



VNiVERSIDAD D SALAMANCA

CAMPUS DE EXCELENCIA INTERNACIONAL

DEPARTAMENTO DE MEDICINA

TRASPLANTE ALOGÉNICO DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO DE SALAMANCA: EFICACIA, COMPLICACIONES E IMPACTO DE LOS NUEVOS PROCEDIMIENTOS TRAS 20 AÑOS DE EXPERIENCIA.

Memoria presentada por Oriana Jimena López-Godino para optar al grado de Doctora.

La Prof^a. Dra. Jefe de Sección de la Unidad Clínica del Servicio de Hematología del Hospital Clínico Universitario de Salamanca M. Dolores Caballero Barrigón y la Dra. Lucía López Corral

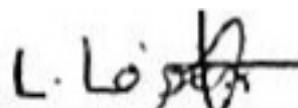
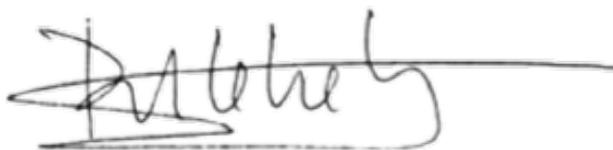
CERTIFICAN:

Que el trabajo realizado bajo nuestra dirección titulado “TRASPLANTE ALOGÉNICO DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO DE SALAMANCA: EFICACIA, COMPLICACIONES E IMPACTO DE LOS NUEVOS PROCEDIMIENTOS TRAS 20 AÑOS DE EXPERIENCIA.” presentado por Oriana Jimena López Godino reúne, a nuestro juicio, las condiciones de originalidad y contenidos requeridos para ser presentado ante el Tribunal correspondiente y optar al grado de Doctor por la Universidad de Salamanca.

Y para que así conste, firmo la siguiente certificación en Salamanca, a 18 de Junio de 2018.

Fdo: Dra. M. Dolores Caballero Barrigón

Fdo: Dra. Lucía López Corral



AGRADECIMIENTOS

Son tiempos difíciles para los soñadores.

Por eso, quiero dedicar estas palabras a todo aquel que alguna vez se dio por vencido. A todo el que pensó que nunca podría, y siguió adelante. A quien nadie le dijo que era imposible y fue, y lo hizo.

A todos esos valientes que lloran.

Por eso le agradezco a aquel que me apoyó para llegar hasta aquí, pero le agradezco aún más a quien pensó que no sería capaz, o al que me juzgó sólo por la forma, sin fijarse en el fondo. Es gracias a vosotros que saco fuerzas para demostraros que os equivocáis. Desde ese primer chaval que con 10 años me dijo que las chicas no podíamos jugar al fútbol, y conseguí el récord del barrio de 603 toques con el balón sin que tocara el suelo. Pues aquí lo tenéis: un gol más.

No quisiera poner nombres (bien sabéis que no me caracterizo por ser la más afectuosa) y por eso empiezo por dar las gracias a mi familia, que para afrontar con dignidad la situación de que empezara a hablar y leer antes que andar, decidieron dejar que la niña se exprese. Y desde entonces hasta ahora, eso he seguido (y seguiré) haciendo, a veces incluso con eses lenguaje mío tan propio en el que se incluyen esas palabras ininteligibles cuando intento hablar a carcajada limpia.

Para continuar quería dar las gracias a mis amigos, los que siempre han estado ahí. A aquellos que se quedaron por el camino, y a aquellos que siempre estarán. Cada uno de vosotros sabe a qué grupo pertenece.

Los del grupo de las primeras veces que me perdonaron porque yo les quería.

Las que dicen que sobrevivieron gracias a mis apuntes en clase, especialmente la que acostumbra a meter canastas a su propio equipo, porque conseguís que en momentos en la que soy yo (o la vida) la que mete esa canasta, vuelva a creer en mí.

A aquellas con las que he vivido los mejores momentos de mi vida. Los que no se olvidan, aunque sólo sea porque los recordamos cada vez que nos juntamos. Que la sombrilla siempre siga volando. A vosotras: a mis brutas.

Pero no os penséis que de esos mejores momentos os escapáis vostr@s, que las penas con mus, siempre son menos penas. Y porque fue gracias a vosotros que perdí el miedo y empecé a ser quien en realidad siempre fui.

A Chandler, Phoebe, Joey, Rachel, Ross y Mónica, porque aunque nadie nos dijo que la vida iba a ser así, siempre conseguís darme treinta minutos de alegría. Y si alguna vez faltáis, sé que puedo contar con el trío del atril. Qué mejor tratamiento para la “nomepresentitis aguda”.

Y qué bien aprendí la lección de compartir piso, pues me sé de algunas que siempre serán mis compañeras, no importa dónde o con quién vivamos: el título oficial, es tuyo.

Al chat de Hematías porque pese a todo, esto no hubiera sido lo mismo sin vosotros. Incluso ahora que las cosas tanto han cambiado, sigo estando orgullosa de lo que fuimos. Ojalá algún día volvamos a ser de nuevo esas tres patas pa' un banco.

Y ninguno de los tres seríamos nadie sin los que ya estaban: junior y seniors; enfermeras, adjuntos, auxiliares, celadores, secretarias y data managers. Desde el que nos enseñó a escribir "Tazocel" y nos intentó convencer para hacer endocrino (qué mal se te dio la cosa), hasta la experta en huidas rápidas y silenciosas.

Tampoco seríamos lo mismo sin los que luego vinieron, pues nunca lució tan bonito el ansia.

Y si de tres va la cosa, aquí teníais que estar vosotras, mi equipo de directoras. Pero en vuestro caso me conformaré con ser la nº 619, pues como todos verán, ya hay una cola de 618 razones para daros las gracias antes que yo.

A mis amigas de los viajes, porque a veces para encontrarse, primero hay que perderse. Es lo que tiene no ponerse límites: que uno vuela tan lejos como le lleve el viento.

A los zagalicos y zagalicas murcianos, ¡qué hermosos sois!

A todos los que con vuestra paciencia y tesón conseguís que de vez en cuando, para variar, consiga desconectar el fin de semana o ese ratito hablando por teléfono de vuelta del gimnasio.

A mis pacientes, pues no sólo me conocéis y perdonáis cuando os hago esperar más de la cuenta, llego tarde, me olvido la bata, me he tirado el café encima o imprimo al revés las recetas; sino que cada día cada uno de vosotros me da una lección de vida. En realidad, si no fuera porque estáis ahí (y por otros tantos que vendrán), nada de esto merecería la pena.

A esa persona que nunca leerá estas palabras, MNEQMD. Contigo empezó todo y hoy, 10 de junio, cerramos el círculo. Hasta siempre, que todo te (nos) vaya bien.

Y por último (aunque no iba a decir ningún nombre): gracias a Estefi. En esto, como en cualquier otra cosa que haga a lo largo de mi vida profesional, siempre serás mi coautora.

Y ahora, lo que toca, es empezar de nuevo.

¡Que tengáis dulces sueños!

ABREVIATURAS

- AIR: acondicionamiento de intensidad reducida
- AM: Aplasia Medular
- AMA: acondicionamiento mieloablativo
- ATG: Globulina Anti-timocítica
- BOS: bronquiolitis obliterante
- CMV: Citomegalovirus
- CSA: Ciclosporina
- DE: donante emparentado
- DNE: donante no emparentado
- EICHha: Enfermedad Injerto Contra Huésped Hiperaguda
- EICHa: Enfermedad Injerto Contra Huésped Aguda
- EICHac: Enfermedad Injerto Contra Huésped Aguda Clásica
- EICHc: Enfermedad Injerto Contra Huésped Crónica
- HLA: sistema mayor de histocompatibilidad
- InhCal: Inhibidor de calcineurina
- LH: Linfoma de Hodgkin
- LLA: Leucemia Linfoide Aguda
- LMA: Leucemia Mieloide Aguda
- LMC: Leucemia Mieloide Crónica
- LNH: Linfoma No Hodgkin
- MAT-AT: Microangiopatía trombótica asociada al trasplante.
- MM: Mieloma Múltiple
- MMF: micofenolato de mofetilo
- MO: Médula Ósea
- MRT: Mortalidad Relacionada con el trasplante
- MTX: Metotrexate
- NMPC: Neoplasia Mieloproliferativa Crónica
- NOC: neumonía organizada criptogénica.
- RC: Respuesta Completa
- RP: Respuesta Parcial
- SCU: Sangre de Cordón Umbilical
- SIR: Sirólimus

- SG: Supervivencia Global
- SIR: Sirolimus
- SLE: Supervivencia Libre de Evento (recaída o muerte)
- SLER: Supervivencia libre de EICH y recaída
- SMD: Síndrome Mielodisplásico
- SOS: Síndrome de obstrucción sinusoidal
- SP: Sangre Periférica
- TCR: Tacrólimus
- TPH: trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos
- URS: ácido ursodesoxicólico
- VEB: Virus de Epstein Barr
- VVZ: Virus Varicela Zoster

TABLA DE CONTENIDOS

1. INTRODUCCIÓN

1. Generalidades del trasplante

- 1.1. Historia del trasplante
- 1.2. Régimen de acondicionamiento
- 1.3. Fuente de progenitores

2. El sistema HLA y tipos de donantes

3. Enfermedad Injerto Contra Huésped (EICH)

- 3.1. Clasificación
- 3.2. Profilaxis de la EICH
 - 3.2.1. Fármacos más frecuentemente empleados en la profilaxis de EICH
 - 3.2.2. Esquemas de profilaxis más empleados
 - 3.2.3. Depleción T
 - 3.2.4. Otros fármacos utilizados como profilaxis de EICH
 - 3.2.5. Niveles óptimos de inmunosupresión
 - 3.2.6. Duración de la inmunosupresión
- 3.3. EICH hiperaguda
 - 3.3.1. Fisiopatología
 - 3.3.2. Manifestaciones clínicas
 - 3.3.3. Diagnóstico diferencial con otros cuadros clínicos dentro del contexto del trasplante alogénico
 - 3.3.4. Evolución e impacto en supervivencia
- 3.4. EICH aguda
 - 3.4.1. Fisiopatología
 - 3.4.2. Factores de riesgo para el desarrollo de EICHa
 - 3.4.3. Manifestaciones clínicas y diagnóstico
 - 3.4.4. Gradación EICHa
 - 3.4.5. Tratamiento
 - 3.4.5.1. Tratamiento de primera línea.
 - 3.4.5.2. Criterios de respuesta
 - 3.4.5.3. Tratamiento de segunda línea y posteriores
- 3.5. EICH crónica
 - 3.5.1. Fisiopatología
 - 3.5.2. Factores de riesgo para el desarrollo de EICHc
 - 3.3.3. Manifestaciones clínicas y diagnóstico
 - 3.3.4. Gradación de la EICHc
 - 3.3.5. Tratamiento
 - 3.3.5.1. Tratamiento de primera línea.
 - 3.3.5.2. Criterios de respuesta
 - 3.3.5.3. Tratamiento de segunda línea y posteriores

4. Efecto Injerto Contra Tumor

5. Influencia del uso de ácido ursodesoxicólico profiláctico en el trasplante alogénico

- 5.1. Introducción
- 5.2. Papel del ácido ursodesoxicólico en el SOS

- 5.3. Papel del ácido ursodesoxicólico en la EICH (profilaxis y tratamiento) y en la supervivencia global y mortalidad relacionada con el trasplante
 - 5.4.. Otros efectos del ácido ursodesoxicólico
6. Resultados del trasplante alogénico 2002-2015(datos de registro según CIBMTR: center for international blood & marrow transplant research). Concepto de supervivencia libre de EICH y libre de recaída.

2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

3. MATERIAL Y MÉTODOS

1. Pacientes

2. Métodos

- 2.1 Definiciones y protocolos vigentes en nuestro servicio entre 1995 y 2014.
 - 2.1.1. Definición de la variable “estado de la enfermedad en el momento del trasplante”
 - 2.1.2. Definición de acondicionamiento mieloablativo y de intensidad reducida.
 - 2.1.3. Protocolo de profilaxis de la EICH
 - 2.1.3.1. Pautas de profilaxis de EICH más utilizadas en nuestro centro: fármacos utilizados según el tipo de trasplante, dosis, nivel óptimo y duración del tratamiento inmunosupresor.
 - 2.1.3.2. Niveles de inmunosupresión.
 - 2.1.3.3. Protocolo con ácido ursodesoxicólico en profilaxis.
 - 2.1.4. Protocolo para la evaluación y diagnóstico de la EICH.
 - 2.1.4.1. Criterios diagnósticos de EICHa
 - 2.1.4.2. Criterios diagnósticos de EICHc
 - 2.1.5. Protocolo del tratamiento utilizado en primera línea y criterios de respuesta para la EICHa.
 - 2.1.5.1.-Tratamiento de primera línea.
 - 2.1.5.2. Criterios de respuesta
 - 2.1.5.3. Definición de córtico-refractariedad
 - 2.1.6. Definición de microangiopatía trombótica asociada al tratamiento inmunosupresor.
 - 2.1.7. Definición de síndrome de obstrucción sinusoidal.
 - 2.1.8. Definiciones de supervivencia / mortalidad.
- 3. Análisis estadístico

3. Análisis estadístico

4. RESULTADOS

Resultados 1:

Análisis retrospectivo de los pacientes sometidos a trasplante alogénico en el Hospital Clínico Universitario de Salamanca durante un seguimiento de 20 años (de 1995 a 2014). Identificación de los factores que influyen en la mortalidad relacionada con el trasplante, supervivencia global, supervivencia libre de evento y supervivencia libre de enfermedad injerto contra huésped y recaída.

Resultados 2:

Análisis de las características clínicas y de los factores de riesgo para el desarrollo de enfermedad injerto contra huésped aguda y crónica.

Resultados 3:

Enfermedad injerto contra huésped hiperaguda: factores de riesgo, características clínicas e impacto en la supervivencia. Estudio comparativo con el grupo de pacientes con enfermedad injerto contra huésped aguda clásica

Resultados 4:

Impacto de las nuevas estrategias para la prevención de la EICH que se han implantado a lo largo de los últimos años en el servicio de Hematología de Salamanca.

- **Resultados 4.1:**

Impacto del uso profiláctico con ácido ursodesoxicólico en la supervivencia y en el desarrollo de complicaciones post-trasplante (EICH, síndrome de obstrucción sinusoidal y microangiopatía trombótica asociada al tratamiento inmunosupresor).

- **Resultados 4.2:**

Profilaxis de EICH con tacrólimus / sirólimus en los trasplantes con acondicionamiento de intensidad reducida.

4. DISCUSIÓN

5. CONCLUSIONES

INTRODUCCIÓN



ÍNDICE

1. Generalidades del trasplante
 - 1.1. Historia del trasplante
 - 1.2. Régimen de acondicionamiento
 - 1.3. Fuente de progenitores
2. El sistema HLA y tipos de donantes
3. Enfermedad Injerto Contra Huésped (EICH)
 - 3.1. Clasificación
 - 3.2. Profilaxis de la EICH
 - 3.2.1. Fármacos más frecuentemente empleados en la profilaxis de EICH
 - 3.2.2. Esquemas de profilaxis más empleados
 - 3.2.3. Depleción T
 - 3.2.4. Otros fármacos utilizados como profilaxis de EICH
 - 3.2.5. Niveles óptimos de inmunosupresión
 - 3.2.6. Duración de la inmunosupresión
 - 3.3. EICH hiperaguda
 - 3.3.1. Fisiopatología
 - 3.3.2. Manifestaciones clínicas
 - 3.3.3. Diagnóstico diferencial con otros cuadros clínicos dentro del contexto del trasplante alogénico
 - 3.3.4. Evolución e impacto en supervivencia
 - 3.4. EICH aguda
 - 3.4.1. Fisiopatología
 - 3.4.2. Factores de riesgo para el desarrollo de EICHa
 - 3.4.3. Manifestaciones clínicas y diagnóstico
 - 3.4.4. Gradación EICHa
 - 3.4.5. Tratamiento
 - 3.4.5.1. Tratamiento de primera línea.
 - 3.4.5.2. Criterios de respuesta
 - 3.4.5.3. Tratamiento de segunda línea y posteriores

- 3.5. EICH crónica
 - 3.5.1. Fisiopatología
 - 3.5.2. Factores de riesgo para el desarrollo de EICHc
 - 3.3.3. Manifestaciones clínicas y diagnóstico
 - 3.3.4. Gradación de la EICHc
 - 3.3.5. Tratamiento
 - 3.3.5.1. Tratamiento de primera línea.
 - 3.3.5.2. Criterios de respuesta
 - 3.3.5.3. Tratamiento de segunda línea y posteriores

4. Efecto Injerto Contra Tumor

5. Influencia del uso de ácido ursodesoxicólico profiláctico en el trasplante alogénico

- 5.1. Introducción
- 5.2. Papel del ácido ursodesoxicólico en el SOS
- 5.3. Papel del ácido ursodesoxicólico en la EICH (profilaxis y tratamiento) y en la supervivencia global y mortalidad relacionada con el trasplante
- 5.4.. Otros efectos del ácido ursodesoxicólico

1.f) Resultados del trasplante alogénico 2002-2015(datos de registro según CIBMTR: center for international blood & marrow transplant research).
Concepto de supervivencia libre de EICH y libre de recaída.

El trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (TPH) es un procedimiento mediante el cual se sustituye la hematopoyesis total o parcialmente defectuosa de un paciente por una médula ósea sana. Es el tratamiento de elección en muchas enfermedades tanto malignas como no malignas (congénitas y/o adquiridas) y a menudo supone la única opción curativa. Se trata de un procedimiento sumamente especializado y complejo, y su principal limitación radica en la elevada tasa de mortalidad relacionada con el trasplante (MRT), cuya principal causa es el desarrollo de la complicación conocida como Enfermedad Injerto Contra Huésped (EICH).

La historia del trasplante alogénico comienza a finales de la segunda Guerra Mundial cuando tras la bomba atómica se empieza a explorar los efectos de la radiación en seres humanos; en 1957 ED. Thomas realiza el primer trasplante alogénico en dos pacientes con hemopatías malignas (1). Desde entonces, la evolución del trasplante ha crecido de manera exponencial hasta el día de hoy, gracias a la incorporación de técnicas encaminadas a reducir la MRT como serían el uso de acondicionamientos de intensidad reducida (AIR), mejoría en el conocimiento del sistema mayor de histocompatibilidad (HLA), o avances tanto en la profilaxis como en el tratamiento de las enfermedades infecciosas y la propia EICH. En los últimos años hemos sido testigos de un crecimiento muy marcado del registro de donantes no emparentados (incluyendo en el momento actual más de 30 millones de donantes en todo el mundo), del uso de fuentes alternativas de progenitores hematopoyéticos diferentes a la “clásica” médula ósea, como el ya extendido uso de sangre periférica o la sangre de cordón umbilical, o el empleo de otros donantes alternativos como en el caso del trasplante haploidéntico. Todo ello ha permitido que la opción del trasplante alogénico se extienda a cada vez un mayor número de pacientes, llegándose a realizar según los últimos datos de registro de CIBMTR (Center for International Blood and Marrow Transplant Research) en 2016 más de 8000 trasplantes alogénicos en todo el mundo y que incluso en los últimos diez años, el número de trasplantes realizados a partir de un donante no familiar (donante no emparentado) haya superado al número de pacientes que han recibido un trasplante a partir de un donante emparentado. A pesar de todo ello, la morbi-mortalidad sigue siendo una limitación. Por todo ello

nuestros esfuerzos deben ir encaminados a un mayor conocimiento de lo que hoy en día, tras la recaída de la enfermedad de base, sigue siendo la principal causa de morbi-mortalidad del trasplante: la EICH.

1. Generalidades del trasplante

1.1. Historia del trasplante

El trasplante alogénico consiste en la administración al receptor del régimen de acondicionamiento con quimioterapia y/o radioterapia seguido de la infusión de las células progenitoras evitando la muerte por aplasia prolongada y sustituyendo un sistema hematopoyético enfermo por uno sano.

Los primeros estudios de utilización de la médula ósea (MO) con intención terapéutica datan de 1891 (Brown-Sequard), momento en que se utilizó MO oral para el tratamiento de pacientes con anemia. Posteriormente los estudios de Jacobson (1949) demostraron que en aquellos ratones que recibían irradiación corporal con protección esplénica se evitaba la muerte por aplasia. Pero no fue hasta 1957 cuando el premio Nobel E. Donnall Thomas realizó los primeros trasplantes en dos hermanos gemelos con Leucemia Aguda Linfocítica, que pese a que injertaron a las dos semanas, fallecieron más tarde por recaída de la enfermedad de base. En 1959, Mathé llevó a cabo alo-trasplantes en víctimas de un ataque nuclear y Kurnick realizó el primer trasplante autólogo en humanos.

El principal avance en los siguientes años consistió en un mejor conocimiento del sistema HLA y en la caracterización de la EICH, pudiendo diferenciar entre los potenciales donantes a aquellos HLA compatibles y realizando en 1968 (Mathé), el primer trasplante alogénico de la “era moderna” a partir de un donante HLA idéntico (Minneapolis) (1).

1.2. Régimen de acondicionamiento

El objetivo del acondicionamiento tradicional con altas dosis de quimio-radioterapia (mieloablativos), consiste en administrar un tratamiento con poder antileucémico e inmunosupresor que permita el injerto de las células del donante (2). Su elevada toxicidad lo hace inaccesible a pacientes de edad avanzada o con comorbilidades añadidas. Por ello, a finales de la década de los 90 empiezan los estudios con AIR basándose en que el efecto injerto contra tumor del trasplante puede llegar a “suplir” las altas dosis de quimioterapia, mientras que para el implante de las células del donante en el receptor la base

fundamental es la inmunosupresión de las células inmunocompetentes del paciente más que la eliminación de la célula stem (3). A partir de mediados de los 90 estos regímenes AIR se introdujeron tanto en Europa como en EEUU [(4)][(5)]. Aunque el régimen más ampliamente utilizado en el mundo sigue siendo el mieloablatoivo, cada vez es mayor el número de trasplantes en los que se utilizan regímenes de intensidad reducida, suponiendo el 42% de trasplantes alogénicos del total realizado en 2015 según los datos de registro del CIBMTR (6).

Con respecto a los acondicionamientos mieloablativos, pocos han sido los cambios desde los esquemas iniciales propuestos por Donnall Thomas con irradiación corporal total o Busulfán (Bu) junto con altas dosis de ciclofosfamida (Cy) (7-9). Recientemente se ha introducido el esquema de Fludarabina (Flu) más Busulfán a dosis mieloablativas en hemopatías malignas mieloides, con resultados similares a la asociación de Busulfán y Ciclofosfamida (10, 11). Un meta-análisis publicado en el año 2015 en el que se comparan ambos regímenes mieloablativos (incluyendo pacientes con LLA, LMA, LMC y SMD con edades comprendidas entre 4-57 años para el grupo de BuCy y de 14 a 66 años para FluBu) no encontró diferencias en supervivencia global (SG), supervivencia libre de evento (SLE) e incidencia de EICH aguda ni crónica, con menor toxicidad hepática en el caso de Fludarabina-Busulfán, recomendando por tanto este régimen de acondicionamiento especialmente en pacientes con hepatopatía previa (12). Por otro lado, debido al metabolismo de los fármacos a nivel hepático, hay datos que orientan a que el uso de Bu previo a Cy puede potenciar la toxicidad a este nivel. Un estudio retrospectivo en el que se comparan ambos tipos de acondicionamiento (13) con n = 16 pacientes que recibieron BuCy frente a 59 pacientes CyBu sugirió una ventaja del segundo al presentar menor incidencia de síndrome de obstrucción sinusoidal (SOS) (12,5% Vs 0%; p = 0,006) y menor MRT (45% Vs 17%; p = 0.02) aunque sin impacto en la SG.

1.3 .Fuente de progenitores

Aunque inicialmente fue la MO lo que se usó como fuente de progenitores, progresivamente ha sido sustituida por la que hoy en día es la principal fuente

del trasplante: la sangre periférica. En el año 1989 Kessinger realizó el primer alo-trasplante con progenitores de sangre periférica. Ese mismo año E. Gluckman realizó el primer trasplante a partir de sangre de cordón umbilical en una paciente pediátrica con anemia de Fanconi a partir de su hermana HLA idéntica (1).

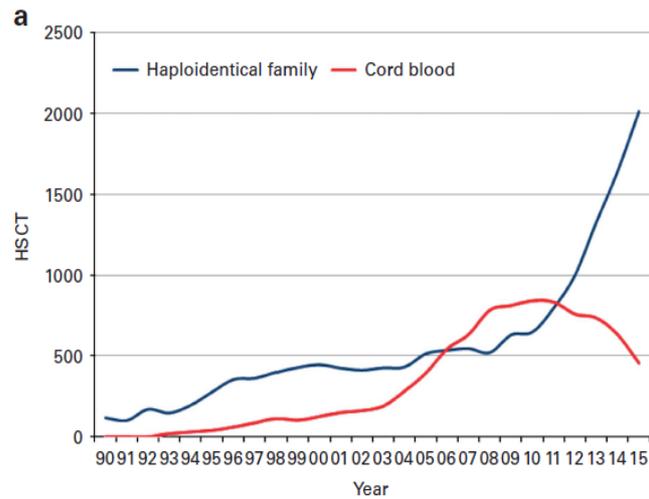
Las principales ventajas de la sangre periférica son la facilidad en su extracción y la mayor cantidad de células CD34+ que permiten un injerto más precoz (14). Al contar con un mayor porcentaje de linfocitos T se asocia con un potencial riesgo mayor de EICH, especialmente en su forma crónica (15). Los principales problemas de la MO son el retraso en el injerto y la dificultad para su extracción.

Dado que en la mayoría de las series publicadas no se ha demostrado diferencias estadísticamente significativas en términos de SG entre ambas fuentes, debido a su menor riesgo de EICH hace que la MO sea la fuente de elección en hemopatías no malignas y en enfermedades congénitas mientras que la sangre periférica es la fuente de elección para aquellos pacientes con alto riesgo de fallo de implante (como serían aquellos con hemopatías malignas que no han recibido tratamiento quimioterápico previo) o pacientes con hemopatías malignas y alto riesgo de recaída intentando potencial el efecto injerto contra tumor (14-16). Por su parte, el cordón umbilical tiene una celularidad por lo general más pobre y además cuenta únicamente con linfocitos naive, por lo que asocia un mayor riesgo para el desarrollo de infecciones (17). Sin embargo, la rapidez para localizar un donante compatible (permite una mayor tolerancia a nivel de discrepancias HLA) y su sencilla disponibilidad en un corto periodo de tiempo al encontrarse previamente criopreservado, hacen que sea una buena alternativa en aquellos pacientes que no cuentan con un donante emparentado, sobre todo si precisan de la realización de un trasplante alogénico en un corto periodo de tiempo (18).

En los últimos años (del 2008-2015) el 85-90% de los trasplantes alogénicos realizados a partir de donante emparentado y el 79% de los no emparentados fue a partir de sangre periférica como fuente de progenitores. En el caso del donante no emparentado, un 9% de la proporción restante se corresponde con trasplante a partir de sangre de cordón umbilical (6). El descenso de la

actividad de trasplante de cordón umbilical en los últimos años coincide con el aumento de la utilización de los donantes haploidénticos (**Figura 1**) (19, 20).

Figura 1: Número de trasplantes haploidénticos y de cordón umbilical realizados en Europa desde 1998-2015 (20).



Con respecto a la fuente más utilizada en el contexto del trasplante haploidéntico en Europa, de nuevo existe un predominio del uso de sangre periférica con respecto a la médula ósea,

2. El sistema HLA y tipos de donantes

El sistema mayor de histocompatibilidad está formado por dos cadenas de ADN localizadas en el cromosoma 6. Estas moléculas se encargan de la inmunidad innata y antígeno-específica. Aunque existen más de 200 genes con diferentes funciones, los de mayor impacto en el trasplante alogénico son los denominados HLA-A, -B, -C (clase I), -DR, y DQ (clase II).

Cada individuo posee 2 alelos de cada locus, uno procedente del padre y otro de la madre heredados en forma de haplotipo, y la frecuencia de cada alelo difiere de unas poblaciones a otras. Esto explica por qué tenemos un 30% de posibilidades de tener un donante emparentado HLA idéntico. Actualmente existen >30 millones de donantes en el registro internacional, lo cual hace que la posibilidad de encontrar un donante no emparentado compatible oscile de en torno al 10% para grupos étnicos poco representados en el registro como asiáticos, africanos o americanos y el 60-70% para los caucasianos (21). Si nos basamos en los datos de registro en España (Registro de Donantes de Médula Ósea –REDMO-) en 2017, se han realizado un total de 148 colectas de DNE (25 MO, 121 SP, 2 extracciones de linfocitos) y se han incorporado al registro un total de 1582 unidades de SCU (22).

En 1958 se descubrió el primer antígeno de histocompatibilidad humano; desde entonces muchos son los avances que se han producido en el reconocimiento e identificación del sistema, fundamentalmente a nivel molecular (23). Hablaremos de estudios de baja resolución cuando la tipificación se realiza a nivel antigénico (serología o ADN mediante PCR con cebadores específicos de secuencia o mediante hibridación de oligo-sondas específicas de secuencia) y de alta resolución cuando se realiza a nivel alélico (ADN mediante cebadores específicos o basado en la secuenciación del ADN). Cualquier diferencia en los principales loci (A, B, C y DRB1) supone una disminución en la supervivencia de entre el 8 y el 12% (24-26).

Para un donante emparentado (hermano), es suficiente realizar los loci A y B por técnicas de baja resolución y DR por alta resolución. En el caso de presentar alguna diferencia en uno de los loci, debería realizarse el estudio completo en alta resolución (A, B, C, DRB1 y DQB1) para ver si se trata de un donante emparentado 9/10 (lo que denominaremos “mismatch”), y por tanto

un donante aceptable. De no tener un donante emparentado compatible, ampliaríamos el estudio mediante técnicas de alta resolución de cara a iniciar una búsqueda en el registro mundial de donantes. El donante ideal es aquel que comparte los 10 locis idénticos con el paciente, (10/10) (27) considerándose un donante aceptable aquel que presenta 9/10 identidades HLA (un mismatch) u 8/10 (dos mismatch), siempre y cuando una de las diferencias se encuentre en DQB1. Hoy en día puede contemplarse la valoración del locus DPB1 cuando existan varios donantes con igual grado de compatibilidad, puesto que los mismatch a este nivel parecen asociarse con un mayor riesgo de EICH. Es difícil encontrar donantes totalmente compatibles en DPB1 (menos del 20% de los totalmente compatibles en el resto), pero existen grupos de loci DPB1 más o menos inmunogénicos que pueden ser permisivos con el receptor (28).

La mediana de tiempo para la localización de un donante es de aproximadamente un mes (32 días), y en el 82% de los casos en primer donante (9/10 ó 10/10) se localizará en los primeros 90 días según los datos más actuales de REDMO (Registro de Donantes de Médula Ósea), organización que centraliza la búsqueda de donante no emparentado en nuestro país (29).

Como ya se tratará más adelante, una de las principales complicaciones del uso de donantes no emparentados (especialmente aquellos con presencia de algún mismatch) es un potencial mayor riesgo de desarrollar EICH grave con el consecuente aumento de la MRT. La segunda limitación es el tiempo de espera para encontrar un donante, lo que hace que en algunos casos (especialmente en aquellos pacientes diagnosticados de leucemia mieloide aguda) el paciente tenga un alto riesgo de recaída en espera de la localización de un donante compatible. Aquí existe la posibilidad de optar por donantes alternativos, como la sangre de cordón umbilical, cuya mayor tolerancia a nivel del sistema HLA permite una compatibilidad inferior (4/6) (18), y cuya disponibilidad permite localizar un donante en un límite de tiempo menor así como el trasplante haploideéntico, en el que el donante y el receptor (familiar) comparten sólo la mitad de genes (haplotipo) del sistema HLA y por tanto los progenitores e hijos biológicos siempre serán posibles donantes, existiendo un 50% de posibilidades de tener un hermano haploideéntico frente al 30% del

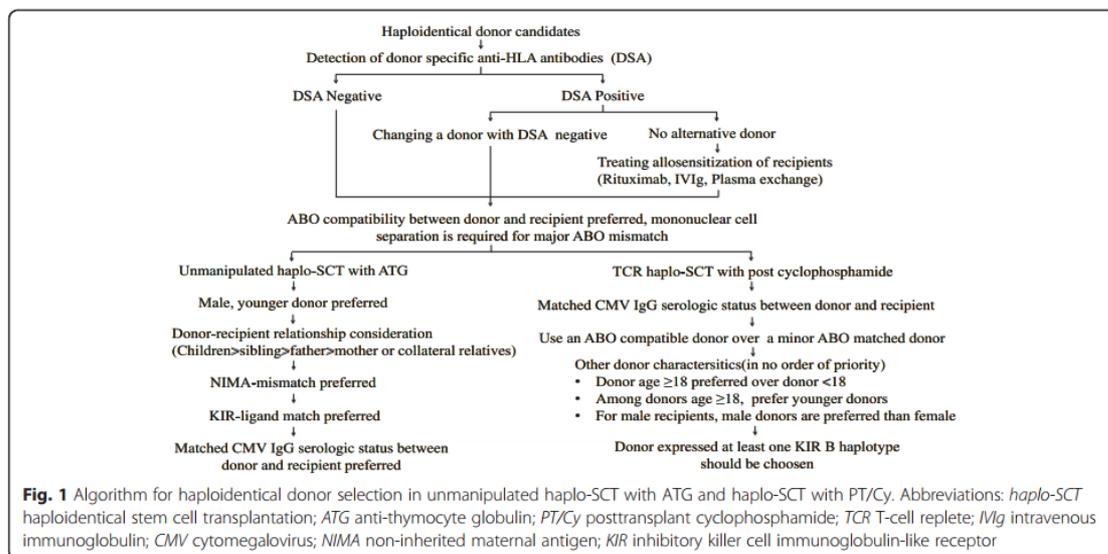
hermano HLA idéntico (30). Ello hace que más del 95% de los pacientes dispongan de un donante HLA haploidéntico (mediana de posibles donantes haploidénticos por paciente de 2.7 según el grupo de Baltimore).

Con respecto al trasplante de cordón, en adultos no hay ningún estudio que demuestre un efecto claro de la compatibilidad HLA (exceptuando la compatibilidad en HLA-C que parece influir significativamente en los resultados del trasplante) y, de hecho, algunas series han mostrado que pacientes con menor compatibilidad tienen una mayor supervivencia (16), por lo que el tema es más controvertido.

Por último, con respecto al trasplante haploidéntico, el principal desarrollo de los últimos años para una depleción T *in vivo* es el uso de ciclofosfamida post-trasplante (31)((32-34) que ha permitido resultados prometedores sin necesidad de manipular el inóculo con menor riesgo de infecciones y menor coste. Dado que probablemente habrá varios posibles donantes haploidénticos disponibles para un mismo paciente, la elección de uno u otro también dependerá de otros factores, como la presencia o no de anticuerpos anti-HLA donante-específicos, la edad, el patrón serológico de CMV, el sexo o compatibilidad ABO, el mismatch en el haplotipo completo, la alorreactividad NK o los NIMA (non-inherited maternal antigens) (34) (35).

Varias han sido las aproximaciones propuestas para elegir el mejor donante haploidéntico en función de estos parámetros, no obstante actualmente el parámetro con mayor peso inicial es la existencia o no de anticuerpos donante-específicos (DSA), debido a que su presencia se asocia con un riesgo aumentado de fallo de implante (20). Además, con respecto al resto de parámetros, se recomienda evitar la incompatibilidad mayor ABO (la manipulación del producto para separar las células mononucleadas puede reducir el total de CD34 infundidas y por tanto un mayor riesgo de fallo de implante) (36) y los donantes varones presentaron menor MRT y mejor SG (37, 38). Como último parámetro a considerar, se ha observado un beneficio en donantes con haplotipo KIR-B (37). Con todo ello, existen varios algoritmos propuestos para una adecuada selección de donante haploidéntico, siendo uno de los más aceptados el que se muestra a continuación, si bien se trata de un campo en continuo cambio dado el conocimiento creciente **figura 2** (39).

Figura 2: Algoritmo de decisión para elección del mejor donante haploidéntico (40).



3. Enfermedad Injerto Contra Huésped (EICH)

La EICH constituye una de las principales y más temidas complicaciones del trasplante alogénico debido a su fuerte impacto en la supervivencia y en la calidad de vida de los pacientes.

En 1959 Billighan y Bert describen este fenómeno por primera vez tras inyectar esplenocitos a ratones de camadas diferentes de la siguiente manera: “La primera manifestación de la enfermedad consiste en el adelgazamiento y pérdida de elasticidad de la piel con eritema en palmas, plantas y orejas, aparecen áreas de exfoliación y cesa la ganancia de peso”, descripción que a día de hoy se sigue ajustando al patrón clínico que presentan los pacientes con EICH. Finalmente, es Morton Simosen quien acuña a este conjunto de manifestaciones clínicas el nombre de Enfermedad Injerto Contra Huésped.

Para ello se deben cumplir tres condiciones: 1) El implante debe contener células inmunocompetentes; 2) el receptor debe tener aloantígenos que difieran de los del donante o reconocer autoantígenos de forma inadecuada; 3) el receptor debe ser incapaz de producir respuesta inmune contra el injerto (41).

En este apartado describiremos brevemente de forma inicial la clasificación actual de la EICH y posteriormente se describirán las principales características para cada una de ellas (EICH hiperaguda, aguda y crónica).

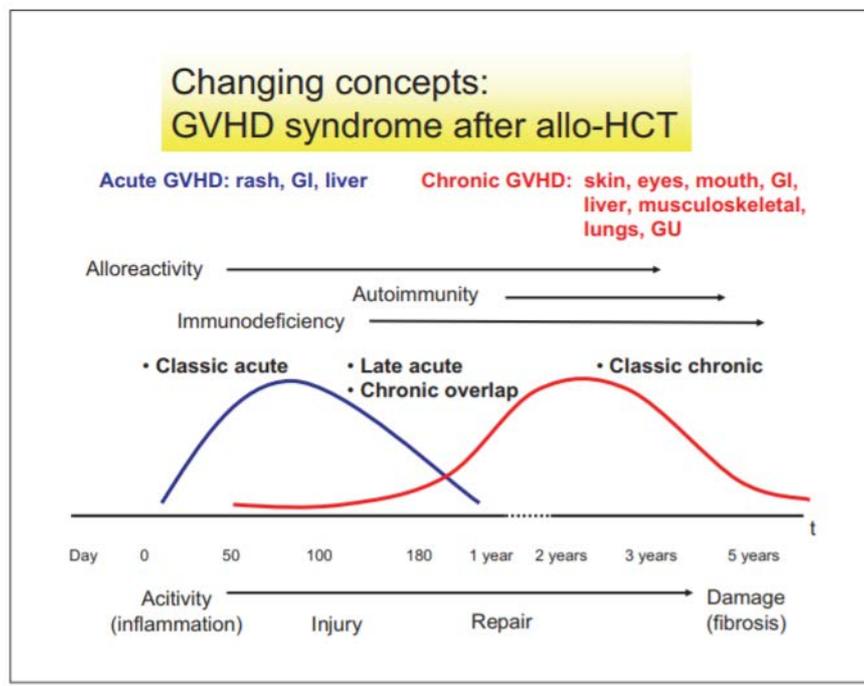
3.1 Clasificación

Clásicamente ha sido el criterio temporal el que diferenciaba entre EICH aguda y crónica, en función de si ocurría antes o después del día +100, pero clasificaciones posteriores lo dividen más por las manifestaciones clínicas al debut que por el momento cronológico en el que aparecen (42, 43).

Según las manifestaciones clínicas y el momento de aparición diferenciaremos 5 grandes grupos: EICH hiperaguda, EICH aguda clásica, EICH aguda tardía, EICH tipo “overlap” (o síndrome de solapamiento) y EICH crónica; siendo estos cuatro últimos los aceptados según los criterios del grupo de consenso de EICH crónico del Instituto de Salud Norteamericano (NIH) publicados en 2005, incluyéndose el EICH hiperagudo dentro del EICH agudo clásico (**Figura**

3) (6). De forma reciente, las guías clínicas de EICH crónica del NIH han sido revisadas, de forma que en el año 2015 se han publicado una serie de actualizaciones sobre diferentes aspectos de la EICH crónica (44) (43) (45) (46)(47)(48).

Figura 3: Adaptación de la cronología de la enfermedad injerto contra huésped según momento del trasplante, órgano implicado y principal mecanismo fisiopatológico. Modificado a partir de <http://ccr.cancer.gov/resources/gvhd/about.asp>



3.2. Profilaxis de la EICH [60]

Pocos han sido los cambios en la profilaxis de EICH desde que los regímenes basados en inhibidores de calcineurina se impusieron a mediados de 1980, a pesar de que la EICH y sus consecuencias siguen siendo el grupo de complicaciones más frecuente y grave. Es por ello la importancia del desarrollo de nuevas estrategias encaminadas a disminuir la incidencia de EICH y su severidad e impacto en la MRT y en la morbilidad postrasplante. La profilaxis ideal sería aquella capaz de eliminar la EICH preservando el efecto injerto contra tumor (EICT), adaptada para cada paciente. Otro aspecto

fundamental, aun no bien establecido, es la duración necesaria de tratamiento inmunosupresor para asegurar la tolerancia inmunológica.

3.2.1. Fármacos más frecuentemente empleados en la profilaxis de EICH

-Inhibidores de calcineurina: La calcineurina juega un papel fundamental como factor de activación de linfocitos T, de ahí que sea una de las piedras angulares en la profilaxis de la EICH. En 1986 se publicó el primer estudio en el que pacientes que recibían inhibidores de calcineurina (ciclosporina o tacrólimus) como profilaxis de la EICH presentaban una mejor supervivencia, sobre todo cuando se utilizaba en combinación con metotrexate, considerándose desde entonces el estándar de profilaxis (46, 47). A mediados de los 90 dos estudios multicéntricos randomizados demostraron una menor incidencia de EICHa en la combinación de tacrólimus y metotrexato frente a ciclosporina metotrexato (46, 48), aunque la supervivencia global fue similar para ambos grupos, por lo que la CSA se ha mantenido como estándar de profilaxis en gran parte de los centros trasplantadores. Estos primeros estudios randomizados en los que se comparaba CSA/MTX o TCR/MTX se basaban fundamentalmente en pacientes con acondicionamientos mieloablativos y con MO como única fuente de progenitores tanto en el caso de DE (46) como de DNE (48). Ambos regímenes continúan vigentes hoy en día en la mayoría de centros trasplantadores optando por uno u otro en función de las preferencias de cada centro.

-Metotrexate: droga citotóxica que a bajas dosis tiene efectos anti-inflamatorios y que atenúa la activación de los linfocitos T, lo que hace que su combinación con inhibidores de calcineurina sea la más frecuentemente utilizada como profilaxis. Aunque la pauta inicial con MTX fuera con dosis de 15 mg/m² el día +1 y 10 mg/m² los días +3, +6 y +11 y semanalmente hasta el día +102 del trasplante (49), posteriormente se ha abandonado la pauta semanal, permaneciendo vigentes en el momento actual las 4 dosis del +1, +3, +6 y +11 (47, 50). Otros grupos de trabajo han propuesto “mini-dosis” de MTX (5 mg/m² en las 4 dosis) con mejores resultados que el uso de tacrólimus en monoterapia (51), pero sin estudios comparativos con las dosis habituales de

MTX. Del mismo modo, también se propone eliminar la última dosis de MTX (correspondiente al día +11) dada la toxicidad que supone el uso del MTX en el post-trasplante inmediato, fundamentalmente en términos de retraso del implante, insuficiencia renal, y mayor grado y duración de la mucositis. De hecho, algunos estudios de carácter retrospectivo han demostrado un injerto y recuperación de la mucositis de manera más precoz en el grupo en el que se suprimía la dosis del +11 comparándolo con los que recibían las 4 dosis completas, con una incidencia similar de EICHa (sin analizar el impacto en el EICHc, SG ni SLE) (52). No obstante un meta-análisis publicado en 2006 donde se incluían pacientes con los dos tipos de profilaxis concluyó que la SG, tasa de recaídas y supervivencia libre de recaída fue significativamente mejor para los pacientes que recibían las 4 dosis de MTX (53).

-Micofenolato mofetil: anti-metabolito con actividad sinérgica junto con los inhibidores de calcineurina en disminuir la activación de los linfocitos T. Su combinación es comúnmente utilizada en acondicionamientos de intensidad reducida, trasplante de cordón y en el trasplante haploidéntico, sin tener un papel claro en acondicionamientos mieloablativos.

-Sirolimus (Rapamicina): aunque su estructura es similar al Tacrólimus, este macrólido descubierto en 1965 y producido por la bacteria *Streptomyces hygroscopicus* en la isla de Pascua (también conocida como “Rapa Nui”), inhibe el ciclo celular fundamentalmente de los linfocitos T naïve a través de la vía de mTOR. La combinación de Tacrólimus/Sirolimus (TCR-SIR) ha demostrado resultados prometedores sobre todo en el campo del acondicionamiento de intensidad reducida, evitando la toxicidad condicionada por el metotrexate. Aunque también se ha probado su utilidad en el contexto del acondicionamiento mieloablativo, algunos datos orientan hacia una mayor tasa de toxicidad, sobretodo de complicaciones de origen endotelial como la microangiopatía trombótica (MAT), particularmente cuando se acompaña de acondicionamiento con Busulfan y ciclofosfamida (donde alcanzaba una incidencia del 55%) (54). También está descrito un aumento del riesgo de desarrollar síndrome de obstrucción sinusoidal (OR 2,35; p=0,005),

especialmente si además se añade MTX a la profilaxis y con acondicionamientos basados en Busulfán (OR 8,8; $p=0,008$) (55).

Se ha realizado un estudio retrospectivo a partir de dos estudios prospectivos previos de carácter multicéntrico por el Grupo Español de Trasplante en el que se compara Tacrólimus/Sirolimus frente a Ciclosporina/Micofenolato (CSA/MMF) en pacientes con acondicionamiento de intensidad reducida a partir de donante no emparentado. Aunque no se encontraron diferencias significativas con respecto a la incidencia de EICHa (salvo una mayor incidencia de EICHa digestivo mayor de grado 2 en el grupo de CSA+MMF: 55% versus 21%, $p=0,003$), la incidencia de EICHc al año fue 90% vs 50% en los pacientes que recibieron CSA/MMF frente a TCR/SIR ($P<0,001$), y en el caso de EICHc extenso 49% vs 27% ($P=0,043$). Además se demostró su impacto positivo en la MRT a los dos años (38% vs 18%; $p=0,02$), la SLE (29% vs 53%; $p=0,028$) y la SG (45% vs 70%; $p=0,018$) (56). Posteriormente se ha ampliado la serie y recogido la experiencia de 6 centros españoles con este régimen de acondicionamiento (2008-2013) con un total de 122 pacientes con una incidencia acumulada de EICHa III-IV del 7,4% en el día +100 y de EICHc moderada/grave acumulada +1 año y +3 años del 47% y 76% respectivamente. La MRT fue del 5,3% al +100 (11,6% +1 año) y con una mediana de seguimiento de 23,5 meses para pacientes vivos la supervivencia libre de evento (SLE) y la SG a los 3 años fue del 54% y 68,5% respectivamente (57).

Además, recientemente el grupo de Seattle ha publicado un ensayo clínico randomizado comparando pacientes que reciben CSA + MMF frente a CSA+MMF+SIR en el que añadir SIR al esquema de tratamiento reducía el riesgo de EICHa grado II-IV (53% vs 25%; $p=0,0001$) con menor mortalidad relacionada con el trasplante (15% vs 5%; $p=0,007$) sin aumentar el riesgo de recaída (tasa de recaídas al año 21% vs 19%; $p=0,86$) (58). El mismo año el grupo Sueco y Finlandés publican un estudio prospectivo randomizado de TCR-SIR frente a CSA + MTX ($n=215$) sin encontrarse diferencias entre los dos ni en incidencia de EICHa (aunque mayor porcentaje de EICHa II-IV en el grupo de TCR-SIR: 41% vs 51%; y más EICHa III-IV en el grupo de CSA + MTX: 13% vs 7%; las diferencias no fueron significativas) ni EICHc, toxicidad, MRT y

SG y SLE (59). Otros grupos como el de Khimari et al. que han analizado sus resultados de forma retrospectiva incluyendo tanto a pacientes con acondicionamientos de intensidad reducida como mieloablativos, encuentran una ventaja en la supervivencia comparando ambos grupos para TCR-SIR en determinados subgrupos de pacientes como aquellos con Hemaopoietic cell transplantation – specific comorbidity index ≥ 4 (60).

De los citados estudios centrados en el uso de TCR-SIR con acondicionamiento de intensidad reducida comparado con otros regímenes de acondicionamiento y centrándonos en este caso en las complicaciones de origen endotelial, en ningún caso se registró una mayor incidencia ni de MAT ni de SOS salvo en el caso del estudio observacional realizado por Khimari et al. en el que si bien la incidencia tanto de MAT (14,8% vs 6%; $p = 0,0001$) como de SOS (12,3% vs 3,4%; $p < 0,0001$) fue superior para TCR-SIR comparado con TCR/MTX, no las muertes atribuibles a estas complicaciones y además tal y como se ha comentado anteriormente incluían pacientes con acondicionamiento mieloablativo (en más de la mitad de los casos de ambos grupos) (60).

Un grupo de especial interés de cara a valorar la eficacia de una profilaxis de enfermedad injerto contra huésped es el de aquellos pacientes a quienes se les realiza el trasplante alogénico a partir de un donante con algún mismatch a nivel de HLA. En ese sentido también desde el grupo español se publicaron los resultados de TCR-SIR comparando donantes 8/8 frente a 7/8 (57), sin encontrarse diferencias significativas entre ambos grupos para EICHa III-IV, SG, SLE ni MRT. Estos resultados sugieren que el régimen TCR-SIR vence el efecto deletéreo del donante no idéntico en el contexto del trasplante de intensidad reducida. Esto también queda patente al comprobar, esta vez de carácter multicéntrico e internacional, que los resultados del trasplante fueron similares en pacientes con trasplante a partir de donante no emparentado con algún mismatch y profilaxis TCR-SIR +/- timoglobulina (ATG), en el que tampoco se encontraron diferencias estadísticamente significativas ni en EICHa, EICHc ni en SG en la comparación entre ambos grupos (61).

-Ciclofosfamida: agente alquilante utilizado tanto como tratamiento

quimioterápico como en enfermedades autoinmunes por su potente efecto inmunosupresor. Utilizada en el contexto del post-trasplante sería capaz de generar un efecto citotóxico selectivo sobre los linfocitos que se encuentran en fase de división celular, preservando la viabilidad del resto de poblaciones linfocitarias, especialmente linfocitos “stem de memoria central”. Su eficacia ha permitido incluso la realización de trasplantes haploidénticos con una tasa de EICH similar e incluso inferior a la de trasplantes con un mayor grado de identidad HLA. Aunque el primer ensayo clínico fase I/II con ciclofosfamida post-trasplante diseñado por el grupo de Baltimore se realizó en 1999 (62), aunque no fue hasta el año 2008 cuando se estableció la estrategia más ampliamente utilizada hoy en día con la dosis 100mg/m² (en días +3 y +4 ó +3 y +5 según el grupo de trabajo) (63).

En este sentido hay varios estudios recientes en el campo del trasplante haploidéntico con acondicionamiento de intensidad reducida que demuestran la eficacia de la ciclofosfamida post-trasplante a dosis de 50 mg/kg los días +3 y +4 seguido de inhibidor de calcineurina + MMF en la profilaxis de EICH (64). De todos los estudios disponibles, la mayoría con carácter retrospectivo, destacaríamos el realizado por Luznik et al. (33), al ser el ensayo fase II con un reclutamiento mayor (n = 68) y que describe una incidencia acumulada de EICHa grado II-IV del 34% (6% III-IV) y de EICHc del 5%. En el campo del acondicionamiento mieloablativo basados en quimioterapia (thiotepa, busulfan, fludarabina) o radioterapia (ICT + fludarabina) con ciclofosfamida post-trasplante (en este caso los días +3 y +5), destacaríamos los resultados publicados por parte de Bacigalupo et al., que con un seguimiento de 22 meses la SG fue del 77% para pacientes en primera RC, 49% en segunda RC y 38% para pacientes en recaída (p<0,001) con una incidencia acumulada de EICHa grado II-IV del 24% y grados III-IV del 10%. La incidencia de EICHc moderada-severa fue del 12% (34).

En el contexto del trasplante de donante HLA idéntico, también ha permitido obtener resultados muy prometedores en términos de supervivencia con una incidencia baja de EICH con ciclofosfamida post-trasplante sola o en combinación con inhibidores de calcineurina +/- MMF. El primer estudio

piloto fue ideado de nuevo por el equipo de Luznik et al. (63) en trasplantes HLA idénticos tanto de DE como DNE con acondicionamiento mieloablativo en este caso con la ciclofosfamida post-trasplante como tratamiento único como profilaxis de EICH. Describen una MRT del 17%, una SG estimada +2 años del 55% y SLE del 39% (63% y 54% respectivamente en pacientes sin enfermedad activa al trasplante) con una incidencia de EICHa II-IV del 43% (10% III-IV). Posteriormente Bradstock et al. (65) diseñaron un estudio similar pero con acondicionamiento de intensidad reducida con sangre periférica como fuente de progenitores que tuvo que cerrarse pues 4/5 primeros pacientes incluidos desarrollaron EICHa III-IV, en dos casos con desenlace fatal. Similares resultados obtuvieron Holtick et al. en un ensayo fase II con 11 pacientes con linfoma o mieloma y acondicionamiento con FluBu (66). Mejores resultados describe el grupo de Moiseev et al. (67) en este caso con mayor número de pacientes (n = 86), a partir de DNE (8/8 y 7/8) añadiendo a la profilaxis TCR + MMF y comparándolo con una cohorte histórica de TCR + MTX + ATG. Un 80% de los pacientes incluidos recibieron acondicionamiento de intensidad reducida. La incidencia acumulada de EICHa fue menor para el grupo que recibió ciclofosfamida post-trasplante pues la incidencia de EICHa II-IV fue de un 19% vs 45% (p= 0,0003) y grado III -IV 4% vs 27% (p < 0,0001) respectivamente, y también la de EICHc: 16% vs 65% (p < 0,0001).

Por el momento no existen estudios aleatorizados que comparen esta estrategia con respecto a los esquemas clásicos de profilaxis de EICH. Un mayor seguimiento de estos trabajos permitirá analizar estos resultados a largo plazo y evaluar el posible incremento en el riesgo de recaída que se sugiere en algunos estudios (68), aunque por el momento los resultados son muy prometedores.

3.2.2. Esquemas profilácticos más empleados.

La pauta general es que se deben utilizar al menos dos fármacos: un inhibidor de calcineurina y un fármaco anti-proliferativo o inhibidor de mTOR.

Por tanto los esquemas más utilizados con o sin depleción T son (69):

- **CSA + MTX / TCR + MTX:** actualmente es la pauta más utilizada en nuestro medio y sigue siendo la estándar con una buena relación eficacia / toxicidad.
- **CSA/TCR + MMF:** esquema más utilizado en intensidad reducida. También utilizado en SCU.
- **TCR + SIR:** principalmente indicado en intensidad reducida, desaconsejado en mieloablatoivo por toxicidad (SOS, MAT).
- **TCR/CSA + MMF + CyPT:** principalmente indicado en TPH haploidéntico, con resultados prometedores pero poco sólidos en DE y DNE HLA idéntico.

Uno de los últimos meta-análisis publicados (70) sobre la profilaxis de la EICH (en los que no se incluyen estudios con CyPT) concluye que, aunque el esquema de profilaxis más utilizado en nuestro medio es el de CSA/MTX, el régimen de TCR/MTX es superior tanto en términos de una menor EICH II-IV como III-IV en el contexto del acondicionamiento mieloablatoivo. El hecho por el cual todavía no se ha hecho una recomendación firme por parte del “EBMT-ELN working group” es debido a la falta de experiencia con este régimen por gran parte de los centros europeos, aunque se considera una alternativa equivalente a CSA/MTX. Los resultados del TCR/MTX sería al menos similares a los que presentaron los pacientes con ATG/CSA/MTX, por lo que indirectamente los autores concluyen que este régimen igualmente sería superior al clásico CSA/MTX, especialmente para DNE. Por último, la asociación de TCR/SIR tiene los mismos resultados de TCR/MTX y por tanto, indirectamente, una eficacia mayor que el régimen de CSA/MTX. Debido a la heterogeneidad de los grupos no hay evidencias suficientes como para hacer una recomendación fehaciente acerca de la profilaxis con MMF, así como el añadir esteroides a la profilaxis de EICH no demostró ningún beneficio.

3.2.3. Depleción T

Es la forma más eficaz de prevenir la EICH. Sin embargo, se asocia a su vez con un retraso de la reconstitución inmune, lo que puede suponer un aumento de

las infecciones graves, del fallo de injerto y de la recaída de la enfermedad de base. Las opciones disponibles son la depleción T *ex vivo* y la depleción T in vivo con distintos fármacos, siendo los más frecuentemente utilizados con este fin la globulina anti-timocítica (ATG) y el Alemtuzumab.

- *Depleción T in vitro mediante selección de células CD34+*: la estrategia que se ha mostrado como más eficaz para la profilaxis de la EICH es la manipulación del inóculo con depleción T in vitro (71), pero por otro lado también con un aumento del fallo de injerto, recaída de la enfermedad de base y retraso en la reconstitución inmunológica (72). Aunque por este motivo esta estrategia fue abandonada por muchos centros trasplantadores, el uso de donantes alternativos (como es el caso del trasplante haploidéntico en los últimos años) hace que algunos grupos de trabajo se replanteen su utilización, bien de la forma clásica o bien de manera selectiva hacia determinadas poblaciones linfocitarias (73, 74).

- *ATG*: se trata de una inmunoglobulina policlonal producida mediante la inmunización de conejos / caballos, que va directamente dirigida contra antígenos expresados en linfocitos T humanos, resultando en una depleción T por lisis celular. Varios estudios prospectivos randomizados fase III han demostrado la eficacia de la ATG en la prevención del EICHa grave, aunque sin establecer con exactitud la dosis de ATG necesaria ni el momento óptimo de infusión. Sin embargo, en algunos de estos trabajos el uso de ATG se ha asociado a un aumento en las infecciones letales o de recaída, dando lugar a que las tasas de SG y SLE finalmente fueran similares a aquellos pacientes sin ATG. Los dos meta-análisis más recientes fueron publicados en 2013. En el primero de ellos, realizado a partir de 6 ensayos clínicos randomizados, describe una incidencia de EICHa II-IV significativamente menor ($p= 0,02$; RR 0,89; IC 95% 0,74-1,06) sin impacto en la SG, SLR o MRT; pero sin poder establecer recomendaciones concretas dada la amplia heterogeneidad de los diferentes estudios incluidos (75). El segundo, realizado a partir de 16 estudios (8 retrospectivos y 2 prospectivos) y todos con acondicionamiento mieloablatoivo, concluye que el uso de ATG disminuye la incidencia de EICHc

pero con una tendencia a una mayor tasa de recaídas (RR = 1,28; IC95%: 1,01-1,63) y similar SG (p = 0,06; HR = 0,86; IC95% 0,74-1,01) (76). Recientemente se ha publicado un estudio prospectivo, multicéntrico, randomizado fase III en el que se compara pacientes que reciben ATG como parte del acondicionamiento vs no ATG a dosis de 10mg/kg en los días -3, -2 y -1. Se trata de pacientes con acondicionamiento mieloablativo por leucemia aguda (LMA o LLA) a partir de DE HLA idéntico. De un total de 168 pacientes y tras una mediana de seguimiento de 24 meses, la incidencia acumulada de EICHc fue del 32,2% (IC 95%: 22,1 - 46,7) en el grupo con ATG y 68,7% (IC 95%: 58,4 - 80,7) en el grupo de no ATG (p<0,001), sobre todo en el porcentaje de pacientes con EICHc extensa (7,6% vs 52,4%). Aunque la tasa de supervivencia libre de EICH y de recaída fue de 37% en el grupo de ATG frente a 17% en el grupo de no ATG, esto no se tradujo en un aumento de la SG, que fue similar para ambos grupos (para el grupo de ATG 74,1%; IC 95%: 62,7-82,5 y 77,9% para el grupo de no ATG; IC 95%: 66-86%; p=0,46) (77). En el caso de los acondicionamientos de intensidad reducida, no hay ningún meta-análisis que compare a ambos grupos de pacientes. Los estudios retrospectivos de nuevo muestran datos contradictorios, probablemente con el trasfondo de la heterogeneidad existente entre las diferentes estrategias de profilaxis y soporte para cada grupo, así como en la propia dosis o momento de administración de la ATG. El mayor de ellos se ha realizado en 1676 pacientes incluyendo pacientes de DE y DNE con una incidencia inferior de EICHc en el grupo de depleción T (tanto con ATG como con Alemtuzumab) con una tasa a los 3 años de EICHc del 52% (IC 95: 49-56%) para pacientes sin depleción T, 24% (IC 95%: 18-30%) para el grupo de Alemtuzumab y 40% (IC 95%: 36-44%) para el de ATG con p<0,01, pero con una mayor tasa de recaídas (38%; IC 95%: 35-41% en el grupo sin depleción T, 51%; IC 95%: 44.58% en el de Alemtuzumab y para el de ATG 49%; IC 95%: 45-54%) y menor SG (46% en el grupo de no depleción T, 50% en el grupo de Alemtuzumab y 38% en el grupo de ATG; p>0,05)(78).

-Alemtuzumab: Anticuerpo monoclonal humanizado dirigido contra el receptor CD52 que genera depleción tanto B como T y cuyo uso demuestra una menor gravedad de la EICH, pero asociado a su vez con un aumento de los

fallos de injerto, recaídas y retraso en la reconstitución inmune. Aunque ampliamente utilizado, especialmente en el contexto del acondicionamiento de intensidad reducida, su eficacia nunca ha sido avalada por ensayos clínicos aleatorizados y su principal papel parece estar en el contexto de enfermedades no malignas (como la aplasia medular grave o la drepanocitosis), sin estar la dosis óptima completamente establecida (79).

3.2.4. Otros fármacos utilizados en profilaxis.

- **Bortezomib:** efecto proapoptótico muy selectivo frente a linfocitos aloreactivos, preservando la viabilidad de los linfocitos en reposo, y manteniendo por tanto la respuesta inmune frente a patógenos o, potencialmente, frente a la leucemia / tumor (80). La combinación tacrolimus/MTX/Bortezomib ha demostrado su eficacia en diversos estudios prospectivos (81, 82). Actualmente la combinación tacrolimus y rapamicina más bortezomib se está evaluando en diversos estudios prospectivos.
- **5 Azacitidina:** posible mecanismo de acción modificando el patrón de metilación de algunos genes promotores implicados en el proceso de activación linfocitaria, y por tanto capaces de promover una respuesta tolerogénica postrasplante, disminuyendo el riesgo de EICH en modelos animales (83).
- **Inhibidores de histona deacetilasa:** capaces de promover la expansión postrasplante de Treg, disminuyendo el riesgo de EICH (84).
- **Esquemas de profilaxis sin inhibidores de calcineurina:** recientemente se han puesto en marcha diferentes ensayos clínicos randomizados para el estudio de la profilaxis de EICH libre de TCR o CSA basados en 3 ramas: 1) selección de CD34 de sangre periférica con depleción T, 2) progenitores hematopoyéticos de médula ósea sin manipular con ciclofosfamida post-trasplante los días +3 y +4, 3) progenitores hematopoyéticos de médula ósea con profilaxis de TCR / MTX (85). Actualmente este ensayo clínico está en marcha y por tanto sus resultados no están disponibles.
- **Otros fármacos utilizados el profilaxis:** otras estrategias estudiadas

en profilaxis serían la fotoquimioterapia extracorporea tanto en acondicionamiento de intensidad reducida (86) como en mieloablato (87) o asociada a Etanercept (88), el defibrotide (89), abatacept (90), Maraviroc (91), etc.

3.2.5. Niveles óptimos de inmunosupresión

La farmacocinética de los tratamientos inmunosupresores es compleja y muchos son los factores que influyen en ella, incluyendo situaciones tan habituales en el contexto del trasplante como la presencia de enteritis post-acondicionamiento o la EICH; y otros tales como la concentración de lipoproteínas en el plasma, la insuficiencia renal o hepática, la masa eritrocitaria, la ingesta de comida, fruta, leche, etc... sin olvidar la gran variedad de interacciones farmacológicas posibles (92). Con respecto a alcanzar los niveles óptimos de inmunosupresión y mantenerlos estables, las diferentes variantes alélicas implicadas en su absorción, distribución, metabolismo y excreción determinan la biodisponibilidad y viabilidad de cada uno de ellos, debiendo considerar de nuevo igualmente las posibles interacciones medicamentosas existentes (55).

Por todo ello, no ha sido posible realizar ningún estudio aleatorizado en el que se compare cuál es el nivel ideal de inmunosupresión que mejore los resultados del trasplante. Sin embargo, ya son varios los estudios de carácter retrospectivo que relacionan niveles bajos de inmunosupresión (sobre todo en las primeras semanas post-trasplante) con el desarrollo de EICHa tanto con CSA (93-95) como con TCR (96). En el caso de la profilaxis con CSA, los trabajos publicados difieren tanto en el momento con mayor impacto de los niveles (primera vs tercera semana) como en el nivel óptimo, siendo para algunos de ellos el nivel con menor riesgo de EICHa el de CSA > 300 ng/ml en la tercera semana en el contexto de DE con acondicionamiento mieloablato (95), >150 ng/ml en el caso de acondicionamiento de intensidad reducida (93) o >348 ng/ml en el único trabajo que incluye ambos tipos de acondicionamientos y donantes (94). En el caso del TCR y utilizando los niveles como variable continua en el modelo multivariante, niveles medios inferiores de tacrólimus durante la segunda y la tercera semana se asociaron

de manera estadísticamente significativa con el desarrollo de EICHa grado II-IV recomendando los autores en este caso mantener niveles de TCR entre 15-16 ng/ml dado que los pacientes sin EICHa II-IV fueron los que tuvieron un nivel de TCR más elevado tanto en la segunda semana (16,7 ng/ml \pm 1,9) como en la tercera semana post-trasplante (17,3 ng/ml \pm 2,1) y el nivel más bajo aquellos con EICHa III-IV (nivel medio de TCR 15,6 ng/ml \pm 2,7 y en la tercera semana 14,8 ng/ml \pm 2,1) (96).

También se han publicado datos que relacionan niveles elevados del tratamiento inmunosupresor en suero con toxicidad (fundamentalmente renal), en pacientes con niveles de TCR > 20 ng/ml y CSA > o igual a 300 ng/ml) (92, 97). O incluso con un riesgo aumentado de fallo de injerto para niveles de CSA > 600 ng/ml en el contexto del acondicionamiento de intensidad reducida (94).

Respecto a la combinación de TCR/SIR como profilaxis, hasta el momento no hay datos que asocien determinados niveles de inmunosupresores con el desarrollo de EICH pero sí con toxicidad con esta estrategia de profilaxis. Una de las principales limitaciones en el uso del régimen TCR/SIR es el riesgo de complicaciones endoteliales tipo microangiopatía trombótica (MAT) o síndrome de obstrucción sinusoidal (SOS) (55, 98). Un estudio en 117 pacientes trasplantados (40% tras acondicionamiento mieloablativo), mostró cómo el presentar un nivel de SIR >9,9 ng/ml en el día +14 suponía un riesgo aumentado de MAT (p=0,02; HR = 2,19; IC 95% 1,13-4,27) (98). Así mismo, en un grupo de 59 pacientes que recibieron un trasplante con acondicionamiento mieloablativo y TCR/SIR como profilaxis, la media de los niveles de SIR fue significativamente superior en aquellos pacientes con SOS (10,5 vs 8,7 ng/ml, p = 0,003) (55). Nuestro grupo ha reportado como la EICH aguda grave fue el factor de riesgo más relevante tanto para el desarrollo de MAT-AT, como para la MRT. Además, niveles de TCR >25 ng/ml se asociaron así mismo con el desarrollo de MAT independientemente del régimen de profilaxis utilizado (99).

Menos estudiada es la posible relación entre los niveles plasmáticos de los

inmunosupresores y la supervivencia global y libre de recaída. Hipotéticamente, si unos niveles bajos en la fase precoz del trasplante se asocian con un mayor riesgo de EICHa, unos niveles óptimos o elevados podrían asociarse con menor riesgo de EICH y quizá a mayor riesgo de recaída en las hemopatías malignas por el impacto negativo que podría tener en el efecto injerto contra tumor.

Hay que destacar que todos los estudios citados miden el nivel del inmunosupresor como medida de tendencia central (media/mediana) en un determinado momento, sin considerar medidas de dispersión o las posibles variaciones extremas de los niveles en sangre, o bien en el contexto de cambios terapéuticos porque durante ese tiempo desarrollan toxicidad (y por tanto se reduzca la dosis) o EICH (en los que se tendería a mantener en el límite alto). Por tanto, se subestima el posible impacto que puede tener el presentar oscilaciones bruscas en los niveles frente a mantener un nivel estable. Aunque no existen publicaciones al respecto en el contexto del trasplante hematopoyético, trabajos en el área del trasplante de órgano sólido, en concreto del trasplante renal, proponen medir la variabilidad en los niveles de TCR como un coeficiente de variación, teniendo este factor alto impacto en la muerte relacionada con el rechazo del injerto, según un trabajo reciente (100).

3.2.6. Duración de la inmunosupresión.

Otro aspecto fundamental en el manejo del paciente trasplantado y que no está bien establecido es tanto la duración del tratamiento inmunosupresor, como la pauta de reducción de los inhibidores de calcineurina y del sirolimus. Esta pauta va a depender de múltiples factores, entre otros, de la fuente de progenitores (médula ósea frente a sangre periférica o cordón umbilical), tipo de donante e identidad HLA, desarrollo y factores de riesgo de EICH agudo, riesgo de recaída, etc. La actitud en nuestro centro incluye la suspensión de la inmunosupresión entre el día +180 y el día +365. En el caso de los pacientes que están bajo profilaxis con TCR/SIR, el descenso de la inmunosupresión habitualmente se inicia con el descenso de tacrólimus a partir del día +50

(para suspender en el +190 aproximadamente) y posteriormente iniciar el de rapamicina hasta el +260. Recientemente en un estudio aleatorizado fase II en el que se compara TCR/SIR vs TCR/MTX, los pacientes que mantuvieron sirolimus durante más de un año, presentaron menor EICHc moderado/grave (34 vs 65%, $p=0,004$) y EICHa tardía (20% vs 43%, $p=0,04$), así como menor exposición a tratamiento con prednisona y la posibilidad de retirar antes el tacrólimus (368 vs 821 días, $p=0,002$). Sin embargo, no hubo diferencias en la SG, probablemente debido a que aunque la SLR fue mejor en el grupo de TCR/SIR, también lo fue la MRT, fundamentalmente asociada a complicaciones infecciosas. Todo ello apunta a que el tratamiento prolongado con sirolimus representa una alternativa viable para prevenir el EICHc moderado-grave (101).

3.3. EICH hiperaguda (102).

Dentro de la EICH aguda entenderemos como EICH hiperaguda (EICHha) aquella en la que las manifestaciones típicas de la EICH tienen lugar antes del día +14. Se describió por primera vez por Sullivan et al. (103) en 16 receptores de trasplante alogénico en los que el trasplante se realizó sin profilaxis de EICH. En su serie, todos los pacientes que injertaron ($n= 15$) desarrollaron EICH aguda II-IV y en 11 de ellos, las manifestaciones clínicas se produjeron de forma muy precoz, antes del día +14, con afectación fundamentalmente cutánea grado III-IV y una alta MRT. Posteriormente varios han sido los grupos que han intentado investigar el origen, características clínicas y evolución de aquellos pacientes que desarrollan EICHha (102, 104).

3.3.1. Fisiopatología

En cuanto a su etiopatogenia, aunque no está del todo establecida, parece encontrarse dentro del espectro de fenómenos alo-inmunológicos del trasplante alogénico, favorecido sobre todo por la liberación de citocinas que acompaña a la fase de acondicionamiento, y que ocurre de manera independiente a la recuperación de neutrófilos, diferenciándose así de otros cuadros clínicos similares, fundamentalmente el síndrome del implante, que es aquel que ocurre coincidiendo con la recuperación hematológica.

Los principales factores de riesgo que se han implicado en su desarrollo son: el uso de donante no emparentado (especialmente aquellos con algún mismatch), acondicionamientos mieloablativos, el haber recibido más de 5 líneas previas de tratamiento y el mismatch de sexo (donante mujer/receptor varón) (102).

En la literatura no hay ninguna evidencia referente a la asociación entre el nivel del inmunosupresor en sangre y el desarrollo de EICHha, ni se ha relacionado el posible papel del endotelio en su desarrollo.

3.3.2. Manifestaciones clínicas

Debido a una ausencia de criterios clínicos/biológicos diagnósticos claros, su incidencia varía dependiendo de cada grupo, estimándose una incidencia global que oscila entre el 9-37% según las series (102, 104).

Clínicamente se caracteriza fundamentalmente por fiebre no infecciosa que se acompaña de rash cutáneo previo al implante, alteración hepática y/o diarrea. Aunque el diagnóstico es fundamentalmente clínico, se recomienda confirmación histológica mediante biopsia. No obstante, ésta no siempre resulta diagnóstica y de hecho según algunos autores sería recomendable en estos casos repetir una segunda biopsia en un momento más avanzado, considerando que en estadios muy precoces todavía no ha dado tiempo a desarrollarse el daño tisular característico a nivel anatomopatológico o que los cambios a nivel histológico en ese momento son indistinguibles del daño tisular producido por el acondicionamiento (105).

Con respecto a la clínica, se ha descrito que en el EICHha hay un mayor grado de afectación cutánea (grados III-IV) y una peor respuesta a corticoides (106) y/o córtico-dependencia, lo que se traduce en una elevada tasa de MRT. La serie más larga publicada hasta al momento pertenece al grupo del MD. Anderson, Houston, (102). Este grupo reportó el desarrollo de EICHha en 73 de 809 pacientes trasplantados (9%). La mayoría de los pacientes de esta serie habían recibido un trasplante alogénico a partir de un DE (60%), casi en la mitad de los trasplantes la fuente fue la MO (46%) y además, dentro de la profilaxis de EICH, el grupo mayoritario y casi exclusivo era el de TCR/MTX (94%). La definición utilizada para el diagnóstico de EICHha fue diagnóstico

de EICHa confirmado mediante biopsia antes del día +14. En este trabajo se compararon las características del grupo de EICHha frente al resto de pacientes con EICHa, concluyendo que los primeros tienen más frecuentemente afectación cutánea (88% versus 44%) y más severa (grados III-IV 88% versus 66%). Para este grupo de pacientes la SG fue del 20% (IC95%, 14%-27%) sin encontrar diferencias frente al grupo de EICHa II-IV no hiperaguda (SG 22%; IC95% 14%-33%; P 0.9).

Otra serie con un número menor de trasplantes (n=90), la mayoría realizados a partir de progenitores hematopoyéticos de sangre periférica (73%) y con profilaxis con CSA + MTX (104), reportaron una incidencia de EICHha del 37%. En este caso para el diagnóstico de EICHha consideraron: pacientes con fiebre no explicada >38° más de 3 días consecutivos, rash cutáneo de instauración rápida previo al injerto, disfunción hepática y diarrea con o sin confirmación histológica. El hecho de que estas características sean comunes a otros síndromes peri-injerto (como el síndrome del implante) probablemente justifique la alta incidencia de EICHha en este trabajo, así como el diferente curso evolutivo: frente a una SG del 20% en el grupo de Saliba et al. con una mediana de seguimiento de 42 meses (rango 5-73), en este trabajo se describe una SG algo mayor siendo la estimada al año y a los 3 años del 56% y 49% respectivamente, con mayor supervivencia en aquellos pacientes en los que el tratamiento con corticoides se inició de forma precoz (situación similar a lo que ocurre con el síndrome del implante). Además, 32 de los 34 pacientes con EICHha presentaron clínica de EICHa clásico con posterioridad, situación igualmente descrita en aquellos pacientes con síndrome del implante (107).

3.3.3. Diagnóstico diferencial con otros cuadros clínicos dentro del contexto del trasplante alogénico:

- **Síndrome del implante:** se trata del principal cuadro clínico con el que debe hacerse el diagnóstico diferencial de la EICHha. Clínicamente las 3 manifestaciones más frecuentes son: fiebre no infecciosa, rash cutáneo, e infiltrados pulmonares con hipoxemia que tienen lugar en los días próximos a la recuperación hematológica. Su incidencia según las series y el tipo de

trasplante varía del 7 al 59% (69). Se incluye dentro de los denominados “Síndromes de origen endotelial”, dado que su patogenia parece estar basada fundamentalmente en el daño endotelial mediado por el efecto de los neutrófilos bajo la acción de citocinas endógenas liberadas durante el implante y del GCSF exógeno.

Para el diagnóstico del síndrome del implante, los dos criterios diagnósticos más ampliamente utilizados son los criterios de Spitzer y los de Maiolino (ver **Tabla 1**). Aunque los primeros son más específicos, los más reproducibles son los de Maiolino, por lo que se recomienda el uso de estos últimos (108).

Tabla 1: Criterios de síndrome del implante según Spitzer y Maiolino

Criterios de Spitzer	Criterios de Maiolino
<p>Tres criterios mayores o 2 mayores y 1 menor en +/- 96 horas del injerto.</p> <p>-Criterios mayores: fiebre no infecciosa, rash cutáneo, edema pulmonar e hipoxemia.</p> <p>-Criterios menores: ganancia de peso, disfunción hepática o renal, encefalopatía transitoria.</p>	<p>Fiebre no infecciosa junto con:</p> <p>-Rash cutáneo o</p> <p>-Infiltrados pulmonares o</p> <p>-Diarrea (al menos 2 episodios de diarrea líquida sin documentación microbiológica) que comienza de 24h antes a cualquier momento tras la recuperación de neutrófilos.</p>

Dentro de los criterios de Spitzer:

- 1) Se considera fiebre no infecciosa a aquella $>38^{\circ}$ de nueva aparición sin documentación clínica o microbiológica ni respuesta a tratamiento.
- 2) El rash cutáneo es un exantema maculo-papuloso que afecta a $>25\%$ de la superficie corporal.
- 3) El edema pulmonar se debe documentar o por radiografía de tórax o por TAC y además descartar infecciones, insuficiencia cardíaca o tromboembolismo pulmonar.
- 4) Se considera ganancia de peso como aquella $>2,5\%$ con respecto a la situación basal.
- 5) Se considera daño hepático cuando la bilirrubina es mayor o igual a 2 mg/dL o AST/ALT $>$ o 2 veces superior a la normalidad, y daño renal si la creatinina es dos o más veces superior a la normalidad.
- 6) Se deben descartar otras posibles causas de encefalopatía transitoria.

Con respecto a los factores de riesgo para su desarrollo, donde están más claramente establecidos es en el caso del trasplante autólogo, donde el factor

con más peso son las patologías que no han recibido quimioterapia previa, como el síndrome de POEMS, enfermedades autoinmunes, amiloidosis etc (108). En el caso del trasplante alogénico, los principales factores de riesgo descritos son las altas dosis de irradiación como parte del acondicionamiento o el uso de un DNE (107).

Además, este grupo de pacientes tiene mayor riesgo de desarrollar EICH (más severo que aquellos pacientes sin síndrome de implante), o incluso es posible que ambos cuadros se solapen en su inicio asociándose con un aumento de la MRT (107). Todos estos resultados orientan hacia que el síndrome del implante en el contexto del trasplante alogénico pueda guardar una relación estrecha con el desarrollo de la EICH o que exista solapamiento o coexistencia de ambos síndromes (109) y dado que la mediana de aparición de ambos (EICHha y síndrome del implante) es similar (en torno al día +10 post-trasplante), el cuadro clínico muchas veces puede ser indistinguible.

Aunque clásicamente una de las opciones para distinguir uno del otro sean las alteraciones histológicas presentes en la biopsia tisular en el caso de la EICHha, tal y como se ha comentado con anterioridad, en un alto porcentaje de casos debido a la precocidad del cuadro todavía no han podido tener lugar los cambios histológicos característicos, por lo que una biopsia normal no excluye la EICHha ni confirma el síndrome del implante (105).

