	
<i>P. aeruginosa</i>	10
<i>S. maltophilia</i>	5
<i>A. baumannii</i>	3
<i>M. tuberculosis</i>	2
<i>M. avium</i>	2
<i>K. pneumoniae</i>	2
<i>E. cloacae</i>	1
<i>E. Coli</i>	1
<i>S. marcescens</i>	1
<i>Clostridium</i>	1
<b>Virus (31)</b>	
CMV	19
Adenovirus	5
VRS	3
VHH-6	2

<i>Influenza</i>	2
<b>Hongos (25)</b>	
<i>Aspergillus</i>	17
<i>Candida</i>	3
<i>Pneumocystis</i>	1
Hongo no filiado	1
<i>S. apioespermium</i>	1
<i>Cryptococcus</i>	1
<i>Mucor</i>	1
<b>Parásitos (2)</b>	
Leishmania	2

De entre las causas de muerte infecciosa, las bacterias, virus y hongos participaron en 26 (41%), 30 (47%) y 25 (39%), respectivamente. Se obtuvieron 84 aislamientos microbiológicos. De ellos, 28 correspondieron a bacterias, 31 a virus, 25 a hongos y 2 a parásitos. *Pseudomonas*, CMV y *Aspergillus* fueron los microorganismos más frecuentemente aislados, detectándose en 10 (16%), 19 (30%) y 17 (27%) pacientes fallecidos por infección, respectivamente.

Cuarenta y cinco (87%) y 19 (54%) pacientes fallecieron por causa infecciosa en función del desarrollo o no de EICH crónica, respectivamente ( $P = 0.002$ ). De entre las causas de muerte infecciosa, las bacterias, virus y hongos participaron en 16 (31%) y 10 (29%) fallecimientos, respectivamente ( $P = 1$ ); en 23 (44%) y 7 (23%) fallecimientos, respectivamente ( $P = 0.04$ ); y en 20 (38%) y 5 (14%) fallecimientos, respectivamente ( $P = 0.03$ ).

*Pseudomonas* participó en 7 (24%) y 3 (33%) de las muertes de causa bacteriana, respectivamente ( $P = 0.91$ ); CMV en 14 (48%) y 5 (55%) muertes de causa vírica, respectivamente ( $P = 1$ ); y *Aspergillus* en 14 (48%) y 3 (33%) de las muertes de causa fúngica, respectivamente ( $P = 0.69$ ).

El síndrome linfoproliferativo asociado a virus de Epstein-Barr fue responsable del fallecimiento de 5 (10%) y 5 (14%) pacientes en función del desarrollo o no de EICH crónica, respectivamente ( $P = 0.74$ ).

## **6. DISCUSSION**



Este trabajo analiza la EICH aguda y crónica en 300 pacientes con hemopatías malignas sometidos a TSCU con acondicionamiento mieloablativo. El estudio recoge la incidencia, los factores de riesgo para el desarrollo de la EICH, su influencia sobre los eventos tiempo-dependientes y la respuesta al tratamiento con corticoides en las formas agudas, con el impacto que esto conlleva a la reconstitución inmune postrasplante. Este estudio confirma una vez más que el TSCU puede ser una opción curativa para aquellos pacientes con hemopatías malignas que no disponen de un donante emparentado HLA idéntico; sin embargo, muestra que la incidencia de EICH es relativamente alta, lo que tiene una importante repercusión en la mortalidad, sobre todo en aquellos pacientes con EICH aguda que no responde a corticoides.

Se trata de un estudio retrospectivo, denominador común en casi la totalidad de los trabajos sobre el TSCU, que recoge la experiencia de un solo centro a lo largo de casi 19 años. A pesar de un incremento progresivo en la celularidad infundida a lo largo del tiempo, de los avances en el campo del trasplante y de las medidas de soporte (Laughlin *et al*, 2001; Barker *et al*, 2011; Ballen *et al*, 2013; 2017), no hemos encontrado diferencias pronósticas entre los diferentes periodos de tiempo. Una posible explicación a este fenómeno es el uso progresivo del TSCU, conforme el centro adquiría experiencia, en pacientes más complejos, de mayor edad y con enfermedades más avanzadas. De igual modo, con el paso del tiempo se ha priorizado la celularidad en primer lugar a la hora de seleccionar las UCU; sin embargo, de forma paralela la disparidad HLA se ha incrementado, lo que podría haber limitado el beneficio del aumento de la celularidad en cuanto al pronóstico de los pacientes (Rocha & Gluckman, 2009). Por último, el hecho de realizar el estudio en una única institución, con 300 pacientes consecutivos de un centro terciario, en contraposición a los grandes estudios basados en los registros como Eurocord, IBMTR, New York Blood Bank y el *Japan Cord Blood Bank Network* (JCBBN), nos ha permitido conservar unas estrategias relativamente homogéneas en cuanto al procedimiento del trasplante, las medidas de soporte, el diagnóstico de la EICH y su tratamiento.

El trabajo se ha planteado en tres partes dado el gran tamaño de la serie. Una primera parte que describe la serie global y evalúa la SG, la MRT, las recaídas y las causas de mortalidad; una segunda parte que se centra en la EICH aguda, describiendo los factores de riesgo para su desarrollo, la respuesta al tratamiento de primera línea y su impacto sobre otras variables tiempo-dependientes y sobre la reconstitución inmune; y una tercera, y última parte, focalizada en la EICH crónica, los

factores de riesgo para la misma y su influencia sobre las variables tiempo-dependientes.

De entre las características de la serie, creemos de interés comentar algunos detalles. En primer lugar, destacar que más de un tercio de los pacientes sobrepasaban los 40 años en el momento del trasplante, habiendo un 10% con edades superiores a los 50 años, lo que demuestra una vez más el desplazamiento de la actividad de TSCU hacia edades cada vez más maduras, como ya se apuntó en trabajos anteriores (Sanz, 2012). Nos parece importante resaltar que una cuarta parte de los pacientes se encontraba en fase activa o estadio avanzado de enfermedad en el momento del trasplante, y que hasta un 10% había recibido un autotrasplante previo. Por otro lado, al igual que la mayoría de los estudios en pacientes adultos, la leucemia aguda fue el diagnóstico predominante, abarcando al 74% de los pacientes. Sin embargo, a diferencia de la gran parte del resto de publicaciones, el acondicionamiento mieloablativo y el uso de ATG son una característica homogénea en este trabajo. Otro aspecto a tener en consideración es el grado de compatibilidad HLA, con un 72% de pacientes con 2 o más incompatibilidades. Por último, destacar el alto porcentaje de pacientes con serología positiva para CMV (76%) y los datos sobre celularidad infundida, con una mediana de CNT y de CD34 infundidos de  $2.46 \times 10^7/\text{kg}$  y de  $1.37 \times 10^5/\text{kg}$ , respectivamente. Es de interés este último dato sobre celularidad, pues los criterios de selección de las UCU han ido variando a lo largo del tiempo. Hoy en día el mínimo aceptado es de  $2 \times 10^7/\text{kg}$  de CNT y de  $1 \times 10^5/\text{kg}$  de CD34, lo que implica que un importante número de pacientes se encuentran por debajo del rango requerido actualmente, habiendo quedado demostrada su importancia en el pronóstico tras el TSCU (Wagner *et al*, 2002; 2014). Todos estos factores pueden condicionar el pronóstico de los pacientes, lo que debe tenerse en cuenta a la hora de interpretar los resultados y a la hora de compararlos con series en las que la proporción de pacientes con edades inferiores fuese mayor, que pudieran incluir enfermedades no neoplásicas o acondicionamientos no mieloablativos, mayor proporción de equivalencias de HLA o de pacientes seronegativos para el CMV y mayor número de células infundidas (las características de algunos de los principales estudios de TSCU están recogidas al final de la **Tabla 65**).

Con una mediana de seguimiento superior a los 5 años, este estudio muestra datos de SG comparable a otras series no seleccionadas con diferentes fuentes de progenitores hematopoyéticos (Summary Slides, 2017). Como se ha descrito con anterioridad, el estadio de la enfermedad en el momento del TSCU y la realización

previa de un ATSP condicionaron la supervivencia de los pacientes (Sanz *et al*, 2001; Ooi *et al*, 2008; Okada *et al*, 2008; Nagamura-Inoue *et al*, 2008). El uso de ciclosporina unida a un ciclo corto de prednisona como profilaxis de la EICH también influyó de forma negativa en la supervivencia. Analizando este subgrupo de pacientes respecto a las otras formas de profilaxis, hemos encontrado que se trata de pacientes de mayor edad, con una mayor disparidad HLA y con un porcentaje más alto de incompatibilidad ABO mayor, lo que podría explicar en parte el porqué de estos peores resultados en cuanto a SG.

La MRT de la serie global parece estabilizarse al año del trasplante, presentando una incidencia del 47% a los 5 años, lo que se aleja de las cifras de la mayoría de los estudios en población pediátrica, que incluyen enfermedades no neoplásicas y acondicionamientos no mieloablativos, pero que es cercana a otros estudios en pacientes adultos (Baron *et al*, 2017). Destaca el papel negativo de la edad, así como la influencia desfavorable del ATSP, datos ya recogidos en trabajos previos (Arcese *et al*, 2006; Nagamura-Inoue *et al*, 2008; Sanz *et al*, 2012; Kanda *et al*, 2016; Chen *et al*, 2017; Baron *et al*, 2017). De igual modo, el diagnóstico de LMC se relacionó con un incremento de MRT respecto a otras patologías, quizás por tratarse de pacientes más antiguos, con una menor experiencia en el TSCU en nuestra institución. Dada la elevada mortalidad en pacientes con ATSP previo (73%), pensamos que el TSCU mieloablativo debería evitarse en estas circunstancias, lo que abarcaría la mayoría de los pacientes con síndromes linfoproliferativos. Por otro lado, parece evidente que los pacientes con diagnóstico diferente al de leucemia aguda podrían beneficiarse de acondicionamientos de intensidad reducida, con objeto de reducir la toxicidad del procedimiento.

Centrándonos en las recaídas, un 28% de pacientes recayeron a los 5 años de seguimiento, siendo estas cifras similares a estudios previos (Baron *et al*, 2017; Lazaryan *et al*, 2016; Alsultan *et al*, 2011). Además, hay que tener en cuenta, sobre todo si se comparan con trabajos que utilizan datos de grandes registros, que en nuestro estudio se trata de una serie de centro único, con largo seguimiento de los pacientes y sin pérdidas de seguimiento, por lo que parece quedar confirmada la elevada eficacia antitumoral del TSCU gracias a un potente efecto injerto-contraleucemia. En el análisis multivariante destacaron como factores protectores de recaída el diagnóstico de LMC y el ciclo largo de corticoides en el esquema de profilaxis, ambos factores en relación cronológica, con un predominio de LMC en los primeros años de TSCU, momento en el cual se utilizaba este esquema de profilaxis. Nos

parece importante destacar la ausencia de recaídas en los pacientes con LMC, lo que demuestra la sensibilidad de esta enfermedad a la inmunoterapia, aunque el evento competitivo de recaída sea la MRT y ésta sea relativamente más alta para la LMC. Por otro lado, al igual que en estudios previos, hemos encontrado un mayor porcentaje de recaídas en los pacientes con LLA (42%) respecto a la LMA (23%), probablemente en relación con una teórica menor sensibilidad de la LLA al efecto aloinmune del TPH alogénico (Gale *et al*, 1994; Ringden *et al*, 2009).

**Tabla 64.** Variables de la serie global con influencia en el pronóstico tras el TSCU

Factores pronósticos	SG	MRT	Recaída
>30 años		✗	
Estadio avanzado	✗		
Leucemia mieloide crónica		✗	✓
Autotrasplante	✗	✗	
Profilaxis CsA-P (ciclo corto)	✗		
Profilaxis CsA-P (ciclo largo)			✓

CsA-P = ciclosporina-prednisona; MRT = mortalidad relacionada con el trasplante; SG = supervivencia global

Más de dos tercios de los pacientes desarrollaron una EICH aguda tras el trasplante. Si comparamos los pacientes con EICH aguda frente a aquellos que no la han desarrollado, nos parece importante destacar una mayor incidencia de EICH aguda en los primeros años del TSCU en nuestra institución y también en aquellos trasplantes realizados con UCU con una menor cantidad de CD34 y linfocitos totales. En primer lugar, esto puede estar relacionado entre sí, dado que inicialmente se efectuaban TSCU con menor celularidad, como ya hemos comentado previamente, y también se realizaba un mayor número de TSCU en pacientes con LMC, con una teórica mayor incidencia de EICH (Arcese *et al*, 2006; Hahn *et al*, 2008; Sanz, 2012). No obstante, a diferencia de otras fuentes de progenitores hematopoyéticos, donde la cantidad de linfocitos parece influir negativamente en la aparición de la EICH aguda, diversos estudios han apuntado a que el porcentaje de linfocitos T *naive* en las UCU es comparativamente mayor respecto a otras fuentes, lo que explicaría en parte la menor incidencia de EICH en el TSCU (Politikos & Boussiotis, 2014). Por tanto, parece

que en contraposición a otras modalidades de trasplante, donde la celularidad juega un papel directo en la incidencia de EICH, no es el caso en el TSCU, gracias al mayor porcentaje relativo de linfocitos T *naive*.

Una incidencia de EICH aguda global del 62% y II-IV del 39% puede parecer relativamente baja si se tiene en cuenta el grado de incompatibilidad HLA entre donante y receptor, con más de dos tercios de los pacientes difiriendo en 2 antígenos (4 de 6) (Barker & Hanash, 2015). Además, existen datos en estudios previos que sugieren que esta disparidad puede ser mayor utilizando el tipaje de alta resolución (Sanz *et al*, 2014). Además, en comparación con otras fuentes de progenitores hematopoyéticos, la incidencia de EICH en el TSCU es inferior (Champlin *et al*, 2000; Castro-Malaspina *et al*, 2002; McGlave *et al*, 2000). Sin embargo, estas cifras de EICH aguda son un dato que no se puede ignorar dado que influyen en gran medida en la morbimortalidad del procedimiento, sobre todo en la mortalidad infecciosa (73% de las causas de muerte). Estos datos concuerdan con la mayoría de trabajos sobre el TSCU (ver **Tabla 65**), siendo incluso menor que en aquellas series con 2 UCU. Dos estudios prospectivos realizados en población pediátrica comparando el uso de 1 UCU frente a 2 UCU parecen confirmar una mayor incidencia de formas graves de EICH aguda y crónica con el uso de una UCU doble (Wagner *et al*, 2014; Michel *et al*, 2016).