Aunque otro dato a favor del síndrome del implante frente a la EICHha sería la buena respuesta al esteroide, esto no siempre ocurre en el contexto del trasplante alogénico, en el que la tasa de respuestas completas con altas dosis de esteroides (metilprednisolona 1-2mg/kg cada 12-24 horas) fue del 10% en algunas series (donde además el 75% de los pacientes con síndrome del implante desarrollaron a posteriori EICHa) (107) frente a >90% de respuestas completas en el contexto del trasplante autólogo con esta misma pauta terapéutica (69).

- **Síndrome de hiperpermeabilidad capilar (69):** La lesión del endotelio vascular comporta una pérdida de fluidos al tercer espacio y consecuentemente edemas, poliserositis e hipotensión. Este síndrome de incidencia desconocida, en el que el VEGF y la angiopoyetina-2 parecen tener

un papel fundamental para su patogenia, se caracteriza por la presencia en los primeros 15 días post-trasplante de: aumento de peso >3% en 24 horas + edemas generalizados que no responden a diuréticos y con frecuencia taquicardia, hipotensión, insuficiencia renal e hipoalbuminemia. En la serie más extensa publicada, en pacientes pediátricos, se describe una incidencia de un 5.4% (110). El tratamiento no está claramente establecido (si bien están descritas respuestas rápidas al tratamiento con bevacizumab (111)) y además se asocia con una alta mortalidad por su evolución a síndrome de disfunción multiorgánica.

→ Todo ello hace que el diagnóstico diferencial entre estos tres cuadros (EICHha / síndrome del implante / síndrome de hiperpermeabilidad capilar) sea francamente difícil y fundamentalmente clínico, siendo deseable el desarrollo de marcadores biológicos que nos ayuden a poder diferenciarlos. Desde el punto de vista clínico y del tratamiento, las posibles diferencias entre uno y otro se especifican en la **tabla 2**.

Tabla 2: Características clínicas diferenciales entre el síndrome del implante, hiperpermeabilidad capilar y la EICHha.

	Piel	Diges- tivo	Pulmón	Fiebre	Tratamiento / Evolución
Síndrome del implante	Rash >25% SC	Puede	Edema pulmonar no cardiogénico / Hipoxia	Sí, bien tolerada y con PCR elevada (>20).	Metilprednisolona 1-2 mg/kg/día. >90% respuestas en autólogo, menores en alogénico (algunas series 10%; además 75% posterior EICHa)
Hiperpermeabilidad capilar	No	No	Posible derrame pericárdico / pleural	No	No claramente establecido. Corticoides. Descritas respuestas rápidas a Bevacizumab.
	Muy	Puede	No	Frecuente	El mismo que

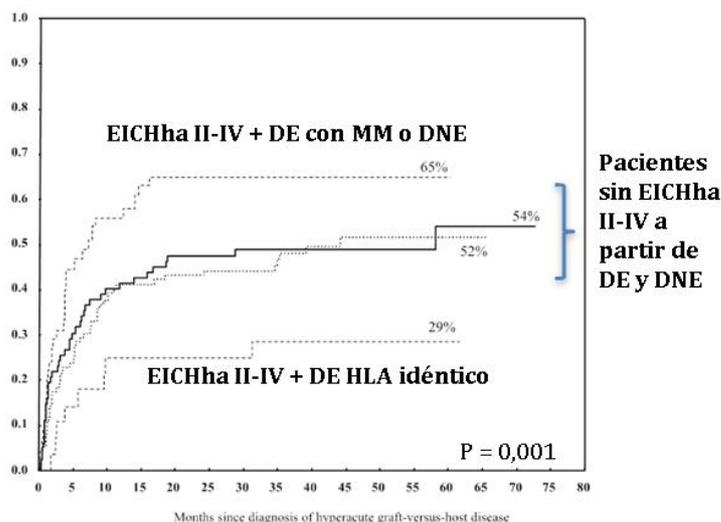
EICHha	frecuente (III-IV)				EICHa (metilprednisona 2 mg/kd/día). Descritas alta tasa de córtico-refractariedad.
---------------	--------------------	--	--	--	---

3.3.4. Evolución e impacto en supervivencia

En la serie descrita por Saliba et al (102), el grupo de pacientes con EICHha comparado con el resto de pacientes con EICHa, se caracterizó por una peor respuesta a primera línea con esteroides, lo que se tradujo en un aumento de la MRT, fundamentalmente en trasplantes de donante emparentado no idéntico o donante no emparentado (**figura 4**).

Por último, JR Westin et al, en un trabajo en el que analizan los factores de riesgo del EICH agudo refractario a esteroides en una serie de 287 pacientes, concluyen que los pacientes con EICHha grave presentaron peor respuesta a esteroide y mayor MRT en comparación con pacientes con EICHa clásico grave ($p=0,04$; HR = 2,05). (106).

Figura 4: Incidencia acumulada de mortalidad relacionada con el trasplante atendiendo al tipo de donante y desarrollo de enfermedad injerto contra huésped hiperaguda grado II-IV. Figura modificada a partir del estudio publicado por Saliba et al. (102).



A continuación en la **tabla 3** se describen las principales características de los estudios publicados para el EICHha:

Tabla 3: Principales publicaciones que hacen referencia a los pacientes con enfermedad injerto contra huésped hiperaguda

Referencia	Año	Tipo de estudio	n	Supervivencia global
Saliba et al. (102)	2007	Retrospectivo	809	20% SG t MRT 51% (mediana de seguimiento de 42 meses; rango 5-73) Sin diferencias con respecto a EICHa clásico.
DH Kim et al. (104)	2004	Retrospectivo	90	SG estimada al año y a los 3 años fue del 56% y 49% Elevada MRT al +100 especialmente si no respuesta a esteroides → 31% para grados I-II; 70% para III-IV.
Jason R. Westin (106)	2011	Retrospectivo	287	Dentro del grupo de EICHa grave, más MRT en grupo de EICHha (p=0,04; HR = 2,05).

3.4. EICH aguda.

Entidad clínico-patológica caracterizada por la acción directa del efecto citotóxico de los linfocitos del donante contra las células del huésped al reconocer como extraños los antígenos que expresan. Tal y como se ha comentado previamente, según los criterios establecidos por el NIH son los síntomas y no el momento de aparición de los mismos lo que determina el diagnóstico de EICH aguda o crónica. Así pues, las manifestaciones de EICH aguda pueden ocurrir más allá de los 3 meses del trasplante (denominándose entonces EICH aguda tardía) o incluso pueden coexistir síntomas de EICHa y EICHc (overlap syndrome o síndrome de solapamiento) (43). Además, dentro de la EICHa se incluirá la EICH hiperaguda, cuyas características se han explicado en profundidad anteriormente. Aproximadamente el 35-40% de los trasplantes a partir de donante emparentado HLA idéntico y el 40-80% de donante no emparentado desarrollan EICHa, siendo la mediana de aparición

en torno al día +19 (generalmente entre los 5-50 días tras la infusión), y en un 20-30% de estos pacientes la mortalidad estará en relación con la misma. Para establecer su diagnóstico se recomienda la confirmación histológica.

Definiremos como EICH aguda tardía a la presencia de síntomas y signos de EICH aguda pasado el día +100 y su incidencia se estima entre 3-48% según las series. Dentro de los casos de EICHa tardíos, parecen existir diferencias entre aquellos con EICHa tardío de novo (sin antecedentes de EICHa) o quiescente (previamente EICHa, ya resuelto y con reactivación más allá del +100) frente a aquellos con EICHa tardío progresivo (persistencia de síntomas de EICHa que no llegan a resolverse en ningún momento y continúan más allá del +100). Excluyendo los EICHa progresivos (cuya mortalidad es superior al resto), la incidencia estimada de EICHa tardío según los últimos trabajos es de en torno al 10%. Recientemente Arora M. *et al* han realizado un estudio prospectivo con una cohorte de 911 trasplantes para el estudio del EICHa tardío, y la incidencia acumulada de MRT se estima en un 23% a los dos años del inicio, sin encontrar diferencias significativas entre el EICHa tardío de novo frente a la quiescente. En el análisis multivariante, únicamente el mismatch de sexo fue factor de riesgo para el desarrollo de EICHa tardía (112). Según otros grupos como el de Minnesota (113), el antecedente de EICHa clásica grado III-IV previo se asoció con un mayor riesgo de posterior desarrollo de EICHa tardía, siendo de hecho en su mayoría (91%) progresivo o quiescente, con sólo un 9% de novo. A su vez, el desarrollo de EICHa tardía supuso un factor de riesgo para el posterior desarrollo de EICHc. No se encontraron diferencias en términos de mortalidad entre el EICHa clásico frente al EICHa tardío y la mayor tasa de mortalidad fue en aquellos pacientes que recibieron el trasplante a partir de un donante no emparentado.

3.4.1. Fisiopatología (114-117).

La EICHa es el resultado de la agresión inmunológica de las células linfoides infundidas contra los órganos del huésped. Su forma aguda aparece generalmente entre la 2ª y la 6ª semana post-trasplante y su incidencia oscila según el tipo de trasplante y las diferentes series publicadas entre el 30-70%.

Se pueden reconocer de forma clásica 3 fases en su instauración, tal y como queda esquematizado en la **figura 5**.

Figura 5: Fases para instauración de enfermedad injerto contra huésped aguda (114).

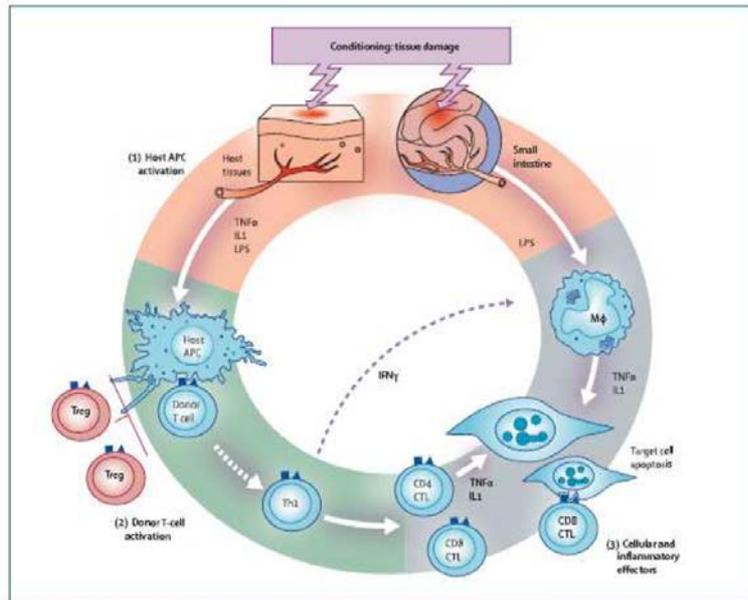


Figure 3: Pathophysiology of acute GVHD
IL1=interleukin 1, IFN γ =interferon γ , LPS=lipopolysaccharide, Treg=regulatory T cell, Th1=T-helper 1 cell, CTL=cytotoxic T lymphocyte.

-*Fase pre-trasplante:* daño tisular generado por la quimio +/- radioterapia empleadas en el acondicionamiento, que altera la integridad de las barreras innatas así como activa una cascada pro-inflamatoria responsable de la activación de las células dendríticas del huésped.

-*Activación de linfocitos T (118):* para que tenga lugar la EICH se requiere que las células inmunocompetentes del injerto reconozcan proteínas del complejo mayor de histocompatibilidad no expresadas en el donante, siendo también importantes las discrepancias a nivel de antígenos menores de histocompatibilidad (mHA) en caso de sujetos HLA idénticos. A partir de ahí se desencadenará la respuesta inflamatoria donde tienen lugar fundamentalmente dos procesos a nivel de los linfocitos T:

- Presentación de antígenos: Una vez activadas, las células dendríticas actúan como presentadoras de antígenos del huésped a los linfocitos T del donante provocando su activación, proliferación y diferenciación.
- Activación: Por medio de la activación de una serie de tirosín-kinasas finalmente se produce un aumento de los niveles de protein kinasa-C y Ca^{2+} en

el citosol que activan a la fosfatasa calcineurina y que generará el paso de factores de transcripción al núcleo que darán lugar a la activación y proliferación linfocitaria.

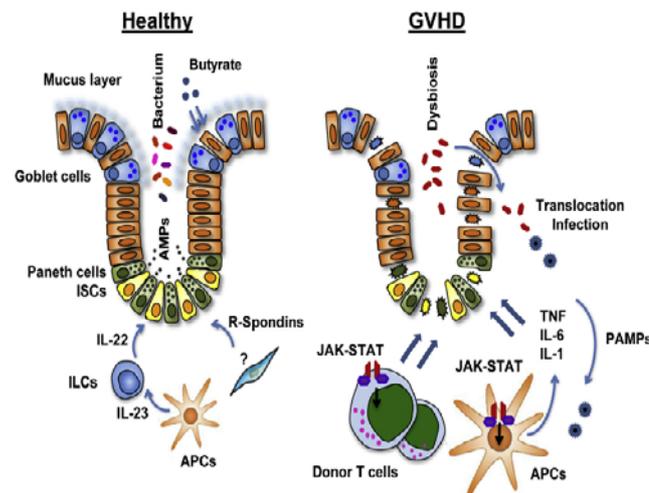
Dentro de las diferentes citoquinas y quimiocinas proinflamatorias implicadas, destaca la IL-2, que amplifica la respuesta aloimmune, la IL-15 y la IL-16, que desempeñan un papel clave en el proceso de activación y expansión de los linfocitos T y el INF gamma, que facilita la presentación de antígenos aumentando la expresión de moléculas de adhesión y de moléculas HLA siendo además un mediador en el proceso de daño tisular.

-Fase inflamatoria: a través de los linfocitos T citotóxicos y las células NK, así como de las citocinas inflamatorias (TNF α , IL-1) que producen daño celular directo mediante la inducción de la apoptosis y la necrosis, lo que acaba perpetuando la respuesta inflamatoria celular.

Mención aparte merece la EICHa digestiva. Datos recientes, desarrollados fundamentalmente a nivel de estudios animales, indican que las células stem intestinales, cuya localización principal es a nivel de las criptas, junto con su nicho celular (constituido fundamentalmente por las células de Paneth), son una de las dianas de las células y moléculas efectoras de la EICH y su daño genera una importante desregulación en la homeostasis intestinal y la microbiota. La pérdida de función de las células de Paneth hace que se reduzca la secreción de alfa-defensinas y con ello se favorece la translocación bacteriana y la diseminación de determinados patógenos endoluminales, generando el círculo vicioso de EICH / infección (**Figura 6**) (119).

Figura 6: La homeostasis en la regeneración del epitelio tiene lugar como resultado de las stem cells intestinales localizadas en la base de las criptas y su interacción con el nicho de células de Paneth. La IL-22 producida por linfocitos T a partir de la estimulación de IL-23 de las células presentadores de antígenos y las R-spondinas juegan un papel fundamental para su renovación y diferenciación. Las células de Paneth además mantienen la microbiota mediante la secreción de péptidos antimicrobianos (AMPs) y estimulan la producción de mucina. Tras el trasplante alogénico, los linfocitos T del

donante y las citoquinas inflamatorias (TNF, IL-6, IL-1) dañan este nicho celular perdiendo este efecto beneficioso con la consecuente translocación y diseminación de los patógenos luminales dominantes, acelerando el proceso de la EICH así como perpetuando la inflamación local.



En este sentido, investigaciones llevadas a cabo recientemente van encaminadas a encontrar medidas preventivas para evitar este daño del nicho y las células stem intestinales, como por ejemplo la administración de IL- 22 (120).

Por último, varios grupos de trabajo han puesto de manifiesto la relación existente entre la microbiota, especialmente la intestinal, y el desarrollo o prevención de la EICH. Clásicamente, la descontaminación intestinal no ha demostrado un claro beneficio en su prevención, por lo que esta práctica se dejó de utilizar en la década de los 90. Sin embargo, en los últimos años los estudios de microbiota van encaminados hacia que la situación ideal no sería una descontaminación total sino parcial, aunque sin estar claramente establecido qué pauta antibiótica sería más recomendable. En cualquier caso el uso de antibióticos, especialmente de amplio espectro con cobertura anaerobia (imipenem, piperacilina-tazobactam...) durante la fase de neutropenia, es el factor con mayor impacto en los cambios de microbiota intestinal en el contexto del trasplante alogénico y en algunos estudios su uso se ha asociado con un aumento de la mortalidad relacionada con EICH (121).

Además, determinadas bacterias intestinales se han estudiado como factor tanto protector como de riesgo para el desarrollo de EICH, siendo las de mayor impacto las que se resumen en la **tabla 4** (121):

Tabla 4: Bacterias intestinales y su papel en el desarrollo de enfermedad injerto contra huésped.

Bacteria	Efecto en EICH	Comentarios
<i>Clostridium / Blautia</i>	Positivo	<ul style="list-style-type: none"> • Su proporción disminuye durante el tratamiento QT. • Porcentajes relativos bajos se relacionan con un aumento de la mortalidad debida a EICH y con enfermedad inflamatoria intestinal.
<i>Lactobacillus</i>	Positivo	<ul style="list-style-type: none"> • Aumenta la supervivencia y reduce la incidencia de EICH en modelos animales. • Evidencias de ser un procedimiento seguro en el contexto del alo-TPH.
<i>Enterococcus</i>	Negativo	<ul style="list-style-type: none"> • Su proporción aumenta durante el tratamiento QT. • Su dominancia frente al resto de bacterias de la microbiota se asocia con un aumento de riesgo de bacteriemia.

3.4.2. Factores de riesgo para el desarrollo de EICHa.

Tabla 5: Factores de riesgo para el desarrollo de enfermedad injerto contra huésped aguda (69)

Factor	Mayor riesgo de EICH aguda
Compatibilidad donante/receptor	Diferencias HLA o donante no emparentado.
Alo sensibilización de donantes	Mujeres con embarazos previos o transfusiones
Edad del paciente y del donante	Mayor edad
Relación sexo donante/receptor	Donante mujer → receptor varón
Régimen de acondicionamiento	Mayor intensidad (nota: aunque se trata del concepto clásico la incidencia en los acondicionamientos de intensidad reducida parece similar)
Tipo de progenitores	Sangre periférica
Cantidad de linfocitos	Sin depleción T > depleción parcial >

T del inóculo	depleción total
Si selección positiva de CD34	Mayor celularidad CD34
Tipo de profilaxis EICH	No profilaxis > CSA o MTX > CSA + MTX > depleción linfocitos T
Grado cumplimiento profilaxis	No administración de las dosis previstas
Serología CMV	Receptor negativo / donante positivo

De entre todos los factores de riesgo enumerados, los que cuentan con un impacto mayor (considerando el EICH según los criterios consenso de la NIH) fueron el uso de DNE, presencia de mismatch (tanto en DE como en DNE), el uso de irradiación corporal total en el acondicionamiento y el mismatch de sexo (122).

3.4.3. Manifestaciones clínicas y diagnóstico.

Los principales órganos diana de la EICHa son la piel, el tubo digestivo y el hígado, puesto que al ser órganos “barrera” contra infecciones son las que cuentan con un mayor porcentaje de células presentadoras de antígenos.

Los primeros trabajos del grupo de Seattle que hablan de la incidencia de EICHa por órganos en 597 pacientes diagnosticados de EICHa II-IV describen una afectación cutánea en el 81% de los pacientes, digestiva en el 54% y hepática en el 50% (123).

Revisiones más recientes centradas fundamentalmente en la afectación digestiva +/- hepática a partir de 2500 pacientes con EICHa, describen un porcentaje similar tal y como se especifica en la **tabla 6** (124).

Tabla 6: Frecuencia de enfermedad injerto contra huésped aguda digestiva y/o hepática (McDonald GB).

	Frecuencia	Porcentaje
Global: digestivo +/- hepático	1580/2500	63%
• Digestivo + hepático	200/2500	8 %
• Digestivo sin hepático.	1354/2500	54 %
• Hepático sin digestivo		
○ Con afectación cutánea.	26/2500 22/2500	1% 0.88%
○ Sin afectación cutánea.	4/2500	0.16%
No afectación hepática ni	920/2500	37%

digestiva.		
------------	--	--

Las principales características por cada órgano se describen a continuación (44, 69, 125):

- a. *Piel*: Frecuentemente es la primera manifestación de EICHa así como el órgano más frecuentemente afectado, en forma de eritema pruriginoso o doloroso, maculopapuloso, generalmente coincidiendo con el injerto leucocitario y que suele comenzar en la base del cuello, orejas, hombros, palmas y plantas y cara interna de muslos, tronco y flancos, recordando en ocasiones a una quemadura solar. En las formas más graves y avanzadas existe separación epidérmica y formación de bullas similar a una epidermólisis tóxica. Es recomendable que el diagnóstico se confirme anatomopatológicamente, siendo de elección las muestras de la palma de la mano, el escote o el tronco, generalmente tipo “punch”, de 4-6mm de diámetro, alcanzando la dermis profunda. El diagnóstico diferencial de la EICH aguda cutánea incluye los efectos de la quimio/radioterapia, toxicidad farmacológica e infecciones virales, entre otros.

- b. *Tubo digestivo*: suele ser la más grave y difícil de tratar, sobre todo en estadios avanzados o refractarios a primera línea de tratamiento (126). Las manifestaciones clínicas van desde aquellas que afectan al tracto digestivo superior (forma proximal) con anorexia, náuseas, vómitos o intolerancia alimentaria (127); o al inferior (forma distal) con diarrea de características verdosas que traduce un tránsito acelerado, con cuantía variable, y que a veces se acompaña de dolor abdominal tipo cólico o, en casos graves, hemorragia digestiva e/o íleo paralítico. Cada vez son más los datos que orientan hacia una alta incidencia de EICHa digestivo, llegando al 63% en los últimos trabajos publicados por el grupo de Seattle (124). La importancia de la afectación digestiva radica en que en un alto porcentaje de pacientes será la que condicione el mal pronóstico de los pacientes con EICH aguda, sobre todo aquellos con grados III-IV y

con afectación digestiva baja, cuya respuesta a la primera línea de tratamiento suele ser pobre y finalmente acaban falleciendo como consecuencia de la EICH y/o infecciones concomitantes (128, 129). No ocurre lo mismo con aquellos pacientes con afectación proximal, caracterizada por náuseas, vómitos, sensación de plenitud y diarrea <500 cc /día, cuya evolución suele ser favorable (130), con una alta tasa de respuestas a tratamiento de primera línea con corticoides con efecto fundamentalmente tópico (como la beclometasona o la budesonida) acompañado o no de tratamiento con esteroide sistémico, de tal manera que la afectación del tracto digestivo superior sin pérdida proteica, ictericia ni diarrea cuantiosa tiene significativamente mejor pronóstico que cuando afecta a tracto digestivo inferior.

El diagnóstico diferencial incluye, entre otros: toxicidad gastrointestinal inducida por el régimen de acondicionamiento, el tratamiento con MMF, la microangiopatía trombótica o infecciones víricas o bacterianas, por lo que es necesario realizar estudios microbiológicos seriados.

En cuanto al diagnóstico histológico, las muestras más representativas son aquellas tomadas de antro gástrico, incluso cuando es la diarrea el principal síntoma recomendándose toma 3-6 biopsias de la mucosa antral. El valor predictivo negativo de las biopsias digestivas es bajo, por lo que una biopsia no concluyente no te excluye el diagnóstico (131). Por todo ello y según una revisión reciente realizada por McDonald GB, la histología per se no es el gold standard por la posibilidad de coger una muestra errónea, la afectación parcheada del EICH o la ausencia de daño histológico cuando la muestra se ha tomado de manera muy precoz, sobre todo en aquellos pacientes con EICHa digestiva en su forma proximal donde la tasa de falsos negativos por histología es mayor. Según esta misma revisión, una reducción en la albúmina sérica $\geq 0,5$ g/dl es un marcador útil para el diagnóstico de EICH digestivo bajo (124).

- c. *Hepático* (132): Es infrecuente su afectación de manera aislada, y se suele acompañar de afectación a otros niveles, fundamentalmente

cutáneo. Se diferencian tres formas de presentación de la EICH hepática: 1) elevación marcada en la fosfatasa alcalina y bilirrubina, con menor elevación en las transaminasas; 2) elevación de las transaminasas +/- bilirrubina; y 3) colestasis lentamente progresiva. En el caso de la EICH aguda, es característica la forma número uno: presencia de hiperbilirrubinemia a expensas de bilirrubina directa y fosfatasa alcalina debido al daño que se produce en los canalículos biliares con aumento variable en las transaminasas, generalmente acompañada de afectación a otros niveles (cutáneo y/o digestivo); mientras que la segunda forma clínica es propia de aquellos pacientes en los que se suspende la inmunosupresión o reciben infusión de linfocitos del donante y no se acompaña de manera tan constante de afectación a otros niveles. Por último, la tercera forma es la típica de presentación del EICH crónico hepático. Debido a la dificultad para realizar una biopsia hepática y que generalmente no suele presentarse como órgano aislado, la biopsia sólo será necesaria en aquellos casos en los que no haya manifestaciones de EICH en otros órganos aunque, si ésta es necesaria, los cambios histológicos de los conductos biliares son característicos (132). Se recomienda para evitar el sangrado realizarla por vía yugular.

d. Signos y síntomas concomitantes: fiebre, pérdida de peso, deterioro del estado general, afectación de mucosas, afectación ocular, de las glándulas exocrinas o bronquios.

3.4.4. Gradación EICHa

3.4.4.1. Gradación clínica global.

En 1974 Glucksberg publica la primera clasificación de EICHa con una gradación por órganos de 0-4 en función de la afectación (44) (**tabla 7**) y posteriormente reclasificado en una gradación global (**tabla 8**). Aunque con modificaciones, es la clasificación que más se utiliza hoy en día en la práctica clínica habitual, pues es la que mejor predice la supervivencia a corto plazo.

Tabla 7: Gradación enfermedad injerto contra huésped aguda para cada órgano.

Órgano	Grado	Características
Piel	+	Eritema máculo-papuloso <25% de la superficie corporal (SC)
	++	Eritema máculo-papuloso 25-50% de la SC
	+++	Eritrodermia generalizada
	++++	Eritrodermia generalizada con vesículas y descamación.
Hígado	+	Bilirrubina entre 2-3 mg/dl
	++	Bilirrubina entre 3,1-6 mg/dl
	+++	Bilirrubina entre 6,1 - 15 mg/dl
	++++	Bilirrubina > 15 mg/dl
Intestino	+	Diarrea 500-1000 ml/día
	++	Diarrea de 1000-1500 ml/día
	+++	Diarrea >1500 ml / día
	++++	Dolor abdominal intenso con o sin fleo intestinal

Tabla 8: Gradación global EICHa

Grado	Piel	Hígado	Intestino	AEG
Grado I	+ / ++	0	0	0
Grado II	+ / ++ / +++ (1) +++ aislada	+	y/o + por biopsia	+
Grado III	++ / +++	++ / +++	y/o ++ / +++	++
Grado IV	++ / +++ / ++++	++ / +++ / ++++	y/o ++/+++ / ++++	+++

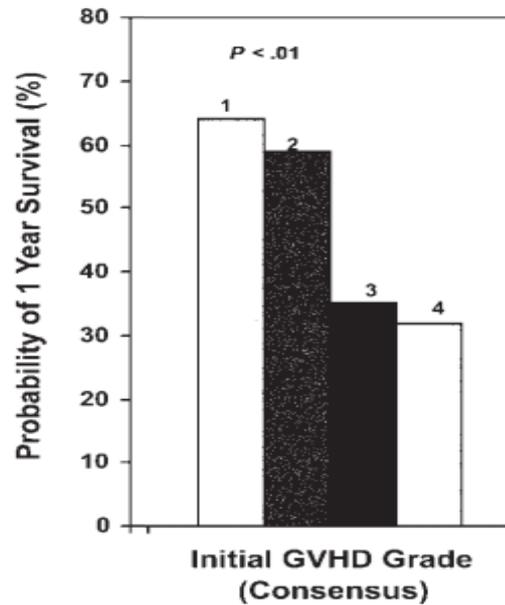
AEG=afección del estado general (1) Modificación de la clasificación inicial que pretende valorar la afección aislada de intestino o piel.

Además el grupo de Seattle divide el estadio II de Glucksberg en:

- IIa: eritema <50% que no progresa rápidamente en las siguientes 6-24h; anorexia, náuseas, emesis o diarrea <1 litro y ausencia de EICH hepático (Bi menor de 2 o menor de 3 si existen causas de daño hepático distintas al EICH).
- IIb: el resto de estadios II.

Está demostrado que el grado de la EICH al diagnóstico tiene influencia estadísticamente significativa en la supervivencia, de tal forma que a mayor grado de EICH, menor probabilidad de supervivencia al año (**figura 7**) (128).

Figura 7: Grado de enfermedad injerto contra huésped aguda inicial y probabilidad de supervivencia +1 año desde el inicio del tratamiento con corticoides.



3.4.4.2. Índice de gravedad de MacMillan (133): fundamentalmente se basa en el número de órganos y gravedad en cada uno de ellos al inicio de la EICH:

- Riesgo estándar:
 - un solo órgano afecto.
 - Piel estadios 1-3
 - Gastrointestinal estadios 1-2 (incluye afectación alta aislada, intestinal grado 1-2 aislado o gastrointestinal alto y bajo grado 1).
 - Dos órganos afectados.
 - Piel estadios 1-3 más digestivo estadio 1 (incluye alto aislado, intestinal grado 1 aislado o gastrointestinal alto y bajo grado 1).
 - Piel estadios 1-3 más hígado estadios 1-4.
- Alto riesgo: cualquier otra opción diferente a las citadas.

La gradación clínica tendrá impacto tanto en la respuesta al tratamiento como en la supervivencia.

Con respecto a la respuesta al tratamiento, aplicando el score propuesto por MacMillan et al., encontraron diferencias estadísticamente significativas

($p < 0.001$) de aquellos pacientes de riesgo estándar frente a aquellos pacientes considerados de alto riesgo, de tal manera que la probabilidad de alcanzar RC al día +28 de tratamiento fue de un 48% en riesgo estándar frente a un 27% en alto riesgo tal; 21% y un 16% respectivamente si hablamos de de respuestas parciales. Además, los pacientes de alto riesgo tuvieron una MRT mayor. En comparación con otros sistemas de clasificación, éste parece predecir mejor la respuesta al tratamiento y la supervivencia. No obstante, se necesitan estudios confirmatorios.

3.4.5. Tratamiento.

3.4.5.1. Tratamiento de primera línea:

El único tratamiento estándar en el EICHa es el tratamiento con esteroides en primera línea (prednisona oral o metilprednisolona intravenosa). La dosis utilizada variará según el órgano afectado, el grado de afectación y las preferencias y experiencia de cada centro, aunque altas dosis ($>10\text{mg/kg/día}$) no han demostrado beneficio frente a la dosis clásica de 2mg/kg/día (134). Un reciente ensayo fase III randomizado, en el que se analizó el impacto de la reducción de la dosis de corticoide habitual en un 50%, no encontró diferencias significativas en términos de necesidad de segunda línea o progresión de la EICHa entre aquellos pacientes con EICHa grado IIa tratados con 0,5 vs 1 mg/kg/día . Sin embargo, aquellos pacientes con EICHa grado IIb-IV que fueron tratados con una dosis inferior de corticoides (1mg/kg/día vs 2mg/kg/día) necesitaron en un mayor porcentaje de los casos segunda línea de inmunosupresión. Aunque no era el objetivo del estudio, en ninguno de los dos grupos se observó una ventaja en la supervivencia (135). Por otro lado, a pesar de que diversos estudios han intentado demostrar la eficacia de añadir un segundo tratamiento inmunosupresor a los corticoides como primera línea, según el último meta-análisis de ensayos clínicos aleatorizados publicado, ninguno de ellos ha conseguido demostrar ventaja frente al tratamiento estándar, incluyéndose tratamientos adicionales en combinación cualquiera de los siguientes: dosis mayores de esteroides, ATG, Infiximab, Daclizumab (anticuerpo anti-IL2), MMF e inmunotoxina específica anti-CD5 (136).

Además del tratamiento sistémico, el tratamiento tópico es otra herramienta de gran valor en el tratamiento de la EICHa, siendo el tratamiento de elección para los pacientes con EICHa grado 1 (y por tanto con afectación exclusiva cutánea) el corticoide tópico de mediana-alta potencia. Además, el tratamiento tópico con beclometasona dipropionato ha demostrado su eficacia en diferentes estudios clínicos. La experiencia publicada por nuestro centro por C. Castilla-Llorente et al. (137) a partir de 26 pacientes con EICHa digestivo grado 1 ó 2 tratados exclusivamente con beclometasona, registró una tasa de respuestas globales del 77% (65,5% RC), siendo en la mitad de los casos estas respuestas mantenidas. Posteriormente estudios prospectivos randomizados han confirmado su eficacia para el control del EICHa digestivo, especialmente cuando se combina con dosis bajas de esteroides sistémicos (138, 139). Además, otro fármaco con efecto tópico y resultados prometedores, por sus resultados ya conocidos para la enfermedad inflamatoria intestinal (como la colitis ulcerosa) cuya etiopatogenia remeda a la del EICHa, es la budesonida oral, sola o en combinación con la beclometasona, si bien todavía no ha demostrado su efecto en estudios randomizados, En un estudio con 22 pacientes la tasa de respuestas de la budesonida fue del 70% comparado con el grupo control histórico ($p < 0,01$) (140). La base de utilización de este grupo de esteroides “no absorbibles” es por un lado para la beclometasona su actividad a nivel de todo el tubo digestivo por su escasa absorción en relación con su formulación, y por otro, para la budesonida, el hecho de que su composición gastrorresistente la hace especialmente eficaz a nivel de tubo digestivo bajo.

Resumen de recomendaciones de tratamiento de primera línea en pacientes con EICHa II-IV (141):

- El uso de corticoesteroides sistémicos se recomienda como tratamiento de primera línea para pacientes con EICHa II-IV (1A)
- Dos miligramos/kg/día de metilprednisolona es la dosis de inicio recomendada para pacientes con EICHa III-IV (1A).
- Un miligramo/kg/día de metilprednisolona es la dosis recomendada para pacientes con EICHa grado II (2B).

- El uso de corticoides no absorbibles se puede considerar para pacientes con EICHa digestivo con el objetivo de reducir la dosis de corticoides sistémicos (2B).

3.4.5.2. Criterios de respuesta al tratamiento.

A continuación se describen los criterios de respuesta al tratamiento:

- RESPUESTA COMPLETA: resolución de los síntomas en todos los órganos.
- RESPUESTA PARCIAL: mejoría en uno o más de un órgano sin empeoramiento en otros.
- RESPUESTA MIXTA: respuesta parcial en un órgano con empeoramiento en uno o más órganos.
- ENFERMEDAD ESTABLE: no cambios.
- PROGRESION: Empeoramiento en > 1 órgano sin mejoría en los otros.

La respuesta completa al tratamiento con corticoides como primera línea se estima entre el 25-50% según las series (106, 142, 143). Además, existe un porcentaje elevado de pacientes que, aunque con respuesta inicial al esteroide, son cortico-dependientes con reactivaciones de la clínica de EICHa coincidiendo con el descenso de dosis. El grupo de pacientes no respondedores se asociará con una elevada MRT y una menor SG, con una mediana de supervivencia de 6 meses y supervivencias a largo plazo <20-30% (**tabla 9**). La MRT en los pacientes sin respuesta a esteroides al 5º día de tratamiento es de un 45% comparado con el 16% de los buenos respondedores (144).

Tabla 9. Probabilidad de mortalidad relacionada con el trasplante según la respuesta al tratamiento de la enfermedad injerto contra huésped (69).

Grado de respuesta	Con tratamiento de primera línea	Con tratamiento de segunda línea
Respuesta Completa	20%	35%
Respuesta Parcial	50%	60%
Respuesta Mixta	50%	75%
Sin cambios	75%	80%
Progresión	75%	80%

Consideraremos fracaso al tratamiento con esteroides, y por lo tanto se recomienda iniciar un tratamiento de rescate cuando hay progresión a los 3 días de tratamiento, no se alcanza RC a los 5-7 días o se obtiene una respuesta incompleta a los 14 días del tratamiento con esteroides. En el caso de fracaso a la primera línea de tratamiento o córtico-dependencia, actualmente no existe ningún tratamiento considerado estándar al no existir ensayos randomizados, por lo que se debe priorizar la inclusión en ensayos clínicos si están disponibles.

De no ser así, la elección de una u otra alternativa terapéutica dependerá de diversos factores tales como las manifestaciones clínicas y severidad del EICH, el perfil de toxicidad de las diferentes opciones y las comorbilidades del paciente, del coste, de las circunstancias sociales/preferencias del paciente y por supuesto de la experiencia y disponibilidad del centro transplantador.

Como es de suponer, gran parte de los esfuerzos de la comunidad científica en los últimos años van encaminados a encontrar marcadores clínicos y/o biológicos predictores tanto del desarrollo de la EICH como de la respuesta al tratamiento

En trabajos previamente realizados (en los que se excluían pacientes con SCU como fuente de progenitores o pacientes con depleción T, y considerando únicamente pacientes con biopsia positiva diagnóstica de EICHa), presentar EICHa grado III-IV y el desarrollo de EICH hiperaguda fueron los dos factores con mayor impacto en predecir el fallo de tratamiento, sobretodo en el contexto del EICHa grave, donde la EICH hiperaguda se asoció con una mayor

MRT de manera independiente en el análisis multivariante (106).

Recientemente el grupo de Levine et al. (145) ha publicado los resultados clínicos recogidos de 507 pacientes en 17 centros del Consorcio Internacional de EICHa del Monte Sinaí (MAGIC) a partir de un algoritmo basado en dos biomarcadores a la semana del inicio de tratamiento en primera línea con esteroides (ST2 y REG3 α) que permite diferenciar aquellos pacientes con resistencia al tratamiento y que tenían una mayor MRT y peor SG al año del procedimiento. Los autores concluye la gran utilidad de estos marcadores en predecir la evolución de este grupo de enfermos y pudiendo ser en un futuro herramientas útiles para optimizar el tratamiento de forma precoz en pacientes de alto riesgo.

3.4.5.3.Tratamiento de segunda línea y posteriores (143).

El añadir un tratamiento de segunda línea se considerará para aquellos pacientes que no responden al tratamiento de primera línea con metilprednisolona intravenosa 2mg/kg/día con un inhibidor de calcineurina tal y como se ha comentado anteriormente en los criterios de respuesta. La evidencia científica es menor para el tratamiento de segunda línea comparando con la primera línea con esteroides, generalmente derivada de pequeños ensayos clínicos e incluso en ocasiones contradictoria, por lo que la elección de la segunda línea se hará dependiendo de las características de los pacientes y la predilección de cada centro basándose en la evidencia disponible junto con documentos consenso (50, 141, 146).

Durante más de 3 décadas, el tratamiento utilizado para los pacientes en los que fracasaban los esteroides se basaba en el uso de anticuerpos (donde destaca el uso de ATG, anti-CD52, o antiTNF), tratamientos quimioterápicos (pentostatina) e inmunosupresores (MMF y sirolimus, entre otros). En este sentido, el ensayo clínico BMT CTN0302 (147), los pacientes se randomizaron a recibir etanercept, MMF, denileukin diftitox o pentostatina. La tasa de remisiones a día 28 fue del 60% para el MMF versus 26% para etanercept, 53% para denileukin y 38% para pentostatina.

Sin embargo en la última década, otros tratamientos más inmunomoduladores y menos inmunosupresores se han abierto camino con resultados muy

prometedores: serían los basados en la fotoquimioterapia (fotoféresis extracorpórea) o la terapia celular (infusión de células mesenquimales, infusión de linfocitos T reguladores (148), entre otras).

Además, la activación linfocitaria, ya sea a través del receptor TCR como mediada por citocinas pro-inflamatorias, es dependiente a nivel intracelular de la vía de JAK-STAT, lo que ha llevado a la utilización de inhibidores de JAK en el tratamiento del EICHa con resultados prometedores (149).

A continuación en la **tabla 10** se describen los datos a destacar en la bibliografía para cada una de las líneas propuestas.

Tabla 10: Resumen de tratamientos de rescate en pacientes con enfermedad injerto contra huésped aguda cortico-refractarios

Tratamiento de 2 ^a línea	Mecanismo de acción	Eficacia y toxicidad	Principales estudios publicados
Fotoféresis extracorpórea (FEC)	Terapia celular inmunomoduladora basada en la exposición ex vivo a 8-MOP de linfocitos del paciente y posterior reinfusión del producto fotoactivado. Efectos inmunomoduladores tras exposición de los productos de apoptosis con las células presentadoras de antígenos.	La principal ventaja de la FEC es que es una forma de inmunoterapia cuyo mecanismo de acción reside en alterar la proporción de subpoblaciones linfocitarias favoreciendo una respuesta inmune protolerogénica, sin existir interacciones medicamentosas y sin teóricamente suponer una abolición del EICL ni aumentar el riesgo de segundas neoplasias.	Estudio prospectivo fase 2 (n=59) con una tasa de RC del 82% a nivel cutáneo, 61% digestivo y 61% hepático (Greinix et al, 2006) (150). Estudio multicéntrico con 139 pacientes (y que incluía un 35% de pacientes con EICHa grado III-IV) presentaron un 77% de respuestas al tratamiento, siendo la FEC un factor independiente de supervivencia (151).
ATG	Inmunoglobulina policlonal producida mediante la inmunización de conejos / caballos, que va directamente dirigida contra antígenos expresados en linfocitos T humanos, resultando en una depleción T por lisis celular	Aunque es el fármaco que históricamente cuenta con una mayor experiencia, en su seguimiento a largo plazo estima una SG <20% [(69)] por lo que actualmente no supone el estándar para la mayoría de los centros, pese a que algunas revisiones (sobre todo para afectación cutánea) describen respuesta de hasta un 75% (143).	
Anti-TNF	Bloqueo del TNF α (encargado de activar las células presentadoras de antígenos, reclutar células efectos y efecto tisular directo).	Empleados en grupos reducidos de pacientes con resultados muy disparos y con un riesgo muy elevado de infecciones, fundamentalmente fúngicas. En algunas series la tasa de respuestas (solos o en combinación) alcanza para ambos fármacos el 70%, especialmente en la EICHa digestiva (152).	-Infliximab: estudio de 52 pacientes (71% grado III-IV) con un 15% de RC (Pidala et al, 2009). -Etanercept: estudios fundamentalmente en primera línea asociado con metilprednisolona.
Rapamicina	Efecto inmunosupresor mediante la inhibición de mTOR.		Estudio piloto en 21 pacientes con EICHa refractario III-IV con una tasa de respuestas del 57% (Benito et al, 2001).

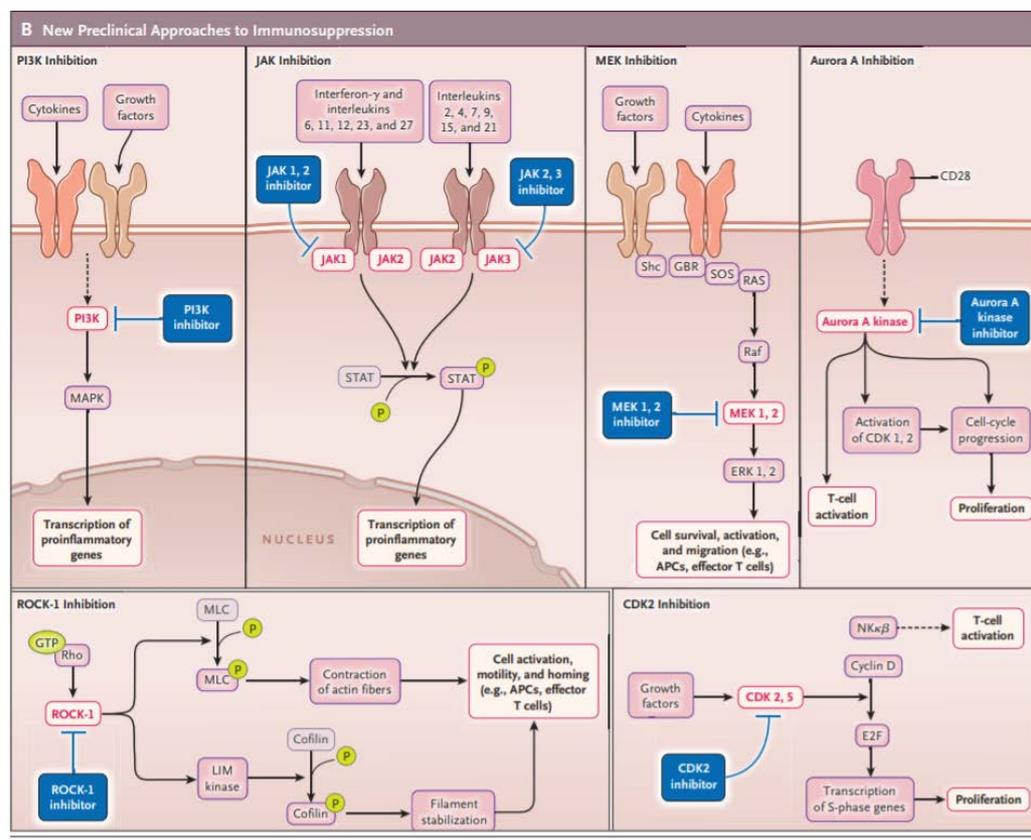
<p>Micofenolato Mofetil</p>	<p>Profármaco del ácido micofenólico que inhibe la síntesis “de novo” de guanosina.</p>	<p>Su tasa de respuestas se sitúa en torno al 42-72% siendo los resultados mejores para pacientes con EICHa cutáneo [(153)] Sus principales efectos adversos son la mielotoxicidad y la toxicidad digestiva que muchas veces incluso puede remedar la clínica de EICHa a nivel clínico e histológico.</p>	<p>Resultados basados en pequeñas series (Basara et al, 2001; Krejci et al 2005, Takami et al 2006; Furlong et al 2009). Estudio fase II randomizado (comparado con denileukin difitox, etanercept, pentostatin) en el que los pacientes con MMF tuvieron la mayor tasa de RC al +28, 64% de SG y menor tasa de infecciones (Alousi et al, 2009).</p>
<p>Anticuerpos anti-receptor de IL2</p>	<p>Bloqueo mediante el uso de un anticuerpo monoclonal del receptor de IL2 que se expresa fundamentalmente en linfocitos T activados.</p>		<p>-Daclizumab: en desuso debido a que un ensayo clínico randomizado en primera línea con corticoides presentaban peor supervivencia (Lee et al, 2004). -Inolimomab: -estudio retrospectivo de 85 pacientes → respuestas globales 62% con SG a 20 meses del 26%. -estudio retrospectivo de 40 pacientes → 58% respuestas, mejor en afectación digestiva. -Basiliximab: receptor quimérico. Estudio fase 1 de 17 pacientes →71% de respuestas con 53% de supervivencia. Estudio prospectivo fase 2 de 23 pacientes → respuestas globales 82.5%</p>
<p>Células stem mesenquimales</p>	<p>Stem cell pluripotencial indiferenciada con capacidades inmunomoduladores y anti-inflamatorias que facilitan la reparación tisular.</p>	<p>Ya son numerosos los estudios que demuestran la eficacia y seguridad del uso de CSM en el tratamiento de la EICHa refractaria a esteroides con RC del 40-50% y excelente perfil de seguridad tanto a nivel nacional como internacional.</p>	<p>Estudio fase II (Le Blanc et al, 2008) con 55 pacientes (25 pediátricos) → 30/55 RC con una SG +2 años del 53% Vs 16% en no-RC. Experiencia del grupo español (Sánchez-Guijo, 2014) en 25 pacientes → respuesta a los dos meses en 24/25 pacientes evaluables de un 71% (41% RC). No efectos secundarios en relación con la infusión (salvo isquemia cardiaca en paciente con antecedentes de cardiopatía isquémica).</p>

Alemtuzumab	Anticuerpo humanizado antiCD25 presente en linfocitos B y T maduros.	Su uso como tratamiento de segunda línea de EICHa se limita a pequeños estudios retrospectivos con una tasa de respuestas variable (50-83%) (154-159).	-Estudio prospectivo 18 pacientes con 83% de respuestas en el día +28 y 10/15 estaban vivos con un seguimiento de 11 meses (Gómez-Almaguer et al, 2008). -Serie de 20 pacientes con EICH III-IV refractario con respuestas globales del 70% y supervivencia a 1 año 50% (Schnizler et al, 2009).
Pentostatina	Análogo nucleosídico inhibidor de la adenosina deaminasa que genera muerte celular por bloqueo en la síntesis de DNA oRNA a nivel de linfocitos CD4, CD8, linfocitos B y NK.	Aunque su experiencia como tratamiento de la EICHa refractaria es limitada a series pequeñas, hasta un 64% de los pacientes alcanzaban RC siendo el órgano con peores respuestas el hígado (160), si bien se asocia a alta tasa de infecciones, especialmente virales, con supervivencias al año inferiores al 40%.	-Ensayo fase I en 23 pacientes con 14 respuestas completas (Bolaños-Meade et al, 2005). -Estudio fase II randomizado (comparado con denileukin diftitox, etanercept, pentostatin) la pentostatina tuvo una SG a los 9 meses del 47%, similar al resto de líneas exceptuando el ya comentado MMF (Alousi et al, 2009).
Ruxolitinib	Inhibidor de vía Jak1/2 → inhibición de la producción de citosinas proinflamatorias y la diferenciación y migración de las células T.	Resultados muy prometedores con tasa de respuestas globales de hasta 81%. Satisfactorio perfil de seguridad siendo los efectos secundarios más frecuentes las citopenias y la reactivación de CMV.	-Estudio retrospectivo del grupo alemán (Zeiser et al, Leukemia 2015): 54 pacientes con EICHa grados III-IV refractarios a una mediana de 3 líneas → respuestas globales 81% con SG a los 6 meses del 79% y a un año del 62% (161).
Otras alternativas terapéuticas	Anti IL-2-R (tasa de respuestas 20-70%, mejor en EICH cutánea y digestiva aunque con frecuentes recaídas-rebote), cannabinoides, inhibidores de Syk, anti-CD3 OKT3, antiCD26...		

3.4.5.4. Futuras dianas terapéuticas

Puesto que la fisiopatología de la EICHa cada vez es más conocida, ya encontramos múltiples vías de control de la misma, como las que se especifican en la **figura 8** (la mayoría en estudios preclínicos) muchas de las cuales se encuentran en desarrollo para modelos humanos en el momento actual (149).

Figura 8: Nuevas estrategias para el control de la enfermedad injerto contra huésped diseñadas en modelos preclínicos.



3.5. EICH crónica (42, 43).

Se trata de la complicación tardía más frecuente del trasplante y la causa más frecuente de mortalidad tardía tras las recaídas. Su incidencia ha aumentado en los últimos 10-15 años, fundamentalmente en relación con el aumento

progresivo de la sangre periférica como fuente de progenitores hematopoyéticos, uso de donantes no emparentados y mismatch, y la edad avanzada de los pacientes sometidos a trasplante, estimándose entre un 30 y un 70%. Dependiendo del tipo de donante (y para pacientes vivos al día +150), la tasa de EICHc estimada para trasplantes a partir de DE HLA idéntico es del 33% (49% si presentan algún mismatch) y del 64% en los de DNE. La aparición de EICHc se asocia con inmunodeficiencia persistente e infecciones recurrentes. La mediana de inicio de su aparición es de 201 días en el caso de un hermano HLA idéntico, 159 días para familiar no idéntico, y 133 días para los donantes no emparentados (69).

Aunque clásicamente se reconocía la EICHc como aquella que tenía lugar después del día +100, tal y como se ha comentado anteriormente actualmente el diagnóstico se establece en función de las manifestaciones clínicas.

De acuerdo con el tipo de inicio de las manifestaciones clínicas de la EICHc se clasifica en:

1. Progresiva: pacientes que siguen recibiendo tratamiento con prednisona o inhibidor de calcineurina en dosis terapéuticas debido a la EICHa y que evolucionan hacia EICHc sin resolución de los síntomas.
2. Quiescente: antecedentes de EICHa con resolución de los síntomas o sin inmunosupresión en el momento del diagnóstico de EICHc
3. De Novo: aparición de EICHc en pacientes sin antecedentes de EICHa previa.

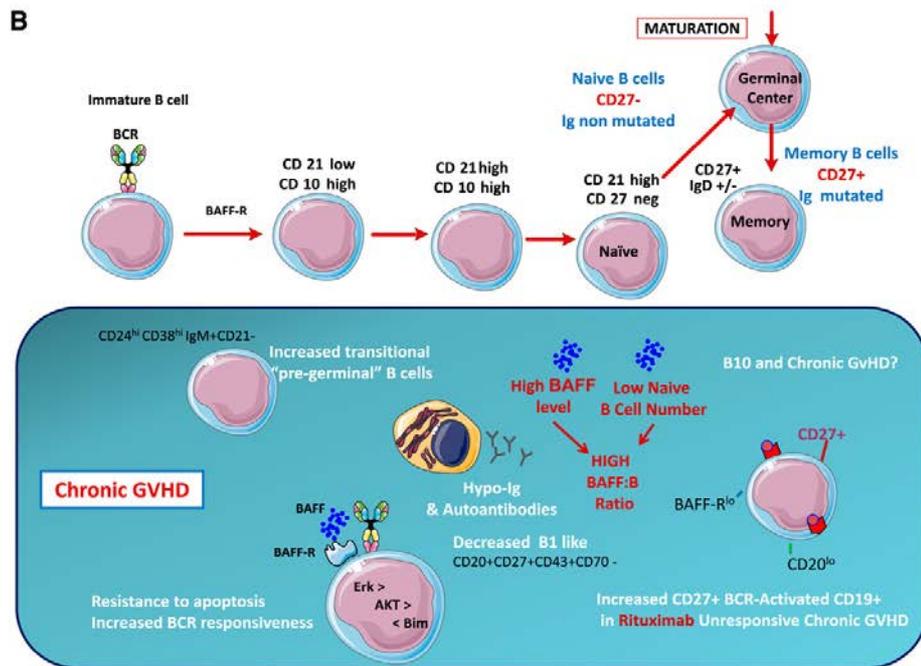
Por último, denominaremos EICHc tipo overlap o síndrome de solapamiento a aquella EICH en la que aparecen de manera concurrente características diagnósticas de EICHa y EICHc al mismo tiempo. Aunque se incluye más frecuentemente dentro del espectro de la EICHc, los estudios en los que se ha comparado la EICHc tipo overlap frente a la forma clásica demuestran una mayor MRT para la primera. Debido por un lado a que en la práctica clínica no se tiene en cuenta el EICH tipo overlap como una entidad aparte, y por otro lado a la ausencia de protocolos de manejo diagnóstico-terapéutico para este síndrome; su incidencia y manejo no están claramente descritos, aunque según las series se estima en torno a entre un 13-82% (132). La serie más

larga publicada (n=427 pacientes con EICHc) ,con 352 con EICHc tipo overlap y 75 al clásico) incluye pacientes de 9 centros diferentes y en ella, la EICHc tipo overlap tenía una mediana de aparición más corta y una cifra de plaquetas menor que la EICHc clásica, así como una peor SG (p=0,03; HR 2,1; IC95% 1,1-4,7,) y MRT (p=0,02; HR 2,8; IC95% 1,2-8,3) (162).

3.5.1. Fisiopatología

Aunque la base fisiopatológica de la EICHc no está completamente aclarada, se basa en la interacción de las células presentadoras de antígenos y los linfocitos B y T. Por un lado, los pacientes con EICHc tienen un aumento en la expresión del BAFF (B-cell activation factor), una reducción de los linfocitos B “naive” y un aumento relativo de los linfocitos B memoria (CD27+) y pre-centro germinal. En el contexto del aumento de expresión de BAFF, los linfocitos B activados son resistentes a la apoptosis y presentan falta de respuesta a las señales mediadas por el receptor de célula B (BCR) (163). Además, en los pacientes receptores de un alo-trasplante, y especialmente en aquellos pacientes con EICHc, podemos encontrar alo-anticuerpos circulantes (164, 165) que son reactivos frente a las células del receptor, lo que proporciona evidencia de que, al menos en parte, se puede atribuir a la células autorreactivas del donante con quizá un mayor papel de las células T CD4+ post-tímicas y la activación de subgrupos de células T helper (Th1/Th2). De ahí que, contrariamente a las manifestaciones clínicas características de la EICHa, la EICHc se comporte como una auténtica enfermedad auto-inmune con una distorsión de la homeostasis natural de las células B (**Figura 9**).

Figura 9: Papel de los linfocitos B en el desarrollo de enfermedad injerto contra huésped crónica (163).



Con respecto a los linfocitos T en el contexto del trasplante, existe una deficiencia relativa de linfocitos T reguladores (células fundamentales para la tolerancia inmunológica), cuyos niveles se encuentran especialmente descendidos en pacientes con EICHc (166). Ello desencadena una desviación inmune hacia un patrón Th2 / Th17, con liberación de citosinas proinflamatorias y profibróticas.

3.5.2. Factores de riesgo para el desarrollo de EICHc.

Tabla 11: Factores de riesgo para el desarrollo de enfermedad injerto contra huésped crónica (69).

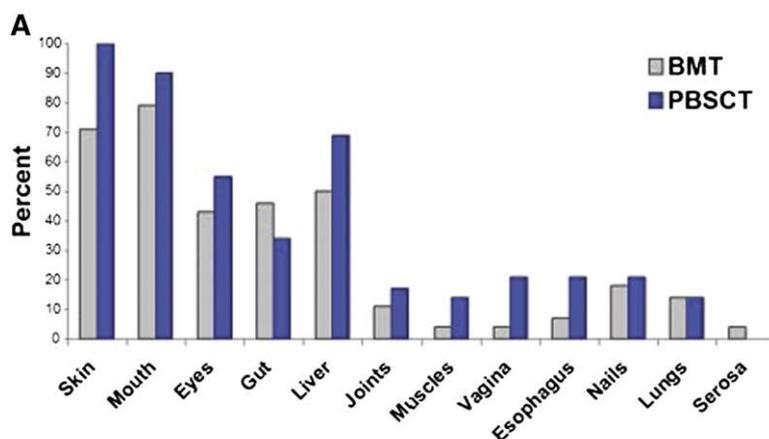
Comprobados	Posibles
Edad avanzada	Esplenectomía
DNE o disparidad HLA	Infecciones virus herpes
LMC o aplasia medular grave	Profilaxis con prednisona
Donante mujer (en especial si embarazos previos) - receptor varón	CD34+ (en SP)
SP > MO > SCU	No profilaxis con MTX (en SP)
EICH aguda II-IV	Diferencias étnicas Donante - Receptor

Aunque clásicamente el haber presentado EICHa previo era el factor pronóstico con mayor impacto para el desarrollo de EICHc posterior, tras la incorporación de los criterios consenso realizado por el National Institutes of Health (NIH) para EICHc los factores con mayor impacto son la presencia de mismatch y el uso de donante no emparentado (122).

3.5.3. Manifestaciones clínicas y diagnóstico.

Prácticamente cualquier órgano de nuestro organismo puede afectarse por la EICHc. Si nos centramos en la distribución por órganos, los órganos más frecuentemente afectados por la EICHc son la piel y mucosas (boca y ojos), con distribución similar aunque en una proporción mayor de pacientes con EICHc en el caso del uso de SP (barras oscuras) o MO (barras grises) (167) (**figura 10**).

Figura 10: Distribución por órganos de la enfermedad injerto contra huésped crónica según la fuente de progenitores utilizada (SP = barras azules; MO = barras grises).



En el año 2005 (42) se publicó por parte de la NIH el primer documento consenso para el diagnóstico de EICHc que ha sido recientemente actualizado en el año 2014 (43). En éste se incluye la definición de EICHc tipo overlap que ya se ha comentado anteriormente en apartados previos.

El diagnóstico de EICHc se establece ante la presencia de 1 criterio diagnóstico o 1 criterio característico + biopsia / test confirmatorio.

- *Signos o síntomas diagnósticos:* se refieren a manifestaciones cuya presencia establece el diagnóstico de EICHc sin la necesidad de realizar estudios adicionales.
- *Signos o síntomas característicos:* aquellos que habitualmente no se producen en la EICH aguda pero no se consideran suficientes para establecer el diagnóstico de EICHc de forma inequívoca sin realizar estudios adicionales o sin más órganos afectados.
- *Otras características o entidades inclasificables:* se pueden atribuir a EICHc si se confirma el diagnóstico.
- *Signos o síntomas comunes:* característicos de EICHc pero que también suelen presentarse en la EICH aguda.

Los criterios según el Working Group NIH 2014 (43) para el diagnóstico de la EICHc requiere una de las manifestaciones diagnósticas o al menos una manifestación característica (**tabla 12**) junto con otras pruebas compatibles que pueden ser biopsia, test de laboratorio u otras pruebas (por ejemplo: pruebas de función respiratoria, test de Schimmer...), evaluación por un especialista (oftalmólogo, ginecólogo) o imagen radiológica que sugiera EICHc (en el mismo u otro órgano).

Por tanto aunque lo recomendable es tener la confirmación histológica, dada la dificultad para su realización no siempre es mandatorio siempre y se puede asumir el diagnóstico si el paciente tiene al menos una manifestación diagnóstica de EICHc.

Sí se recomienda la realización de biopsia diagnóstica en las siguientes situaciones

- Existen sólo manifestaciones clínicas características pero no diagnósticas de EICHc.
- Existen diagnósticos alternativos como infecciones o segundas neoplasias.
- Los signos clínicos están limitados a órganos internos.
- La valoración clínica es difícil por la presencia de comorbilidad.

Tabla 12: Signos y síntomas por órganos afectados para el diagnóstico de enfermedad injerto contra huésped crónica (Criterios diagnósticos traducidos según el documento consenso de la NIH).

Criterios	Diagnósticos	Característicos	Otras características o entidades inclasificables.	Común con EICHa
Piel	Poiquilodermia; liquen plano, Esclerosis Morfea, Lesiones liquen-esclerosis-like	Despigmentación Lesiones pápuloescamosas	Alt. Sudación Queratosis pilaris Hipo / hiperpigmentación Ictiosis	Eritema, rash máculo-papular, prurito.
Uñas		Distrofia Estrías longitudinales Onicolisis Pterigium; pérdida ungueal		
Cuero cabelludo		Alopecia, cicatrices Lesiones papuloescamosas	Fragilidad capilar (típicamente de forma parcheada), Encanecimiento, pérdida brillo	
Boca	Lesiones liquenoides tipo liquen plano	Xerostomía, mucocela, atrofia, pseudomembranas, úlceras		Gingivitis, mucositis, eritema, dolor.
Ojos		Sequedad o dolor de nueva aparición, conjuntivitis cicatricial, queratoconjuntivitis seca (requiere Schirmer) (#), áreas confluentes de queratitis punctata	Fotofobia, hiperpigmentación periorbital, blefaritis (eritema + edema).	
Genitales	Ambos: Liquen plano o liquen escleroso. Femenina: estenosis vaginal, aglutinación de labios /	Erosión, fisuras, úlceras		

	clitóris. Varón: fimosis o estenosis uretral o del meato.			
Digestivo	Membrana esofágica Estenosis hasta 1/3 medio		Insuficiencia pancreática exocrina	Anorexia, nauseas, vómitos, diarrea, pérdida de peso
Hígado				BT, FA > 2 x N TrA > 2 x N (descartar otras causas)
Pulmonar	BO diagnosticada por biopsia Síndrome BO que cumple nuevos criterios clínicos + uno característico (*).	BO diagnosticada por espirometría y radiología (bronquiectasias).	NOC (*) Alteración restrictiva pulmonar (*)	
Muscular, fascia	Fascitis, rigidez o contractura articular por esclerosis.	Miositis y polimiositis (requiere biopsia)	edema., espasmos, artralgia, artritis	
Hematológico e inmunológico			Trombocitopenia, eosinofilia, linfopenia, hipo/hiperga- mmaglobuli- nemia, autoanti- cuerpos, Raynaud	
Otros			Derrame pericárdico o pleural, neuropatía periférica, síndrome nefrótico, miastenia gravis, anormalidades en la conducción cardiaca o cardiomiopatía	

(#) Requiere valor medio test Schimer ≤ 5 mm a los 5 minutos o diagnóstico con lámpara de hendidura; o valor medio de Schimer de 6-10 mm no debido a

otras causas más 1 síntoma o signo característico adicional. Se recomienda estudio oftalmológico basal en el día 100.

(*) Bronquiolitis obliterante (BO): sin confirmación anatomopatológica (por criterios clínicos) se puede diagnosticar como EICHc sólo si existen signos o síntomas distintivos en otro órgano. De momento tanto la Neumonía Organizada Criptogénica (NOC) como la alteración restrictiva pulmonar son entidades inclasificables o en investigación.

Una vez establecido el criterio diagnóstico, característico, etc, para cada órgano se establece una puntuación en función del grado de afectación según se especifica en la **figura 11** (42, 43).

Figura 11: Puntuación asignada a cada órgano para evaluar la severidad de la EICHc (en base a nuevo documento consenso de la NIH en 2014 [41] y modificado a partir de Manual de trasplante hematopoyético. Enric Carreras. 5ª edición (69)).

Puntuación	0	1	2	3
ESTADO GENERAL ECOG (KPS):	<input type="checkbox"/> Asintomático y totalmente activo (ECOG: 0, KPS: 100%)	<input type="checkbox"/> Sintomático, ambulatorio, limitación actividad física extenuante (ECOG: 1, KPS: 80 – 90%)	<input type="checkbox"/> Sintomático, ambulatorio, se vale por sí mismo, deambula >50% del tiempo (ECOG: 2, KPS: 60 – 70%)	<input type="checkbox"/> Sintomático, dificultad para su propio cuidado, >50% en sillón-cama (ECOG 3 – 4, KPS <60%)
PIEL Puntuación % SC: Marcar todo lo que aplique: <input type="checkbox"/> Rash maculopapular / Eritema <input type="checkbox"/> Liquen plano-like <input type="checkbox"/> Esclerosis <input type="checkbox"/> Lesiones pápulo-escamosas o ictiosis <input type="checkbox"/> Queratosis pilaris-like	<input type="checkbox"/> No afectación	<input type="checkbox"/> 1 – 18% SC	<input type="checkbox"/> 19 – 50% SC	<input type="checkbox"/> >50% SC
Puntuación por manifestaciones cutáneas EICR	<input type="checkbox"/> No lesiones escleróticas		<input type="checkbox"/> Esclerosis superficial (se puede pellizcar)	Marcar todo lo que proceda: <input type="checkbox"/> Esclerosis profunda <input type="checkbox"/> Esclerosis con fijación ósea <input type="checkbox"/> Movilidad limitada <input type="checkbox"/> Ulceración
Otras manifestaciones no incluidas: <input type="checkbox"/> Hiperpigmentación <input type="checkbox"/> Hipopigmentación <input type="checkbox"/> Poiquilodermia <input type="checkbox"/> Prurito grave o generalizado <input type="checkbox"/> Afectación ungueal <input type="checkbox"/> Afectación capilar <input type="checkbox"/> Alteración explicada por completo por causa de no EICR (especifique): _____				

Puntuación	0	1	2	3
BOCA Liquen plano-like presente: <input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> No síntomas	<input type="checkbox"/> Síntomas leves que no dificultan ingesta	<input type="checkbox"/> Síntomas moderados que <u>si</u> limitan parcialmente la ingesta	<input type="checkbox"/> Síntomas graves con limitación grave de la ingesta
<input type="checkbox"/> Alteración explicada por completo por causa de no EICR (especifique): _____				
OJOS KCS confirmada por oftalmólogo: <input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No explorado	<input type="checkbox"/> No síntomas	<input type="checkbox"/> Sequedad ocular leve que no afecta actividad cotidiana (colirio lubricante <3 veces al día)	<input type="checkbox"/> Sequedad ocular moderada que afecta algo a la actividad cotidiana (requiere colirio lubricante >3 veces al día o tapones lacrimales), SIN pérdida agudeza visual por KCS	<input type="checkbox"/> Sequedad ocular grave que afecta la actividad cotidiana (dolor) o incapacidad laboral por síntomas oculares o pérdida de visión por KCS
<input type="checkbox"/> Alteración explicada por completo por causa de no EICR (especifique): _____				
TRACTO GI Marque todo lo que aplique <input type="checkbox"/> Membrana esofágica/ Estenosis alta o tercio medio esófago <input type="checkbox"/> Disfagia <input type="checkbox"/> Anorexia <input type="checkbox"/> Náusea <input type="checkbox"/> Vómitos <input type="checkbox"/> Diarrea <input type="checkbox"/> Pérdida de peso ≥5% <input type="checkbox"/> Imposibilidad alimentación	<input type="checkbox"/> No síntomas	<input type="checkbox"/> Síntomas sin pérdida de peso (<5%)	<input type="checkbox"/> Síntomas que ocasionan pérdida 5 – 15% peso o diarrea moderada sin interferencia significativa con actividades vida diaria	<input type="checkbox"/> Síntomas con pérdida >15% peso, que requiera suplementos nutricionales - calóricos adicionales o dilatación esofágica o diarrea grave que interfiere de forma significativa en vida diaria
<input type="checkbox"/> Alteración explicada por completo por causa de no EICR (especifique): _____				
HÍGADO	<input type="checkbox"/> Función hepática normal y ALT o FA <3 x VN	<input type="checkbox"/> Bilirrubina total normal con ALT 3 – 5 x VN o FA ≥3 x VN	<input type="checkbox"/> Bilirrubina total elevada pero <3 mg/dl o FA >5 x VN	<input type="checkbox"/> Bilirrubina total elevada pero >3 mg/dl
<input type="checkbox"/> Alteración explicada por completo por causa de no EICR (especifique): _____				
PULMÓN Puntuación de síntomas	<input type="checkbox"/> No síntomas	<input type="checkbox"/> Síntomas leves (taquipnea tras subir un tramo de escalera)	<input type="checkbox"/> Síntomas moderados (taquipnea al andar en suelo llano)	<input type="checkbox"/> Síntomas graves (taquipnea de reposo; necesidad O ₂)
Puntuación pulmón FEV1%: <input type="checkbox"/> No realizado	<input type="checkbox"/> FEV1 ≥80%	<input type="checkbox"/> FEV1 60 – 79%	<input type="checkbox"/> FEV1 40 – 59%	<input type="checkbox"/> FEV1 <39%
<input type="checkbox"/> Alteración explicada por completo por causa de no EICR (especifique): _____				

Puntuación	0	1	2	3		
APARATO LOCOMOTOR Puntuación P-ROM (ver anejo) Hombro (1 - 7): _____ Codo (1 - 7): _____ Muñeca/Dedos (1 - 7): _____ Cadera (1 - 4): _____	<input type="checkbox"/> No síntomas	<input type="checkbox"/> Rigidez leve en brazos o piernas. Rango de movimiento normal o reducción leve y no afectación de actividades de vida diaria	<input type="checkbox"/> Rigidez en brazos o piernas o contracturas en articulaciones, fascitis, reducción moderada del Rango de movimiento y no afectación de actividades de vida diaria			
<input type="checkbox"/> Alteración explicada por completo por causa de no EICR (especifique): _____						
TRACTO GENITAL <input type="checkbox"/> No explorado Actualmente sexualmente activo: <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> No signos	<input type="checkbox"/> Signos leves y mujeres con o sin molestias en la exploración	<input type="checkbox"/> Signos moderados y pueden tener molestias en la exploración	<input type="checkbox"/> Signos graves y pueden con o sin molestias en la exploración		
<input type="checkbox"/> Alteración explicada por completo por causa de no EICR (especifique): _____						
Otras alteraciones, datos clínicos o complicaciones relacionadas con EICRc. Señale todas las que correspondan y asigne una puntuación de gravedad (0-3) en base al impacto funcional (Nada: 0; Leve: 1; Moderado: 2; Grave: 3)						
<input type="checkbox"/> Ascitis (serositis): _____ <input type="checkbox"/> Derrame pericárdico: _____ <input type="checkbox"/> Derrame pleural: _____ <input type="checkbox"/> Síndrome nefrótico: _____		<input type="checkbox"/> Miastenia Gravis: _____ <input type="checkbox"/> Neuropatía periférica: _____ <input type="checkbox"/> Polimiositis: _____ <input type="checkbox"/> Pérdida peso >5% sin síntomas GI: _____		<input type="checkbox"/> Eosinofilia >500/mcl: _____ <input type="checkbox"/> Plaquetas <100.000/mcl: _____ <input type="checkbox"/> Otros (especificar): _____		
GRAVEDAD GLOBAL	<input type="checkbox"/> No EICRc	<input type="checkbox"/> Leve	<input type="checkbox"/> Moderado	<input type="checkbox"/> Grave		
Escala fotográfica para evaluar rango de movimiento (P-ROM)						
Shoulder						
1	2	3	4	5	6	7
						
Elbow						
1	2	3	4	5	6	7
						
Wrist and fingers						
1	2	3	4	5	6	7
						
Foot Dorsiflexion						
1	2	3	4			
						

Los principales criterios histológicos para el diagnóstico de la EICHc según el documento consenso de la NIH 2014 (45) se resumen en la **tabla 13**.

Tabla 13: Criterios histológicos para el diagnóstico de enfermedad injerto contra huésped crónica según el documento consenso de la NIH.

Organ or system	Minimal criteria for acute/ active GVHD*	Specific criteria for Chronic GVHD†
Liver	Global assessment of dysmorphic or destroyed small bile ducts ± cholestasis, lobular and portal inflammation	Ductopenia, portal fibrosis, chronic cholestasis reflect chronicity but are not specific for chronic GVHD
Gastro-intestinal	Variable apoptotic criteria (≥1/piece) in crypts	Destruction of glands, ulceration or submucosal fibrosis may reflect severe or long-standing disease but are not specific for chronic GVHD
Skin, in general	Apoptosis in epidermal basal layer or lower Malphigian layer or infundibulum / outer root sheath of hair follicle or acrosyringium / sweat ducts ± lichenoid inflammation ± vacuolar change ± lymphocytic satellitosis	
Skin lichen planus-like		Combination of epidermal orthohyperkeratosis, hypergranulosis and acanthosis resembling lichen planus ± lichenoid inflammation and / or vacuolar changes of eccrine units
Skin morpheic (localized or diffuse)		Thickening and homogenization of collagen bundles throughout reticular dermis or pandermal sclerosis with overlying interface changes ± thickening and homogenization of subcutaneous septa
Skin lichen sclerosus-like		Homogenization ± sclerosis of papillary dermal collagen with overlying interface changes including melanophages in the papillary dermis and sparse lymphocytic infiltrate
Skin fasciitis		Thickening of fascial septa with adjacent inflammation ± sclerosis of subcutis
Oral/oropharyngeal mucosa and conjunctiva	Lichenoid interface lymphocytes with infiltration of mucosa (exocytosis) and variable apoptosis‡	
Minor salivary or lacrimal gland		Periductal lymphocytic infiltrate with infiltration and damaged intralobular ducts, fibroplasia in periductal stroma, mixed lymphocytic and plasmacytic inflammation with destruction of acinar tissue§
Lung		Constrictive bronchiolitis obliterans: dense eosinophilic scarring beneath the respiratory epithelium, resulting in luminal narrowing or complete fibrous obliteration. May be preceded by lymphocytic bronchiolitis without intraluminal fibrosis¶
Kidney		Membranous nephropathy, Minimal Change Disease
Lesions of Uncertain Pathogenesis		
Lung	Cryptogenic organizing pneumonia	
Skeletal Muscle	Myositis	

3.5.4. Gradación de la EICHc.

La gradación actualizada de la EICHc (según NIH Consensus Development Project, adaptado de Filipovich et al, BBMT 2005 actualizado en Jagasia et al, BBMT 2015) establece la siguiente clasificación en base a los órganos afectados y la severidad de su afectación:

- a. *EICHc leve*: 1 ó 2 órganos (salvo pulmón) afectados sin repercusión funcional (score 1)
- b. *EICHc moderada*:
 - i. 3 ó más órganos afectados sin repercusión funcional (score 1)
 - ii. ≥ 1 órgano afectado en caso de que el score sea =2 o que la afectación sea pulmonar (con score = 1)
- c. *EICHc grave*: score =3 independientemente del número de órganos afectados (o score =2 a nivel pulmonar)

3.5.5. Tratamiento

Aunque inicialmente el objetivo del tratamiento de la EICHc es controlar la sintomatología y evitar la evolución hacia la discapacidad de los pacientes sin causar excesiva toxicidad, a largo plazo es poder obtener la inmunotolerancia necesaria para reducir el tratamiento inmunosupresor hasta su retirada sin nuevos brotes de EICHc. Dado su espectro clínico, con manifestaciones en múltiples órganos, un adecuado abordaje requiere de un equipo multidisciplinar no sólo a nivel médico, sino también a nivel social, fisioterapéutico y de personal de enfermería.

3.5.5.1. Tratamiento de primera línea

La EICH crónica continua asociándose en el momento actual a morbilidad significativa, siendo la primera causa de mortalidad tardía tras el trasplante alogénico. Además, su incidencia está en aumento debido a los cambios en los procedimientos del TPH, tal como se ha señalado previamente.

Una vez establecido el diagnóstico precoz de la EICH crónica, el primer paso es distinguir si se trata de una EICHc clásica, EICH aguda de inicio tardío o de un overlap síndrome o síndrome de superposición, puesto que en la EICH aguda tardía y el síndrome de superposición con predominio de síntomas de EICH

aguda, se deben aplicar los protocolos previamente comentados para la EICH aguda.

En cualquier caso, de forma similar a lo que ocurría para la EICHa, el tratamiento con mayor evidencia científica y por tanto grado recomendación (A/I) en primera línea es el tratamiento con esteroides, solos (EICHc leve) o en combinación con inhibidores de calcineurina para EICHc moderada o grave (C/II). Otros fármacos como la combinación con MMF o con la azatioprina no han demostrado beneficios (122, 168, 169).

Otra parte fundamental del tratamiento de la EICHc es el tratamiento tópico (esteroides, PUVA, UVB, tacrólimus tópico...) dependiendo del órgano afectado (168).

Con respecto a la duración del tratamiento, debido a la falta de ensayos clínicos randomizados en el contexto del tratamiento de la EICHc, las decisiones terapéuticas se basan en documentos consenso o en la experiencia personal de cada centro.

La actitud a seguir en nuestro centro es la siguiente:

- EICHc leve: tratamiento tópico en aquellas manifestaciones que así lo permitan (vaginal, bucal, digestivo, ocular o cutáneo). El uso concomitante de corticoide sistémico debe individualizarse según cada caso (dosis de 1mg/kg/día) con un seguimiento muy estrecho para aquellos pacientes a los que por alto riesgo de recaída o comorbilidad se opte por tratamiento exclusivamente tópico.
- EICHc moderado: siempre se recomienda el tratamiento sistémico con corticoides a dosis de 1 mg/kg/día. Aunque los datos son poco reproducibles (sólo válidos para fuente MO y acondicionamiento mieloablativo), el uso concomitante con inhibidor de calcineurina no ha demostrado mayor eficacia en los pacientes de bajo riesgo (recuento de plaquetas >100.000/mcl), sí en los de alto riesgo donde la supervivencia aumentaba del 26% en el grupo de prednisona al 52% en el grupo de tratamiento combinado, por lo que el uso de ambos fármacos será para pacientes con alto riesgo o en los que se quiere evitar alta toxicidad asociada al uso de esteroide (69, 170).

- EICHc grave: recomendado el uso concomitante de corticoides con inhibidor de calcineurina.

3.5.5.2. Criterios de respuesta al tratamiento

La evaluación de la respuesta se realiza a las 8, 20 y 40 semanas. Aunque no hay criterios uniformes, se consideran córtico-refractarios a aquellos pacientes que progresan tras 2 semanas con 1 mg/kg, no responden tras 4-8 semanas de $\geq 0,5$ mg/kg/día o con incapacidad para descender la dosis de esteroide por debajo de 0,5 mg/kg/día.

Los criterios de respuesta según el consenso del NIH Response Criteria Working Group en 2014 (171) serían los siguientes:

- **RESPUESTA COMPLETA**: Se define como la resolución de todas las manifestaciones de EICHc. Esta categoría no puede aplicarse a los órganos con lesiones irreversibles.
- **RESPUESTA PARCIAL**: Se define como la mejora en al menos 1 órgano o sitio, sin progresión en cualquier otro. Se recomienda que se incluya en la valoración: piel, boca, hígado, tracto digestivo superior e inferior, esófago, pulmón, ojos y aparato locomotor. No se incluye tracto genital ni otras manifestaciones debido a la falta de validación en las medidas de respuesta. La definición de RP en un órgano específico requiere una mejora en la puntuación de 1 o más puntos en una escala de 4 a 7 puntos o una mejora de 2 o más puntos en una escala de 10 a 12 puntos. La respuesta parcial en el hígado requiere por lo menos una mejora del 50% en el nivel de ALT, FA o BT. Para los pacientes con bronquiolitis obliterante, una mejora absoluta de FEV1 del 10% del valor teórico o más se considera RP si la FEV1 inicial es $< 70\%$ mientras que la normalización ($> 80\%$) se considera RC. Una mejora sustancial de las lesiones escleróticas no se considerará respuesta a menos que la puntuación en la piel mejore.
- **PROGRESIÓN**: Para la piel, los ojos, el esófago y tracto digestivo superior e inferior, un empeoramiento de 1 punto o más en la escala de

0 a 3 se considera progresión, a excepción de un cambio 0 – 1. Para los pacientes con la afectación pulmonar, un empeoramiento de la FEV1 en un 10% o más (por ejemplo, 50% a 40%) se considera progresión, cuando el FEV1 final es <65%. Si pruebas de función respiratoria no están disponibles, entonces se considera empeoramiento de la clínica de basada en síntomas, en 1 o más puntos, a excepción de puntuación de 0 a 1, al considerarse trivial debido a su falta de especificidad para la EICHc pulmonar.

- RESPUESTA MIXTA: Es una nueva categoría definida como RC o RP en por lo menos 1 órgano acompañada de progresión en otro órgano. Aunque esta categoría debe considerarse progresión, puede ayudar en la identificación específica de órgano patrones de respuesta.
- Los resultados que no cumplen los criterios para RC, RP, progresión o respuesta mixta, se consideran sin cambios

De los factores que influyen en la respuesta al tratamiento, uno de los factores clásicos con mayor valor predictivo de respuesta era la presencia o no de trombopenia, así como la EICHc progresiva a partir de un episodio de EICHa y/o la afectación cutánea >50% (170). Los pacientes considerados de alto riesgo tienen una baja supervivencia (48%) y una elevada tasa de MRT (35%). De hecho, los factores relacionados con la supervivencia en los pacientes con EICHc descritos en la bibliografía están íntimamente ligados estos factores de riesgo de falta de respuesta al tratamiento pues los factores de riesgo que se han asociado con una peor supervivencia son los siguientes:

1. Peor supervivencia global en aquellos pacientes con trombopenia en el momento del diagnóstico <100.000 /mm³ (35% versus 86%, p = 0.0001) y el desarrollo de EICHc progresivo comparado con “de novo” o quiescente (54.5% versus 89.5% versus 84%, p = 0.022 y 0.001) (172).
2. La respuesta clínica al tratamiento fundamentalmente a nivel cutáneo utilizando diferentes scores propuestos tanto por la NIH (con impacto fundamentalmente en la “supervivencia libre de tratamiento de rescate” –failure-free survival; FFS- definida como ausencia de recaída, MRT o necesidad de una segunda línea de tratamiento sistémico con p = 0.001; HR 1,53; IC95% 1,19-1,96,) como por otros grupos de trabajo

(Lee skin score) con impacto tanto en la SG ($p = 0,005$; HR = 1,02; IC95% 1,01-1,04) como en la MRT ($p = 0,001$; HR 1,03; IC95% 1,01-1,04) (173).

- Pacientes con EICHc tipo overlap al diagnóstico comparada con EICHc clásico presentaron una peor SG ($p=0,03$; HR 2,1; IC95% 1,1-4,7) y mayor mortalidad relacionada con el trasplante ($p=0,02$; HR 2,8; IC95% 1,2-8,3) (162).

3.5.5.3. Tratamiento de segunda línea y posteriores (50, 122, 168).

Para pacientes que no responden a la primera línea, no hay ninguna opción terapéutica que pueda considerarse estándar, de manera que lo ideal sería incluirlos en ensayos clínicos. En ausencia de ensayo clínico, no existe un orden establecido.

Tabla 14: Resumen de los tratamientos de segunda línea más frecuentemente utilizados en la EICHc. Adaptada a partir de Wolff et al., BBMT 2012 (169).

Fármaco	Recomendación	Evidencia	Efectos 2º / Comentarios
Esteroides	B	III-1	Osteoporosis, hiperglucemia...
ECP	B	II	Permite reducción de esteroides
Inhib. mTOR	C-1	III-1	MAT, dislipemia, mielotox
CNI	C-1	III-1	Insuficiencia renal, HTA
MMF	C-1	III-1	Trast. Gastrointestinales, infecc, recaída
Pentostatina	C-2	II	Infecciones, mielotoxicidad, mejor en niños
MTX	C-2	III-1	Mielotox, mejor en EICHc mucocutáneo
Imatinib	C-2	II	Retención líquidos, mejor en esclerosis y BO
Rituximab	C-2	II	Infecc, más efectivo en autoinmunidad +
Hydroxicloroquina	C-2	III-2	Trast. Gastrointestinales
Clofazimina	C-2	III-2	Trast. Gastrointestinales, hiperpigmentac
Talidomida	C-3	II	Neurotoxicidad, somnolencia, estreñim
Azatioprina	C-3	III-1	Mielotox, infecc, tumores secundarios
Retinoides	C-3	III-2	Tox. Cutánea, dislipemia, mejor en esclerosis
Alemtuzumab	C-4	III-3	Infecc
Etanercept	C-4	III-3	Infecc, mejor en gastrointestinal
Células mesenquimales	C-4	III-3	Buena tolerancia
Otros	Ruxolitinib, IL2, Inhibidores de proteosoma, pomalidomida, ibrutinib, abatacept, inhibidores hedgehod, inhibidores SYK, linfos T reguladores, células dendríticas		

4. Efecto Injerto Contra Tumor

En el trasplante con acondicionamiento mieloablativo el poder curativo va íntimamente ligada a las altas dosis de quimiorradioterapia, mientras que en el trasplante con acondicionamiento de intensidad reducida, el efecto es fundamentalmente inmunológico, lo que se conoce como efecto injerto contra tumor (EICT) (174).

La importancia del desarrollo o no de la EICHc viene dada porque se suele asociar al EICT, de tal forma que aquellos pacientes que desarrollan EICHc tienden a tener una mejor supervivencia a expensas de un menor número de recaídas. Esto quedó demostrado en un análisis de 2254 pacientes que recibieron un trasplante alogénico por LMA, LLA o LMC, mostrando una menor tasa de recaídas en aquellos pacientes sin depleción T y con EICHc comparando con aquellos pacientes con depleción T y sin EICHc (71). Esta situación se confirmó más adelante en estudios de eficacia de infusión de linfocitos del donante, especialmente para la LMC, donde el EICT ha sido más ampliamente demostrado con unas tasas de respuesta del 70-80% en pacientes con recaída hematológica o citogenética (175). Aunque la situación ideal sería conseguir separar el EICT del EICHc (es decir, evitar el desarrollo de EICHc manteniendo el EICT), por desgracia a día de hoy todavía no se ha encontrado ninguna estrategia que permita de una forma clara separar ambos (176, 177).

Sin embargo, el buscar el EICT también tiene una serie de implicaciones clínicas de tal manera que cuando la recaída es temprana parece lógico pensar que no ha habido tiempo para el EICT y el primer paso consiste en suspender la inmunosupresión y, de no haber EICH, infundir linfocitos del donante. Sin embargo, cuando la recaída es más tardía, debe asumirse que el EICT ha fracasado, sobre todo si el enfermo tiene o ha tenido EICH (especialmente en su forma crónica), en cuyo caso deberemos plantearnos otras alternativas terapéuticas. Por lo que se refiere a la efectividad, en general será más efectivo en enfermedades de curso indolente (leucemia mieloide crónica, linfomas indolentes) y cuando la recaída no es franca (ausencia de grandes masas en

linfomas, franca recaída en médula ósea en leucemias agudas), situación en la que adquiere una importancia mayor intentar el control de la enfermedad mínima residual tras trasplante (174).

La inducción de efecto injerto contra tumor para tratar la recaída con infusión de linfocitos del donante en muchos casos se sigue de la EICH, por lo que se requieren estrategias para mejorar este método de inducción de EICT, cuyo camino probablemente esté en la terapia celular aumentando la especificidad de las células utilizadas: generación de células tumor-específicas, uso de células accesorias (presentadoras de antígenos / inmunomodulación), linfocitos T específicos contra antígenos menores de histocompatibilidad, etc... (174).

5. Influencia en la evolución postrasplante del uso de ácido ursodesoxicólico en el trasplante alogénico.

5.1. Introducción

El ácido ursodesoxicólico es un ácido biliar hidrofílico que supone <5% de los ácidos biliares en la vía biliar normal, pero cuya proporción puede aumentar al 40-50% cuando se administra exógenamente por vía oral, reduciendo la proporción de ácidos hidrofóbicos que resultan tóxicos para el parénquima hepático y que pueden generar daños por toxicidad directa en los canalículos biliares. Además, se postula que juegue algún papel en la expresión de moléculas HLA a nivel de los hepatocitos en alteraciones colestásicas del parénquima hepático (178).

5.2. Papel del ácido ursodesoxicólico en el Síndrome de Obstrucción Sinusoidal

Varios ensayos clínicos controlados randomizados han demostrado su eficacia como tratamiento profiláctico para el desarrollo del SOS (179, 180). La última revisión sistemática publicada confirma que tres de los cuatro ensayos clínicos randomizados demostraban la reducción de la SOS en los pacientes tratados con ácido ursodesoxicólico (RR de 0,34; IC95% 0,17-0,66), así como una reducción en la MRT (RR 0,36; IC95% 0,15-0,9), aunque sin alcanzar la significación ni en la SG ni en la SLE (181).

5.3. Papel del ácido ursodesoxicólico en la EICH (profilaxis y tratamiento), en la mortalidad relacionada con el trasplante y en la supervivencia global.

Los estudios sobre el papel del ácido ursodesoxicólico tanto en la profilaxis como en el tratamiento de la EICH muestran resultados prometedores con un excelente perfil de seguridad.

Con respecto a la profilaxis un estudio randomizado demuestra la eficacia de este tratamiento tanto a corto plazo (poniendo como corte el año del trasplante) como a largo plazo (con un seguimiento de 10 años). Se trata de un

total de 232 pacientes de los cuales 123 recibieron tratamiento con ácido ursodesoxicólico en profilaxis (dosis de 12mg/kg/día hasta el día +90 post-trasplante) y 199 no. Aquellos pacientes que recibieron profilaxis utilizando como punto de corte el año del trasplante, presentaron una incidencia menor de EICHa III-IV (4% vs 14%; $p = 0,01$). Para pacientes con EICHa II-IV la diferencia sólo fue significativa a nivel hepático y digestivo, pero no a nivel cutáneo donde sólo se mantuvo la significación para los grados III-IV. Con todo ello, los pacientes con profilaxis con ácido ursodesoxicólico presentaron una supervivencia al año superior (71% vs 55%; $p = 0,02$) (182). Posteriormente, el mismo grupo ha actualizado los resultados, tras seguimiento a 10 años, confirmándose esta diferencia en la supervivencia (SG 48% vs 38%; $p = 0,037$) y en la MRT (28% vs 41%; $p = 0,01$) (**Figura 12**). Se realizó Landmark análisis de supervivencia seleccionando sólo a aquellos pacientes que sobrevivían al año del trasplante, perdiendo en este caso su efecto beneficioso en la supervivencia tal y como se muestra en la **Figura 13**(183).

Figura 12: MRT en pacientes con / sin profilaxis con ácido ursodesoxicólico.

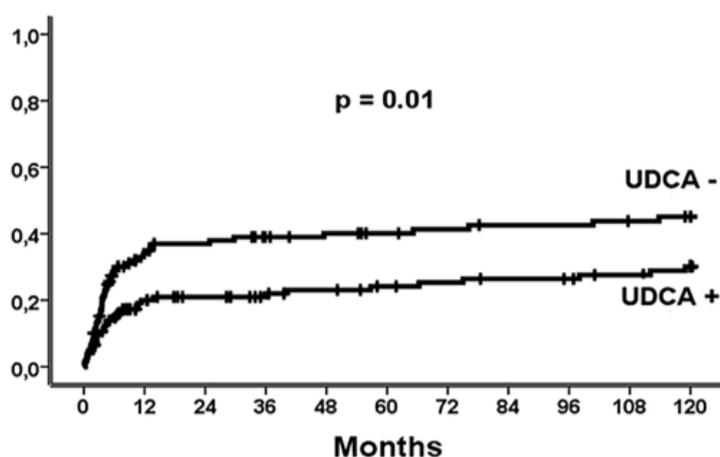
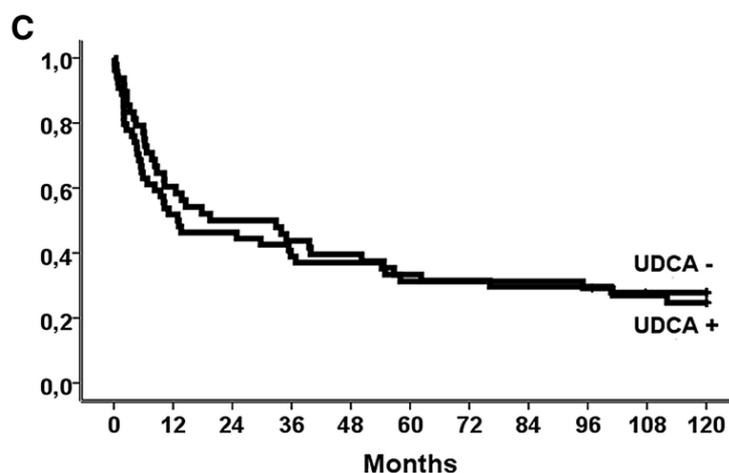


Figura 13: Landmark análisis en pacientes con / sin profilaxis con ácido ursodesoxicólico seleccionando a aquellos pacientes que sobreviven al año del trasplante



En el tratamiento de la EICH establecida, sus efectos sólo se han demostrado a nivel hepático en un grupo muy reducido de pacientes ($n = 15$) con EICHc *de novo* limitado a hígado con dosis de 13 mg/kg/día durante 1 año. Al finalizar el tratamiento, ninguno de los pacientes había progresado y más de la mitad de los pacientes (60%) habían alcanzado RC sin describir en ningún caso efectos adversos graves (184).

5.4. Otros efectos del ácido ursodesoxicólico

Su efecto en otras patologías de origen endotelial (como la microangiopatía trombótica) todavía no ha sido evaluado en ningún ensayo clínico ni en estudios retrospectivos observacionales.

6. Resultados del trasplante alogénico 2002-2016 (datos de registro según CIBMTR: center for international blood & marrow transplat research). Concepto de supervivencia libre de EICH y libre de recaída.

Los principales datos del CIBMTR (6, 185, 186) provienen de centros trasplantadores en EEUU y Europa. Desde el establecimiento del registro en el año 1980 hasta 2015, el número de trasplantes realizados al año va progresivamente en aumento (sobre todo a partir de 1990).

De hecho, según la memoria de la Organización Nacional de Trasplantes (ONT) (187), en el año 2017 se han realizado en nuestro país un total de 3321 trasplantes: 1231 trasplantes alogénicos (464 de donante no emparentado, 767 emparentados) y 2090 trasplantes autólogos (**figura 14**). Aunque en el territorio nacional sigue predominando el número de trasplantes alogénicos a partir de donante emparentado, en los datos del CIBMTR correspondientes a EEUU, desde el año 2006 el tipo de donante más utilizado es el donante no emparentado (**figura 15**).

Figura 14: Número total de trasplantes realizados en nuestro país según los datos de la ONT.

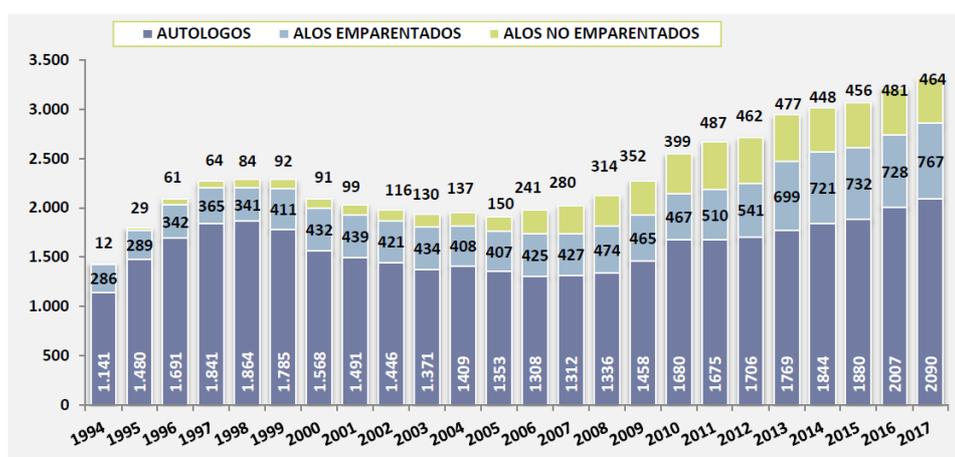
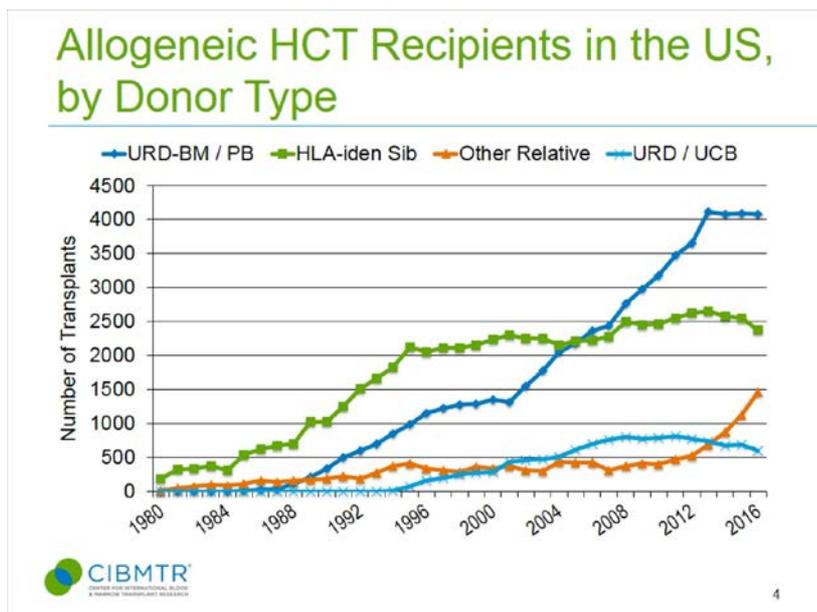


Figura 15: Trasplantes alogénicos realizados en EEUU según el tipo de donante.



A continuación en cada apartado nos referiremos principalmente a los datos más actualizados según la memoria del CIBMTR. En algunos casos (en cuyo caso así se especificará) se complementarán con datos de la ONT 2017.

Fuente de progenitores:

El uso de sangre periférica como fuente de progenitores sigue siendo la fuente más utilizada en adultos >18 años representando aproximadamente el 85-90% de los trasplantes alogénicos realizados a partir de donante emparentado y el 79% de los no emparentados. En el caso del donante no emparentado, un 9% de la proporción restante se corresponde con trasplante a partir de sangre de cordón umbilical.

En nuestro país, la sangre periférica también es la fuente de elección tanto en donante emparentado como en donante no emparentado (**figura 16 y 17**) así como en los últimos años se ha visto una caída de los trasplantes realizados a partir de sangre de cordón umbilical en clara relación con la incorporación del trasplante haploidéntico (**figura 18**) (187).

Figura 16: Fuente de progenitores en pacientes con trasplante alogénico de donante emparentado en España.

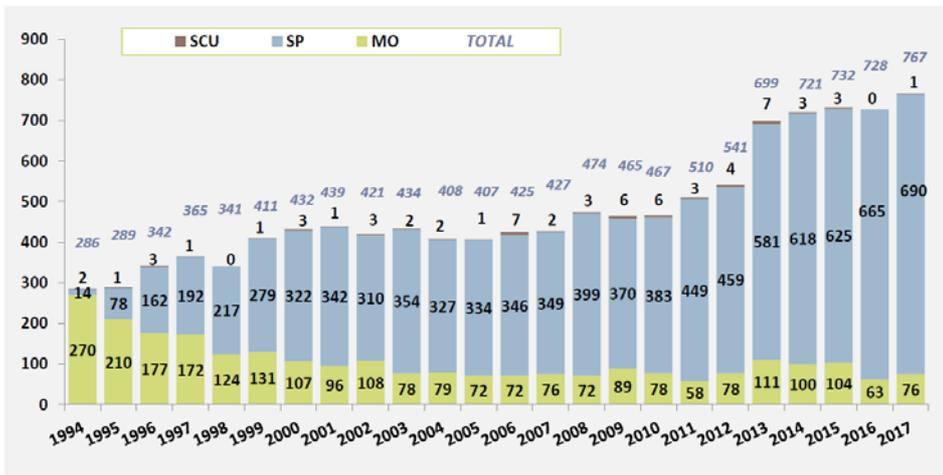


Figura 17: Fuente de progenitores en pacientes con trasplante alogénico de donante no emparentado en España.

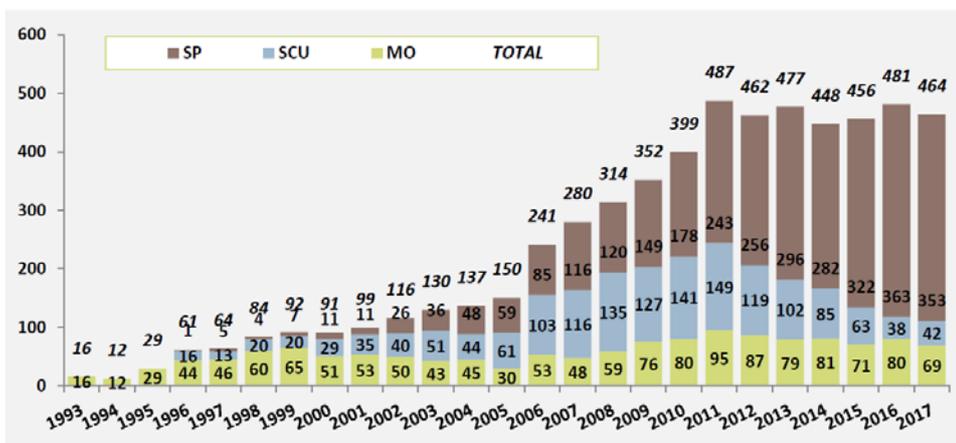
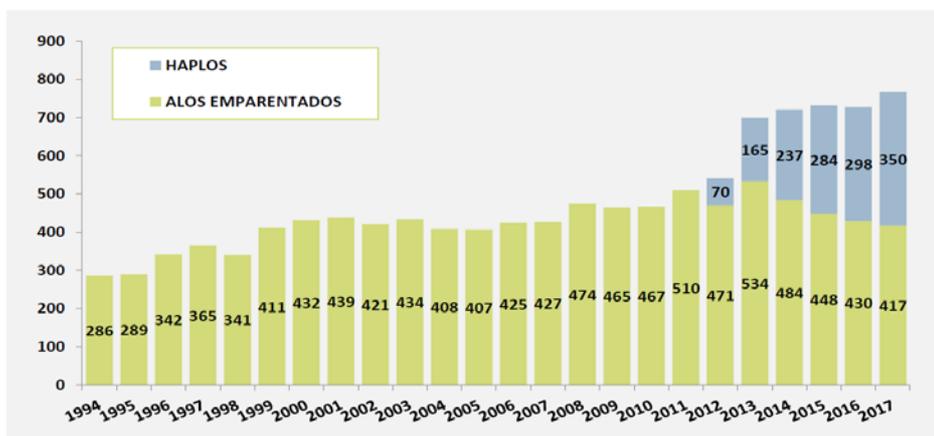


Figura 18: Evolución del trasplante haploidentítico en España



Edad:

La edad de los pacientes sometidos a trasplante va progresivamente en aumento debido a la mejoría en las condiciones tanto de los tratamientos de inducción previos como del propio trasplante en sí. Cada vez se hace más hincapié en aplicar escalas de comorbilidad más que basarse exclusivamente en la edad cronológica para la indicación o no del procedimiento, de tal manera que un 39% de los pacientes sometidos a trasplante autólogo y 17% de los trasplantes alogénicos del 2006-2012 tenían una edad >60 años.

Esta tendencia a realizar trasplantes en pacientes de cada vez mayor edad se ha mantenido desde entonces, de tal manera que cerca del 50% de los trasplantes autólogos tenían una edad >60 años en el 2016 (12% con una edad \geq 70 años), un 30% si hablamos de trasplantes alogénicos (4,6% con edad \geq 70 años).

Indicaciones del trasplante:

Las indicaciones más frecuentes para la realización de un trasplante alogénico fueron durante el año 2016 la leucemia aguda (LMA + LLA) y el SMD (+NPMc), que conjuntamente supusieron el 72% de los trasplantes realizados.

En el caso de la ONT, se han realizado 888 trasplantes alogénicos considerando las mismas patologías, lo que supone igualmente el 72% del total de trasplantes alogénicos realizados en nuestro país durante el año 2017.

Causas de mortalidad:

En el análisis realizado en los años 2014-2015, que diferencian entre el tipo de donante (DE HLA idéntico **-figura 19-** y DNE **-figura 20-**) y mortalidad precoz vs tardía (anterior o posterior al +100), las principales causas de mortalidad se especifican en las siguientes imágenes:

Figura 19: Causas de mortalidad precoz y tardía en pacientes con trasplante alogénico de DE HLA idéntico.

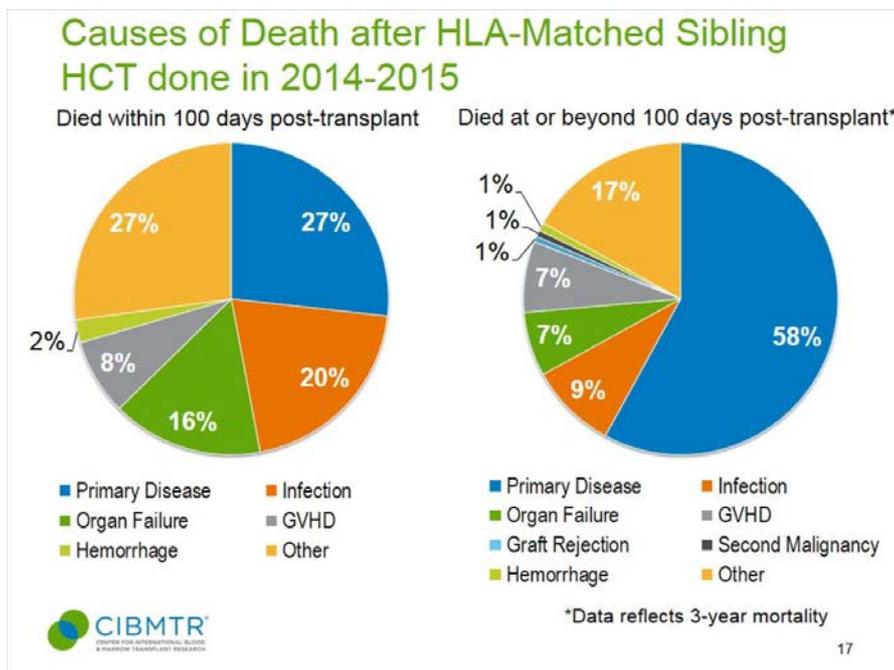
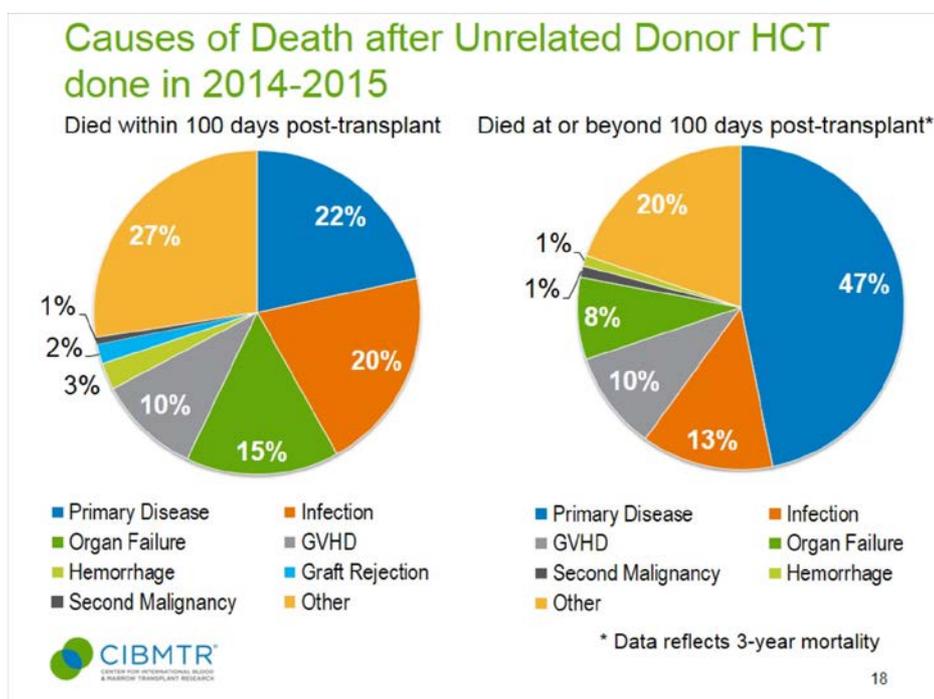


Figura 20: Causas de mortalidad precoz y tardía en pacientes con trasplante alogénico de DNE.



Es decir, que la principal causa global (especialmente pasado el día +100) de mortalidad sigue siendo la recaída / progresión de la enfermedad de base, si bien en los primeros 100 días un mayor porcentaje de enfermos fue éxitus por

toxicidad relacionada con el trasplante (infecciones, EICH, disfunción orgánica u otras causas no especificadas).

Tipos de acondicionamiento:

Aunque el acondicionamiento más utilizado sigue siendo el mieloablativo, cada vez es mayor el número de trasplantes realizados con acondicionamiento de intensidad reducida, de tal manera que esta modalidad de trasplante supone el 42% de los realizados en 2012. El incremento es proporcional al número de pacientes de mayor edad a los que se les somete a trasplante alogénico.

Si nos centramos en los fármacos más utilizados en el acondicionamiento de la LMA utilizados durante los años 2000-2015:

- Mieloablativo: 31% Bu+Cy+/- otros, 27% Bu+Flu+/-otros, 34% TBI +/- otros, 8% otros acondicionamientos. cita
- Intensidad reducida: 32% Bu+Flu+/-otros, 26% Flu+Mel+/-otros, 30% TBI+/-otros, 12% otros acondicionamientos.

Si nos centramos en los datos referentes a Europa en el año 2013 (publicados por Passweg et al. con datos de registro de EBMT), de los 14.950 trasplantes alogénicos realizados ese año, 6.534 (44%) fueron con acondicionamiento no mieloablativo, lo que supone un incremento de un 11,4% desde el 2012 [(19)]

Supervivencia en el trasplante alogénico según la enfermedad de base entre 2005-2015 en adultos:

- Leucemia mieloide aguda: la situación de la enfermedad al trasplante y el tipo de donante fueron los principales factores con impacto en la supervivencia.
 - DE (n=13.118) → la supervivencia estimada a los 3 años en esta cohorte fue de 59%, 52% y 27% para situación precoz, intermedia o avanzada al trasplante (p<0,001).
 - DNE (n = 20.012) → la supervivencia estimada a los 3 años fue de 52%, 49% y 25% para situación al trasplante precoz, intermedia o avanzada respectivamente (p<0,001).

- Síndromes mielodisplásicos: los resultados del trasplante dependieron fundamentalmente del estado al trasplante de la enfermedad de base, de tal manera que de todos los SMD trasplantados (n=7.611), 2.717 se realizaron en estadio precoz frente a 4.894 en estadio avanzado. La probabilidad de supervivencia global de toda la serie a los 3 años fue del 52% ± 2% para trasplante de DE y 49% ± 1% para DNE. En pacientes con SMD en estadio avanzado, las probabilidades fueron del 45% ± 1% y del 41% ± 1% respectivamente.

- Leucemia Linfoblástica Aguda (en pacientes >18 años):

La edad avanzada ya es de por sí un factor pronóstico desfavorable en los pacientes con leucemia aguda linfoblástica comparado con los pacientes pediátricos. Esto hace que la indicación de trasplante sea más precoz y por tanto un mayor porcentaje de pacientes vayan en situación de primera RC (estadio precoz al trasplante) que si lo comparamos con los pacientes pediátricos que proporcionalmente tienen mayor cantidad de pacientes en segunda RC o posteriores.

La supervivencia estimada a los 3 años para el grupo de adultos según el tipo de donante fue la siguiente:

○ Trasplante de DE (n = 4.335): la supervivencia estimada a los 3 años para estadios precoz, intermedio y avanzado fue del 59%, 39% y 28% (p<0,001).

○ Trasplante de DNE (n = 5.557): la supervivencia estimada fue 57%, 38% y 25% respectivamente.

- Leucemia Mieloide Crónica: aunque clásicamente fue una de las indicaciones más claras de trasplante en la que se demostró el EICT (fundamentalmente demostrado por la respuesta de la enfermedad a la infusión de linfocitos en pacientes en recaída postrasante), la incorporación del tratamiento con ITKs hace que la indicación en la actualidad se excepcional, reservándose el TPH para pacientes que no responden a ITK, que desarrollan resistencia a los mismos o con crisis blástica. Tras trasplante alogénico la supervivencia estimada a los 3 años es del 66% para pacientes en fase crónica, 51% en fase acelerada y 29% en crisis blástica.

- Leucemia Linfática Crónica: el trasplante alogénico es el tratamiento estándar para pacientes quimiorrefractarios o de alto riesgo (como alto riesgo citogenético (17 p-), respuestas no duraderas o refractarios al tratamiento con análogos de las purinas. En la era de los nuevos fármacos (ibrutinib, idelalisib o venetoclax) su papel está en discusión. De los 2.880 pacientes trasplantados por LLC, el principal factor relacionado con la supervivencia fue el tipo de donante de tal forma que la supervivencia estimada a los 3 años fue del 59% para los TPH realizados a partir de DE frente al 51% en aquellos de DNE ($p < 0,001$).
- Aplasia Medular: el trasplante alogénico es el tratamiento de elección para pacientes jóvenes con aplasia medular grave y donante emparentado HLA idéntico. Del total de pacientes adultos trasplantados por aplasia medular, 2.471 fueron a partir de un donante emparentado con una probabilidad de supervivencia a los 3 años de 78% (siendo del 91% para menores de 18 años). Para los 1751 pacientes a quienes se les realizó el trasplante a partir de un donante no emparentado, la probabilidad de supervivencia a los 3 años fue del 68% (siendo del 78% para menores de 18 años).
- Linfoma de Hodgkin (LH): el trasplante alogénico en el LH se utiliza generalmente en pacientes en recaída tras múltiples líneas de tratamiento, incluyendo el trasplante autólogo o aquellos con enfermedades quimiorrefractarias y donante HLA idéntico. De los 2.010 pacientes que recibieron trasplante alogénico por LH, la probabilidad de supervivencia a los 3 años fue del 57% para DE y 54% para DNE ($p = 0.016$).
- Linfoma Folicular: de los 904 pacientes trasplantados a partir de un DE HLA idéntico, la supervivencia estimada a los 3 años fue del 72% para enfermedades quimiosensibles frente a un 57% en quimiorrefractarias ($p < 0,0001$). Para DNE, se realizaron un total de 853 trasplantes con una supervivencia del 66% y 47% respectivamente ($p < 0,0001$).
- Linfoma B difuso de célula grande: Los datos son exclusivamente de pacientes que reciben trasplante alogénico a partir de DE. De los 1.055 pacientes, las probabilidades de supervivencia a los 3 años fue del 51% en

enfermedad quimio-sensible y del 27% para pacientes con enfermedades quimio-resistentes.

- Linfoma del Manto: un total de 1.585 pacientes recibieron un trasplante alogénico con una probabilidad de supervivencia a los 3 años global del 53%. También en este linfoma se debate la indicación actual tras la aprobación de ibrutinib.

- Mieloma Múltiple: 1.102 pacientes recibieron trasplante alogénico con esta indicación en el periodo descrito, mostrando una probabilidad de supervivencia estimada a los 3 años del 43%.

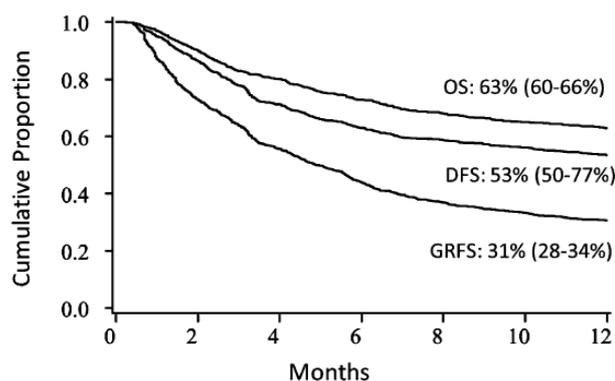
Supervivencia libre de recaída y libre de EICH.

Dentro de los estudios centrados en la eficacia del trasplante alogénico, todos ellos tienen en cuenta los resultados del trasplante en término de supervivencia, siendo el objetivo reducir la mortalidad relacionada con el procedimiento y evitar la recaída de la enfermedad de base, contribuyendo todo ello a una mejor supervivencia global. Sin embargo, en estos casos no se tiene en cuenta la morbilidad y el impacto en la calidad de vida de los enfermos sometidos a trasplante, especialmente aquellos que desarrollan EICH grave.

Por ello, el “Blood and Marrow Transplant Clinical Trials Network (BMT CTN)” ha incorporado un nuevo endpoint compuesto para la evaluación de los resultados del trasplante, intentando evaluar los tres eventos más relevantes: EICH, recaída y mortalidad. Para ello se ha creado el concepto de “Supervivencia libre de EICH y libre de recaída” (SLER), que se define como la ausencia de EICHa grado III-IV, EICHc que requiera tratamiento sistémico, recaída o muerte. Esta variable aporta información de supervivencia libre de morbilidad asociada tanto al EICHa grave como al desarrollo de EICHc que requiere tratamiento sistémico.

Las primeras publicaciones al respecto son de 2015 del grupo de Holtan et al. con un total de 907 trasplantes de DE y DNE idénticos, describiendo una SLER del 31% (**figura 21**), con mejores resultados en caso de utilizar MO como fuente de progenitores (188).

Figura 21: Kaplan-Meier de SG, SLE y SLER .



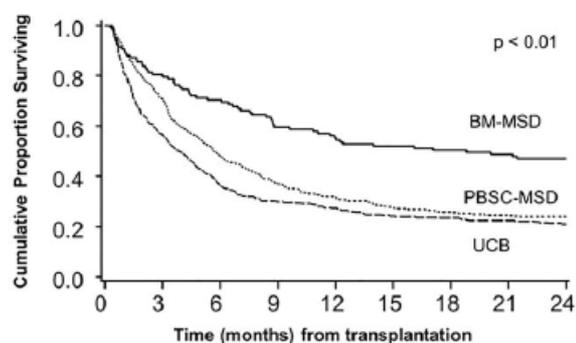
Posteriormente, el mismo grupo de trabajo ha publicado una serie mayor (n=1901), incluyendo pacientes con hemopatías malignas de edad adulta y pediátrica; con sangre periférica, médula ósea o sangre de cordón umbilical; y a partir tanto de DE como de DNE +/- mismatch (se excluyeron haploidénticos). La SLER global fue del 34 % (IC 95% 31-36%) al año y del 27% (IC95% 25-29%) a los dos años (189).

La distribución de los eventos en la SLER + 1 año varió significativamente dependiendo del tipo de donante y fuente de progenitores ($p < 0.01$). Así, en el contexto del DE idéntico, la EICHc fue el evento más frecuente en la SLER tanto cuando se utilizó SP como fuente de progenitores (35%) como en MO (30%). Por el contrario, para DNE idénticos la EICHa fue el evento más frecuente tanto en SP (49%) como en MO (33%). En el caso de DNE con algún mismatch, no hubo predominio de ninguno de los dos pues tanto EICHa como EICHc presentaron la misma frecuencia como evento para la SLER (ambos un 28%). La muerte (29%) y la recaída de la enfermedad (27%) fueron los principales eventos para SLER en los trasplantes a partir de SCU.

Estos resultados se traducen en el análisis multivariante en que en adultos, el uso de MO a partir de un DE tuvo los mejores resultados en lo referente a

SLER estimada +1 año (57%) y +2 años (49%), comparado con el resto de grupos (**figura 22**). Además, el uso de sangre periférica para los DE supuso un 50% de riesgo de evento para la SLER comparado con la MO de DE (189).

Figura 22: SLER en pacientes adultos dependiendo de la fuente de progenitores utilizada.



Este modelo de análisis de trasplante por tanto podría ser de utilidad a la hora de elegir donante o fuente de progenitores en determinados grupos de pacientes con alto riesgo de desarrollo de EICHc y quizá resultaría de especial interés en pacientes de edades avanzadas y/o con un índice de comorbilidad alto.

Por otro lado, debido a que en ocasiones la EICHc que requiere tratamiento inmunosupresor sistémico puede resultar difícil de definir, algunos grupos, entre ellos el EMBT, han propuesto considerar como evento exclusivamente a aquellos pacientes con EICHc extenso. En este sentido, Ruggeri et al. comunicaron los resultados en el Congreso Europeo en 2016 con esta variante de la SLER a partir de 20.937 pacientes con LMA en RC1 o RC2 sometidos a alotrasplante de DE y DNE idénticos, con un valor de SLER estimada a los 3 años del 40% (190).

En base a todo esto, otros grupos han publicado sus resultados con diversidad de tipos de donante, patologías, acondicionamientos y profilaxis de EICH tal y como se especifica en **tabla 15** a modo de resumen, en la que llamaremos

SLER1 a la definición propuesta por BMT CTN y SLER2 a la propuesta por el grupo del EBMT:

Tabla 15: Principales referencias bibliográficas de los factores con influencia en la SLER del 2015-2017.

Autor	Año	SLER	Tipo de pacientes	Profilaxis EICH	Resultados
Shernan Holtan et al (188)	2015	SLER1	n = 907 Adultos y pediátricos Todos los diagnósticos DE/DNE id + SCU	CSA/TCR + MTX/MMF. Otros.	SLER + 1 año: 31% Mejores resultados para DE con MO como fuente de progenitores.
Rohtesh Mehta et al (189)	2016	SLER1	n = 1901 Adultos y pediátricos. DE, DNE +/- mismatch. Excluye haploidénticos, TPH, singénicos y patologías malignas	CSA + MTX, CSA + MMF, Otras profilaxis.	SLER +1 año: 34%; +2 años: 27%. Mejores resultados para DE con MO como fuente de progenitores.
Melhem Solh et al (191)	2016	SLER1	n= 531 adultos Mieloablatoivo y AIR. Todos los diagnósticos. DE, DNE y haploidéntico.	CSA/ TCR + MTX/MMF para DE/DNE. CSA/ TCR + MMF + CyPT para haploidénticos.	SLER + 1 año y + 2 años dependiendo del tipo de donante: DE 34% y 26%, DNE 26% y 17%, Haploidéntico 36% y 31%. Factores desfavorables: uso de SP y el estado de la enfermedad.
Konuma et al (192)	2016	SLER1	n = 256 adultos DE y DNE idénticos + SCU Acondicionamiento mieloablatoivo Todos los diagnósticos	Mayoritariamente (91%) con CSA + MTX.	SLER + 1 año: 60%. Influencia del tipo de donante (los peores para DNE).
Yoshihiro Inamoto et al (193)	2016	SLER1	n = 23.302 adultos y pediátricos con hemopatías malignas Mieloablatoivo y AIR Primer TPH Todos los diagnósticos DE, DNE, SCU +/- mismatch	Regímenes basados en CSA/ TCR +/- ATG.	SLER +1 año: 41% Mejores resultados en DE con MO, mujeres, uso de ATG para enfermedad de riesgo estándar, acondicionamientos mieloablatoivos, CMV negativo, profilaxis de EICH basada en TCR.
Jie Tan et al (194)	2017	SLER1	n = 312 adultos con leucemia aguda (en RC o refractaria) Acondicionamiento mieloablatoivo DE, DNE y haploidéntico.	CSA + MTX para DE. CSA + MTX + ATG +/- MMF para DNE/Haplo.	SLER +1 año 55%; +2 años 52%. Factores desfavorables: Edad >35 años, LLA, bifenotípicas, situación avanzada al TPH, edad del donante >35 años. Haploidéntico con resultados similares a DE y DNE.
Simonetta et	2017	SLER1	n = 333	CSA + MTX en	SLER +1 año: 45%; +5

al (195)			Hemopatías malignas DE y DNE idénticos Acondicionamiento mieloablativo y AIR. 46% no en RC	mieloablativo y + MMF en AIR. En un 65% +ATG.	años: 33%. Mejores resultados para aquellos pacientes con depleción parcial de linfocitos T (tratamiento in vitro con alemtuzumab), la realización del trasplante >2009 y la situación de la enfermedad al TPH.
Qian Fan et al (196)	2017	ND	n = 101 Leucemias Agudas en 1ªRC Adultos con acondicionamiento mieloablativo DE idénticos Comparan MO estimulada con GCSF (G-MO) frente a SP (G-SP).	CSA + MTX	SLER para G-BM: + 1 año 73,5%, + 2 años: 69%. SLER para G-SP: + 1 año 56%, + 2 años 50%. Peores resultados cuando enfermedad de alto riesgo, edad ≥ 33 años y bajo contenido de células supresores mieloides.
Ruggeri et al (190)	2016	SLER2	n = 20.237 LMA en RC1 y RC2. Adultos. DE y DNE idénticos. Mieloablativo e intensidad reducida.	No especificado	SLER + 3 años: 40%
C-C Zhen et al. (197)	2017	SLER2	162 LMA en RC1 y RC2 con acondicionamiento mieloablativo. Adultos (hasta 50 años) y pediátricos. Comparativa SCU frente a DE (SP y MO).	CSA + MMF	SLER + 5 años: 55% para SCU y 39,2% para DE.

BIBLIOGRAFÍA INTRODUCCIÓN

1. R. TDaS. The development of scientific foundation of hematopoietic stem cell transplantation based on animal and human studies. Thomas ED, Blume KG and Forman SJ. Hematopoietic Cell Transplantation. BlackwellPublishing1998. p. Pags 1-8. .
2. Tutschka PJ. Complications of bone marrow transplantation. The American journal of the medical sciences. 1987;294(2):86-90.
3. Giralt S, Estey E, Albitar M, van Besien K, Rondon G, Anderlini P, et al. Engraftment of allogeneic hematopoietic progenitor cells with purine analog-containing chemotherapy: harnessing graft-versus-leukemia without myeloablative therapy. Blood. 1997;89(12):4531-6.
4. Martino R, Caballero MD, Canals C, Simon JA, Solano C, Urbano-Ispizua A, et al. Allogeneic peripheral blood stem cell transplantation with reduced-intensity conditioning: results of a prospective multicentre study. Br J Haematol. 2001;115(3):653-9.
5. Blaise D, Castagna L. Do different conditioning regimens really make a difference? Hematology / the Education Program of the American Society of Hematology American Society of Hematology Education Program. 2012;2012:237-45.
6. D'Souza A ZX. Current Uses and Outcomes of Hematopoietic cell transplantation (HCT): CIBMTR Summary Slides 2016 [<http://www.cibmtr.org:%5B>
7. Clift RA, Radich J, Appelbaum FR, Martin P, Flowers ME, Deeg HJ, et al. Long-term follow-up of a randomized study comparing cyclophosphamide and total body irradiation with busulfan and cyclophosphamide for patients receiving allogeneic marrow transplants during chronic phase of chronic myeloid leukemia. Blood. 1999;94(11):3960-2.
8. Russell JA, Tran HT, Quinlan D, Chaudhry A, Duggan P, Brown C, et al. Once-daily intravenous busulfan given with fludarabine as conditioning for allogeneic stem cell transplantation: study of pharmacokinetics and early clinical outcomes. Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation. 2002;8(9):468-76.
9. Nagler A, Rocha V, Labopin M, Unal A, Ben Othman T, Campos A, et al. Allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation for acute myeloid leukemia in remission: comparison of intravenous busulfan plus cyclophosphamide (Cy) versus total-body irradiation plus Cy as conditioning regimen--a report from the acute leukemia working party of the European group for blood and marrow transplantation. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2013;31(28):3549-56.
10. Pasquini MC, Le-Rademacher J, Zhu X, Artz A, DiPersio J, Fernandez HF, et al. Intravenous Busulfan-Based Myeloablative Conditioning Regimens Prior to Hematopoietic Cell Transplantation for Hematologic Malignancies. Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation. 2016;22(8):1424-30.
11. De La Serna J, Sanz J, Bermudez A, Cabrero M, Serrano D, Vallejo C, et al. Toxicity and efficacy of busulfan and fludarabine myeloablative conditioning for HLA-identical sibling allogeneic hematopoietic cell transplantation in AML and MDS. Bone marrow transplantation. 2016;51(7):961-6.
12. Lei XR, Chen HL, Wang FX, Bai J, He AL. Busulfan plus fludarabine compared with busulfan plus cyclophosphamide as a conditioning regimen prior to hematopoietic stem

cell transplantation in patients with hematologic neoplasms: a meta-analysis. *Int J Clin Exp Med*. 2015;8(8):12064-75.

13. Cantoni N, Gerull S, Heim D, Halter J, Bucher C, Buser A, et al. Order of application and liver toxicity in patients given BU and CY containing conditioning regimens for allogeneic hematopoietic SCT. *Bone marrow transplantation*. 2011;46(3):344-9.

14. Schmitz N, Beksac M, Hasenclever D, Bacigalupo A, Ruutu T, Nagler A, et al. Transplantation of mobilized peripheral blood cells to HLA-identical siblings with standard-risk leukemia. *Blood*. 2002;100(3):761-7.

15. Anasetti C, Logan BR, Lee SJ, Waller EK, Weisdorf DJ, Wingard JR, et al. Peripheral-blood stem cells versus bone marrow from unrelated donors. *The New England journal of medicine*. 2012;367(16):1487-96.

16. Eapen M, Klein JP, Sanz GF, Spellman S, Ruggeri A, Anasetti C, et al. Effect of donor-recipient HLA matching at HLA A, B, C, and DRB1 on outcomes after umbilical-cord blood transplantation for leukaemia and myelodysplastic syndrome: a retrospective analysis. *Lancet Oncol*. 2011;12(13):1214-21.

17. Barker JN, Wagner JE. Umbilical-cord blood transplantation for the treatment of cancer. *Nat Rev Cancer*. 2003;3(7):526-32.

18. Wagner JE, Barker JN, DeFor TE, Baker KS, Blazar BR, Eide C, et al. 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*. 2002;100(5):1611-8.

19. Passweg JR, Baldomero H, Bader P, Bonini C, Cesaro S, Dreger P, et al. Hematopoietic SCT in Europe 2013: recent trends in the use of alternative donors showing more haploidentical donors but fewer cord blood transplants. *Bone marrow transplantation*. 2015;50(4):476-82.

20. Passweg JR, Baldomero H, Bader P, Bonini C, Duarte RF, Dufour C, et al. Use of haploidentical stem cell transplantation continues to increase: the 2015 European Society for Blood and Marrow Transplant activity survey report. *Bone marrow transplantation*. 2017;52(6):811-7.

21. Program TNMD. Be the match 2014 [<http://bethematch.org:%5B>

22. REDMO. Diapositivas de la memoria anual 2015 del Registro de Donantes de Médula Ósea. 2015 [http://www.fcarreras.org/memoria-redmo_67801.pdf:%5B

23. Arturo Chang-Monteaagudo AAB-H, Luz Mirella MOrna-Barrios, Catalino Ustáriz-García, Odalis de la Guardia-Peña. Evolución de la nomenclatura de los factores del sistema de antígenos leucocitarios humanos. *Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia*. 2014;30(1).

24. Lee SJ, Klein J, Haagensohn M, Baxter-Lowe LA, Confer DL, Eapen M, et al. High-resolution donor-recipient HLA matching contributes to the success of unrelated donor marrow transplantation. *Blood*. 2007;110(13):4576-83.

25. Flomenberg N, Baxter-Lowe LA, Confer D, Fernandez-Vina M, Filipovich A, Horowitz M, et al. Impact of HLA class I and class II high-resolution matching on outcomes of unrelated donor bone marrow transplantation: HLA-C mismatching is associated with a strong adverse effect on transplantation outcome. *Blood*. 2004;104(7):1923-30.

26. Hurley CK, Woolfrey A, Wang T, Haagensohn M, Umejiego J, Aljurf M, et al. The impact of HLA unidirectional mismatches on the outcome of myeloablative hematopoietic stem cell transplantation with unrelated donors. *Blood*. 2013;121(23):4800-6.

27. Yakoub-Agha I, Mesnil F, Kuentz M, Boiron JM, Ifrah N, Milpied N, et al. Allogeneic marrow stem-cell transplantation from human leukocyte antigen-identical siblings versus human leukocyte antigen-allelic-matched unrelated donors (10/10) in patients with standard-risk hematologic malignancy: a prospective study from the French Society of Bone Marrow Transplantation and Cell Therapy. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2006;24(36):5695-702.
28. Fleischhauer K SB, Gooley T. Effect of T-cell-epitope matching at HLA- DPB1 in recipients of unrelated-donor haemopoietic-cell transplantation: a retrospective study. *Lancet Oncol*. 2012;12:366-74.
29. REDMO. Memoria anual de REDMO. 2016 [<http://www.fcarreras.org/es/memorias-anuales> 45810:%5B
30. Kekre N, Antin JH. Hematopoietic stem cell transplantation donor sources in the 21st century: choosing the ideal donor when a perfect match does not exist. *Blood*. 2014;124(3):334-43.
31. Bashey A, Zhang X, Sizemore CA, Manion K, Brown S, Holland HK, et al. T-cell-replete HLA-haploidentical hematopoietic transplantation for hematologic malignancies using post-transplantation cyclophosphamide results in outcomes equivalent to those of contemporaneous HLA-matched related and unrelated donor transplantation. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2013;31(10):1310-6.
32. Ciurea SO, Mulanovich V, Saliba RM, Bayraktar UD, Jiang Y, Bassett R, et al. Improved early outcomes using a T cell replete graft compared with T cell depleted haploidentical hematopoietic stem cell transplantation. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*. 2012;18(12):1835-44.
33. Luznik L, O'Donnell PV, Symons HJ, Chen AR, Leffell MS, Zahurak M, et al. HLA-haploidentical bone marrow transplantation for hematologic malignancies using nonmyeloablative conditioning and high-dose, posttransplantation cyclophosphamide. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*. 2008;14(6):641-50.
34. Bacigalupo A, Dominiotto A, Ghiso A, Di Grazia C, Lamparelli T, Gualandi F, et al. Unmanipulated haploidentical bone marrow transplantation and post-transplant cyclophosphamide for hematologic malignancies following a myeloablative conditioning: an update. *Bone marrow transplantation*. 2015;50 Suppl 2:S37-9.
35. Wang Y, Chang YJ, Xu LP, Liu KY, Liu DH, Zhang XH, et al. Who is the best donor for a related HLA haplotype-mismatched transplant? *Blood*. 2014;124(6):843-50.
36. Chang YJ, Xu LP, Liu DH, Liu KY, Han W, Chen YH, et al. The impact of CD34+ cell dose on platelet engraftment in pediatric patients following unmanipulated haploidentical blood and marrow transplantation. *Pediatr Blood Cancer*. 2009;53(6):1100-6.
37. McCurdy SR, Kanakry JA, Showel MM, Tsai HL, Bolanos-Meade J, Rosner GL, et al. Risk-stratified outcomes of nonmyeloablative HLA-haploidentical BMT with high-dose posttransplantation cyclophosphamide. *Blood*. 2015;125(19):3024-31.
38. Stern M, Brand R, de Witte T, Sureda A, Rocha V, Passweg J, et al. Female-versus-male alloreactivity as a model for minor histocompatibility antigens in hematopoietic stem cell transplantation. *Am J Transplant*. 2008;8(10):2149-57.
39. Kasamon YL, Luznik L, Leffell MS, Kowalski J, Tsai HL, Bolanos-Meade J, et al. Nonmyeloablative HLA-haploidentical bone marrow transplantation with high-dose posttransplantation cyclophosphamide: effect of HLA disparity on outcome. *Biology of*

blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation. 2010;16(4):482-9.

40. Ying-Jun Chang¹ LL, Ephraim J. Fuchs² and Xiao-Jun Huang¹ Chang How do we choose the best donor for T-cell-replete, HLA-haploidentical transplantation? . Journal of Hematology & Oncology 2016;9(35):DOI 10.1186/s13045-016-0265-2.

41. Billingham RE. The biology of graft-versus-host reactions. Harvey lectures. 1966;62:21-78.

42. Filipovich AH, Weisdorf D, Pavletic S, Socie G, Wingard JR, Lee SJ, et al. National Institutes of Health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: I. Diagnosis and staging working group report. Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation. 2005;11(12):945-56.

43. Jagasia MH, Greinix HT, Arora M, Williams KM, Wolff D, Cowen EW, et al. National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: I. The 2014 Diagnosis and Staging Working Group report. Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation. 2015;21(3):389-401 e1.

44. Glucksberg H, Storb R, Fefer A, Buckner CD, Neiman PE, Clift RA, et al. Clinical manifestations of graft-versus-host disease in human recipients of marrow from HL-A-matched sibling donors. Transplantation. 1974;18(4):295-304.

45. Shulman HM, Cardona DM, Greenson JK, Hingorani S, Horn T, Huber E, et al. NIH Consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: II. The 2014 Pathology Working Group Report. Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation. 2015;21(4):589-603.

46. Ratanatharathorn V, Nash RA, Przepioraka D, Devine SM, Klein JL, Weisdorf D, et al. Phase III study comparing methotrexate and tacrolimus (prograf, FK506) with methotrexate and cyclosporine for graft-versus-host disease prophylaxis after HLA-identical sibling bone marrow transplantation. Blood. 1998;92(7):2303-14.

47. Storb R, Deeg HJ, Pepe M, Appelbaum F, Anasetti C, Beatty P, et al. Methotrexate and cyclosporine versus cyclosporine alone for prophylaxis of graft-versus-host disease in patients given HLA-identical marrow grafts for leukemia: long-term follow-up of a controlled trial. Blood. 1989;73(6):1729-34.

48. Nash RA, Antin JH, Karanes C, Fay JW, Avalos BR, Yeager AM, et al. Phase 3 study comparing methotrexate and tacrolimus with methotrexate and cyclosporine for prophylaxis of acute graft-versus-host disease after marrow transplantation from unrelated donors. Blood. 2000;96(6):2062-8.

49. Lazarus HM, Coccia PF, Herzig RH, Graham-Pole J, Gross S, Strandjord S, et al. Incidence of acute graft-versus-host disease with and without methotrexate prophylaxis in allogeneic bone marrow transplant patients. Blood. 1984;64(1):215-20.

50. Ruutu T, Gratwohl A, de Witte T, Afanasyev B, Apperley J, Bacigalupo A, et al. Prophylaxis and treatment of GVHD: EBMT-ELN working group recommendations for a standardized practice. Bone marrow transplantation. 2014;49(2):168-73.

51. Uberti JP, Ayash L, Braun T, Reynolds C, Silver S, Ratanatharathorn V. Tacrolimus as monotherapy or combined with minidose methotrexate for graft-versus-host disease prophylaxis after allogeneic peripheral blood stem cell transplantation: long-term outcomes. Bone marrow transplantation. 2004;34(5):425-31.

52. Matsukawa T, Hashimoto D, Sugita J, Nakazawa S, Matsushita T, Kashiwazaki H, et al. Reduced-dose methotrexate in combination with tacrolimus was associated with

rapid engraftment and recovery from oral mucositis without affecting the incidence of GVHD. *International journal of hematology*. 2016;104(1):117-24.

53. Bensinger W, Stem Cell Trialists' Collaborative G. Individual patient data meta-analysis of allogeneic peripheral blood stem cell transplant vs bone marrow transplant in the management of hematological malignancies: indirect assessment of the effect of day 11 methotrexate administration. *Bone marrow transplantation*. 2006;38(8):539-46.

54. Rodriguez R, Nakamura R, Palmer JM, Parker P, Shayani S, Nademanee A, et al. A phase II pilot study of tacrolimus/sirolimus GVHD prophylaxis for sibling donor hematopoietic stem cell transplantation using 3 conditioning regimens. *Blood*. 2010;115(5):1098-105.

55. Cutler C, Stevenson K, Kim HT, Richardson P, Ho VT, Linden E, et al. Sirolimus is associated with veno-occlusive disease of the liver after myeloablative allogeneic stem cell transplantation. *Blood*. 2008;112(12):4425-31.

56. Perez-Simon JA, Martino R, Parody R, Cabrero M, Lopez-Corral L, Valcarcel D, et al. The combination of sirolimus plus tacrolimus improves outcome after reduced-intensity conditioning, unrelated donor hematopoietic stem cell transplantation compared with cyclosporine plus mycophenolate. *Haematologica*. 2013;98(4):526-32.

57. Parody R, Lopez-Corral L, Godino OL, Cadenas IG, Martinez AP, Vazquez L, et al. GVHD prophylaxis with sirolimus-tacrolimus may overcome the deleterious effect on survival of HLA mismatch after reduced-intensity conditioning allo-SCT. *Bone marrow transplantation*. 2015;50(1):121-6.

58. Meier-Kriesche HU, Schold JD, Srinivas TR, Howard RJ, Fujita S, Kaplan B. Sirolimus in combination with tacrolimus is associated with worse renal allograft survival compared to mycophenolate mofetil combined with tacrolimus. *Am J Transplant*. 2005;5(9):2273-80.

59. Torlen J, Ringden O, Garming-Legert K, Ljungman P, Winiarski J, Remes K, et al. A prospective randomized trial comparing cyclosporine/methotrexate and tacrolimus/sirolimus as graft-versus-host disease prophylaxis after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Haematologica*. 2016;101(11):1417-25.

60. Khimani F, Kim J, Chen L, Dean E, Rizk V, Betts B, et al. Predictors of overall survival among patients treated with sirolimus/tacrolimus vs methotrexate/tacrolimus for GvHD prevention. *Bone marrow transplantation*. 2017;52(7):1003-9.

61. Kharfan-Dabaja MA, Parody R, Perkins J, Lopez-Godino O, Lopez-Corral L, Vazquez L, et al. Tacrolimus plus sirolimus with or without ATG as GVHD prophylaxis in HLA-mismatched unrelated donor allogeneic stem cell transplantation. *Bone marrow transplantation*. 2017;52(3):438-44.

62. Luznik L, Jalla S, Engstrom LW, Iannone R, Fuchs EJ. Durable engraftment of major histocompatibility complex-incompatible cells after nonmyeloablative conditioning with fludarabine, low-dose total body irradiation, and posttransplantation cyclophosphamide. *Blood*. 2001;98(12):3456-64.

63. Luznik L, Bolanos-Meade J, Zahurak M, Chen AR, Smith BD, Brodsky R, et al. High-dose cyclophosphamide as single-agent, short-course prophylaxis of graft-versus-host disease. *Blood*. 2010;115(16):3224-30.

64. Mussetti A, Greco R, Peccatori J, Corradini P. Post-transplant cyclophosphamide, a promising anti-graft versus host disease prophylaxis: where do we stand? *Expert Rev Hematol*. 2017;10(5):479-92.

65. Bradstock KF, Bilmon I, Kwan J, Micklethwaite K, Blyth E, Deren S, et al. Single-Agent High-Dose Cyclophosphamide for Graft-versus-Host Disease Prophylaxis in Human Leukocyte Antigen-Matched Reduced-Intensity Peripheral Blood Stem Cell

Transplantation Results in an Unacceptably High Rate of Severe Acute Graft-versus-Host Disease. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*. 2015;21(5):941-4.

66. Holtick U, Chemnitz JM, Shimabukuro-Vornhagen A, Theurich S, Chakupurakal G, Krause A, et al. OCTET-CY: a phase II study to investigate the efficacy of post-transplant cyclophosphamide as sole graft-versus-host prophylaxis after allogeneic peripheral blood stem cell transplantation. *European journal of haematology*. 2016;96(1):27-35.

67. Moiseev IS, Pirogova OV, Alyanski AL, Babenko EV, Gindina TL, Darskaya EI, et al. Graft-versus-Host Disease Prophylaxis in Unrelated Peripheral Blood Stem Cell Transplantation with Post-Transplantation Cyclophosphamide, Tacrolimus, and Mycophenolate Mofetil. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*. 2016;22(6):1037-42.

68. Kanakry CG, O'Donnell PV, Furlong T, de Lima MJ, Wei W, Medeot M, et al. Multi-institutional study of post-transplantation cyclophosphamide as single-agent graft-versus-host disease prophylaxis after allogeneic bone marrow transplantation using myeloablative busulfan and fludarabine conditioning. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2014;32(31):3497-505.

69. Enric Carreras MR, Carmen Martínez. *Manual de trasplante hematopoyético* 2017.

70. Ziakas PD, Zervou FN, Zacharioudakis IM, Mylonakis E. Graft-versus-host disease prophylaxis after transplantation: a network meta-analysis. *PloS one*. 2014;9(12):e114735.

71. Horowitz MM, Gale RP, Sondel PM, Goldman JM, Kersey J, Kolb HJ, et al. Graft-versus-leukemia reactions after bone marrow transplantation. *Blood*. 1990;75(3):555-62.

72. Avecilla ST, Goss C, Bleau S, Tonon JA, Meagher RC. How do I perform hematopoietic progenitor cell selection? *Transfusion*. 2016;56(5):1008-12.

73. Teschner D, Distler E, Wehler D, Frey M, Marandiuc D, Langeveld K, et al. Depletion of naive T cells using clinical grade magnetic CD45RA beads: a new approach for GVHD prophylaxis. *Bone marrow transplantation*. 2014;49(1):138-44.

74. Locatelli F, Bauquet A, Palumbo G, Moretta F, Bertaina A. Negative depletion of alpha/beta+ T cells and of CD19+ B lymphocytes: a novel frontier to optimize the effect of innate immunity in HLA-mismatched hematopoietic stem cell transplantation. *Immunol Lett*. 2013;155(1-2):21-3.

75. Theurich S, Fischmann H, Chakupurakal G, Shimabukuro-Vornhagen A, Chemnitz JM, Holtick U, et al. Anti-thymocyte globulins for post-transplant graft-versus-host disease prophylaxis-A systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2013;88(1):178-86.

76. Du K, Hu Y, Wu K, Huang H. Long-term outcomes of antithymocyte globulin in patients with hematological malignancies undergoing myeloablative allogeneic hematopoietic cell transplantation: a systematic review and meta-analysis. *Clinical transplantation*. 2013;27(2):E91-E100.

77. Kroger N, Solano C, Wolschke C, Bandini G, Patriarca F, Pini M, et al. Antilymphocyte Globulin for Prevention of Chronic Graft-versus-Host Disease. *The New England journal of medicine*. 2016;374(1):43-53.

78. Soiffer RJ, Lerademacher J, Ho V, Kan F, Artz A, Champlin RE, et al. Impact of immune modulation with anti-T-cell antibodies on the outcome of reduced-intensity allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for hematologic malignancies. *Blood*. 2011;117(25):6963-70.

79. van Besien K, Dew A, Lin S, Joseph L, Godley LA, Larson RA, et al. Patterns and kinetics of T-cell chimerism after allo transplant with alemtuzumab-based conditioning: mixed chimerism protects from GVHD, but does not portend disease recurrence. *Leukemia & lymphoma*. 2009;50(11):1809-17.
80. Blanco B, Perez-Simon JA, Sanchez-Abarca LI, Carvajal-Vergara X, Mateos J, Vidriales B, et al. Bortezomib induces selective depletion of alloreactive T lymphocytes and decreases the production of Th1 cytokines. *Blood*. 2006;107(9):3575-83.
81. Caballero-Velazquez T, Lopez-Corral L, Encinas C, Castilla-Llorente C, Martino R, Rosinol L, et al. Phase II clinical trial for the evaluation of bortezomib within the reduced intensity conditioning regimen (RIC) and post-allogeneic transplantation for high-risk myeloma patients. *Br J Haematol*. 2013;162(4):474-82.
82. Koreth J, Kim HT, Lange PB, Bindra B, Reynolds CG, Chammas MJ, et al. A Bortezomib-Based Regimen Offers Promising Survival and Graft-versus-Host Disease Prophylaxis in Myeloablative HLA-Mismatched and Unrelated Donor Transplantation: A Phase II Trial. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*. 2015;21(11):1907-13.
83. Sanchez-Abarca LI, Gutierrez-Cosio S, Santamaria C, Caballero-Velazquez T, Blanco B, Herrero-Sanchez C, et al. Immunomodulatory effect of 5-azacytidine (5-azaC): potential role in the transplantation setting. *Blood*. 2010;115(1):107-21.
84. Choi SW, Braun T, Chang L, Ferrara JL, Pawarode A, Magenau JM, et al. Vorinostat plus tacrolimus and mycophenolate to prevent graft-versus-host disease after related-donor reduced-intensity conditioning allogeneic haemopoietic stem-cell transplantation: a phase 1/2 trial. *Lancet Oncol*. 2014;15(1):87-95.
85. 1301. C-FGPP. . A Randomized multi-center phase III trial of calcineurin inhibitor-free interventions for prevention of graft-versus Host- disease. 2017 [
86. Miller KB, Roberts TF, Chan G, Schenkein DP, Lawrence D, Sprague K, et al. A novel reduced intensity regimen for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation associated with a reduced incidence of graft-versus-host disease. *Bone marrow transplantation*. 2004;33(9):881-9.
87. Shaughnessy PJ, Bolwell BJ, van Besien K, Mistrik M, Grigg A, Dodds A, et al. Extracorporeal photopheresis for the prevention of acute GVHD in patients undergoing standard myeloablative conditioning and allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Bone marrow transplantation*. 2010;45(6):1068-76.
88. Kitko CL, Braun T, Couriel DR, Choi SW, Connelly J, Hoffmann S, et al. Combination Therapy for Graft-versus-Host Disease Prophylaxis with Etanercept and Extracorporeal Photopheresis: Results of a Phase II Clinical Trial. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*. 2016;22(5):862-8.
89. Tekgunduz E, Kaya AH, Bozdogan SC, Kocubaba S, Kayikci O, Namdaroglu S, et al. Does defibrotide prophylaxis decrease the risk of acute graft versus host disease following allogeneic hematopoietic cell transplantation? *Transfus Apher Sci*. 2016;54(1):30-4.
90. Koura DT, Horan JT, Langston AA, Qayed M, Mehta A, Khoury HJ, et al. In vivo T cell costimulation blockade with abatacept for acute graft-versus-host disease prevention: a first-in-disease trial. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*. 2013;19(11):1638-49.

91. Moy RH, Huffman AP, Richman LP, Crisalli L, Wang XK, Hoxie JA, et al. Clinical and immunologic impact of CCR5 blockade in graft-versus-host disease prophylaxis. *Blood*. 2017;129(7):906-16.
92. Przepiorka D, Nash RA, Wingard JR, Zhu J, Maher RM, Fitzsimmons WE, et al. Relationship of tacrolimus whole blood levels to efficacy and safety outcomes after unrelated donor marrow transplantation. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*. 1999;5(2):94-7.
93. Garcia Cadenas I, Valcarcel D, Martino R, Pinana JL, Barba P, Novelli S, et al. Impact of cyclosporine levels on the development of acute graft versus host disease after reduced intensity conditioning allogeneic stem cell transplantation. *Mediators Inflamm*. 2014;2014:620682.
94. Gerull S, Arber C, Bucher C, Buser A, Gratwohl A, Halter J, et al. Cyclosporine levels and rate of graft rejection following non-myeloablative conditioning for allogeneic hematopoietic SCT. *Bone marrow transplantation*. 2011;46(5):740-6.
95. Kanda Y, Hyo R, Yamashita T, Fujimaki K, Oshima K, Onoda M, et al. Effect of blood cyclosporine concentration on the outcome of hematopoietic stem cell transplantation from an HLA-matched sibling donor. *American journal of hematology*. 2006;81(11):838-44.
96. Mori T, Kato J, Shimizu T, Aisa Y, Nakazato T, Yamane A, et al. Effect of early posttransplantation tacrolimus concentration on the development of acute graft-versus-host disease after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation from unrelated donors. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*. 2012;18(2):229-34.
97. Wingard JR, Nash RA, Przepiorka D, Klein JL, Weisdorf DJ, Fay JW, et al. Relationship of tacrolimus (FK506) whole blood concentrations and efficacy and safety after HLA-identical sibling bone marrow transplantation. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*. 1998;4(3):157-63.
98. Shayani S PJ, Stiller T, Liu X, Thomas SH, Khuu T, Parker PM, Khaled SK, Forman SJ, Nakamura R. Thrombotic microangiopathy associated with sirolimus level after allogeneic hematopoietic cell transplantation with tacrolimus/sirolimus-based graft-versus-host disease prophylaxis. *Blood*. 2014;Mar 27;123(13):2017-25.
99. Labrador J, Lopez-Corral L, Lopez-Godino O, Vazquez L, Cabrero-Calvo M, Perez-Lopez R, et al. Risk factors for thrombotic microangiopathy in allogeneic hematopoietic stem cell recipients receiving GVHD prophylaxis with tacrolimus plus MTX or sirolimus. *Bone marrow transplantation*. 2014;49(5):684-90.
100. Rodrigo E, Segundo DS, Fernandez-Fresnedo G, Lopez-Hoyos M, Benito A, Ruiz JC, et al. Within-Patient Variability in Tacrolimus Blood Levels Predicts Kidney Graft Loss and Donor-Specific Antibody Development. *Transplantation*. 2016;100(11):2479-85.
101. Pidala J, Kim J, Alsina M, Ayala E, Betts BC, Fernandez HF, et al. Prolonged sirolimus administration after allogeneic hematopoietic cell transplantation is associated with decreased risk for moderate-severe chronic graft-versus-host disease. *Haematologica*. 2015;100(7):970-7.
102. Saliba RM, de Lima M, Giralt S, Andersson B, Khouri IF, Hosing C, et al. Hyperacute GVHD: risk factors, outcomes, and clinical implications. *Blood*. 2007;109(7):2751-8.

103. Sullivan KM, Deeg HJ, Sanders J, Klosterman A, Amos D, Shulman H, et al. Hyperacute graft-v-host disease in patients not given immunosuppression after allogeneic marrow transplantation. *Blood*. 1986;67(4):1172-5.
104. Kim DH, Sohn SK, Kim JG, Suh JS, Lee KS, Lee KB. Clinical impact of hyperacute graft-versus-host disease on results of allogeneic stem cell transplantation. *Bone marrow transplantation*. 2004;33(10):1025-30.
105. Shiohara J, Takata M, Shiohara M, Ito T, Ishida F. Hyperacute graft-versus-host disease: histological assessment of skin biopsy specimens from 19 cases. *Clinical and experimental dermatology*. 2012;37(4):335-40.
106. Westin JR, Saliba RM, De Lima M, Alousi A, Hosing C, Qazilbash MH, et al. Steroid-Refractory Acute GVHD: Predictors and Outcomes. *Advances in hematology*. 2011;2011:601953.
107. Chang L, Frame D, Braun T, Gatza E, Hanauer DA, Zhao S, et al. Engraftment syndrome after allogeneic hematopoietic cell transplantation predicts poor outcomes. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*. 2014;20(9):1407-17.
108. Carreras E, Fernandez-Aviles F, Silva L, Guerrero M, Fernandez de Larrea C, Martinez C, et al. Engraftment syndrome after auto-SCT: analysis of diagnostic criteria and risk factors in a large series from a single center. *Bone marrow transplantation*. 2010;45(9):1417-22.
109. Spitzer TR. Engraftment syndrome: double-edged sword of hematopoietic cell transplants. *Bone marrow transplantation*. 2015;50(4):469-75.
110. Lucchini G, Willasch AM, Daniel J, Soerensen J, Jarisch A, Bakhtiar S, et al. Epidemiology, risk factors, and prognosis of capillary leak syndrome in pediatric recipients of stem cell transplants: a retrospective single-center cohort study. *Pediatric transplantation*. 2016;20(8):1132-6.
111. Yabe H, Yabe M, Koike T, Shimizu T, Morimoto T, Kato S. Rapid improvement of life-threatening capillary leak syndrome after stem cell transplantation by bevacizumab. *Blood*. 2010;115(13):2723-4.
112. Arora M, Cutler CS, Jagasia MH, Pidala J, Chai X, Martin PJ, et al. Late Acute and Chronic Graft-versus-Host Disease after Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*. 2016;22(3):449-55.
113. Omer AK, Weisdorf DJ, Lazaryan A, Shanley R, Blazar BR, MacMillan ML, et al. Late Acute Graft-versus-Host Disease after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*. 2015.
114. Ferrara JL, Reddy P. Pathophysiology of graft-versus-host disease. *Seminars in hematology*. 2006;43(1):3-10.
115. Hofmeister CC, Quinn A, Cooke KR, Stiff P, Nickoloff B, Ferrara JL. Graft-versus-host disease of the skin: life and death on the epidermal edge. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*. 2004;10(6):366-72.
116. Hill GR, Ferrara JL. The primacy of the gastrointestinal tract as a target organ of acute graft-versus-host disease: rationale for the use of cytokine shields in allogeneic bone marrow transplantation. *Blood*. 2000;95(9):2754-9.
117. Jenq RR, Taur Y, Devlin SM, Ponce DM, Goldberg JD, Ahr KF, et al. Intestinal *Blautia* Is Associated with Reduced Death from Graft-versus-Host Disease. *Biology of*

- blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation. 2015;21(8):1373-83.
118. Shlomchik WD, Couzens MS, Tang CB, McNiff J, Robert ME, Liu J, et al. Prevention of graft versus host disease by inactivation of host antigen-presenting cells. *Science*. 1999;285(5426):412-5.
 119. Teshima T, Reddy P, Zeiser R. Acute Graft-versus-Host Disease: Novel Biological Insights. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*. 2016;22(1):11-6.
 120. Dudakov JA, Hanash AM, van den Brink MR. Interleukin-22: immunobiology and pathology. *Annu Rev Immunol*. 2015;33:747-85.
 121. Staffas A, Burgos da Silva M, van den Brink MR. The intestinal microbiota in allogeneic hematopoietic cell transplant and graft-versus-host disease. *Blood*. 2017;129(8):927-33.
 122. Pavletic SZ, Fowler DH. Are we making progress in GVHD prophylaxis and treatment? *Hematology / the Education Program of the American Society of Hematology American Society of Hematology Education Program*. 2012;2012:251-64.
 123. Martin PJ, Schoch G, Fisher L, Byers V, Anasetti C, Appelbaum FR, et al. A retrospective analysis of therapy for acute graft-versus-host disease: initial treatment. *Blood*. 1990;76(8):1464-72.
 124. McDonald GB. How I treat acute graft-versus-host disease of the gastrointestinal tract and the liver. *Blood*. 2016;127(12):1544-50.
 125. Przepiorka D, Weisdorf D, Martin P, Klingemann HG, Beatty P, Hows J, et al. 1994 Consensus Conference on Acute GVHD Grading. *Bone marrow transplantation*. 1995;15(6):825-8.
 126. Castilla-Llorente C, Martin PJ, McDonald GB, Storer BE, Appelbaum FR, Deeg HJ, et al. Prognostic factors and outcomes of severe gastrointestinal GVHD after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Bone marrow transplantation*. 2014;49(7):966-71.
 127. Wakui M, Okamoto S, Ishida A, Kobayashi H, Watanabe R, Yajima T, et al. Prospective evaluation for upper gastrointestinal tract acute graft-versus-host disease after hematopoietic stem cell transplantation. *Bone marrow transplantation*. 1999;23(6):573-8.
 128. MacMillan ML, Weisdorf DJ, Wagner JE, DeFor TE, Burns LJ, Ramsay NK, et al. Response of 443 patients to steroids as primary therapy for acute graft-versus-host disease: comparison of grading systems. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*. 2002;8(7):387-94.
 129. Chen X, Wang C, Yin J, Xu J, Wei J, Zhang Y. Efficacy of Mesenchymal Stem Cell Therapy for Steroid-Refractory Acute Graft-Versus-Host Disease following Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PloS one*. 2015;10(8):e0136991.
 130. Ma C, Maluf HM, Liu TC. Acute graft-versus-host disease is more prevalent and severe in the lower than the upper gastrointestinal tract. *Human pathology*. 2015;46(10):1480-7.
 131. Ponc R, Hackman RC, McDonald GB. Endoscopic and histologic diagnosis of intestinal graft-versus-host disease after marrow transplantation. *Gastrointest Endosc*. 1999;49(5):612-21.
 132. Matsukuma KE, Wei D, Sun K, Ramsamooj R, Chen M. Diagnosis and differential diagnosis of hepatic graft versus host disease (GVHD). *Journal of gastrointestinal oncology*. 2016;7(Suppl 1):S21-31.