El estadiaje y la distribución por órganos es similar a los estudios con otras fuentes de progenitores hematopoyéticos (Przepiorka *et al*, 1999; Harris *et al*, 2016), con un predominio de las formas cutáneas (85%) sobre las digestivas (42%) y las hepáticas (35%). El sistema de gradación escogido para interpretar los factores de riesgo de la EICH aguda es la clasificación IBMTR, cuyo uso se ha relacionado con menores errores de estadiaje, dada una recogida de datos más objetiva (Cahn *et al*, 2005). Aunque la mayoría de los pacientes desarrollaron grados bajos de EICH aguda, creemos importante resaltar que casi un 30% fueron casos graves (C y D). De igual modo, es evidente una notable diferencia en función de la gradación según la clasificación utilizada, con una incidencia del 50% de grados B-D y del 39% de grados II-IV, según la gradación IBMTR o Glucksberg, respectivamente. Este hecho se debe a que el estadio 2 cutáneo aislado se cataloga como grado B en la clasificación IBMTR, pero como grado I en la clasificación Glucksberg. En cualquier caso, son las formas graves de la EICH aguda las que tienen un impacto en la MRT y la SG, y en este subgrupo no hay diferencias entre ambos sistemas de gradación.

En relación con los factores de riesgo para el desarrollo de la EICH aguda, destaca el papel negativo del uso de linfoglobulina en el acondicionamiento y la aparente relación entre el diagnóstico de base y la EICH, con unas cifras relativamente inferiores en aquellos pacientes con leucemia aguda (tanto mielóide como linfóide) respecto al resto de neoplasias hematológicas (ver **Tabla 65**). Los datos disponibles en la actualidad apoyan el uso de la timoglobulina sobre la linfoglobulina, dado un mayor efecto inmunosupresor (Scheinberg *et al*, 2007) y una mejor preservación de los linfocitos T reguladores (Feng *et al*, 2008). Varios estudios han identificado la ausencia de timoglobulina en el acondicionamiento como un factor de riesgo para el desarrollo de EICH aguda en el TSCU (ver **Tabla 65**) (Brunstein *et al*, 2007; MacMillan *et al*, 2009; Lazaryan *et al*, 2016; Chen *et al*, 2017). Además, el uso de ATG en TSCU de una sola unidad frente a esquemas de acondicionamiento sin depleción T también se ha mostrado ventajoso, con una mejor SLE (Ruggeri *et al*, 2014) o con menor incidencia de EICH aguda (Sanz *et al*, 2013). Por otro lado, tal como se ha apuntado en estudios previos (Sanz, 2012), podría existir una relación directa entre el uso de la linfoglobulina en la época inicial del TSCU (Sanz *et al*, 2010), donde el número de pacientes con LMC que se trasplantaban era mayor, frente al uso mayoritario de timoglobulina en los TSCU de pacientes con leucemia aguda, realizados en épocas más recientes. No obstante, a pesar de este posible sesgo, existen también datos a favor de una teórica mayor incidencia de EICH en los enfermos de LMC sometidos a TPH (Hahn *et al*, 2008; Arcese *et al*, 2006). Por último, destacar el papel de la incompatibilidad de sexo entre donante y receptor como factor de riesgo para el desarrollo de formas graves de EICH aguda (incidencia del 25% en pacientes varones con donante mujer respecto al 15% en otras combinaciones). Los antígenos codificados por el cromosoma Y parecen inducir una respuesta inmune por parte de las UCU de sexo femenino (Randolph *et al*, 2004; Loren *et al*, 2006; Flowers *et al*, 2011; Arai *et al*, 2015), hecho que no se había descrito hasta ahora en el TSCU, de acuerdo a nuestro conocimiento actual. Podría constituir un dato más para apoyar el tener en consideración la discrepancia entre sexo y receptor a la hora de la selección de la UCU.

**Tabla 65.** Compendio de estudios que analizan los factores de riesgo de la EICH aguda en el TSCU

Estudio	Población	IA EICHa II-IV	IA EICHa III-IV	Factores de riesgo
(Brunstein <i>et al</i> , 2007) <sup>1</sup>	17 TSCUs 93 TSCUd	59%	22%	2 UCU; No ATG

(Narimatsu <i>et al</i> , 2008) <sup>2</sup>	1072 TSCUs	46%	No señalado	No señalado
(MacMillan <i>et al</i> , 2009) <sup>3</sup>	80 TSCUs	39%	18%	2 UCU; NMA; No ATG
	185 TSCUd	58%	19%	
(Alsultan <i>et al</i> , 2011) <sup>4</sup>	81 TSCUs	42%	22%	CD34 >10 <sup>5</sup> /kg <sup>a</sup> ; Bacteriemia previa <sup>a</sup>
(Ponce <i>et al</i> , 2013) <sup>5</sup>	115 TSCUd	53%	23%	Incompatibilidad HLA <sup>a</sup>
(Lazaryan <i>et al</i> , 2016) <sup>6</sup>	296 TSCUs	26%	7%	≥18 años; Incompatibilidad HLA <sup>a</sup>
	417 TSCUd	56%	21%	NMA sin ATG; ≥18 años <sup>b</sup> ; Anterior a 2006 <sup>b</sup> ; Incompatibilidad HLA <sup>a</sup>
(Kanda <i>et al</i> , 2016) <sup>7</sup>	2558 TSCUs	45%	14%	No señalado
(Chen <i>et al</i> , 2017) <sup>8</sup>	810 TSCUs	39%	18%	No encontrados
	594 TSCUd	45%	22%	AIR; No ATG <sup>b</sup>
(Baron <i>et al</i> , 2017) <sup>9</sup>	567 TSCUs	31%	11%	2 UCU <sup>b</sup>
	501 TSCUd			
Estudio actual <sup>10</sup>	300 TSCUs	39%	20%	No leucemia aguda; Linfoglobulina; Donante mujer/receptor hombre <sup>a</sup>

AIR = acondicionamiento de intensidad reducida; ATG = globulina antitimocítica; EICHa = enfermedad de injerto contra huésped aguda; HLA = *human leukocyte antigen*; IA = incidencia aguda; NMA = no mieloablativo; TSCUs = TSCU simple unidad; TSCUd = TSCU doble unidad; UCU = unidad de cordón umbilical

<sup>1</sup> Unicéntrico. Pacientes adultos con enfermedades neoplásicas y acondicionamiento no mieloablativo. 35% ATG

<sup>2</sup> Multicéntrico. Incluye pacientes en edad pediátrica, enfermedades neoplásicas y diferente intensidad de acondicionamientos

<sup>3</sup> Unicéntrico. Incluye enfermedades no neoplásicas. TSCUs (44% niños, 24% no mieloablativos, 58% ATG) y TSCUd (adultos, 58% no mieloablativos, 26% ATG)

<sup>4</sup> Unicéntrico. Pacientes pediátricos. Incluye enfermedades no neoplásicas. Acondicionamiento mieloablativo. 95% ATG

<sup>5</sup> Unicéntrico. Incluye un 20% de niños. Enfermedades neoplásicas. 23% NMA, 28% AIR. No ATG

<sup>6</sup> Unicéntrico. TSCUs (niños con predominio de enfermedades no neoplásicas, 60% ATG), TSCUd (42% mieloablativos, 6% no neoplasias, 23% ATG)

<sup>7</sup> Multicéntrico. Pacientes adultos con neoplasias mieloides. 35% AIR

<sup>8</sup> Multicéntrico. Pacientes con leucemia aguda. TSCUs (niños, 64% ATG), TSCUd (adultos, 41% AIR, 21% ATG)

<sup>9</sup> Multicéntrico. Pacientes adultos con leucemia aguda. 51% AIR. 45% ATG

<sup>10</sup> Unicéntrico. Pacientes adultos con neoplasias hematológicas y acondicionamiento mieloablativo. 100% ATG

<sup>a</sup> Sólo para EICHa III-IV

<sup>b</sup> Sólo para EICHa II-IV

El 89% de los pacientes con EICH aguda recibió tratamiento con corticoides sistémicos, que se inició ante grados bajos (A o B) en la mayoría de casos (88%). El esquema de tratamiento corticoideo varió con el paso del tiempo. Hasta el año 2009, la mayoría de los pacientes recibieron un tratamiento de primera línea con corticoides a dosis de 20 mg/kg. En los inicios del programa de TSCU en nuestra institución se temía al desarrollo de la EICH aguda, al tratarse de un procedimiento novedoso en el que coexistía una gran disparidad HLA entre donante y receptor, por lo que se decidió afrontar esta complicación con una mayor dosis de corticoides, que se iniciaba en algunas ocasiones de manera precoz ante la mínima duda de aparición de signos de EICH. Una vez analizados los resultados de respuesta al tratamiento de primera línea y la publicación de resultados en otros centros con corticoides a dosis más bajas, se modificó el esquema de 2mg/kg en primera línea.

El porcentaje de respuestas al tratamiento de primera línea fue del 69%, lo que parece ligeramente superior al de otras fuentes de progenitores (Martin *et al*, 2012), tal como ya se había apuntado en estudios previos, que sugieren una mejor respuesta al tratamiento corticoideo en el TSCU (Murata *et al*, 2013; Lazaryan *et al*, 2016). No hubo diferencias entre el uso de dosis de 2 mg/kg o 20 mg/kg en cuanto al porcentaje de respuestas, SG o MRT. La ausencia de ventajas en el uso de corticoides a dosis mayores de 2 mg/kg ya se había demostrado por Van Lint *et al* en otras fuentes de progenitores (Van Lint *et al*, 1998), y este trabajo ayuda a ratificarlo en el caso del TSCU. La respuesta al tratamiento varió en función de los órganos afectados (ver **Tabla 41** y **Tabla 44**), en detrimento especialmente en el caso de la afectación hepática, con unos peores resultados, como ya se había sugerido con anterioridad (Murata *et al*, 2013). Como dato interesante, de entre los pacientes con daño hepático, hay más respondedores tras el uso de 20 mg/kg que 2 mg/kg (59% vs 41%). Por otro lado, los niveles de LDH al inicio del tratamiento fueron predictivos de la respuesta a la corticoterapia. De igual modo, también tuvieron influencia en la SG y la MRT (ver **Tabla 66**). Nos parece importante resaltar el papel de la LDH, marcador económico y sencillo de obtener, que parece distinguirse aquí como una herramienta útil a la hora de predecir la respuesta al tratamiento de la EICH aguda y el pronóstico de los pacientes. Existen estudios que sugieren que niveles elevados de LDH pueden predecir el riesgo de EICH aguda (Song *et al*, 2009), pero hasta nuestro conocimiento actual la LDH no se ha usado como biomarcador para predecir la respuesta al tratamiento de primera línea (Hartwell *et al*, 2017). Sería interesante incluirlo en futuros algoritmos, tanto por su objetividad como por su facilidad de obtención, pudiendo

ayudar a discriminar a aquellos pacientes que pudieran beneficiarse de un tratamiento inmunosupresor más intenso. Por último, como era esperable, el porcentaje de respuestas fue mayor en caso de inicio del tratamiento con grados bajos de EICH aguda, y la afectación grave tuvo una clara influencia en la SG y la MRT de los pacientes tratados con corticoides sistémicos, siendo claramente peores los resultados en caso de debutar el tratamiento con un grado D de EICH aguda. Al igual que estudios previos, aquellos pacientes respondedores a corticoides tuvieron una mayor SG y una menor MRT (Van Lint, 2006; Martin *et al*, 2012; Murata *et al*, 2013), tanto en grados leves iniciales (A o B) como en graves (C o D). En estos últimos, aunque la supervivencia de aquellos respondedores es superior a la de aquellos con fracaso terapéutico, presentan un pronóstico ensombrecido a medio-largo plazo debido, principalmente, a la mortalidad infecciosa.

**Tabla 66.** Variables de los pacientes con EICH aguda tratados con corticoides sistémicos con influencia en el pronóstico tras el TSCU

Factores pronósticos	Respuesta a glucocorticoides	SG	MRT
Estadio no precoz		✗	
Leucemia mieloide crónica			✗
Autotrasplante			✗
Grado D inicial		✗	✗
LDH sérica			
>400UI/L	✗		
>520UI/L		✗	✗

MRT = mortalidad relacionada con el trasplante; SG = supervivencia global

En un intento por predecir la respuesta final al tratamiento se recogió de manera precoz la respuesta al tercer día de tratamiento. Como ya sugirió Van Lint *et al* (Van Lint, 2006), parece claro que alcanzar una respuesta, sobre todo dentro de los primeros 3 días de tratamiento, tendría influencia posteriormente en la SG y la MRT. Aquellos pacientes que al tercer día de tratamiento han alcanzado ya una respuesta completa, tienen una alta probabilidad de no requerir una segunda línea de tratamiento, mientras que un tercio de los pacientes cuya respuesta era considerada como “estable” requerían un tratamiento de rescate.