133. MacMillan ML, Robin M, Harris AC, DeFor TE, Martin PJ, Alousi A, et al. 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*. 2015;21(4):761-7.
134. Van Lint MT, Uderzo C, Locasciulli A, Majolino I, Scime R, Locatelli F, et al. 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*. 1998;92(7):2288-93.
135. Mielcarek M, Furlong T, Storer BE, Green ML, McDonald GB, Carpenter PA, et al. Effectiveness and safety of lower dose prednisone for initial treatment of acute graft-versus-host disease: a randomized controlled trial. *Haematologica*. 2015;100(6):842-8.
136. Rashidi A, DiPersio JF, Sandmaier BM, Colditz GA, Weisdorf DJ. Steroids Versus Steroids Plus Additional Agent in Frontline Treatment of Acute Graft-versus-Host Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Trials. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*. 2016.
137. Castilla C, Perez-Simon JA, Sanchez-Guijo FM, Diez-Campelo M, Ocio E, Perez-Persona E, et al. Oral beclomethasone dipropionate for the treatment of gastrointestinal acute graft-versus-host disease (GVHD). *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*. 2006;12(9):936-41.
138. McDonald GB, Bouvier M, Hockenbery DM, Stern JM, Gooley T, Farrand A, et al. Oral beclomethasone dipropionate for treatment of intestinal graft-versus-host disease: a randomized, controlled trial. *Gastroenterology*. 1998;115(1):28-35.
139. Hockenbery DM, Cruickshank S, Rodell TC, Gooley T, Schuening F, Rowley S, et al. A randomized, placebo-controlled trial of oral beclomethasone dipropionate as a prednisone-sparing therapy for gastrointestinal graft-versus-host disease. *Blood*. 2007;109(10):4557-63.
140. Bertz H, Afting M, Kreisel W, Duffner U, Greinwald R, Finke J. Feasibility and response to budesonide as topical corticosteroid therapy for acute intestinal GVHD. *Bone marrow transplantation*. 1999;24(11):1185-9.
141. Dignan FL, Clark A, Amrolia P, Cornish J, Jackson G, Mahendra P, et al. Diagnosis and management of acute graft-versus-host disease. *Br J Haematol*. 2012;158(1):30-45.
142. Calmettes C, Vigouroux S, Labopin M, Tabrizi R, Turlure P, Lafarge X, et al. Risk Factors for Steroid-Refractory Acute Graft-versus-Host Disease after Allogeneic Stem Cell Transplantation from Matched Related or Unrelated Donors. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*. 2015;21(5):860-5.
143. Deeg HJ. How I treat refractory acute GVHD. *Blood*. 2007;109:4119-26.
144. Berger M, Biasin E, Saglio F, Fagioli F. Innovative approaches to treat steroid-resistant or steroid refractory GVHD. *Bone marrow transplantation*. 2008;42 Suppl 2:S101-5.
145. Major-Monfried H, Renteria AS, Pawarode A, Reddy P, Ayuk F, Holler E, et al. MAGIC biomarkers predict long-term outcomes for steroid-resistant acute GVHD. *Blood*. 2018.
146. Martin PJ, Rizzo JD, Wingard JR, Ballen K, Curtin PT, Cutler C, et al. 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. 2012;18(8):1150-63.

147. Amin Alousi DJW, Brent R. Logan, Javier Bolanos-Meade, Steven C. Goldstein, Vincent T Ho, Brandon Hayes-Lattin, John R. Wingard, Mary M. Horowitz and John E. Levine. . BMT CTN 0302: A Phase II Randomized Trial Evaluating Etanercept, Mycophenolate Mofetil (MMF), Denileukin Diftitox, and Pentostatin in Combination with Corticosteroids in 180 Patients (pts) with Newly Diagnosed Acute Graft Vs. Host Disease (aGVHD). . Blood. 2008;112:55.

148. Trzonkowski P, Dukat-Mazurek A, Bieniaszewska M, Marek-Trzonkowska N, Dobyszyk A, Juscinska J, et al. Treatment of graft-versus-host disease with naturally occurring T regulatory cells. *BioDrugs*. 2013;27(6):605-14.

149. Zeiser R, Blazar BR. Acute Graft-versus-Host Disease - Biologic Process, Prevention, and Therapy. *The New England journal of medicine*. 2017;377(22):2167-79.

150. Greinix HT, Knobler RM, Worel N, Schneider B, Schneeberger A, Hoecker P, et al. The effect of intensified extracorporeal photochemotherapy on long-term survival in patients with severe acute graft-versus-host disease. *Haematologica*. 2006;91(3):405-8.

151. Das-Gupta E, Dignan F, Shaw B, Raj K, Malladi R, Gennery A, et al. Extracorporeal photopheresis for treatment of adults and children with acute GVHD: UK consensus statement and review of published literature. *Bone marrow transplantation*. 2014;49(10):1251-8.

152. Levine JE, Paczesny S, Mineishi S, Braun T, Choi SW, Hutchinson RJ, et al. Etanercept plus methylprednisolone as initial therapy for acute graft-versus-host disease. *Blood*. 2008;111(4):2470-5.

153. Furlong T, Martin P, Flowers ME, Carnevale-Schianca F, Yatscoff R, Chauncey T, et al. Therapy with mycophenolate mofetil for refractory acute and chronic GVHD. *Bone marrow transplantation*. 2009;44(11):739-48.

154. Meunier M, Bulabois CE, Thiebaut-Bertrand A, Itzykson R, Carre M, Carras S, et al. Alemtuzumab for severe steroid-refractory gastrointestinal acute graft-versus-host disease. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*. 2014;20(9):1451-4.

155. Schnitzler M, Hasskarl J, Egger M, Bertz H, Finke J. Successful treatment of severe acute intestinal graft-versus-host resistant to systemic and topical steroids with alemtuzumab. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*. 2009;15(8):910-8.

156. Schub N, Gunther A, Schrauder A, Claviez A, Ehlert C, Gramatzki M, et al. Therapy of steroid-refractory acute GVHD with CD52 antibody alemtuzumab is effective. *Bone marrow transplantation*. 2011;46(1):143-7.

157. Gomez-Almaguer D, Ruiz-Arguelles GJ, del Carmen Tarin-Arzaga L, Gonzalez-Llano O, Gutierrez-Aguirre H, Cantu-Rodriguez O, et al. Alemtuzumab for the treatment of steroid-refractory acute graft-versus-host disease. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*. 2008;14(1):10-5.

158. Martinez C, Solano C, Ferra C, Sampol A, Valcarcel D, Perez-Simon JA, et al. Alemtuzumab as treatment of steroid-refractory acute graft-versus-host disease: results of a phase II study. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*. 2009;15(5):639-42.

159. Khandelwal P, Lawrence J, Filipovich AH, Davies SM, Bleesing JJ, Jordan MB, et al. The successful use of alemtuzumab for treatment of steroid-refractory acute graft-versus-host disease in pediatric patients. *Pediatric transplantation*. 2014;18(1):94-102.

160. Bolanos-Meade J. Update on the management of acute graft-versus-host disease. *Current opinion in oncology*. 2006;18(2):120-5.
161. Zeiser R, Burchert A, Lengerke C, Verbeek M, Maas-Bauer K, Metzelder SK, et al. Ruxolitinib in corticosteroid-refractory graft-versus-host disease after allogeneic stem cell transplantation: a multicenter survey. *Leukemia*. 2015;29(10):2062-8.
162. Pidala J, Vogelsang G, Martin P, Chai X, Storer B, Pavletic S, et al. Overlap subtype of chronic graft-versus-host disease is associated with an adverse prognosis, functional impairment, and inferior patient-reported outcomes: a Chronic Graft-versus-Host Disease Consortium study. *Haematologica*. 2012;97(3):451-8.
163. Socie G, Ritz J. Current issues in chronic graft-versus-host disease. *Blood*. 2014;124(3):374-84.
164. Patriarca F, Skert C, Sperotto A, Zaja F, Falletti E, Mestroni R, et al. The development of autoantibodies after allogeneic stem cell transplantation is related with chronic graft-vs-host disease and immune recovery. *Experimental hematology*. 2006;34(3):389-96.
165. Kuzmina Z, Greinix HT, Weigl R, Kormoczi U, Rottal A, Frantal S, et al. Significant differences in B-cell subpopulations characterize patients with chronic graft-versus-host disease-associated dysgammaglobulinemia. *Blood*. 2011;117(7):2265-74.
166. Alho AC, Kim HT, Chammas MJ, Reynolds CG, Matos TR, Forcade E, et al. Unbalanced recovery of regulatory and effector T cells after allogeneic stem cell transplantation contributes to chronic GVHD. *Blood*. 2016;127(5):646-57.
167. Flowers ME, Martin PJ. How we treat chronic graft-versus-host disease. *Blood*. 2015;125(4):606-15.
168. Wolff D, Gerbitz A, Ayuk F, Kiani A, Hildebrandt GC, Vogelsang GB, et al. Consensus conference on clinical practice in chronic graft-versus-host disease (GVHD): first-line and topical treatment of chronic GVHD. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*. 2010;16(12):1611-28.
169. Wolff D, Schleuning M, von Harsdorf S, Bacher U, Gerbitz A, Stadler M, et al. Consensus Conference on Clinical Practice in Chronic GVHD: Second-Line Treatment of Chronic Graft-versus-Host Disease. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*. 2011;17(1):1-17.
170. Akpek G, Zahurak ML, Piantadosi S, Margolis J, Doherty J, Davidson R, et al. Development of a prognostic model for grading chronic graft-versus-host disease. *Blood*. 2001;97(5):1219-26.
171. Lee SJ, Wolff D, Kitko C, Koreth J, Inamoto Y, Jagasia M, et al. Measuring therapeutic response in chronic graft-versus-host disease. National Institutes of Health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: IV. The 2014 Response Criteria Working Group report. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*. 2015;21(6):984-99.
172. Kuzmina Z, Eder S, Bohm A, Pernicka E, Vormittag L, Kalhs P, et al. Significantly worse survival of patients with NIH-defined chronic graft-versus-host disease and thrombocytopenia or progressive onset type: results of a prospective study. *Leukemia*. 2012;26(4):746-56.
173. Palmer J, Chai X, Pidala J, Inamoto Y, Martin PJ, Storer B, et al. Predictors of survival, nonrelapse mortality, and failure-free survival in patients treated for chronic graft-versus-host disease. *Blood*. 2016;127(1):160-6.

174. Caballero-Barrigón MD LL, Cabrero-Calvo M. . Efecto de injerto contra tumor. . Rev Hematol Mex. 2012;13(3):89-93.
175. Chang X, Zang X, Xia CQ. New strategies of DLI in the management of relapse of hematological malignancies after allogeneic hematopoietic SCT. Bone marrow transplantation. 2016;51(3):324-32.
176. Negrin RS. Graft-versus-host disease versus graft-versus-leukemia. Hematology / the Education Program of the American Society of Hematology American Society of Hematology Education Program. 2015;2015:225-30.
177. Cruz CR, Bollard CM. T-cell and natural killer cell therapies for hematologic malignancies after hematopoietic stem cell transplantation: enhancing the graft-versus-leukemia effect. Haematologica. 2015;100(6):709-19.
178. Calmus Y, Gane P, Rouger P, Poupon R. Hepatic expression of class I and class II major histocompatibility complex molecules in primary biliary cirrhosis: effect of ursodeoxycholic acid. Hepatology. 1990;11(1):12-5.
179. Ohashi K, Tanabe J, Watanabe R, Tanaka T, Sakamaki H, Maruta A, et al. The Japanese multicenter open randomized trial of ursodeoxycholic acid prophylaxis for hepatic veno-occlusive disease after stem cell transplantation. American journal of hematology. 2000;64(1):32-8.
180. Essell JH, Schroeder MT, Harman GS, Halvorson R, Lew V, Callander N, et al. Ursodiol prophylaxis against hepatic complications of allogeneic bone marrow transplantation. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Annals of internal medicine. 1998;128(12 Pt 1):975-81.
181. Tay J, Tinmouth A, Fergusson D, Huebsch L, Allan DS. Systematic review of controlled clinical trials on the use of ursodeoxycholic acid for the prevention of hepatic veno-occlusive disease in hematopoietic stem cell transplantation. Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation. 2007;13(2):206-17.
182. Ruutu T, Eriksson B, Remes K, Juvonen E, Volin L, Remberger M, et al. Ursodeoxycholic acid for the prevention of hepatic complications in allogeneic stem cell transplantation. Blood. 2002;100(6):1977-83.
183. Ruutu T, Juvonen E, Remberger M, Remes K, Volin L, Mattsson J, et al. Improved survival with ursodeoxycholic acid prophylaxis in allogeneic stem cell transplantation: long-term follow-up of a randomized study. Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation. 2014;20(1):135-8.
184. Arat M, Idilman R, Soydan EA, Soykan I, Erden E, Karayalcin S, et al. Ursodeoxycholic acid treatment in isolated chronic graft-vs.-host disease of the liver. Clinical transplantation. 2005;19(6):798-803.
185. Pasquini MC WZ. Current use and outcome of hematopoietic stem cell transplantation: CIBMTR Summary Slides 2013 [<http://www.cibmtr.com>]
186. D'Souza A FC. Current use and outcome of hematopoietic stem cell transplantation: CIBMTR summary slides, 2017. <http://www.cibmtr.org> 2017 [
187. ONT. Memoria de la Organización Nacional de Trasplantes (ONT) 2017. Trasplante de progenitores Hematopoyéticos.: <http://www.ont.es/infesp/Memorias/Memoria TPH 2017v2.pdf>; 2017 [
188. Holtan SG, DeFor TE, Lazaryan A, Bejanyan N, Arora M, Brunstein CG, et al. Composite end point of graft-versus-host disease-free, relapse-free survival after allogeneic hematopoietic cell transplantation. Blood. 2015;125(8):1333-8.

189. Mehta RS, Peffault de Latour R, DeFor TE, Robin M, Lazaryan A, Xhaard A, et al. Improved graft-versus-host disease-free, relapse-free survival associated with bone marrow as the stem cell source in adults. *Haematologica*. 2016.
190. A. Ruggeri ML, F. Ciceri, M. Mohty, A. Nagler. Definition of graft-versus-host disease-free, relapse-free survival (GRFS) for registry based studies. An ALWP-EBMT analysis on patients with acute myeloid leukemia in remission. 42th Annual Meeting of the European Society for Blood and Marrow Trnasplantation Valencia, Spain2016.
191. Solh M, Zhang X, Connor K, Brown S, Solomon SR, Morris LE, et al. Factors Predicting Graft-versus-Host Disease-Free, Relapse-Free Survival after Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation: Multivariable Analysis from a Single Center. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*. 2016;22(8):1403-9.
192. Konuma T, Kato S, Oiwa-Monna M, Ishii H, Tojo A, Takahashi S. Comparison of graft-versus-host disease-free, relapse-free survival of transplantation using matched sibling donor, matched unrelated donor or unrelated cord blood after myeloablative conditioning for adult patients with hematological malignancies. *Leukemia & lymphoma*. 2016;57(9):2126-32.
193. Inamoto Y, Kimura F, Kanda J, Sugita J, Ikegame K, Nakasone H, et al. Comparison of graft-versus-host disease-free, relapse-free survival according to a variety of graft sources: antithymocyte globulin and single cord blood provide favorable outcomes in some subgroups. *Haematologica*. 2016;101(12):1592-602.
194. Tan J, Wang Y, Yu SJ, Ma YY, Lei HY, Liu QF. Prognostic factors on graft-versus-host disease-free and relapse-free survival after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for adults with acute leukemia. *Leuk Res*. 2017;59:1-7.
195. Simonetta F, Masouridi-Levrat S, Beauverd Y, Tsopra O, Tirefort Y, Koutsi A, et al. Partial T-cell depletion improves the composite endpoint graft-versus-host disease-free, relapse-free survival after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Leukemia & lymphoma*. 2018;59(3):590-600.
196. Fan Q, Liu H, Liang X, Yang T, Fan Z, Huang F, et al. Superior GVHD-free, relapse-free survival for G-BM to G-PBSC grafts is associated with higher MDSCs content in allografting for patients with acute leukemia. *J Hematol Oncol*. 2017;10(1):135.
197. Zheng CC, Zhu XY, Tang BL, Zhang XH, Zhang L, Geng LQ, et al. Clinical separation of cGvHD and GvL and better GvHD-free/relapse-free survival (GRFS) after unrelated cord blood transplantation for AML. *Bone marrow transplantation*. 2017;52(1):88-94.

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS



1. Hipótesis de trabajo

La Enfermedad Injerto Contra Huésped (EICH) juega un papel primordial en el trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos: por un lado el desarrollo de EICH, especialmente de la forma crónica, se ha asociado en numerosos estudios con una mayor supervivencia global y libre de evento como consecuencia del Efecto Injerto Contra Tumor, pero por otro lado la EICH aguda (sobre todo en sus formas graves) y la EICH crónica grave / extensa continúan siendo la principal causa de morbi-mortalidad relacionada con el procedimiento.

La identificación de los principales factores de riesgo de mortalidad, recaída y EICH permitirían el desarrollo de estrategias que optimicen aquellos factores modificables (fundamentalmente el tipo y manejo de la profilaxis de EICH) para evitar el desarrollo de EICH aguda y/o crónica grave pero intentando preservar el efecto injerto contra tumor.

Nuestra hipótesis consistiría en identificar variables del procedimiento del trasplante que puedan influir en el pronóstico y ser base para mejoras futuras.

2. Objetivos:

1. Analizar de forma retrospectiva la evolución de los pacientes sometidos a trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos en el Servicio de Hematología del Hospital Universitario de Salamanca durante el periodo correspondiente a 1995-2014, identificando en la serie global los factores que influyen en la supervivencia global, supervivencia libre de evento, mortalidad relacionada con el trasplante y supervivencia libre de enfermedad injerto contra huésped y recaída (SLER).
2. Evaluar en profundidad los factores de riesgo para el desarrollo de EICH aguda y EICH crónica en esta serie de pacientes, así como los factores que condicionan la respuesta al tratamiento de primera línea con corticoides y

el impacto que el desarrollo de la EICH supone en la supervivencia de los pacientes.

3. Caracterizar la Enfermedad Injerto Contra Huésped hiperaguda, analizando los factores de riesgo para su desarrollo, las características clínicas de la misma y su impacto en la supervivencia. Así mismo, realizar un estudio comparativo de esta entidad con la Enfermedad Injerto Contra Huésped aguda clásica para ver las características diferenciales entre ambas entidades.

4. Analizar el impacto en la evolución de los pacientes que han tenido las nuevas estrategias para la prevención de la EICH que se han implantado a lo largo de los últimos años en nuestro centro.

4.1.1 Impacto de la utilización del ácido ursodesoxicólico (URS) como profilaxis en la supervivencia y en el desarrollo de complicaciones hepáticas (EICH y Síndrome de Obstrucción Sinusoidal, entre otras).

4.1.2 Impacto de la utilización como profilaxis de EICH de la combinación de tacrólimus / sirólimus, realizando un análisis comparativo con el resto de estrategias de profilaxis de EICH empleadas en el trasplante con acondicionamiento de intensidad reducida, de la incidencia, características clínicas y grado de respuesta al tratamiento de la EICHa. Así mismo, evaluar la posible asociación entre los niveles de inmunosupresores en suero y el desarrollo tanto de EICH como de microangiopatía trombótica asociada al trasplante.

MATERIAL Y MÉTODOS



1. Pacientes

Estudio retrospectivo mediante la recopilación de datos clínicos a partir de las base de datos del Servicio de Hematología, del Servicio de Farmacia y los datos recogidos de la historia clínica de cada paciente del Hospital Universitario de Salamanca.

Se han incluido de forma consecutiva todos los pacientes sometidos a trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (n= 618) realizados en nuestro centro durante el periodo que abarca desde el año 1995 al año 2014 (ambos inclusive) excluyendo:

- Pacientes pediátricos (edad inferior a 16 años).
- Pacientes sometidos a segundos trasplantes alogénicos con excepción de aquellos que recibieron un segundo trasplante debido a un fallo de injerto primario (n=3).

Como excepción, el único caso en el que se ha modificado la cohorte del estudio es para el end-point compuesto de supervivencia libre de enfermedad injerto contra huésped y recaída (incluido en el apartado de resultados 1). En este caso por las características del end-point, se han excluido aquellos pacientes con patologías no malignas y, por considerarse un tipo de trasplante emergente con especial interés clínico para este parámetro por la escasa bibliografía al respecto, se ha ampliado el grupo de pacientes con trasplante haploidéntico hasta Marzo del 2016. Con todo ello se trata de un total de 616 pacientes (usados exclusivamente para el apartado señalado de supervivencia libre de enfermedad injerto contra huésped y recaída, para el resto de resultados se ha usado la cohorte original de 618 pacientes incluyendo patologías no malignas y con los trasplantes haploidénticos sólo hasta 2014).

2. Métodos

2.1 Definiciones y protocolos vigentes en nuestro servicio entre 1995 y 2014.

2.1.1. Definición de la variable “estado de la enfermedad en el momento del trasplante”

La situación de la enfermedad al trasplante se ha recodificado según el “EMBT disease stage” que se define de la siguiente manera (1):

- **Estadio precoz (“Early stage”):** Leucemias Agudas en 1ª RC, SMD no tratados o trasplantados en 1ª RC, LMC en 1ª fase crónica y Linfomas y Mieloma Múltiple no tratados o trasplantados en 1ª RC.
- **Estadio intermedio (“Intermediate stage”):** Leucemias Agudas en 2ª RC, LMC en cualquier otra fase que no sea 1ª fase crónica (sin incluir crisis blástica), SMD en 2ª RC o en RP y Linfoma o Mieloma Múltiple en 2ª RC, RP o enfermedad estable.
- **Estadio tardío (“Late stage”):** Leucemias agudas en no RC, LMC en crisis blástica y SMD, linfomas y mielomas en cualquier otra forma de las no definidas en los estadios anteriores.
- **No aplica:** en el caso de la aplasia medular y otras hemopatías no malignas.

2.1.2. Definición de acondicionamiento mieloablativo y de intensidad reducida.

Se ha definido acondicionamiento de intensidad reducida cuando la dosis de irradiación corporal total es <5 Gy en dosis única o <8 Gy en dosis fraccionadas, la dosis total de busulfán <9 mg/kg (o dosis equivalente intravenosa), la dosis de melfalán < 140 mg/m² y la dosis de tiotepa < 10 mg/kg. El resto de acondicionamientos se han definido como acondicionamientos mieloablativos (2).

2.1.3. Protocolo de profilaxis de EICH.

2.1.3.1. Pautas de profilaxis de EICH más utilizadas en nuestro centro: fármacos

utilizados según el tipo de trasplante, dosis, nivel óptimo y duración del tratamiento inmunosupresor.

A continuación en la **tabla 1** se indican los esquemas de profilaxis seguidos en nuestro centro a lo largo de los años de estudio según el tipo de donante e intensidad del acondicionamiento así como el manejo de la inmunosupresión post-trasplante.

Tabla 1: Estrategias de profilaxis de EICH utilizadas en el servicio desde 1995-2014.

Tipo de donante	Acondicionamiento	Fármacos utilizados	Inicio y dosis	Nivel óptimo	Duración de inmunosupresión (#)
DE	AMA	CSA / TCR + MTX	<p><u>CSA:</u> 0,5 mg/kg cada 12 horas desde el día -7 al -2 y posteriormente 1,5 mg/kg cada 12 horas a partir del día -1, con posterior ajuste según niveles a partir del día +1.</p> <p><u>TCR:</u> 0.01 mg/kg/día desde el día -7 y 0.03 mg/kg/día desde -1, con posterior ajuste según niveles a partir del +1.</p> <p><u>MTX:</u> 15 mg/m²/día en el día +1 y 10 mg/m² en los días +3, +6 y +11, seguido de rescate con ácido fólico a las 24 horas de la administración del fármaco. Ajuste de dosis en función de toxicidad.</p>	<p><u>TCR:</u> 4-10 mg/ml</p>	<p><u>En CSA/TCR + MTX con fuente MO:</u> 5% semanal desde +56 para suspender en +200.</p> <p><u>En CSA/TCR + MTX con fuente SP:</u> 5% semanal desde +100 para suspender en +240.</p> <p><u>En TCR-SIR:</u> <u>TCR:</u> se mantendrá en niveles hasta el día +50 → descenso 10% cada dos semanas para suspender el día +180/+190. <u>SIR:</u> se mantendrá en niveles hasta el día +180/+190, momento en el que se iniciará pauta descendente para suspender el día +240/+260 (10% cada 2 semanas).</p>
	AIR	<ul style="list-style-type: none"> • CSA / TCR + MTX • TCR - SIR (*) 	<p>Misma pauta para CSA/TCR si + MTX. Para TCR-SIR: <u>TCR:</u> 0.08 mg/kg vo desde el día -3 con ajuste al +1. Si intolerancia oral: 0.02 mg/kg iv. <u>SIR:</u> 6 mg vía oral el día -5 y después 4 mg al día en dosis única hasta el día +1.</p>	<p><u>CSA:</u> 100-300 mg/dL</p> <p><u>TCR:</u> 4-10 mg/ml</p> <p><u>SIR:</u> 6-12 ng/mL</p>	
DNE	AMA HLA	CSA / TCR + MTX	Lo mismo que en DE AMA para CSA/TCR + MTX.	<p><u>CSA:</u> 150-350</p>	<u>En CSA/TCR + MTX con fuente MO:</u> 5% semanal desde +100

	10/10			mg/dL.	para suspender en +240.
	AMA HLA 8 ó 9/10	CSA / TCR + MTX + ATG (&)	Lo mismo que en DE AMA para CSA / TCR + MTX. <u>ATG</u> : 2.5 mg/kg iv días -4 al -2	<u>TCR</u> : 4-10 mg/ml	<u>En CSA/TCR + MTX con fuente SP</u> : 5% semanal desde +240 para suspender en +380.
	AIR	<ul style="list-style-type: none"> CSA / TCR + MTX TCR - SIR (*) 	Lo mismo que en DE AIR.	<u>CSA</u> : 150- 350 mg/dL. <u>TCR</u> : 4-10 mg/ml <u>SIR</u> : 6-12 ng /mL.	<u>Misma pauta para TCR-SIR que en DE</u>
Haplo- idéntico.	AMA	TCR + MMF + CyPT +3 y +5.	<u>TCR</u> : 0.03 mg/kg/día iv desde el día 0 <u>MMF</u> : 15 mg/kg/12h iv desde día 0	<u>TCR</u> : 5-10 mg/ml	Suspensión MMF +25. Inicio de descenso de TCR a partir del día +90. Si alto riesgo de recaída y en ausencia de EICH se puede iniciar a partir de +45/+50.
	AIR	TCR + MMF + CyPT +3 y +4.	<u>TCR</u> : 0.03 mg/kg/día iv desde el día +5. <u>MMF</u> : 10 mg/kg/8h iv desde el día +5.		Suspensión MMF +25. Inicio de descenso de TCR a partir del día +180.
SCU	AMA	CSA/TCR + MMF + ATG	<u>CSA</u> : 1 mg/kg/12 horas desde el día -6. <u>MMF</u> : 1g/12h iv desde el día +1. <u>ATG</u> : 2 mg/kg iv días -4 al -2 en el cordón "intrabone"	<u>CSA</u> : 150- 350 mg/dL.	Disminución progresiva de la dosis a partir del día +90 y suspensión el +180 o antes si fuera factible.

Iv = intravenoso. DE = donante emparentado. DNE = donante no emparentado. MO = Médula Ósea .SP = sangre periférica. SCU = sangre de cordón umbilical. AMA = acondicionamiento mieloablato. AIR = acondicionamiento de intensidad reducida. CSA = ciclosporina. TCR = Tacrólimus. MTX = metotrexate. SIR = Sirólimus. ATG = timoglobulina. CyPT = ciclofosfamida post-trasplante. MMF = micofenolato mofetil.

Notas:

(*) El régimen TCR-SIR empezó a utilizarse en nuestro servicio a partir del año 2007 dentro de ensayo clínico 2007-006416- 32 trial GEL-TAMO/GETH [(3)]. Posteriormente dados los buenos resultados obtenidos se incorporó como profilaxis estándar de EICH en acondicionamiento de intensidad reducida tanto

para DE HLA idéntico (no haploidéntico) como DNE (idéntico o con mismatch) a partir del año 2011.

(#) Estas pautas de descenso son para aquellos pacientes que NO desarrollan EICH, con EMR negativa y quimerismo completo. Además, se individualizarán según la situación particular de cada paciente a criterio del médico responsable, pues se podrá modificar en función de los resultados del quimerismo, aparición de EICH y evolución de la enfermedad de base a lo largo del seguimiento post-trasplante.

(&) También se utilizó sistemáticamente la depleción T in vivo con timoglobulina en las siguientes situaciones: con dosis de 2.5 mg/kg iv días -3 a -1 en la aplasia medular y 2.5 mg/kg I.V días -2 a -1 en el fallo primario de injerto.

Excepciones a estas pautas establecidas: pacientes incluidos en ensayos clínicos en los que se especifique una profilaxis de EICH determinada. Por ejemplo, un número minoritario de enfermos con neoplasias B maduras (n = 4) recibieron depleción T con Alemtuzumab a dosis de 20 mg los días -8 a -4, dentro de un ensayo clínico (TIRCAMPATH-alo 2002) randomizado de CSA + Campaht-1H vs CSA + MTX (4).

Hay un total de 21 pacientes que no cumplían ninguno de los criterios anteriormente establecidos pero que recibieron además profilaxis con ATG bien porque pertenecen a la serie más antigua en cuyo caso ocasionalmente se utilizó como profilaxis añadida para trasplantes de DNE en indicaciones diferentes a las previamente descritas (es decir, con DNE idéntico y/o acondicionamiento de intensidad reducida) o bien porque se decidió según criterios clínicos diversos por el médico responsable.

2.1.3.2. Niveles de inmunosupresión.

Los niveles considerandos óptimos según los protocolos del servicio se han especificado en el apartado anterior.

Para la realización del análisis del posible impacto de los niveles de inmunosupresión en el desarrollo de complicaciones post-trasplante, se han recogido la media y desviación estándar de los niveles de los inmunosupresores TCR y SIR (concentración mínima en ng/ml) en suero en diferentes momentos

del post-trasplante precoz considerados de interés: días +1, +3, +10, +21, +56 y +100.

La determinación de los niveles en sangre se realizó en el servicio de Farmacia mediante la técnica de inmunoensayo de micropartículas magnéticas quimioluminiscentes en el analizador Abbot Architect® i1000.

2.1.3.3. Protocolo con ácido ursodesoxicólico en profilaxis.

El ácido ursodesoxicólico se añadió como tratamiento profiláctico (tanto para evitar toxicidad hepática medicamentosa, EICH y/o enfermedad veno-oclusiva hepática) en nuestro centro a partir del año 2001, pero no fue hasta el año 2003 cuando se empezó a utilizar de manera sistemática. Según el protocolo del servicio, se inicia en el momento del ingreso a dosis de 12 mg/kg/día dividido en dos/tres dosis diarias, manteniéndose aproximadamente hasta el día +90 (o +180 en el caso de acondicionamientos de intensidad reducida), aunque con la posibilidad de prolongar el tratamiento en el caso de que el paciente presente EICH y/o algún tipo de toxicidad hepática pasado este dintel temporal.

2.1.4. Protocolo para la evaluación y diagnóstico de la EICH.

2.1.4.1. Criterios diagnósticos de EICHa

- **Diagnóstico clínico EICHa:** cuadro clínicamente compatible a criterio del médico responsable del paciente con las siguientes características para cada uno de los órganos (2)(5)(6):
 - *Piel:* eritema pruriginoso o doloroso, maculopapuloso, generalmente coincidiendo con el injerto leucocitario y que suele comenzar en la base del cuello, orejas, hombros, palmas y plantas y cara interna de muslos, tronco y flancos, recordando en ocasiones a una quemadura solar. En las formas más graves y avanzadas existe separación epidérmica y formación de bullas similar a una epidermolísis tóxica. Frecuentemente suele ser la primera manifestación de la EICHa.

- *Tracto digestivo*: Las manifestaciones clínicas van desde aquellas que afectan al tracto digestivo superior (forma proximal) con anorexia, náuseas, vómitos o intolerancia alimentaria (7); o al inferior (forma distal) con diarrea de características verdosas que traduce un tránsito acelerado, con cuantía variable, y que a veces se acompaña de dolor abdominal tipo cólico o, en casos graves, hemorragia digestiva e/o íleo paralítico.
- *Hepático* (8): Es infrecuente su afectación de manera aislada, y se suele acompañar de afectación a otros niveles, fundamentalmente cutáneo. Se diferencian tres formas de presentación de la EICH hepática: 1) elevación marcada en la fosfatasa alcalina y bilirrubina, con menor elevación en las transaminasas (la más característica de la EICHa); 2) elevación de las transaminasas +/- bilirrubina; y 3) colestasis lentamente progresiva. Debido a la dificultad para realizar una biopsia hepática (sobre todo en los momentos más precoces del trasplante) y que generalmente no suele presentarse como órgano aislado, la biopsia sólo será necesaria en aquellos casos en los que no haya manifestaciones de EICH en otros órganos.
- *Signos y síntomas concomitantes*: fiebre, pérdida de peso, deterioro del estado general, afectación de mucosas, afectación ocular, de las glándulas exocrinas o bronquios.
- **Diagnóstico histológico**: Se ha realizado biopsia confirmatoria en la práctica totalidad de los pacientes, pero puesto que el diagnóstico de la EICH aguda es fundamentalmente clínico, que la biopsia fuera diagnóstica no se ha considerado criterio indispensable para el diagnóstico. En base a los protocolos asistenciales del servicio, se procede al inicio de tratamiento si la sospecha clínica de EICH es esta tras la realización de la biopsia (sin esperar a la confirmación anatomopatológica) salvo que existan dudas diagnósticas. Posteriormente en función del resultado histológico y la evolución del

enfermo se adaptará la continuidad o no del tratamiento. Esto es especialmente importante en el caso de la EICH hiperaguda donde por su momento de aparición de manera tan precoz, muchas veces el resultado de la anatomía patológica no es concluyente pero sí el cuadro clínico.

El grado clínico de EICH recogido en la base de datos es el grado máximo alcanzando durante el primer episodio de EICH.

Se considera segundo episodio de EICHa aquel que tiene lugar pasados 28 días del primero siempre y cuando la clínica del primer episodio haya remitido completamente a todos los niveles, es decir, siempre y cuando cumpla criterios de respuesta completa. El motivo para considerar este punto de corte es porque según el documento consenso de evaluación de ensayos clínicos de EICH propuesto por el “National Institutes of Health (NIH)”, la evaluación en el día +28 de tratamiento es mejor predictor a la hora de discriminar la verdadera respuesta, pues elimina la posibilidad de respuestas anticipadas pero de carácter transitorio (9). En el actual trabajo, únicamente está recogido el primer episodio de EICHa. Posteriores reactivaciones de EICH no se encuentran reflejadas.

2.1.4.2. Criterios diagnósticos de EICHc

Para aquellos pacientes que fallecieron antes del día +100 se considera la EICH crónica como no valorable y dichos pacientes se contabilizan como valores perdidos. Dado el carácter retrospectivo del estudio, siempre que ha sido posible a partir de los datos recogidos en la historia clínica nos hemos adaptado al documento consenso propuesto por el NIH en 2014 (10), si bien en los casos en los que la información no estaba disponible para ello se ha mantenido la clasificación de 2005 (11) o anteriores.

- **Diagnóstico clínico:** presencia de 1 criterio diagnóstico o 1 criterio característico + test confirmatorio que pueden ser biopsia, test de laboratorio u otras pruebas (por ejemplo: pruebas de función respiratoria, test de Schimmer...), evaluación por un especialista

(oftalmólogo, ginecólogo) o imagen radiológica que sugiera EICHc (en el mismo u otro órgano).

- **Diagnóstico histológico:** Aunque lo recomendable es tener la confirmación histológica, dada la dificultad para su realización no siempre es mandatorio y se puede asumir el diagnóstico si el paciente tiene al menos una manifestación diagnóstica de EICHc. Sí se recomienda la realización de biopsia diagnóstica en las siguientes situaciones
 - Si existen sólo manifestaciones clínicas características pero no diagnósticas de EICHc.
 - Si existen diagnósticos alternativos como infecciones o segundas neoplasias.
 - Los signos clínicos están limitados a órganos internos.
 - La valoración clínica es difícil por la presencia de comorbilidad.

Al igual que en la EICHa, para la EICHc igualmente está recogida la fecha del primer episodio y el grado máximo global y por órganos pero no episodios posteriores o reactivaciones.

2.1.5. Protocolo del tratamiento utilizado en primera línea y criterios de respuesta para la EICHa.

2.1.5.1.-Tratamiento de primera línea.

El tratamiento de primera línea fueron los esteroides: metilprednisolona o prednisona según el grado y órganos afectados junto con tratamiento tópico concomitante. Se considera corticoide tópico tanto al aplicado a nivel cutáneo (crema/pomada) como a los esteroides no absorbibles para la EICHa digestiva (beclometasona +/- budesonida). En caso de presentar EICHa hepática se ajustó la dosis de ácido ursodesoxicólico.

La dosis de corticoide (tópico y/o sistémico) utilizada depende del grado y órgano afectado según la siguiente pauta:

- EICH grado I: corticoides de mediana-alta potencia a nivel tópico.

- EICH grado IIa:
 - Tratamiento con prednisona a dosis de 0,5 mg/kg cada 12 horas. Desde el año 2000 se asoció al tratamiento sistémico tratamiento tópico con beclometasona 2 mg cada 6 horas +/- budesonida 3 mg cada 8 horas en el caso de afectación digestiva. Además se pautará tratamiento con corticoide tópico en caso de afectación cutánea.
 - Aunque esta es la pauta habitual descrita en los protocolos del servicio, con intención de ahorrar la toxicidad de los corticoides sistémicos la tendencia desde la introducción de corticoides tópicos no absorbibles es que en aquellos pacientes con criterios de afectación digestiva proximal (náuseas, vómitos, sensación de plenitud y diarrea <500 cc /día) (12) sin otros criterios de riesgo asociados y/o comorbilidades añadidas con alto riesgo de toxicidad por corticoides sistémicos, iniciar en primera instancia corticoide tópico (beclometasona +/- budesonida), pasando a añadir tratamiento sistémico en caso de falta de respuesta.
 - Si al tercer día hay progresión, falta de respuesta al 5-7 día tratamiento (completa, parcial o mixta), o persistía respuesta incompleta en el día +10 del tratamiento con corticoides sistémicos, se mantiene el tratamiento tópico pero se pasa al algoritmo de EICHa grado IIb.
 - EICH grado IIb/III/IV: metilprednisolona a dosis de 2mg/kg durante 5-14 días, seguido de un descenso de 0.2 mg/kg/3-5 días. Si a las a las 72 horas hay empeoramiento se planteará pasar a tratamiento de segunda línea. Lo mismo en el caso de que no haya respuesta o haya empeorado a partir del 5º día.

2.1.5.2. Criterios de respuesta

- **RESPUESTA COMPLETA:** resolución de los síntomas en todos los órganos.

- RESPUESTA PARCIAL: mejoría en uno o más de un órgano sin empeoramiento en otros.
- RESPUESTA MIXTA: respuesta parcial en un órgano con empeoramiento en uno o más órganos.
- ENFERMEDAD ESTABLE: no cambios.
- PROGRESION: Empeoramiento en > 1 órgano sin mejoría en los otros

2.1.5.3. Definición de córtico-refractariedad.

Consideraremos fracaso al tratamiento con esteroides, y por lo tanto se recomienda iniciar un tratamiento de rescate cuando hay progresión a los 3 días de tratamiento, no se alcanza RC a los 5-7 días o se obtiene una respuesta incompleta a los 14 días del tratamiento con esteroides.

2.1.6. Definición de microangiopatía trombótica asociada al tratamiento inmunosupresor.

El diagnóstico de microangiopatía trombótica asociada al trasplante (MAT-AT) se realizó de acuerdo a los criterios de MAT-AT probable: ≥ 2 esquistocitos por campo en sangre periférica, aumento simultáneo de lactato deshidrogenasa sérica por encima del límite superior del laboratorio, trombocitopenia $< 50 \times 10^9/L$ o una disminución en el recuento de plaquetas de $\geq 50\%$, bajada en la cifra de hemoglobina, test de Coombs negativo, haptoglobina baja y ausencia de coagulopatía (13).

2.1.7. Definición de síndrome de obstrucción sinusoidal.

Para el diagnóstico de síndrome de obstrucción sinusoidal se han aplicado los criterios clásicos de Seattle (14) definido por la presencia antes del día +30 de dos de los siguientes: ictericia, hepatomegalia dolorosa, ascitis o ganancia de peso inexplicable; o los criterios de Baltimore (15) que incluyen hiperbilirrubinemia ≥ 2 mg en los primeros 21 días junto con dos de los siguientes: hematomegalia, aumento de peso $>5\%$, presencia de ascitis.

2.1.8. Definiciones de supervivencia / mortalidad.

En todos los casos se ha calculado a partir de la fecha de infusión de progenitores (considerado el día 0) y hasta la fecha del evento o hasta el momento del último seguimiento para pacientes sin evento. Las definiciones para el análisis de supervivencia han sido las siguientes:

-Supervivencia global: considerando como momento del evento la fecha del éxitus.

-Mortalidad Relacionada con el Trasplante (MRT): éxitus debido directamente a complicaciones del trasplante alogénico. En el caso de los pacientes en recaída que fallecen en el contexto de EICH por retirada precoz de inmunosupresión o por toxicidad de cualquier otro tratamiento de rescate, no se consideró como MRT al considerar que la causa fundamental del éxitus fue la recaída.

-Mortalidad Relacionada con EICH: éxitus debido directa o indirectamente al desarrollo de EICH. Se incluyen aquellos pacientes que continuaban con tratamiento sistémico para EICH por un episodio reciente (incluso aquellos que cumplían criterios de RC) y que desarrollaron una infección con desenlace letal en este contexto.

-Supervivencia libre de evento: considerando como evento éxitus o recaída (lo que ocurra antes).

-Supervivencia libre de EICH y libre de recaída: se considera como evento cualquiera de las siguientes: éxitus, recaída, EICHa grado III-IV, EICHc que requiera tratamiento sistémico (16) o EICHc extensa (17), según la definición elegida. Como tratamiento sistémico se incluyó tanto aquellos pacientes en los que se inició corticoide sistémico, como aquellos en los que o bien se reiniciaba el inhibidor de calcineurina, o bien se aumentaba la dosis por encontrarse en rango infraterapéutico o en descenso en el momento de la aparición de la EICH.

3. Análisis estadístico

La creación de la base de datos empleada así como el análisis estadístico de los parámetros demográficos, clínicos y de laboratorio se llevó a cabo mediante el paquete estadístico SPSS Software 20.0 (SPSS Inc, Chicago Ill, USA).

Los resultados se expresan como porcentaje para las variables categóricas. Para las variables continuas se calcularon los valores de la media/desviación estándar o mediana/rango. Para la comparación de medias, se comprobó qué variables seguían una distribución normal según el test de Kolmogorov-Smirnov. Utilizamos la U Mann-Whitney para la comparación de medianas o de medias en aquellas variables que no siguen una distribución normal. Para aquellas que seguían una distribución normal, la comparación de medias se realizó mediante t de Student. Los valores de p fueron reportados mediante two-tailed p-values considerándose como estadísticamente significativas aquellas con $p < 0,05$.

Para la comparación de variables cualitativas, se utilizó el test de Chi-cuadrado de Pearson. El cálculo de probabilidad entre dos variables cualitativas (Odds ratio) para un IC 95% se realizó mediante regresión logística (binaria o múltiple) considerando estadísticamente significativas aquellas con $p < 0,05$ e incluyendo en el análisis multivariante aquellas significativas o con tendencia a la significación ($p < 0,1$) consideradas clínicamente relevantes.

La estimación de la probabilidad de supervivencia o de la incidencia acumulada de un determinado evento analizado en función del tiempo (calculado desde la fecha de infusión de las células progenitoras hasta el momento del éxitus y/o evento según el caso) se ha realizado utilizando como modelo en el análisis univariante el método de Kaplan-Meier (two-side Log-Rank test) y la regresión de Cox para el análisis multivariante (HR; IC 95%). Para el análisis multivariante se incluyeron aquellas variables estadísticamente significativas ($p < 0,05$) o aquellas con tendencia a la significación ($p < 0,1$) consideradas clínicamente relevantes.

BIBLIOGRAFÍA MATERIAL Y MÉTODOS

1. Gratwohl A. The EBMT risk score. *Bone marrow transplantation*. 2012;47(6):749-56.
2. Enric Carreras MR, Carmen Martínez. *Manual de trasplante hematopoyético* 2017.
3. Perez-Simon JA, Martino R, Parody R, Cabrero M, Lopez-Corral L, Valcarcel D, et al. The combination of sirolimus plus tacrolimus improves outcome after reduced-intensity conditioning, unrelated donor hematopoietic stem cell transplantation compared with cyclosporine plus mycophenolate. *Haematologica*. 2013;98(4):526-32.
4. Delgado J, Pillai S, Benjamin R, Caballero D, Martino R, Nathwani A, et al. The effect of in vivo T cell depletion with alemtuzumab on reduced-intensity allogeneic hematopoietic cell transplantation for chronic lymphocytic leukemia. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*. 2008;14(11):1288-97.
5. Glucksberg H, Storb R, Fefer A, Buckner CD, Neiman PE, Clift RA, et al. Clinical manifestations of graft-versus-host disease in human recipients of marrow from HL-A-matched sibling donors. *Transplantation*. 1974;18(4):295-304.
6. Przepiorka D, Weisdorf D, Martin P, Klingemann HG, Beatty P, Hows J, et al. 1994 Consensus Conference on Acute GVHD Grading. *Bone marrow transplantation*. 1995;15(6):825-8.
7. Wakui M, Okamoto S, Ishida A, Kobayashi H, Watanabe R, Yajima T, et al. Prospective evaluation for upper gastrointestinal tract acute graft-versus-host disease after hematopoietic stem cell transplantation. *Bone marrow transplantation*. 1999;23(6):573-8.
8. Matsukuma KE, Wei D, Sun K, Ramsamooj R, Chen M. Diagnosis and differential diagnosis of hepatic graft versus host disease (GVHD). *Journal of gastrointestinal oncology*. 2016;7(Suppl 1):S21-31.
9. Martin PJ, Bachier CR, Klingemann HG, McCarthy PL, Szabolcs P, Uberti JP, et al. Endpoints for clinical trials testing treatment of acute graft-versus-host disease: a joint statement. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*. 2009;15(7):777-84.
10. Jagasia MH, Greinix HT, Arora M, Williams KM, Wolff D, Cowen EW, et al. National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: I. The 2014 Diagnosis and Staging Working Group report. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*. 2015;21(3):389-401 e1.
11. Filipovich AH, Weisdorf D, Pavletic S, Socie G, Wingard JR, Lee SJ, et al. National Institutes of Health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: I. Diagnosis and staging working group report. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*. 2005;11(12):945-56.
12. Ma C, Maluf HM, Liu TC. Acute graft-versus-host disease is more prevalent and severe in the lower than the upper gastrointestinal tract. *Human pathology*. 2015;46(10):1480-7.

13. Cho BS, Yahng SA, Lee SE, Eom KS, Kim YJ, Kim HJ, et al. Validation of recently proposed consensus criteria for thrombotic microangiopathy after allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation. *Transplantation*. 2010;90(8):918-26.
14. McDonald GB, Sharma P, Matthews DE, Shulman HM, Thomas ED. Venocclusive disease of the liver after bone marrow transplantation: diagnosis, incidence, and predisposing factors. *Hepatology*. 1984;4(1):116-22.
15. Jones RJ, Lee KS, Beschorner WE, Vogel VG, Grochow LB, Braine HG, et al. Venocclusive disease of the liver following bone marrow transplantation. *Transplantation*. 1987;44(6):778-83.
16. Holtan SG, DeFor TE, Lazaryan A, Bejanyan N, Arora M, Brunstein CG, et al. Composite end point of graft-versus-host disease-free, relapse-free survival after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Blood*. 2015;125(8):1333-8.
17. A. Ruggeri ML, F. Ciceri, M. Mohty, A. Nagler. Definition of graft-versus-host disease-free, relapse-free survival (GRFS) for registry based studies. An ALWP-EBMT analysis on patients with acute myeloid leukemia in remission. 42th Annual Meeting of the European Society for Blood and Marrow Trnasplantation Valencia, Spain2016.

RESULTADOS



RESULTADOS 1

Análisis retrospectivo de los pacientes sometidos a trasplante alogénico en el Hospital Clínico Universitario de Salamanca durante un seguimiento de 20 años (de 1995 a 2014). Identificación de los factores que influyen en la mortalidad relacionada con el trasplante, supervivencia global, supervivencia libre de evento y supervivencia libre de enfermedad injerto contra huésped y recaída.

*TRASPLANTE ALOGÉNICO
DE PROGENITORES
HEMATOPOYÉTICOS EN EL
HOSPITAL UNIVERSITARIO
DE SALAMANCA: EFICACIA,
COMPLICACIONES E
IMPACTO DE LOS NUEVOS
PROCEDIMIENTOS TRAS 20
AÑOS DE EXPERIENCIA.*

Índice del capítulo

1. Características generales y resultados de la serie global.
2. Mortalidad relacionada con el trasplante (MRT).
 - 2.1. Principales causas de mortalidad.
 - 2.2. Factores con influencia en la mortalidad relacionada con el trasplante en la serie global.
 - 2.3. Mortalidad relacionada con el trasplante en función del tipo de profilaxis de EICH utilizada.
 - 2.3.1. Según el tipo de donante.
 - 2.3.2. Según la intensidad del acondicionamiento.
3. Supervivencia global (SG).
 - 3.1. Análisis univariante.
 - 3.2. Análisis multivariante.
4. Supervivencia libre de evento (SLE).
 - 4.1. Análisis univariante.
 - 4.2. Análisis multivariante.
5. Supervivencia libre de EICH y recaída (SLER).
 - 5.1. Concepto de supervivencia libre de EICH y libre de recaída: SLER1 y SLER2.
 - 5.2. Características diferenciales en la serie según el tipo de donante.
 - 5.3. Diferencias para cada evento entre SLER1 y SLER2.
 - 5.4. Análisis univariante.
 - 5.5. Análisis multivariante.

1. Características generales y resultados de la serie global.

Un total de 618 pacientes trasplantados de manera consecutiva durante los años 1995-2014 en nuestro centro cumplieron con los criterios de inclusión del estudio.

La mediana de seguimiento para los pacientes vivos fue de 40 meses (3-221). Las características generales de los pacientes se especifican en la **tabla 1**.

Tabla 1. Características generales de la serie global (n = 618).

	n	%	Mediana (rango)
Datos relativos al paciente			
<u>Edad (años)</u>			49 (16-69)
<u>Sexo masculino</u>	362	59 %	
<u>ECOG \geq 2</u>	49	8%	
<u>Líneas pre-trasplante</u>			2 (0-9)
<u>Trasplante autólogo previo</u>	142	23%	
<u>Diagnóstico</u>			
▪ LMA	195	32%	
▪ SMD	82	13%	
▪ LLA	73	12%	
▪ LNH	82	13%	
▪ LLC	34	6%	
▪ MM	53	8%	
▪ LH	34	6%	
▪ LMC	39	6%	
▪ NPMc Ph negativas	11	2%	
▪ Aplasia Medular	15	2%	
<u>Situación de la enfermedad según estatus EBMT al trasplante</u>			
▪ Precoz	269	43%	
▪ Intermedio	234	38%	
▪ Tardío	100	16%	
▪ No aplica	15	3%	
Datos relativos al donante			
<u>Identidad HLA del donante</u>			
▪ DE HLA idéntico	391	63%	
▪ DE mismatch	14	2%	
▪ DNE HLA idéntico	110	18%	
▪ DNE mismatch	79	13%	
▪ Haploidéntico	23	4%	
<u>Edad del donante (años)</u>			44 (8-77)
<u>Mismatch de sexo (donante mujer / receptor varón)</u>	93	15%	
<u>Isogrupo ABO</u>	333	61%	
<u>CMV Receptor / Donante</u>			

▪ Neg / Neg	63	11%	
▪ Neg / Pos	41	8%	
▪ Pos / Neg	127	23%	
▪ Pos / Pos	315	58%	
Datos relativos al TPH			
<u>Año de realización</u>			
▪ 1995-2004	199	32%	
▪ 2005-2014	419	68%	
<u>Acondicionamiento mieloablativo</u>	229	37%	
<u>Esquemas de acondicionamiento</u>			
▪ FluBu mieloablativo			
▪ FluBu + Tiotepa mieloablativo	44	7%	
▪ BuCy +/- Tiotepa	15	2%	
▪ Basados en ICT	80	13%	
▪ FluMel +/- otros	72	12%	
○ FluMel + Bortezomib	185	30%	
○ FluMel + Tiotepa	7	1%	
○ FluMel + antiCD20	7	1%	
▪ FluBu AIR	16	3%	
▪ FluBuCy (Haplo)	174	28%	
▪ Otros	12	2%	
	36	6%	
<u>Fuente de progenitores</u>			
▪ SP	523	85%	
▪ MO	73	12%	
▪ SCU (+/- dual)	22	3%	
<u>Mediana CD34 x10E6/Kg</u>			5,34 (0,9-22)
<u>Profilaxis de EICH</u>			
▪ CSA + MTX	328	53%	
▪ TCR + MTX	77	12%	
▪ CSA/TCR + MMF	41	7%	
▪ TCR + SIR	135	22%	
▪ CSA/TCR + MMF + CyPT	22	4%	
▪ Otros	13	2%	
<u>Depleción T <i>in vivo</i></u>			
▪ ATG	69	11%	
▪ Alemtuzumab	65	10%	
	4	1%	

De las características de la **tabla 1** destacaríamos:

- La mediana de edad de la serie para el receptor fue de 49 años, 44 años para el donante.
- En un 58% de los casos la indicación del trasplante fue una hemopatía aguda (incluyendo leucemia mieloide aguda, leucemia linfoblástica aguda y síndrome mielodisplásico).
- Más de la mitad de los pacientes (54%) fueron en estadio intermedio-tardío al trasplante según los criterios del EBMT.

- En un 31% de los pacientes el trasplante se realizó a partir de donante no emparentado. Debido a que el primer trasplante haploidéntico se realizó en el año 2012, sólo el 4% de la serie recibió este tipo de trasplante.
- La mayoría de los pacientes recibieron acondicionamiento de intensidad reducida, siendo los dos regímenes de acondicionamiento más utilizados Fludarabina-Busulfán y Fludarabina-Melfalán.
- El 85% de los pacientes recibieron sangre periférica como fuente de progenitores.
- Un 72% de los pacientes recibieron profilaxis de EICH basada en inhibidores de calcineurina (ciclosporina o tacrólimus) con metotrexate o micofenolato mofetil.

Además hay que destacar que las características generales de los pacientes se han ido modificando a lo largo de los años, tal y como se refleja en la **tabla 2**. A medida que avanzan los años cada vez es mayor el número de trasplantes realizados así como la complejidad, con cada vez más trasplantes a partir de DNE (que incluso superaron a los de DE en el año 2010), sangre periférica como fuente de progenitores, y acondicionamientos de intensidad reducida.

Tabla 2: Modificación a lo largo del tiempo de las características generales de los trasplantes realizados en el Hospital Clínico Universitario de Salamanca.

	1995	2000	2005	2010	2013
<u>Millones de habitantes Castilla y León</u>	2.517	2.479	2.511	2.556	2.520
<u>TPH realizados</u>	3	25	20	49	65
<u>Nº TPH / millón hab.</u>	1.19	10.08	7.96	19.2	25.79
<u>Nº AIR / total TPH (%)</u>	1 / 3 (33%)	17 / 25 (68%)	12 / 20 (60%)	38 / 49 (78%)	45 / 65 (69%)
<u>Nº SP / total TPH</u>	0/3 (0%)	24/25 (96%)	16/20 (80%)	43/49 (88%)	60/65 (92%)
<u>Nº DNE / total TPH</u>	0/3 (0%)	2/25 (8%)	4/20 (20%)	25/49 (51%)	25/65 (38%)
<u>Indicaciones TPH</u>					
• LMA/SMD/NPMc Ph negativas.	1 (33%)	12 (48%)	7 (35%)	25 (52%)	34 (53%)
• LLA	0	2 (9%)	2 (10%)	7 (14%)	7 (11%)
• LH/LNH/LLC	0	4 (17%)	8 (40%)	10 (20%)	17 (25%)
• LMC	2 (66%)	2 (5%)	2 (10%)	2 (4%)	2 (3%)
• AM	0	0	0	1 (2%)	2 (3%)
• MM	0	5 (20%)	1 (5%)	4 (8%)	3 (5%)

Los resultados del trasplante se especifican en la **tabla 3**. Salvo 9 pacientes que fallecieron precozmente, todos los pacientes injertaron con una mediana de recuperación de neutrófilos en el día +17 (rango 8-46) y de recuperación de plaquetas en el día +12 (1-136). Los pacientes con mortalidad precoz no se han considerado valorables para la evaluación de la EICHa.

La mediana de aparición de EICHa fue en el día +24 (4-362), y aunque la incidencia global de EICHa II-IV fue alta (56%), cuando hablamos de EICHa grado III-IV fue de un 15% y de forma global sólo un 17% de los pacientes con EICHa fueron córtico-refractarios.

Tabla 3: Resultados del trasplante: injerto, EICHa y EICHc.

Resultados del trasplante			
	n	%	Mediana (rango)
<u>Día de neutrófilos > 500 /ml</u>			17 (8-46)
<u>Día plaquetas > 20.000 / ml</u>			12 (1-136)
<u>EICH agudo I-IV</u>	372	60%	
<u>Grado EICHa</u>			
▪ I	30	5%	
▪ IIa	184	30%	
▪ IIb	63	10%	
▪ III	71	11%	
▪ IV	24	4%	
<i>(* El % se refleja sobre el total de la serie</i>			
<u>EICH agudo (II-IV)</u>	342	56%	
<u>Tipo EICHa II-IV</u>			
▪ Hiperaguda	70	11%	
▪ Aguda clásica	247	41%	
▪ Aguda tardía	26	4%	
<i>(* El % se refleja sobre el total de la serie</i>			
<u>Día EICHa</u>			24 (4-362)
<u>EICHa Córtico-refractarios</u>	57	9% del total de la serie. 17% del total de EICHa II-IV.	
<u>EICHc</u>	322	52%	
<u>Día EICHc</u>			215 (47 - 1477)
<u>Grado EICHc (gradación clásica):</u>			
▪ Limitada	104	17%	
▪ Extensa	216	41%	
<u>Grado EICHc (NIH 2005):</u>			

▪ Leve	92	15%	
▪ Moderada	142	23%	
▪ Grave	85	14%	
<u>RG EICHc a 1ª línea</u>	246	47% del total de la serie 76% del total de EICHc	
• RC	174	33%	
• RP	72	14%	

2. Mortalidad relacionada con el trasplante

2.1. Principales causas de mortalidad

De los 618 pacientes, 261 fueron éxitos en el momento de finalizar el estudio (42% del total de la serie), siendo la primera causa de muerte la recaída o progresión de la enfermedad. De estos, 116 fallecieron a consecuencia del trasplante por lo que la MRT de la serie global ha sido del 19%. Las segundas neoplasias no se han incluido como mortalidad relacionada con el trasplante al no tener correctamente recogidos el resto de factores de riesgo pre-trasplante y/o antecedentes personales.

Las principales causas de mortalidad se resumen en la **tabla 4**.

Tabla 4: Principales causas de mortalidad de la serie global.

Causa de éxitus	n	% del total de éxitus (n = 261)	% sobre el total de pacientes (n = 618)
<u>Progresión</u>	130	50%	21%
<u>EICH (+- infección)</u>	60	23%	10%
<u>Infección</u>	31	12%	5%
<u>Sangrado</u>	6	2%	1%
<u>Segunda neoplasia</u>	12	4%	2%
<u>SOS</u>	8	3%	1%
<u>Otros</u>	15	6%	2%

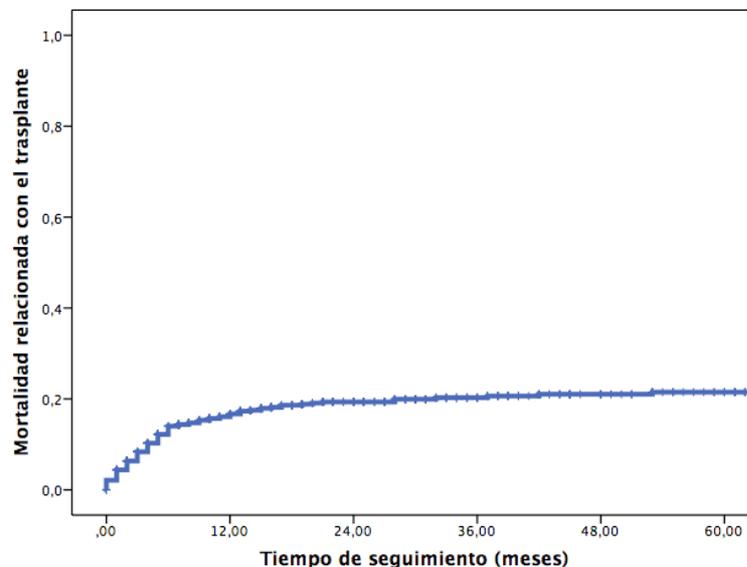
Nota: dentro del apartado "Otros" se incluyen: 2 cuadros neurológicos de etiología no aclarada, 2 de causa cardiaca, 1 toxicidad hepática, 3 fallos multiorgánicos sin

causa clara, 2 síndromes de distrés respiratorio del adulto, 1 microangiopatía trombótica asociada al trasplante y 2 de causa desconocida.

Como se puede ver en la tabla, la causa fundamental de la MRT fue la EICH (60/618). Es decir, que aunque la EICH supone el 10% de las causas de mortalidad del total de la serie, asciende a un 51% si nos centramos en las causas de MRT (60/116)..

La MRT estimada en cada momento de tiempo post-trasplante fue: 8% al +100, 15% + 9 meses, 17% +1 año y 19% + 2 años (**imagen 1**).

Imagen 1: Mortalidad relacionada con el trasplante de la serie global.



2.2. Factores con influencia en la mortalidad relacionada con el trasplante en la serie global.

En el análisis univariante, las variables con impacto en la mortalidad relacionada con el trasplante se especifican en la **tabla 5**. Aquellas que de manera significativa influyeron en una mayor MRT fueron: ECOG 2-3, el tipo de donante (especialmente aquellos con presencia de algún mismatch), haber recibido un trasplante autólogo previo, situación de la enfermedad en el momento del trasplante intermedia o tardía, la sangre de cordón umbilical como fuente de

progenitores, y el tipo de profilaxis utilizada (especialmente con inhibidores de calcineurina + micofenolato u otras profilaxis diferentes a las estándar).

Tabla 5: Análisis univariante de los factores con influencia en la MRT de la serie global.

Factor	p	Diferencia entre cada variable (% de MRT estimada a +1 año)
<u>Año del trasplante < 2005</u>	0.43	
<u>ECOG 2-3</u>	0,024	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ECOG 0-1: 16% ▪ ECOG 2-3: 28%
<u>Diagnóstico</u>	0,5	
<u>Edad > 50 años</u>	0.46	
<u>Identidad HLA del donante</u>	0.03	<ul style="list-style-type: none"> ▪ DE HLA idéntico: 13% ▪ DE mismatch: 36% ▪ DNE HLA idéntico: 19% ▪ DNE + mismatch: 27% ▪ Haploidéntico: 18%
<u>Mismatch de sexo</u>	0.26	
<u>Estatus CMV D / R</u>	0.763	
<u>Trasplante autólogo previo</u>	0,009	<ul style="list-style-type: none"> ▪ No: 14% ▪ Sí: 25%
<u>Líneas de tto previas > 4</u>	0,002	<ul style="list-style-type: none"> ▪ No: 15% ▪ Sí: 33%
<u>Infección fúngica previa</u>	0.22	
<u>Situación de la enfermedad según estatus EBMT al trasplante</u>	0,008	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Precoz: 11% ▪ Intermedia: 23% ▪ Tardía: 22%
<u>Acondicionamiento de intensidad reducida</u>	0.94	
<u>Fármacos utilizados en el acondicionamiento</u>	0.98	
<u>Fuente de progenitores</u>	0.04	<ul style="list-style-type: none"> ▪ MO: 19% ▪ SP: 16% ▪ SCU: 25%
<u>Profilaxis de EICH</u>	0.039	<ul style="list-style-type: none"> ▪ CSA + MTX: 14% ▪ TCR + MTX: 20% ▪ InhCal + MMF: 34% ▪ TCR + SIR: 13% ▪ InhCal + MMF + CyPT: 18% ▪ Otras: 31%
<u>Depleción T <i>in vivo</i></u>	0.18	

Considerando aquellas variables estadísticamente significativas o con tendencia a la significación ($p < 0,01$), ninguna de ellas la mantuvo en el análisis multivariante.

2.3. Mortalidad relacionada con el trasplante en función de la profilaxis de EICH utilizada.

Debido a que por los protocolos utilizados en el servicio algunas condiciones del trasplante van íntimamente ligadas a un tipo concreto de profilaxis de EICH, decidimos analizar por separado el impacto de la profilaxis de EICH utilizada según el tipo de donante y la intensidad del acondicionamiento.

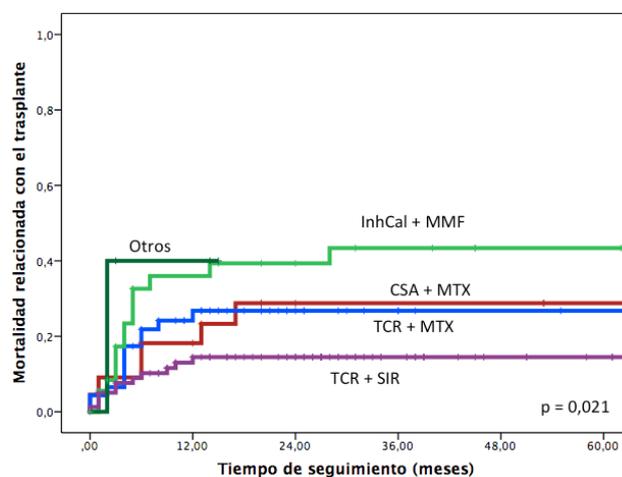
2.3.1. Mortalidad relacionada con el trasplante en función de la profilaxis de EICH utilizada y el tipo de donante.

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en función de la profilaxis de EICH utilizada y los pacientes con trasplante a partir de donante emparentado ($p=0,66$).

Al igual que ocurría en la serie global, el tipo de profilaxis de EICH cuando se utilizó donante no emparentado mantuvo la significación ($p=0,02$) con una MRT estimada al año dependiendo del tipo de profilaxis utilizada de: 18% para el grupo de CSA + MTX ($n= 22$), 27% para el grupo de TCR + MTX ($n = 46$), 36% para el grupo de inhibidor de calcineurina + MMF ($n = 37$), 14% para el grupo de TCR + SIR ($n=70$), 40% en otras profilaxis ($n = 5$) (**imagen 2**).

Tampoco se encontraron diferencias significativas diferenciando entre DE / DNE para el uso de depleción T in vivo ($p = 0,23$)

Imagen 2: Diferencias en MRT en función de la profilaxis de EICH para pacientes con trasplante a partir de DNE.

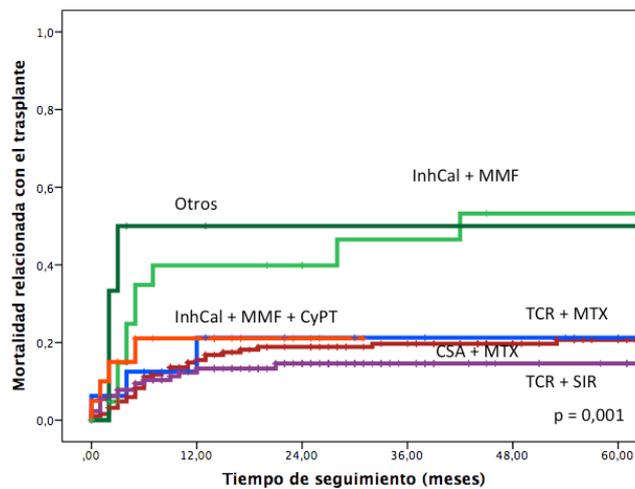


2.3.2. Mortalidad relacionada con el trasplante en función de la profilaxis de EICH utilizada y la intensidad del acondicionamiento.

En aquellos pacientes con acondicionamiento mieloablativo, el tipo de profilaxis no mostró diferencias significativas en este grupo de pacientes ($p = 0,67$).

Por el contrario, con acondicionamiento de intensidad reducida se mantuvo la diferencia estadísticamente significativa ($p = 0,001$) con una MRT estimada al año para cada una de las profilaxis de: 15% para CSA + MTX ($n = 189$), 21% para TCR + MTX ($n = 16$), 40% para inhibidor de calcineurina + MMF ($n = 23$), 13% para TCR + SIR ($n = 132$), 50% en otros ($n = 6$), 21% inhibidor de calcineurina + MMF + CyPT ($n = 20$) (**imagen 3**).

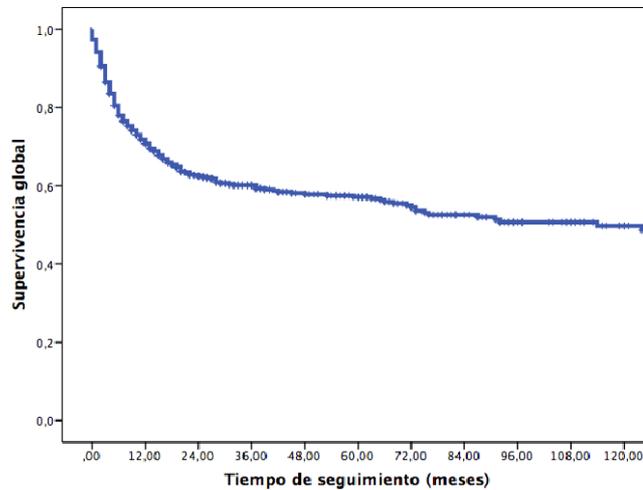
Imagen 3: Diferencias en MRT en función de la profilaxis de EICH para pacientes con acondicionamiento de intensidad reducida.



3. Supervivencia global

La mediana de supervivencia global estimada fue de 114 meses (IC 95% 80 -147 meses, con una SG al día +100, al año, a los 2 años y a los 5 años del trasplante del 87%, 71% y 63% y 57% respectivamente (**imagen 4**).

Imagen 4: Curva de supervivencia global del total de pacientes de la serie.



3.1. Análisis univariante

El análisis univariante para identificar aquellos factores con impacto en la supervivencia global se especifican en la **tabla 6** marcando las diferencias según la mediana de supervivencia para cada grupo. Aquellos factores en los que se encontraron diferencias fueron:

- De las características basales: El diagnóstico (siendo los peores resultados en pacientes con mieloma múltiple y sin alcanzar la mediana en las neoplasias mieloides y la aplasia medular), la edad al trasplante (peor SG en aquellos pacientes con más de 50 años), el tipo de donante (mediana no alcanzada para DNE idéntico o donante haploidéntico), los pacientes politratados (peor SG con trasplante autólogo previo o >4 líneas de tratamiento antes del alogénico), la situación de la enfermedad en el momento del trasplante (mediana de supervivencia no alcanzada en estadio precoz), la fuente de progenitores (mejores resultados en sangre periférica) y la profilaxis de EICH utilizada con una mediana de SG no alcanzada para pacientes con profilaxis de EICH con tacrólimus-metotrexate, tacrólimus-sirólimus o basados en ciclofosfamida post-trasplante dentro del protocolo del haploidéntico.
- Complicaciones post-trasplante: tanto el desarrollo de EICHa III-IV, síndrome de obstrucción sinusoidal, microangiopatía trombótica asociada al trasplante, la reactivación de CMV o el desarrollo de infección fúngica

angioinvasiva tuvieron un impacto desfavorable en la supervivencia, mientras que aquellos pacientes con EICHc tuvieron mejor supervivencia que aquellos sin EICHc independientemente del grado (leve / moderada / grave).

Tabla 6: Análisis univariante de los factores con influencia en la SG de la serie global.

Factor	p	Diferencia entre cada variable (mediana de tiempo)
<u>Año del trasplante < 2005</u>	0.26	
<u>ECOG 2-3</u>	<0.001	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ECOG 0-1: 130 meses ▪ ECOG 2-3: 11 meses
<u>Diagnóstico [imagen 5]</u>	0.005	<ul style="list-style-type: none"> ▪ LMA/SMD/MF: NA ▪ LLA: 59 meses ▪ LNH/LH/LLC: 73 meses ▪ LMC: NA ▪ Aplasia Medular: NA ▪ MM: 20 meses
<u>Edad > 50 años</u>	0.073	<ul style="list-style-type: none"> ▪ <50 años: 130 meses ▪ > 50 años: 71 meses
<u>Identidad HLA del donante [imagen 6]</u>	0.003	<ul style="list-style-type: none"> ▪ DE HLA idéntico: 114 meses ▪ DE + 1 ó 2 mismatch: 13 meses ▪ DE haploidéntico: NA ▪ DNE HLA idéntico: NA ▪ DNE + 1 ó 2 mismatch: 65 meses ▪ SCU: 14 meses
<u>Mismatch de sexo</u>	0.42	
<u>Estatus CMV D / R</u>	0.9	
<u>Trasplante autólogo previo</u>	0.002	<ul style="list-style-type: none"> ▪ No: 157 meses ▪ Sí: 42 meses
<u>Líneas de tto previas > 4</u>	<0.001	<ul style="list-style-type: none"> ▪ No: 124 meses ▪ Sí: 12 meses
<u>Infección fúngica previa</u>	0.38	
<u>Situación de la enfermedad según estatus EBMT al trasplante [imagen 7]</u>	<0.001	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Precoz: NA ▪ Intermedia: 53 meses ▪ Tardía: 14 meses
<u>AIR</u>	0.57	
<u>Fármacos utilizados en el acondicionamiento</u>	0.45	
<u>Fuente de progenitores</u>	0.015	<ul style="list-style-type: none"> ▪ SP: 124 meses ▪ MO: 87 meses ▪ SCU: 14 meses
<u>Profilaxis de EICH [imagen 8]</u>	0.004	<ul style="list-style-type: none"> ▪ CSA + MTX: 87 meses ▪ TCR + MTX: NA ▪ CSA/TCR + MMF: 15 meses ▪ TCR + SIR: NA ▪ CSA/TCR + MMF + CyPT: NA ▪ Otras (*): 7 meses
<u>Depleción T <i>in vivo</i></u>	0.55	

<u>EICHa III-IV [imagen 9]</u>	<0.001	<ul style="list-style-type: none"> ▪ No: 157 meses ▪ Sí: 7 meses
<u>Tipo de EICHc [imagen 10]</u>	<0.001	<ul style="list-style-type: none"> ▪ No EICHc: 48 meses ▪ Leve: NA ▪ Moderada: NA ▪ Grave: NA
<u>Reactivación CMV</u>	0.046	<ul style="list-style-type: none"> ▪ No: 124 meses ▪ Sí: 53 meses
<u>Infección fúngica post-TPH</u>	<0.001	<ul style="list-style-type: none"> ▪ No: 124 meses ▪ Sí: 13 meses
<u>MAT - AT</u>	<0.001	<ul style="list-style-type: none"> ▪ No: 130 meses ▪ Sí: 12 meses
<u>SOS</u>	<0.001	<ul style="list-style-type: none"> ▪ No: 124 meses ▪ Sí: 4 meses

NA = No alcanzada. (*) Otras = incluye fundamentalmente los grupos con CSA + Alemtuxumab; CSA + prednisona, y Sirólimus-Bortezomib dentro de ensayo clínico.

Imagen 5, 6, 7, 8, 9 y 10: Análisis univariante de la SG en función del diagnóstico, tipo de donante, situación de la enfermedad en el momento del trasplante, profilaxis de EICH utilizada, desarrollo de EICHa III-IV o desarrollo de EICHc (respectivamente).

Imagen 5: SG según diagnóstico

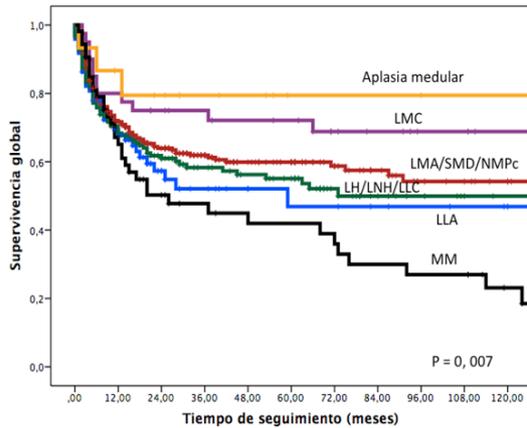


Imagen 6: SG según tipo de donante

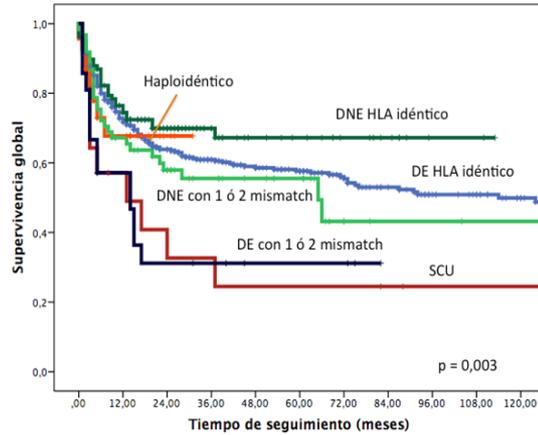


Imagen 7: SG según situación de la enfermedad en el momento del trasplante.

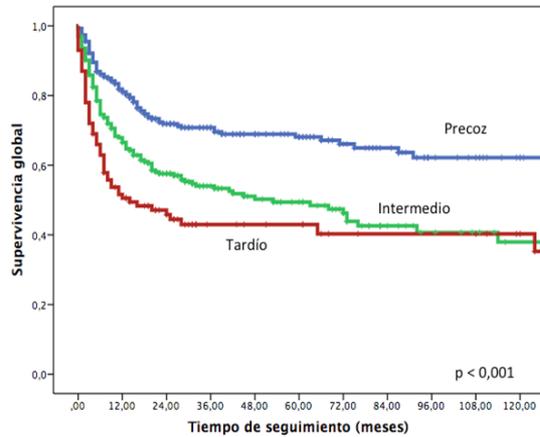


Imagen 8: SG según profilaxis de EICH

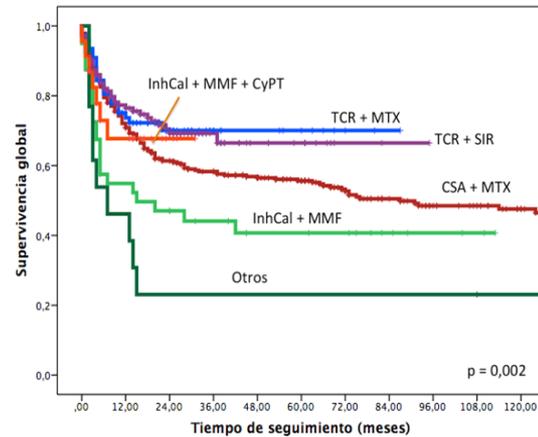


Imagen 9: SG + EICHa III-IV

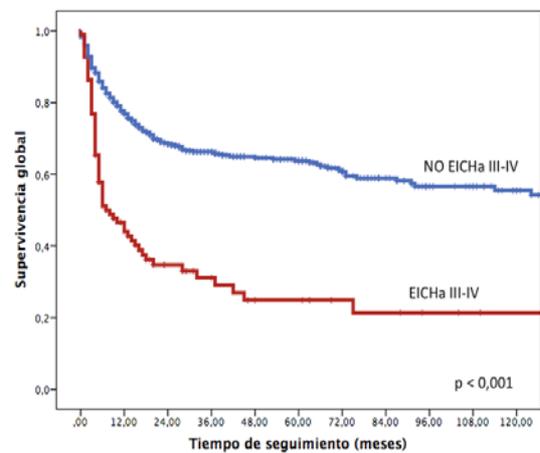
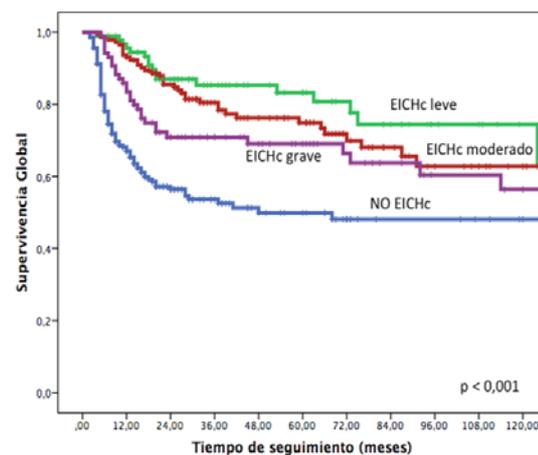


Imagen 10: SG + EICHc



Para una adecuada interpretación de los resultados obtenidos con respecto a la diferencia en SG atendiendo al tipo de donante y profilaxis utilizada, hay que recordar dos puntos clave.

En primer lugar, los pacientes sometidos a trasplante haploidéntico que son aquellos que han recibido la profilaxis con ciclofosfamida post-trasplante, tienen un seguimiento significativamente menor ($p < 0,001$) que el resto de profilaxis y donantes (**tablas 7 y 8**) por lo que habrá que esperar a un seguimiento mayor para validar estos resultados.

Tabla 7: Mediana de seguimiento para cada grupo dependiendo del tipo de profilaxis de EICH utilizada.

Tipo de profilaxis	Mediana de seguimiento (vivos)
CSA + MTX	73 meses (3 - 221)
TCR + MTX	25 meses (5 - 87)
CSA/TCR + MMF	73 meses (5 - 113)
CSA/TCR + MMF + CyPT	16,5 meses (3 - 31)
TCR + SIR	26,5 meses (3 - 95)
Otros	140 meses (108-144)

Tabla 8: Mediana de seguimiento para cada grupo dependiendo del tipo de donante.

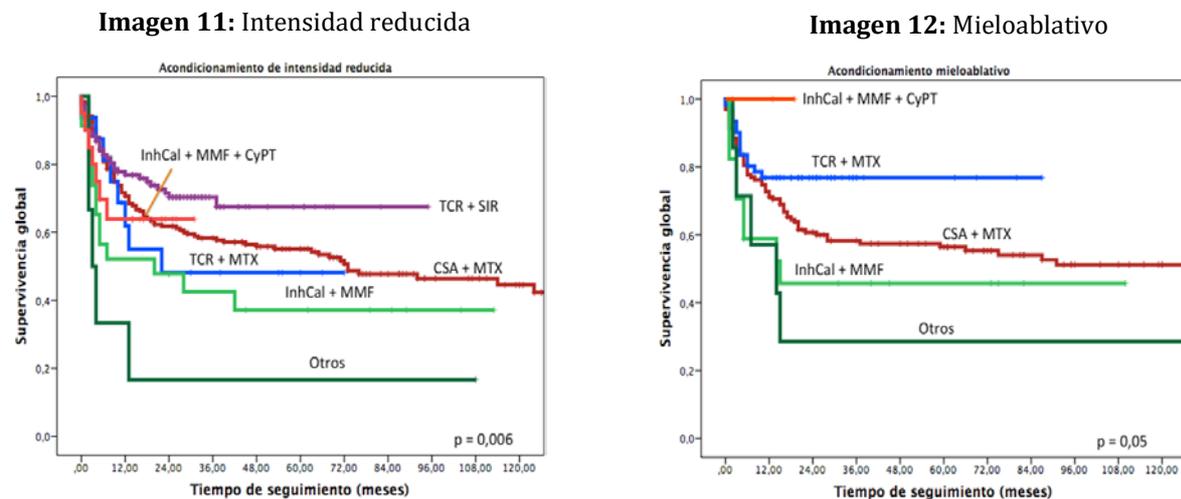
Tipo de donante	Mediana de seguimiento (vivos)
DE HLA idéntico	55 meses (3-185)
DE con 1 ó 2 mismatch	85 meses (8- 129)
DE haploidentico	16,5 meses (3-31)
DNE HLA idéntico	28 meses (5- 113)
DNE con 1 ó 2 mismatch	39 meses (9-132)

En segundo lugar, es importante recordar que determinados tipos de profilaxis, en particular la profilaxis de tacrólimus-sirólimus (TCR-SIR), sólo se utiliza en pacientes con acondicionamiento de intensidad reducida. Por este motivo hemos estudiado el impacto de la profilaxis de EICH en la SG separando dos grupos en función de la intensidad del acondicionamiento.

Si seleccionamos aquellos pacientes con acondicionamiento de intensidad reducida, el régimen de TCR-SIR de nuevo tuvo una SG significativamente mejor ($p=0,006$) con una mediana de supervivencia no alcanzada para frente a los 73

meses del grupo de ciclosporina + metotrexato, 22 meses en tacrólimus + metotrexato, 42 meses en inhibidor de calcineurina + MMF y 3 meses en otras profilaxis diferentes a las estándar. La mediana tampoco se alcanzó en pacientes haploidénticos con ciclofosfamida post-trasplante. Para los pacientes con acondicionamiento mieloablativo, las diferencias entre las diferentes profilaxis de EICH utilizadas se quedaron en el límite de la significación ($p = 0,05$), siendo la mediana de supervivencia no alcanzada en aquellos pacientes con TCR + MTX o con InhCal + MMF y de 138 meses en el grupo de CSA + MTX, con los peores resultados para los regímenes de profilaxis de EICH diferentes a los habituales, con una mediana de 14 meses (**imagen 5**). En este caso los trasplantes haploidénticos no son valorables, puesto que únicamente 2 pacientes dentro de este grupo recibieron acondicionamiento mieloablativo durante el periodo del estudio.

Imagen 11 y 12: SG dependiendo de la intensidad del acondicionamiento (mieloablativo o intensidad reducida respectivamente) y del tipo de profilaxis de EICH.



3.2. Análisis multivariante

Los resultados del análisis multivariante se especifican en la **tabla 9**. Como podemos observar la profilaxis de EICH con tacrólimus + metotrexate, TCR-SIR o con ciclofosfamida post-trasplante (haploidénticos) y el presentar EICHc fueron

los factores con impacto favorable en la supervivencia mientras que la aquellos con edad >50 años, tener EICHa III-IV, síndrome de obstrucción sinusoidal o infección fúngica angioinvasiva se asociaron con una peor SG.

Tabla 9: Análisis multivariante de los factores con influencia en la SG de la serie global.

Variable	p	HR	IC 95%
<u>ECOG 2-3</u>	0,32		
<u>Diagnóstico</u>	0,67		
<u>Edad > 50 años</u>	0,02	1,57	1,07-2,23
<u>Tipo de donante</u>	0,41		
<u>Trasplante autólogo previo</u>	0,19		
<u>>4 líneas de tratamiento preTPH</u>	0,31		
<u>Situación de la enfermedad según estatus EBMT al trasplante</u>	0,15		
<u>Profilaxis de EICH:</u>	0,017		
• CSA + MTX	Referencia		
• TCR + MTX	0,033	0,46	0,23-0,94
• InhCal + MMF	0,48		
• TCR + SIR	0,013	0,49	0,27 - 0,86
• InhCal + MMF + CyPT	0,044	0,07	<0,01-0,94
• Otras profilaxis	0,36		
<u>EICHa III-IV</u>	<0,001	2,7	1,75 - 4,13
<u>Tipo EICHc:</u>	<0,001		
• No EICHc	Referencia		
• Leve	<0,001	0,23	0,13 - 0,41
• Moderado	<0,001	0,23	0,15 - 0,39
• Grave	<0,001	0,29	0,18 - 0,48
<u>Reactivación de CMV</u>	0,54		
<u>Infección fúngica post-TPH</u>	0,013	1,78	1,13-2,8
<u>MAT - AT</u>	0,05	1,65	0,99-2,75
<u>SOS</u>	0,001	4,12	1,76 - 9,65

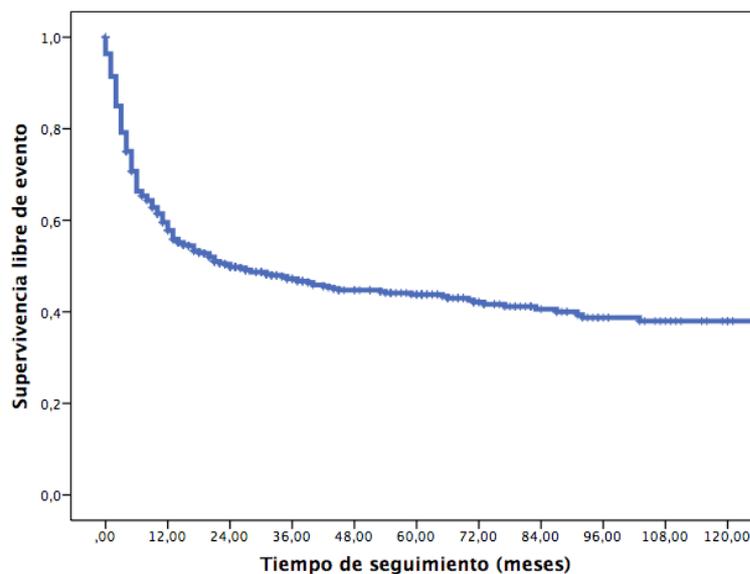
4. Supervivencia libre de evento.

De los 618 pacientes analizados, 335 (55%) o recayeron o fallecieron durante el seguimiento, siendo consideradas ambas situaciones como “evento” para el análisis de la supervivencia libre de evento (SLE).

En 206/335 (61%) el primer evento fue la recaída o progresión de su enfermedad de base.

La mediana de SLE estimada fue de 24 meses (IC 95% 12-35 meses) con una SLE estimada del 79% en el día +100, 58% a +1 año, 50% a los 2 años y 44% a los 5 años respectivamente (**imagen 13**).

Imagen 13: SLE de la serie global.



4.1. Análisis univariante.

El análisis univariante para identificar aquellos factores con impacto en la supervivencia libre de evento se especifican en la **tabla 10** marcando las diferencias según la mediana de supervivencia para cada grupo. Aquellos factores en los que se encontraron diferencias fueron:

- De las características basales: El diagnóstico (siendo los peores resultados en pacientes con mieloma múltiple), la edad al trasplante (peor SLE en aquellos pacientes con más de 50 años), los pacientes politratados (peor SLE con trasplante autólogo previo o >4 líneas de tratamiento antes del alogénico), la situación de la enfermedad en el momento del trasplante, y

la profilaxis de EICH utilizada con los mejores resultados de SLE para el grupo con tacrólimus-metotrexate o basados en ciclofosfamida post-trasplante dentro del protocolo del hapoidéntico.

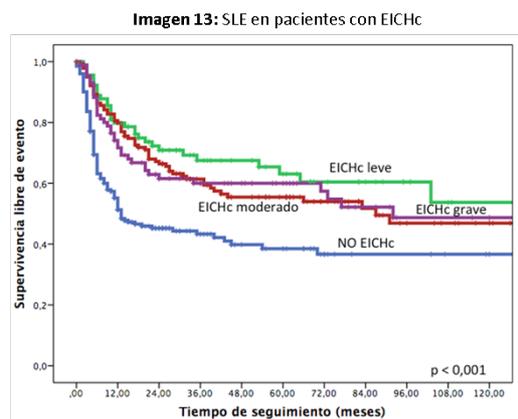
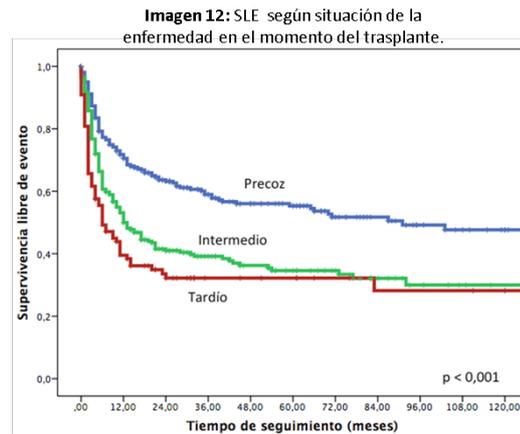
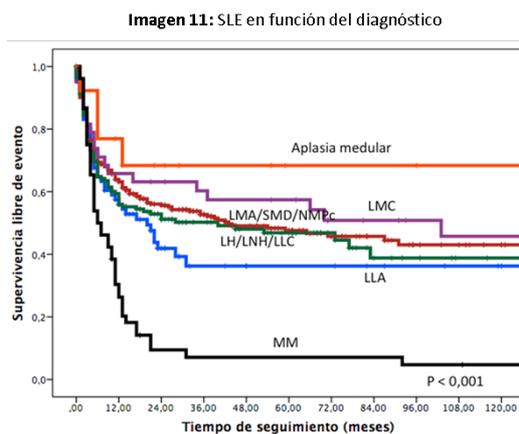
- Complicaciones post-trasplante: tanto el desarrollo de EICHa III-IV, síndrome de obstrucción sinusoidal, microangiopatía trombótica asociada al trasplante o el desarrollo de infección fúngica angioinvasiva tuvieron un impacto desfavorable en la supervivencia, mientras que aquellos pacientes con EICHc tuvieron mejor supervivencia que aquellos sin EICHc, especialmente aquellos con EICHc leve (mediana de SLE no alcanzada).

Tabla 10: Análisis univariante de los factores con impacto en la SLE de la serie global.

Factor	p	Diferencia entre cada variable (mediana de tiempo)
<u>Año del trasplante < 2005</u>	0.3	
<u>ECOG 2-3</u>	<0.001	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ECOG 0-1: 31 meses ▪ ECOG 2-3: 4 meses
<u>Diagnóstico [imagen 14]</u>	<0.001	<ul style="list-style-type: none"> ▪ LMA/SMD/MF: 43 meses ▪ LLA: 20 meses ▪ LNH/LH/LLC: 28 meses ▪ LMC: 103 meses ▪ Aplasia Medular: NA ▪ MM: 6 meses
<u>Edad > 50 años</u>	0.049	<ul style="list-style-type: none"> ▪ <50 años: 40 meses ▪ > 50 años: 17 meses
<u>Tipo de donante</u>	0.3	
<u>Mismatch de sexo</u>	0.4	
<u>Estatus CMV D / R</u>	0.76	
<u>Trasplante autólogo previo</u>	<0.001	<ul style="list-style-type: none"> ▪ No: 40 meses ▪ Sí: 10 meses
<u>Líneas de tto previas > 4</u>	<0.001	<ul style="list-style-type: none"> ▪ No: 31 meses ▪ Sí: 5 meses
<u>Infección fúngica previa</u>	0.77	
<u>Situación de la enfermedad según estatus EBMT al trasplante [imagen 15]</u>	<0.001	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Precoz: 91 meses ▪ Intermedia: 12 meses ▪ Tardía: 6 meses
<u>Acondicionamiento de intensidad reducida</u>	0.18	
<u>Fármacos utilizados en el acondicionamiento</u>	0.16	
<u>Fuente de progenitores</u>	0.38	
<u>Profilaxis de EICH</u>	0.039	<ul style="list-style-type: none"> ▪ CSA + MTX: 21 meses ▪ TCR + MTX: NA ▪ InhCal + MMF: 9 meses ▪ TCR + SIR: 34 meses ▪ InhCal + MMF + CyPT: NA

<u>Depleción T <i>in vivo</i></u>	0.64	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Otras: 4 meses
<u>EICHa III-IV</u>	<0.001	<ul style="list-style-type: none"> ▪ No: 44 meses ▪ Sí: 6 meses
<u>Tipo de EICHc</u> [imagen 16]	<0.001	<ul style="list-style-type: none"> ▪ No EICHc: 13 meses ▪ Leve: NA ▪ Moderada: 87 meses ▪ Grave: 92 meses
<u>Reactivación CMV</u>	0.26	
<u>Infección fúngica post-TPH</u>	<0.001	<ul style="list-style-type: none"> ▪ No: 27 meses ▪ Sí: 6 meses
<u>MAT-AT</u>	0.009	<ul style="list-style-type: none"> ▪ No: 31 meses ▪ Sí: 10 meses
<u>SOS</u>	<0.001	<ul style="list-style-type: none"> ▪ No: 28 meses ▪ Sí: 4 meses

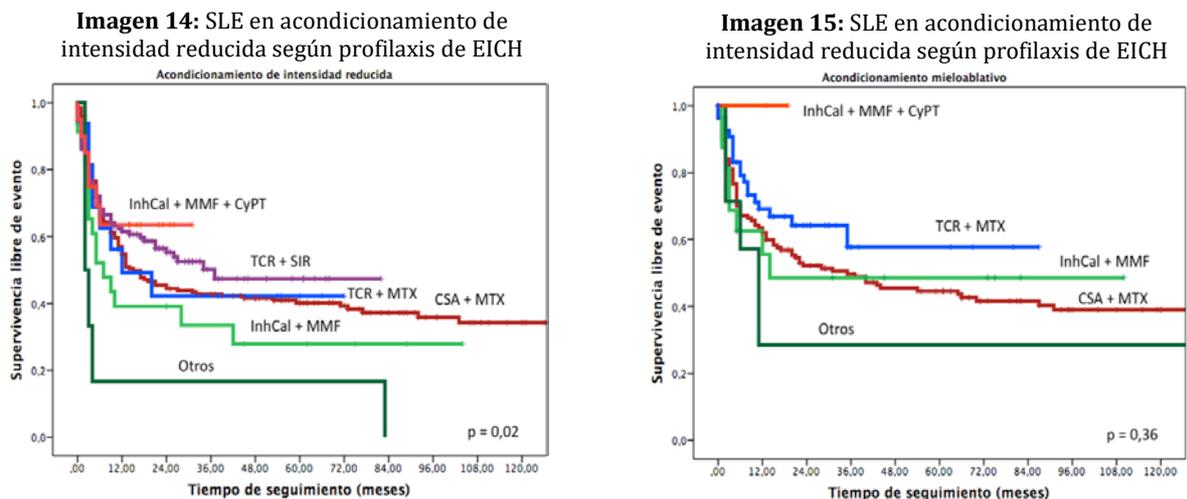
Imagen 14, 15 y 16: SLE en función del diagnóstico, situación de la enfermedad en el momento del trasplante y desarrollo de EICHc (respectivamente).



Atendiendo a la profilaxis de EICH y considerando aquellos pacientes con acondicionamiento de intensidad reducida (por los motivos anteriormente especificados en el apartado de SG), se mantienen las diferencias estadísticamente significativas para la SLE dependiendo del tipo de profilaxis de EICH utilizada ($p=0,017$), con una mediana de 15 meses para pacientes con CSA+MTX, 12 meses para TCR + MTX, 6 meses para inhibidor de calcineurina + MMF, 37 meses para TCR + SIR, 2 meses para otras profilaxis y no alcanzada para pacientes con trasplante haploidéntico (profilaxis de EICH con inhibidor de calcineurina + MMF + CyPT) (**imagen 14**).

En el caso del acondicionamiento mieloablatoivo, no hubo diferencias estadísticamente significativas ($p=0,36$), aunque esto probablemente sea debido al bajo número de pacientes en las ramas de inhibidor de calcineurina + MMF + CyPT (haploidéntico) y de otras profilaxis (**imagen 15**).

Imagen 14 y 15: SLE en función de la profilaxis de EICH utilizada en pacientes con acondicionamiento de intensidad reducida y acondicionamiento mielablatoivo (respectivamente).



4.2. Análisis multivariante

Los resultados del análisis multivariante se especifican en la **tabla 11**. Como podemos observar la profilaxis de EICH con tacrólimus + metotrexate o con ciclofosfamida post-trasplante (haploidénticos) y el presentar EICHc fueron los

factores con impacto favorable en la supervivencia mientras que la aquellos con estadio tardío como situación de la enfermedad al trasplante, diagnosticados de mieloma múltiple o que desarrollaron síndrome de obstrucción sinusoidal se asociaron con una peor SLE.

Tabla 11: Análisis multivariante de los factores con influencia en la SLE de la serie global.

Variable	p	HR	IC 95%
<u>ECOG 2-3</u>	0,36		
<u>Diagnóstico</u>	<0,001		
• LMA/SMD/MF	Referencia		
• LLA	0,76		
• LNH/LH/LLC	0,32		
• LMC	0,18		
• MM	0,002	2,34	1,38-4,09
<u>Edad > 50 años</u>	0,2		
<u>Trasplante autólogo previo</u>	0,45		
<u>Situación de la enfermedad según estatus EBMT al trasplante</u>	0,02		
• Precoz	Referencia		
• Intermedia	0,37		
• Tardía	0,005	1,8	1,2-2,7
<u>Profilaxis de EICH:</u>	0,021		
▪ CSA + MTX	Referencia		
▪ TCR + MTX	0,028	0,05	0,34 - 0,94
▪ InhCal + MMF:	0,37		
▪ TCR + SIR	0,23		
▪ InhCal + MMF + CyPT:	0,03	0,31	0,11-0,94
▪ Otras	0,11		
<u>EICHa III-IV</u>	0,002	1,8	1,25 - 2,6
<u>Tipo EICHc:</u>	<0,001		
• No EICHc	Referencia		
• Leve	<0,001	0,37	0,24 - 0,57
• Moderado	<0,001	0,41	0,28 - 0,58
• Grave	<0,001	0,38	0,25 - 0,58
<u>Infección fúngica post-TPH</u>	0,14		
<u>MAT-AT</u>	0,9		
<u>SOS</u>	0,02	2,6	1,14 - 5,85

5. Supervivencia libre de EICH y libre de recaída

5.1. Concepto de supervivencia libre de EICH y libre de recaída: SLER1 y SLER2.

Tal y como se ha comentado en el apartado de introducción y material y métodos, se han considerado dos definiciones distintas para la supervivencia libre de EICH y recaída (SLER) en base a las publicaciones existentes. Así, llamaremos SLER1 a aquella en la que se considera como evento la recaída de su enfermedad de base, el éxitus, el desarrollo de EICHa grado III-IV o de EICHc que requiera tratamiento inmunosupresor sistémico (IS) y SLER2 a aquella que incluye los mismos parámetros salvo que la EICHc se consideró como evento exclusivamente si era EICHc grave.

5.2. Características diferenciales en la serie según el tipo de donante.

Para realizar el estudio de la SLER se han excluido a los pacientes con patologías no malignas (aquellos diagnosticados de aplasia medular) así como se ha ampliado el grupo de trasplantes haploidénticos, por lo que la serie final consta de 616 pacientes, tal y como se ha especificado en el apartado de material y métodos.

Las características diferenciales dependiendo del tipo de donante se especifican en la **tabla 12**. Entre las diferencias existentes entre ambos grupos destacaríamos sobre todo las que diferencian al grupo con trasplante haploidéntico. En este grupo, fue la LMA la indicación más frecuente para realización de trasplante y en un mayor porcentaje de casos la enfermedad la situación de la enfermedad en el momento del trasplante cumplía criterios de estadio tardío, presenta una mediana de edad significativamente mayor, y es el grupo de pacientes con menor porcentaje de EICHa y crónica, sobre todo comparado con el grupo de donante no emparentado.

Tabla 12: Características diferenciales en el grupo de pacientes usado para el análisis de la SLER

	Grupo completo (n = 616)	DE (n = 394)	DNE (n = 186)	Haplo (n = 36)	p
<u>Mediana de edad (años, rango)</u>	49 (16-70)	50 (16-69)	49 (17-68)	60 (16-70)	<0.001
<u>Género masculino</u>	363 (59%)	240 (61%)	101 (54%)	22 (60%)	0.3
<u>Mismatch de sexo</u>	143 (23%)	97 (25%)	35 (19%)	11 (30%)	0.19
<u>Diagnóstico:</u>					0.002
• LMA	200 (33%)	128 (33%)	54 (29%)	18 (51%)	
• LLA	73 (12%)	41 (10%)	32 (17%)	----	
• SMD	87 (14%)	49 (13%)	31 (17%)	7 (19%)	
• LMC	39 (6%)	28 (7%)	11 (6%)	----	
• NPMc Ph-	12 (2%)	10 (3%)	1 (<1%)	1 (3%)	
• LNH/LH/LLC	152 (25%)	96 (25%)	46 (24%)	10 (17%)	
• MM	53 (9%)	42 (10%)	11 (6%)	-----	
<u>Acondicionamiento</u>					0.06
• AIR	390 (64%)	246 (62%)	114 (61%)	30 (83%)	
• QT mielo-ablativo	157 (25%)	106 (27%)	45 (24%)	6 (17%)	
• Basados TBI	69 (11%)	42 (11%)	27 (15%)	-----	
<u>Fuente de progenitores:</u>					<0.001
• SP	531 (86%)	368 (93%)	128 (69%)	35 (97%)	
• MO	64 (10%)	26 (7%)	37 (20%)	1 (3%)	
• SCU	21 (3%)	-----	21 (11%)	-----	
<u>ECOG \geq 2</u>	47 (8%)	34 (9%)	11 (6%)	2 (6%)	0.45
<u>Situación de la enfermedad según estatus EBMT al trasplante</u>					0.008
• Precoz	276 (45%)	182 (46%)	79 (43%)	15 (41%)	
• Intermedio	235 (38%)	149 (38%)	78 (42%)	8 (22%)	
• Tardío	105 (17%)	63 (16%)	29 (16%)	13 (38%)	
<u>Año 2005-2016</u>	423 (69%)	221 (56%)	165 (89%)	37(100%)	<0.001
<u>Trasplante autólogo previo</u>	143 (23%)	86 (22%)	47 (25%)	10 (27%)	0.6
<u>Mediana de líneas de tratamiento previas (range)</u>	2 (0-9)	1 (0-9)	2 (0-7)	2 (0-6)	0.035
<u>Identidad HLA</u>					
• Idéntico	489 (79%)	380 (96%)	109 (59%)	-----	
• 1 ó 2 mismatch	91 (15%)	14 (4%)	77 (41%)	-----	-----
• Haploidéntico	36 (6%)	-----	----	36 (100%)	
<u>Depleción T in vivo</u>	54 (9%)	6 (2%)	48 (26%)	-----	-----
<u>Profilaxis de EICH</u>					
• CSA + MTX	316 (51%)	296 (75%)	20 (11%)	----	
• TCR + MTX	74 (12%)	29 (7%)	45 (24%)	----	
• InhCal + MMF	40 (7%)	3 (1%)	37 (20%)	----	-----
• TCR + SIR	135 (22%)	56 (14%)	79 (43%)	----	
• InhCal+ MMF +	36 (6%)	-----	-----	36 (100%)	

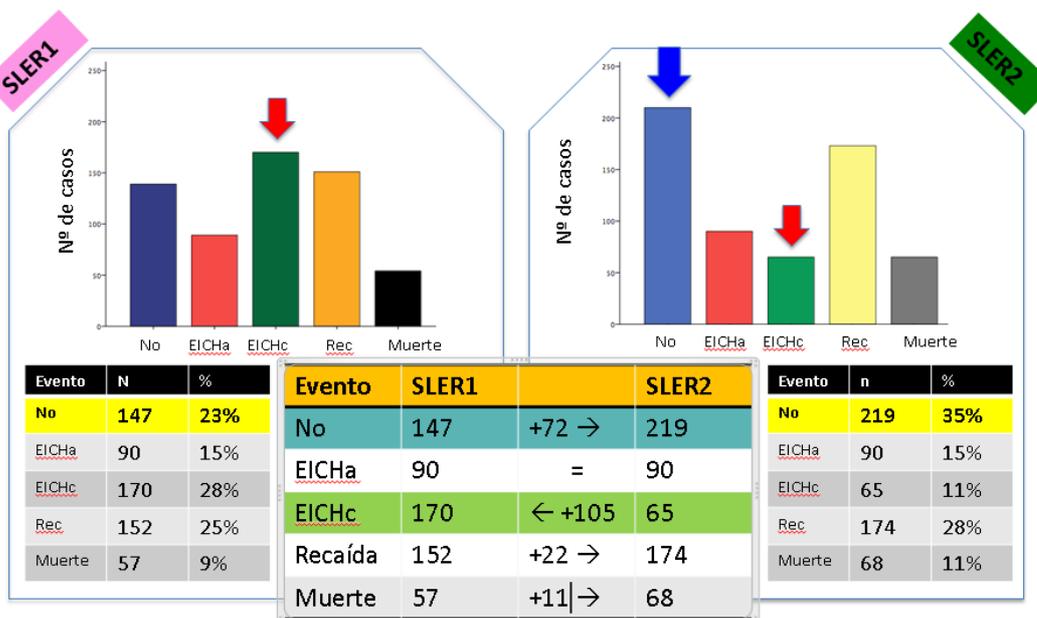
CyPT	15 (2%)	10 (2%)	5 (3%)	----	
• Otras					
EICHa grado II-IV	345 (57%)	194 (50%)	133 (73%)	18 (49%)	<0.001
• Mediana de aparición (días, rango)	24 (4-362)	30 (4-252)	22 (4-196)	28 (18-362)	0.001
• EICHa III - IV	95 (16%)	55 (14%)	37 (20%)	3 (9%)	0.09
EICHc (*)	318 (61%)	222 (66%)	90 (57%)	6 (20%)	<0.001
• Mediana de aparición (días, rango)	217 (47-1477)	213 (47-1477)	228 (70-1304)	366 (152-604)	0.1
• EICHc moderada o grave	225 (43%)	155 (47%)	68 (43%)	2 (6%)	0.001

(*) Para pacientes evaluables al +100.

5.3. Diferencias para cada evento entre SLER1 y SLER2.

Los eventos presentados en SLER1 y SLER2 se especifican en la **imagen 16** observando que la principal diferencia entre ambos grupos viene determinada por el porcentaje de pacientes que tuvieron EICHc como primer evento (105 pacientes más con EICHc con la definición de SLER1 comparado con SLER2), la mayoría de los cuales (72/105) no tuvieron ningún evento para la definición de SLER2.

Imagen 16: Diferencias en eventos para cada uno de los dos endpoints compuestos (SLER1 y SLER2).

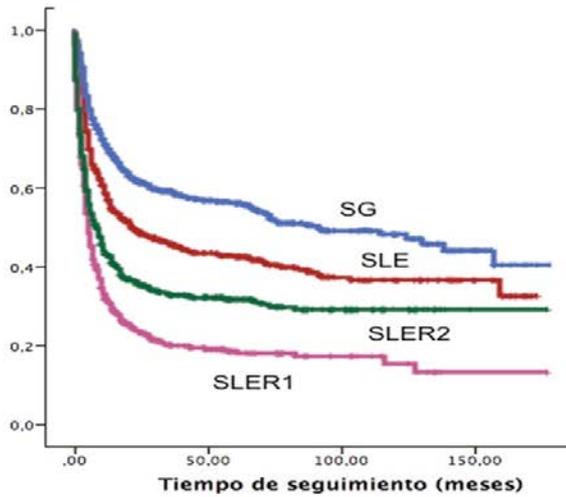


5.4. Análisis univariante.

A continuación se analizó la SLER1 y la SLER2 estimada para cada momento del trasplante, así como los factores que influyeron de manera estadísticamente significativa tanto en SLER1 como en SLER2.

- **SLER1:** La mediana de SLER1 fue de 6 meses (IC95% 5,16 – 6,84) con una SLER1 estimada a +1 año del 35%, 26% a los dos años y 20% a los 5 años (**imagen 17 / tabla 13**). En el análisis univariante (**tabla 14**), los factores con impacto desfavorable en SLER1 fueron: el ECOG 2-3, la edad > 50 años, haber recibido un trasplante autólogo previo, haber recibido >4 líneas de tratamiento antes del trasplante o la situación de la enfermedad en el momento del trasplante (intermedia / tardía). También tuvo influencia el diagnóstico de base (lo mejores resultados fueron para pacientes con neoplasias mieloides y los peores para paciente con mieloma múltiple) y el tipo de donante, particularmente la disparidad HLA, pues los peores resultados fueron para pacientes con 1 ó 2 mismatch mientras que los mejores resultados para el trasplante haploidéntico.
- **SLER2:** La mediana de SLER2 fue de 11 meses (IC95% 8,58 – 13,4) con una SLER2 estimada a +1 año del 46%, 38% a los dos años y 33% a los 5 años (**imagen 17 / tabla 13**). En el análisis univariante (**tabla 15**) las variables estadísticamente significativas fueron las mismas que para SLER1 salvo el tipo de donante (diferencias no significativas) y que el acondicionamiento de intensidad reducida mostró una tendencia a la significación ($p = 0,08$).

Imagen 17/tabla 13: Análisis univariante de supervivencia según Kaplan-Meier.



	Mediana	+1 año	+2 años	+ 5 años
SG	114 meses	71%	62%	57%
SLE	24 meses	58%	50%	44%
MRT	NA	17%	19%	21%
SLER1	6 meses	35%	26%	20%
SLER2	11 meses	46%	38%	33%

Tabla 14: Análisis univariante de los factores con impacto en SLER1

Factor	p	Diferencia entre cada variable (mediana de tiempo)
<u>Año del trasplante < 2005</u>	0.26	
<u>ECOG 2-3</u>	0.034	<ul style="list-style-type: none"> ECOG 0-1: 6 meses ECOG 2-3: 4 meses
<u>Diagnóstico</u>	0.026	<ul style="list-style-type: none"> LMA/SMD/MF: 7 meses LLA: 5 meses LNH/LH/LLC: 6 meses LMC: 7 meses MM: 5 meses
<u>Edad > 50 años</u>	0.073	<ul style="list-style-type: none"> <50 años: 130 meses > 50 años: 71 meses
<u>Identidad HLA del donante</u>	0.036	<ul style="list-style-type: none"> Idéntico: 6 meses 1 ó 2 Mismatch: 5 meses Haploidéntico: NA
<u>Mismatch de sexo</u>	0.37	
<u>Estatus CMV D / R</u>	0.75	
<u>Trasplante autólogo previo</u>	0.013	<ul style="list-style-type: none"> No: 7 meses Sí: 5 meses
<u>Líneas de tto previas > 4</u>	0.021	<ul style="list-style-type: none"> No: 6 meses Sí: 5 meses
<u>Infección fúngica previa</u>	0.71	
<u>Situación de la enfermedad según estatus EBMT al trasplante</u>	<0.001	<ul style="list-style-type: none"> Precoz: 8 meses Intermedia: 6 meses Tardía: 4 meses
<u>Acondicionamiento de intensidad reducida</u>	0.21	
<u>Fuente de progenitores</u>	0.6	<ul style="list-style-type: none"> SP: 124 meses MO: 87 meses SCU: 14 meses
<u>Profilaxis de EICH</u>	0.3	
<u>Depleción T <i>in vivo</i> (*)</u>	0.7	

(*) En el caso de la depleción T *in vivo* se realizó un segundo análisis incluyendo hemopatías no malignas en cuyo caso la diferencia sí era significativa (0,021) siendo la mediana de 6 meses para pacientes sin depleción T frente a 11 meses de pacientes con depleción T.

Tabla 15: Análisis univariante de factores con impacto en SLER2.

Factor	p	Diferencia entre cada variable (mediana de tiempo)
<u>Año del trasplante < 2005</u>	0.55	
<u>ECOG 2-3</u>	0.007	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ECOG 0-1: 11 meses ▪ ECOG 2-3: 4 meses
<u>Diagnóstico</u>	<0.001	<ul style="list-style-type: none"> ▪ LMA/SMD/MF: 12 meses ▪ LLA: 8 meses ▪ LNH/LH/LLC: 11 meses ▪ LMC: 25 meses ▪ MM: 6 meses
<u>Edad > 50 años</u>	0.028	<ul style="list-style-type: none"> ▪ <50 años: 130 meses ▪ > 50 años: 71 meses
<u>Identidad HLA del donante</u>	0.1	
<u>Mismatch de sexo</u>	0.64	
<u>Estatus CMV D / R</u>	0.72	
<u>Trasplante autólogo previo</u>	0.003	<ul style="list-style-type: none"> ▪ No: 12 meses ▪ Sí: 6 meses
<u>Líneas de tto previas > 4</u>	0.022	<ul style="list-style-type: none"> ▪ No: 11 meses ▪ Sí: 5 meses
<u>Infección fúngica previa</u>	0.78	
<u>Situación de la enfermedad según estatus EBMT al trasplante</u>	<0.001	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Precoz: 27 meses ▪ Intermedia: 7 meses ▪ Tardía: 5 meses
<u>Acondicionamiento de intensidad reducida</u>	0.08	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Mieloablatoivo: 15 meses ▪ Intensidad reducida: 8 meses
<u>Fuente de progenitores</u>	0.46	
<u>Profilaxis de EICH</u>	0.29	
<u>Depleción T <i>in vivo</i></u>	0.62	

5.5. Análisis multivariante.

Tal y como se observa en la **tabla 16**, la situación de la enfermedad en el momento del trasplante fue el único factor que influyó negativamente tanto en SLER1 como en SLER2. Además en la SLER1 mantuvo la significación el haber recibido >4 líneas de tratamiento previas como factor desfavorable y el beneficio del trasplante haploideéntico y la depleción T *in vivo*.

Tabla 16: Análisis multivariante de los factores con influencia en SLER1 y SLER2.

Regresión de Cox	SLER1			SLER2		
	p	HR	IC 95%	p	HR	IC 95%
<u>Diagnóstico</u>	0,07			0.012		
• LMA/SMD/MF	Ref			Ref		
• LLA	0,085	1,3	0,96-1,75	0.05	1.4	0.99-1.93
• LMC	0,69			0.14	0.79	0.57-1.08
• LNHL/LH/LLC	0,09	0,78	0,59-1,04	0.44	0.83	0.5-1.32
• MM	0,99			0.22	1.3	0.9-1.96
<u>ECOG \geq 2</u>	0.37			0.28		
<u>Edad >50</u>	0,55			0,28		
<u>Acondicionamiento de intensidad reducida</u>	-----	-----	-----	0,83		
<u>Trasplante autólogo previo</u>	0.1			0.33		
<u>>4 líneas de tto previas</u>	0.041	1.4	1.02-1.99	0.18		
<u>Situación de la enfermedad según estatus EBMT al trasplante</u>	<0.001			<0.001		
• Precoz	Ref			Ref		
• Intermedia	0.007	1.42	1.1-1.8	0.005	1.5	1.1-1.9
• Tardía	<0.001	1.8	1.4-2.3	<0.001	1.9	1.4-2.6
<u>Identidad HLA</u>	0.005					
• Idéntico	Ref					
• 1 ó 2 mismatch	0.21	1,2	0.91-1.58	----	----	----
• Haploidéntico	0.004	0.47	0.28-0.78			
<u>Depleción T in vivo</u>	0.016	0.6	0.43-0.92	----	-----	----

RESULTADOS 2

Análisis de las características clínicas y de los factores de riesgo para el desarrollo de EICH aguda y EICH crónica

*TRASPLANTE ALOGÉNICO DE
PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS
EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO DE
SALAMANCA: EFICACIA,
COMPLICACIONES E IMPACTO DE LOS
NUEVOS PROCEDIMIENTOS TRAS 20
AÑOS DE EXPERIENCIA.*

Índice del capítulo

1. Enfermedad Injerto Contra Huésped Aguda grado II- IV.
 - 1.1. Incidencia de EICHa II-IV y EICHa III-IV.
 - 1.2. Características basales de los pacientes con EICHa II-IV.
 - 1.3. Factores de riesgo para el desarrollo de EICHa II-IV y EICHa III-IV.
 - 1.4. Características clínicas y de respuesta al tratamiento de pacientes con EICHa II-IV.
 - 1.4.1. Características clínicas.
 - 1.4.2. Respuesta al tratamiento de primera línea con corticoides.
 - 1.4.3. Respuesta al tratamiento de primera línea con corticoides en función del grado de EICHa.
 - 1.4.4. Factores de riesgo de córtico-refratariedad.
 - 1.5. Supervivencia en pacientes con EICHa II-IV.

2. Enfermedad Injerto Contra Huésped crónica.
 - 2.1. Incidencia de EICHc.
 - 2.2. Características basales de los pacientes con EICHc.
 - 2.3. Factores de riesgo para el desarrollo de EICHc.
 - 2.4. Características clínicas de los pacientes con EICHc.
 - 2.5. Supervivencia en pacientes con EICHc.
 - 2.6. Análisis de la EICHc desarrollada en el contexto de la retirada del tratamiento inmunosupresor o la infusión de linfocitos del donante (EICH crónica inducida).
 - 2.6.1. Características diferenciales entre pacientes con EICHc inducida frente al resto de EICHc.
 - 2.6.2. Supervivencia en pacientes con EICHc inducida.

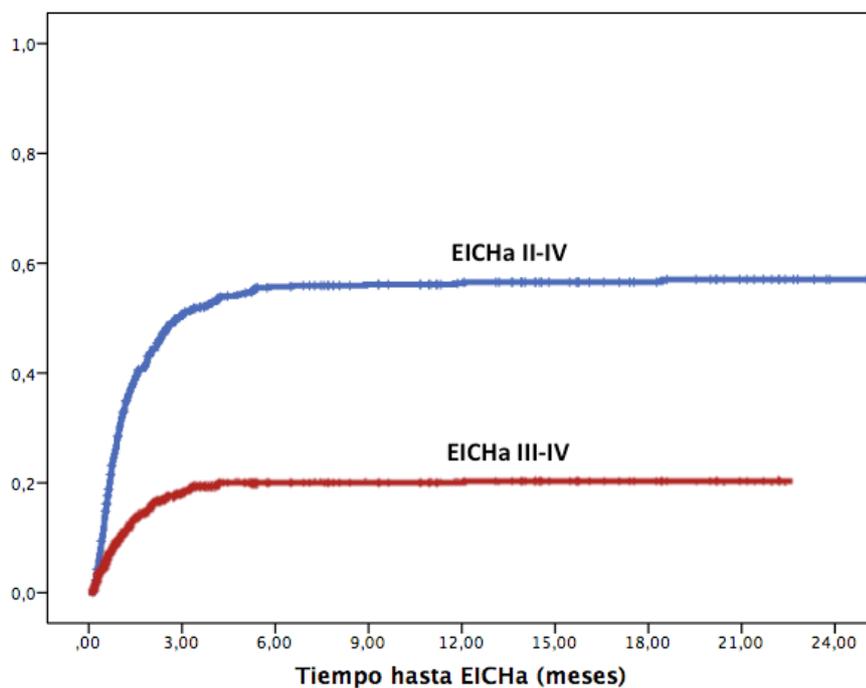
1. Enfermedad Injerto Contra Huésped aguda grados II- IV

1.1. Incidencia de EICHa II-IV y EICHa III-IV

De los 618 pacientes incluidos en el estudio, n = 342 (56%) presentaron EICHa grado II-IV, siendo en 95 de ellos (15%) grado III-IV. En 9 pacientes (1.4%), la EICHa se consideró no valorable por éxitus previo al injerto hematopoyético.

La incidencia acumulada de EICHa en nuestra serie se refleja en la **imagen 1**.

Imagen 1: Incidencia acumulada de EICHa II-IV (línea azul) y EICHa III-IV (línea roja).



1.2. Características basales de los pacientes con EICHa II-IV.

Las características basales seleccionando a aquellos pacientes con EICHa II-IV se resumen en la **tabla 1**.

Tabla 1. Características basales y relacionadas con el trasplante de los pacientes con EICHa grado II-IV.

Características basales (n = 342)	n (%)	Mediana (rango)
<u>Edad</u>		50 (16-69)
<u>Acondicionamiento mieloablativo</u>	124 (37%)	
<u>Esquemas de acondicionamiento</u>		
• FluBu AIR	84 (25%)	
• FluBu AMA	26 (8%)	
• FluBu AMA +Tiotepa	6 (2%)	
• BuCy +/- Tiotepa	41 (12%)	
• Basado en TBI	48 (14%)	
• FluMel	93 (27%)	
• FluMel + Bortezomib	6 (2%)	
• FluMel + Tiotepa	5 (1%)	
• FluMel + antiCD20	14 (4%)	
• FluBuCy (haploidéntico)	5 (1%)	
• Otros	14 (4%)	
<u>Tipo de donante</u>		
• DE HLA idéntico	186 (54%)	
• DE con 1 ó 2 mismatch	11 (3%)	
• DE haploidéntico	10 (3%)	
• DNE HLA idéntico	71 (21%)	
• DNE mismatch	54 (16%)	
• SCU	10 (3%)	
<u>Edad donante</u>		49 (12-77)
<u>Depleción T in vivo</u>	31 (9%)	
<u>Profilaxis EICH</u>		
• CSA + MTX	157 (46%)	
• TCR + MTX	49 (14%)	
• InhCal + MMF	37 (8%)	
• TCR + SIR	92 (27%)	
• Otros	6 (2%)	
• InhCal + MMF + CyPT	10 (3%)	
<u>Fuente SP</u>	281 (84%)	
<u>CD 34 x10E6/Kg</u>		5,49 (0,9-16,3)

1.3. Factores de riesgo para el desarrollo de EICHa II-IV y III-IV.

Los factores de riesgo para el desarrollo de EICHa II-IV se especifican en la **tabla 2** y **tabla 3** respectivamente.

Lo más reseñable de los resultados expuestos, es que el donante no emparentado no idéntico fue el factor con mayor impacto a la hora de considerar el riesgo de desarrollar EICHa de un paciente siendo en el análisis multivariante el único factor predisponente para el desarrollo de EICHa II-IV, EICHa III-IV y para la córtico-refractariedad (como se desarrollará más adelante).

Del resto de factores, el único que influyó en el desarrollo de EICHa II-IV (no significativo en análisis multivariante en grado III-IV) fue el uso de inhibidor de calcineurina y MMF como profilaxis de EICH, por lo que el clásico esquema de profilaxis basado en inhibidor de calcineurina con MTX, o el más novedoso TCR-SIR, parecen ser a priori mejores alternativas. Hay que tener en cuenta que estos dos últimos esquemas presentaron un impacto desfavorable para el desarrollo de EICHa II-IV, pero no para el de EICHa III-IV ni para la córtico-refractariedad, por lo que aunque el riesgo inicial de EICHa sea potencialmente mayor con ambos esquemas, no lo es para desarrollar una EICH grave ni refractaria, que será lo que principalmente condicione el pronóstico en este grupo de pacientes.

Tabla 2: Análisis univariante y multivariante de los factores de riesgo para el desarrollo de EICHa grado II-IV

	Estudio univariante			Estudio multivariante		
	p	HR	IC 95%	p	HR	IC 95%
<u>Edad del paciente >50 años</u>	0.49					
<u>Mismatch de sexo (receptor varón / donante mujer)</u>	0.08	1.2	0.98-1.59	0.07	1,32	1,007-1,73
<u>Tipo de donante:</u>	<0.001			<0.001		
• DE idéntico	Ref			Ref		
• DE 1 ó 2 MM	0.003	2.52	1.37-4.63	0.034	2.13	1.06-4.3
• DE haploidéntico	0.75			0.9		
• DNE idéntico	<0.001	1.96	1.49-2.58	0.013	1.6	1.1-2.34
• DNE 1 ó 2 MM	<0.001	3.54	2.6-4.82	<0.001	2.77	1.86-4.11
• SCU	0.58			0.31		
<u>CMV Receptor / Donante</u>	0.001					
• +/+	Ref					
• -/-	0.94			0.6		
• -/+	0.073	1.45	0.97-2.18			
• +/-	<0.001	1.66	1.28-2.16			
<u>Diagnóstico</u>	0,002					
• LMA/SMD/MF	Ref					
• LLA	0.076	1.36	0.97-1.9			
• LH/LNH/LLC	0.001	1.57	1.22-2.04	0.54		
• LMC	0.25					
• Aplasia Medular	0.18					
• MM	0.4					
<u>Situación de la enfermedad según estatus EBMT al trasplante</u>	0.05					
• Precoz	Ref					
• Intermedio	0.062	1.25	0.99-1.59	0.48		
• Tardío	0.03	1.4	1.03-1.88			
<u>Trasplante autólogo previo</u>	0.04	1.3	1.02-1.66	0.51		
<u>Líneas de tto previas >4</u>	<0.001	1,97	1,4 - 2,8	0.04	1.57	1.02-2.42

<u>Profilaxis con ácido ursodesoxicólico</u>	0.003	1.4	1.13-1.84	0.88		
<u>Año TPH > 2005</u>	0.003	1.5	1.14-1.85	0.95		
<u>Acondicionamiento mieloablativo</u>	0,53					
<u>Esquemas de acondicionamiento</u>	<0.001			<0.001		
• FluBu AIR	Ref			Ref		
• FluBu AMA	0.27			0.007	2.03	1.2-3.4
• FluBu AMA +Tiotepa	0.79			0.17		
• BuCy +/- Tiotepa	0.62			0.008	1.96	1.19-3.24
• Basado en ICT	<0.001	1.93	1.36-2.8	<0.001	2.75	1.69-4.49
• FluMel	0.009	1.48	1.1-1.9	0.1		
• FluMel + Bortezomib	0.018	2.72	1.19-6.2	0.91		
• FluMel + Tiotepa	0.001	4.53	1.83-11.2	0.017	3.7	1.26-10.71
• FluMel + antiCD20	<0.001	3.88	2.2-6.9	0.044	2.19	1.02-4.71
• FluBuCy (haploidéntico)	0.86			0.92		
• Otros	0.6			0.16		
<u>Fuente de progenitores</u>	0,22					
<u>Profilaxis EICH</u>	<0.001			0.031		
• CSA/MTX	Ref			Ref		
• TCR/MTX	0.001	1.69	1.22-2.33	0.86		
• InhCal/MMF	<0.001	2.3	1.54-3.46	0.007	2.31	1.25-4.25
• TCR/SIR	<0.001	1.95	1.51-2.53	0.07	2,06	1,44-2,96
• Otros	0.79			0.28		
• InhCal/MMF/CyPT	0.77			0.56		
<u>Depleción T</u>	0.33					

Tabla 3: Análisis univariante y multivariante de los factores de riesgo para el desarrollo de EICHa grado III-

IV

	Estudio univariante			Estudio multivariante		
	p	HR	IC 95%	p	HR	IC 95%
<u>Edad del paciente >50 años</u>	0.84					
<u>Mismatch de sexo</u>	0.89					
<u>Tipo de donante:</u>	<0.001			0.04		
• DE idéntico	Ref			Ref		

<ul style="list-style-type: none"> • DE 1 ó 2 MM • DE haploidéntico • DNE idéntico • DNE 1 ó 2 MM • SCU 	<p><0.001 0.76 0.005 0.002 0.1</p>	<p>4.83 2.07 2.7</p>	<p>2.07-11.31 1.24-3.5 1.43-5.11</p>	<p>0.009 0.9 0.24 0.05 0.31</p>	<p>3.35 2.13</p>	<p>1.36-8.3 0.99-4.55</p>
<u>CMV Receptor / Donante</u>	0.19					
<u>Diagnóstico</u>	0.1					
<u>Situación de la enfermedad según estatus EBMT al trasplante</u>	0.29					
<u>Trasplante autólogo previo</u>	0.23					
<u>Líneas de tto previas >4</u>	0.024	2.07	1.1-3.9	0.09	1,08	0,99-3,58
<u>Profilaxis con ácido ursodesoxicólico</u>	0.077	1.52	0.96-2.41	0.69		
<u>Año TPH > 2005</u>	0.046	1.61	1.01-2.58	0.26		
<u>Acondicionamiento mieloablativo</u>	0.27					
<u>Fármacos utilizados en el acondicionamiento</u>	0.05					
<ul style="list-style-type: none"> • FluBu AIR • FluBu AMA • FluBu AMA +Tiotepa • BuCy +/- Tiotepa • Basado en ICT • FluMel • FluMel + Bortezomib • FluMel + Tiotepa • FluMel + antiCD20 • FluBuCy (haploidéntico) • Otros 	<p>Ref 0.1 0.74 0.18 0.011 0.067 0.072 0.008 0.007 0.52 0.74</p>	<p>2.46 1.74 3.8 7.19 4.4</p>	<p>1.23-4.9 0.96-3.17 0.89-16.4 1.66-31.1 1.5-13.13</p>	0.12		
<u>Fuente de progenitores</u>	0.54					
<u>Profilaxis EICH</u>	0.008					
<ul style="list-style-type: none"> • CSA/MTX • TCR/MTX • InhCal/MMF • TCR/SIR • Otros • InhCal/MMF/CyPT 	<p>Ref 0.007 0.013 0.35 0.012 0.7</p>	<p>2.14 2.48 3.28</p>	<p>1.24-3.72 1.21-5.1 1.3-8.29</p>	0,62		
<u>Depleción T</u>	0.33					

1.4. Características clínicas y de respuesta al tratamiento en pacientes con EICHa II-IV.

1.4.1. Características clínicas.

Las características con respecto al tipo, grado, y afectación/distribución por órganos se especifica en la tabla 4.

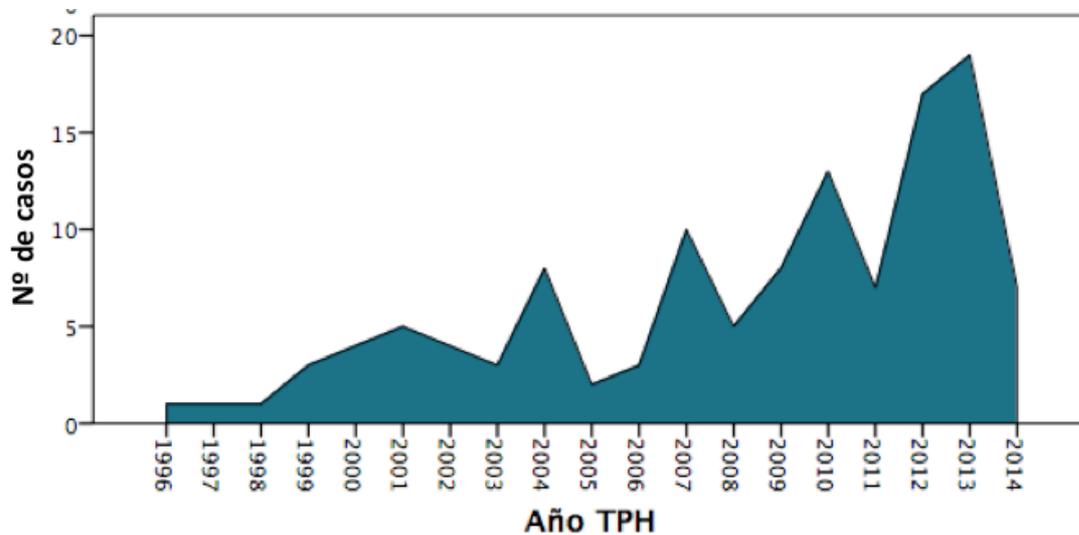
Tabla 4: Características clínicas de los pacientes con EICHa II-IV.

EICHa II-IV (n = 342)	n (%)	Mediana (rango)
<u>Día de inicio EICHa</u>		27 (4 - 362)
<u>Tipo EICHa</u>		
<ul style="list-style-type: none"> EICH hiperaguda EICH aguda EICH aguda tardía 	70 (20%) 247 (73%) 26(7%)	
<u>Grados según clasificación de Glucksberg</u>		
<ul style="list-style-type: none"> IIa IIb III IV 	184 (54%) 63 (18%) 71 (21%) 24 (7%)	
<u>EICHa III-IV *</u>	95 (28%)	
<u>Órganos afectados por EICHa:</u>		
<ul style="list-style-type: none"> Cutánea Digestiva Hepática 	177 (52%) 286 (83%) 48 (14%)	
<u>Distribución por órganos</u>		
<ul style="list-style-type: none"> Cut - / Dig + / Hep - Cut + / Dig + / Hep - Cut + / Dig - / Hep - Cut + / Dig + / Hep + Cut - / Dig + / Hep + Cut + / Dig - / Hep + Cut - / Dig - / Hep + 	145 (44%) 109 (33%) 30 (9%) 18 (6%) 12 (4%) 11 (3%) 3 (1%)	

(*) La EICHa III-IV está representada con respecto al total de EICHa. Tal y como se ha especificado anteriormente, si consideramos la serie global el porcentaje de pacientes con EICHa III-IV es de un 15%, y con EICHa IIb-IV de un 25%.

Un 44% del total de pacientes con EICHa II-IV presentaron afectación exclusiva del tubo digestivo. Analizando la incidencia de EICHa con afectación exclusiva del tubo digestivo en función del año del trasplante, se observa una clara tendencia creciente en su incidencia en los últimos años (**imagen 2**).

Imagen 2: Tendencia creciente a lo largo de los años del número de casos con EICHa grado global IIa limitada a tubo digestivo.



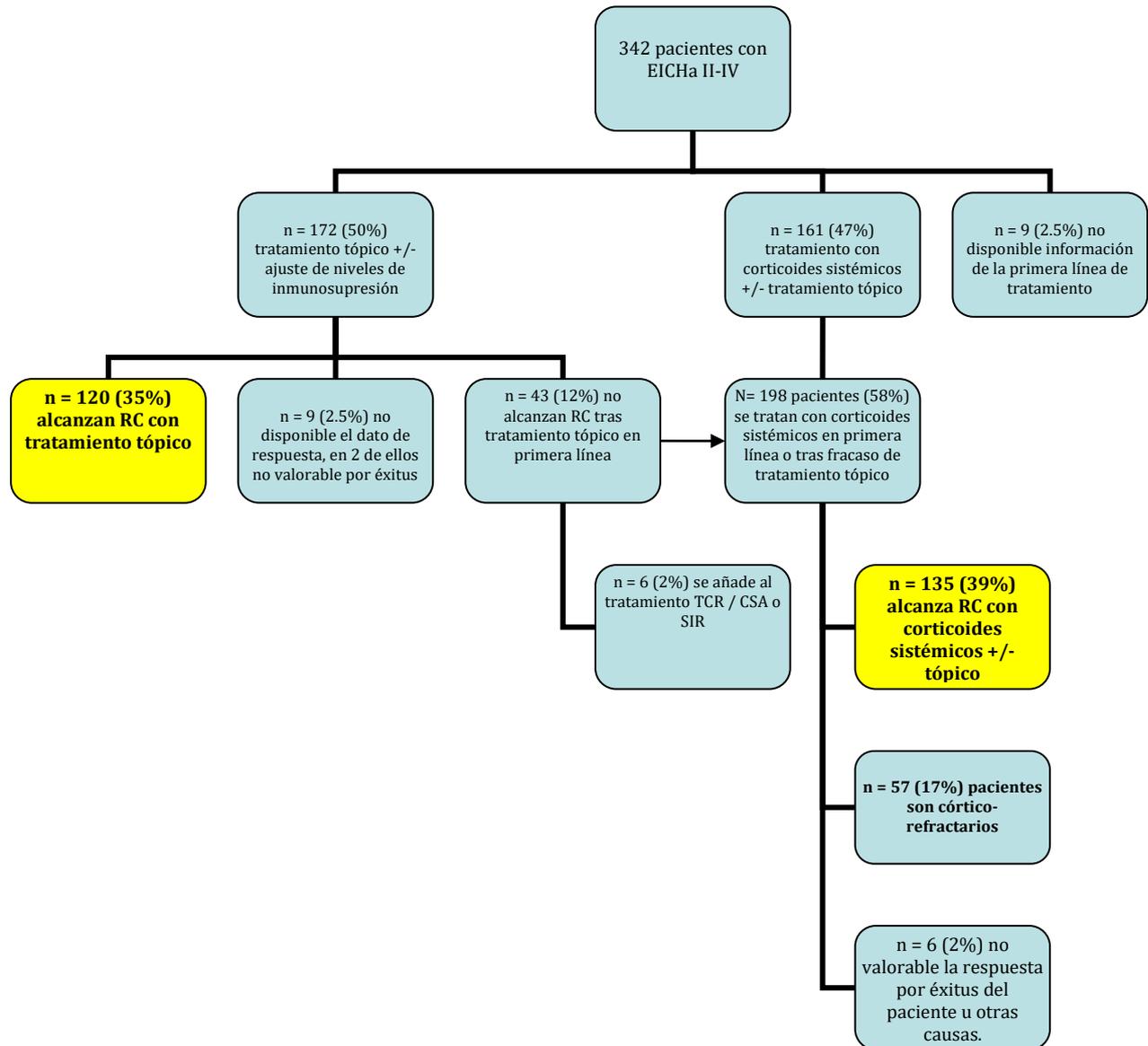
Precisamente este hecho hace que pese a nuestra alta incidencia global de EICHa grado II-IV, más de la mitad de los casos (54%) correspondieron a EICHa grado global IIa; y de estos un 64% (n = 117) presentaban afectación exclusivamente digestiva alta (EICHa digestivo grado I).

Estos hechos, como se abordará más adelante, probablemente estén íntimamente ligados con que aunque la incidencia de EICHa II-IV sea alta, tengamos un bajo porcentaje de pacientes refractarios a primera línea con esteroides.

1.4.2. Respuesta al tratamiento de primera línea con corticoides.

Los esquemas de tratamiento según el tipo de EICHa se han especificado anteriormente en el apartado de material y métodos. Además, como ya se ha comentado en el apartado de resultados 1, hubo un total de 57 pacientes refractarios a esteroides, lo que supone el 17% con respecto al total de pacientes con EICHa II-IV. En la **imagen 3** se refleja la los pacientes con EICHa y su respuesta a la primera línea de tratamiento.

Imagen 3: Respuesta al tratamiento de primera línea en pacientes con EICHa II-IV



Hay un total de 24 pacientes (7%) cuya respuesta al tratamiento no es valorable, o bien por no disponer del dato o bien por éxitus durante el tratamiento antes de poder evaluar la respuesta al mismo.

1.4.3. Respuestas al tratamiento de primera línea con corticoides en función del grado de EICHa.

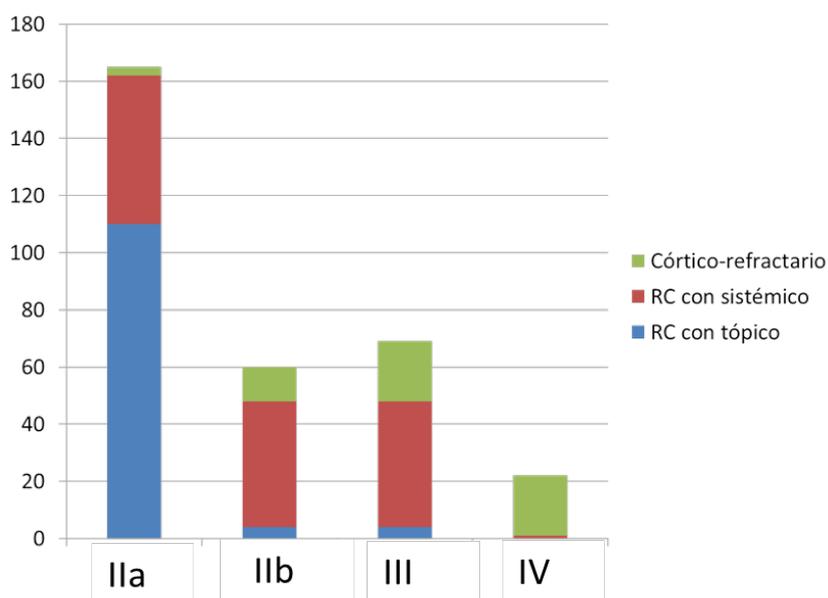
En la **tabla 5** se indica el porcentaje de pacientes refractarios a corticoides en función del grado modificado de Glucksberg.

Tabla 5: Respuesta con primera línea y porcentaje de córtico-refractarios en función del grado modificado de Glucksberg.

Total de pacientes evaluables	Grado modificado de Glucksberg	RC con corticoides (tópicos +/- sistémicos)	Córtico-refractarios (el % se expresa sobre el total de pacientes córtico-refractarios)
165	IIa	162 (98%)	3 (2%)
61	IIb	49 (82%)	12 (18%)
70	III	49 (71%)	21 (29%)
22	IV	1 (5%)	21 (95%)

Puesto que un subgrupo de pacientes (especialmente en el grado IIa) fueron tratados de forma exclusiva con tratamiento tópico, se ha profundizado en el análisis teniendo en cuenta el tipo de corticoide (tópico vs sistémico) que habían recibido (**imagen 3**).

Imagen 3: Número de pacientes con respuesta a tratamiento corticoideo tópico (color azul), sistémico (color rojo) o córtico-refractarios (color verde) según el grado de EICHa.



Por tanto, la tasa tan baja de córtico-refractarios en la serie global de pacientes con EICHa (9%) podría deberse al alto porcentaje de pacientes con EICHa con afectación exclusiva digestiva alta, muchos de los cuales fueron tratados exclusivamente con corticoides tópicos, con excelente evolución. En este sentido, Si eliminamos esta población tan favorable y seleccionamos a aquellos pacientes con EICHa IIb-IV, la tasa de córtico-refractariedad aumentó de forma significativa, siendo desde un 18% en los grados IIb hasta casi el 100% en el estadio IV.

1.4.4. Factores de riesgo de córtico-refractariedad

Los factores de riesgo que influyeron en la córtico-refractariedad se describen en el estudio univariante y multivariante resumido en la **tabla 6**. Tal y como se ha comentado previamente, uno de los factores con impacto negativo que mantuvo la significación en el análisis multivariante fue el uso de DNE con 1 ó 2 mismatch. Las otras dos variables que influyeron en la falta de respuesta al tratamiento esteroideo se refieren a características de la propia EICH: tener un grado III-IV de EICHa y la EICH hiperaguda. Los factores de riesgo para el desarrollo de la EICH hiperaguda, así como las características de este grupo de pacientes se explicarán en profundidad en el capítulo de resultados correspondiente.

Tabla 6: Análisis univariante y multivariante de factores de riesgo de córtico-refractoriedad en pacientes con EICHa II-IV.

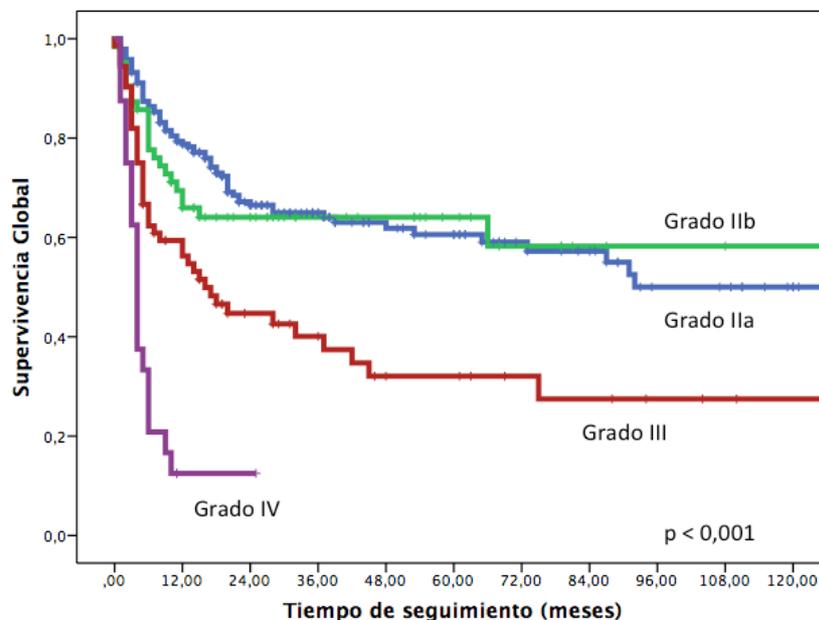
	Análisis univariante			Análisis multivariante		
	p	HR	IC 95%	p	HR	IC 95%
<u>Mismatch de sexo</u>	0.3					
<u>Tipo de donante:</u>	<0.001			0.002		
• DE idéntico	Ref			Ref		
• DE 1 ó 2 MM	0.008	4.8	2.07-11.3	0.76		
• DE haploidentico	0.97			0.97		
• DNE idéntico	0.001	3.04	1.55-18.2	0.19		
• DNE 1 ó 2 MM	<0.001	4.3	2.22-8.1	<0.001	5.35	2.3-12.4
• SCU +/-MM	0.1			0.94		
<u>Año TPH > 2005</u>	0.5					
<u>Acondicionamiento mieloablatoivo</u>	0.61					
<u>Fármacos utilizados en el acondicionamiento</u>	0.15					
<u>Acondicionamiento con TBI</u>	0.021	2.27	1.13-4.6	0.61		
<u>Fuente de progenitores</u>	0.69					
<u>Profilaxis EICH</u>	0.002					
• CSA/MTX	Ref					
• TCR/MTX	0.001	3.16	1.6-6.2			
• InhCal/MMF	0.075	2,3	0,92-5,84	0.26		
• TCR/SIR	0.35					
• Otros	0.001	7.87	2.29-27.0			
• InhCal/MMF/CyPT	0.97					
<u>Depleción T</u>	0.18					
<u>EICH III-IV</u>	<0.001	10.48	5.57-19.7	<0.001	10.76	5.4-21.4
<u>Afectación de 3 órganos por EICH</u>	<0.001	3.9	1.02-7.6	0.48		
<u>EICH agudo clásico comparado con EICHha</u>	<0.001	0.008	0.001-0.06	<0.001	0.008	0.001-0.07

1.5. Supervivencia en pacientes con EICHa II-IV

Con una mediana de seguimiento para pacientes vivos de 35 meses (4- 157), la SG estimada al +100, + 1 año y + 2 años considerando la fecha de infusión de progenitores fue del 88%, 67% y 57%.

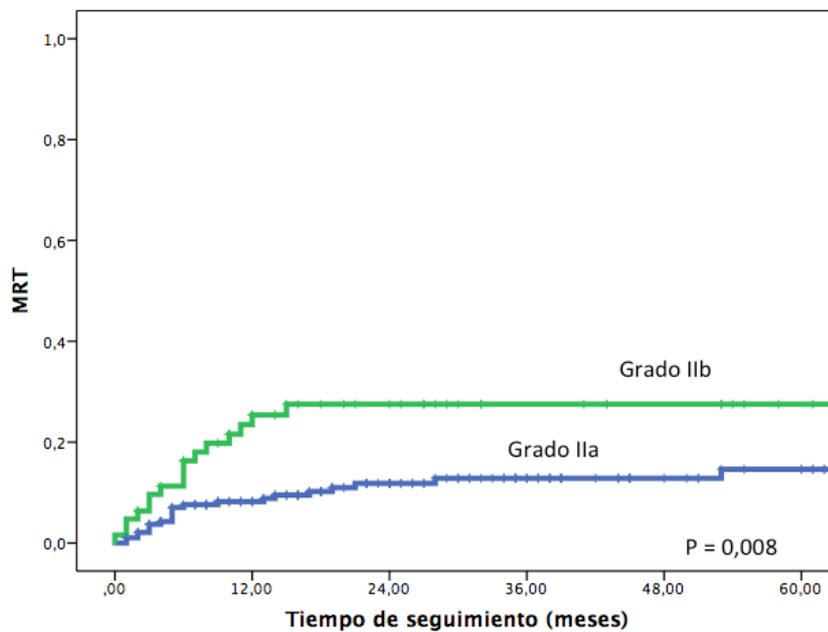
Aquellos pacientes con mayor grado de EICH según la clasificación de Gluksberg modificada presentaron una evolución significativamente más desfavorable, con una mediana estimada de supervivencia para los estadios IIa, IIb, III y IV de 138, 130, 16 y 4 meses respectivamente, ($p < 0,001$) (**imagen 4**).

Imagen 4: SG en función del grado de EICHa según la clasificación de Gluksberg modificada.



En nuestra serie no se encontraron diferencias significativas en términos de SG entre los estadios IIa y IIb ($p=0,52$). Sin embargo, los pacientes con estadio IIb sí presentaron una mayor MRT con una incidencia estimada al día +100 y al año del trasplante de un 10% y 25% respectivamente para los estadios IIb y de 2% y un 8% para los IIa ($p = 0,008$) (**imagen 5**). Una posible explicación para esta discrepancia sería la mayor tasa global de recaídas en los pacientes con estadios IIa (35%) en comparación con los pacientes con estadios IIb (22%), estando estas diferencias en el límite de la significación ($p = 0,06$).

Imagen 5: Mortalidad relacionada con el trasplante en pacientes con EICHa grados IIa en comparación con aquellos con EICHa grado IIb.



Los factores que influyeron en la SG para pacientes con EICHa II-IV en el análisis univariante y multivariante se resumen en la **tabla 7**, siendo aquellos que se asociaron con una peor supervivencia los grados de EICHa III-IV (comparado con los IIa), los pacientes córtico-refractarios y aquellos pacientes que desarrollan infección fúngica o microangiopatía trombótica asociada al trasplante. De todos ellos, los pacientes con estadio IV y los córtico-refractarios fueron los que tuvieron una mayor potencia estadística. Sin embargo, el tener EICHa no influyó en una peor supervivencia comparado con los pacientes con EICHa clásico.

Tabla 7: Análisis univariante y multivariante de supervivencia global en pacientes con EICHa II-IV

	Análisis univariante			Análisis multivariante		
	p	HR	IC 95%	p	HR	IC 95%
<u>Mismatch de sexo</u>	0.8					
<u>Tipo de donante:</u>	0.24					
<u>Diagnóstico</u>	0.033			0.68		
• LMA/SMD/MF	Ref					
• LLA	0.21					
• LH/LNH/LLC	0.53					
• LMC	0.38					
• Aplasia Medular	0.3					
• MM	0.004	2.07	1.26-3.4			
<u>Trasplante autólogo previo</u>	0.008	1.59	1.13-2.23	0.27		
<u>Año TPH > 2005</u>	0.09	0,75	0,54-1,05	0.92		
<u>Acondicionamiento mieloablativo</u>	0.37					
<u>Acondicionamiento con TBI</u>	0.14					
<u>Fuente de progenitores</u>	0.18					
<u>Profilaxis EICH</u>	0.041			0.33		
• CSA/MTX	Ref					
• TCR/MTX	0.13					
• InhCal/MMF	0.55					
• TCR/SIR	0.017	0.59	0.39-0.91			
• Otros	0.13					
• InhCal/MMF/CyPT	0.55					
<u>Depleción T</u>	0.97					
<u>Grados según clasificación de Glucksberg</u>	<0.001			0.003		
• IIa	Ref			Ref		
• IIb	0.52			0.95		
• III	<0.001	2.28	1.56-3.32	0.048	1.59	1.004-2.5
• IV	<0.001	7.05	4.21-11.8	<0.001	3.9	1.8-8.3
<u>Córtico-refractoriedad</u>	<0.001	3.49	2.45-4.98	0.008	1.97	1.19-3.3

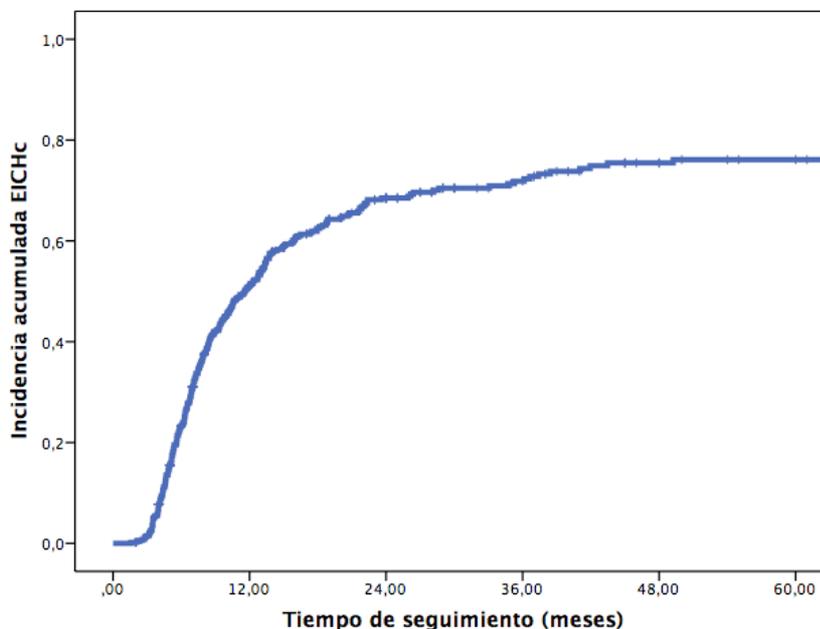
<u>EICH agudo clásico comparado con EICHha</u>	0.82					
<u>Infección fúngica post-TPH</u>	<0.001	2.08	1.43-3.01	0.013	1.65	1.11-2.4
<u>MAT-AT</u>	<0.001	2.05	1.4-2.98	0.01	1.77	1.14-2.7

2.2. EICH crónica

2.1. Incidencia de EICHc.

De los 618 pacientes de nuestra serie, 94 fueron no evaluables para EICHc al fallecer antes del día +100 (15%). Del resto (525 pacientes), 320 (61%) desarrollan EICHc. La mediana de aparición de EICHc fue de 215 días (47 - 1477). La incidencia acumulada estimada de EICHc para pacientes evaluables se muestra en la **imagen 6**.

Imagen 6: Incidencia acumulada de EICHc para pacientes evaluables



2.2. Características basales de los pacientes con EICHc

Las características basales y relacionadas con el trasplante de los pacientes con EICHc se resumen en la siguiente tabla (**tabla 6**).

Tabla 8: Características basales y relacionadas con el TPH de los pacientes con EICHc

Características basales (n = 320)	n (%)	Mediana (rango)
<u>Edad</u>		50 (16-68)
<u>Acondicionamiento mieloablativo</u>	101 (32%)	
<u>Tipo de donante</u>		
• DE HLA idéntico	221 (69%)	
• DE con 1 ó 2 mismatch	5 (2%)	
• DE haploidéntico	2 (<1%)	

<ul style="list-style-type: none"> • DNE HLA idéntico • DNE mismatch • SCU 	57 (18%) 30 (9%) 5 (2%)	
<u>Edad donante</u>		44 (12-77)
<u>Depleción T</u>	22 (7%)	
<u>Profilaxis EICH</u>		
<ul style="list-style-type: none"> • CSA + MTX • TCR + MTX • InhCal + MMF • TCR + SIR • Otros • InhCal + MMF + CyPT 	193(60%) 29 (9%) 16 (5%) 75 (23%) 5 (2%) 2 (1%)	
<u>Fuente SP</u>	281 (88%)	
<u>CD 34 x10E6/Kg</u>		5,2 (0,9-16,3)
<u>EICHa previa</u>	207 (65%)	
<u>EICHc inducida por retirada precoz de IS y/o ILD</u>	88(28%)	

2.3. Factores de riesgo para el desarrollo de EICHc

Los resultados del análisis univariante y multivariante de los factores de riesgo que influyeron para el desarrollo de EICHc (independientemente del grado) se especifican en la **tabla 10**.

En el análisis univariante, la combinación de TCR-SIR como profilaxis de EICH es un factor de riesgo para desarrollar EICHc, siendo un factor protector en el multivariante. El impacto negativo en el univariante probablemente viene condicionado no por el TCR-SIR en sí, sino porque la profilaxis de TCR-SIR implica en todos los casos el uso de acondicionamiento de intensidad reducida, que es uno de los factores de riesgo con mayor impacto para el desarrollo de EICHc en el análisis tanto uni como multivariante. Por tanto, considerándolo en su conjunto, se trataría de un factor protector y que, como se ha comentado en el apartado anterior de resultados, sin que esto suponga un impacto negativo en las recaídas (SLE).