Actualmente, en un intento por hacer un nuevo sistema de clasificación que unifique el grado y los órganos afectados, el grupo de Minnesota liderado por MacMillan ha sugerido la existencia de dos grupos de riesgo al inicio de la EICH aguda, que en teoría predice mejor la respuesta al tratamiento de primera línea y la supervivencia (MacMillan *et al*, 2012; 2015). Sin embargo, aplicando esa clasificación a nuestros pacientes, las diferencias entre grupos de riesgo son menores que en el caso de utilizar una clasificación en la que adquiere una mayor importancia el estadiaje hepático, poco tenido en cuenta con la nueva clasificación de MacMillan, con estadios altos hepáticos considerados como de bajo riesgo. Creemos por tanto que este nuevo sistema de estadiaje propuesto por el grupo de Minnesota debería validarse en un mayor número de pacientes. En cualquier caso, que el grupo de bajo riesgo presente una MRT a 5 años del 51% o del 49% con la clasificación de riesgo de MacMillan o con la clasificación propuesta, respectivamente, denota que existe un gran porcentaje de pacientes catalogados como de bajo riesgo que no son tal, y pensamos que deberían invertirse esfuerzos en tratar de diferenciar ambos subgrupos para poder evaluar qué pacientes pudieran beneficiarse de un tratamiento inmunosupresor más intenso, o idealmente, desarrollar estrategias de prevención de la EICH más eficaces.

En un intento por analizar la influencia del tratamiento corticoideo sistémico sobre la reconstitución inmunitaria hemos recuperado algunos de los datos recogidos en trabajos previos (Cordón, 2016). Al no disponer de un tamaño de muestra suficiente, no hemos estudiado el papel sobre la recuperación inmune de la EICH aguda *per se* sin tratamiento sistémico (dado que contábamos con sólo 20 pacientes encuadrables en esta situación), lo que sería sin duda muy interesante, puesto que varios trabajos apuntan al daño que los propios linfocitos alorreactivos pueden causar sobre la función tímica (Reddy & Ferrara, 2016). Sin embargo, creemos importante resaltar que aquellos pacientes con EICH aguda y corticoides sistémicos tuvieron una peor recuperación de linfocitos B y T *helper* 3 y 6 meses después del trasplante, respecto a los pacientes sin EICH aguda o aquellos con EICH aguda leve que no recibió tratamiento sistémico. Estos datos pueden, en parte, ayudar a explicar el mayor porcentaje de muertes por causa infecciosa en estos pacientes. Existen estudios prospectivos realizados sobre población pediátrica que apoyan estos resultados. Se sugiere que el riesgo infeccioso se ve incrementado en caso de una peor reconstitución inmune de CD3, sobre todo dentro de los 3 primeros meses postrasplante (Jacobson *et al*, 2012). Por otro lado, no parece haber un mayor riesgo de recaída, es decir, el efecto de injerto contra leucemia se mantendría pese al menor

número absoluto de linfocitos T (los autores sugieren que quizás se deba a una reconstitución más rápida de linfocitos B y células NK) (Jacobson *et al*, 2012).

El porcentaje de pacientes que fracasaron al tratamiento de primera línea (31%) es similar al referido en estudios previos (Arai *et al*, 2002; MacMillan *et al*, 2002). La segunda línea de tratamiento de la EICH aguda muestra unos malos resultados, con un porcentaje de respuestas en torno al 40%, equiparable al resto de trabajos (Martin *et al*, 2012), independientemente del uso directo de ATG o de tratar de mejorar la respuesta de los pacientes con 2 mg/kg aumentando la dosis a 20 mg/kg. Una vez más, este estudio muestra malos resultados en aquellos pacientes corticorrefractarios, a expensas de una alta mortalidad infecciosa, evidenciando de nuevo la necesidad de potenciar los estudios prospectivos que permitan encontrar una segunda línea, eficaz, pero a la vez sin detrimento del sistema inmune del paciente, que lo lleva en última instancia a la muerte por infecciones.

Las infecciones fueron, sin duda, la principal causa de MRT (Winston *et al*, 1979; Montoro *et al*, 2016). Nos parece interesante resaltar que virus, bacterias y hongos contribuyeron de manera similar a los fallecimientos, siendo, como era esperable, *Pseudomonas*, CMV y *Aspergillus* los microorganismos más frecuentemente aislados. Las muertes por infección tuvieron un mayor protagonismo en los pacientes con EICH aguda, sobre todo en aquellos más inmunodeprimidos (68% en la serie global frente a un 83% en los pacientes corticorrefractarios) (Neiman *et al*, 1977), sin aumentar en gran medida las muertes relacionadas directamente con la EICH (3% en la serie global frente a un 10% de los pacientes corticorrefractarios), lo que sugiere que es el aumento de la potencia del tratamiento inmunosupresor el que favorece las infecciones, que llevan en última instancia a la muerte de los pacientes (Hsu *et al*, 2001). Estos datos se vieron apoyados por el análisis por citometría de flujo de las poblaciones linfocitarias, en los que se evidenció, como ya se ha comentado, una peor recuperación de linfocitos B y *T helper* en aquellos pacientes con EICH aguda y tratamiento corticoideo sistémico, lo que limitaría la respuesta inmune del organismo frente a las infecciones (Jacobson *et al*, 2012). Además, de forma paralela a la inmunosupresión, tanto directamente por la propia EICH, como indirectamente por el tratamiento, el porcentaje relativo de infecciones fúngicas y víricas aumentaron, destacando sobre todo un mayor porcentaje de infecciones por *Aspergillus* en los pacientes con EICH aguda (Miller *et al*, 2016).

Aunque el porcentaje de formas de EICH crónica extensa sigue siendo inferior respecto a los TPH de DNE HLA idéntico en nuestro centro (datos no publicados), una incidencia global del 60% con un 41% de formas extensas son cifras nada desdeñables por su influencia sobre la supervivencia y la calidad de vida de los pacientes. En cualquier caso, estos datos difieren de los datos de las series de TSCU más importantes (ver **Tabla 67**), aunque no todas (Newell *et al*, 2013). Como hemos discutido al inicio de la sección, la mayoría de los estudios que analizan la incidencia de la EICH crónica en el TSCU son series heterogéneas, que incluyen población pediátrica o adultos jóvenes en mayor proporción, acondicionamientos no mieloablativos, enfermedades no neoplásicas o mayor porcentaje de pacientes seronegativos para el CMV o con compatibilidad completa HLA, lo cual se traduce en menor incidencia de EICH crónica. Un dato a tener en cuenta es el uso de ATG en el acondicionamiento, pues no todas las series la utilizan. Varios estudios prospectivos en TPH de hermano HLA idéntico y de DNE muestran resultados contradictorios en cuanto al uso de ATG en acondicionamientos mieloablativos. Kroger *et al* y Walker *et al* no encontraron diferencias en cuanto a supervivencia, pero sí una menor incidencia de EICH crónica (sin mayor porcentaje de muertes por infección o recaída), lo que mejoraba a largo plazo la calidad de vida de los pacientes (Walker *et al*, 2016; Kroger *et al*, 2016). En contraposición, otros estudios también han descrito menor incidencia de EICH aguda y crónica con el uso de ATG, pero con menor SLE y menor SG (Soiffer *et al*, 2017). En el TSCU no existen estudios prospectivos que evalúen el uso de ATG en el acondicionamiento como profilaxis de la EICH. Nos gustaría resaltar el estudio retrospectivo comparativo entre nuestra institución y el grupo de Minnesota, en el que los pacientes trasplantados con una UCU y un régimen de acondicionamiento con ATG presentaron una menor incidencia de EICH aguda II-IV respecto al grupo sin depleción T, aunque la incidencia de EICH aguda III-IV y EICH crónica fue similar (Sanz *et al*, 2013). En cuanto a los factores de riesgo para el desarrollo de la EICH crónica, el hecho de haber desarrollado la EICH aguda con anterioridad parece influir en la probabilidad de desarrollar la EICH crónica, sobre todo en su forma extensa (53% frente al 26%), lo cual se ve apoyado por varios estudios previos (ver **Tabla 67**). Del resto de los factores de riesgo para su desarrollo, destacar el papel negativo de la linfoglobulina y la edad, así como el factor protector del MMF en el régimen de profilaxis. No existen datos que apoyen la ventaja del uso del MMF frente a otros agentes de profilaxis de la EICH, tanto en el TSCU como en otras formas de TPH (Vogelsang & Arai, 2001; Kharfan-Dabaja *et al*, 2014). El grupo Eurocord recomienda el régimen de ciclosporina y MMF en el esquema de profilaxis del TSCU (Arcese *et al*,

2006). En nuestro centro, en un intento por reducir la MRT secundaria a infecciones por el retraso de la reconstitución inmune, se modificó en 2007 el esquema de profilaxis de la EICH, sustituyendo la prednisona por MMF. Sin embargo, la comparación con el protocolo previo mostró un retraso de injerto y una mayor mortalidad precoz a 100 días (datos no publicados), por lo que se decidió recuperar el esquema de ciclosporina y ciclo corto de prednisona. Analizando el subgrupo de pacientes con MMF respecto al resto de esquemas de profilaxis, nos gustaría resaltar que en el grupo de MMF los pacientes son más jóvenes, lo que podría influir en una menor incidencia de EICH crónica. Además, la cantidad de CD34 y linfocitos totales infundidos es mayor en los pacientes con MMF. Y tal como hemos descrito con anterioridad, a diferencia de otras fuentes de progenitores hematopoyéticos, la cantidad de linfocitos totales en el TSCU no parece tener una influencia negativa en el desarrollo de la EICH, gracias probablemente al mayor porcentaje relativo de linfocitos T *naïve* (Politikos & Boussiotis, 2014).

**Tabla 67.** Compendio de estudios que analizan los factores de riesgo de la EICH crónica en el TSCU

Estudio	Población	IA EICHc	Factores de riesgo
(Brunstein <i>et al</i> , 2007)	17 TSCUs 93 TSCUd	23%	No
(Narimatsu <i>et al</i> , 2008)	1072 TSCUs	28%	Incompatibilidad HLA; Peso paciente; AIR, Profilaxis con MMF; EICH aguda
(MacMillan <i>et al</i> , 2009)	80 TSCUs 185 TSCUd	18% 17%	EICH aguda
(Alsultan <i>et al</i> , 2011)	81 TSCUs	27%	Receptor CMV negativo; CNT ≤ 3x10 <sup>7</sup> /kg
(Ponce <i>et al</i> , 2013)	115 TSCUd	23%	No señalado
(Lazaryan <i>et al</i> , 2016)	296 TSCUs 417 TSCUd	7% 26%	≥18 años; No profilaxis con MMF; EICH aguda ≥18 años; EICH aguda
(Kanda <i>et al</i> , 2016)	2558 TSCUs	39%*	No señalado
(Chen <i>et al</i> , 2017)	810 TSCUs 594 TSCUd	27% 26%	EICH aguda

(Baron <i>et al</i> , 2017)	567 TSCUs 501 TSCUd	42%	No enfermedad avanzada
Estudio actual	300 TSCUs	60%**	≥30 años; Linfoglobulina; No profilaxis con MMF; EICH aguda

AIR = acondicionamiento de intensidad reducida; CMV = citomegalovirus; CNT = celularidad nucleada total; EICHc = Enfermedad de injerto contra huésped crónica; HLA = *human leukocyte antigen*; IA = incidencia aguda; MMF = micofenolato; TSCUs = TSCU simple unidad; TSCUd = TSCU doble unidad; UCU = unidad de cordón umbilical

\* Con 17% de extensos

\*\* Con 41% de extensos

Por último, analizamos la influencia de la EICH sobre los eventos postrasplante (MRT, SG y recaídas), considerando la EICH como una variante tiempo-dependiente dentro del modelo Cox multivariante. Los estudios anteriores que recogen también la influencia de la EICH sobre estas variables están recogidos en la **Tabla 68**. La SG y la MRT se vieron afectadas desfavorablemente en presencia de EICH aguda grado C y D, mientras que la presencia de EICH crónica no tuvo influencia sobre estas variables. En cuanto a la recaída nos gustaría ser prudentes a la hora de anunciar nuestras conclusiones. Tanto la EICH aguda grado C-D como la EICH crónica extensa fueron factores protectores de recaída, pero estos datos deben analizarse teniendo en cuenta que una mayor mortalidad secundaria a la EICH disminuiría la probabilidad de recaída de enfermedad, dado que recaída y MRT son eventos competitivos. A pesar de que otros estudios también muestran datos similares (Kanda *et al*, 2016; Chen *et al*, 2017), Baron *et al*, utilizando un análisis estadístico propuesto por Inamoto *et al*, que permite reducir la influencia mutua entre ambos eventos competitivos (Inamoto *et al*, 2011), no encontró impacto de la EICH, aguda o crónica, sobre la recaída, en un estudio multicéntrico realizado en 1068 pacientes con leucemia aguda (Baron *et al*, 2017).

**Tabla 68.** Resumen de los estudios que analizan el impacto de la EICH sobre los eventos postrasplante (SG, MRT y recaídas)

Estudios	Supervivencia global	Mortalidad relacionada con el trasplante	Recaídas
(Brunstein <i>et al</i> , 2007)	EICHa III-IV	No impacto	No impacto
(Lazaryan <i>et al</i> , 2016)	No impacto	No impacto	No impacto
(Kanda <i>et al</i> ,	EICHa I-II	EICHa I-II	EICHa

2016)	EICHa III-IV EICHc limitada	EICHa III-IV EICHc limitada	EICHc
(Chen <i>et al</i> , 2017)	EICHa III-IV	EICHa	EICHa II-IV* EICHc**
(Baron <i>et al</i> , 2017)	No señalado	EICHa III-IV EICHc extensa	No impacto
Estudio actual	EICHa C-D	EICHa C-D	EICHa C-D EICHc extensa

EICHa = enfermedad de injerto contra huésped aguda; EICHc = enfermedad de injerto contra huésped crónica  
 Código de colores (rojo = perjuicio; verde = beneficio)

\* Sólo el TSCU simple unidad

\*\* Sólo en el TSCU doble unidad



## **7. CONCLUSIONES**



Las conclusiones de este proyecto de Tesis Doctoral, sobre en el análisis de la enfermedad de injerto contra huésped tras el TSCU mieloablativo de DNE en una amplia serie de pacientes adultos con neoplasias hematológicas, son las siguientes:

1. El TSCU es una opción de TPH alogénico eficaz para pacientes que no disponen de un donante familiar HLA idéntico, con unas cifras de supervivencia a largo plazo similares a las ofrecidas por otras fuentes de progenitores hematopoyéticos en los grandes estudios de registros.
2. La mortalidad asociada al procedimiento es alta, especialmente en pacientes con autotrasplante previo y/o diagnóstico diferente al de leucemia aguda.
3. La EICH aguda y crónica son complicaciones frecuentes tras el TSCU mieloablativo, con importante influencia en la morbilidad y mortalidad, a pesar de que su incidencia parece menor a la de otras fuentes de progenitores hematopoyéticos.
4. La combinación de donante femenino con receptor masculino supone un incremento del riesgo de desarrollo de EICH aguda, y debería tenerse en cuenta en la elección de la UCU.
5. La EICH aguda grave tiene una importante influencia negativa sobre la supervivencia de los pacientes, independientemente de que respondan o no al tratamiento corticoideo de primera línea, debido principalmente a la mortalidad infecciosa.
6. La LDH se distingue como un marcador útil y económico a la hora de predecir la respuesta al tratamiento de la EICH aguda y el pronóstico de los pacientes.
7. En el tratamiento de primera línea de EICH aguda el uso de dosis superiores a 2 mg/kg de corticoides no mostró ningún beneficio.
8. La principal causa de muerte en pacientes con EICH aguda es la infección. A ello contribuye el tratamiento corticoideo sistémico, que dificulta la reconstitución inmune postrasplante.
9. El pronóstico de los pacientes con EICH aguda cortico-refractaria es infausto.

10. Los resultados de este proyecto de Tesis Doctoral deberían suponer un apoyo para implementar medidas específicas en el campo del TSCU:

- Selección de pacientes y de unidades de cordón.
- Optimización de esquemas de acondicionamiento y de regímenes de profilaxis de la enfermedad de injerto contra huésped.
- Impulsar la investigación clínica sobre factores de riesgo, clasificación y factores predictivos de respuesta al tratamiento de la EICH.

## **8. BIBLIOGRAFIA**



- Alsultan, A., Giller, R.H., Gao, D., Bathurst, J., Hild, E., Gore, L., Foreman, N.K., Keating, A. & Quinones, R.R. (2011) GVHD after unrelated cord blood transplant in children: characteristics, severity, risk factors and influence on outcome. *Bone Marrow Transplantation*, **46**, 668–675.
- Appelbaum, F.R. (2012) Pursuing the goal of a donor for everyone in need. *New England Journal of Medicine*, **367**, 1555–1556.
- Arai, S., Arora, M., Wang, T., Spellman, S.R., He, W., Couriel, D.R., Urbano-Ispizua, A., Cutler, C.S., Bacigalupo, A.A., Battiwalla, M., Flowers, M., Juckett, M.B., Lee, S.J., Loren, A.W., Klumpp, T.R., Prockup, S.E., Ringden, O.T.H., Savani, B.N., Socie, G., Schultz, K.R., et al (2015) Increasing incidence of chronic graft-versus-host disease in allogeneic transplantation: a report from the Center for International Blood and Marrow Transplant Research. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*, **21**, 266–274.
- Arai, S., Margolis, J., Zahurak, M., Anders, V. & Vogelsang, G.B. (2002) Poor outcome in steroid-refractory graft-versus-host disease with antithymocyte globulin treatment. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*, **8**, 155–160.
- Arcese, W., Rocha, V., Labopin, M., Sanz, G., Iori, A.P., de Lima, M., Sirvent, A., Busca, A., Asano, S., Ionescu, I., Wernet, P. & Gluckman, E. (2006) Unrelated cord blood transplants in adults with hematologic malignancies. *Haematologica*, **91**, 223–230.
- Aversa, F., Tabilio, A., Terenzi, A., Velardi, A., Falzetti, F., Giannoni, C., Iacucci, R., Zei, T., Martelli, M.P. & Gambelunghe, C. (1994) Successful engraftment of T-cell-depleted haploidentical ‘three-loci’ incompatible transplants in leukemia patients by addition of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor-mobilized peripheral blood progenitor cells to bone marrow inoculum. *Blood*, **84**, 3948–3955.
- Aversa, F., Tabilio, A., Velardi, A., Cunningham, I., Terenzi, A., Falzetti, F., Ruggeri, L., Barbabietola, G., Aristei, C., Latini, P., Reisner, Y. & Martelli, M.F. (1998) Treatment of high-risk acute leukemia with T-cell-depleted stem cells from related donors with one fully mismatched HLA haplotype. *New England Journal of Medicine*, **339**, 1186–1193.
- Aversa, F., Terenzi, A., Tabilio, A., Falzetti, F., Carotti, A., Ballanti, S., Felicini, R., Falcinelli, F., Velardi, A., Ruggeri, L., Aloisi, T., Saab, J.P., Santucci, A., Perruccio, K., Martelli, M.P., Mecucci, C., Reisner, Y. & Martelli, M.F. (2005) Full haplotype-mismatched hematopoietic stem-cell transplantation: a phase II study in patients with acute leukemia at high risk of relapse. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, **23**, 3447–3454.
- Bach, F.H., Albertini, R.J., Joo, P., Anderson, J.L. & Bortin, M.M. (1968) Bone-marrow transplantation in a patient with the Wiskott-Aldrich syndrome. *Lancet (London, England)*, **2**, 1364–1366.
- Bacigalupo, A., Milone, G., Crupi, A., Severino, A., Fagioli, F., Berger, M., Santarone, S., Chiusolo, P., Sica, S., Mammoliti, S., Sorasio, R., Massi, D., van Lint, M.T., Raiola, A.M., Gualandi, F., Selleri, C., Sormani, M.P., Signori, A., Risitano, A. &

- Bonifazi, F. (2017) Steroid treatment of acute graft versus host disease grade I: a randomized trial. *Haematologica*.
- Ballen, K. (2017) Update on umbilical cord blood transplantation. *F1000Research*, **6**, 1556.
- Ballen, K., Ahn, K.W., Chen, M., Kalic, D., Ahmed, I., Aljurf, M., Antin, J., Bhatt, A.S., Boeckh, M., Chen, G., Dandoy, C., George, B., Laughlin, M.J., Lazarus, H.M., MacMillan, M.L., Margolis, D.A., Marks, D.I., Norkin, M., Rosenthal, J., Saad, A., et al (2016) Infection Rates among Acute Leukemia Patients receiving Alternative Donor Hematopoietic Cell Transplantation. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, **22**, 1636–1645.
- Ballen, K.K., Gluckman, E. & Broxmeyer, H.E. (2013) Umbilical cord blood transplantation: the first 25 years and beyond. *Blood*, **122**, 491–498.
- Ballen, K.K., Logan, B.R., Chitphakdithai, P., Spellman, S., Adams, A.J., Drexler, R.J., Duffy, M., Kemp, A., King, R.J., Delaney, C., Shpall, E.J., Kurtzberg, J., Babic, A., Confer, D.L. & Miller, J.P. (2017) Excellent Outcomes in 1589 Patients Receiving Umbilical Cord Blood Transplantation Using Unlicensed Units From a Centralized Cord Blood Registry. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, **23**, S170.
- Barker, J. & Hanash, A. (2015) Cord blood T cells are "completely different". *Blood*, **126**, 2778–2779.
- Barker, J.N., Byam, C. & Scaradavou, A. (2011) How I treat: the selection and acquisition of unrelated cord blood grafts. *Blood*, **117**, 2332–2339.
- Barker, J.N., Kurtzberg, J., Ballen, K., Boo, M., Brunstein, C., Cutler, C., Horwitz, M., Milano, F., Olson, A., Spellman, S., Wagner, J.E., Delaney, C. & Shpall, E. (2017) Optimal Practices in Unrelated Donor Cord Blood Transplantation for Hematologic Malignancies. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*, **23**, 882–896.
- Barnes, D.W.H., Corp, M.J., Loutit, J.F. & Neal, F.E. (1956) Treatment of Murine Leukaemia with X Rays and Homologous Bone Marrow. *British Medical Journal*, **2**, 626–627.
- Baron, F., Ruggeri, A., Beohou, E., Labopin, M., Mohty, M., Sanz, J., Vigouroux, S., Furst, S., Bosi, A., Chevallier, P., Cornelissen, J.J., Michallet, M., Sierra, J., Karakasis, D., Savani, B.N., Gluckman, E. & Nagler, A. (2017) Occurrence of graft-versus-host disease increases mortality after umbilical cord blood transplantation for acute myeloid leukemia: a report from Eurocord and the ALWP of the EBMT. *Journal of internal medicine*.
- Bart, T., Boo, M., Balabanova, S., Fischer, Y., Nicoloso, G., Foeken, L., Oudshoorn, M., Passweg, J., Tichelli, A., Kindler, V., Kurtzberg, J., Price, T., Regan, D., Shpall, E.J. & Schwabe, R. (2013) Impact of Selection of Cord Blood Units from the United States and Swiss Registries on the Cost of Banking Operations. *Transfusion Medicine and Hemotherapy*, **40**, 14–20.
- Beutler, E., Blume, K.G., Bross, K.J., Chillar, R.K., Ellington, O.B., Fahey, J.L., Farbstein, M.J., Schmidt, G.M., Spruce, W.E. & Turner, M.A. (1979) Bone marrow transplantation as the treatment of choice for 'good risk' adult patients with acute

- leukemia. *Transactions of the Association of American Physicians*, **92**, 189–195.
- Billingham, R. (1957) A simple method of inducing tolerance of skin homografts in mice. *Transplant*, **4**: 67–71.
- Billingham, R.E. (1966) The biology of graft-versus-host reactions. *Harvey lectures*, **62**, 21–78.
- Bizzozzero, G. (1868) Sulla funzione ematopoetica del midollo delle ossa. *GazzMed Ital Lombardia*. **46**: 381–382.
- Blazar, B.R., Murphy, W.J. & Vigne, J. (2012) Advances in graft-versus-host disease biology and therapy. *Nature Reviews Immunology*, **12**, 443–458.
- Blume, K. & Thomas, D. (2016) A History of Allogeneic and Autologous Hematopoietic Cell Transplantation. Antin JH, Appelbaum FR, Forman SJ, Negrin RS (Ed.). Thomas' Hematopoietic Cell Transplantation (5th ed., pp. 1–7). Blackwell publishers.
- Blume, K.G., Beutler, E., Bross, K.J., Chillar, R.K., Ellington, O.B., Fahey, J.L., Farbstein, M.J., Forman, S.J., Schmidt, G.M., Scott, E.P., Spruce, W.E., Turner, M.A. & Wolf, J.L. (1980) Bone-marrow ablation and allogeneic marrow transplantation in acute leukemia. *New England Journal of Medicine*, **302**, 1041–1046.
- Bortin, M.M. (1970) A compendium of reported human bone marrow transplants. *Transplantation*, **9**, 571–587.
- Bortin, M.M., Bach, F.H., van Bekkum, D.W., Good, R.A. & van Rood, J.J. (1994) 25th anniversary of the first successful allogeneic bone marrow transplants. *Bone Marrow Transplantation*, **14**, 211–212.
- Broxmeyer, H.E., Douglas, G.W., Hangoc, G., Cooper, S., Bard, J., English, D., Arny, M., Thomas, L. & Boyse, E.A. (1989) Human umbilical cord blood as a potential source of transplantable hematopoietic stem/progenitor cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **86**, 3828–3832.
- Broxmeyer, H.E., Farag, S.S. & Rocha, V. (2016) Cord Blood Hematopoietic Cell Transplantation. Antin JH, Appelbaum FR, Forman SJ, Negrin RS (Ed.). Thomas' Hematopoietic Cell Transplantation (5th ed., pp. 437–451). Blackwell publishers.
- Brunstein, C.G., Barker, J.N., Weisdorf, D.J., DeFor, T.E., Miller, J.S., Blazar, B.R., McGlave, P.B. & Wagner, J.E. (2007) Umbilical cord blood transplantation after nonmyeloablative conditioning: impact on transplantation outcomes in 110 adults with hematologic disease. *Blood*, **110**, 3064–3070.
- Brunstein, C.G., Fuchs, E.J., Carter, S.L., Karanes, C., Costa, L.J., Wu, J., Devine, S.M., Wingard, J.R., Aljotawi, O.S., Cutler, C.S., Jagasia, M.H., Ballen, K.K., Eapen, M. & O'Donnell, P.V. (2011) Alternative donor transplantation after reduced intensity conditioning: results of parallel phase 2 trials using partially HLA-mismatched related bone marrow or unrelated double umbilical cord blood grafts. *Blood*, **118**, 282–288.