Otros factores con significación en el análisis multivariante fueron el mismatch de sexo y el desarrollo previo de EICHa II-IV, especialmente las formas de EICHa tardía o de EICH hiperaguda. Aunque en el análisis univariante la presencia de 1 ó 2 mismatch (tanto en DNE como en DE), así como el uso de DNE idéntico fueron factores de riesgo para el desarrollo de EICHc, no mantuvieron su significación en el análisis multivariante.

Tabla 10: Análisis univariante y multivariante de los factores de riesgo para el desarrollo de EICHc.

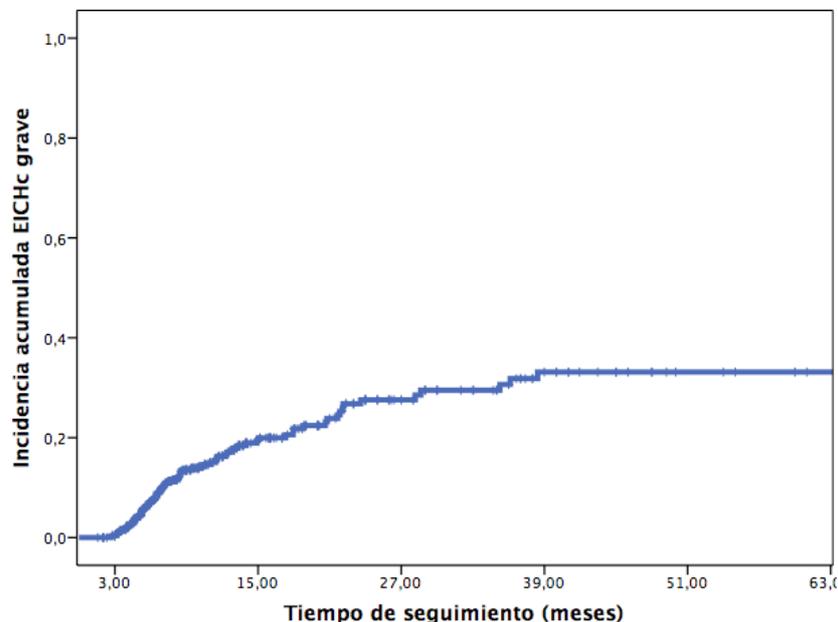
	Análisis univariante			Análisis multivariante		
	p	HR	IC 95%	p	HR	IC 95%
<u>Edad >50 años</u>	0.006	1.36	1.09-1.64	0.18		
<u>Mismatch de sexo</u>	<0.001	1.55	1.2-1.97	0.004	1.49	1.14-1.96
<u>Tipo de donante:</u>	<0.001			0.79		
• DE idéntico	Ref					
• DE 1 ó 2 MM	0.001	2.8	1.56-5.04			
• DE haploidéntico	0.96					
• DNE idéntico	0.02	1.37	1.05-1.78			
• DNE 1 ó 2 MM	<0.001	1.9	1.4-2.54			
• SCU	0.1					
<u>CMV Receptor / Donante</u>	0.57					
<u>Diagnóstico</u>	0.13					
<u>Situación de la enfermedad al trasplante</u>	0.21					
<u>Trasplante autólogo previo</u>	0.98					
<u>Líneas de tto previas >4</u>	0.66					
<u>Profilaxis con ácido ursodesoxicólico</u>	0.28					
<u>Año TPH > 2005</u>	0.013	1.37	1.07-1.72	0.09		
<u>Acondicionamiento de intensidad reducida</u>	<0.001	1.48	1.19-1.84	0.005	1.57	1.15-2.16
<u>Fuente de progenitores</u>	0.16					
<u>Profilaxis EICH</u>	0.002			0.006		
• CSA/MTX	Ref			Ref		
• TCR/MTX	0.55			0.06	0.63	0.39-1.02
• InhCal/MMF	0.002	1.83	1.24-2.7	0.77		
• TCR/SIR	<0.001	1.57	1.22-2.01	0.016	0.62	0.42-0.92
• Otros	0.54			0.8		
• InhCal/MMF/CyPT (haplo)	0.99			0.002	0.1	0.03-0.43
<u>Depleción T</u>	0.23					
<u>Antecedentes de EICHa II-IV</u>	<0.001	11.02	7.6-16.01			
<u>Antecedentes de EICHa II-IV dependiendo del momento de aparición:</u>	<0.001			<0.001		
• No EICHa II-IV	Ref			Ref		
• EICHa II-IV	<0.001	11.21	7.6-16.6	0.17		
• EICH hiperaguda II-IV	<0.001	15.4	9.9-23.9	0.003	1.87	1.23-2.9
• EICHa tardía II-IV	<0.001	15.9	9.3-27.2	<0.001	2.69	1.7-4.4

2.4. Características clínicas de los pacientes con EICHc

Según el momento de aparición, del total de pacientes evaluables para EICHc de la serie, en un 22% (n= 114) la presentación fue “de novo”, en 32% quiescente (n = 168) y en un 7% progresiva (n=36). Debido al carácter retrospectivo de la recogida de datos, no se ha podido esclarecer adecuadamente en todos los casos (fundamentalmente en la serie antigua) con suficiente viabilidad si el paciente cumplía o no criterios de síndrome de solapamiento (overlap), por lo que no lo hemos considerado para el análisis.

Con respecto al grado del EICHc, según la clasificación clásica un 20% del total de los pacientes evaluables para EICHc presentaron EICHc limitado (104) y un 41% extenso (n=216). Según la clasificación propuesta por el NIH 2005): 18% (n=92) cumplen criterios de leve, 27% (n=142) de moderado, y 16% (n = 85) de grave.

Imagen 7: Incidencia acumulada de EICHc grave.



Con respecto a la distribución por órganos, por orden de frecuencia fueron: afectación mucosa oral (62%), cutánea (49%), hepática (40%), ocular (28%), digestiva (27%), pulmonar (11%), músculo-esquelética (11%), afectación a otros niveles (6%) y genital (5%). La distribución por órganos según el grado se

representa en la **imagen 8**, siendo la afectación orgánica que más frecuentemente presentó score NIH grado 3 la hepática y la cutánea. Además, la afectación fue multisistémica en la mayoría de los pacientes (**imagen 9**), sobre todo en pacientes con EICHc moderada o grave (**tabla 9**).

Imagen 8: Distribución por órganos y score NIH.

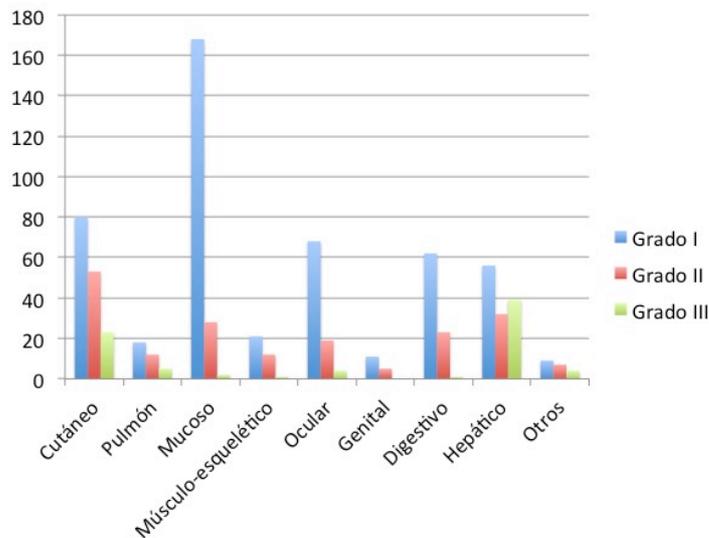
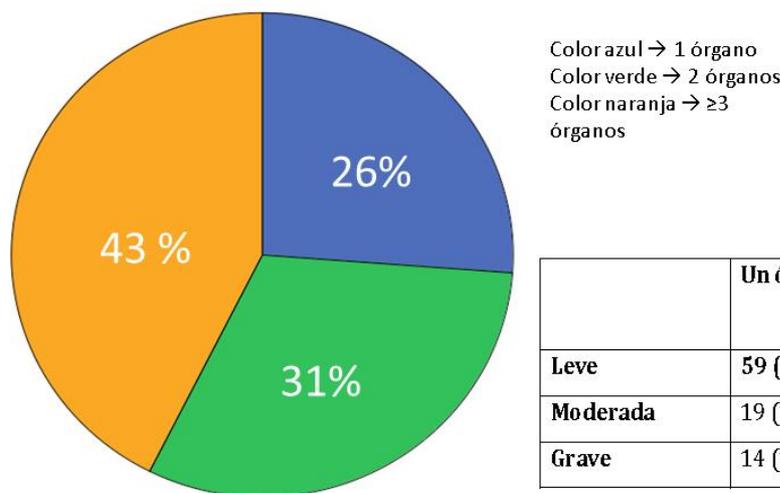


Imagen 9: Distribución de afectación por número de órganos de EICHc. **Tabla 9:** número de órganos afectados según el grado de la EICHc.

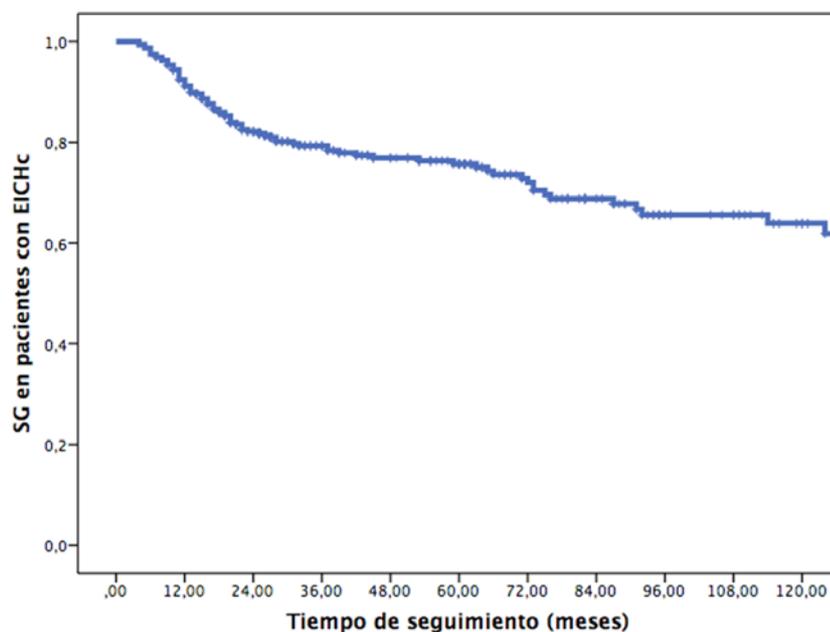


	Un órgano	Dos órganos	Tres o más órganos	Total (100%)
Leve	59 (66%)	39 (44%)	---	89
Moderada	19 (13%)	39 (28%)	85 (59%)	143
Grave	14 (16%)	21 (25%)	50 (59%)	85

2.5. Supervivencia en pacientes con EICHc

La SG estimada a + 1 año, + 2 años y + 5 años fue del 91%, 82% y 76% respectivamente, con una mediana de supervivencia no alcanzada. La curva de supervivencia se representa en la **imagen 10**.

Imagen 10: SG en aquellos pacientes con EICHc



Atendiendo exclusivamente a aquellos pacientes con EICHc, y clasificando en función del tipo de EICHc, no hubo diferencias estadísticamente significativas en términos de supervivencia entre aquellos pacientes con EICHc según la clasificación clásica (limitado Vs extenso, $p = 0,613$) (**imagen 11**) ni según la clasificación NIH, aunque en este caso con tendencia a la significación (leve Vs moderado Vs extenso; $p = 0,092$) (**imagen 12**). Sin embargo, sí se encontraron diferencias significativas en función de si el EICHc fue de novo, quiescente o progresivo ($p = 0,04$) (**imagen 13**), con una supervivencia estimada a + 2 años y + 5 años del 91% y 86% para aquellos con EICHc “de novo”, 78% y 72% para aquellos con EICHc “quiescente”, siendo la peor supervivencia para aquellos con EICHc progresivo con supervivencias a 1 y 5 años del 73% y 59% respectivamente.

Imagen 11 y 12: SG dependiendo del tipo de EICHc según la clasificación clásica y según la clasificación de la NIH 2005 (respectivamente).

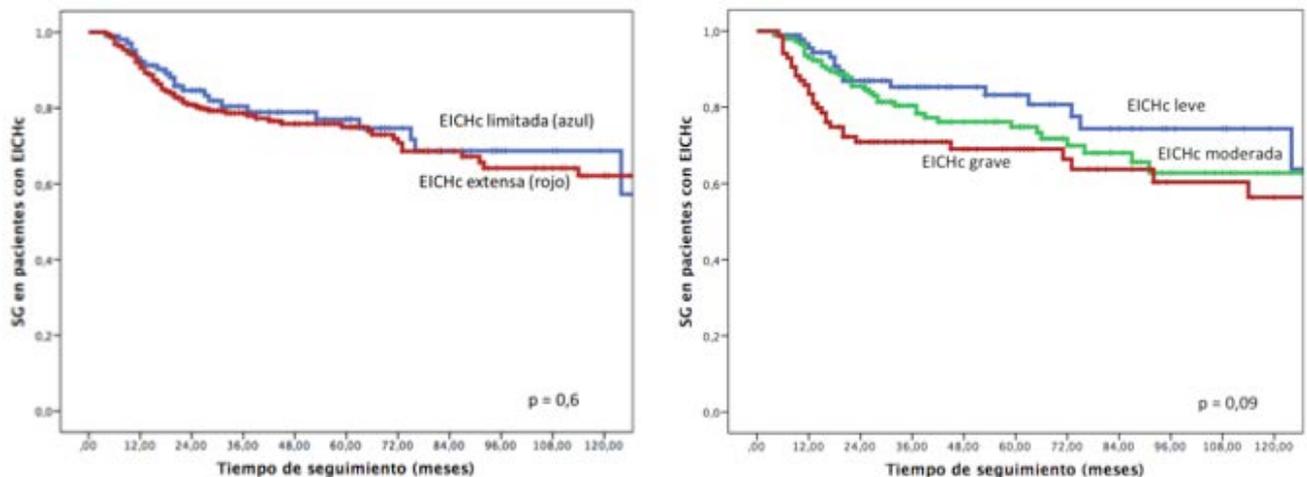
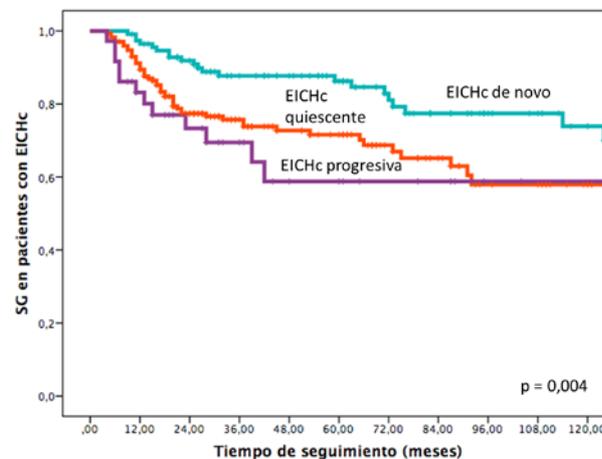


Imagen 13: SG en función del momento de aparición del EICHc



2.6. Análisis de la EICHc desarrollada en el contexto de la retirada del tratamiento inmunosupresor o la infusión de linfocitos del donante (EICH crónica inducida).

En este último apartado, denominaremos EICHc “inducida” a aquella que tiene lugar tras la manipulación de la inmunosupresión debido a la recaída (establecida o incipiente) o alto riesgo de la misma por persistencia de quimera mixta y a aquella EICHc que se desarrolla tras la infusión de linfocitos del donante (ILD). Al resto de casos de EICHc, los denominaremos EICHc “natural”.

2.6.1. Características diferenciales entre pacientes con EICHc inducida frente al resto de EICHc.

De los 320 pacientes con EICHc, 13 fueron no evaluables para este análisis, puesto que no se disponía de información para la clasificación en EICHc natural o inducida. De los 307 casos restantes, en 88 pacientes (29%), el primer episodio de EICHc fue inducida por la manipulación de inmunosupresión +/- ILD.

Las diferencias con respecto a las características basales y relacionadas con el trasplante de los pacientes con ambos tipos de EICHc (EICHc natural Vs EICHc inducida) se especifican en la **tabla 10**.

Tabla 10: Características basales y relacionadas con el trasplante del grupo con EICHc “inducida” frente aquellos con EICHc “natural”.

	EICHc “natural” (n = 219)	EICHc inducida (n = 88)	p
<u>Año TPH >2005</u>	139 (63%)	59 (67%)	0.6
<u>Acondicionamiento de intensidad reducida.</u>	136 (63%)	73 (84%)	<0.001
<u>Diagnóstico</u>			
• LMA/SMD/MF	109 (50%)	42 (48%)	0.49
• LLA	21 (10%)	8 (8%)	
• LH/LNH/LLC	55 (25%)	21 (24%)	
• LMC	13 (6%)	8 (9%)	
• Aplasia Medular	5 (2%)	---	
• MM	16 (7%)	10 (11%)	
<u>Trasplante autólogo previo</u>	41 (19%)	26 (30%)	0.047
<u>>4 líneas de tto previas</u>	13 (6%)	8 (9%)	0.33
<u>Situación de la enfermedad según estatus EBMT al trasplante</u>			
• Precoz	115 (54%)	36 (41%)	0.11
• Intermedio	71 (33%)	35 (40%)	
• Tardío	28 (13%)	17 (19%)	
<u>Tipo de donante</u>			
• DE HLA idéntico	147 (67%)	68 (77%)	0.073
• DE con 1 ó 2 mismatch	4 (2%)	1 (1%)	
• DE haploidéntico	1 (<1%)	1 (1%)	
• DNE HLA idéntico	40 (18%)	12 (14%)	
• DNE mismatch	22 (10%)	6 (7%)	
• SCU	5 (2%)	---	
<u>Mismatch de sexo</u>	63 (29%)	19 (22%)	0.25
<u>Depleción T</u>	18 (8%)	3 (3%)	0.21
<u>Profilaxis EICH</u>			
• CSA + MTX	136 (62%)	54 (62%)	0.17
• TCR + MTX	21 (10%)	5 (6%)	
• InhCal + MMF	14 (6%)	1 (1%)	

• TCR + SIR	45 (21%)	25 (28%)	
• Otros	2 (<1%)	2 (2%)	
• InhCal/MMF/CyPT (haplo)	1 (<1%)	1 (1%)	
<u>Fuente SP</u>	187 (86%)	83 (94%)	0.073
<u>Antecedentes de EICHa II-IV</u>	131 (60%)	48 (50%)	0.4

Si atendemos a la gravedad y afectación por órganos, los pacientes con EICHc inducida tuvieron una mayor proporción de EICH grave según NIH, y mayor incidencia de afectación hepática, sin encontrarse diferencias en el resto de órganos tal y como se especifica en la **tabla 9**.

Tabla 9: Características referente al grado y afectación de órganos de primer episodio de EICHc inducida frente al resto de pacientes con EICHc.

	EICHc "natural" (n = 219)	EICHc inducida (n = 88)	p
<u>Grado de EICHc</u>			
• Leve	70 (32%)	19 (22%)	0.01
• Moderado	100 (46%)	35 (40%)	
• Grave	49 (22%)	34 (38%)	
<u>EICHc grave</u>	49 (22%)	34 (38%)	0.004
Afectación por órganos			
<u>Cutánea</u>	109 (50%)	40 (45%)	0.53
• Grado III	16 (7%)	7 (8%)	0.63
<u>Pulmonar</u>	24 (11%)	10 (11%)	0.92
• Grado III	4 (2%)	1 (<1%)	0.92
<u>Mucosa</u>	136 (62%)	55 (63%)	0.95
• Grado III	2 (<1%)	----	
<u>Músculo-esquelética</u>	23 (11%)	9 (10%)	0.94
• Grado III	1 (<1%)	----	
<u>Ocular</u>	60 (27%)	27 (31%)	0.57
• Grado III	3 (1%)	1 (<1%)	0.94
<u>Genital</u>	13 (6%)	1 (<1%)	0.076
• Grado III	3 (1%)	----	
<u>Digestivo</u>	64 (29%)	20 (23%)	0.25
• Grado III	1 (<1%)	----	
<u>Hepático</u>	76 (35%)	48 (55%)	0.001
• Grado III	19 (9%)	20 (23%)	<0.001

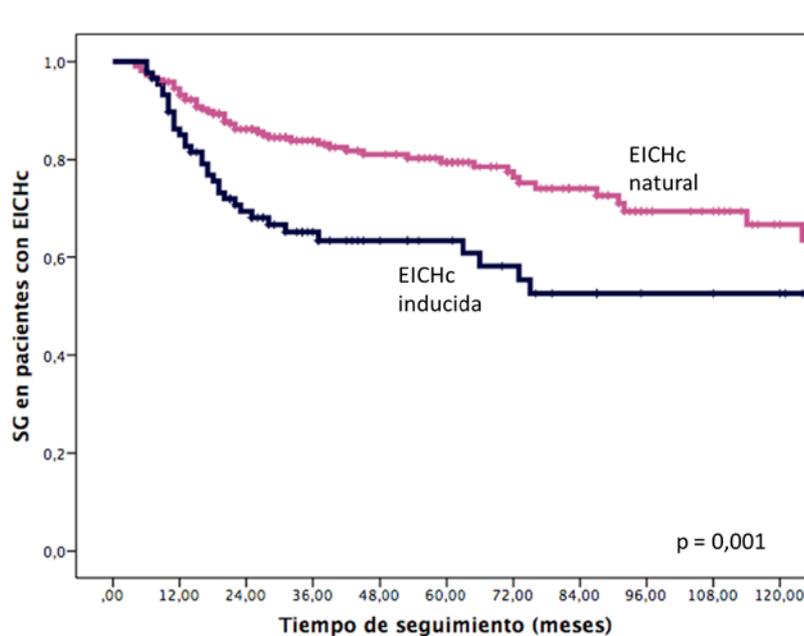
Además, se confirmó que la EICHc inducida fue un factor predisponente para el desarrollo de EICHc grave según NIH y para el desarrollo de afectación hepática (especialmente de las formas graves) (**tabla 10**).

Tabla 10: Riesgo de EICHc grave según NIH 2005 y de afectación hepática en pacientes con EICHc “inducida” comparado con pacientes con EICHc “natural”.

	p	HR	IC 95%
EICHc grave	0.005	1.9	1.21-2.91
EICHc hepática	0,003	1.72	1.2-2.5
• Grado III	0.001	2.8	1.5-5.25

El desarrollo de EICHc inducida tuvo un impacto negativo en la supervivencia global cuando se comparó con el grupo de pacientes con EICHc natural ($p=0,001$) (imagen 14).

Imagen 14: SG en pacientes con EICHc inducida Vs EICHc natural



Las principales causas de mortalidad y las diferencias entre ambos grupos de EICHc se especifican en la **tabla 11**, quedando de manifiesto que las diferencias vienen condicionadas fundamentalmente por un aumento de la mortalidad por progresión de la enfermedad en pacientes con EICHc inducida, pero no por la EICHc *per se*.

Tabla 11: Diferencias entre las causas de mortalidad para pacientes con EICHc “natural” frente a pacientes con EICH crónica inducida.

	EICHc “natural” (n = 219)	EICHc inducida (n = 88)	p
<u>Causa de éxitus</u>			
• No éxitus	170 (78%)	53 (60%)	0.002
• Progresión	22 (10%)	26 (30%)	
• EICH	16 (7%)	3 (3%)	
• Otros (*)	11 (5%)	6 (7%)	
<u>MRT</u>	23 (11%)	5 (6%)	0.27
<u>Mortalidad relacionada con EICHc</u>	16 (7%)	3 (3%)	0.3

(*) Incluyendo en el grupo de EICHc natural 5 éxitus por infección, 1 por sangrado, 3 por segundas neoplasias y 2 por otras causas. Para el grupo de EICHc inducida: 1 por infección, 4 por segundas neoplasias y 1 por otras causas.

RESULTADOS 3

Enfermedad injerto contra huésped hiperaguda: factores de riesgo, características clínicas e impacto en supervivencia. Estudio comparativo con la enfermedad injerto contra huésped aguda clásica.

TRASPLANTE ALOGÉNICO DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO DE SALAMANCA: EFICACIA, COMPLICACIONES E IMPACTO DE LOS NUEVOS PROCEDIMIENTOS TRAS 20 AÑOS DE EXPERIENCIA.

Índice del capítulo

1. Incidencia y diagnóstico de EICH hiperaguda.
2. Características basales de los pacientes con EICH hiperaguda comparadas con las de pacientes con EICH aguda clásica.
3. Factores de riesgo para el desarrollo de EICH hiperaguda.
4. Características clínicas y de respuesta al tratamiento de EICH hiperaguda comparadas con EICH aguda clásica.
 - 4.1. EICH hiperaguda con afectación aislada del tubo digestivo.
 - 4.2. Factores de riesgo de córtico-refractariedad en pacientes con EICH hiperaguda.
5. Mortalidad relacionada con el trasplante en pacientes con EICH hiperaguda comparada con EICH aguda clásica.
6. Supervivencia global en pacientes con EICH hiperaguda comparada con EICH aguda clásica.
7. Análisis de la profilaxis de EICH con el esquema Tacrólimus – Sirólimus como factor de riesgo para la EICH hiperaguda.
 - 7.1. Características del grupo de pacientes que desarrollaron EICH hiperaguda bajo la profilaxis con Tacrólimus – Sirólimus comparado con el resto de esquemas de profilaxis de EICH.
 - 7.2. Análisis del impacto de los niveles séricos de Tacrólimus – Sirólimus en el post-trasplante precoz para el desarrollo de EICH hiperaguda.

1. Incidencia y diagnóstico de EICH hiperaguda.

Se consideró la EICHha como aquella cuyo inicio fue previo al día +14, mientras que denominamos EICH aguda clásica (EICHac) a aquella que tuvo lugar posteriormente al día +14. Del total de la serie (n= 618), 70 pacientes (11%) desarrollaron clínica compatible con EICH hiperaguda (EICHha) y 273 pacientes (45%) con EICH aguda clásica. La mediana de aparición fue de 10 días (4-14) para el grupo de EICHha y de 35 días para la EICHac (15-362).

El diagnóstico de EICHha fue fundamentalmente clínico, contando con confirmación histológica en un 61% (n=43) de los pacientes. De estos 43 pacientes con biopsia compatible, en 11 fue por confirmación cutánea, 30 por confirmación digestiva y 2 a nivel cutáneo y digestivo. Otra parte importante para el diagnóstico (especialmente cuando la biopsia no fue diagnóstica), fue la evolución clínica basándonos tanto en toxicidades previas por el acondicionamiento (resueltas en el momento del inicio de la clínica de EICHha) como en la respuesta al tratamiento de primera línea.

2. Características basales de los pacientes con EICH hiperaguda comparadas con las de pacientes con EICH aguda clásica.

A continuación en la **tabla 1** se representan las principales diferencias existentes en las características basales y relacionadas con el trasplante entre los pacientes que desarrollaron EICHha y EICHac.

Tabla 1: Principales diferencias en las características basales y relacionadas con el trasplante entre pacientes con EICHha II-IV y con EICHac II-V.

	EICHha (n = 70)		EICHac (n=273)		p
	N	%	N	%	
<u>Diagnóstico</u>					
• LMA	9	13%	87	32%	0,004
• SMD	8	12%	40	15%	
• LLA	15	22%	29	11%	
• LNH	19	27%	35	13%	
• LLC	5	7%	16	6%	
• LH	5	7%	16	6%	
• MM	5	7%	25	9%	
• AM	0	---	5	1%	
• LMC	3	4%	14	5%	
• SMP Ph-	1	1%	6	2%	
<u>Situación de la enfermedad según estatus EBMT al trasplante</u>					
• Precoz	28	40%	112	43%	0,27
• Intermedio	32	46%	98	37%	
• Tardío	10	14%	48	20%	
<u>Edad paciente (mediana/rango)</u>	49 (17-65)		50 (16-69)		0,07
<u>Sexo masculino</u>	50	71%	154	56%	0,027
<u>Mismatch de sexo</u>	29	41%	57	21%	<0,001
<u>Tipo de donante</u>					
• DE HLA idéntico	23	33%	163	60%	<0,001
• DE 1 ó 2 mismatch	2	3%	9	3%	
• DE haploidéntico	---	---	10	4%	
• DNE HLA idéntico					
• DNE 1 ó 2 mismatch	26	37%	46	17%	
• SCU +/- mismatch	18	26%	36	13%	
	1	1%	9	3%	
<u>CMV R/D</u>					
• -/-	4	6%	28	12%	0,08
• -/+	6	9%	21	8%	
• +/-	27	39%	58	25%	
• +/+	32	46%	133	55%	
<u>Trasplante autólogo previo</u>	22	31%	62	23%	0,12
<u>Líneas previas (mediana/rango)</u>	2 (0 - 7)		2 (0-7)		0,06
<u>Acondicionamiento mieloablativo</u>	25	37%	99	36%	0,8
<u>Esquemas de acondicionamiento:</u>					
• FluBu AMA	3	4%	23	8%	<0,001
• FluBu + Thio AMA	0	---	6	2%	
• BuCy +/- Thio	7	10%	34	12%	
• Basados en TBI	15	22%	33	12%	
• FluMel	27	40%	66	24%	
• FluMel + Bz	1	1%	5	2%	
• FluMel + Th	3	4%	2	1%	
• FluMel + antiCD20	6	9%	8	3%	
	4	6%	80	30%	

<ul style="list-style-type: none"> FluBu AIR FluBuCy (Haplo) Otros 	0 3	--- 4%	5 11	2% 4%	
Fuente de progenitores					
<ul style="list-style-type: none"> SP MO SCU 	58 11 1	83% 16% 1%	229 35 9	84% 13% 3%	0,59
CD 34 x10E6/Kg (mediana/rango)	5,1 (1,2-9,6)		5,9 (0,9-16,3)		0,015
Día RAN >0,5 x10E3/mcl (mediana/rango)	15 (9-29)		16 (8-44)		<0,001
Profilaxis EICH					
<ul style="list-style-type: none"> CSA + MTX TCR + MTX InhCal + MMF TCR/SIR Otros InhCal + MMF + CyPT 	18 10 8 32 2 0	26% 14% 11% 46% 3% ---	139 39 20 61 4 10	50% 14% 11% 23% 2% 4%	<0,001
Depleción T in vivo	4	6%	29	11%	0,22

Así pues, las principales diferencias en las características basales y relacionadas con el trasplante entre el grupo de EICHha y el grupo de EICHac se podrían resumir en los siguientes puntos:

- 1) Dentro de los pacientes con EICHha, los dos diagnósticos más frecuentes fueron los LNH y la LLA, mientras que para la EICHac la LMA y los SMD. Este hallazgo probablemente sea consecuencia directa del régimen de acondicionamiento utilizado en el contexto del acondicionamiento de intensidad reducida: Fludarabina-Melfalán (FluMel) para patología linfoide (siendo este esquema el que más frecuentemente habían recibido los pacientes con EICHha), y Fludarabina-Busulfán para patología mieloide (siendo este esquema el que más frecuentemente habían recibido los pacientes con EICHac).
- 2) En el grupo de EICHha había más pacientes con sexo masculino, lo que traduce un mayor porcentaje de pacientes con mismatch de sexo entre donante y receptor comparado con los pacientes con EICHac.
- 3) En ambas formas de EICHa fue más frecuente el acondicionamiento de intensidad reducida, lo cual se debe a que en la serie global fue más frecuente el acondicionamiento de intensidad reducida. Dentro de los acondicionamientos de intensidad reducida tal y como se ha comentado

anteriormente, el más frecuente en el grupo con EICHha fue FluMel mientras que en el de EICHac fue FluBu.

- 4) No se encontraron diferencias con respecto a la fuente de progenitores.
- 5) Aunque hay diferencias estadísticamente significativas tanto en el número de CD34 infundidas como en el día de recuperación de neutrófilos, las diferencias son tan mínimas que no las hemos considerado clínicamente relevantes.
- 6) En ambos grupos hay un predominio de la utilización de profilaxis con TCR-SIR, siendo esta diferencia especialmente llamativa para el grupo con EICHha.

3. Factores de riesgo para el desarrollo de EICH hiperaguda.

El análisis estadístico tanto uni como multivariante mediante regresión de Cox de los principales factores de riesgo para el desarrollo de EICHha se especifican en la **tabla 2**.

Tabla 2: Análisis univariante y multivariante de los factores de riesgo para el desarrollo de EICHha.

	Análisis univariante			Análisis multivariante		
	p	HR	IC 95%	p	HR	IC95%
<u>Edad > 50 años</u>	0,8					
<u>Sexo masculino</u>	0,028	1,78	1,06-2,9	0,16		
<u>Mismatch de sexo</u>	<0,001	2,5	1,55-4,02	0,026	2,08	1,09 - 3,9
<u>Tipo de donante:</u>	<0,001			0,041		
• DE idéntico	Ref			Ref		
• DE 1 ó 2 MM	0,22			0,66		
• DE haploidéntico	----			----		
• DNE idéntico	<0,001	4,62	2,63-8,1	0,004	3,11	1,4-6,7
• DNE 1 ó 2 MM	<0,001	5,56	3-10,3	0,007	3,13	1,4-7,2
• SCU	0,94			0,61		
<u>CMV Receptor / Donante</u>	0,006					
• +/+	Ref					
• -/-	0,36					
• -/+	0,44			0,16		
• +/-	0,002	2,26	1,36-3,78			
<u>Identidad ABO</u>	0,046					
• Isogrupo	Ref					
• Mayor	0,025	1,96	1,09-3,53	0,17		
• Menor	0,27	1,44	0,75-2,74			
• Bidireccional	0,026	2,53	1,12-5,74			

<u>Diagnóstico</u>	0,04					
• LMA	Ref					
• SMD	0,1					
• LLA	<0,001	4,7	2,08-10,8			
• LNH	<0,001	5,79	2,6-12,8			
• LLC	0,032	3,3	1,1-9,84	0,39		
• LH	0,036	3,2	1,07-9,6			
• MM	0,17					
• AM	----					
• LMC	0,44					
• SMP Ph-	0,37					
<u>Situación de la enfermedad según estatus EBMT al trasplante</u>	0,45					
<u>Trasplante autólogo previo</u>	0,1					
<u>>3 líneas de tratamiento previas</u>	0,007	2,12	1,23-3,66	0,53		
<u>Fuente de progenitores</u>	0,45					
<u>Acondicionamiento mieloablativo</u>	0,98					
<u>Esquemas utilizados en el acondicionamiento:</u>	<0,001			<0,001		
• FluBu AMA	0,112			0,49		
• FluBu AMA +Thio	----			----		
• BuCy +/- Thio	0,057	0,42	0,17-1,03	0,18		
• Basado en TBI	0,41			0,001	8,14	2,5-26,9
• FluMel	Ref			Ref		
• FluMel + Bz	0,8			0,29		
• FluMel + Thio	0,1			0,6		
• FluMel + Thio	0,053	2,39	0,99-5,8	0,98		
• FluMel + R/Ofa	<0,001	0,16	0,06-0,41	0,001	0,097	0,02-0,4
• FluBu AIR	----			----		
• FluBuCy (haplo)	0,19			0,48		
• Otros						
<u>Profilaxis EICH</u>	<0,001			0,001		
• CSA/MTX	Ref			Ref		

• TCR/MTX	0,021	2,48	1,14-5,37	0,46		
• InhCal/MMF	0,001	4,3	1,87-9,9	0,012	4,52	1,4 - 14,6
• TCR/SIR	<0,001	4,83	2,71-8,6	<0,001	5,92	2,2-15,8
• Otros	0,15			0,15		
• InhCal/MMF/Cy	-----			----		
<u>Depleción T in vivo</u>	0.15					

Por tanto, los principales factores de riesgo identificados para el desarrollo de EICHha y sus diferencias con respecto a los factores predisponentes para la EICHa II-IV se especifican en la siguiente tabla (**tabla 3**).

Tabla 3: Comparativa entre los factores de riesgo para el desarrollo de EICH hiperaguda comparados con los factores de riesgo de EICHa II-IV.

Factores de riesgo para EICHha	Diferencias con la EICHa II-IV
Mismatch de sexo	La presencia de mismatch de sexo no presentó diferencias estadísticamente significativas.
Uso de DNE tanto idéntico como con 1 ó 2 mismatch.	Además de estos donantes también fue factor de riesgo el DE con 1 ó 2 mismatch. En el caso de la EICHha probablemente el bajo número de DE con 1 ó 2 mismatch en la serie global impidió alcanzar la significación estadística.
Acondicionamientos basados en irradiación corporal total o con Fludarabina-Melfalán.	Ambos factores fueron significativos para el desarrollo de EICHa II-IV en la serie global, aunque en el caso de FluMel fue cuando se asociaba con otros fármacos (Tiotepa o antiCD20). Por otro lado, en la serie global, además fueron factores de riesgo el uso de FluBu mieloablativo y BuCy.
Profilaxis de EICH con inhibidor de calcineurina + MMF o con TCR-SIR	El uso de TCR-SIR no fue significativo en la serie global como factor de riesgo de EICHa II-IV en el análisis multivariante.
El número de líneas de quimioterapia previas no fue significativo.	Mayor riesgo para aquellos pacientes que habían recibido >4 líneas de tratamiento previas.

Por último, como ya se ha especificado en el segundo apartado de resultados, hay que recordar que la EICHha fue uno de los factores de riesgo ($p=0.003$; HR 1.87; IC95% 1.23-2.9) para el desarrollo de EICHc comparado con pacientes sin antecedentes de EICHa II-IV, mientras que por otro lado los pacientes con EICHac II-IV perdían la significación en el análisis multivariante.

4. Características clínicas y de respuesta al tratamiento de la EICH hiperaguda comparadas con la EICH aguda clásica.

El grado global de EICHha, así como su distribución por órganos se especifica en la **tabla 4**.

Tabla 4: Diferencias en el grado global, grado máximo y distribución por órganos entre los pacientes con EICHha frente a los pacientes con EICHac.

Grado / órgano afectado	EICHha (n = 70)		EICHac (n=273)		p
	N	%	N	%	
Grado Glucksberg modificado					
• IIa	25	34%	158	58%	0,009
• IIb	18	26%	45	17%	
• III	18	26%	53	20%	
• IV	8	11%	16	6%	
<u>EICHa III-IV</u>	26	37%	69	25%	0,04
Cutáneo	51	74%	126	56%	<0,001
• III-IV	31	45%	47	18%	0,005
<u>Digestivo</u>	58	83%	227	86%	0,86
• Como único órgano afectado.	16	23%	129	49%	<0,001
• III-IV	9	13%	23	9%	0,18
<u>Hepático</u>	12	17%	36	14%	0,41
• III-IV	3	3%	6	2%	0,09
<u>Distribución por órganos</u>					<0,001
• cut+/dig-/hep-	9	13%	23	9%	
• cut+/dig+/hep-	34	49%	74	28%	
• cut+/dig+/hep+	8	11%	10	4%	
• cut+/dig-/hep+	1	1%	10	4%	
• cut-/dig+/hep-	16	23%	129	49%	
• cut-/dig+/hep+	---	---	12	5%	
• cut-/dig-/hep+	1	1%	2	1%	
<u>Tratamiento de 1ª línea:</u>					<0,001
• Corticoide tópico (*)	17	24%	146	55%	
• Corticoide sistémico	22	31%	58	22%	
• Tópico y sistémico	30	43%	45	17%	
• Otros tratamientos (**)	1	1%	17	6%	
<u>Respuesta según el tratamiento utilizado</u>					0,017
• RC con tópico	16	23%	102	40%	
• RC con sistémico	35	51%	115	45%	
• Córtrico-refractario	18	26%	39	15%	
<u>Córtrico-refractarios</u>	18	26%	39	15%	0,033

(*) Se ha considerado tratamiento tópico el uso de corticoides en crema para afectación cutánea, beclometasona +/- budesonida para la afectación digestiva o ácido ursodeoxicólico para la afectación hepática.

(**) Dentro de otros tratamientos se han incluido fundamentalmente aquellos pacientes con clínica de EICH coincidiendo con niveles infraterapéuticos de CSA, Tacrólimus o sirólimus o con retirada del inhibidor de calcineurina / sirólimus, en cuyo caso el tratamiento fue aumentar la dosis o reintroducir el fármaco +/- asociar tratamiento tópico.

Así pues, las principales diferencias entre el grupo de EICHha y el grupo de EICHac se resumen en los siguientes puntos:

- 1) Los pacientes con EICHha tuvieron un porcentaje mayor de EICH grado III-IV comparado con los pacientes con EICHac.
- 2) La afectación más frecuente en la EICHha fue la cutánea, con un mayor porcentaje de afectación cutánea grado III-IV comparado con los pacientes con EICHac. No hubo diferencias para el resto de órganos, aunque los pacientes con EICHac tuvieron más frecuentemente afectación aislada del tubo digestivo. Consecuentemente, en este grupo hubo un mayor porcentaje de pacientes que recibieron tratamiento exclusivamente con corticoide tópico.
- 3) Por tanto, si atendemos a la distribución por órganos, la asociación más frecuente fue la afectación cutánea + digestiva en ambos grupos. Cuando el análisis se centró en la afectación de un órgano de forma aislada, lo más frecuente fue la afectación cutánea para la EICHha y la digestiva para la EICHac.

4.1. EICH hiperaguda con afectación aislada de tubo digestivo.

Tal y como se comentará con mayor profundidad en los siguientes apartados del capítulo, los pacientes bajo profilaxis de EICH con TCR-SIR presentaron de manera estadísticamente significativa un mayor porcentaje de EICHha limitado a tubo digestivo (13 de los 16 pacientes con EICHha con afectación aislada del tubo digestivo -81%- pertenecieron al grupo de TCR-SIR).

En cuanto a las características de los pacientes con EICHha con afectación aislada del tubo digestivo (n=16; independientemente de la profilaxis utilizada), 12 pacientes (75%) tenían un grado de EICHa digestivo 1 (global Ila) y 4 pacientes grado 2 (global grado III). Diez pacientes (63%) recibieron tratamiento exclusivamente tópico y sólo 1 de los pacientes fue córtico-refractario. Este grupo de pacientes presentó una mejor SG comparado con el resto de pacientes con EICHha, de tal manera que la mediana de supervivencia no se alcanza en este grupo frente a los 20 meses del resto (p=0,014), con una SG estimada en el último seguimiento del 58% frente a un 17% respectivamente.

La MRT estimada hasta el momento del último seguimiento fue de un 17% en el grupo de EICHha con afectación aislada del tubo digestivo frente al 41% del resto, siendo del 6% vs 21% si comparamos la MRT en el día +100 (p=0,05).

Por todo ello y considerando la buena evolución de los pacientes con EICHha con afectación aislada del tubo digestivo, retrospectivamente nos planteamos la duda de si realmente se trataba de EICHha o de toxicidad por el acondicionamiento. Por este motivo, se procedió a la revisión de las biopsias de los pacientes con EICHha limitado a tubo digestivo, para intentar profundizar en el diagnóstico de estos pacientes. Todos los pacientes tenían realizada biopsia gástrica. Las principales características de estos pacientes se resumen en la **tabla 5**:

Tabla 5: Principales características clínicas e histológicas de pacientes con EICHha con afectación exclusiva de tubo digestivo.

Paciente nº	Día EICH	Acondicionamiento	Grado EICH	Tratamiento	RC con 1º línea	Biopsia compatible
1	+14	FluBuTio	Ila	Tópico	Sí	Sí
2	+8	FluMel	Ila	Tópico + sistémico	Sí	Sí
3	+12	FluMel	Ila	Tópico + sistémico	Sí	Sí
4	+5	FluMel	III	Tópico + sistémico	No	Dudosa: EICH Vs toxicidad

5	+13	FluMel	Ia	Tópico	Sí	Dudosa: EICH Vs toxicidad
20	+7	FluMel	Ia	Tópico	Sí	Sí
21	+9	FluMel	III	Sistémico	Sí	Dudosa: EICH Vs toxicidad
22	+12	FluMel	Ia	Tópico	Sí	Sí
23	+14	FluMel	III	Tópico	Sí	No
29	+13	Cy-ICT	Ia	Tópico + sistémico	Sí	Dudosa: EICH Vs toxicidad
46	+14	FluMel	Ia	Tópico	Sí	Dudosa: EICH Vs toxicidad
47	+12	FluMel	III	Tópico + sistémico	Sí	Sí
48	+13	FluMel	Ia	Tópico	Sí	No
58	+14	Cy-ICT	Ia	Tópico	Sí	No
61	+14	Cy-ICT	Ia	Tópico	Sí	No
67	+14	FluBu	Ia	Tópico	Sí	No

Es decir, la mayoría de los pacientes (12/16) desarrollaron EICHha por encima de la mediana de la serie con una mediana de aparición en el día +13 (5-14) mientras que en el resto de pacientes con EICHha la mediana de aparición fue en el día +9 (4-14). La biopsia fue compatible con EICH en 11/16, si bien no diagnóstica en 5 de ellos, planteando el diagnóstico diferencial con posible toxicidad por el acondicionamiento. Además, ha de tenerse en cuenta que 11/16 pacientes habían recibido acondicionamiento con FluMel y que clásicamente se asocia con toxicidad digestiva, condicionado fundamentalmente por el uso del Melfalán.

4.2. Factores de riesgo de córtico-refractariedad en pacientes con EICH hiperaguda.

Tal y como se ha especificado en el apartado anterior de resultados, el tener EICHha per se es un factor de riesgo para no alcanzar respuesta con el tratamiento de primera línea con esteroides.

Si analizamos exclusivamente el grupo de EICHha, sólo la EICH aguda grado III-IV mostró impacto en la cortico-refractariedad tanto en el análisis univariante como multivariante (**tabla 6**).

Como se expuso en el capítulo anterior, además de la EICHha per se, el grado III-IV y el uso de DNE con 1 ó 2 mismatch fue también factor de riesgo para la córtico-refractariedad en los pacientes con EICHa II-IV en la serie global.

Tabla 6. Análisis uni y multivariante de los factores de riesgo para córtico-refractaria en pacientes con EICH hiperaguda.

	Análisis univariante			Análisis multivariante		
	p	HR	IC 95%	p	HR	IC 95%
<u>Diagnóstico</u>	0,95					
<u>Mismatch de sexo</u>	0,59					
<u>Tipo de donante:</u>	0,31					
<u>Año TPH > 2005</u>	0,88					
<u>Trasplante autólogo previo</u>	0,54					
<u>>3 líneas de tratamiento previas</u>	0,25					
<u>Acondicionamiento mieloablativo</u>	0,26					
<u>Fármacos utilizados en el acondicionamiento</u>	0,97					
<u>Fuente de progenitores</u>	0,96					
<u>Profilaxis EICH</u>	0,26					
<u>Depleción T</u>	0,84					
<u>EICH III-IV</u>	<0.001	7,83	2,74 - 22,34	7,8	2,3 - 25,33	7,8
<u>Distribución por órganos:</u>	0,07					
• cut+/dig-/hep-	Ref					
• cut+/dig+/hep-	0,35					
• cut+/dig+/hep+	0,07	6,8	0,82-56,5	0,38		
• cut+/dig-/hep+	0,9					
• cut-/dig+/hep-	0,43					
• cut-/dig+/hep+	0,9					
• cut-/dig-/hep+	0,9					

5. Mortalidad relacionada con el trasplante en pacientes con EICH hiperaguda comparada con EICH aguda clásica.

La MRT estimada en cada momento del trasplante para cada uno de los tres grupos analizados se especifica en la **imagen 1** y en la **tabla 7**:

Imagen 1: MRT en pacientes con EICHha comparada con pacientes con EICHac o sin EICHa II-IV

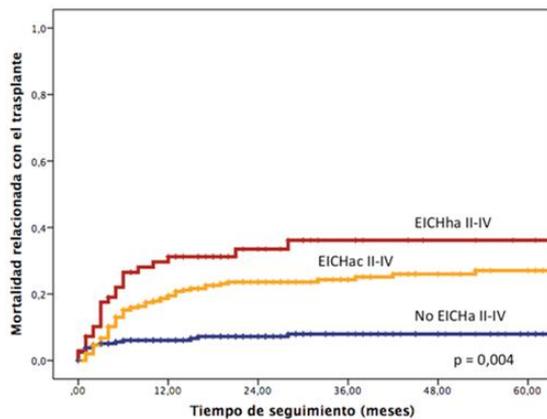


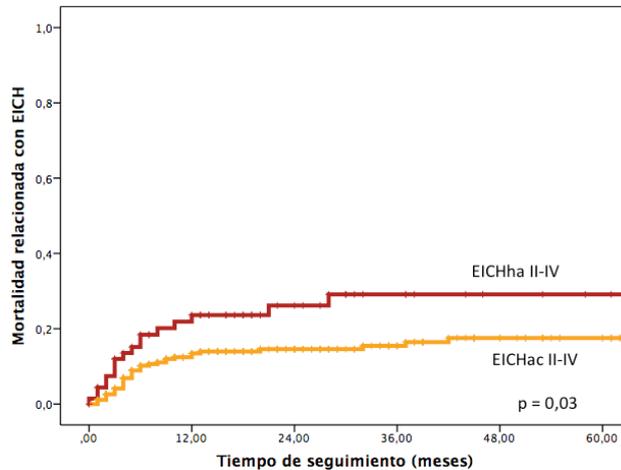
Tabla 7: MRT estimada en pacientes con EICHha comparada con pacientes con EICHac o sin EICHa II-IV

	No EICH II-IV n = 274	EICHha II-IV n = 70	EICHac II-IV n = 273
Estimada +100	5%	18%	7%
Estimada + 1 año	6%	31%	19%
Estimada + 2 años	7%	33%	24%

Aunque comparando los tres grupos las diferencias fueron estadísticamente significativas ($p=0,004$), si se excluyen aquellos pacientes sin EICHa grado II-IV y comparamos la MRT entre pacientes con EICHha vs EICHac, se pierde la significación, aunque con tendencia clara a una mayor MRT para pacientes con EICHha ($p=0,08$).

Cuando se analizaron las diferencias entre estos dos grupos en cuanto a la mortalidad relacionada directamente con la EICH, las diferencias sí que fueron significativas (mortalidad relacionada con EICH de un 25% en el grupo de EICHha frente a un 14% en el grupo de EICHac; $p = 0,031$) (**imagen 2**) pues exceptuando 4 pacientes, todos los pacientes con EICHha fallecidos lo hicieron por causas directamente relacionadas con la EICH.

Imagen 2: Mortalidad relacionada con la EICH en pacientes con EICHha II-IV comparado con EICHac II-IV.



6. Supervivencia global en pacientes con EICH hiperaguda comparada con EICH aguda clásica

Tal y como se ha especificado en el primer apartado de resultados, la mediana de seguimiento para pacientes vivos de toda la serie fue de 40 meses (3-221).

La supervivencia estimada en cada momento del trasplante (+100, +1 año y +2 años), así como la mediana de supervivencia para pacientes sin EICHa II-IV, con EICHha II-IV o con EICHac II-IV se especifica en la **imagen 3** y en la **tabla 8**:

Imagen 3: SG en pacientes con EICHha comparada con pacientes con EICHac o sin EICHa II-IV

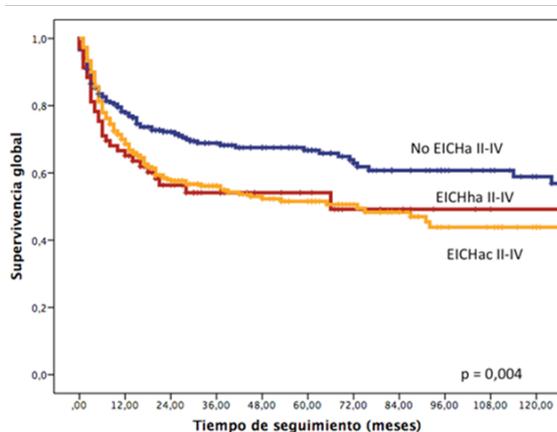


Tabla 8: SG estimada en pacientes con EICHha comparada con pacientes con EICHac o sin EICHa II-IV

	No EICH II-IV n = 274	EICHha II-IV n = 70	EICHac II-IV n = 273
Mediana	No alcanzada	66 meses	65 meses
Estimada + 100	88%	81%	89%
Estimada + 1 año	78%	65%	68%
Estimada + 2 años	71%	56%	56%

Aunque comparando los tres grupos las diferencias fueron estadísticamente significativas ($p=0,004$), si se excluyen aquellos pacientes sin EICHa grado II-IV y comparamos en términos de SG la EICHha vs EICHac, se pierde la significación ($p=0,82$).

7. Análisis de la profilaxis de EICH con el esquema Tacrólimus-Sirólimus como factor de riesgo para la EICH hiperaguda.

Como se ha mostrado anteriormente, la profilaxis de EICH con la combinación TCR-SIR es un factor de riesgo para el desarrollo de EICHha. Este hecho ha llamado especialmente nuestra atención por un lado porque la incidencia de EICHha y sus características en este grupo de pacientes nunca se ha explorado con anterioridad, y por otro porque resulta sorprendente a priori que siendo un factor de riesgo para el desarrollo de EICHha, el grupo de TCR-SIR tenga una mejor SG y una menor MRT en la serie global tal y como se ha especificado en apartados anteriores. Por este motivo estudiamos en profundidad a este grupo de pacientes.

7.1. Características del grupo de pacientes que desarrollaron EICH hiperaguda bajo la profilaxis con Tacrólimus-Sirólimus comparado con el resto de esquemas de profilaxis de EICH.

Para empezar, se analizó si dentro del grupo de pacientes que desarrollaban EICHha había alguna característica diferencial (clínica o de respuesta al tratamiento) entre los pacientes que habían recibido profilaxis con TCR-SIR comparado con el resto de profilaxis de EICH. Las diferencias se especifican en la **tabla 9**.

Tabla 9: Diferencias entre pacientes con EICHha II-IV y profilaxis con TCR-SIR frente al resto de profilaxis de EICH.

Características de los pacientes con EICH hiperaguda.	Otras profilaxis EICH (n = 38)		Profilaxis TCR-SIR (n = 32)		p	
	N	%	N	%		
<u>Diagnóstico</u>						
• LMA	6	17%	3	9%	0,005	
• SMD	4	11%	4	13%		
• LLA	12	32%	3	9%		
• LNH	7	19%	12	33%		
• LLC	---	---	5	15%		
• LH	3	8%	2	6%		
• MM	2	5%	3	15%		
• AM	---	---	---	---		
• LMC	4	8%	---	---		
<u>Situación de la enfermedad según estatus EBMT al trasplante</u>						
• Precoz	19	56%	8	24%	0,06	
• Intermedio	16	39%	17	52%		
• Tardío	3	5%	7	24%		
<u>Edad paciente (mediana)</u>	34 años (18-65)		53 años (17-64)		<0,001	
<u>Sexo masculino</u>	29	76%	21	65%	0,32	
<u>Mismatch de sexo</u>	17	44%	12	37%	0,54	
<u>Tipo de donante</u>						
• DE HLA idéntico	18	47%	5	20%	0,008	
• DE 1 ó 2 mismatch	2	5%	0	---		
• DE haploidéntico	0	---	0	---		
• DNE HLA idéntico	8	21%	18	54%		
• DNE 1 ó 2 mismatch	9	24%	9	26%		
• SCU	1	3%	---	---		
<u>Trasplante autólogo previo</u>	11	29%	11	34%	0,62	
<u>Fármacos acondicionamiento:</u>						
• FluBu AMA	3	8%	---	---	<0,001	
• FluBu + Thio AMA	---	---	---	---		
• BuCy +/- Thio	7	18%	---	---		
• Basados en ICT	15	39%	---	---		
• FluMel	10	27%	17	56%		
• FluMel + Bz	---	---	1	3%		
• FluMel + Thio	---	---	3	9%		
• FluMel + antiCD20	---	---	6	17%		
• FluBu AIR	2	5%	3	9%		
• FluBuCy (Haplo)	---	---	---	---		
• Otros	1	3%	2	6%		
<u>Sangre periférica como fuente de progenitores</u>	29	76%	29	90%		0,25
<u>CD 34 x10E6/Kg (mediana/rango)</u>	4,97 (1,28 - 9,6)		5,16 (1,2 - 8,0)			0,56
<u>Día RAN >0,5 x10E3/mcl (mediana / rango)</u>	15 (9-28)		14 (10-20)		0,57	
<u>Año trasplante >2005</u>	22	58%	34	100%	<0,001	
<u>Grado EICHha</u>						
• IIa	13	35%	13	40%	0,24	
• IIb	10	26%	8	25%		
• III	8	21%	10	31%		

• IV	7	18%	1	3%	
EICHa III-IV	15	39%	11	33%	0,66
Órganos EICH					
• cut+/dig-/hep-	4	12%	4	12%	0,011
• cut+/dig+/hep-	22	58%	13	44%	
• cut+/dig+/hep+	7	19%	1	3%	
• cut+/dig-/hep+	---	---	1	3%	
• cut-/dig+/hep-	3	8%	13	38%	
• cut-/dig+/hep+	---	---	---	---	
• cut-/dig-/hep+	1	3%	---	---	
<u>EICH hiperaguda con afectación exclusiva del tubo digestivo</u>	3	9%	13	38%	0,004

Por lo tanto, las principales diferencias del grupo de pacientes con EICHha y profilaxis con TCR-SIR comparado con el resto de pacientes con EICHha serían las siguientes:

- El diagnóstico mayoritario de los pacientes con EICHha y profilaxis con TCR-SIR fue de LNH, dónde el acondicionamiento más utilizado fue FluMel. Por el contrario, para el resto de profilaxis lo más frecuente fue el acondicionamiento con irradiación corporal total, dado que el diagnóstico más frecuente fue el de LLA. Esto concuerda con que ambos regímenes de acondicionamiento fueron factor de riesgo de EICHha en la serie global.
- Los pacientes con TCR-SIR eran mayores, reflejo una vez más de que se trata de una profilaxis que se utiliza exclusivamente en el acondicionamiento de intensidad reducida.
- En el grupo de TCR-SIR hubo más trasplantes realizados a partir de DNE, otro de los factores de riesgo en la serie global para el desarrollo de EICHha.
- Los pacientes con TCR-SIR tuvieron de manera estadísticamente significativa más frecuentemente afectación digestiva como órgano aislado, situación que, tal y como se ha comentado anteriormente, tiene especial importancia pronóstica dada la evolución favorable a la que se asocia. Además, sólo un paciente de los 8 que presentaron afectación de tres órganos (cutáneo + digestivo + hepático) pertenecía al grupo de TCR-SIR y esta situación, aunque no alcanza la significación

probablemente por el bajo número de casos, sí que tiene una tendencia a una mayor córtico-refratariedad en el análisis univariante ($p = 0.07$).

Como conclusión, pese a que tanto el régimen con FluMel como el uso de DNE fueron más frecuentes en el grupo de TCR-SIR y a su vez factores de riesgo para el desarrollo de EICHha, los tres (tipo de acondicionamiento, tipo de donante y profilaxis con TCR-SIR) mantuvieron su significación en el análisis multivariante como factores de riesgo para el desarrollo de EICHha en la serie global, por lo que sólo con esto no podemos justificar el riesgo aumentado del grupo de TCR-SIR.

Por otro lado, sí se puede afirmar que las características de la EICHha en pacientes con TCR-SIR son de especial buen pronóstico. Por un lado, tuvieron más EICHha limitada a tubo digestivo, y por otro lado, sólo un paciente presentó afectación de los tres órganos diana, situación predisponente para no alcanzar respuesta con la primera línea de tratamiento con esteroides.

7.2. Análisis del impacto de los niveles séricos de Tacrólimus-Sirólimus en el post-trasplante precoz para el desarrollo de EICH hiperaguda.

Puesto que la ausencia de niveles séricos adecuados de los inmunosupresores en la fase precoz del trasplante puede ser causa del desarrollo de EICHha se analizaron los niveles de inmunosupresión en los días +1, +3 y +10 en el grupo de TCR-SIR ($n = 136$), para posteriormente realizar una comparativa entre aquellos pacientes que desarrollaron EICHha y los que no (**tabla 10**).

Tabla 10: Comparación de medias de niveles de inmunosupresores (TCR y SIR) en pacientes con / sin EICH ha en los días +1, +3 y +10 post-trasplante.

+1	NO EICHha			EICHha			p
	Media	DS	CV	Media	DS	CV	
TCR	8,69	3,22	0,34	10,33	4,15	0,41	0,15
SIR	7,83	2,04	0,21	9,37	2,52	0,23	0,02

+3	NO EICHha			EICHha			p
	Media	DS	CV	Media	DS	CV	
TCR	8,17	3,16	0,38	10,54	4,32	0,44	0,004
SIR	8,03	1,84	0,24	9,69	2,23	0,21	0,05

+10	NO EICHha			EICHha			p
	Media	DS	CV	Media	DS	CV	
TCR	8,74	3,34	0,38	9,89	4,27	0,43	0,05
SIR	8,23	2,43	0,28	8,86	2,65	0,27	0,27

Aquellos pacientes con EICHha no tuvieron niveles de inmunosupresores en sangre inferiores a aquellos pacientes sin EICHha, siendo incluso los valores medios de los niveles de sirolimos (días +1 y +3) y de tacrolimus (días +3 y +10) superiores en los pacientes que desarrollaron la EICHha.

A continuación se describe mediante diferentes puntos de corte el impacto de los niveles tanto de TCR como de SIR en los distintos momentos del post-trasplante inmediato:

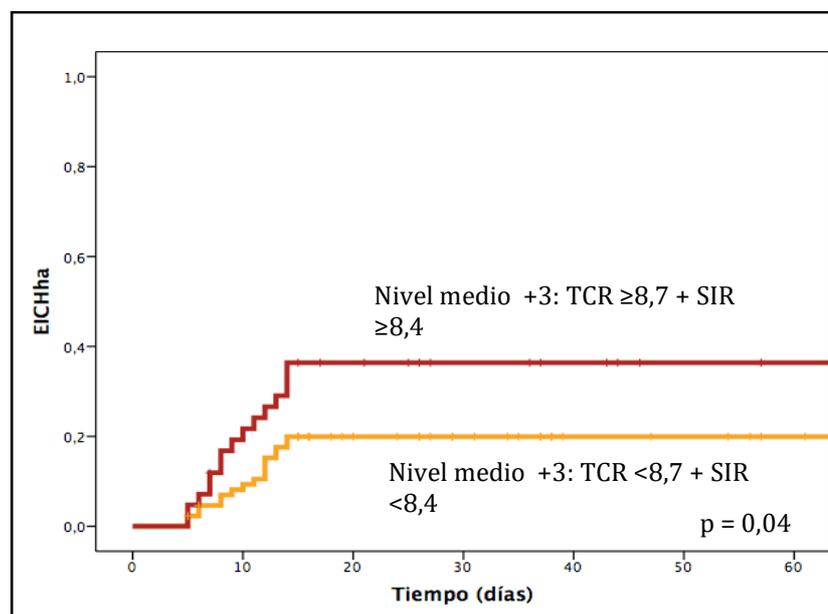
Niveles al día +1: no se encontró ningún punto de corte para un determinado nivel de TCR, ni de SIR, ni considerando la combinación de ambos con el cual las diferencias fueran significativas.

Niveles al día +3: Considerando en la regresión de Cox el nivel tanto de TCR como de SIR como variable continua dependiente de tiempo, las diferencias no fueron significativas para el grupo de EICHha (p=0,8 para TCR y p=0,23 para SIR).

Sin embargo, encontramos que si consideramos como punto de corte la media de TCR y la media de SIR y realizamos dos grupos (grupo 1: pacientes con niveles de TCR $\geq 8,7$ + nivel de SIR $\geq 8,4$; grupo 2: resto de pacientes), existen

diferencias estadísticamente significativas con respecto a la incidencia de EICHha, siendo del 46% para el grupo 1 y del 20% para el grupo 2 ($p = 0,04$) (**imagen 4**).

Imagen 4: Incidencia acumulada de EICHha en pacientes con media de niveles de TCR $\geq 8,7$ + SIR $\geq 8,4$ comparado con paciente con niveles inferiores de ambos inmunosupresores.



En el análisis univariante para el grupo de pacientes con profilaxis de TCR-SIR, el resto de variables clínicas estadísticamente significativas como factores de riesgo para el desarrollo de EICHha fueron el diagnóstico ($p < 0,001$), el tipo de donante ($p < 0,001$), tener mismach de sexo ($p = 0,045$), el estado de la enfermedad al trasplante ($p = 0,033$) y el tipo de acondicionamiento ($p < 0,001$). Mientras que el tipo de donante y los fármacos utilizados en el acondicionamiento (con FluBu como factor protector frente a FluMel) mantuvieron la significación en el análisis multivariante, los niveles al +3 por encima de la media de TCR-SIR la pierden (**tabla 11**).

Tabla 11: Análisis multivariante de los factores con influencia en el desarrollo de EICHha dentro del grupo de profilaxis TCR-SIR considerando los niveles de inmunosupresores en el día +3.

Regresión de Cox	p	HR	IC95%
<u>Diagnóstico</u>	0,54		
<u>Tipo de donante</u>	0,013		
• DE	Ref		
• DNE 10/10	0,005	4,97	1,63 - 15,18
• DNE + 1 ó 2 mismatch	0,009	5,4	1,53 - 19,11
<u>Mismatch de sexo</u>	0,22		
<u>Situación de la enfermedad según estatus EBMT al trasplante</u>	0,36		
<u>Fármacos utilizados en el acondicionamiento:</u>	0,006		
• FluMel	Ref		
• FluMel + Bz	0,29		
• FluMel + Th	0,31		
• FluMel + antiCD20	0,34		
• FluBu	<0,001	0,041	0,007-0,24
• Otros	0,22		
<u>Nivel +3 TCR $\geq 8,7$ + SIR $\geq 8,4$</u>	0,54		

Niveles al día +10

Considerando en la regresión de Cox el nivel tanto de TCR como de SIR como variable continua dependiente de tiempo, las diferencias no fueron significativas para el grupo de EICHha ($p=0,21$ para TCR y $p=0,24$ para SIR).

Cuando se hicieron dos grupos en función de las medias de TCR y SIR (tal y como se realizó en el día +3), las diferencias no fueron estadísticamente significativas, aunque los datos orientan a que los pacientes con un nivel por encima de la media al +10 (TCR $\geq 9,9$ + SIR $\geq 8,9$) tuvieron una tendencia a un mayor riesgo de EICHha, pues la incidencia estimada de EICHha en el día +14 fue de un 33% en este grupo frente a un 23% en pacientes con niveles por debajo de dichos valores ($p=0,14$). Por ello, y sumado al hecho de que la mediana de aparición de la EICHha fue el día +10, decidimos estudiar en profundidad otros puntos de corte en este momento del trasplante, pues todo sugería a que niveles elevados de inmunosupresión se asociarían con un mayor riesgo de EICHha.

Para esta aproximación, se cogió como punto de corte el nivel de TCR y de SIR por encima del cual se encontraban 1/3 ($\approx 33\%$) de los pacientes con EICHha. Este nuevo punto de corte se corresponde con un nivel de TCR de 11,5 y de SIR de 9,5. Aquellos pacientes con niveles elevados de inmunosupresión considerando este punto de corte, tuvieron una incidencia mayor de EICHha de

manera estadísticamente significativa comparando con aquellos que presentaban niveles inferiores, tanto en el análisis univariante (22% Vs 45%; $p=0,015$) y como en el análisis multivariante (**tabla 12**). Del resto de variables, sólo el uso de DNE como factor de riesgo (idéntico o con 1 ó 2 mismatch) así como el acondicionamiento con FluBu como factor protector mantuvieron la significación.

Tabla 12: Análisis multivariante de los factores con influencia en el desarrollo de EICHha dentro del grupo de profilaxis TCR-SIR considerando los niveles de inmunosupresores en el día +10.

Regresión de Cox	p	HR	IC 95%
<u>Diagnóstico</u>	0,95		
<u>Tipo de donante</u>	<0,001		
• DE	Ref		
• DNE 10/10	<0,001	9,94	2,73-29,85
• DNE + 1 ó 2 mismatch	0,003	7,36	2,01-27,01
<u>Mismatch de sexo</u>	0,31		
<u>Situación de la enfermedad según estatus EBMT al trasplante</u>	0,21		
<u>Esquemas de acondicionamiento:</u>	0,015		
• FluMel	Ref		
• FluMel + Bz	0,41		
• FluMel + Thio	0,36		
• FluMel + antiCD20	0,98		
• FluBu	0,001	0,05	0,009-0,28
• Otros	0,22		
<u>Nivel +10 TCR >11,5 + SIR >9,5</u>	0,011	4,16	1,38 - 12,56

El efecto de los niveles de TCR y SIR en otras complicaciones del trasplante se estudiará en profundidad en el siguiente capítulo de resultados.

RESULTADOS 4

Impacto de las nuevas estrategias para la prevención de la EICH que se han implantado a lo largo de los últimos años en nuestro servicio.

4.1. Impacto del uso profiláctico con ácido ursodesoxicólico en la supervivencia y en el desarrollo de complicaciones post-trasplante (EICH, síndrome de obstrucción sinusoidal y microangiopatía trombótica asociada al tratamiento inmunosupresor).

4.2. Profilaxis de EICH con Tacrólimus / Sirólimus en los trasplantes con acondicionamiento de intensidad reducida.

*TRASPLANTE ALOGÉNICO DE
PROGENITORES
HEMATOPOYÉTICOS EN EL
HOSPITAL UNIVERSITARIO
DE SALAMANCA: EFICACIA,
COMPLICACIONES E
IMPACTO DE LOS NUEVOS
PROCEDIMIENTOS TRAS 20
AÑOS DE EXPERIENCIA.*

Índice del capítulo:

4.1. Impacto del uso profiláctico con ácido ursodesoxicólico en la supervivencia y en el desarrollo de complicaciones post-trasplante (EICH, síndrome de obstrucción sinusoidal y microangiopatía trombótica asociada al tratamiento inmunosupresor).

4.1.1. Ácido ursodesoxicólico y supervivencia: impacto en la supervivencia global y en la mortalidad relacionada con el trasplante.

4.1.2. Ácido ursodesoxicólico y complicaciones de origen endotelial: impacto en el desarrollo de microangiopatía trombótica asociada al trasplante y en el síndrome de obstrucción sinusoidal.

4.1.3. Ácido ursodesoxicólico y prevención de la EICH. Valoración del efecto protector en cada órgano diana de la EICH.

4.2. Profilaxis de EICH con Tacrólimus / Sirólimus en los trasplantes con acondicionamiento de intensidad reducida.

4.2.1. Análisis de las características basales de los pacientes, dentro de los trasplantes con acondicionamiento de intensidad reducida que reciben profilaxis con TCR-SIR frente al resto de profilaxis de EICH.

4.2.2. Incidencia, grado de EICH y respuesta al tratamiento de la EICHa en el grupo de pacientes con TCR-SIR frente al resto de profilaxis de EICH empleadas en el trasplante con acondicionamiento de intensidad reducida.

4.2.3. Niveles de los inmunosupresores en el grupo de TCR-SIR.

- 4.2.3.1. Papel de los niveles de TCR-SIR en la EICHa.
- 4.2.3.2. Papel de los niveles de TCR-SIR en el desarrollo de microangiopatía trombótica asociada al trasplante.

4.1) Impacto del uso profiláctico con ácido ursodesoxicólico en la supervivencia y en el desarrollo de complicaciones post-trasplante (EICH, síndrome de obstrucción sinusoidal y microangiopatía trombótica asociada al tratamiento inmunosupresor).

De los 618 pacientes analizados, 423 (68%) habían recibido tratamiento con ácido ursodesoxicólico (URS). La dosis y duración del tratamiento con dicho fármaco no se encuentra recogida en el presente trabajo, si bien la pauta habitual en nuestro centro es utilizarlo desde el momento del ingreso a dosis de 12 mg/kg/día repartido en 2 ó 3 tomas hasta el día +90 en el caso de acondicionamientos mieloablativos, y hasta el día + 180 en acondicionamientos de intensidad reducida.

De los 423 pacientes que recibieron URS, un 90% se registran entre los años 2005-2014. Por este motivo existe asociación entre el tratamiento con URS y ciertas estrategias en el procedimiento del trasplante que cronológicamente se incorporaron en los últimos años, como la profilaxis de EICH distinta a CSA + MTX, especialmente con TCR más SIR o acompañada de depleción T in vivo, mayor uso de DNE o el DE haploidéntico, la fuente de progenitores y el uso de acondicionamientos de intensidad reducida ($p < 0.05$). Por tanto, podemos concluir que, por este sesgo temporal, las características al trasplante de los pacientes que recibieron o no URS no están bien balanceadas, tal y como se refleja en la **tabla 1**.

El perfil de seguridad fue excelente, pues en ningún caso se registró toxicidad relevante directamente relacionada con el fármaco que obligara a la suspensión.

Tabla 1: Características basales y relacionadas con el trasplante entre el grupo de pacientes sin / con ácido ursodesoxicólico (URS).

	Grupo sin URS (n = 195)	Grupo con URS (n = 423)	p
<u>Mediana edad (años, rango)</u>	50 (16-69)	51 (16-69)	<0.001
<u>ECOG \geq 2</u>	21 (11%)	28 (7%)	0.08
<u>Sexo masculino</u>	109 (56%)	101 (54%)	0.38
<u>Mismatch de sexo</u>	43 (22%)	98 (23%)	0.83
<u>Mediana de líneas previas (rango)</u>	1 (0-9)	2 (0-9)	0.004
<u>Trasplante autólogo previo</u>	45 (23%)	97 (22%)	0.9
<u>Diagnóstico</u>			0.034
<ul style="list-style-type: none"> • LMA • SMD • LLA • LNH/LH/LLC • MM • LMC • NMPc Ph negativa • Aplasia medular 	<ul style="list-style-type: none"> 54 (27%) 21 (11%) 27 (13%) 44 (22%) 18 (9%) 23 (12%) 3 (2%) 5 (3%) 	<ul style="list-style-type: none"> 141 (34%) 61 (15%) 46 (11%) 106 (26%) 35 (8%) 16 (4%) 8 (2%) 10 (2%) 	
<u>Situación de la enfermedad según estatus EBMT al trasplante</u>			0.9
<ul style="list-style-type: none"> • Precoz • Intermedio • Tardío 	<ul style="list-style-type: none"> 86 (45%) 71 (37%) 32 (17%) 	<ul style="list-style-type: none"> 182 (43%) 163 (39%) 68 (16%) 	
<u>Tipo de donante</u>			<0.001
<ul style="list-style-type: none"> • Emparentado • No emparentado idéntico • No emparentado con 1 o 2 mismatch • Haploidéntico 	<ul style="list-style-type: none"> 171 (89%) 16 (8%) 8 (4%) 0 (0%) 	<ul style="list-style-type: none"> 234 (56%) 94 (22%) 71 (17%) 23 (5%) 	
<u>Año del trasplante:</u>			<0.001
<ul style="list-style-type: none"> • 1995-2004 • 2005-2014 	<ul style="list-style-type: none"> 159 (82%) 36 (18%) 	<ul style="list-style-type: none"> 40 (10%) 383 (90%) 	
<u>Acondicionamiento</u>			0.003
<ul style="list-style-type: none"> • Intensidad reducida • Ablativo - QT • Ablativo - ICT 	<ul style="list-style-type: none"> 105 (54%) 70 (31%) 30 (15%) 	<ul style="list-style-type: none"> 278 (67%) 103 (23%) 42 (10%) 	
<u>Fuente:</u>			0.004
<ul style="list-style-type: none"> • Sangre periférica • Médula ósea • Cordón umbilical 	<ul style="list-style-type: none"> 158 (81%) 34 (17%) 3 (2%) 	<ul style="list-style-type: none"> 365 (87%) 39 (9%) 18 (4%) 	
<u>Profilaxis EICH:</u>			<0.001
<ul style="list-style-type: none"> • CSA + MTX • TCR + MTX • InhCal + MMF • TCR + SIR • InhCal + MMF + CyPT • Otras profilaxis 	<ul style="list-style-type: none"> 171 (88%) 3 (2%) 9 (5%) 5 (3%) 0 (0%) 6 (3%) 	<ul style="list-style-type: none"> 157 (37%) 74 (16%) 31 (7%) 130 (31%) 23 (5%) 7 (2%) 	
<u>Depleción T in vivo</u>	6 (2%)	56 (13%)	0,016

4.1.1.) Ácido ursodesoxicólico y supervivencia: impacto en la supervivencia global y en la mortalidad relacionada con el trasplante.

Como se observa en la **tabla 2**, en el análisis univariante el uso de URS no tuvo impacto ni en la mortalidad relacionada con el trasplante (MRT) ni en la supervivencia global de la serie.

A pesar de no ser uno de nuestros objetivos, también analizamos el posible impacto del tratamiento con URS en la supervivencia libre de evento (SLE), sin encontrar diferencias estadísticamente significativas, con una SLE a +1 año, +2 años y +5 años en pacientes con URS del 58%, 50% y 44% y en pacientes sin URS del 57%, 49% y 44%, respectivamente ($p = 0.71$).

Tabla 2: Análisis univariante de supervivencia global (SG) y mortalidad relacionada con el trasplante (MRT) en paciente sin / con tratamiento con URS.

URS	Supervivencia global				Mortalidad relacionada con TPH			
	+1 año	+2años	+5 años	p	+100	+1año	+2años	p
No	65%	60%	56%	0,48	11%	20%	23%	0,16
Sí	73%	64%	57%		7%	15%	18%	

Aunque no alcanzan la significación, existe una tendencia a una mejor SG en momentos precoces del trasplante (SG +1 año del 65% frente al 73% en pacientes sin / con URS), manteniéndose la tendencia en el análisis por subgrupos en función de la intensidad del acondicionamiento recibida. Tal y como se ha reflejado en la **tabla 1**, 139/229 (60%) de los pacientes con acondicionamiento mieloablatoivo y 278/383 (73%) de los que recibieron acondicionamiento de intensidad reducida recibieron tratamiento profiláctico con URS. Las diferencias en el análisis univariante para SG y MRT, diferenciando entre aquellos pacientes que recibieron acondicionamiento mieloablatoivo o de intensidad reducida, se especifican en la **tabla 3** y en la **tabla 4**, respectivamente.

Tabla 3: Supervivencia global y mortalidad relacionada con el trasplante en pacientes sin / con ácido ursodesoxicólico y acondicionamiento mieloablatoivo.

AMA URS	Supervivencia global				Mortalidad Relacionada con TPH			
	+1 año	+2años	+5 años	p	+100	+1año	+2años	p
NO	61%	58%	54%	0,12	16%	19%	22%	0,4
Sí	79%	66%	62%		5%	14%	17%	

Tabla 4: Diferencias en supervivencia global y mortalidad relacionada con el trasplante en pacientes sin / con URS y acondicionamiento de intensidad reducida.

AIR URS	Supervivencia global				Mortalidad Relacionada con TPH			
	+1 año	+2años	+5 años	p	+100	+1año	+2años	p
NO	69%	61%	57%	0,9	17%	19%	23%	0,3
Sí	71%	63%	56%		8%	16%	18%	

Aunque sin alcanzar la significación estadística en el grupo con URS y acondicionamiento mieloablatoivo, al año del trasplante la SG es superior (79% frente a un 61%), y la MRT estimada al día +100 es inferior (5% frente al 16%) para aquellos con profilaxis con URS. La ausencia de significación estadística se debe a que, aunque inicialmente la evolución es más favorable en pacientes que reciben URS, pasados los 5 años de seguimiento la SG es similar, tal y como se muestra en la **imagen 1**. Lo mismo ocurre para la MRT: aunque la MRT estimada en momentos precoces parece claramente inferior en los pacientes con URS profiláctico, esta diferencia se pierde a medida que pasa el tiempo, lo que hace que finalmente no tenga significación estadística tal y como se refleja en la **imagen 2**. Como se ha comentado anteriormente, hay que considerar que el grupo que recibe URS es un grupo de mayor riesgo al contar con un porcentaje superior de trasplantes a partir de DNE +/- mismatch.

Imagen 1: Supervivencia global en pacientes que reciben acondicionamiento mieloablatoivo sin (línea discontinua)/con ácido ursodesoxicólico (línea continua).