- Buckner, C.D., Epstein, R.B., Rudolph, R.H., Clift, R.A., Storb, R. & Thomas, E.D. (1970) Allogeneic marrow engraftment following whole body irradiation in a patient with leukemia. *Blood*, **35**, 741–750.
- Cahn, J.-Y., Klein, J.P., Lee, S.J., Milpied, N., Blaise, D., Antin, J.H., Leblond, V., Ifrah, N., Jouet, J.-P., Loberiza, F., Ringden, O., Barrett, A.J., Horowitz, M.M. & Socie, G. (2005) Prospective evaluation of 2 acute graft-versus-host (GVHD) grading systems: a joint Societe Francaise de Greffe de Moelle et Therapie Cellulaire (SFGM-TC), Dana Farber Cancer Institute (DFCI), and International Bone Marrow Transplant Registry (IBMTR) prospective study. *Blood*, **106**, 1495–1500.
- Cahn, J.Y., Bordigoni, P., Tiberghien, P., Milpied, N., Brion, A., Widjenes, J., Lioure, B., Michel, G., Burdach, S. & Kolb, H.J. (1995) Treatment of acute graft-versus-host disease with methylprednisolone and cyclosporine with or without an anti-interleukin-2 receptor monoclonal antibody. A multicenter phase III study. *Transplantation*, **60**, 939–942.
- Cao, T.M., Wong, R.M., Sheehan, K., Laport, G.G., Stockerl-Goldstein, K.E., Johnston, L.J., Shizuru, J.A., Negrin, R.S. & Lowsky, R. (2005) CD34, CD4, and CD8 cell doses do not influence engraftment, graft-versus-host disease, or survival following myeloablative human leukocyte antigen-identical peripheral blood allografting for hematologic malignancies. *Experimental Hematology*, **33**, 279–285.
- Carpenter, P.A., Flowers, M. & Pavletic, S. (2016) Chronic Graft-versus-Host Disease – Clinical Manifestations and Therapy. Antin JH, Appelbaum FR, Forman SJ, Negrin RS (Ed.). Thomas' Hematopoietic Cell Transplantation (5th ed., pp. 1020–1037). Blackwell publishers.
- Castro-Malaspina, H., Harris, R.E., Gajewski, J., Ramsay, N., Collins, R., Dharan, B., King, R. & Deeg, H.J. (2002) Unrelated donor marrow transplantation for myelodysplastic syndromes: outcome analysis in 510 transplants facilitated by the National Marrow Donor Program. *Blood*, **99**, 1943–1951.
- Champlin, R.E., Schmitz, N., Horowitz, M.M., Chapuis, B., Chopra, R., Cornelissen, J.J., Gale, R.P., Goldman, J.M., Loberiza, F.R.J., Hertenstein, B., Klein, J.P., Montserrat, E., Zhang, M.J., Ringden, O., Tomany, S.C., Rowlings, P.A., Van Hoef, M.E. & Gratwohl, A. (2000) Blood stem cells compared with bone marrow as a source of hematopoietic cells for allogeneic transplantation. IBMTR Histocompatibility and Stem Cell Sources Working Committee and the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Blood*, **95**, 3702–3709.
- Chao, N.J. (2016) Pharmacologic Prevention of Acute Graft-versus-Host Disease. Antin JH, Appelbaum FR, Forman SJ, Negrin RS (Ed.). Thomas' Hematopoietic Cell Transplantation (5th ed., pp. 990–1003). Blackwell publishers.
- Chen, Y.-B., Wang, T., Hemmer, M.T., Brady, C., Couriel, D.R., Alousi, A., Pidala, J., Urbano-Ispizua, A., Choi, S.W., Nishihori, T., Teshima, T., Inamoto, Y., Wirk, B., Marks, D.I., Latarjet, R., Lehmann, L., Yu, L., Bitan, M., Cairo, M.S., Qayed, M., et al (2017) GvHD after umbilical cord blood transplantation for acute leukemia: an analysis of risk factors and effect on outcomes. *Bone Marrow Transplantation*, **52**, 400–408.

- ClinicalTrials.gov NCT02730299 Gamida Cell Ltd (Jerusalem, Israel). Transplantation of Ex Vivo Expanded, UCB-derived, Stem & Progenitor Cells vs. Unmanipulated UCB for HM Patients. 2016 April 6. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02730299>.
- ClinicalTrials.gov NCT01597778 Medical College of Wisconsin (Wisconsin, USA). Double Cord Versus Haploidentical. 2012 May 14. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01597778>.
- Cordón, L. (2016) Estudio de la reconstitución inmunológica en pacientes con neoplasias hematológicas sometidos a trasplante de sangre de cordón umbilical (Tesis Doctoral). Universitat de València, Valencia.
- Couriel, D.R., Saliba, R., de Lima, M., Giral, S., Andersson, B., Khouri, I., Hosing, C., Ippoliti, C., Shpall, E.J., Champlin, R. & Alousi, A. (2009) A phase III study of infliximab and corticosteroids for the initial treatment of acute graft-versus-host disease. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*, **15**, 1555–1562.
- Cox, D.R. (1972) Regression models and life tables (with discussion). *JRStatSoc B*, **34**, 187–220.
- Cragg, L., Blazar, B.R., DeFor, T., Kolatker, N., Miller, W., Kersey, J., Ramsay, M., McGlave, P., Filipovich, A. & Weisdorf, D. (2000) A randomized trial comparing prednisone with antithymocyte globulin/prednisone as an initial systemic therapy for moderately severe acute graft-versus-host disease. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*, **6**, 441–447.
- Cutler, C.S. & Antin, J.H. (2016) Manifestations and Treatment of Acute Graft-versus-Host Disease. Antin JH, Appelbaum FR, Forman SJ, Negrin RS (Ed.). Thomas' Hematopoietic Cell Transplantation (5th ed., pp. 1012–1029). Blackwell publishers.
- Dausset, J. (1958) Iso-leuko-antibodies. *Acta haematologica*, **20**, 156–166.
- De Koning, J., van Bekkum, D.W., Dicke, K.A., Dooren, L.J., Radl, J. & van Rood, J.J. (1969) Transplantation of bone-marrow cells and fetal thymus in an infant with lymphopenic immunological deficiency. *Lancet (London, England)*, **1**, 1223–1227.
- Deeg, H.J., Storb, R., Weiden, P.L., Raff, R.F., Sale, G.E., Atkinson, K., Graham, T.C. & Thomas, E.D. (1982) Cyclosporin A and methotrexate in canine marrow transplantation: engraftment, graft-versus-host disease, and induction of intolerance. *Transplantation*, **34**, 30–35.
- Eapen, M., Klein, J.P., Ruggeri, A., Spellman, S., Lee, S.J., Anasetti, C., Arcese, W., Barker, J.N., Baxter-Lowe, L.A., Brown, M., Fernandez-Vina, M.A., Freeman, J., He, W., Iori, A.P., Horowitz, M.M., Locatelli, F., Marino, S., Maiers, M., Michel, G., Sanz, G.F., et al (2014) Impact of allele-level HLA matching on outcomes after myeloablative single unit umbilical cord blood transplantation for hematologic malignancy. *Blood*, **123**, 133–140.
- Eapen, M., Rocha, V., Sanz, G., Scaradavou, A., Zhang, M.-J., Arcese, W., Sirvent, A., Champlin, R.E., Chao, N., Gee, A.P., Isola, L., Laughlin, M.J., Marks, D.I.,

- Nabhan, S., Ruggeri, A., Soiffer, R., Horowitz, M.M., Gluckman, E. & Wagner, J.E. (2010) Effect of graft source on unrelated donor haemopoietic stem-cell transplantation in adults with acute leukaemia: a retrospective analysis. *The Lancet Oncology*, **11**, 653–660.
- Epstein, R.B., Storb, R., Ragde, H. & Thomas, E.D. (1968) Cytotoxic typing antisera for marrow grafting in littermate dogs. *Transplantation*, **6**, 45–58.
- Feng, X., Kajigaya, S., Solomou, E.E., Keyvanfar, K., Xu, X., Raghavachari, N., Munson, P.J., Herndon, T.M., Chen, J. & Young, N.S. (2008) Rabbit ATG but not horse ATG promotes expansion of functional CD4<sup>+</sup>CD25<sup>high</sup>FOXP3<sup>+</sup> regulatory T cells in vitro. *Blood*, **111**, 3675–3683.
- Filipovich, A.H., Weisdorf, D., Pavletic, S., Socie, G., Wingard, J.R., Lee, S.J., Martin, P., Chien, J., Przepiorka, D., Couriel, D., Cowen, E.W., Dinndorf, P., Farrell, A., Hartzman, R., Henslee-Downey, J., Jacobsohn, D., McDonald, G., Mittleman, B., Rizzo, J.D., Robinson, M., et al (2005) 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. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, **11**, 945–956.
- Fine, J.P. & Gray, R.J. (1999) A proportional hazards model for the subdistribution of a competing risk. *Journal of the American statistical association*, **94**, 496–509.
- Flowers, M.E.D., Inamoto, Y., Carpenter, P.A., Lee, S.J., Kiem, H.-P., Petersdorf, E.W., Pereira, S.E., Nash, R.A., Mielcarek, M., Fero, M.L., Warren, E.H., Sanders, J.E., Storb, R.F., Appelbaum, F.R., Storer, B.E. & Martin, P.J. (2011) Comparative analysis of risk factors for acute graft-versus-host disease and for chronic graft-versus-host disease according to National Institutes of Health consensus criteria. *Blood*, **117**, 3214–3219.
- Gale, R.P., Horowitz, M.M., Ash, R.C., Champlin, R.E., Goldman, J.M., Rimm, A.A., Ringdén, O., Stone, J.A. & Bortin, M.M. (1994) Identical-twin bone marrow transplants for leukemia. *Annals of internal medicine*, **120**, 646–652.
- Gatti, R.A., Meuwissen, H.J., Allen, H.D., Hong, R. & Good, R.A. (1968) Immunological reconstitution of sex-linked lymphopenic immunological deficiency. *Lancet (London, England)*, **2**, 1366–1369.
- Gluckman, E., Broxmeyer, H.A., Auerbach, A.D., Friedman, H.S., Douglas, G.W., Devergie, A., Esperou, H., Thierry, D., Socié, G. & Lehn, P. (1989) Hematopoietic reconstitution in a patient with Fanconi's anemia by means of umbilical-cord blood from an HLA-identical sibling. *New England Journal of Medicine*, **321**, 1174–1178.
- Gluckman, E., Ruggeri, A., Volt, F., Cunha, R., Boudjedir, K. & Rocha, V. (2011) Milestones in umbilical cord blood transplantation. *British Journal of Haematology*, **154**, 441–447.
- Glucksberg, H., Storb, R., Fefer, A., Buckner, C.D., Neiman, P.E., Clift, R.A., Lerner, K.G. & Thomas, E.D. (1974) Clinical manifestations of graft-versus-host disease in human recipients of marrow from HL-A-matched sibling donors. *Transplantation*, **18**, 295–304.

- Gooley, T.A., Leisenring, W., Crowley, J. & Storer, B.E. (1999) Estimation of failure probabilities in the presence of competing risks: new representations of old estimators. *Statistics in Medicine*, **18**, 695–706.
- Gratwohl, A., Pasquini, M.C., Aljurf, M., Atsuta, Y., Baldomero, H., Foeken, L., Gratwohl, M., Bouzas, L.F., Confer, D., Frauendorfer, K., Gluckman, E., Greinix, H., Horowitz, M., Iida, M., Lipton, J., Madrigal, A., Mohty, M., Noel, L., Novitzky, N., Nunez, J., et al (2015) One million haemopoietic stem-cell transplants: a retrospective observational study. *The Lancet. Haematology*, **2**, e91–100.
- Gray, R.J. (1988) A class of K-sample tests for comparing the cumulative incidence of a competing risk. *The Annals of statistics*.
- Grebe, S.C. & Streilein, J.W. (1976) Graft-versus-Host reactions: a review. *Advances in immunology*, **22**, 119–221.
- Hahn, T., McCarthy, P.L.J., Zhang, M.-J., Wang, D., Arora, M., Frangoul, H., Gale, R.P., Hale, G.A., Horan, J., Isola, L., Maziarz, R.T., van Rood, J.J., Gupta, V., Halter, J., Reddy, V., Tiberghien, P., Litzow, M., Anasetti, C., Pavletic, S. & Ringden, O. (2008) Risk factors for acute graft-versus-host disease after human leukocyte antigen-identical sibling transplants for adults with leukemia. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, **26**, 5728–5734.
- Hansen, J.A., Clift, R.A., Thomas, E.D., Buckner, C.D., Storb, R. & Giblett, E.R. (1980) Transplantation of Marrow from an Unrelated Donor to a Patient with Acute Leukemia. *New England Journal of Medicine*, **303**, 565–567.
- Hansen, J.A., Gooley, T.A., Martin, P.J., Appelbaum, F., Chauncey, T.R., Clift, R.A., Petersdorf, E.W., Radich, J., Sanders, J.E., Storb, R.F., Sullivan, K.M. & Anasetti, C. (1998) Bone marrow transplants from unrelated donors for patients with chronic myeloid leukemia. *New England Journal of Medicine*, **338**, 962–968.
- Harris, A.C., Young, R., Devine, S., Hogan, W.J., Ayuk, F., Bunworasate, U., Chanswangphuwana, C., Efebera, Y.A., Holler, E., Litzow, M., Ordemann, R., Qayed, M., Renteria, A.S., Reshef, R., Wölfl, M., Chen, Y.-B., Goldstein, S., Jagasia, M., Locatelli, F., Mielke, S., et al (2016) International, Multicenter Standardization of Acute Graft-versus-Host Disease Clinical Data Collection: A Report from the Mount Sinai Acute GVHD International Consortium. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*, **22**, 4–10.
- Hartwell, M.J., Özbek, U., Holler, E., Renteria, A.S., Major-Monfried, H., Reddy, P., Aziz, M., Hogan, W.J., Ayuk, F., Efebera, Y.A., Hexner, E.O., Bunworasate, U., Qayed, M., Ordemann, R., Wölfl, M., Mielke, S., Pawarode, A., Chen, Y.-B., Devine, S., Harris, A.C., et al (2017) An early-biomarker algorithm predicts lethal graft-versus-host disease and survival. *JCI Insight*, **2**, e89798.
- Hathaway, W.E., Githens, J.H., Blackburn, W.R., Fulginiti, V. & Kempe, C.H. (1965) Aplastic anemia, histiocytosis and erythrodermia in immunologically deficient children. Probable human runt disease. *New England Journal of Medicine*, **273**, 953–958.
- Henig, I. & Zuckerman, T. (2014) Hematopoietic Stem Cell Transplantation—50 Years

of Evolution and Future Perspectives. *Rambam Maimonides Medical Journal*, **5**, e0028.

- Hess, A., Thoburn, C., Bright, E., Vogelsang, G.B., Jones, R.J. & Kennedy, M.J. (1997) Specificity of effector mechanisms in syngeneic graft-vs-host disease: Recognition of the MHC class II invariant chain peptide (CLIP). *Transplant Proc* **29**:725.
- Hothorn T (2011) maxstat: Maximally Selected Rank Statistics. R package version 0.7-14. <http://CRAN.R-project.org/package=maxstat>.
- Hsu, B., May, R., Carrum, G., Krance, R. & Przepiorka, D. (2001) Use of antithymocyte globulin for treatment of steroid-refractory acute graft-versus-host disease: an international practice survey. *Bone Marrow Transplantation*, **28**, 945–950.
- Hwang, W.Y.K., Samuel, M., Tan, D., Koh, L.-P., Lim, W. & Linn, Y.C. (2007) A meta-analysis of unrelated donor umbilical cord blood transplantation versus unrelated donor bone marrow transplantation in adult and pediatric patients. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*, **13**, 444–453.
- Inamoto, Y., Flowers, M.E.D., Lee, S.J., Carpenter, P.A., Warren, E.H., Deeg, H.J., Storb, R.F., Appelbaum, F.R., Storer, B.E. & Martin, P.J. (2011) Influence of immunosuppressive treatment on risk of recurrent malignancy after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Blood*, **118**, 456–463.
- Jacobson, C.A., Turki, A.T., McDonough, S.M., Stevenson, K.E., Kim, H.T., Kao, G., Herrera, M.I., Reynolds, C.G., Alyea, E.P., Ho, V.T., Koreth, J., Armand, P., Chen, Y.-B., Ballen, K., Soiffer, R.J., Antin, J.H., Cutler, C.S. & Ritz, J. (2012) Immune reconstitution after double umbilical cord blood stem cell transplantation: comparison with unrelated peripheral blood stem cell transplantation. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*, **18**, 565–574.
- Jagasia, M.H., Greinix, H.T., Arora, M., Williams, K.M., Wolff, D., Cowen, E.W., Palmer, J., Weisdorf, D., Treister, N.S., Cheng, G.-S., Kerr, H., Stratton, P., Duarte, R.F., McDonald, G.B., Inamoto, Y., Vigorito, A., Arai, S., Datile, M.B., Jacobsohn, D., Heller, T., et al (2015) 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. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*, **21**, 389–401.e1.
- Jamet, H., Mathe, G., Pendic, B., Duplan, J.F., Maupin, B., Latarjet, R., Kalic, D., Schwarzenberg, L., Djukic, Z. & Vigne, J. (1959) Etude de six cas d'irradiation totale aiguë accidentelle. *Rev Fr Etudes Clin Biol*, **4**: 210.
- Kameda, K., Kako, S., Hayakawa, J., Akahoshi, Y., Komiya, Y., Harada, N., Ugai, T., Ishihara, Y., Kawamura, K., Sakamoto, K., Sato, M., Kanda, J., Tanihara, A., Wada, H., Terasako-Saito, K., Kimura, S.-I., Kikuchi, M., Nakasone, H. & Kanda, Y. (2017) Safety of avoiding systemic corticosteroid administration for grade II acute graft-versus-host disease limited to the skin. *Annals of hematology*.

- Kanda, J., Morishima, Y., Terakura, S., Wake, A., Uchida, N., Takahashi, S., Ono, Y., Onishi, Y., Kanamori, H., Aotsuka, N., Ozawa, Y., Ogawa, H., Sakura, T., Ohashi, K., Ichinohe, T., Kato, K., Atsuta, Y., Teshima, T. & Murata, M. (2016) Impact of graft-versus-host disease on outcomes after unrelated cord blood transplantation. *Leukemia*, **31**, 663–668.
- Kaplan, E.L. & Meier, P. (1958) Nonparametric Estimation from Incomplete Observations. *Journal of the American Statistical Association*, **53**, 457–481.
- Kernan, N.A., Bartsch, G., Ash, R.C., Beatty, P.G., Champlin, R., Filipovich, A., Gajewski, J., Hansen, J.A., Henslee-Downey, J. & McCullough, J. (1993) Analysis of 462 transplantations from unrelated donors facilitated by the National Marrow Donor Program. *New England Journal of Medicine*, **328**, 593–602.
- Kersey, J.H., Meuwissen, H.J. & Good, R.A. (1971) Graft versus host reactions following transplantation of allogeneic hematopoietic cells. *Human pathology*, **2**, 389–402.
- Kharfan-Dabaja, M., Mhaskar, R., Reljic, T., Pidala, J., Perkins, J.B., Djulbegovic, B. & Kumar, A. (2014) Mycophenolate mofetil versus methotrexate for prevention of graft-versus-host disease in people receiving allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *The Cochrane database of systematic reviews*, CD010280.
- Khoury, H.J., Wang, T., Hemmer, M.T., Couriel, D., Alousi, A., Cutler, C., Aljurf, M., Antin, J.H., Ayas, M., Battiwalla, M., Cahn, J.-Y., Cairo, M., Chen, Y.-B., Gale, R.P., Hashmi, S., Hayashi, R.J., Jagasia, M., Juckett, M., Kamble, R.T., Kharfan-Dabaja, M., et al (2017) Improved survival after acute graft vs host disease diagnosis in the modern era. *Haematologica*, haematol.2016.156356.
- Kiernan, J., Damien, P., Monaghan, M., Shorr, R., McIntyre, L., Fergusson, D., Timmouth, A. & Allan, D. (2017) Clinical Studies of Ex Vivo Expansion to Accelerate Engraftment After Umbilical Cord Blood Transplantation: A Systematic Review. *Transfusion medicine reviews*, **31**, 173–182.
- Korbling, M., Huh, Y.O., Durett, A., Mirza, N., Miller, P., Engel, H., Anderlini, P., van Besien, K., Andreeff, M., Przepiorka, D., Deisseroth, A.B. & Champlin, R.E. (1995) Allogeneic blood stem cell transplantation: peripheralization and yield of donor-derived primitive hematopoietic progenitor cells (CD34+ Thy-1dim) and lymphoid subsets, and possible predictors of engraftment and graft-versus-host disease. *Blood*, **86**, 2842–2848.
- Kroger, N., Solano, C., Wolschke, C., Bandini, G., Patriarca, F., Pini, M., Nagler, A., Selleri, C., Risitano, A., Messina, G., Bethge, W., Perez de Oteiza, J., Duarte, R., Carella, A.M., Cimminiello, M., Guidi, S., Finke, J., Mordini, N., Ferrá, C., Sierra, J., et al (2016) Antilymphocyte Globulin for Prevention of Chronic Graft-versus-Host Disease. *New England Journal of Medicine*, **374**, 43–53.
- Kurita, N., Goshō, M., Yokoyama, Y., Kato, T., Obara, N., Sakata-Yanagimoto, M., Hasegawa, Y., Uchida, N., Takahashi, S., Kouzai, Y., Atsuta, Y., Kurata, M., Ichinohe, T. & Chiba, S. (2017) A phase I/II trial of intrabone marrow cord blood transplantation and comparison of the hematological recovery with the Japanese nationwide database. *Bone Marrow Transplantation*, **52**, 574–579.
- Kurtzberg, J., Graham, M., Casey, J., Olson, J., Stevens, C.E. & Rubinstein, P. (1994)

The use of umbilical cord blood in mismatched related and unrelated hemopoietic stem cell transplantation. *Blood cells*, **20**, 275–83– discussion 284.

Laughlin, M.J., Barker, J., Bambach, B., Koc, O.N., Rizzieri, D.A., Wagner, J.E., Gerson, S.L., Lazarus, H.M., Cairo, M., Stevens, C.E., Rubinstein, P. & Kurtzberg, J. (2001) Hematopoietic engraftment and survival in adult recipients of umbilical-cord blood from unrelated donors. *New England Journal of Medicine*, **344**, 1815–1822.

Laughlin, M.J., Eapen, M., Rubinstein, P., Wagner, J.E., Zhang, M.-J., Champlin, R.E., Stevens, C., Barker, J.N., Gale, R.P., Lazarus, H.M., Marks, D.I., van Rood, J.J., Scaradavou, A. & Horowitz, M.M. (2004) Outcomes after transplantation of cord blood or bone marrow from unrelated donors in adults with leukemia. *New England Journal of Medicine*, **351**, 2265–2275.

Lazaryan, A., Weisdorf, D.J., DeFor, T., Brunstein, C.G., MacMillan, M.L., Bejanyan, N., Holtan, S., Blazar, B.R., Wagner, J.E. & Arora, M. (2016) Risk Factors for Acute and Chronic Graft-versus-Host Disease after Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation with Umbilical Cord Blood and Matched Sibling Donors. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, **22**, 134–140.

Lee, S.J., Klein, J., Haagenson, M., Baxter-Lowe, L.A., Confer, D.L., Eapen, M., Fernandez-Vina, M., Flomenberg, N., Horowitz, M., Hurley, C.K., Noreen, H., Oudshoorn, M., Petersdorf, E., Setterholm, M., Spellman, S., Weisdorf, D., Williams, T.M. & Anasetti, C. (2007) High-resolution donor-recipient HLA matching contributes to the success of unrelated donor marrow transplantation. *Blood*, **110**, 4576–4583.

Lee, S.J., Zahrieh, D., Agura, E., MacMillan, M.L., Maziarz, R.T., McCarthy, P.L.J., Ho, V.T., Cutler, C., Alyea, E.P., Antin, J.H. & Soiffer, R.J. (2004) Effect of upfront daclizumab when combined with steroids for the treatment of acute graft-versus-host disease: results of a randomized trial. *Blood*, **104**, 1559–1564.

Levine, J.E., Paczesny, S., Mineishi, S., Mathews, T.J., Choi, S.W., Hutchinson, R.J., Jones, D., Khaled, Y., Kitko, C.L., Bickley, D., Krijanovski, O., Reddy, P., Yanik, G. & Ferrara, J.L.M. (2008) Etanercept plus methylprednisolone as initial therapy for acute graft-versus-host disease. *Blood*, **111**, 2470–2475.

Long, G.D., Laughlin, M., Madan, B., Kurtzberg, J., Gasparetto, C., Morris, A., Rizzieri, D., Smith, C., Vredenburgh, J., Halperin, E.C., Broadwater, G., Niedzwiecki, D. & Chao, N.J. (2003) Unrelated umbilical cord blood transplantation in adult patients. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*, **9**, 772–780.

Loren, A.W., Bunin, G.R., Boudreau, C., Champlin, R.E., Cnaan, A., Horowitz, M.M., Loberiza, F.R. & Porter, D.L. (2006) Impact of donor and recipient sex and parity on outcomes of HLA-identical sibling allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*, **12**, 758–769.

Luznik, L., Jalla, S., Engstrom, L.W., Iannone, R. & Fuchs, E.J. (2001) Durable engraftment of major histocompatibility complex-incompatible cells after nonmyeloablative conditioning with fludarabine, low-dose total body irradiation,

- and posttransplantation cyclophosphamide. *Blood*, **98**, 3456–3464.
- MacMillan, M.L., DeFor, T.E. & Weisdorf, D.J. (2012) What predicts high risk acute graft-versus-host disease (GVHD) at onset?: identification of those at highest risk by a novel acute GVHD risk score. *British Journal of Haematology*, **157**, 732–741.
- MacMillan, M.L., Robin, M., Harris, A.C., DeFor, T.E., Martin, P.J., Alousi, A., Ho, V.T., Bolanos-Meade, J., Ferrara, J.L.M., Jones, R., Arora, M., Blazar, B.R., Holtan, S.G., Jacobsohn, D., Pasquini, M., Socie, G., Antin, J.H., Levine, J.E. & Weisdorf, D.J. (2015) A refined risk score for acute graft-versus-host disease that predicts response to initial therapy, survival, and transplant-related mortality. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*, **21**, 761–767.
- MacMillan, M.L., Weisdorf, D.J. & Davies, S.M. (2002) Early antithymocyte globulin therapy improves survival in patients with steroid-resistant acute graft-versus-host disease. *Biology of Blood and Idots*.
- MacMillan, M.L., Weisdorf, D.J., Brunstein, C.G. & Cao, Q. (2009) Acute graft-versus-host disease after unrelated donor umbilical cord blood transplantation: analysis of risk factors. *Blood*, **113**, 2410–2415.
- Magenau, J., Runaas, L. & Reddy, P. (2016) Advances in understanding the pathogenesis of graft-versus-host disease. *British Journal of Haematology*, n/a–n/a.
- Mantel, N. (1966) Evaluation of survival data and two new rank order statistics arising in its consideration. *Cancer chemotherapy reports Part 1*.
- Martin, P.J., Rizzo, J.D., Wingard, J.R., Ballen, K., Curtin, P.T., Cutler, C., Litzow, M.R., Nieto, Y., Savani, B.N., Schriber, J.R., Shaughnessy, P.J., Wall, D.A. & Carpenter, P.A. (2012) First- and Second-Line Systemic Treatment of Acute Graft-versus-Host Disease: Recommendations of the American Society of Blood and Marrow Transplantation. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*, **18**, 1150–1163.
- Martin, P.J., Schoch, G., Fisher, L., Byers, V., Anasetti, C., Appelbaum, F.R., Beatty, P.G., Doney, K., McDonald, G.B. & Sanders, J.E. (1990) A retrospective analysis of therapy for acute graft-versus-host disease: initial treatment. *Blood*, **76**, 1464–1472.
- Martin, P.J., Schoch, G., Fisher, L., Byers, V., Appelbaum, F.R., McDonald, G.B., Storb, R. & Hansen, J.A. (1991) A retrospective analysis of therapy for acute graft-versus-host disease: secondary treatment. *Blood*, **77**, 1821–1828.
- Mathe, G., Amiel, J.L., Schwarzenberg, L., Cattani, A. & Schneider, M. (1963) Haematopoietic Chimera in Man After Allogenic (Homologous) Bone-marrow Transplantation. *British Medical Journal*, **2**, 1633–1635.
- McGlave, P.B., Shu, X.O., Wen, W., Anasetti, C., Nademanee, A., Champlin, R., Antin, J.H., Kernan, N.A., King, R. & Weisdorf, D.J. (2000) Unrelated donor marrow transplantation for chronic myelogenous leukemia: 9 years' experience of the national marrow donor program. *Blood*, **95**, 2219–2225.