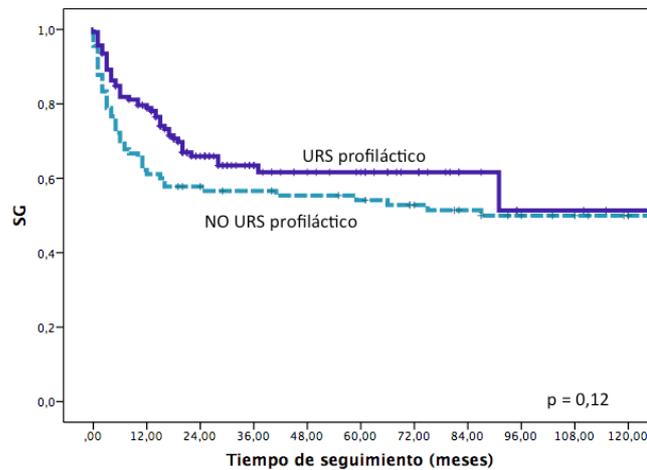
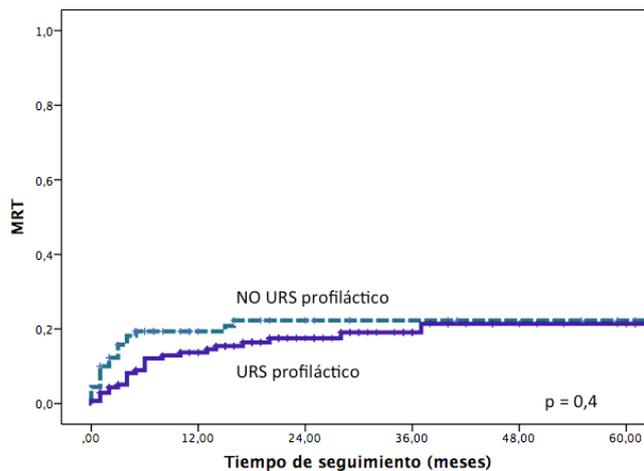


Imagen 2: Mortalidad relacionada con el trasplante en pacientes que reciben acondicionamiento mieloablativo sin (línea discontinua) / con ácido ursodesoxicólico (línea continua).



Por todo ello decidimos investigar el impacto del tratamiento con URS no en la MRT de forma global, sino en la MRT precoz (antes del día +100). En este caso, aunque la MRT precoz fue similar, en un análisis por subgrupos sí se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas en el grupo de pacientes que recibieron acondicionamiento mieloablativo sin / con URS, tal y como refleja la **tabla 5**.

Tabla 5: Mortalidad relacionada con el trasplante precoz y tardía diferenciando entre pacientes con acondicionamiento mieloablativo o de intensidad reducida.

MRT %	Serie global (n = 618)		Mieloablatoivo (n = 245)		Intensidad reducida (n = 383)	
	No URS	Sí URS	No URS	Sí URS	No URS	Sí URS
Precoz	21 (3%)	30 (5%)	14 (6%)	7 (3%)	7 (2%)	22 (6%)
Tardía	24 (7%)	42 (7%)	6 (2%)	17 (7%)	18 (5%)	25 (6.5%)
p	0,59		0,007		0,12	

Si consideramos la MRT estimada según Log-rank test (Kaplan-Meier), se confirman estas diferencias con una MRT precoz estimada de un 16% en pacientes que no recibieron URS frente a un 5% en aquellos que sí lo recibieron (p=0,006).

Para finalizar, se estudiaron en profundidad los diferentes factores con impacto en la MRT precoz en aquellos pacientes con acondicionamiento mieloablatoivo, confirmando que la profilaxis con URS mantenía su papel protector en el análisis multivariante (**tabla 6**). Los otros dos factores que mantuvieron la significación en el análisis multivariante fueron la EICHa III-IV y el síndrome de obstrucción sinusoidal (SOS), en este caso como factores de riesgo para una MRT precoz mayor.

Tabla 6: Análisis univariante y multivariante de los factores que afectan a la MRT en el día +100 en pacientes con acondicionamiento mieloablativo (n = 229).

	Análisis univariante			Análisis multivariante		
	p	HR	IC 95%	p	HR	IC95%
<u>Profilaxis con ácido ursodesoxicólico</u>	0.011	0.31	0.12-0.76	0.031	0.21	0.05-0.87
<u>Edad > 50 años</u>	0,76					
<u>Sexo masculino</u>	0.49					
<u>Mismatch de sexo</u>	0.6					
<u>Tipo de donante:</u>	0.025					
• DE idéntico	Ref					
• DE 1 ó 2 MM	0,001	7.4	2.28-24.1	0.38		
• DE haploidéntico	0.98					
• DNE idéntico	0.6					
• DNE 1 ó 2 MM	0.96					
• SCU	0.05	3.18	0.98-10.32			
<u>CMV Receptor / Donante</u>	0.24					
<u>Diagnóstico</u>	0,23					
<u>Situación de la enfermedad según estatus EBMT al trasplante</u>	0,026			0.2		
• Precoz	Ref					
• Intermedio	0.014	3.4	1.28-9.21			
• Tardío	0,02	3.8	1.12-13.09			
<u>Trasplante autólogo previo</u>	<0.001	8.47	03.09-23.2	0.61		
<u>>4 líneas de quimioterapia previas</u>	0.1					
<u>Año TPH > 2005</u>	0,1					
<u>Fuente de progenitores</u>	0.17					
<u>Fármacos utilizados en el acondicionamiento</u>	0.56					
<u>Profilaxis EICH</u>	0.67					
<u>Depleción T in vivo</u>	0.39					

<u>EiChA III-IV</u>	0.04	2.65	1.04-6.72	0.024	3.87	1.19-12.5
<u>Síndrome de obstrucción sinusoidal</u>	<0.001	7.8	3.23-18.9	<0.001	8.66	2.58-29.1
<u>MAT-AT</u>	0.05	2.64	0.97-7.22	0.82		

4.1.2. Ácido ursodesoxicólico y complicaciones de origen endotelial: microangiopatía trombótica asociada al trasplante y síndrome de obstrucción sinusoidal.

Impacto del URS en el desarrollo de la microangiopatía trombótica asociada al trasplante (MAT-AT):

De los 618 pacientes de la serie, 60 desarrollaron MAT-AT, lo que supuso una incidencia del 9.7% en la serie global. El uso de URS no se asoció en nuestro estudio a una menor incidencia de MAT-AT, pues la incidencia fue de 20/195 (10%) para el grupo sin URS y 40/422 (9%) para el grupo con URS ($p = 0.77$).

Impacto del URS en el desarrollo del SOS

De los 618 pacientes de la serie, 30 desarrollaron SOS, lo que supuso una incidencia del 4.8% en la serie global. El tratamiento con URS redujo la incidencia de SOS de manera estadísticamente significativa, con una incidencia de un 10% para el grupo sin URS (19 pacientes de los 224 que no recibieron URS desarrollaron SOS) frente al 3% (9/383) para el grupo con URS ($p < 0.001$). Al estudiar otras posibles variables con impacto en el desarrollo de SOS, aquellas que obtuvieron significación estadística en el análisis univariante como factores de riesgo fueron las siguientes: la realización del trasplante antes del año 2005 (10% Vs 1%; $p < 0.001$), la edad inferior a 50 años (6% Vs 2%; $p = 0.034$), el tipo de fuente de progenitores (11% en MO, 3% en SP, 0% en SCU; $p = 0.007$) y los fármacos utilizados en el acondicionamiento, siendo el grupo de mayor riesgo aquellos basados en Busulfán-Ciclofosfamida (BuCy) +/- Thiotepa o +/- fludarabina -trasplante haploidéntico-, pues de los 30 pacientes que desarrollaron SOS, 18 de ellos habían recibido acondicionamiento basado en BuCy (2 de ellos como protocolo de trasplante haploidéntico). Aunque la intensidad del acondicionamiento también fue significativa en el univariante (8% en el mieloablativo Vs 2% en la intensidad reducida; $p = 0.002$), esto parece depender fundamentalmente del grupo de BuCy, puesto que los 3 pacientes que desarrollaron SOS en el grupo de acondicionamiento tipo Fludarabina-Busulfán, fue con intensidad reducida. En otras palabras, en

nuestra serie ningún paciente con el esquema mieloablativo de Fludarabina-Busulfán desarrolló SOS.

En el análisis multivariante, únicamente el año de realización del trasplante y los fármacos utilizados con el acondicionamiento mantuvieron la significación, tal y como se especifica en la **tabla 7**.

Tabla 7: Análisis multivariante de los factores con influencia en el desarrollo de síndrome de obstrucción sinusoidal en la serie global.

Regresión Cox	p	HR	IC 95%
<u>Profilaxis con ácido ursodesoxicólico</u>	0,35		
<u>Año <2005</u>	0,004	6,5	1,8 - 23,5
<u>Edad > 50 años</u>	0,8		
<u>Fuente</u>	0,4		
<u>Acondicionamiento mieloablativo</u>	0,21		
<u>Fármacos acondicionamiento:</u>	0,009		
• FluBu AIR/AMA	Ref.		
• BuCy +/- Flu +/- Th	0,004	10,03	2,13 - 47,2
• Basados en ICT	0,09	5,01	0,8-31,7
• FluMel +/- otros fármacos.	0,76		
• Otros	0,12		

Como limitación para la interpretación de estos resultados, hay que destacar que en el presente estudio no se ha recogido la vía de administración del busulfán (intravenosa / oral), No obstante, el busulfán oral se sustituyó por la formulación intravenosa en nuestro servicio a partir del año 2005, lo que probablemente haya condicionado que el año del trasplante mantenga la significación en el análisis multivariante.

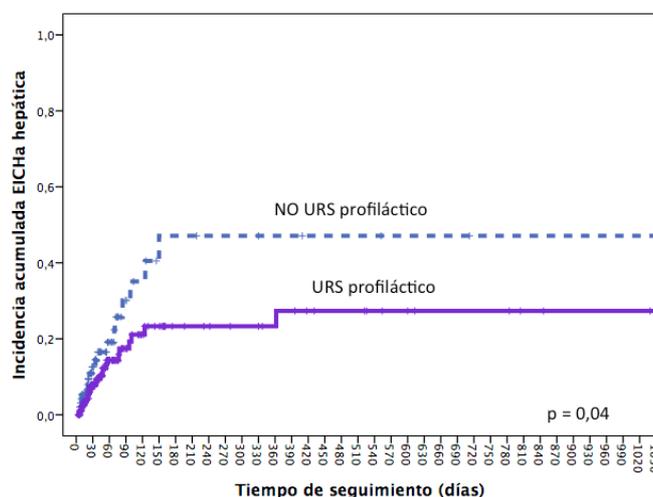
Si seleccionamos en la serie global a los pacientes con acondicionamiento basado en BuCy +/- Thiotepa +/- fludarabina (n = 91), el tratamiento con URS también se asoció de manera estadísticamente significativa con una reducción en la incidencia de SOS, pues fue de un 27% en aquellos pacientes sin URS (13/48) frente a un 9% (4/43) en aquellos que sí lo recibieron (p = 0,03).

4.1.3. Ácido ursodesoxicólico y prevención de la EICH. Valoración del efecto protector en cada órgano diana de la EICH.

Efecto de la profilaxis con URS respecto a la distribución por órganos seleccionando a los pacientes que desarrollaron EICHa:

Seleccionando a los pacientes con EICHa, en el análisis univariante el tratamiento con URS no alcanzó diferencias estadísticamente significativas para el desarrollo de EICHa cutánea ($p=0,34$) ni digestiva ($p=0,64$). Sin embargo, fue factor protector para el desarrollo de EICHa hepática, con una incidencia acumulada de afectación hepática en pacientes con EICHa al día +100 de un 21% sobre el total de EICHa II-IV para pacientes con URS frente a un 35% para pacientes sin URS y al +180 de un 23% frente a un 47% respectivamente ($p = 0.04$), tal y como se representa en la **imagen 3**.

Imagen 3: Incidencia acumulada de afectación hepática en pacientes con EICHa en función de si recibieron o no tratamiento con ácido ursodesoxicólico (no URS = línea discontinua; URS profiláctico = línea continua).



En el análisis multivariante (regresión de Cox) considerando dentro del mismo a aquellas variables que fueron significativas como factores de riesgo de EICHa II-IV en el apartado “Resultados 2”, se mantuvo en el límite estadístico de la significación ($p = 0,05$), tal y como se especifica en la **tabla 9**. En este caso el

factor con mayor impacto negativo para el desarrollo de EICHa hepático fue el uso de donantes mismatch (DE o DNE).

Tabla 9: Análisis multivariante de los factores de riesgo para el desarrollo de EICHa hepática.

EICHa Hepática	p	HR	IC 95%
<u>Ácido ursodeoxicólico</u>	0,05	0,46	0,21 - 1,01
<u>Fármacos acondicionamiento</u>	0,56		
<u>Tipo de donante</u>	0,003		
- DE idéntico	Ref		
- DE con 1 ó 2 MM	0,001	7,9	2,32-27,4
- DE haploidéntico	0,9		
- DNE idéntico	0,71		
- DNE con 1 ó 2 MM	0,014	3,63	1,3 - 10,13
- SCU	0,06	8,7	0,9 - 78,1
<u>Líneas previas >4</u>	0,1		
<u>Profilaxis EICH</u>	0,62		

Efecto de la profilaxis con URS con respecto al grado de EICHc

Considerando la serie global, no se encontraron diferencias entre los pacientes con y sin URS cuando se dividieron en 4 grupos: Pacientes sin EICHc / con EICHc leve / con EICHc moderada / con EICHc grave (p=0.11); aunque con tendencia a la significación si seleccionamos exclusivamente los pacientes con EICHc grave frente al resto de pacientes (p = 0.07). En la **tabla 10** se especifica la incidencia de EICHc según NIH en función de haber o no recibido profilaxis con URS. .

Cuando se realizó el análisis multivariante de los factores de riesgo que influyeron en el desarrollo de EICHc grave, añadiendo para ello a las variables estadísticamente significativas para el desarrollo de EICHc desarrolladas en el apartado de “Resultados 2”, el uso del URS, éste pierde la significación, aunque mantiene una tendencia a ser factor protector (p=0,09; HR 0,66; IC95% 0,4-1,08) (información no reflejada en las tablas).

Tabla 10: Incidencia de EICHc según grados NIH en función de si los pacientes recibieron o no tratamiento con ácido ursodesoxicólico (URS).

URS	EICHc leve	EICHc moderada	EICHc grave	Total pacientes EICHc
NO	22 (22%)	46 (45%)	34 (33%)	102
SÍ	70 (32%)	96 (45%)	51 (23%)	217

Asimismo se realizó el análisis del impacto en el grado del EICHc en base a la clasificación clásica (EICHc limitada / extensa), observándose diferencias estadísticamente significativas, tal y como se muestra en la **tabla 11** ($p = 0,003$).

Tabla 11: Incidencia de EICHc según la gradación clásica (limitada / extensa) en función de si los pacientes recibieron o no tratamiento con ácido ursodesoxicólico (URS).

URS	EICHc limitada	EICHc extensa	Total EICHc
NO	22 (21%)	81 (79%)	103
SÍ	82 (37%)	135 (62%)	217

Esta diferencia se mantuvo en el análisis multivariante, considerando los factores estadísticamente significativos en el apartado de “Resultados 2”.

EICHc EXTENSA	p	HR	IC 95%
<u>Ácido ursodesoxicólico</u>	0,034	0,71	0,52 - 0,97
<u>Acondicionamiento de intensidad reducida</u>	<0.001	1,86	1,3 - 2,53
<u>Mismatch de sexo</u>	0.04	1,58	1,16-2,15
<u>Profilaxis EICH</u>	0.002		
o CSA + MTX	Ref		
o TCR + MTX	0,48		
o InhCal + MMF	0,1		
o TCR + SIR	0,75		
o Otros	0,75		
o InhCal + MMF + CyPT	0,01	0,08	0,01-0,58
<u>EICHa II-IV</u>	0.005	1,51	1,13-2,01

Efecto de la profilaxis con URS con respecto a la distribución por órganos en pacientes con EICHc:

Los pacientes que recibieron tratamiento profiláctico con URS presentaron una menor incidencia de EICHc cutánea ($p=0,006$; incidencia estimada +1 año sin URS 43% vs 26% con URS), pulmonar ($p=0,001$; incidencia estimada +1 año sin URS 17% vs 6% con URS), digestiva ($p=0,011$; incidencia estimada +1 año 29% sin URS vs 15% con URS) y hepática ($p=0,002$; incidencia estimada +1 año 39% sin URS vs 23% con URS) (**Imagen 5**). Estas diferencias se mantuvieron en el análisis multivariante (**tabla 12**).

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas ($p<0,05$) para la afectación músculo-esquelética, mucosa, ocular o genital.

Imagen 5: Incidencia de EICH crónica por órganos en función de si los pacientes recibieron (línea discontinua) o no URS profiláctico (línea continua) en la serie global.

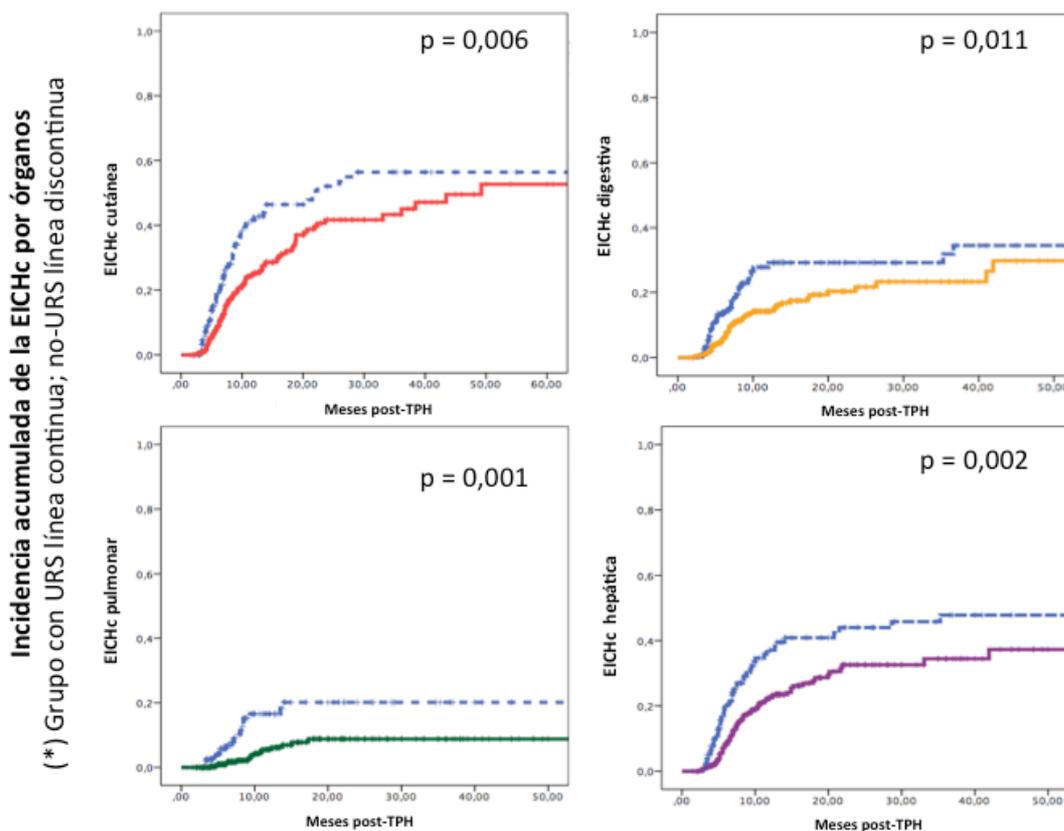


Tabla 12. Análisis multivariante de los factores con influencia en el desarrollo de EICHc considerando el uso de ácido ursodesoxicólico por órganos.

Tabla 12.1. Análisis multivariante EICHc cutánea.

EICHc CUTÁNEA	p	HR	IC 95%
<u>Ácido ursodeoxicólico</u>	0,001	0.54	0.37-0.77
<u>Acondicionamiento de intensidad reducida</u>	0,77		
<u>Mismatch de sexo</u>	0.74		
<u>Profilaxis EICH</u>	0.93		
<u>EICHa II-IV</u>	0.78		

Tabla 12.2. Análisis multivariante EICHc pulmonar

EICHc PULMONAR	p	HR	IC 95%
<u>Ácido ursodeoxicólico</u>	<0,001	0,21	0.091-0.47
<u>Acondicionamiento de intensidad reducida</u>	0.19		
<u>Mismatch de sexo</u>	0.29		
<u>Profilaxis EICH</u>	0.3		
<u>EICHa II-IV</u>	0.04	2.22	1.04-4.79

Tabla 12.3. Análisis multivariante EICHc digestiva

EICHc DIGESTIVA	p	HR	IC 95%
<u>Ácido ursodeoxicólico</u>	0.017	0.55	0.34-0.9
<u>Acondicionamiento de intensidad reducida</u>	0.49		
<u>Mismatch de sexo</u>	0.009	1.83	1.04-4.79
<u>Profilaxis EICH</u>	0.26		
<u>EICHa II-IV</u>	0.11		

Tabla 12.4. Análisis multivariante EICHc hepática

EICHc HEPÁTICA	p	HR	IC 95%
<u>Ácido ursodeoxicólico</u>	0,098	0,72	0,49-1,06
<u>Acondicionamiento de intensidad reducida</u>	0.81		
<u>Mismatch de sexo</u>	0.06	1,47	0,9-2,18
<u>Profilaxis EICH</u>	0.025		
○ CSA + MTX	Ref		
○ TCR + MTX	0,05	0.39	0.15-1.02
○ InhCal + MMF	0,59		
○ TCR + SIR	0,002	0.4	0.22-0.72
○ Otros	0,49		
○ InhCal + MMF + CyPT	0,49		
<u>EICHa II-IV</u>	0.43		

En resumen, el URS ejerce un papel protector para la EICHc cutánea, pulmonar y digestiva, pero sorprendentemente perdió la significación para la EICHc

hepática, probablemente porque en este caso había factores con un impacto mayor directamente relacionados con el URS, como es la profilaxis con TCR/MTX y/o TCR-SIR, que cronológicamente coinciden con la introducción del URS en nuestro servicio.

4.2) Profilaxis de EICH con Tacrólimus / Sirólimus en los trasplantes con acondicionamiento de intensidad reducida

El principal objetivo de este capítulo es analizar el impacto de los niveles de inmunosupresión séricos de la combinación TCR-SIR, utilizada por nuestro grupo como profilaxis de EICH en pacientes con acondicionamiento de intensidad reducida. Para ello se ha analizado el impacto de esta combinación en el desarrollo de complicaciones como la EICHa y la microangiopatía trombótica asociada al trasplante (MAT-AT).

Dentro del total de pacientes con acondicionamiento de intensidad reducida, se han analizado las diferencias entre los pacientes que reciben profilaxis con TCR-SIR (n = 129) frente al resto de profilaxis de EICH (n = 254).

Tal y como se ha especificado con anterioridad, la profilaxis de EICH con TCR-SIR se instauró en nuestro servicio a partir del año 2007 tras los resultados observados en el ensayo clínico en el que participamos y que se ha comentado anteriormente en la introducción. A partir de entonces ha sido la profilaxis estándar para todos los trasplantes con acondicionamiento de intensidad reducida tanto de donante emparentado como no emparentado (con o sin mismatch), excluyendo al trasplante de donante haploidéntico y de cordón umbilical.

4.2.1. Análisis de las características basales de los pacientes, dentro de los trasplantes con acondicionamiento de intensidad reducida que reciben profilaxis con TCR-SIR frente al resto de profilaxis de EICH.

En la **tabla 1** se especifican las características basales y relacionadas con el trasplante para el grupo de pacientes con acondicionamiento de intensidad reducida comparando la profilaxis de EICH con TCR-SIR frente al resto de profilaxis de EICH, incluyendo en este grupo los esquemas de ciclosporina – metotrexato (n = 189), tacrólimus – metotrexato (n = 16), inhibidor de calcineurina + micofenolato (n = 23), inhibidor de calcineurina + micofenolato + ciclofosfamida post-trasplante (n = 20) y otras profilaxis (n = 6). Se han excluido del análisis los pacientes con acondicionamiento tipo secuencial que recibieron profilaxis con TCR-SIR.

Tabla 1: Características basales y relacionadas con el trasplante diferenciales de pacientes con acondicionamiento de intensidad reducida que recibieron TCR-SIR frente al resto de profilaxis de EICH.

Acondicionamiento de intensidad reducida (n = 383)	Resto de profilaxis de EICH (n = 254)		Profilaxis TCR/SIR (n = 129)		p
	N	%	N	%	
<u>Diagnóstico</u>					
• LMA	71	28%	35	27%	0,01
• SMD	23	9%	30	25%	
• LLA	10	4%	7	5%	
• LNH	49	19%	25	19%	
• LLC	22	9%	9	7%	
• LH	24	9%	9	7%	
• MM	41	16%	7	5%	
• LMC	8	3%	4	3%	
• NPMc Ph neg	4	2%	3	2%	
• Aplasia Medular	2	1%	0	---	
<u>Situación de la enfermedad al TPH según "EBMT stage disease"</u>					
• Precoz	82	32%	49	38%	0,003
• Intermedio	132	53%	46	36%	
• Tardío	38	15%	34	26%	
<u>Edad paciente (mediana/rango)</u>	55 (16-69)		55 (17-68)		0,08
<u>Sexo masculino</u>	160	64%	73	57%	0,22
<u>Mismatch de sexo</u>	65	26%	30	23%	0,61
<u>Tipo de donante</u>					
• DE HLA idéntico	191	76%	52	40%	<0,001
• DE 1 ó 2 mismatch	3	1%	2	2%	
• DE haploidéntico	20	8%	---	---	
• DNE HLA idéntico	20	8%	49	38%	
• DNE 1 ó 2 mismatch	19	7%	26	20%	
<u>Trasplante autólogo previo</u>	93	37%	39	30%	0,21
<u>Mediana líneas pre-trasplante</u>	2 (0-9)		2 (0-9)		0,76
<u>Esquemas de acondicionamiento:</u>					
• FluMel	117	47%	38	29%	<0,001
• FluMel + Bz	4	2%	3	2%	
• FluMel + Thio	2	1%	5	4%	
• FluMel + antiCD20	7	3%	9	7%	
• FluBu AIR	97	38%	73	57%	
• FluBuCy (Haplo)	11	5%	---	---	
• Otros	8	4%	1	1%	
<u>Sangre periférica como fuente de progenitores</u>	230	90%	121	94%	0,32
<u>CD 34 x10E6/Kg (mediana/rango)</u>	4,9 (1,3 - 16,6)		5,9 (1,2 - 16,3)		<0,001

En el grupo de TCR-SIR hay más pacientes con patología mieloide (LMA + SMD) por lo que predominó el acondicionamiento con Fludarabina-Busulfán, siendo

Fludarabina-Melfalán el esquema más utilizado para el resto de profilaxis de EICH. Más pacientes se trasplantaron con situación tardía al trasplante según el estatus EBMT y más pacientes recibieron trasplantes a partir de un DNE (tanto idéntico como con algún mismatch). Por último la mediana de CD34 infundidas fue mayor en el grupo TCR-SIR, aunque en el caso del acondicionamiento de intensidad reducida no está tan claro si este dato impacta para el desarrollo de EICH.

4.2.2. Incidencia, grado de EICH y respuesta al tratamiento de la EICHa en el grupo de pacientes con TCR-SIR frente al resto de profilaxis de EICH empleadas en el trasplante con acondicionamiento de intensidad reducida.

La incidencia global de EICHa II-IV fue significativamente mayor ($p < 0,001$) en el grupo de TCR-SIR (89/129; 69%) frente a otras profilaxis (126/254; 50%). Hay que recordar que el tipo de donante más frecuentemente utilizado para el grupo de TCR-SIR fue el DNE. Como ya vimos en el apartado de “Resultados 2”, en la serie global la profilaxis con TCR-SIR fue uno de los factores de riesgo para un mayor desarrollo de EICHa II-IV en el análisis univariante, pero perdiendo su significación en el multivariante al incluir los diferentes tipos de donantes.

Si se analizan sólo los trasplantes de DE idéntico, no se observan diferencias en la incidencia de EICHa II-IV (56% en el grupo de TCR-SIR frente a un 47% para el resto de profilaxis) ($p = 0,25$).

A continuación se indican las principales características según el grado, distribución por órganos, tipo de tratamiento utilizado y respuesta al tratamiento de los pacientes con EICHa II-IV (**tabla 2**).

Tabla 2: Características diferenciales entre los pacientes con EICHa II-IV que recibieron profilaxis con TCR-SIR frente al resto de profilaxis de pacientes con acondicionamiento de intensidad reducida.

Acondicionamiento de intensidad reducida y EICHa II-IV (n = 215)	Resto de profilaxis de EICH (n = 254)		Profilaxis TCR/SIR (n = 89)		p
	N	%	N	%	
<u>Grado EICHa</u>					
• IIa	69	55%	51	58%	0,16
• IIb	21	17%	20	22%	
• III	27	21%	17	19%	
• IV	9	7%	1	1%	
<u>EICHa III-IV</u>	36	28%	18	20%	0,16
<u>Tipo de EICHa</u>					
• Hiperaguda	13	10%	28	31%	<0,001
• EICHa clásica	113	90%	61	69%	
<u>Órganos EICH</u>					
• cut+/dig-/hep-	10	8%	8	9%	0,86
• cut+/dig+/hep-	41	33%	29	33%	
• cut+/dig+/hep+	5	4%	3	3%	
• cut+/dig-/hep+	5	4%	2	2%	
• cut-/dig+/hep-	55	45%	44	51%	
• cut-/dig+/hep+	6	5%	2	2%	
• cut-/dig-/hep+	1	1%	---	---	
<u>EICHa cutánea III-IV</u>	21	17%	23	26%	0,04
<u>EICHa digestiva III-IV</u>	15	12%	4	4%	0,17
<u>EICHa con afectación exclusiva del tubo digestivo</u>	55	45%	44	51%	0,41
<u>EICHa hepática III-IV</u>	9	7%	2	2%	0,28
<u>Tratamiento utilizado en 1ª línea:</u>					
• Corticoide tópico (*1)	62	50%	54	61%	0,005
• Corticoide sistémico	32	26%	9	10%	
• Tópico y sistémico	21	17%	24	27%	
• Otros tratamientos (*2)	11	7%	2	2%	
<u>Respuesta según el tratamiento utilizado</u>					
• RC con tópico	40	32%	41	47%	0,11
• RC con sistémico	57	45%	34	39%	
• Córtico-refractario	24	19%	12	14%	
<u>Córtico-refractarios</u>	24	19%	12	14%	0,29

(*1) Se ha considerado tratamiento tópico el uso de corticoides en crema para afectación cutánea, beclometasona +/- budesonida para la afectación digestiva o ácido ursodesoxicólico para la afectación hepática.

(*2) Dentro de otros tratamientos se han incluido fundamentalmente aquellos pacientes con clínica de EICH coincidiendo con niveles infraterapéuticos de CSA, Tacrólimus o sirólimus o con retirada del inhibidor de calcineurina / sirólimus, en cuyo caso el tratamiento fue aumentar la dosis o reintroducir el fármaco +/- asociar tratamiento tópico.

Destacar que entre los pacientes con acondicionamiento de intensidad reducida, la profilaxis con TCR-SIR se asocia a una incidencia mayor de EICHha, como ya se ha comentado en profundidad en el apartado correspondiente (“Resultados 3”) y mayor afectación cutánea III-IV, aunque sin diferencias en la distribución por órganos ni en el grado global de EICH.

Además un mayor porcentaje de pacientes fueron tratados sólo con corticoide tópico. No se encontraron diferencias ni en cuanto a la respuesta al tratamiento ni en la cortico-refractoriedad.

Tal y como se ha comentado en otros capítulos, de nuevo tenemos la limitación de no tener recogidas las reactivaciones posteriores de EICHa, la duración del tratamiento de primera línea con corticoides ni el tiempo libre de tratamiento hasta un eventual brote posterior.

4.2.3. Niveles de los inmunosupresores en el grupo de TCR-SIR.

A continuación en la **tabla 3** se exponen las medias de tendencia central y de dispersión correspondientes a los niveles de pacientes que recibieron profilaxis con TCR-SIR a lo largo de diferentes momentos precoces post-trasplante (en ng/ml).

Tabla 3: Niveles de inmunosupresores de TCR y SIR en una serie de momentos precoces post-trasplante, según medidas de tendencia central y de dispersión.

Día post-TPH	TCR		SIR	
	Media	DS	Media	DS
+10	9,02 (3,4-15,8)	3,57 (0,3-10,5)	8,36 (1,0-19,0)	2,47 (0,2-8,6)
+21	8,28 (3,7-14,7)	3,9 (1,3-11,7)	8,33 (4,1-13,0)	2,5 (0,1-8,1)
+40	7,5 (5,0-12,1)	3,81 (1,4-10,0)	8,0 (4,1-12,2)	2,7 (0,9-6,4)
+56	7,1 (5,0 - 10,8)	3,61 (1,3-6,3)	7,7 (4,7-10,8)	3,02 (0,9-5,6)

4.2.3.1. Papel de los niveles de TCR-SIR en la EICHa.

Al analizar el posible impacto de los niveles precoces de inmunosupresión (tanto de TCR como de SIR) en la EICH aguda clásica (EICHac), en nuestra experiencia no se encontró asociación entre los niveles de TCR y SIR en el post-trasplante precoz y el desarrollo de

EICHac (**tabla 4**). El análisis se ha realizado considerando los niveles hasta el día +40, al ser la mediana de aparición de la EICHa clásica el día +37 post-trasplante.

Tabla 4: Diferencias en los niveles séricos de inmunosupresores entre pacientes con / sin EICH aguda clásica en los diferentes momentos del post-trasplante precoz.

Día+10	NO EICHac			EICHac			p
	Media	DS	CV	Media	DS	CV	
TCR	9,09	3,11	0,36	8,53	3,46	0,38	0,07
SIR	7,9	2,24	0,28	8,2	2,53	0,29	0,83

Día+21	NO EICHac			EICHac			p
	Media	DS	CV	Media	DS	CV	
TCR	8,1	3,82	0,47	8,47	3,83	0,43	0,38
SIR	8,35	2,56	0,31	8,39	2,84	0,34	0,8

Día +40	NO EICHac			EICHac			p
	Media	DS	CV	Media	DS	CV	
TCR	7,51	3,82	0,5	7,69	3,63	0,44	0,23
SIR	8,21	2,53	0,39	8,12	2,75	0,34	0,53

El único valor con cierta tendencia a la significación se encuentra en los niveles de TCR al día + 10 ($p=0,07$), por lo que se estudió este momento en mayor profundidad. Considerando como punto de corte la media de TCR (8,5) y de SIR (8,2) en los pacientes con EICHac, y considerando 4 grupos (grupo A: $TCR < 8,5 + SIR < 8,2$; grupo B: $TCR < 8,5 + SIR \geq 8,2$; grupo C: $TCR \geq 8,5 + SIR < 8,2$; grupo D: $TCR \geq 8,5 + SIR \geq 8,2$), tampoco existieron diferencias significativas en el desarrollo de EICHac grado II-IV ($p=0,94$), ni III-IV ($p=0,36$) o en la respuesta / refractariedad a la primera línea con corticoides ($p=0,5$). Es decir, que niveles por debajo de la media de inmunosupresores de TCR (grupo B), o de SIR (grupo C) o de ambos (grupo A), no tuvieron un impacto negativo en el desarrollo de EICHac comparado con el resto de grupos. Se realizaron puntos de corte inferiores a ese valor, pero tampoco se consiguió identificar ningún punto de corte por debajo del cual las diferencias fueran estadísticamente significativas.

Es resumen, no hemos podido identificar ningún valor de inmunosupresores por debajo del cual el riesgo de desarrollar EICHa sea mayor, y por tanto, en base a nuestros datos, no podemos hacer ninguna recomendación de cuál sería el nivel óptimo de inmunosupresores en este grupo para prevenir esta complicación.

4.2.3.2. Papel de los niveles de TCR-SIR en el desarrollo de microangiopatía trombótica asociada al trasplante.

La incidencia de microangiopatía trombótica asociada al trasplante (MAT-AT) en los pacientes con TCR-SIR fue de un 8% (n=11 pacientes), con una mediana de aparición para este grupo en el día +66 (23-405).

Las variables que se asociaron de manera estadísticamente significativa en el análisis univariante para el desarrollo de MAT-AT en el grupo de TCR-SIR se especifican en la **tabla 5**.

Tabla 5: Análisis univariante de los factores de riesgo para el desarrollo de microangiopatía trombótica asociada al trasplante en el grupo de TCR-SIR.

Factor	p	% MAT-AT (incidencia acumulada en último seguimiento)
<u>ECOG 2-3</u>	0,016	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ECOG 0-1: 7% ▪ ECOG 2-3: 34%
<u>Diagnóstico</u>	0,38	
<u>Edad > 50 años</u>	0,62	
<u>Tipo de donante</u>	0,11	
<u>Trasplante autólogo previo</u>	0,19	
<u>Líneas de tto previas > 4</u>	0,011	<ul style="list-style-type: none"> ▪ No: 7% ▪ Sí: 22%
<u>Situación de la enfermedad según estatus EBMT al trasplante</u>	0,71	
<u>Esquema de acondicionamiento</u>	0,78	
<u>Fuente de progenitores</u>	0,36	
<u>Ácido ursodesoxicólico</u>	0,37	
<u>EICHa III-IV</u>	0,76	
<u>Tipo de EICHa según momento de aparición</u>	0,26	
<u>EICHa córtico-refractaria</u>	0,041	<ul style="list-style-type: none"> ▪ No: 8% ▪ Sí: 30%

Es decir, que en el análisis univariante los factores que influyeron para el desarrollo de MAT-AT fueron el ECOG 2-3, el haber recibido >4 líneas de tratamiento antes del TPH y la EICHa córtico-refractaria, sin encontrarse diferencias en el resto de las variables analizadas, incluyendo el grado o momento de aparición de la EICHa.

Antes de realizar el modelo multivariante para ver qué factores mantuvieron la significación, quisimos analizar las posibles diferencias entre los niveles de inmunosupresores en los días +10, +21, +40 y + 56, que son los momentos post-trasplante recogidos hasta la mediana de aparición de la MAT-AT. Los resultados se exponen en la **tabla 6**.

Tabla 6: Diferencias en niveles de inmunosupresores entre pacientes con / sin microangiopatía trombótica asociada al trasplante en los diferentes momentos del post-trasplante precoz.

Día+10	NO MAT			MAT			p
	Media	DS	CV	Media	DS	CV	
TCR	8,9	3,46	0,44	10,4	5,15	0,44	0,12
SIR	8,3	2,34	0,35	8,9	3,8	0,35	0,54

Día+21	NO MAT			MAT			p
	Media	DS	CV	Media	DS	CV	
TCR	8,2	3,9	0,46	8,96	4,23	0,43	0,23
SIR	8,4	2,7	0,32	7,9	3,4	0,41	0,42

Día +40	NO MAT			MAT			p
	Media	DS	CV	Media	DS	CV	
TCR	7,47	3,77	0,49	7,9	4,17	0,48	0,36
SIR	8,03	2,6	0,33	7,73	3,18	0,41	0,51

Día+56	NO MAT			MAT			p
	Media	DS	CV	Media	DS	CV	
TCR	7,14	3,6	0,48	7,2	3,9	0,49	0,7
SIR	7,8	2,57	0,32	7,54	2,81	0,38	0,48

En resumen, en nuestra experiencia no se encontró asociación entre los niveles de TCR y SIR en el post-trasplante precoz y el desarrollo de MAT-AT.

Clásicamente, uno de los factores íntimamente ligado al desarrollo de MAT-AT ha sido la EICHa, especialmente los grados III-IV, pareciendo existir una asociación entre estas dos complicaciones del trasplante. Por este motivo, y considerando que la mediana de aparición de EICHa en pacientes con profilaxis con TCR-SIR (incluyendo en este caso tanto EICHha como EICHac pues para el estudio de la MAT-AT se ha considerado la serie global) fue el día +23 (5-196), y que la EICHa córtico-refractaria parece jugar un papel importante en el desarrollo de la MAT-AT, se profundizó en el análisis del posible impacto de los niveles en el día +21, al ser el momento post-trasplante más cercano a dicha mediana.

Atendiendo a los niveles de TCR en el día +21, llama la atención que el 80% de los pacientes con MAT-AT tienen un nivel medio de TCR en el día +21 \geq a 8 ng/ml. Si se considera este punto de corte, existen diferencias estadísticamente significativas en el análisis univariante ($p=0,031$), pues en aquellos pacientes con una media de niveles séricos de TCR \geq 8 ng/ml en el día +21 la incidencia de MAT-AT fue de un 15%, siendo del 3% si media en el +21 era $<$ 8 ng/ml.

Con respecto a los niveles de SIR en el día +21, el 80% de los pacientes con MAT -AT presentaron un nivel de SIR \geq 6,4 ng/ml, aunque con este punto de corte no se encontraron diferencias significativas en la incidencia de MAT-AT (incidencia acumulada en el último seguimiento de un 12% para niveles \geq 6,4 ng/ml 11% para niveles $<$ 6,4 ng/dl).

Para analizar si el efecto de los niveles de TCR \geq 8 era independiente de los niveles de SIR, se consideraron 3 grupos comparativos. En el grupo 1 se incluyeron aquellos pacientes con nivel de TCR +21 \geq 8 + SIR \geq 6,4; el grupo 2 nivel de TCR \geq 8 + SIR $<$ 6,4 y grupo 3 el resto de pacientes (todos aquellos con media de TCR al +21 $<$ 8 ng/ml independientemente del valor de SIR). No existieron diferencias estadísticamente significativas entre ninguno de los 3 grupos ($p=0,11$), lo que sugiere que el daño endotelial mediado por niveles de TCR \geq 8 parece independiente del nivel de SIR que tengan los pacientes.

Se incluyó el nivel de TCR en el día +21 \geq 8 ng/ml en el análisis multivariante considerando el resto de variables asociadas de manera estadísticamente significativa en el univariante con el desarrollo de MAT-AT, manteniéndose en el límite de la significación ($p = 0,07$) tal y como se especifica en la **tabla 7**.

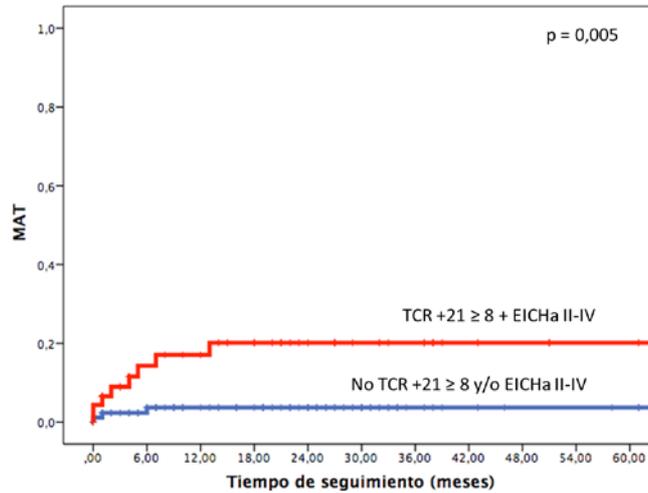
Tabla 7: Análisis multivariante de los factores de riesgo para el desarrollo de microangiopatía trombótica asociada al trasplante en el grupo de TCR-SIR.

Regresión de Cox	Estudio multivariante		
<u>ECOG 2-3</u>	0,5		
<u>TCR+21 \geq 8 ng/ml</u>	0,07	4,7	0,88-25
<u>EICHa córtico-refractaria</u>	0,03	4,7	1,2 - 19,1
<u>>4 líneas de tto pre-trasplante</u>	0,006	7,94	1,9 - 30,9

Es decir, que las dos variables que mantuvieron la significación estadística fueron aquellas con un potencial riesgo mayor de generar daño endotelial, como son los pacientes con EICHa córtico-refractaria y aquellos politratados.

Dado que los niveles séricos de TCR en el día +21 \geq 8 ng/ml tuvieron una tendencia a la significación en el desarrollo de MAT-AT en el análisis univariante y que contrariamente a lo publicado por nuestro propio grupo la EICHa no fue un factor de riesgo para la misma (únicamente si córtico-refractaria), se generó una variable compuesta en la que se consideró a aquellos pacientes con TCR en el día +21 \geq 8 + EICHa II-IV de forma conjunta por si podían tener un efecto sumatorio. En este caso la incidencia estimada de MAT-AT fue de un 20% para aquellos pacientes que cumplían los dos criterios frente a un 4% en aquellos que no presentaban ninguno de los dos ($p=0,005$), tal y como se muestra en la **imagen 1**.

Imagen 1: Diferencia en la incidencia acumulada de MAT considerando a pacientes con nivel de TCR en el día +21 ≥ 8 ng/ml junto con EICHa II-IV.



El modelo multivariante, considerando todas aquellas variables significativas en el análisis univariante, se especifica en la **tabla 7**.

Por ello tras el primer modelo multivariante previamente descrito, se procedió a la realización de un segundo modelo multivariante pero esta vez sustituyendo las variables de los niveles de TCR en el día +21 y de la EICHa cortico-refractaria por la variable compuesta expuesta con anterioridad. En este análisis, tanto la variable compuesta (niveles de TCR en el día +21 ≥ 8 + EICHa II-IV) como el número de líneas de tratamiento previas mantuvieron la significación, tal y como se especifica en la **tabla 8**.

Tabla 8: Análisis multivariante de los factores de riesgo para el desarrollo de MAT-AT considerando compuesta con niveles de TCR en el día +21 ≥ 8 + EICHa II-IV.

Regresión de Cox	Estudio multivariante		
<u>ECOG 2-3</u>	0,17		
<u>TCR+21 > 8 + EICHa II-IV</u>	0,025	4,76	1,2 - 18,6
<u>>4 líneas de tto pre-trasplante</u>	0,025	4,2	1,2 - 14,7

DISCUSIÓN



El trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (TPH) es la única alternativa terapéutica con opción curativa en un gran número de hemopatías benignas y malignas.

Se trata de un proceso complejo y con resultados difíciles de evaluar por la heterogeneidad de los enfermos, fuente de progenitores, intensidad del acondicionamiento y tipo de donante con gran variabilidad a lo largo de los años. Los datos a nivel Europeo muestran un aumento exponencial del número de TPH debido a la realización del trasplante a pacientes mayores y con comorbilidades gracias a la incorporación de acondicionamientos de intensidad reducida (AIR) y al mayor número de donantes no emparentados (DNE) y alternativos (1).

Durante los años 1995-2014, un total de 618 pacientes recibieron un TPH en nuestro centro con una mediana de edad 49 años y que reflejan estos datos a los que hacíamos referencia pues la mayoría de los TPH (68%) se realizaron desde el año 2005 en adelante, y además atendiendo al número de trasplantes realizados por millón de habitantes en Castilla y León, el número asciende de manera exponencial de 1,19 TPH/millón de habitantes/año en 1995 a 25,8 TPH/millón de habitantes/año en el 2013. En cuanto al tipo de donante, en nuestra serie global el donante principal sigue siendo el donante emparentado HLA idéntico (DE) en un 63% de los casos, pero con una tendencia a un uso cada vez mayor de otros tipos de donantes; que de hecho en alguna ocasión en los últimos años, como es el caso del año 2010, el porcentaje de TPH a partir de DNE superó al de DE (51% vs 49). El primer trasplante haploidéntico se realizó en el año 2012. En nuestra serie también queda reflejado el cambio de las indicaciones de trasplante a lo largo de los años, con un predominio en la última década de la leucemia mieloide aguda (LMA) acompañado de un progresivo descenso de la leucemia mieloide crónica (LMC) y el Mieloma Múltiple como indicaciones de TPH, situación similar a la ocurrida en el resto de centros trasplantadores a nivel mundial (2).

Nuestra supervivencia global (SG) es similar a la descrita en los datos de registro y además se ha mantenido a lo largo de los años pese a una mayor complejidad con más edad, comorbilidades y pacientes con enfermedad

activa al trasplante. El hecho de que los resultados se mantengan similares pese a contar con estas condiciones más desfavorables, es debido entre otras razones a una mejor selección de DNE, mejor tratamiento de soporte, y a un mejor seguimiento post-trasplante para aquellos pacientes con alto riesgo de recaída así como a una planificación precoz del procedimiento por parte del centro trasplantador (3). Para esto último es fundamental una correcta comunicación entre todos los centros implicados en Castilla y León, área de la que nuestro servicio es referencia.

La recaída de la enfermedad de base sigue siendo de manera global la principal causa de fracaso del procedimiento, suponiendo la mitad de las causas de muerte en nuestra serie con una supervivencia libre de evento (SLE) al día +100, +1 año, +2 años y +5 años del 79%, 58%, 50% y 44% respectivamente. En el análisis multivariante la situación de la enfermedad en el momento del trasplante fue uno de los factores con mayor impacto en la SLE, pero no en la SG. Esto confirma el papel de los métodos más sensibles para detectar la recaída de la enfermedad y el hecho de intentar en estos casos forzar el efecto inmunológico del TPH: el efecto injerto contra tumor (EICT). Así, el 60% de los pacientes con un primer episodio de EICH crónica “inducida” tras manipular la inmunosupresión o tras la infusión de linfocitos del donante permanecían vivos en el momento del último seguimiento, con una tasa de mortalidad relacionada con el trasplante similar a la de aquellos pacientes con EICHc “de novo”. Es decir, que en base a nuestros datos y con un papel muy relevante del EICT, nuestros resultados incluso apoyarían en casos muy seleccionados a la realización de un TPH en pacientes con enfermedad activa. Un estudio reciente del “Acute Leukemia Working Party” (ALWP) del EBMT publicado en 2017 en el que se analizaba de manera retrospectiva un total de 1.041 pacientes con LMA refractaria primaria, y 86 con leucemia linfoblástica aguda (LLA) refractaria reportó una tasa de SG a los 2 años del 30% y 36% respectivamente, siendo la citogenética y el tiempo hasta el trasplante los dos factores con un impacto mayor en la LMA (4) y el uso de irradiación corporal total (ICT) como parte del acondicionamiento el único parámetro que se tradujo en una mejor SG en el multivariante (5). En nuestra serie los pacientes con estadio tardío según criterios EBMT al trasplante,

tienen una SG estimada a los dos años del 46%, siendo del 40% para las LMA y del 63% para las LLA.

Por otro lado, en la serie global la variable con mayor impacto favorable en la SG fue el desarrollo de EICHc, que resultó ser un factor protector incluso en aquellos con EICHc grave ($p < 0.001$, HR 0.29, IC95% 0.18-0.48). Este hallazgo está en consonancia con numerosos trabajos publicados que coinciden en que los pacientes con EICHc tienen una menor tasa de recaídas, probablemente por el ya citado subyacente EICT (6-8). No obstante, aunque durante décadas hemos aceptado este “dogma” del trasplante alogénico, trabajos recientemente publicados no confirman este efecto beneficioso en determinadas patologías (como la LMA, el síndrome mielodisplásico o la LLA), fundamentalmente porque los pacientes con EICHc presentaron un número similar de recaídas tardías y mayor mortalidad relacionada con el trasplante, lo que finalmente se tradujo en una peor SG (9). Esto no se llega a confirmar en nuestra serie, puesto que no hubo diferencias significativas en la SG entre pacientes con EICHc leve, moderada o grave; aunque sí en el caso de presentar EICHc progresiva.

Por otro lado, fue sin embargo el desarrollo de EICHa III-IV el factor con mayor impacto desfavorable en la SG en el análisis multivariante ($p < 0.001$, HR 2.7, IC95% 1.75-4.13) junto con el desarrollo del síndrome de obstrucción sinusoidal ($p = 0.001$, HR 4.12, IC95% 1.76-9.75).

Con respecto a la profilaxis de EICH, en nuestra serie tres fueron las profilaxis que se han asociado con una mejor supervivencia global en el análisis multivariante comparando con el esquema clásico de CSA + MTX: el uso de tacrólimus y metotrexate (TCR + MTX), tacrólimus y sirólimus (TCR - SIR) y por último el de inhibidor de calcineurina (InhCal: CSA o TCR) + micofenolato (MMF) + ciclofosfamida post-trasplante (CyPT) dentro del protocolo del trasplante haploidéntico. Hay que destacar las notorias limitaciones que tiene la interpretación de estos resultados. Por un lado, el uso de TCR-SIR es exclusivo de los pacientes con acondicionamiento de intensidad reducida (si bien es cierto que su uso es independiente del tipo de donante, identidad HLA y patología de base) y por otro lado el protocolo basado en CyPT en nuestro centro se limita al trasplante haploidéntico. Además, el tiempo de seguimiento

de los pacientes con estos regímenes de profilaxis es claramente inferior al considerado como “estándar” con CSA + MTX.

A pesar de las limitaciones referidas, se pueden extraer varias conclusiones. Primero, en el contexto del trasplante con acondicionamiento mieloablativo, la profilaxis con TCR + MTX obtuvo los mejores resultados junto con el esquema de CyPT (si bien el tamaño muestral para este grupo es tan pequeño que no resulta clínicamente relevante), mientras que en el de intensidad reducida la profilaxis con TCR - SIR presentó resultados significativamente superiores, con una mediana de SG no alcanzada frente a 73 meses en el grupo de CSA + MTX, 22 meses en TCR + MTX y 42 meses en CSA/TCR + MMF.

Nuestro grupo de trabajo ha participado en varios trabajos de carácter multicéntrico que abalan el uso de TCR - SIR como profilaxis de EICH en pacientes con AIR (10-13). En el año 2007 nuestro centro lideró un ensayo fase II del Grupo Español de Trasplante Hematopoyético (GETH), en el que se compararon los resultados de 45 pacientes que recibieron un TPH a partir de un DNE con AIR y profilaxis de EICH con TCR - SIR con los de una cohorte histórica que recibió CSA + MMF (n = 50). La tasa de MRT a los 2 años fue del 18% para los pacientes que recibieron TCR-SIR vs 38% para pacientes que recibieron CSA-MMF (p = 0,02) y la SLE y la SG a los dos años fue del 53% Vs 29% (P=0.028) y 70% Vs 45% (P=0.018) en pacientes que recibieron TCR-SIR frente a CSA- MMF respectivamente (10). En una ampliación posterior de la serie con un total de 122 pacientes bajo profilaxis con TCR-SIR (independientemente del tipo de donante) se confirmó la eficacia de este esquema: la mortalidad en el último seguimiento fue de un 24,6% con una MRT acumulada al +100 del 5.3% (IC = 2.4-11.5) y al año del 11.6% (IC = 6.9-19.4). Con una mediana de seguimiento de 23,5 meses, la SLE y la SG a los 3 años fue 54% (IC=41.5-63.3) y 68.5% (IC=57.3-77.3) respectivamente a pesar de que en un 75% de los pacientes el trasplante se realizó a partir de un DNE y además un 16,5% presentaban algún mismatch (11). En nuestro centro la SG y la SLE estimada a los 3 años para pacientes con TCR-SIR fue del 69% (IC 64.7 - 73.3) y del 48.5% (IC = 43.5-53.5) respectivamente.

Además, se ha estudiado el impacto de la presencia de algún mismatch en la profilaxis de TCR-SIR. Para ello se compararon los resultados en una serie de 159 pacientes con profilaxis TCR-SIR en función de la compatibilidad HLA (donantes 7/8, n=20 frente a 8/8, n= 139). A pesar de que la incidencia acumulada de EICHa grado II-IV fue significativamente superior en los donantes 7/8 (68% vs 42%, p = 0.001), no se encontraron diferencias en la SG estimada a los 3 años (68 vs 62%; p = 0,8), SLE estimada a los 4 años(53 vs 49%; p = 0,5) y MRT al año (9 vs 13%; p = 0,2) (12). En nuestra serie se registraron resultados similares pues la incidencia acumulada de EICHa II-IV fue superior en donantes con 1 ó 2 mismatch frente a HLA idénticos (90% vs 66%; p = 0,12), pero la SG estimada a los 3 años (67% vs 71%; p = 0,94), la SLE +3 años (55% vs 46%; p = 0,7) y la la MRT estimada al año fueron similares (14% vs 13%; p = 0,96).

Por a partir de DNE mismatch. nte alogpo de donante) ntes con o de pacientes de alto riesgo, se decidites con TCR-SIR del namieRespecto a la depleción T in vivo, el grupo mayoritario de pacientes que la recibieron fueron pacientes de mayor riesgo de EICH (pacientes con acondicionamiento mieloablativo con trasplante a partir de DNE con 1 ó 2 mismatch), pacientes con patologías no malignas (aplasia medular) y linfoproliferativos dentro de un ensayo clínico en el que se incluía Alemtuzumab como parte de la profilaxis de EICH. En estos pacientes, la profilaxis con CSA + MTX se asoció a mejor SG en el análisis univariante en relación con el resto.

En nuestro centro los pacientes con TCR-SIR no recibieron depleción T in vivo independientemente del grado de compatibilidad HLA . Estos pacientes se incluyeron en un estudio multicéntrico ya publicado que incluyó 104 pacientes cuyo trasplante se realizó a partir de un DNE + mismatch comparando TCR - SIR +/- ATG (TCR-SIR = 45; TCR-SIR + ATG = 59). No hubo diferencias estadísticamente significativas en la SG estimada a +3 años (TAC + SIR + ATG = 40% (IC95%: 24-56%) vs TAC + SIR = 54% (95% CI = 37-70%), P = 0.43) ni en la incidencia acumulada a los 3 años de recaída / progresión (TAC + SIR + ATG = 40% (IC95% = 28-58%) vs TAC + SIR = 22%(IC 95% = 13-39%), P = 0.92). Además, los pacientes con TCR - SIR + ATG tuvieron una mayor MRT

estimada a los 2 años comparado con TCR – SIR, aunque estas diferencias no fueron estadísticamente significativas (33% Vs 22%, $p = 0,23$) (13). En nuestra serie, la MRT estimada a los 2 años para pacientes con TCR-SIR y TPH a partir de DNE con 1 ó 2 mismatch fue de un 11%. Por ello, aunque no tenemos grupo comparativo en nuestra serie, estos resultados de carácter multicéntrico en los que están incluidos nuestros pacientes sugieren que el añadir ATG a la combinación de TCR - SIR no supone ningún beneficio en término de supervivencia comparado con TCR – SIR sin depleción T.

De acuerdo con la literatura, en nuestra serie la edad >50 años, el desarrollo de infección fúngica post-trasplante (IFI) y el síndrome de obstrucción sinusoidal (SOS) se asociaron a peor SG (14, 15) (16).

El diagnóstico de base tuvo impacto en el análisis multivariante para la SLE, pues los pacientes diagnosticados de mieloma múltiple (MM) presentaron los peores resultados con una mediana de SLE de 6 meses y estimada a los cinco años del 7%, datos concordantes con la bibliografía (17). Pese a los malos resultados para el control de la enfermedad, el diagnóstico de MM no tuvo impacto en la SG, lo que probablemente se relacione con la baja tasa de MRT o con el control de la enfermedad tras la incorporación de los nuevos fármacos postrasplante, así como a la introducción de otras estrategias como la profilaxis de EICH con TCR – SIR y el bortezomib peritrasplante (18).

En nuestra experiencia el tipo de donante no influyó ni en la SG, MRT ni SLE, con una SG estimada a los 2 años y a los 5 años en la serie global del 64% y 54% en el caso de DE idéntico y del 70% y 67% para DNE idéntico. Esto concuerda con los resultados de otras series recientemente publicadas de TPH en LMA, LLA y SMD en las que en algunos casos los resultados del DNE son mejores que para el DE(19-21).

Frente a esto, la disparidad HLA (presencia de 1 ó 2 mismatch) se asoció con una peor SG (estimada a los 2 y 5 años del 33% y 25% para el DE con 1 ó 2 mismatch y del 58% y 56% para el DNE con 1 ó 2 mismatch) ($p= 0,003$), siendo la mayor MRT en este grupo de pacientes (estimada +1 año de un 36% en DE con 1 ó 2 mistmatch y de un 27% en DNE con 1 ó 2 mismatch).

Pese a los buenos resultados de la serie para el trasplante haploidéntico (mediana de SG y SLE no alcanzadas y MRT estimada +1 año de un 18%), estos resultados hay que interpretarlos con cautela puesto que el tamaño muestral y el tiempo de seguimiento son significativamente inferiores comparado con el resto de grupos. La relación de estos buenos resultados con el uso de CyPT como profilaxis de EICH, ha generado que algunos centros han adoptado esta profilaxis en todos los trasplantes, por lo que en un futuro podremos diferenciar si este efecto beneficioso se debe al trasplante haploidéntico a la ciclofosfamida post.

Por último, una de las principales limitaciones a la hora de evaluar los resultados del trasplante es que se tienen en cuenta fundamentalmente datos de mortalidad y/o recaída de la enfermedad de base, sin considerar importantes causas de morbilidad asociada al procedimiento como puede ser la EICH, especialmente en sus formas más graves, con el alto impacto que tendrá su desarrollo en la calidad de vida de los enfermos. Por este motivo en el año 2015 “The Blood and Marrow Transplant Clinical Trials Network (BMT CTN)” incorporó un nuevo endpoint compuesto llamado Supervivencia Libre de EICH y de Recaída (SLER), cuyo objetivo es evaluar los pacientes vivos que no han experimentado ni recaída de la enfermedad de base ni EICH grave, entendiendo como tal la EICHa grado III-IV y la EICHc que requiere tratamiento con inmunosupresión sistémica. Es decir, se trata de un parámetro que analiza la eficacia del trasplante, no únicamente en términos de mortalidad o recaída, sino también de calidad de vida (22).

En nuestro trabajo hemos denominado SLER1 a la definición propuesta por el BMT CTN. Sin embargo no es la única definición utilizada para este nuevo endpoint. Así, el grupo del EBMT en el congreso europeo de trasplante celebrado en 2016 propuso una nueva definición, en la que mantuvieron como eventos la recaída, la muerte o la EICHa III-IV, pero en vez de considerar como evento la EICHc que requiriera inmunosupresión sistémica, consideraron exclusivamente la EICHc grave según criterios NIH (23). Nos referiremos a esta definición propuesta por el EBMT como SLER2.

De acuerdo con nuestros datos, la SLER1 al año y a lo 2 años es del 35% y del 26 % respectivamente, resultados similares a los reportados en la literatura con algunas salvedades. Por un lado, ninguno de los trabajos publicados incluye al régimen TCR-SIR como profilaxis de EICH siendo en su mayoría basados en CSA+MTX, y en la mayoría de ellos no se incluyeron trasplantes haploidenticos (24-28). Además muchos de ellos se centraron en una patología en concreto (sobre todo en leucemias agudas (28, 29)) o no incluyeron acondicionamientos de intensidad reducida (25, 29).

En nuestra experiencia el trasplante haploidentico se asocia a mejor SLER1 (HR (0.47; IC95%0.28-0.78; p=0.004), con las limitaciones para este grupo de pacientes ya comentadas con anterioridad. Todo esto orienta a que el trasplante haploidentico supone una alternativa eficaz para pacientes que no tienen otro donante , pues nuestros resultados sugieren una ventaja en términos que combinan supervivencia, recaída y calidad de vida, frente a donantes HLA idénticos o con 1 ó 2 mismatch. Todas las publicaciones descritas que comparan los donantes haploidenticos frente al resto de donantes considerando la SLER1, concluyen que para este end-point compuesto el haploidentico tiene unos resultados al menos similares al resto de donantes, en algunos casos con las mejores tasas de SLER1 para el grupo de haploidenticos (30), por lo que sería un buena estrategia para enfermos sin donante HLA idéntico llegando a plantear incluso la estrategia con CyPT como profilaxis de EICH como una probable estrategia futura para mejorar los resultados relativos a este end-point.

Dos de los factores que más han sido estudiados como variables con impacto en la SLER1 han sido la fuente de progenitores y la comparativa entre DE y DNE. En este sentido destaca el grupo de Quan Fan, que comparó MO estimulada con GCSF frente a SP incluyendo sólo DE, y reportó una SLER1 estimada al año superior a las descritas por el resto de los grupos (un 73.5% en MO y 56% en SP) (28). Además, Koruma et al reportaron peores resultados para el DNE con una SLER1 a +5 años del 31.3% (95% CI:17.9-54.6) frente a un 51% para el DE (95% CI: 44.5-58.7) y un 38.5% (95% CI: 26.4-56.3) para la SCU, aunque en los tres casos se trataba de donantes HLA idénticos (25). En

esta misma línea en el trabajo de Yoshihiro et al, los mejores resultados fueron los de los trasplantes realizados a partir de DE con MO (en este SLER1 +1 año del 54% para pacientes con edad >20 años), aunque de nuevo se excluyeron pacientes con algún mismatch [34].

Contrariamente a las publicaciones referidas, en nuestro caso ni la MO como fuente de progenitores ni el uso de DNE frente al DE no supuso ningún beneficio en la SLER1.

Otros factores que tuvieron impacto en la SLER1 en nuestra serie fue la profilaxis de EICH con depleción T in vivo con ATG o Alemtuzumab ($p= 0,016$; HR = 0,6; IC95% 0,43-0,92). Este dato concuerda con otras series publicadas (26, 27). Por tanto el uso de depleción T podría considerarse una alternativa terapéutica eficaz a considerar en pacientes de alto riesgo de desarrollo de EICH grave (agudo y/o crónico) y en los que presentar esta complicación, debido a la presencia de otras comorbilidades sobreañadidas, supusiera un muy alto impacto en su calidad de vida.

El último parámetro con impacto en SLER1 fue la situación al trasplante según los criterios de EBMT (al no poder aplicar el Disease Risk Index por no contar con estudios citogenéticos en un alto porcentaje de pacientes), siendo la situación tardía la que presentó una peor SLER1 ($p < 0,001$; HR 1,8; IC95% 1,4-2,3), lo cual es concordante con las publicaciones citadas (28) (29) (30).

Respecto al endpoint denominado SLER2, reportado por el grupo del EBMT (23), la principal ventaja frente a SLER2 es la sencillez (sobre todo en datos de registro) y homogeneización para codificar el evento de la EICHc frente a la definición propuesta por SLER1 en la que se incluía EICHc que requiere inmunosupresión sistémica. Sólo dos trabajos hasta la fecha hacen referencia a esta definición. El ya citado que propone la definición de Ruggeri et al. En el que analizaron esta variable en más de 20.000 pacientes con LMA en RC (excluyendo trasplantes haploidénticos), mostrando una SLER2 estimada a los 3 años del 40%, cifra que es equivalente a la obtenida en nuestra serie (SLER2 estimada a 2 años del 38% y a 5 años del 33%). Además, el grupo de C-C Zheng et al, en un estudio dirigido a comparar el trasplante de SCU frente al de

DE en pacientes jóvenes con LMA en RC y acondicionamiento mieloablativo, describen una SLER2 del 39.2% a los 5 años (31). Respecto a los parámetros que tenían mayor impacto en la SLER2, aspecto no analizado en las series anteriores, los dos factores que influyeron en nuestra serie fueron el diagnóstico de la enfermedad (peor SLER2 para pacientes con LLA aunque en el límite de la significación [$p=0,05$; HR = 1,4; IC95% 0,99-1,93]) y la situación de la enfermedad en el momento del TPH según EBMT, sobre todo en estadio tardío ($p < 0,001$; HR 1,9; IC95% 1,4-2,6).

Dada la existencia de dos definiciones distintas de un mismo end-point compuesto, y puesto que los resultados de la SLER1 fueron inferiores que los de la SLER2, quisimos analizar a qué se debían estas diferencias, para lo cual cuantificamos el porcentaje de eventos para cada una de ellas: la EICHc fue el primer evento en un 28% de los casos para SLER1 y en un 11% para SLER2, lo que supone una diferencia en 105 pacientes. De estos 105 pacientes, la mayoría ($n = 72$) no presentaron ningún evento en SLER2, lo cual explica que la estimación para ésta sea superior. Esto indica que la SLER2 probablemente infra estime la morbilidad del trasplante, puesto que hay un $\approx 10-15\%$ de pacientes que precisarían tratamiento inmunosupresor para el control de la EICHc aunque no cumplan criterios de EICHc grave, lo cuál está íntimamente ligado al deterioro en la calidad de vida.

Además de estas dos aproximaciones a un mismo endpoint compuesto, el grupo de Northside Hospital en Atlanta, Georgia, ha propuesto una tercera redefinición, con un componente dinámico considerando que una vez finalizado el tratamiento inmunosupresor la morbilidad relativa a la EICHc es menor. En este caso lo han llamado “Supervivencia Libre de EICH y Recaída Actual” (“Current Graft versus Host Disease-free, Relapse-free Survival”) y consiste en, mediante una fórmula matemática, estimar la probabilidad en cualquier momento post-trasplante de continuar vivo, en remisión, y sin EICHc clínicamente significativa (32).

Estas diferentes definiciones muestran los esfuerzos de la comunidad científica realizados para encontrar parámetros aplicables en la práctica

clínica que permitan medir eficacia del TPH considerando no sólo supervivencia y recaída, si no también calidad de vida. El análisis de los factores que influyen en estos parámetros deben explorarse en futuros estudios prospectivos, y pueden sentar la base para el desarrollo de estrategias, especialmente centradas en la profilaxis de EICH pero preservando el EICT.

Tras analizar los diferentes factores que influyeron en la supervivencia, nos centramos en el análisis de las complicaciones post-trasplante, empezando por la EICHa.

La incidencia estimada de EICHa II-IV en nuestra serie fue del 55%, siendo por tanto algo superior que la descrita en general en la bibliografía con incidencias en torno al 40% a 35-40% en el caso de hermano HLA idéntico y 40-80% para el DNE)(33). Nuestros datos concuerdan con series más recientes, centradas fundamentalmente en la EICHa digestiva +/- hepática que describen una incidencia de hasta un 63% de los pacientes trasplantados, con un 54% de afectación exclusiva del tubo digestivo (34) o incluso hasta un 80% de incidencia estimada a los 6 meses en pacientes que recibieron acondicionamiento mieloablativo (35).

Aunque en nuestro caso la incidencia global sea más concordante con estas últimas series, y por tanto superior a la clásicamente descrita en la bibliografía, hay que destacar que más de la mitad se correspondía con un grado de EICHa IIa según la clasificación de Glücksberg modificada (la mayoría por afectación digestiva grado I) con una incidencia EICHa III-IV de un 15%, porcentaje inferior al reportado (hasta un 20% para hermano HLA idéntico y 35% para DNE) (33). Es precisamente la EICHa grados III-IV la que tuvo impacto en la SG, tanto en nuestra serie global como seleccionando a aquellos pacientes con EICHa.

Por otro lado llama la atención que el estadio IIb no mostró diferencias frente al IIa en términos de SG, aunque sí lo hizo en la MRT (MRT a + 1 año del 8% en EICHa IIa frente al 25% para el EICHa IIb; $p=0,008$). Creemos que ello refleja la

buena respuesta al tratamiento de los pacientes con EICHa IIb, pues en los pacientes con este estadio (n=61), el porcentaje de córtico-refractarios es menor comparado con pacientes con EICHa III-IV (19% en el estadio IIb frente al 30% en estadios III y casi el 100% en estadio IV). Además, también resulta relevante que un 43% de los pacientes con estadio IIb (n=26) tuvieran afectación cutánea aislada, situación que generalmente se asocia a mejores respuestas tanto a primera línea (36) como a tratamientos de rescate como sería la fotoféresis extracorpórea (34). Por otro lado, los pacientes con EICHa IIb tuvieron una tendencia a menor tasa de recaídas comparado con los IIa (35% frente a 22%; $p = 0,06$), lo que también puede contribuir a que finalmente la supervivencia global sea similar para ambos grupos.

Además del grado de EICHa, los otros factores que influyeron de manera estadísticamente significativa en la SG para pacientes con EICHa II-IV fueron la córtico-refractariedad y la asociación con otras complicaciones íntimamente ligadas a la EICHa grave, como la infección fúngica o la microangiopatía trombótica asociada al trasplante (MAT-AT).

Con respecto a los factores de riesgo para el desarrollo de EICHa, dos variables fueron las que mostraron mayor impacto tanto para el EICHa II-IV como para los grados III-IV: el tipo de donante, siendo el DNE no idéntico el más desfavorable y la profilaxis de EICH para el grado II-IV, siendo aquella basada en el uso de inhibidores de calcineurina junto con MMF el régimen que obtuvo peores resultados.

El hecho de que fuera la presencia de 1 ó 2 mismatch y no el uso de DNE en sí mismo lo que condicionó un riesgo mayor comparado con el DE idéntico, explica el que los pacientes que recibieron un TPH a partir de DNE idéntico tuvieron una SG y SLE similar a aquellos pacientes con DE idéntico. Esto contrasta con publicaciones recientes, en las que el uso de DNE (incluyendo idénticos o con algún mismatch) supuso un riesgo mayor de EICHa tanto con acondicionamiento mieloablativo [(35)] como de intensidad reducida (35, 37). No obstante, multitud de estudios previos, como el clásico de Stephanie J. Lee et al. reportan que los mismatch conllevan un riesgo mayor de EICHa III-IV, sobre todo para discrepancias en HLA-A o HLA-DRB1 (38). Nosotros no hemos encontrado diferencias en función del locus afecto por la disparidad,

probablemente debido al tamaño muestral.

A la vista de los resultados de nuestra serie (mayor riesgo de EICH en el DNE condicionado a la presencia de mismatch), y dado que los trasplantes haploidénticos con ciclofosfamida post-trasplante, a pesar de la discrepancia HLA, no tienen mayor riesgo de EICHa, una aproximación interesante a considerar para aquellos pacientes con trasplante a partir de DE o de DNE con algún mismatch sería la utilización de esta estrategia de profilaxis en el seno de estudios prospectivos, idealmente en ensayos clínicos randomizados.

Con respecto a la profilaxis de EICH, aunque ninguna de las estrategias (incluyendo la depleción T in vivo) se identificó como factor protector para el desarrollo de EICHa II-IV o III-IV, los peores resultados fueron para el inhibidor de calcineurina más MMF que fue la única variable que se asoció en el análisis multivariante con mayor riesgo de EICHa II-IV. Estos datos concuerdan con el ya citado estudio liderado por nuestro grupo de trabajo en el que se comparó TCR-SIR frente a CSA+MMF en pacientes con acondicionamiento de intensidad reducida a partir de DNE, donde se observó una mayor incidencia de EICHa digestivo mayor de grado 2 en el grupo de CSA+MMF (55% Vs 21%, $p=0.003$) (10). Asimismo, en el contexto del acondicionamiento mieloablatoivo, una revisión reciente comparó en el TPH de DE la profilaxis con CSA + MTX frente a CSA + MMF, siendo el segundo esquema un factor de riesgo para el desarrollo de EICHa III-IV en el análisis multivariante (HR 2,92, IC95% 1.2-7,15, $p = 0,019$), aunque sin impacto en términos de supervivencia (39). Además, en un estudio retrospectivo realizado en 2015 en el que se comparó CSA + MTX frente a CSA + MMF en TPH de DNE (un 30% con mismatch) tanto con acondicionamiento de intensidad reducida como mieloablatoivo, la incidencia de EICHa II-IV y III-IV en el grupo de CSA + MMF fue superior (EICHa II-IV 47% Vs 28% y EICHa III-IV 27% Vs 12%, respectivamente; $p<0,001$), lo que se tradujo en un aumento de la MRT (40).

Los pacientes politratados (>4 líneas previo al TPH) y esquemas de acondicionamiento como FluBu mieloablatoivo, BuCy, basados en ICT o FluMel + Tiotepa o + antiCD20 también influyeron en el desarrollo de EICHa II-IV, aunque e sin impacto en el grado III-IV.

Aunque el número de líneas de tratamiento recibidas previo al TPH no es

factor de riesgo clásico descrito en la bibliografía, considerando que la primera fase para el desarrollo de la EICH viene condicionada por el daño tisular del acondicionamiento, parece lógico que pacientes que hayan recibido más tratamientos previos tengan una predisposición para un daño tisular y endotelial mayor. No obstante, debido a la aparición en los últimos años de nuevas dianas terapéuticas, cada vez tiene más importancia no sólo el número sino el tipo de tratamiento previo recibido, especialmente aquellos en cuyo modo de acción subyace un mecanismo inmune (por ejemplo, fármacos anti-PD1 / anti-PDL1, que se asocian a mayor toxicidad de causa inmune -EICHa, EICHc, fiebre no infecciosa- (41)).

Con respecto al régimen de acondicionamiento, aunque la intensidad del acondicionamiento (mieloablatoivo vs intensidad reducida) no tuvo impacto, tal y como se ha comentado anteriormente determinados esquemas se asociaron a un incremento del riesgo de EICH II-IV considerando como de referencia al régimen de Fludarabina-Busulfan de intensidad reducida. Estos esquemas son: Fludarabina-Busulfán mieloablatoivo, Busulfán-Ciclofosfamida y basados en irradiación corporal total (ICT). Esto concuerda con la bibliografía publicada al respecto, especialmente para la ICT; así según lo publicado incluso cuando se analizan exclusivamente pacientes con acondicionamiento mieloablatoivo, el uso de ICT supuso 1,5 veces más riesgo de EICHa II-IV (HR 1,49; IC95% 1,04-1,25; p=0,006) (35). En la misma línea, en otro trabajo con dos grupos de pacientes bien balanceados con respecto a otras variables, pero comparando acondicionamiento mieloablatoivo frente a intensidad reducida y su impacto en el desarrollo de EICH, la incidencia acumulada de EICHa II-IV fue de un 39% Vs 29% respectivamente (HR 2,16; IC95% 1,52-3,07; p<0,0001) (42). En nuestra serie, el que la intensidad del acondicionamiento en sí misma no alcance significación en el análisis ni uni ni multivariante probablemente venga condicionado por el riesgo de desarrollar EICH del régimen de intensidad reducida con Fludarabina-Melfalán comparado con Fludarabina-Busulfán. En un estudio reciente del GETH en el que participó nuestro grupo, el esquema de FluMel se asoció con más EICHa II-IV comparado con Flu-Bu (41% vs al 18% (p=0,002), confirmándose el impacto negativo de este acondicionamiento en el análisis multivariante (HR 7,45; IC95% 2,30-24,17; p = 0,001), con mayor MRT

(43). En nuestro caso, si bien es cierto que los pacientes que recibieron FluMel tuvieron un mayor riesgo de desarrollar EICHa II-IV comparado con FluBu, el riesgo parece estar asociado a otros fármacos utilizados en combinación durante el acondicionamiento (Tiotepa o antiCD20: Rituximab u Ofatumumab). En nuestro caso la utilización de Fludarabina-Melfalán-Tiotepa se limitó a neoplasias linfoides de alto riesgo, y no hay referencias bibliográficas con los que poder comparar nuestros resultados en este contexto. Respecto al antiCD20, los resultados reportados son discrepantes y así mientras que algunas sugieren el efecto beneficioso protector del rituximab en SG (44) y en SLE (45), sin riesgo aumentado de EICHa y con una menor tasa de EICHc (44, 46), otras sugieren un mayor riesgo de EICHa II-IV (37% Vs 43%; $p = 0,003$), (45). Además, hay que tener en cuenta que un 75% de los pacientes de nuestra serie que recibieron Flu-Mel + antiCD20, recibieron Ofatumumab. La experiencia publicada con este acondicionamiento se limita a un estudio piloto por parte del GETH en 18 pacientes con LLC sometidos a TPH con Flu-Mel-Ofatumumab, en el que se reportaron unas tasas de EICHa II-IV del 65% (17% III-IV) y una incidencia acumulada de EICH grave (EICHa III-IV o EICHc extensa) a los 6 meses y al año del 47% y 59% respectivamente, con una MRT estimada al año del 48% (47).

Respecto a los órganos afectados por la EICHa, la localización más frecuente fue el tubo digestivo en un 87% de los pacientes; en el 44% de los casos como único órgano afectado. Esto concuerda con las series más recientemente publicadas, en las que precisamente la tasa global de EICHa aumentaba significativamente respecto a la series históricas por un incremento en la incidencia de EICHa proximal.

En nuestra serie, un alto porcentaje de los pacientes con estadio IIa (117/184) tuvieron afectación digestiva aislada, y por tanto la gran mayoría de los enfermos presentaban afectación digestiva alta (diarrea <500 cc/día). Este grupo de pacientes presentó una excelente respuesta al tratamiento de primera línea. Es más, 85 de estos 117 pacientes alcanzaron remisión completa con tratamiento exclusivamente tópico y sólo 2 de los 117 fueron córtico-refractarios.