- Michel, G., Galambrun, C., Sirvent, A., Pochon, C., Bruno, B., Jubert, C., Loundou, A., Yakoub-Agha, I., Milpied, N., Lutz, P., Marie-Cardine, A., Gandemer, V., Blaise, D., Michallet, M., Riolland, F., Renard, C., Oudin, C., Esmiol, S., Seux, M., Baumstarck, K., et al (2016) Single- vs double-unit cord blood transplantation for children and young adults with acute leukemia or myelodysplastic syndrome. *Blood*, **127**, 3450–3457.
- Mielcarek, M., Furlong, T., Storer, B.E., Green, M.L., McDonald, G.B., Carpenter, P.A., Flowers, M.E.D., Storb, R., Boeckh, M. & Martin, P.J. (2015) Effectiveness and safety of lower dose prednisone for initial treatment of acute graft-versus-host disease: a randomized controlled trial. *Haematologica*, **100**, 842–848.
- Mielcarek, M., Martin, P.J., Leisenring, W., Flowers, M.E.D., Maloney, D.G., Sandmaier, B.M., Maris, M.B. & Storb, R. (2003) Graft-versus-host disease after nonmyeloablative versus conventional hematopoietic stem cell transplantation. *Blood*, **102**, 756–762.
- Miller, H.K., Braun, T.M., Stillwell, T., Harris, A.C., Choi, S., Connelly, J., Couriel, D., Goldstein, S., Kitko, C.L., Magenau, J., Pawarode, A., Reddy, P., Riwes, M., Yanik, G.A. & Levine, J.E. (2016) Infectious Risk Following Allogeneic Hematopoietic Cell Transplant Complicated by Acute Graft-Versus-Host Disease. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*.
- Mohty, M., Bilger, K., CIBMTR Summary Slides, Kuentz, M., Michallet, M., Bourhis, J.H., Milpied, N., Sutton, L., Jouet, J.P., Attal, M., Bordignon, P., Cahn, J.Y., Sadoun, A., Ifrah, N., Guyotat, D., Faucher, C., Fegueux, N., Reiffers, J., Maraninchi, D. & Blaise, D. (2003) Higher doses of CD34+ peripheral blood stem cells are associated with increased mortality from chronic graft-versus-host disease after allogeneic HLA-identical sibling transplantation. *Leukemia*, **17**, 869–875.
- Montoro, J., Piñana, J.L., Moscardó, F. & Sanz, J. (2016) Infectious Complications after Umbilical Cord-Blood Transplantation from Unrelated Donors. *Mediterranean Journal of Hematology and Infectious Diseases*, **8**, e2016051.
- Murata, M., Nakasone, H., Kanda, J., Nakane, T., Furukawa, T., Fukuda, T., Mori, T., Taniguchi, S., Eto, T., Ohashi, K., Hino, M., Inoue, M., Ogawa, H., Atsuta, Y., Nagamura-Inoue, T., Yabe, H., Morishima, Y., Sakamaki, H. & Suzuki, R. (2013) Clinical factors predicting the response of acute graft-versus-host disease to corticosteroid therapy: an analysis from the GVHD Working Group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*, **19**, 1183–1189.
- Nagamura-Inoue, T., Kai, S., Azuma, H., Takanashi, M., Isoyama, K., Kato, K., Takahashi, S., Taniguchi, S., Miyamura, K., Aoki, K., Hidaka, M., Nagamura, F., Tojo, A., Fang, X. & Kato, S. (2008) Unrelated cord blood transplantation in CML: Japan Cord Blood Bank Network analysis. *Bone Marrow Transplantation*, **42**, 241–251.
- Narimatsu, H., Miyakoshi, S., Yamaguchi, T., Kami, M., Matsumura, T., Yuji, K., Murashige, N., Kusumi, E., Kodama, Y., Komatsu, T., Sakamaki, H., Kouzai, Y., Okada, M., Osugi, Y., Kobayashi, R., Inoue, M., Takahashi, S., Kai, S., Kato, K.,

- Inoue-Nagamura, T., et al (2008) Chronic graft-versus-host disease following umbilical cord blood transplantation: retrospective survey involving 1072 patients in Japan. *Blood*, **112**, 2579–2582.
- Neiman, P.E., Reeves, W., Ray, G., Flournoy, N., Lerner, K.G., Sale, G.E. & Thomas, E.D. (1977) A prospective analysis interstitial pneumonia and opportunistic viral infection among recipients of allogeneic bone marrow grafts. *The Journal of infectious diseases*, **136**, 754–767.
- Neuman, E. (1868) Über die Bedeutung des Knochenmarkes für die Blutbildung. *Centralbl f d med Wissensch.* **44**: 69.
- Newell, L.F., Flowers, M.E.D., Gooley, T.A., Milano, F., Carpenter, P.A., Martin, P.J. & Delaney, C. (2013) Characteristics of Chronic GVHD after Cord Blood Transplantation. *Bone Marrow Transplantation*, **48**, 1285–1290.
- Okada, M., Fujimori, Y., Misawa, M., Kai, S., Nakajima, T., Okikawa, Y., Satake, A., Itoi, H., Takatsuka, H., Itsukuma, T., Nishioka, K., Tamaki, H., Ikegame, K., Hara, H. & Ogawa, H. (2008) Unrelated umbilical cord blood transplantation using a TBI/FLAG conditioning regimen for adults with hematologic malignancies. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*, **14**, 896–903.
- Ooi, J., Takahashi, S., Tomonari, A., Tsukada, N., Konuma, T., Kato, S., Kasahara, S., Sato, A., Monma, F., Nagamura, F., Iseki, T., Tojo, A. & Asano, S. (2008) Unrelated cord blood transplantation after myeloablative conditioning in adults with acute myelogenous leukemia. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*, **14**, 1341–1347.
- Osgood, E.E., Riddle, M.D. & Mathews, T.J. (1939) Aplastic anemia treated with daily transfusions and intravenous marrow: case report. *Ann Intern Med*, **13**: 357–367.
- Petersdorf, E.W., Malkki, M., Gooley, T.A., Spellman, S.R., Haagenson, M.D., Horowitz, M.M. & Wang, T. (2012) MHC-resident variation affects risks after unrelated donor hematopoietic cell transplantation. *Science translational medicine*, **4**, 144ra101.
- Politikos, I. & Boussiotis, V.A. (2014) The role of the thymus in T-cell immune reconstitution after umbilical cord blood transplantation. *Blood*, **124**, 3201–3211.
- Ponce, D.M., Gonzales, A., Lubin, M., Castro-Malaspina, H., Giralt, S., Goldberg, J.D., Hanash, A.M., Jakubowski, A., Jenq, R., Papadopoulos, E.B., Perales, M.A., van den Brink, M.R.M., Young, J.W., Boulad, F., O'Reilly, R.J., Prockop, S., Small, T.N., Scaradavou, A., Kernan, N.A., Stevens, C.E., et al (2013) Graft-versus-host disease after double-unit cord blood transplantation has unique features and an association with engrafting unit-to-recipient HLA match. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*, **19**, 904–911.
- Popat, U., Mehta, R.S., Rezvani, K., Fox, P., Kondo, K., Marin, D., McNiece, I., Oran, B., Hosing, C., Olson, A., Parmar, S., Shah, N., Andreeff, M., Kebriaei, P., Kaur, I., Yvon, E., de Lima, M., Cooper, L.J.N., Tewari, P., Champlin, R.E., et al (2015) Enforced fucosylation of cord blood hematopoietic cells accelerates neutrophil

- and platelet engraftment after transplantation. *Blood*, **125**, 2885–2892.
- Prentice, H.G., Blacklock, H.A., Janossy, G., Gilmore, M.J., Price-Jones, L., Tidman, N., Trejdosiewicz, L.K., Skeggs, D.B., Panjwani, D. & Ball, S. (1984) Depletion of T lymphocytes in donor marrow prevents significant graft-versus-host disease in matched allogeneic leukaemic marrow transplant recipients. *Lancet (London, England)*, **1**, 472–476.
- Przepiorka, D., Smith, T.L., Folloder, J., Khouri, I., Ueno, N.T., Mehra, R., Korbling, M., Huh, Y.O., Giralt, S., Gajewski, J., Donato, M., Cleary, K., Claxton, D., Braunschweig, I., van Besien, K., Andersson, B.S., Anderlini, P. & Champlin, R. (1999) Risk factors for acute graft-versus-host disease after allogeneic blood stem cell transplantation. *Blood*, **94**, 1465–1470.
- Przepiorka, D., Weisdorf, D., Martin, P., Klingemann, H.G., Beatty, P., Hows, J. & Thomas, E.D. (1995) 1994 Consensus Conference on Acute GVHD Grading. *Bone Marrow Transplantation*, **15**, 825–828.
- Randolph, S.S.B., Gooley, T.A., Warren, E.H., Appelbaum, F.R. & Riddell, S.R. (2004) Female donors contribute to a selective graft-versus-leukemia effect in male recipients of HLA-matched, related hematopoietic stem cell transplants. *Blood*, **103**, 347–352.
- Reddy, P. & Ferrara, J.L.M. (2016) Graft-versus-host disease and graft-versus-leukemia responses. Anastasi J, Benz Jr EJ, Heslop HE, Hoffman R, Silberstein LE (Ed.). *Hematology – Basics principles and practice* (6th ed., pp. 1592–1611). Elsevier publishers.
- Reisner, Y., Kapoor, N., Kirkpatrick, D., Pollack, M.S., Dupont, B., Good, R.A. & O'Reilly, R.J. (1981) Transplantation for acute leukaemia with HLA-A and B nonidentical parental marrow cells fractionated with soybean agglutinin and sheep red blood cells. *Lancet (London, England)*, **2**, 327–331.
- Ringden, O., Pavletic, S.Z., Anasetti, C., Barrett, A.J., Wang, T., Wang, D., Antin, J.H., di Bartolomeo, P., Bolwell, B.J., Bredeson, C., Cairo, M.S., Gale, R.P., Gupta, V., Hahn, T., Hale, G.A., Halter, J., Jagasia, M., Litzow, M.R., Locatelli, F., Marks, D.I., et al (2009) The graft-versus-leukemia effect using matched unrelated donors is not superior to HLA-identical siblings for hematopoietic stem cell transplantation. *Blood*, **113**, 3110–3118.
- Rocha, V. & Gluckman, E. (2009) Improving outcomes of cord blood transplantation: HLA matching, cell dose and other graft- and transplantation-related factors. *British Journal of Haematology*, **147**, 262–274.
- Rocha, V., Labopin, M., Sanz, G., Arcese, W., Schwerdtfeger, R., Bosi, A., Jacobsen, N., Ruutu, T., de Lima, M., Finke, J., Frassoni, F. & Gluckman, E. (2004) Transplants of Umbilical-Cord Blood or Bone Marrow from Unrelated Donors in Adults with Acute Leukemia. *New England Journal of Medicine*, **351**, 2276–2285.
- Rowlings, P.A., Przepiorka, D., Klein, J.P., Gale, R.P., Passweg, J.R., Henslee-Downey, P.J., Cahn, J.Y., Calderwood, S., Gratwohl, A., Socié, G., Djukic, Z., Sobocinski, K.A., Zhang, M.J. & Horowitz, M.M. (1997) IBMTR Severity Index for grading acute graft-versus-host disease: retrospective comparison with Glucksberg grade. *British Journal of Haematology*, **97**, 855–864.

- Ruggeri, A., Sanz, G., Bittencourt, H., Sanz, J., Rambaldi, A., Volt, F., Yakoub-Agha, I., Ribera, J.M., Mannone, L., Sierra, J., Mohty, M., Solano, C., Nabhan, S., Arcese, W., Gluckman, E., Labopin, M. & Rocha, V. (2014) Comparison of outcomes after single or double cord blood transplantation in adults with acute leukemia using different types of myeloablative conditioning regimen, a retrospective study on behalf of Eurocord and the Acute Leukemia Working Party of EBMT. *Leukemia*, **28**, 779–786.
- Ruggeri, L., Capanni, M., Urbani, E., Perruccio, K., Shlomchik, W.D., Tosti, A., Posati, S., Rogaia, D., Frassoni, F., Aversa, F., Martelli, M.F. & Velardi, A. (2002) Effectiveness of donor natural killer cell alloreactivity in mismatched hematopoietic transplants. *Science (New York, N.Y.)*, **295**, 2097–2100.
- Sanz, G.F., Saavedra, S., Planelles, D., Senent, L., Cervera, J., Barragan, E., Jimenez, C., Larrea, L., Martin, G., Martinez, J., Jarque, I., Moscardo, F., Plume, G., Andreu, R., Regadera, A.I., Garcia, I., Molla, S., Solves, P., La Rubia, de, J., Bolufer, P., et al (2001) Standardized, unrelated donor cord blood transplantation in adults with hematologic malignancies. *Blood*, **98**, 2332–2338.
- Sanz, J. (2012) Trasplante de sangre de cordón umbilical de donante no emparentado en adultos con enfermedades hematológicas malignas (Tesis Doctoral). Universitat de València, Valencia.
- Sanz, J., Boluda, J.C.H., Martin, C., Gonzalez, M., Ferrá, C., Serrano, D., de Heredia, C.D., Barrenetxea, C., Martinez, A.M., Solano, C., Sanz, M.A., Sanz, G.F. Grupo Español de Trasplante Hematopoyético y Terapia Celular (GETH) (2012) Single-unit umbilical cord blood transplantation from unrelated donors in patients with hematological malignancy using busulfan, thiotepa, fludarabine and ATG as myeloablative conditioning regimen. *Bone Marrow Transplantation*, **47**, 1287–1293.
- Sanz, J., Jaramillo, F.J., Planelles, D., Montesinos, P., Lorenzo, I., Moscardó, F., Martin, G., López, F., Martínez, J., Jarque, I., la Rubia, de, J., Larrea, L., Sanz, M.A. & Sanz, G.F. (2014) Impact on Outcomes of Human Leukocyte Antigen Matching by Allele-Level Typing in Adults with Acute Myeloid Leukemia Undergoing Umbilical Cord Blood Transplantation. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, **20**, 106–110.
- Sanz, J., Montesinos, P., Saavedra, S., Lorenzo, I., Senent, L., Planelles, D., Larrea, L., Martin, G., Palau, J., Jarque, I., Martínez, J., la Rubia, de, J., Moscardó, F., Martinez, D., Gomez, I., Lopez, M., Sanz, M.A. & Sanz, G.F. (2010) Single-unit umbilical cord blood transplantation from unrelated donors in adult patients with chronic myelogenous leukemia. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*, **16**, 1589–1595.
- Sanz, J., Wagner, J.E., Sanz, M.A., DeFor, T., Montesinos, P., Bachanova, V., Lorenzo, I., Warlick, E., Sanz, G.F. & Brunstein, C. (2013) Myeloablative cord blood transplantation in adults with acute leukemia: comparison of two different transplant platforms. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*, **19**, 1725–1730.
- Scheinberg, P., Fischer, S.H., Li, L., Nunez, O., Wu, C.O., Sloand, E.M., Cohen, J.I., Young, N.S. & John Barrett, A. (2007) Distinct EBV and CMV reactivation

patterns following antibody-based immunosuppressive regimens in patients with severe aplastic anemia. *Blood*, **109**, 3219–3224.

Schwab, L., Goroncy, L., Palaniyandi, S., Gautam, S., Triantafyllopoulou, A., Mocsai, A., Reichardt, W., Karlsson, F.J., Radhakrishnan, S.V., Hanke, K., Schmitt-Graeff, A., Freudenberg, M., Loewenich, von, F.D., Wolf, P., Leonhardt, F., Baxan, N., Pfeifer, D., Schmah, O., Schonle, A., Martin, S.F., et al (2014) Neutrophil granulocytes recruited upon translocation of intestinal bacteria enhance graft-versus-host disease via tissue damage. *Nature medicine*, **20**, 648–654.

Shulman, H.M., Sullivan, K.M., Weiden, P.L., McDonald, G.B., Striker, G.E., Sale, G.E., Hackman, R., Tsoi, M.S., Storb, R. & Thomas, E.D. (1980) Chronic graft-versus-host syndrome in man. A long-term clinicopathologic study of 20 Seattle patients. *The American Journal of Medicine*, **69**, 204–217.

Sideri, A., Neokleous, N., La Grange, De, P.B., Guerton, B., Le Bousse Kerdilles, M.-C., Uzan, G., Peste-Tsilimidos, C. & Gluckman, E. (2011) An overview of the progress on double umbilical cord blood transplantation. *Haematologica*, **96**, 1213–1220.

Simonsen, M. (1985) Graft-versus-host-reactions: the history that never was, and the way things happened to happen. *Immunol Rev*, **88**: 5–23.

Socie, G., Mary, J.-Y., Lemann, M., Daneshpouy, M., Guardiola, P., Meignin, V., Ades, L., Esperou, H., Ribaud, P., Devergie, A., Gluckman, E., Ameisen, J.-C. & Janin, A. (2004) Prognostic value of apoptotic cells and infiltrating neutrophils in graft-versus-host disease of the gastrointestinal tract in humans: TNF and Fas expression. *Blood*, **103**, 50–57.

Soiffer, R.J., Kim, H.T., McGuirk, J., Horwitz, M.E., Johnston, L., Patnaik, M.M., Rybka, W., Artz, A., Porter, D.L., Shea, T.C., Boyer, M.W., Maziarz, R.T., Shaughnessy, P.J., Gergis, U., Safah, H., Reshef, R., DiPersio, J.F., Stiff, P.J., Vusirikala, M., Szer, J., et al (2017) Prospective, Randomized, Double-Blind, Phase III Clinical Trial of Anti-T-Lymphocyte Globulin to Assess Impact on Chronic Graft-Versus-Host Disease-Free Survival in Patients Undergoing HLA-Matched Unrelated Myeloablative Hematopoietic Cell Transplantation. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, JCO2017758177.

Song, M.-K., Chung, J.-S., Seol, Y.-M., Kwon, B.-R., Shin, H.-J., Choi, Y.-J. & Cho, G.-J. (2009) Influence of lactate dehydrogenase and cyclosporine A level on the incidence of acute graft-versus-host disease after allogeneic stem cell transplantation. *Journal of Korean medical science*, **24**, 555–560.

Speck, B., Zwaan, F.E., van Rood, J.J. & Eernisse, J.G. (1973) Allogeneic bone marrow transplantation in a patient with aplastic anemia using a phenotypically HL-A-identical unrelated donor. *Transplantation*, **16**, 24–28.

Storb, R., Deeg, H.J., Whitehead, J., Appelbaum, F., Beatty, P., Bensinger, W., Buckner, C.D., Cliff, R., Doney, K. & Farewell, V. (1986) Methotrexate and cyclosporine compared with cyclosporine alone for prophylaxis of acute graft versus host disease after marrow transplantation for leukemia. *New England Journal of Medicine*, **314**, 729–735.

- Storb, R., Epstein, R.B., Bryant, J., Ragde, H. & Thomas, E.D. (1968) Marrow grafts by combined marrow and leukocyte infusions in unrelated dogs selected by histocompatibility typing. *Transplantation*, **6**, 587–593.
- Storb, R., Epstein, R.B., Graham, T.C. & Thomas, E.D. (1970) Methotrexate regimens for control of graft-versus-host disease in dogs with allogeneic marrow grafts. *Transplantation*, **9**, 240–246.
- Storb, R., Rudolph, R.H. & Thomas, E.D. (1971) Marrow grafts between canine siblings matched by serotyping and mixed leukocyte culture. *The Journal of clinical investigation*, **50**, 1272–1275.
- Summary Slides (2017) Center for International Blood & Marrow Transplant Research. Available from:  
<https://www.cibmtr.org/ReferenceCenter/SlidesReports/pages/index.aspx>.
- Takahashi, S., Iseki, T., Ooi, J., Tomonari, A., Takasugi, K., Shimohakamada, Y., Yamada, T., Uchimaru, K., Tojo, A., Shirafuji, N., Kodo, H., Tani, K., Takahashi, T., Yamaguchi, T. & Asano, S. (2004) Single-institute comparative analysis of unrelated bone marrow transplantation and cord blood transplantation for adult patients with hematologic malignancies. *Blood*, **104**, 3813–3820.
- Team, R.C. (2014) R: A Language and Environment for Statistical Computing.
- Thomas, E., Storb, R., Clift, R.A., Fefer, A., Johnson, F.L., Neiman, P.E., Lerner, K.G., Glucksberg, H. & Buckner, C.D. (1975) Bone-marrow transplantation (first of two parts). *New England Journal of Medicine*, **292**, 832–843.
- Thomas, E.D., Buckner, C.D., Banaji, M., Clift, R.A., Fefer, A., Flournoy, N., Goodell, B.W., Hickman, R.O., Lerner, K.G., Neiman, P.E., Sale, G.E., Sanders, J.E., Singer, J., Stevens, M., Storb, R. & Weiden, P.L. (1977a) One hundred patients with acute leukemia treated by chemotherapy, total body irradiation, and allogeneic marrow transplantation. *Blood*, **49**, 511–533.
- Thomas, E.D., Buckner, C.D., Clift, R.A., Fefer, A., Johnson, F.L., Neiman, P.E., Sale, G.E., Sanders, J.E., Singer, J.W., Shulman, H., Storb, R. & Weiden, P.L. (1979) Marrow transplantation for acute nonlymphoblastic leukemia in first remission. *New England Journal of Medicine*, **301**, 597–599.
- Thomas, E.D., Flournoy, N., Buckner, C.D., Clift, R.A., Fefer, A., Neiman, P.E. & Storb, R. (1977b) Cure of leukemia by marrow transplantation. *Leukemia research*, **1**, 67–70.
- Thomas, E.D., Lochte, H.L., Cannon, J.H., Sahler, O.D. & Ferrebee, J.W. (1959) Supralethal whole body irradiation and isologous marrow transplantation in man. *The Journal of clinical investigation*, **38**, 1709–1716.
- Thomas, E.D., Lochte, H.L.J., Lu, W.C. & Ferrebee, J.W. (1957) Intravenous infusion of bone marrow in patients receiving radiation and chemotherapy. *New England Journal of Medicine*, **257**, 491–496.
- Uphoff, D.E. (1958) Alteration of homograft reaction by A-methopterin in lethally irradiated mice treated with homologous marrow. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine. Society for Experimental Biology and*

- Medicine (New York, N.Y.)*, **99**, 651–653.
- Van Lint, M.T. (2006) Treatment of acute graft-versus-host disease with prednisolone: significant survival advantage for day +5 responders and no advantage for nonresponders receiving anti-thymocyte globulin. *Blood*, **107**, 4177–4181.
- Van Lint, M.T., Uderzo, C., Locasciulli, A., Majolino, I., Scimè, R., Locatelli, F., Giorgiani, G., Arcese, W., Iori, A.P., Falda, M., Bosi, A., Miniero, R., Alessandrino, P., Dini, G., Rotoli, B. & Bacigalupo, A. (1998) Early treatment of acute graft-versus-host disease with high- or low-dose 6-methylprednisolone: a multicenter randomized trial from the Italian Group for Bone Marrow Transplantation. *Blood*, **92**, 2288–2293.
- van Rood, J.J., Eernisse, J.G. & van Leeuwen, A. (1958) Leucocyte antibodies in sera from pregnant women. *Nature*, **181**, 1735–1736.
- Venstrom, J.M., Pittari, G., Gooley, T.A., Chewning, J.H., Spellman, S., Haagenson, M., Gallagher, M.M., Malkki, M., Petersdorf, E., Dupont, B. & Hsu, K.C. (2012) HLA-C-dependent prevention of leukemia relapse by donor activating KIR2DS1. *New England Journal of Medicine*, **367**, 805–816.
- Verneris, M.R., Brunstein, C.G., Barker, J., MacMillan, M.L., DeFor, T., McKenna, D.H., Burke, M.J., Blazar, B.R., Miller, J.S., McGlave, P.B., Weisdorf, D.J. & Wagner, J.E. (2009) Relapse risk after umbilical cord blood transplantation: enhanced graft-versus-leukemia effect in recipients of 2 units. *Blood*, **114**, 4293–4299.
- Vilmer, E., Sterkers, G., Rahimy, C., Denamur, E., Elion, J., Broyart, A., Lescoeur, B., Tiercy, J.M., Gerota, J. & Blot, P. (1992) HLA-mismatched cord-blood transplantation in a patient with advanced leukemia. *Transplantation*, **53**, 1155–1157.
- Vogelsang, G.B. & Arai, S. (2001) Mycophenolate mofetil for the prevention and treatment of graft-versus-host disease following stem cell transplantation: preliminary findings. *Bone Marrow Transplantation*, **27**, 1255–1262.
- Vogelsang, G.B., Lee, L. & Kennedy, M.J. (2003) Pathogenesis and treatment of graft-versus-host disease after bone marrow transplant. *Annual review of medicine*, **54**, 29–52.
- Wagner, J.E., Barker, J.N., DeFor, T.E., Baker, K.S., Blazar, B.R., Eide, C., Goldman, A., Kersey, J., Krivit, W., MacMillan, M.L., Orchard, P.J., Peters, C., Weisdorf, D.J., Ramsay, N.K.C. & Davies, S.M. (2002) Transplantation of unrelated donor umbilical cord blood in 102 patients with malignant and nonmalignant diseases: influence of CD34 cell dose and HLA disparity on treatment-related mortality and survival. *Blood*, **100**, 1611–1618.
- Wagner, J.E., Broxmeyer, H.E., Byrd, R.L., Zehnbauser, B., Schmeckpeper, B., Shah, N., Griffin, C., Emanuel, P.D., Zuckerman, K.S. & Cooper, S. (1992) Transplantation of umbilical cord blood after myeloablative therapy: analysis of engraftment. *Blood*, **79**, 1874–1881.
- Wagner, J.E., Jr., Eapen, M., Carter, S., Wang, Y., Schultz, K.R., Wall, D.A., Bunin, N., Delaney, C., Haut, P., Margolis, D., Peres, E., Verneris, M.R., Walters, M.,

- Horowitz, M.M. & Kurtzberg, J. (2014) One-Unit versus Two-Unit Cord-Blood Transplantation for Hematologic Cancers. *New England Journal of Medicine*, **371**, 1685–1694.
- Walker, I., Panzarella, T., Couban, S., Couture, F., Devins, G., Elemary, M., Gallagher, G., Kerr, H., Kuruvilla, J., Lee, S.J., Moore, J., Nevill, T., Popradi, G., Roy, J., Schultz, K.R., Szwajcer, D., Toze, C. & Foley, R. (2016) Pretreatment with anti-thymocyte globulin versus no anti-thymocyte globulin in patients with haematological malignancies undergoing haemopoietic cell transplantation from unrelated donors: a randomised, controlled, open-label, phase 3, multicentre trial. *The Lancet Oncology*, **17**, 164–173.
- Warren, E.H. & Deeg, H.J. (2013) Dissecting graft-versus-leukemia from graft-versus-host-disease using novel strategies. *Tissue antigens*, **81**, 183–193.
- Weisdorf, D.J., Snover, D.C., Haake, R., Miller, W.J., McGlave, P.B., Blazar, B., Ramsay, N.K., Kersey, J.H. & Filipovich, A. (1990) Acute upper gastrointestinal graft-versus-host disease: clinical significance and response to immunosuppressive therapy. *Blood*, **76**, 624–629.
- Winston, D.J., Gale, R.P., Meyer, D.V. & Young, L.S. (1979) Infectious complications of human bone marrow transplantation. *Medicine*, **58**, 1–31.