Con respecto al tratamiento, varias son las evidencias científicas que abalan el

uso de corticoides no absorbibles en el contexto del EICHa digestivo grado I. Es el tratamiento con beclometasona el que tiene un grado de evidencia mayor a partir de un ensayo clínico fase III, multicéntrico, doble ciego, en el que pacientes con EICHa con afectación del tubo digestivo y con diarrea inferior a 1 litro fueron randomizados 1:1 a recibir prednisona 1 mg/kg en pauta corta ± beclometasona durante 50 días. Aunque sin diferencias significativas, el grupo de la beclometasona se asoció a una tasa inferior de mortalidad en el día +200 (8% Vs 24%; $p = 0.001$) y al año de tratamiento (29% Vs 42%; $p = 0.04$) (48). La evidencia con budesonida es menor y se limita a un grupo pequeño de pacientes con TPH mieloablativo y EICHa digestivo grado ≥ 2 que recibieron tratamiento con corticoides sistémicos + budesonida ($n = 22$) frente a controles históricos ($n=19$). Los resultados fueron a favor del grupo con budesonida (tasa de respuestas: 77% Vs 32%; $P < .01$) (49). En nuestro conocimiento, ningún estudio ni ensayo clínico contempla la comparativa del tratamiento combinado con ambos corticoides no absorbibles frente al uso alternativo o conjunto con corticoides sistémicos.

En cuanto a la supervivencia, nuestros datos son acordes con datos recientes, que reportan mejor pronóstico para pacientes con afectación digestiva alta (48, 50). Nuestros pacientes con EICHa limitado a tubo digestivo también tuvieron una mejor SG dentro del grupo de pacientes con EICHa II-IV, con una mediana de 91 meses frente a 37 meses del resto ($p = 0.041$), lo que se explica porque un 83% de estos pacientes se correspondían con estadios IIa, y por tanto con afectación digestiva proximal. Esto se tradujo en que la SG estimada para pacientes con EICHa estadio IIa (limitado o no a tubo digestivo) fue del 70% al año y del 67% a los 2 años respectivamente.

Con respecto a la respuesta al tratamiento tópico, aunque nuestra experiencia es buena (72% de de respuesta completa en EICHa digestivo grado I), debemos señalar las limitaciones, dado que no tenemos información recogida sobre si el tratamiento era combinado con beclometasona y budesonida o en monoterapia con beclometasona, ni se han registrado las posteriores reactivaciones al primer episodio de EICHa que eventualmente pudieran haber tenido estos pacientes.

Finalmente nos gustaría destacar la baja incidencia de pacientes córtico-refractarios de nuestra serie, puesto que sólo un 17% del total de pacientes con EICHa II-IV presentaron falta de respuesta a primera línea con corticoides (prednisona o metilprednisolona 1-2 mg/kg/día). Creemos que varios factores pueden contribuir a estos datos. Por un lado, aunque el grado global y por órganos registrado es el máximo alcanzando durante el primer episodio, si eventualmente hubiera un episodio pasados 28 días de este primero más grave que el anterior, éste no estaría reflejado ni se ha recogido la cortico-dependencia. Por otro lado, la política de nuestro centro es el inicio precoz del tratamiento ante la sospecha clínica, sin espera a la confirmación histológica, lo que puede evitar la progresión de la EICH y con ello mejorar la tasa de respuestas globales.

Tres fueron los factores que se asociaron con un mayor riesgo de córtico-refractariedad: el uso de DNE con 1 ó 2 mismatch, los pacientes con EICHa grado III-IV y la EICH hiperaguda comparada con la aguda clásica. Un trabajo recientemente publicado por el grupo de MacMillan et al. en el que redefinieron los grupos de riesgo en función del número y severidad de órganos afectados, permitió clasificar a los pacientes como de alto riesgo o riesgo estándar, atendiendo al riesgo de córtico-refractariedad (68% frente a 44%; $p < 0,001$) (36). Aunque nosotros no hemos utilizado la clasificación de MacMillan, en esencia todos los pacientes con EICHa III-IV se incluirían como pacientes de alto riesgo salvo contadas excepciones. Por otro lado, un trabajo anterior del mismo grupo, señalaba al uso de DNE no idéntico, así como a la profilaxis con MTX (frente a CSA en monoterapia) como los dos principales factores de riesgo para córtico-refractariedad (51), datos que de nuevo son concordantes con los nuestros. Por último, en una de las revisiones más recientes dirigidas a analizar la respuesta al tratamiento con corticoides de la EICH realizada por el grupo de Westin et al., la EICHa hiperaguda supuso un factor de riesgo para la cortico-refractariedad, especialmente en el EICHa III-IV (52).

La segunda complicación analizada en profundidad fue la EICHc.

La incidencia en nuestra serie de EICHc es superior a la descrita en la bibliografía, pues generalmente su incidencia global se estima en torno a un 40% en la mayoría de las publicaciones (33, 53), mientras que en nuestro caso es de un 61%. Ciertamente es que nosotros excluimos para el cálculo de la misma a los pacientes que habían fallecido antes del día +100, considerándolos no valorables para este evento. Otras revisiones que tienen en cuenta este factor, tienen una incidencia de EICHc similar a la nuestra (60% en pacientes con trasplante a partir de DE y 70% para DNE) (54).

Atendiendo al momento de aparición, en nuestra serie el tipo más frecuente fue la EICHc quiescente (53% del total de EICHc), seguida de la EICHc “de novo” (36%) y por último la progresiva (11%). Esto no difiere la distribución reportada por nuestro grupo que incluyó 171 de los 618 pacientes de la serie actual publicado por parte de Pérez-Simón et al. (55) o a lo referido por otras series a nivel internacional (53). Si nos centramos en la clasificación de la NIH (2005), la forma más frecuente fue la EICHc moderada (44% del total de pacientes con EICHc), seguida de la EICHc leve (29%) y por último la EICHc grave (27%). De nuevo nuestros datos no difieren con lo anteriormente publicado por otros grupos (56). Atendiendo a la distribución y severidad por órganos, los pacientes con EICHc moderado y grave tuvieron más frecuentemente afectación de 3 o más órganos al debut frente a la EICHc leve en cuyo caso 2/3 de los pacientes tuvieron afectación de un único órgano. En lo referente a la afectación para cada órgano, los tres órganos más frecuentemente afectados fueron a nivel mucoso, cutáneo y hepático, en consonancia con publicaciones previas (56).

En términos de supervivencia, el impacto que supuso el desarrollo de la EICHc en la SG y SLE de los pacientes ya se ha discutido previamente. Si atendemos a la supervivencia centrándonos exclusivamente en pacientes con EICHc, los resultados son muy prometedores, pues más de un 75% de ellos continúan vivos a los 3 años del trasplante. No se encontraron diferencias en términos de supervivencia entre pacientes con EICHc limitada frente a extensa, lo que una

vez más pone en evidencia la escasa capacidad de discriminación pronóstica de esta clasificación. Sorprendentemente, las diferencias tampoco fueron estadísticamente significativas con la clasificación de la NIH, aunque sí se observó una tendencia a la significación, siendo las diferencias fundamentalmente entre pacientes con EICHc leve/moderada vs grave (SG estimada +2 años y +5 años respectivamente de un 87%/ 81% para EICHc leve, 87% / 80% EICHc moderada vs 71% / 69% para EICHc grave, $p = 0,09$). Una limitación importante para esto es el carácter retrospectivo de nuestro estudio a la hora de reclasificar la EICHc de la serie antigua únicamente con los datos reportados en la historia clínica. Esta falta de diferencias entre los 3 grupos contrasta con las publicaciones existentes, pues generalmente los pacientes con EICHc grave suelen tener una peor supervivencia global comparada con aquellos con EICHc leve o moderada (53, 56, 57). Probablemente no se llega a alcanzar la significación porque en nuestra experiencia, los pacientes con EICHc grave tienen una mayor mortalidad precoz, pero que a largo plazo se iguala con aquellos pacientes con EICHc leve / moderada, en este caso con mortalidad más tardía. Por otro lado, los pacientes con EICHc progresiva presentaron una peor evolución (SG estimada +2 años y +5 años respectivamente de un 92% / 85% para EICHc de novo, 77% / 72% para EICHc quiescente y 73% / 59% para EICHc progresiva; $p = 0,004$). Esto concuerda con los datos previos publicados por nuestro grupo en los que la EICHc “de novo” presentó mejor SG comparada con la EICHc quiescente o progresiva (HR 0.094; IC95% 0.02-0.43; $p=0.003$) [(55)] así como los publicados por otros grupos de trabajo como los datos del grupo austríaco que reportan como factores desfavorables para la SG en pacientes con EICHc la trombopenia <100 g/l y la forma progresiva de la EICHc comparada con la de “de novo” y quiescente al inicio de la clínica (SG de un 54.5%, 89.5% y 84% respectivamente; $p = 0.022$ y $p = 0.001$) (58).

Puesto que la cifra de plaquetas en el momento de aparición de la EICHc no estaba recogida en la base, no hemos podido evaluar este factor.

Puesto que el EICT va en la mayoría de las ocasiones íntimamente ligado a la EICH, particularmente a la EICHc, en muchas ocasiones recurrimos a una

estrategia inmune para el control de las recaídas como puede ser la retirada precoz de la inmunosupresión o la infusión de linfocitos del donante (ILD). Esta estrategia se ha demostrado especialmente efectiva en pacientes con neoplasias de crecimiento más lento, como la leucemia mieloide crónica, de la que de hecho ya hay datos de su valor desde la década de los 90 (59). En este sentido, hay estudios que evalúan el impacto de la estrategia inmune en las recaídas, la EICHc en este contexto, y su impacto en la SG. Por ejemplo, Sairafi et al., publicaron un estudio retrospectivo de 118 pacientes que recibieron ILD como tratamiento mayoritariamente de recaídas post-trasplante (incluyendo dentro de estas también las recaídas citogenéticas o moleculares), demostrando que aquellos pacientes que desarrollaron EICHc presentaron mejores respuestas hematológicas (14% vs 58%; $p = 0.007$), siendo el uso de ILD uno de los factores con impacto favorable en la respuesta hematológica (RR 1.51; IC95% 1.13-2.01; $p=0.005$). La mayoría de los pacientes desarrollaron una EICHc leve o moderada, y sólo un 8% EICHc grave (60). Por otro lado, el grupo de J. Yang et al., evaluó el efecto de una retirada precoz de la inmunosupresión en pacientes con LMA en estadio avanzado al trasplante comparado con un grupo de LMA en RC con el protocolo habitual de retirada de tratamiento inmunosupresor. Aunque la incidencia global de EICHc fue mayor en el primer grupo de manera estadísticamente significativa (70% Vs 39%; $p = 0.02$), no hubo diferencias para la EICHc grave; y en el análisis multivariante el desarrollo de EICHc fue un factor pronóstico independiente favorable tanto para SLE como para SG, siendo a su vez la discontinuación precoz del tratamiento inmunosupresor uno de los principales factores con impacto para el desarrollo de EICHc (61).

Sin embargo, en nuestro conocimiento no hay estudios dirigidos a comparar las características de pacientes con EICHc inducida frente a la que hemos denominado EICHc natural, es decir, aquella que ocurre fuera de este contexto de manipulación del tratamiento inmunosupresor.

En nuestra serie, de los 88/320 pacientes con EICHc, el primer episodio fue por EICHc inducida (29%). Cuando se analizaron las características basales de los pacientes con EICHc natural e inducida, resultaron bastante homogéneos

pues las únicas diferencias se encontraban en un mayor número de pacientes con acondicionamiento de intensidad reducida y con trasplante autólogo previo en el grupo de EICHc inducida. Contrariamente a lo publicado por J. Yang et al., en nuestro caso los pacientes con EICHc inducida presentaron en un mayor porcentaje de los casos EICHc grave (22% vs 38%, $p = 0.004$) fundamentalmente a expensas de una mayor incidencia de EICHc grave hepática. En este sentido, en una revisión reciente de la EICHc hepática realizada por Matsukuma et al., se describió una variante de la EICHc hepática que denominan hepatítica (pues se caracteriza por un aumento de las aminotransferasas más que de las enzimas colestásicas características de la EICHc hepática clásica) que típicamente se asoció con la retirada de la inmunosupresión (62), basándose para ello en las observaciones publicadas anteriormente por el equipo de Akpek et al. (63). En nuestro caso queda reflejada una especial predisposición para el desarrollo de EICHc a nivel de este órgano, pues comparado con la EICHc natural los pacientes con EICHc inducida tuvieron de manera estadísticamente significativa más riesgo de EICHc grave (HR 1.9; IC95% 1.21-2.91; $p = 0.005$) por un mayor riesgo de EICHc hepática tanto de forma global (HR 1.72; IC95% 1.2-2.5, $p = 0.003$) como de EICHc hepática grado III (HR 2.8; IC95% 1.5-5.25; $p = 0.001$), siendo el único órgano en el que las diferencias fueron estadísticamente significativas.

En cuanto al balance toxicidad / eficacia de esta estrategia inmune en nuestra serie aunque como era de esperar los pacientes con EICHc inducida tuvieron una peor SG que los pacientes con EICHc natural, hay que destacar que en 26/35 pacientes fallecidos la causa de la muerte fue la progresión de la enfermedad, y que más de la mitad de los pacientes con EICHc inducida (53/88 -60%-) continúan vivos en el momento del último seguimiento. Además no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en términos de MRT ni de mortalidad relacionada con la EICH comparando con pacientes con EICHc natural.

Aunque no está disponible el dato, sería interesante distinguir entre los diferentes motivos que llevaron a la utilización de la estrategia inmunomoduladora, así como si una manipulación más precoz de la

inmunosupresión en pacientes de alto riesgo tuvo una ventaja en la supervivencia frente a pacientes en los que la retirada de la inmunosupresión se realizó según el protocolo habitual.

Dentro de la EICHa, un grupo particular son los pacientes que desarrollan EICH hiperaguda (EICHha), por lo que fue la tercera complicación que estudiamos en profundidad. Se trata de una entidad que, dada su complejidad y dificultad para el diagnóstico, ha sido poco estudiada en la literatura. Se describió en la década de los 80 por Sullivan et al. en pacientes jóvenes a los que se les realizó un TPH sin tratamiento inmunosupresor, en el que todos los pacientes que injertaron presentaron clínica de EICHha, en todos los casos con afectación cutánea III-IV (64). Sin embargo, la primera y mayor revisión publicada hasta el momento sobre EICHha no llegaría hasta 20 años después el grupo de Saliba et al. analizó tanto la incidencia de la EICHha como sus características clínicas realizando así mismo una comparación frente a pacientes con EICH aguda II-IV diferente de EICHha, lo que ellos denominan “other acute graft versus host disease” y que nosotros hemos denominado EICH aguda clásica (EICHac) (65). Puesto que es la serie más larga (n=809 pacientes) y más completa y dado que presenta características basales similares a las nuestras, hemos utilizado sus resultados como referencia. No obstante, se deben tener en cuenta las diferencias entre ambas series: el trabajo de Saliba et al no incluyó DNE mismatch ni trasplantes haploidénticos; fueron pacientes más jóvenes (un 67% \leq 40 años y consecuentemente en un 59% se utilizó acondicionamiento mieloablativo) y en el 94% de sus casos la profilaxis de EICH fue TCR-MTX (no utilizaron TCR-SIR ni TCR-MMF). Además, para el diagnóstico de EICHha en la revisión de Saliba et al. se requería la confirmación de la EICH a nivel histológico mediante biopsia de al menos uno de los órganos implicados. Pese a estas limitaciones, sigue siendo el grupo en el que se ha estudiado en mayor profundidad la EICHha, y por tanto el que consideraremos como grupo de referencia.

La incidencia de EICHha en nuestra serie fue del 11% (n=70), lo que supuso un

20% del total de pacientes con EICHa, siendo por tanto similar a la descrita por Saliba et al (9%). Los principales factores de riesgo para el desarrollo de EICHha en nuestra serie fueron: el mismatch de sexo, el uso de DNE (idéntico o con mismatch), el uso de ICT y la profilaxis de EICH con inhibidor de calcineurina + MMF o con TCR-SIR. En el caso de la serie de Saliba et al., los factores de riesgo fueron similares.

Uno de los datos que más llamó nuestra atención fue el hecho de que el mismatch de sexo se asociara en ambos trabajos con un riesgo mayor, puesto que se trata de una variable clásicamente más relacionada con la EICHc. De hecho, en la revisión más amplia y reciente que estudia el impacto del sexo donante/receptor, realizada en un total de 11.797 pacientes, concluyó precisamente que los receptores masculinos con donantes femeninas presentaron una mayor MRT y una menor tasa de recaída condicionado fundamentalmente por una incidencia superior de EICHc, sin diferencias respecto a la EICHa (66). En la misma línea, el grupo del NIH cuando analizó los factores de riesgo de EICHa y EICHc concluyó que, aunque los pacientes con mismatch de sexo tienen un riesgo mayor de EICHa, comparativamente el impacto es superior para el desarrollo de EICHc (35).

Con respecto al diagnóstico, 43 de los 70 pacientes (61%) que en nuestra serie desarrollaron EICHha tuvieron confirmación histológica, siendo en el resto el diagnóstico clínico. El órgano más rentable para la biopsia fue el antro gástrico, de forma que en 11 / 16 pacientes que presentaron EICHha limitada a tubo digestivo, la biopsia fue compatible incluso pese a la precocidad en su realización.

Nuestra opinión es que la exigencia de la confirmación histológica, probablemente vaya asociada a una infra-estimación de la incidencia real de la EICHha, puesto que si la biopsia se realiza de una forma precoz, puede no haber dado tiempo a que se produzcan los cambios histopatológicos característicos de la EICH. Aunque con un tamaño muestral pequeño, un estudio publicado por Shiohara et al. centrándose en el valor de la biopsia cutánea en pacientes con EICHha cutáneo, concluyó que en menos de la mitad de los casos (8/19) la primera biopsia fue diagnóstica, presentando la segunda

biopsia en la mayor parte de los casos los cambios anatomopatológicos característicos. Por todo ello, los autores recomiendan realizar la biopsia en primera instancia pero que si ésta no es concluyente y el cuadro clínico es compatible, proponen confirmar el diagnóstico en una segunda biopsia posterior (67). En la misma línea, en una revisión reciente sobre la EICHa digestiva y hepática publicado por McDonald, el autor considera que la biopsia digestiva no es necesaria para el diagnóstico cuando la probabilidad de EICHa es alta, el paciente tiene afectación cutánea y el riesgo de infección por CMV es bajo, e incluso en algunos casos sólo considera indicada la endoscopia con biopsia pasado el día +20, especialmente si los pacientes han recibido Melfalán como parte del acondicionamiento por su especial acción tóxica a nivel mucoso (50). Todo esto apoya el inicio precoz del tratamiento para la EICH, incluso en ausencia de confirmación histológica, especialmente en el caso de la EICHha por su tendencia a la córtico-refractariedad y al aumento de la MRT.

Atendiendo al grado de EICH, el porcentaje total de EICHha III-IV en nuestra serie fue similar al de Saliba et al (37% sobre el total de pacientes con EICHha en nuestra serie frente a 40% en la suya), mientras que en cuanto a la distribución por órganos en nuestro caso tuvimos un porcentaje algo inferior de afectación cutánea (tanto global -74% Vs 87%- como grados 3-4 -45% Vs 71%-), así como un porcentaje mayor de afectación digestiva (83% Vs 49%, respectivamente), siendo la combinación cutánea + digestiva la más frecuente en nuestros pacientes (49%).

Hemos estudiado en mayor profundidad el EICHha con afectación exclusiva del tubo digestivo por las siguientes particularidades: por un lado, ningún paciente presentó EICHa digestiva grave, la mayoría recibieron tratamiento exclusivamente tópico (beclometasona +/- budesonida) y sólo un paciente se consideró córtico-refractario, lo que se tradujo en una mayor SG y una tendencia a una menor MRT comparado con el resto de pacientes con EICHha. No obstante, debemos señalar que en la mitad de los pacientes que respondieron a tratamiento tópico la biopsia no fue concluyente, por lo que no podemos descartar un posible componente de toxicidad que justificaría la

buena evolución clínica.

Por otro lado, la principal diferencia entre nuestros datos y los publicados por Saliba et al. radica en la respuesta al tratamiento, puesto que en nuestra serie el porcentaje de pacientes con EICHha refractario a esteroides fue de un 26% frente a un 64% en su caso. Pese a la baja tasa de córtico-refractarios, en nuestra serie global tener EICHha supuso un factor de riesgo independiente para la córtico-refractariedad comparado con la EICHa clásica. El mismo grupo del M.D. Anderson, con una colaboración conjunta con el grupo de Ann Arbor, publicó que precisamente los pacientes con EICHha o con EICHa grado III-IV tenían una tasa de córtico-refractariedad mayor, de tal manera que el grupo de mayor riesgo era precisamente el de aquellos pacientes con EICHha III-IV que, consecuentemente, tenía también una mayor MRT (52). En nuestra serie la EICHha III-IV fue la única variable estadísticamente significativa en el estudio multivariante para córtico-refractariedad en este grupo de enfermos.

Con respecto a la supervivencia, no es sorprendente que los pacientes con EICHha II-IV presentaran una SG inferior comparado con pacientes sin EICHa II-IV (SG estimada a los 2 años de 56% vs 71%; $p = 0,004$) a expensas de una mayor MRT (estimada +1 año del 31% vs 6%; $p = 0,004$), sobretodo relacionada directamente con la EICHa, único caso en el que las diferencias fueron también con respecto a la EICHa clásica II-IV (MRT total estimada de un 25% vs 14%; $p = 0,031$).

Finalmente, hemos estudiado en detalle la EICHha dentro del grupo de pacientes con profilaxis con TCR-SIR, pues por un lado en ninguno de los estudios comparativos de este régimen de profilaxis frente a otras estrategias de profilaxis de EICH hacen referencia alguna a la EICHha, ni por otro lado en los que exploran los factores de riesgo de la EICHha incluyeron pacientes con TCR-SIR. De hecho, en la mayoría de los ensayos clínicos randomizados que comparan el régimen de TCR-SIR frente a otras estrategias de tratamiento de hecho no sólo no hacen referencia alguna a la EICHha, sino que por lo general ni siquiera al momento de aparición de la EICH (68-70), y en el único al que hacen referencia a la mediana de aparición post-trasplante de esta

complicación, el momento de aparición fue más tardío en el grupo de TCR-SIR, aunque de forma no estadísticamente significativa (71). Tampoco se ha explorado en nuestro conocimiento el posible papel que pueden tener los niveles de inmunosupresión de la combinación de TCR-SIR en el desarrollo de EICHa, incluyendo EICHha. Únicamente hay un estudio en el que se analizan diferentes variantes genómicas de genes implicados en la absorción, distribución, metabolismo y excreción de los fármacos, concluyendo que aquellos pacientes que presentaban determinados polimorfismos que se asociaban con unos niveles de inmunosupresión más bajos, a su vez tenían mayor incidencia de EICHa, aunque sin establecer una relación directa entre niveles y EICHa (72). Por otro lado, sí hay datos del impacto directo de los niveles de TCR en el desarrollo de EICHa, de forma que casi todos los estudios concluyen que niveles inferiores de inmunosupresión se asocian con un riesgo aumentado de EICHa. El grupo de N. Watanabe et al. analizó un total de 97 TPH que recibieron acondicionamiento de intensidad reducida o mieloablativo con profilaxis con TCR + MTX y en un 75% MO como fuente de progenitores. En este trabajo, los pacientes con niveles séricos de TCR < 7 g/dl en las cuatro primeras semanas post-trasplante tuvieron una mayor incidencia acumulada de EICHa (73). Por su lado, el grupo de T. Mori et al. describió que los pacientes con EICHa II-IV presentaron de forma estadísticamente significativa niveles inferiores de inmunosupresión (74), y recientemente Ganetsky et al. reportaron que los pacientes con niveles más elevados de TCR en la primera semana post-trasplante, especialmente aquellos con un nivel medio de TCR > 12 mg/dl, presentaron de manera estadísticamente significativa menor tasa de EICHa II-IV, aunque sin especificar su papel en la EICHha ni en la mediana de aparición de la EICHa (75). Algo similar ocurre con el único trabajo que aborda este tema en población pediátrica, en este caso con profilaxis de EICH con TCR-MMF y midiendo el impacto de los niveles medios de TCR en la tercera semana del trasplante: la incidencia global de EICHa II-IV fue superior en pacientes con niveles de TCR < 10 ng/ml (76). En nuestro conocimiento, ningún estudio explora la posible asociación entre los niveles de SIR y el desarrollo de EICHa.

Sorprendentemente en nuestra experiencia, el régimen de TCR-SIR fue uno de

los factores de riesgo para el desarrollo de EICHha ($p < 0,001$; HR 5,92; IC95% 2,2-15,8) y paradójicamente los pacientes con un riesgo mayor fueron aquellos con niveles más altos de TCR-SIR, especialmente en el día +10 si $TCR > 11,5$ + $SIR > 9,5$ ($p = 0,01$; HR 4,16; IC95% 1,38-12,56).

En nuestra serie, la incidencia de EICHha II-IV y III-IV considerando el total de pacientes que recibieron TCR-SIR fue de un 16% y un 8% respectivamente, siendo la situación más frecuente la afectación conjunta del tubo digestivo + cutáneo (44% del total de EICHha) seguido de la afectación aislada del tubo digestivo (38%). De hecho, de forma estadísticamente significativa, los pacientes con EICHha bajo TCR-SIR presentaron en una frecuencia superior afectación aislada del tubo digestivo comparado con pacientes con EICHha bajo otras profilaxis diferentes a TCR-SIR (38% Vs 9%; $p = 0,004$). Tanto la afectación aislada del tubo digestivo como la ausencia de afectación de los tres órganos diana son situaciones con tendencia a una mejor evolución y respuesta al tratamiento en los pacientes con EICHha, lo que explicaría el buen pronóstico en la serie global de los pacientes con profilaxis de TCR-SIR pese a ser pacientes en riesgo para el desarrollo de EICHha. Sin embargo, probablemente condicionado por el bajo número de pacientes córtico-refractarios, no se vieron diferencias en la respuesta a primera línea de tratamiento en los pacientes con TCR-SIR frente al resto ($p = 0,67$).

Una de las limitaciones a nivel de la práctica clínica habitual que podemos tener en pacientes que reciben profilaxis con TCR-SIR es que no existe formulación intravenosa para SIR, de tal forma que pacientes con mucositis grave, anorexia post-quimioterapia o cuadro de émesis significativa podría influir negativamente en alcanzar unos niveles estables de inmunosupresión. Por este motivo decidimos estudiar si los pacientes con niveles infraterapéuticos de TCR-SIR, especialmente en fases precoces del trasplante, podrían tener un efecto deletéreo para el desarrollo de EICHha. Paradójicamente, dentro del grupo de TCR-SIR los pacientes con EICHha no sólo no presentaron niveles más bajos que el resto de pacientes, sino que incluso presentaron niveles más elevados de manera estadísticamente significativa para SIR en el día +1, TCR y SIR en el día +3 y TCR en el día +10.

Cuando se evaluaron diferentes puntos de corte que nos permitieran encontrar un nivel de TCR y SIR a partir del cual los pacientes tuvieran más riesgo de desarrollar EICHha, se observó los niveles séricos de TCR >11,5 + SIR >9,5 en el día +10 (día de especial relevancia al ser la mediana de aparición de EICHha) se asociaron a mayor riesgo de EICHha, manteniendo la significación en el análisis multivariante de manera independiente al DNE (idéntico o con mismatch) o los fármacos utilizados en el acondicionamiento.

Pese a que no hay datos concluyentes en la literatura acerca del valor de los niveles de TCR-SIR cuando se usan conjuntamente para el desarrollo de la EICH, sí que hay datos del posible impacto de los mismos en el daño endotelial, y por ende, en las complicaciones de origen endotelial post-trasplante. De hecho, nuestro propio grupo publicó en 2014 que, pese a no haber diferencias entre aquellos pacientes que habían recibido TCR-MTX frente a TCR-SIR, aquellos pacientes con EICHa III-IV, que habían recibido un TASPE previamente o que presentaban niveles de TCR > 25 ng/ml en algún momento de su evolución, tenían de manera estadísticamente significativa mayor riesgo de MAT-AT [(77)]. En la misma línea, Kiel PJ et al. describieron una media de SIR significativamente más alta en pacientes que desarrollaron SOS comparado con aquellos que no tuvieron esta complicación (10.5 vs 8.5 ng/ml; $p = 0.0003$), así como un nivel sumativo de TCR+SIR superior en aquellos que desarrollaron SOS frente a los que no (19.7 vs 17.1 ng/ml; $p = 0.003$) (78).

Por todo ello, nuestra hipótesis es que quizá la EICHha puede englobarse, al menos en parte, dentro de las complicaciones de tipo endotelial. Como datos a favor sería su asociación con niveles más elevados de inmunosupresión, así como su aparición en momentos precoces del trasplante (mediana en el día +10), momento en el todavía no ha tenido lugar el implante. Por tanto, el desarrollo de la EICHha se vería favorecida sobre todo por la liberación de citocinas que acompaña a la fase de acondicionamiento, de manera independiente a la recuperación de neutrófilos, con una base común a otros fenómenos de naturaleza endotelial como el síndrome del implante o el de hiperpermeabilidad capilar, cuadros clínicos con los que, por otra parte, comparte manifestaciones clínicas. De hecho, una de las grandes limitaciones

de nuestro estudio, así como de otros que han analizado en profundidad a pacientes con EICHha, sería precisamente el diagnóstico diferencial entre estos cuadros clínicos entre sí y con la propia toxicidad del tratamiento.

Por otro lado cada vez son más las referencias bibliográficas en la última década que hablan de la posible relación de la EICH y el daño endotelial. La primera revisión al respecto data de 2008, y en ella postulan que las células endoteliales son el primer elemento diana de acción inmunológica mediada por anticuerpos y linfocitos T que finalmente desencadenaría el cuadro clínico típico de la EICH. Esto tiene sentido, puesto que el endotelio vascular es el primer tipo celular con el que tienen contacto los linfocitos T del donante en el momento de la infusión y del implante, así como probablemente sea la diana para la “tormenta de citoquinas” que conlleva la activación del sistema inmune (79). Posteriormente varias publicaciones han buscado biomarcadores que relacionen el daño endotelial con el desarrollo de EICH, como la proteína ST2 [(80)], los NETs (“Neutrophil extracellular traps”) (81) o las VCAM1 (82). De hecho, la última publicación a este respecto en el que se exploran diferentes biomarcadores indicadores de daño endotelial, concluye que niveles de factor de von Willebrand y TNFR1 elevados, considerados tanto de forma independiente como en combinación en el día +7 post-trasplante, son capaces de predecir en un 90% de los casos el desarrollo de EICH. Además en este trabajo realizaron varios subgrupos de EICH en función de su momento de aparición, y el grupo con el inicio de la EICHa entre el día +7 al +14 (compatible por tanto cronológicamente con EICHha), fue el que presentó una mayor diferencia en los niveles de TNFR1, así como una menor actividad de ADAMS-13 (83).

Además, recientemente algunos grupos de investigación se centran en el posible papel del daño endotelial, ya no sólo en el desarrollo de la EICH, sino también en la respuesta al tratamiento, especialmente midiendo los niveles de angiopoietina-2, molécula que potencia la acción del TNF alfa para la transcripción de moléculas como ICAM-1 y VCAM-1 por parte de las células endoteliales. Así, Thomas Luft et al. estudiaron pacientes con EICHa sensibles a primera línea (n= 23) y sin respuesta (n = 25) a esteroides, y vieron que los niveles más elevados de trombosmodulina y ratio de angiopoietina-2 / VEGF se

encontraban en los pacientes con EICHa sensible al tratamiento. De forma paralela midieron diferentes marcadores que reflejan la actividad y respuesta de los linfocitos T, sin encontrar en este caso diferencias entre ambos grupos, por lo que concluyeron que es la vulnerabilidad del endotelio y su disfunción la que desencadena la EICH más que las acciones mediadas por los linfocitos T, lo que condiciona la falta de respuesta a la primera línea de tratamiento con esteroides (84). En un trabajo posterior este grupo analizó si había diferencias en estos biomarcadores entre pacientes sin EICHa (n = 227), con EICHa grados I-II (n = 98) o con EICHa grave III-IV sensible (n = 35) y resistente a esteroides (n = 44). Los pacientes con EICHa grave III-IV presentaron niveles más elevados de angiopoietina-2, trombomodulina soluble, factor de crecimiento de los hepatocitos (HGF) e IL-8, todos ellos marcadores de estrés endotelial. De todos ellos la angiopoietina-2 fue el único factor que se asoció de forma estadística a córtico-refractoriedad y a un aumento de la MRT (85).

Por tanto es fundamental desarrollar estrategias que nos permitan por un lado la identificación precoz de pacientes en riesgo (de ahí la importancia de estudios que permitan el estudio de identificación de susceptibilidad genética, así como de identificación y validación de biomarcadores), y por otro el diagnóstico certero y rápido para iniciar de forma precoz el tratamiento e intentar evitar el daño tisular +/- endotelial que condiciona la mala evolución de estos pacientes. Del mismo modo, si se consigue un mejor conocimiento de la etiopatogenia de la EICHha, se podrá desarrollar en segundo término estrategias terapéuticas dirigidas contra dianas específicas, como es el caso de los agentes anti-angiogénicos (como sería por ejemplo anti-VEGF - bevacizumab-).

Para el análisis de otras complicaciones post-trasplante como el síndrome de obstrucción sinusoidal o la microangiopatía trombótica asociada al trasplante, es fundamental el estudio el profundidad de dos de los procedimientos incorporados en la última década: la profilaxis con ácido ursodesoxicólico y el régimen con Tacrólimus-Sirólimus como profilaxis de EICH.

El ácido ursodesoxicólico (URS) es una sustancia natural que se produce fisiológicamente en el hígado que reduce el contenido de colesterol de la bilis al disminuir la síntesis hepática del colesterol y su reabsorción intestinal, y generar un ambiente propicio para la disolución de los cálculos biliares. Todo ello reduce la viscosidad de la bilis con un mejor flujo y menor inflamación y circulación portal. Además, algunos estudios in vitro sugieren que podría tener un efecto inmunomodulador reduciendo la producción de TNF alfa, IL-1, IL-2 e INF gamma (86). La utilización del URS en el contexto del trasplante alogénico se inició en la década de los 90, tanto para el tratamiento de la EICHc hepática refractaria (87) como para la profilaxis del SOS (88). El primer ensayo clínico randomizado que evaluó el papel del URS en las complicaciones hepáticas post-trasplante alogénico se realizó en 1998 por JH. Essell et al. en 67 pacientes trasplantados con BuCy como acondicionamiento a partir de DE HLA idéntico, y randomizados a recibir tratamiento con URS frente a placebo, demostrando una reducción estadísticamente significativa del SOS con el fármaco (40% Vs 15%, $P = 0.03$) (89). El ensayo clínico randomizado con una serie más amplia publicado hasta la fecha es del equipo de Rutuu et al., en el que 242 pacientes fueron randomizados a recibir o no URS profiláctico, presentando la rama con URS menor proporción de pacientes con hiperbilirrubinemia y EICHa III-IV, sin reducción del SOS, la EICHc ni la tasa de recaídas. Sí hubo impacto favorable en la SG a +1 año (71% vs 55%, $P=0.02$) con menor MRT (19% vs 34%, $P=0.01$) (90). El seguimiento a largo plazo de esta misma serie de pacientes confirmó la ventaja tanto en la SG (48% vs 38%; $p = 0,037$) como en la MRT (28% vs 41%, $p = 0,01$) (91).

En nuestro trabajo, aunque el tratamiento con URS no aumentó la SG ni redujo la MRT global de la serie, se objetivó una mejor SG en la fase precoz del trasplante (antes del día +100) en los pacientes que recibieron URS, especialmente en aquellos con acondicionamientos mieloablativo con una menor MRT (16% vs 5%, $p=0,006$). Estos hallazgos se confirmaron en el análisis multivariante, en el que la EICHa III-IV, el SOS y el tratamiento profiláctico con URS fueron los únicos factores que mantuvieron la significación.

Estos datos coinciden con la única revisión sistemática de los ensayos clínicos con URS en el contexto del TPH, realizada por Jason Tay et al., en la que los autores concluyen que el uso de URS redujo la MRT pero no obtuvo impacto en la SG (92).

Debido a los datos *in vitro* y en modelos animales que sugieren un efecto inmunomodulador del URS (86, 93), otro de los objetivos de nuestro trabajo fue ver el impacto de la profilaxis con URS tanto en las complicaciones de origen endotelial (incluyendo MAT-AT y SOS) como la propia EICH.

Respecto a la MAT-AT, no encontramos diferencias entre los dos grupos (incidencia de un 10% en grupo sin URS frente a un 9% en los que sí lo recibieron; $p = 0,77$); Es importante destacar que existe un sesgo relevante en nuestra serie, pues clásicamente una de las profilaxis que más se ha asociado con el desarrollo de MAT-AT ha sido el régimen TCR-SIR, y en nuestro caso por motivos temporales de incorporación de este régimen en nuestro servicio, prácticamente todos los pacientes del grupo TCR-SIR recibieron URS. Así pues, el que las diferencias no hayan sido significativas, a pesar de que el grupo de URS tuviera en su totalidad al grupo de mayor riesgo de MAT (TCR-SIR), podría sugerir que el URS tuvo un papel protector para esta complicación.

Por otro lado, debido a que su principal mecanismo de acción es como “disolvente” de sales biliares, es lógico que el SOS sea la complicación post-trasplante en la que más se hayan centrado los estudios con URS. En la revisión sistemática ya comentada anteriormente en la que se incluyeron cuatro ensayos clínicos randomizados, tres de ellos concluyeron que la profilaxis con URS redujo la proporción de pacientes con SOS (RR 0.34; IC95% 0.17-0.66) ((92). Por este mismo motivo, en otra revisión sistemática publicada en 2015, en este caso centrada en la profilaxis del SOS en TPH, concluyeron que, aunque con un nivel de evidencia 2C, el tratamiento con URS reduce la incidencia del SOS (RR 0.60; IC95% 0.40 - 0.88) y la mortalidad relacionada con esta complicación (RR 0.27; IC95% 0.09 - 0.87) (94, 95). En nuestra serie, lo primero a destacar es la baja incidencia de SOS, siendo del 5%, frente al 10-15% reportado (96). El tratamiento con URS supuso una reducción del riesgo del SOS en el análisis univariante (10% para el grupo sin

URS frente a 3% para el grupo con URS; $p < 0,001$), sin significación en el análisis multivariante, siendo en este caso el año de realización del trasplante anterior al 2005 y el acondicionamiento con BuCy +/- Fludarabina +/- Thiotepa lo que mantuvo la significación. Es decir, que aunque probablemente exista un efecto beneficioso de la profilaxis con URS para la prevención del SOS, lo que tuvo una potencia estadística mayor fueron los factores de riesgo (acondicionamiento mieloablativo con BuCy y el año del trasplante, íntimamente ligado al uso de Busulfan oral). De hecho, si analizamos exclusivamente a los pacientes que reciben BuCy, considerándolos el grupo de mayor riesgo, el URS fue un factor protector para el desarrollo de SOS, pues la incidencia fue un 16% menor en los pacientes que recibieron URS (27% Vs 9%; $p = 0,03$).

Con respecto al papel de la profilaxis con URS en el desarrollo de la EICH, en la revisión de Jayson Tay et al no hubo diferencias significativas en la EICHa (RR, 0.76; IC95% 0.53- 1.09) (92) mientras que en el estudio randomizado de Ruutu et al. (91) la administración de URS redujo significativamente el porcentaje de pacientes con EICHa grave y EICHa hepática/digestiva. Nosotros no encontramos un impacto favorable del URS en la EICHa de forma global, aunque sí para la EICHa hepática (EICHa hepática en el día +100: 21% vs 35%; $p = 0,04$), mateniéndose en el límite de la significación en el análisis multivariante ($p = 0,05$; HR 0,46; IC95% 0,21-1,01). Por tanto, aunque no hemos podido demostrar el papel protector en la EICHa hepática en el análisis multivariante, considerando su clara tendencia a una incidencia menor y las similitudes de la EICHa hepática con otras patologías de origen autoinmune en las que está demostrada su eficacia, nuestra recomendación sería la consideración de su uso, especialmente en aquellos pacientes con otros factores de riesgo añadidos (como acondicionamientos mieloablativos o donante HLA no idénticos). Sería recomendable así mismo la realización de estudios randomizados cuyo objetivo principal fuera el impacto del ursochol en la incidencia de complicaciones hepáticas, incluyendo EICHa hepática

Con respecto a la EICHc, a diferencia de lo publicado en la bibliografía, en nuestra experiencia el tratamiento el URS redujo la incidencia de EICHc

extensa según la clasificación clásica (62% del total de EICHc vs 79%; $p = 0,003$) y tendencia a menor EICHc grave según la clasificación de la NIH 2005 (23% vs 33%; $p = 0,07$). En el análisis multivariante considerando los factores que influyeron para el desarrollo de EICHc, el URS mantuvo su papel protector para el desarrollo de EICHc extensa ($p = 0,034$; HR 0,71; IC95% 0,52-0,97), pero no para EICHc grave.

Atendiendo a la distribución por órganos de la EICHc, en nuestro conocimiento ningún trabajo ha analizado hasta ahora el impacto del URS. En nuestra serie, el URS redujo la incidencia de EICHc a nivel cutáneo, pulmonar, digestivo y hepático, tanto considerando la serie global como seleccionando al grupo de pacientes con EICHc. Sorprendentemente, en el análisis multivariante para la serie global se mantuvo la significación en todos los órganos salvo para la EICHc hepática, probablemente debido a que aquellos pacientes que recibieron profilaxis basada en TCR (tanto con MTX como con SIR) presentaron un riesgo significativamente menor de esta complicación.

En conclusión, en nuestra experiencia el tratamiento con URS contó con un perfil de seguridad excelente y, aunque no hemos podido demostrar beneficio claro en términos de SG, SOS, EICHa y EICHc de forma global, sí hay determinados subgrupos de pacientes que parece que se beneficiarían especialmente del tratamiento profiláctico con el fármaco. Por un lado, en pacientes con acondicionamiento mieloablativo, el URS redujo la MRT precoz (anterior al +100), y por otro lado, se correlacionó con un menor porcentaje de EICHc extensa según la clasificación clásica en la serie global, con una tendencia a menor EICHc grave según la clasificación NIH 2005 y con una menor incidencia de EICHc a nivel cutáneo, digestivo y pulmonar. Todo ello nos permite recomendar su uso especialmente en pacientes con comorbilidades y riesgo elevado de MRT precoz (especialmente si hepatopatía previa), así como con alto riesgo de EICHc extensa/grave. No obstante, la ausencia de grupos balanceados en nuestra serie limita la interpretación de nuestros resultados, siendo recomendable el diseño de estudios aleatorizados randomizados que tengan como objetivos principales el desarrollo de EICH y MAT-AT, puesto que hasta ahora sólo se han centrado en supervivencia y SOS.

Por último, otra de las estrategias incorporadas en los últimos años en nuestro servicio para prevenir el desarrollo de EICH ha sido la profilaxis con tacrólimus-sirólimus (TCR-SIR). Se introdujo en el contexto de un ensayo clínico en pacientes sometidos a TPH de DNE con AIR en 2007, y en base a los resultados se extendió su utilización a partir del año 2010 en todos los TPH (tanto DE como DNE) con acondicionamiento de intensidad reducida, exceptuando el trasplante haploidéntico y de cordón umbilical.

El impacto de TCR-SIR en supervivencia, mortalidad y en el desarrollo de EICH ya se ha discutido previamente. En el último capítulo de la presente tesis doctoral se ha profundizado en el grupo de pacientes que recibió esta profilaxis, habiéndose analizado por un lado la incidencia y las características de la EICHa de este grupo de pacientes y por otro el papel de los niveles séricos de TCR y de SIR en la EICH y en la MAT-AT, por ser ésta una de las complicaciones post-trasplante que más frecuentemente se ha asociado en la literatura con el uso de esta profilaxis.

En cuanto a incidencia y características de la EICHa en pacientes que reciben TCR-SIR en comparación con el resto de pacientes que reciben un TPH con acondicionamiento de intensidad reducida, hay que destacar que las características basales de ambos grupos no están bien balanceadas. La principal diferencia radica en el mayor porcentaje de TPH a partir de DNE (idéntico o con 1 ó 2 mismatch) en el grupo de TCR-SIR, con sólo un 40% del clásico DE idéntico frente al 76% en el grupo de pacientes que recibió una profilaxis distinta. La incidencia global de EICHa II-IV para el grupo de TCR-SIR fue elevada y significativamente más alta que el grupo de “otras profilaxis” (69% Vs 50%; $p < 0,001$), siendo asimismo superior que las tasas publicadas con esta combinación en la bibliografía. Sin embargo, no hubo diferencias en la EICHa III-IV, con una incidencia de un 14% para ambos grupos ($p = 0,9$).

El primer estudio piloto fase II de TCR-SIR se publicó en 2010, realizado en 85 pacientes que recibieron un TPH de DE con tres tipos de acondicionamientos distintos (FluMel, $n = 46$; ICT-VP16, $n = 28$ y BuCy, $n = 11$). La incidencia acumulada de EICHa II-IV y III-IV fue del 43% y el 19%, respectivamente. En

este trabajo, 13/21 pacientes con EICHa grado II tenían afectación exclusiva digestiva alta y sólo 3/13 pacientes con EICHa III-IV tuvieron un estadio IV (97). Posteriormente, en un estudio randomizado de TCR-SIR frente a TCR-MTX que incluyó 74 pacientes estratificados según el tipo de donante (DE / DNE idénticos), la incidencia acumulada de EICHa II-IV en el día +100 fue significativamente menor para TCR-SIR (43% Vs 89%; $p < 0,001$); llama la atención en este estudio el alto porcentaje de EICHa II-IV en el grupo de TCR-MTX, que incluso alcanza una incidencia del 100% en el grupo de DNE (70). Posteriormente en el seno del GETH, nuestro grupo publicó un estudio prospectivo en el que se comparaba una cohorte histórica de 50 pacientes con profilaxis de EICH con CSA-MMF frente a una cohorte prospectiva de carácter multicéntrico con TCR-SIR ($n = 45$). En este caso no hubo diferencias estadísticamente significativas con respecto a la incidencia de EICHa II-IV (49% para TCR-SIR Vs 45% para CSA-MMF; $p = 0,5$) ni EICHa III-IV (16% Vs 20% respectivamente; $p = 0,5$) si bien la incidencia de EICHa digestiva \geq grado 2 fue superior en el grupo de CSA-MMF (55% Vs 21%, $p = 0,003$) (10). Posteriormente un estudio randomizado con 304 pacientes sometidos a TPH de DE idéntico con acondicionamiento mieloablativo con ICT-ciclofosfamida o ICT-VP16, evaluó la supervivencia libre de EICHa II-IV en el día +114 para pacientes con TCR-SIR frente a TCR-MTX, sin encontrar diferencias significativas entre ambos grupos (67% Vs 62% respectivamente; $p = 0,38$). La incidencia estimada al día +100 de EICHa II-IV fue similar en las dos ramas (26% en TCR-SIR Vs 34% en TCR-MTX, $p = 0,48$). A pesar de que hubo una tendencia a una menor incidencia de EICHa III-IV en el grupo de TCR-SIR (8% Vs 15%; $p = 0,05$), no se alcanzó la significación estadística en el análisis multivariante [(68)]. En la misma línea Törlén et al. compararon en 2016 dentro de un ensayo randomizado un grupo de 106 pacientes que recibieron CSA-MTX +/- ATG vs 103 pacientes que recibieron TCR-SIR +/- ATG, incluyendo tanto acondicionamiento mieloablativo como de intensidad reducida, y tanto DE como DNE (idénticos y mismatch). Los autores no encontraron diferencias en la incidencia de EICHa II-IV (41% en CSA-MTX Vs 51% para TCR-SIR; $p = 0,19$) ni en la de grado III-IV, aunque en este caso de nuevo hubo una tendencia a la significación (13% Vs 7% respectivamente; $p = 0,09$). Hay que destacar que en

ambos grupos la mayoría de los pacientes recibieron ATG (un 76% en el grupo de CSA-MTX y 71% en el de TCR-SIR)(71).

Aunque en nuestra experiencia la incidencia de EICHa grado II-IV fue superior a la descrita en cualquiera de las referencias anteriores, sin diferencias relevantes en la EICHa III-IV, no se pueden realizar comparaciones directas, puesto que las características basales de estos trabajos difieren con nuestra serie por el tipo de donante, la intensidad del acondicionamiento o el régimen de profilaxis de EICH utilizado como control. En nuestro caso el donante más frecuente fue el DNE (con un 20% de DNE mismatch), mientras que en el primer estudio estudio piloto (97) y en la serie más larga publicada por Cutler et al. (68) sólo se incluyeron trasplantes realizados a partir de DE idéntico y acondicionamiento MA. En el estudio prospectivo realizado por el GETH (10), en el que además se incluyeron parte de los pacientes de la presente tesis doctoral, se comparó frente a CSA-MMF, mientras que en nuestro caso el grupo mayoritario fue CSA-MTX (74% de los casos), con sólo un 9% de los pacientes con CSA-MMF. Por este mismo motivo, la comparativa con el estudio randomizado de Pidala et al. (70), quienes comparan contra TCR-MTX, tampoco es la idónea. El trabajo recientemente publicado por Törlén et al. (71) podría ser el más parecido a nuestra serie, pues incluye mayoritariamente DNE en ambos grupos (en algunos casos con mismatch) y el grupo comparativo es CSA-MTX y más de un 60% de los TPH se realizaron con acondicionamiento de intensidad reducida, sin embargo difiere en que la gran mayoría de los pacientes recibieron ATG como profilaxis de EICH mientras que ningún paciente del grupo TCR-SIR y sólo un 8% del resto de profilaxis de EICH de nuestra serie la recibió.

Cuando seleccionamos en nuestra serie sólo aquellos TPH realizados a partir de un DE idéntico, aunque la incidencia de EICHa sigue siendo superior para el grupo de TCR-SIR, la incidencia global es más cercana a lo publicado, y además en este caso las diferencias no fueron significativas entre ambos grupos (incidencia de EICHa II-IV de un 56% para TCR-SIR frente a un 47% para el resto de profilaxis; $p = 0,25$). Recientemente el grupo de Khimani et al. ha comparado TCR-SIR frente a TCR-MTX en un estudio observacional que incluye pacientes durante un periodo de tiempo similar al nuestro (2008 - 2013),

incluyendo mayoritariamente DNE (tanto idénticos como con algún mismatch). Los autores describieron una incidencia de EICHa II-IV al +100 similar a la nuestra y nuevamente con resultados a favor del régimen TCR-SIR (63% Vs 73%; $p = 0,002$), sin encontrar diferencias para la EICHa III-IV (12,8% Vs 13,8%; $p = 0,68$) (98).

Así pues en lo que sí parecen coincidir todos los estudios publicados es que, tanto o más que la incidencia de EICHa II-IV, lo que reduce especialmente este tipo de profilaxis son los grados graves (EICHa III-IV), pues en todos los casos fue inferior a un 20% e incluso en alguno de ellos inferior al 10% (71).

Si profundizamos en el papel de TCR-SIR en el contexto del DNE hay que destacar dos publicaciones en las que se incluyeron gran parte de los pacientes de nuestra serie. Los resultados de ambas sugieren que esta profilaxis consigue vencer el efecto deletéreo de la presencia del mismatch en los DNE (12). Este efecto beneficioso en los DNE 7/8 se mantuvo incluso en ausencia de tratamiento concomitante con timoglobulina, en los que, especialmente para los grados III-IV, tampoco se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de TCR-SIR frente a TCR-SIR + ATG (11).

Atendiendo a la distribución por órganos de la EICHa en nuestra serie, aunque no hubo diferencias de forma global, llama la atención que en el grupo de TCR-SIR hubo un porcentaje mayor de EICHa cutáneo grado III-IV, y aunque el órgano más frecuentemente afectado fue el tubo digestivo (especialmente digestivo alto), en esta afectación no hubo diferencias significativas frente al grupo control. Este mayor grado de afectación cutánea no ha sido reportado con anterioridad en la bibliografía.

En resumen en nuestra experiencia los pacientes con acondicionamiento de intensidad reducida y TCR-SIR como profilaxis de EICH, presentan una incidencia de EICHa II-IV superior a lo publicado. No se encontraron diferencias en EICHa global ni III-IV comparado con el resto de profilaxis utilizadas en nuestro servicio. Un 19% de los pacientes serán refractarios a corticoides y del resto un 32% alcanzan remisión completa sólo con corticoies tópicos, por lo que

para nosotros seguirá siendo la alternativa terapéutica al clásico esquema de CSA-MTX, incluso en pacientes con alto riesgo de EICHa.

Con respecto a los niveles de inmunosupresión, en nuestro conocimiento no hay ninguna publicación que haga referencia al nivel óptimo para TCR-SIR cuando se utilizan en combinación. Pidala et al. no encuentra diferencias cuando los niveles se analizan como variable dependiente de tiempo en la incidencia de EICHa (70). Rodríguez et al., no hacen referencia a su impacto sobre el desarrollo de EICHa, aunque sí reportan que la mediana al día +30 fue de 9.2 ng/ml (rango IQ 7,8-10,3) para TCR y 7,2 ng/ml (rango IQ 5,9-8,9) para SIR (97). Precisamente en base a este estudio, que tenía como objetivo mantener en los primeros 30 días post-trasplante un nivel de TCR de 9 ng/ml (rango 4-12) y de SIR de 7 ng/ml (rango 4-10), muchos centros adoptaron este nivel como el estándar. Así, la mayoría de los centros que utilizan este tipo de profilaxis intentan mantener los niveles de inmunosupresores en un rango que suele comprender entre 5 - 10 ng/ml para el TCR y 3-12 ng/ml para SIR (68) (71), si bien la tendencia habitual es a mantener ambos inmunosupresores <10 ng/ml para evitar toxicidad (10). Según la ficha técnica de la EMA –European Union Agency- y sin olvidar que ninguno de los dos inmunosupresores cuenta con la indicación para profilaxis de EICH sino para prevenir el rechazo en el contexto del trasplante de órgano sólido, recomiendan mantener un nivel de TCR <20 ng/ml y niveles de SIR de 12-20 ng/ml. Una de las principales limitaciones es que, al ser ambos fármacos metabolizados por el citocromo p450, cuentan con numerosas interacciones farmacológicas habiéndose descrito diferentes tipos de polimorfismos que afectan a su metabolismo (72, 99), lo que hace que la dosis ideal haya que ajustarla de forma individualizada hasta alcanzar los niveles óptimos.

Tampoco está establecido el posible impacto de los niveles de TCR en la toxicidad y desarrollo de EICH como parte de otras profilaxis, como en el caso de TCR-MTX y los pocos resultados que hay son dispares (74, 100, 101). De acuerdo con nuestros resultados no encontramos ningún nivel ni de TCR ni de SIR que se asocie con un mayor riesgo de desarrollar ni EICHa II-IV ni EICHa III-

IV. Estos datos no han sido publicados previamente.

Una de las complicaciones más temidas del régimen de TCR-SIR son las complicaciones de origen endotelial, sobretodo la MAT-AT. Una de las principales limitaciones a la hora de estimar la incidencia de esta complicación es precisamente la falta de unanimidad en los criterios diagnósticos, lo que hace que su incidencia varíe según las publicaciones entre el amplio margen de un 0,5 a un 76%. Finalmente, en el año 2005 el EBMT a través del “Blood and Marrow Transplant Clinical Trials Network Toxicity Committee Consensus” estableció sus propios criterios diagnósticos para poder homogeneizar los datos existentes, lo cual es fundamental dada la alta implicación pronóstica de esta complicación, que se asocia con una mortalidad de hasta el 75% a los 3 meses del diagnóstico (102).

La falta de conocimiento de la etiopatogenia de esta enfermedad ha hecho que en los últimos 30 años no se haya avanzado de forma significativa en el campo del tratamiento de esta complicación, situación que parece estar cambiando en los últimos años, especialmente tras conocer la implicación de la desregulación del complemento (103) y por tanto el potencial terapéutico del Eculizumab (104), si bien los datos aunque esperanzadores todavía son preliminares y requieren de ensayos randomizados y de un seguimiento a más largo plazo.

En nuestra serie la incidencia de MAT-AT fue de un 8% (n = 11,) inferior a la reportada por Rodríguez et al. con una incidencia de un 19% y Pidala et al. de un 24%, en el que no se encontraron diferencias estadísticamente significativas con respecto al grupo control con TCR-MTX (70). Dos de los factores de riesgo que clásicamente se han relacionado con el desarrollo de MAT son la EICHa y los acondicionamientos mieloablativos (105-107). Nuestro grupo publicó en el año 2014 nuestra experiencia con un número inferior de pacientes (n= 68 con TCR-SIR y n = 102 con TCR + MTX +/-ATG), sin diferencias en la incidencia de MAT-AT entre ambos grupos (7,4% Vs 8,8%; p = 0,8); siendo la EICHa III-IV, el haber recibido un TASPE previo y los niveles de TCR >25 ng/dl en algún momento del TPH, los tres factores con impacto en su desarrollo (77). En la misma línea, anteriormente Shayani et al. reportaron un mayor riesgo de MAT-AT con

niveles de SIR en el día +14 $\geq 9,9$ ng/ml, la EICHa II-IV y el uso de acondicionamiento mieloablatoivo (108).

En nuestra serie fueron el ECOG ≥ 2 (7% vs 34%; $p = 0,016$), la EICHa córtico-refractaria (8% vs 30%; $p = 0,041$) y el haber recibido más de 4 líneas de tratamiento antes del trasplante (7% vs 22%; $p = 0,011$), las variables que en el análisis univariante se asociaron con un riesgo mayor. Probablemente el bajo número de pacientes con MAT-AT en el grupo de TCR-SIR condicionara que ni la EICHa II-IV ni la III-IV obtuvieran diferencias significativas. En cuanto a los niveles de inmunosupresores, no se encontró ningún nivel de SIR por encima del cual el riesgo de MAT-AT fuera mayor, pero aquellos pacientes con una media de TCR en el día +21 ≥ 8 ng/ml (15% vs 3%; $p = 0,031$).

En el análisis multivariante, sólo la EICHa córtico-refractaria y haber recibido >4 líneas de tratamiento antes del trasplante mantuvo la significación, aunque el nivel de TCR ≥ 8 ng/ml mantuvo una tendencia a la significación ($p = 0,07$; HR 4,7; IC95% 0,88-25). Por este motivo generamos un segundo modelo multivariante con una variable compuesta (TCR en el +21 ≥ 8 ng/dl + EICHa II-IV), que en este caso sí mantuvo la significación estadística.

Como conclusión, en nuestra experiencia la EICHa (especialmente la córtico-refractaria), los pacientes politratados (> 4 líneas de tratamiento previas) y los niveles de TCR (nivel medio ≥ 8 ng/dl en el día + 21, especialmente cuando se asocia con EICHa II-IV) fueron los principales factores de riesgo para el desarrollo de MAT-AT en el grupo de pacientes con profilaxis de TCR-SIR, reflejando de nuevo la naturaleza subyacente del daño endotelial en esta particular complicación post-trasplante.

BIBLIOGRAFÍA DISCUSIÓN

1. Passweg JR, Baldomero H, Bader P, Basak GW, Bonini C, Duarte R, et al. Is the use of unrelated donor transplantation leveling off in Europe? The 2016 European Society for Blood and Marrow Transplant activity survey report. *Bone marrow transplantation*. 2018.
2. D'Souza A ZX. Current Uses and Outcomes of Hematopoietic cell transplantation (HCT): CIBMTR Summary Slides 2016 [<http://www.cibmtr.org/%5B>
3. Hahn T, McCarthy PL, Jr., Hassebroek A, Bredeson C, Gajewski JL, Hale GA, et al. Significant improvement in survival after allogeneic hematopoietic cell transplantation during a period of significantly increased use, older recipient age, and use of unrelated donors. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2013;31(19):2437-49.
4. Brissot E, Labopin M, Stelljes M, Ehninger G, Schwerdtfeger R, Finke J, et al. Comparison of matched sibling donors versus unrelated donors in allogeneic stem cell transplantation for primary refractory acute myeloid leukemia: a study on behalf of the Acute Leukemia Working Party of the EBMT. *J Hematol Oncol*. 2017;10(1):130.
5. Pavlu J, Labopin M, Zoellner AK, Sakellari I, Stelljes M, Finke J, et al. Allogeneic hematopoietic cell transplantation for primary refractory acute lymphoblastic leukemia: A report from the Acute Leukemia Working Party of the EBMT. *Cancer*. 2017;123(11):1965-70.
6. Weiden PL, Flournoy N, Thomas ED, Prentice R, Fefer A, Buckner CD, et al. Antileukemic effect of graft-versus-host disease in human recipients of allogeneic-marrow grafts. *The New England journal of medicine*. 1979;300(19):1068-73.
7. Horowitz MM, Gale RP, Sondel PM, Goldman JM, Kersey J, Kolb HJ, et al. Graft-versus-leukemia reactions after bone marrow transplantation. *Blood*. 1990;75(3):555-62.
8. Sullivan KM, Weiden PL, Storb R, Witherspoon RP, Fefer A, Fisher L, et al. Influence of acute and chronic graft-versus-host disease on relapse and survival after bone marrow transplantation from HLA-identical siblings as treatment of acute and chronic leukemia. *Blood*. 1989;73(6):1720-8.
9. Boyiadzis M, Arora M, Klein JP, Hassebroek A, Hemmer M, Urbano-Ispizua A, et al. Impact of Chronic Graft-versus-Host Disease on Late Relapse and Survival on 7,489 Patients after Myeloablative Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation for Leukemia. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2015;21(9):2020-8.
10. Perez-Simon JA, Martino R, Parody R, Cabrero M, Lopez-Corral L, Valcarcel D, et al. The combination of sirolimus plus tacrolimus improves outcome after reduced-intensity conditioning, unrelated donor hematopoietic stem cell transplantation compared with cyclosporine plus mycophenolate. *Haematologica*. 2013;98(4):526-32.
11. Parody R, Lopez-Corral L, Lopez-Godino O, Martinez C, Martino R, Solano C, et al. GvHD prophylaxis with tacrolimus plus sirolimus after reduced intensity conditioning allogeneic transplantation: results of a multicenter study. *Bone marrow transplantation*. 2016;51(11):1524-6.

12. Parody R, Lopez-Corral L, Godino OL, Cadenas IG, Martinez AP, Vazquez L, et al. GVHD prophylaxis with sirolimus-tacrolimus may overcome the deleterious effect on survival of HLA mismatch after reduced-intensity conditioning allo-SCT. *Bone marrow transplantation*. 2015;50(1):121-6.
13. Kharfan-Dabaja MA, Parody R, Perkins J, Lopez-Godino O, Lopez-Corral L, Vazquez L, et al. Tacrolimus plus sirolimus with or without ATG as GVHD prophylaxis in HLA-mismatched unrelated donor allogeneic stem cell transplantation. *Bone marrow transplantation*. 2017;52(3):438-44.
14. Muffy L, Pasquini MC, Martens M, Brazauskas R, Zhu X, Adekola K, et al. Increasing use of allogeneic hematopoietic cell transplantation in patients aged 70 years and older in the United States. *Blood*. 2017;130(9):1156-64.
15. Coppell JA, Richardson PG, Soiffer R, Martin PL, Kernan NA, Chen A, et al. Hepatic veno-occlusive disease following stem cell transplantation: incidence, clinical course, and outcome. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*. 2010;16(2):157-68.
16. Miceli MH, Churay T, Braun T, Kauffman CA, Couriel DR. Risk Factors and Outcomes of Invasive Fungal Infections in Allogeneic Hematopoietic Cell Transplant Recipients. *Mycopathologia*. 2017;182(5-6):495-504.
17. Sobh M, Michallet M, Gahrton G, Iacobelli S, van Biezen A, Schonland S, et al. Allogeneic hematopoietic cell transplantation for multiple myeloma in Europe: trends and outcomes over 25 years. A study by the EBMT Chronic Malignancies Working Party. *Leukemia*. 2016;30(10):2047-54.
18. Caballero-Velazquez T, Lopez-Corral L, Encinas C, Castilla-Llorente C, Martino R, Rosinol L, et al. Phase II clinical trial for the evaluation of bortezomib within the reduced intensity conditioning regimen (RIC) and post-allogeneic transplantation for high-risk myeloma patients. *Br J Haematol*. 2013;162(4):474-82.
19. Warlick ED, Peffault de Latour R, Shanley R, Robin M, Bejanyan N, Xhaard A, et al. Allogeneic hematopoietic cell transplantation outcomes in acute myeloid leukemia: similar outcomes regardless of donor type. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*. 2015;21(2):357-63.
20. Giebel S, Labopin M, Socie G, Beelen D, Browne P, Volin L, et al. Improving results of allogeneic hematopoietic cell transplantation for adults with acute lymphoblastic leukemia in first complete remission: an analysis from the Acute Leukemia Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *Haematologica*. 2017;102(1):139-49.
21. Yam C, Crisalli L, Luger SM, Loren AW, Hexner EO, Frey NV, et al. Unrelated donors are associated with improved relapse-free survival compared to related donors in patients with myelodysplastic syndrome undergoing reduced intensity allogeneic stem cell transplantation. *American journal of hematology*. 2016;91(9):883-7.
22. Holtan SG, DeFor TE, Lazaryan A, Bejanyan N, Arora M, Brunstein CG, et al. Composite end point of graft-versus-host disease-free, relapse-free survival after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Blood*. 2015;125(8):1333-8.
23. A. Ruggeri ML, F. Ciceri, M. Mohty, A. Nagler. Definition of graft-versus-host disease-free, relapse-free survival (GRFS) for registry based studies. An ALWP-EBMT analysis on patients with acute myeloid leukemia in remission.

42th Annual Meeting of the European Society for Blood and Marrow Transplantation Valencia, Spain 2016.

24. Mehta RS, Peffault de Latour R, DeFor TE, Robin M, Lazaryan A, Xhaard A, et al. Improved graft-versus-host disease-free, relapse-free survival associated with bone marrow as the stem cell source in adults. *Haematologica*. 2016;101(6):764-72.

25. Konuma T, Kato S, Oiwa-Monna M, Ishii H, Tojo A, Takahashi S. Comparison of graft-versus-host disease-free, relapse-free survival of transplantation using matched sibling donor, matched unrelated donor or unrelated cord blood after myeloablative conditioning for adult patients with hematological malignancies. *Leukemia & lymphoma*. 2016;57(9):2126-32.

26. Inamoto Y, Kimura F, Kanda J, Sugita J, Ikegame K, Nakasone H, et al. Comparison of graft-versus-host disease-free, relapse-free survival according to a variety of graft sources: antithymocyte globulin and single cord blood provide favorable outcomes in some subgroups. *Haematologica*. 2016;101(12):1592-602.

27. Simonetta F, Masouridi-Levrat S, Beauverd Y, Tsopra O, Tirefort Y, Koutsi A, et al. Partial T-cell depletion improves the composite endpoint graft-versus-host disease-free, relapse-free survival after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Leukemia & lymphoma*. 2018;59(3):590-600.

28. Fan Q, Liu H, Liang X, Yang T, Fan Z, Huang F, et al. Superior GVHD-free, relapse-free survival for G-BM to G-PBSC grafts is associated with higher MDSCs content in allografting for patients with acute leukemia. *J Hematol Oncol*. 2017;10(1):135.

29. Tan J, Wang Y, Yu SJ, Ma YY, Lei HY, Liu QF. Prognostic factors on graft-versus-host disease-free and relapse-free survival after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for adults with acute leukemia. *Leuk Res*. 2017;59:1-7.

30. Solh M, Zhang X, Connor K, Brown S, Solomon SR, Morris LE, et al. Factors Predicting Graft-versus-Host Disease-Free, Relapse-Free Survival after Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation: Multivariable Analysis from a Single Center. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*. 2016;22(8):1403-9.

31. Zheng CC, Zhu XY, Tang BL, Zhang XH, Zhang L, Geng LQ, et al. Clinical separation of cGvHD and GvL and better GvHD-free/relapse-free survival (GRFS) after unrelated cord blood transplantation for AML. *Bone marrow transplantation*. 2017;52(1):88-94.

32. Solomon SR, Sizemore C, Zhang X, Ridgeway M, Solh M, Morris LE, et al. Current Graft-versus-Host Disease-Free, Relapse-Free Survival: A Dynamic Endpoint to Better Define Efficacy after Allogeneic Transplant. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*. 2017;23(7):1208-14.

33. Enric Carreras MR, Carmen Martínez. *Manual de trasplante hematopoyético* 2017.

34. Zhang H, Chen R, Cheng J, Jin N, Chen B. Systematic review and meta-analysis of prospective studies for ECP treatment in patients with steroid-refractory acute GVHD. *Patient Prefer Adherence*. 2015;9:105-11.

35. Flowers ME, Inamoto Y, Carpenter PA, Lee SJ, Kiem HP, Petersdorf EW, et al. Comparative analysis of risk factors for acute graft-versus-host disease and

for chronic graft-versus-host disease according to National Institutes of Health consensus criteria. *Blood*. 2011;117(11):3214-9.

36. MacMillan ML, Robin M, Harris AC, DeFor TE, Martin PJ, Alousi A, et al. 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*. 2015;21(4):761-7.

37. Lee SE, Cho BS, Kim JH, Yoon JH, Shin SH, Yahng SA, et al. Risk and prognostic factors for acute GVHD based on NIH consensus criteria. *Bone marrow transplantation*. 2013;48(4):587-92.

38. Lee SJ, Klein J, Haagenson M, Baxter-Lowe LA, Confer DL, Eapen M, et al. High-resolution donor-recipient HLA matching contributes to the success of unrelated donor marrow transplantation. *Blood*. 2007;110(13):4576-83.

39. Hamilton BK, Rybicki L, Dean R, Majhail NS, Haddad H, Abounader D, et al. Cyclosporine in combination with mycophenolate mofetil versus methotrexate for graft versus host disease prevention in myeloablative HLA-identical sibling donor allogeneic hematopoietic cell transplantation. *American journal of hematology*. 2015;90(2):144-8.

40. Yerushalmi R, Shem-Tov N, Danylesko I, Shouval R, Nagler A, Shimoni A. The combination of cyclosporine and mycophenolate mofetil is less effective than cyclosporine and methotrexate in the prevention of acute graft-versus host disease after stem-cell transplantation from unrelated donors. *American journal of hematology*. 2017;92(3):259-68.

41. Merryman RW, Kim HT, Zinzani PL, Carlo-Stella C, Ansell SM, Perales MA, et al. Safety and efficacy of allogeneic hematopoietic stem cell transplant after PD-1 blockade in relapsed/refractory lymphoma. *Blood*. 2017;129(10):1380-8.

42. Perez-Simon JA, Diez-Campelo M, Martino R, Brunet S, Urbano A, Caballero MD, et al. Influence of the intensity of the conditioning regimen on the characteristics of acute and chronic graft-versus-host disease after allogeneic transplantation. *Br J Haematol*. 2005;130(3):394-403.

43. Kekre N, Marquez-Malaver FJ, Cabrero M, Pinana J, Esquirol A, Soiffer RJ, et al. Fludarabine/Busulfan versus Fludarabine/Melphalan Conditioning in Patients Undergoing Reduced-Intensity Conditioning Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Lymphoma. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*. 2016;22(10):1808-15.

44. Kennedy VE, Savani BN, Greer JP, Kassim AA, Engelhardt BG, Goodman SA, et al. Reduced-Intensity Conditioning with Fludarabine, Cyclophosphamide, and Rituximab Is Associated with Improved Outcomes Compared with Fludarabine and Busulfan after Allogeneic Stem Cell Transplantation for B Cell Malignancies. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*. 2016;22(10):1801-7.

45. Epperla N, Ahn KW, Ahmed S, Jagasia M, DiGilio A, Devine SM, et al. Rituximab-containing reduced-intensity conditioning improves progression-free survival following allogeneic transplantation in B cell non-Hodgkin lymphoma. *J Hematol Oncol*. 2017;10(1):117.

46. Epperla N, Ahn KW, Armand P, Jaglowski S, Ahmed S, Kenkre VP, et al. Fludarabine and Busulfan versus Fludarabine, Cyclophosphamide, and Rituximab as Reduced-Intensity Conditioning for Allogeneic Transplantation in

- Follicular Lymphoma. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*. 2018;24(1):78-85.
47. Montesinos P, Cabrero M, Valcarcel D, Rovira M, Garcia-Marco JA, Loscertales J, et al. The addition of ofatumumab to the conditioning regimen does not improve the outcome of patients with high-risk CLL undergoing reduced intensity allogeneic haematopoietic cell transplantation: a pilot trial from the GETH and GELLC (CLL4 trial). *Bone marrow transplantation*. 2016;51(10):1404-7.
 48. Hockenbery DM, Cruickshank S, Rodell TC, Gooley T, Schuening F, Rowley S, et al. A randomized, placebo-controlled trial of oral beclomethasone dipropionate as a prednisone-sparing therapy for gastrointestinal graft-versus-host disease. *Blood*. 2007;109(10):4557-63.
 49. Bertz H, Afting M, Kreisel W, Duffner U, Greinwald R, Finke J. Feasibility and response to budesonide as topical corticosteroid therapy for acute intestinal GVHD. *Bone marrow transplantation*. 1999;24(11):1185-9.
 50. McDonald GB. How I treat acute graft-versus-host disease of the gastrointestinal tract and the liver. *Blood*. 2016;127(12):1544-50.
 51. MacMillan ML, Weisdorf DJ, Wagner JE, DeFor TE, Burns LJ, Ramsay NK, et al. Response of 443 patients to steroids as primary therapy for acute graft-versus-host disease: comparison of grading systems. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*. 2002;8(7):387-94.
 52. Westin JR, Saliba RM, De Lima M, Alousi A, Hosing C, Qazilbash MH, et al. Steroid-Refractory Acute GVHD: Predictors and Outcomes. *Advances in hematology*. 2011;2011:601953.
 53. J. Apperley EC, E. Gluckman, T. Masszi. The 2012 revised edition of the EBMT-ESH Handbook on Haematopoietic Stem Cell Transplantation 2012.
 54. Lee SJ, Vogelsang G, Flowers ME. Chronic graft-versus-host disease. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*. 2003;9(4):215-33.
 55. Perez-Simon JA, Encinas C, Silva F, Arcos MJ, Diez-Campelo M, Sanchez-Guijo FM, et al. Prognostic factors of chronic graft-versus-host disease following allogeneic peripheral blood stem cell transplantation: the national institutes health scale plus the type of onset can predict survival rates and the duration of immunosuppressive therapy. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*. 2008;14(10):1163-71.
 56. Sato T, Ichinohe T, Kanda J, Yamashita K, Kondo T, Ishikawa T, et al. Clinical significance of subcategory and severity of chronic graft-versus-host disease evaluated by National Institutes of Health consensus criteria. *International journal of hematology*. 2011;93(4):532-41.
 57. Moon JH, Sohn SK, Lambie A, Ellis L, Hamad N, Uhm J, et al. Validation of National Institutes of Health global scoring system for chronic graft-versus-host disease (GVHD) according to overall and GVHD-specific survival. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*. 2014;20(4):556-63.
 58. Kuzmina Z, Eder S, Bohm A, Pernicka E, Vormittag L, Kalhs P, et al. Significantly worse survival of patients with NIH-defined chronic graft-versus-

host disease and thrombocytopenia or progressive onset type: results of a prospective study. *Leukemia*. 2012;26(4):746-56.

59. Porter DL, Roth MS, McGarigle C, Ferrara JL, Antin JH. Induction of graft-versus-host disease as immunotherapy for relapsed chronic myeloid leukemia. *The New England journal of medicine*. 1994;330(2):100-6.

60. Sairafi D, Remberger M, Uhlin M, Ljungman P, Ringden O, Mattsson J. Leukemia lineage-specific chimerism analysis and molecular monitoring improve outcome of donor lymphocyte infusions. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*. 2010;16(12):1728-37.

61. Yang J, Cai Y, Jiang J, Wan L, Bai H, Zhu J, et al. Early tapering of immunosuppressive agents after HLA-matched donor transplantation can improve the survival of patients with advanced acute myeloid leukemia. *Ann Hematol*. 2018;97(3):497-507.

62. Matsukuma KE, Wei D, Sun K, Ramsamooj R, Chen M. Diagnosis and differential diagnosis of hepatic graft versus host disease (GVHD). *Journal of gastrointestinal oncology*. 2016;7(Suppl 1):S21-31.

63. Akpek G, Boitnott JK, Lee LA, Hallick JP, Torbenson M, Jacobsohn DA, et al. Hepatic variant of graft-versus-host disease after donor lymphocyte infusion. *Blood*. 2002;100(12):3903-7.

64. Sullivan KM, Deeg HJ, Sanders J, Klosterman A, Amos D, Shulman H, et al. Hyperacute graft-v-host disease in patients not given immunosuppression after allogeneic marrow transplantation. *Blood*. 1986;67(4):1172-5.

65. Saliba RM, de Lima M, Giralt S, Andersson B, Khouri IF, Hosing C, et al. Hyperacute GVHD: risk factors, outcomes, and clinical implications. *Blood*. 2007;109(7):2751-8.

66. Kim HT, Zhang MJ, Woolfrey AE, St Martin A, Chen J, Saber W, et al. Donor and recipient sex in allogeneic stem cell transplantation: what really matters. *Haematologica*. 2016;101(10):1260-6.

67. Shiohara J, Takata M, Shiohara M, Ito T, Ishida F. Hyperacute graft-versus-host disease: histological assessment of skin biopsy specimens from 19 cases. *Clinical and experimental dermatology*. 2012;37(4):335-40.

68. Cutler C, Logan B, Nakamura R, Johnston L, Choi S, Porter D, et al. Tacrolimus/sirolimus vs tacrolimus/methotrexate as GVHD prophylaxis after matched, related donor allogeneic HCT. *Blood*. 2014;124(8):1372-7.

69. Armand P, Kim HT, Sainvil MM, Lange PB, Giardino AA, Bachanova V, et al. The addition of sirolimus to the graft-versus-host disease prophylaxis regimen in reduced intensity allogeneic stem cell transplantation for lymphoma: a multicentre randomized trial. *Br J Haematol*. 2016;173(1):96-104.

70. Pidala J, Kim J, Jim H, Kharfan-Dabaja MA, Nishihori T, Fernandez HF, et al. A randomized phase II study to evaluate tacrolimus in combination with sirolimus or methotrexate after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Haematologica*. 2012;97(12):1882-9.

71. Torlen J, Ringden O, Garming-Legert K, Ljungman P, Winiarski J, Remes K, et al. A prospective randomized trial comparing cyclosporine/methotrexate and tacrolimus/sirolimus as graft-versus-host disease prophylaxis after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Haematologica*. 2016;101(11):1417-25.

72. Khaled SK, Palmer JM, Herzog J, Stiller T, Tsai NC, Senitzer D, et al. Influence of Absorption, Distribution, Metabolism, and Excretion Genomic Variants on Tacrolimus/Sirolimus Blood Levels and Graft-versus-Host Disease after Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*. 2016;22(2):268-76.
73. Watanabe N, Matsumoto K, Muramatsu H, Horibe K, Matsuyama T, Kojima S, et al. Relationship between tacrolimus blood concentrations and clinical outcome during the first 4 weeks after SCT in children. *Bone marrow transplantation*. 2010;45(7):1161-6.
74. Wingard JR, Nash RA, Przepiorka D, Klein JL, Weisdorf DJ, Fay JW, et al. Relationship of tacrolimus (FK506) whole blood concentrations and efficacy and safety after HLA-identical sibling bone marrow transplantation. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*. 1998;4(3):157-63.
75. Ganetsky A, Shah A, Miano TA, Hwang WT, He J, Loren AW, et al. Higher tacrolimus concentrations early after transplant reduce the risk of acute GvHD in reduced-intensity allogeneic stem cell transplantation. *Bone marrow transplantation*. 2016;51(4):568-72.
76. Offer K, Kolb M, Jin Z, Bhatia M, Kung AL, George D, et al. Efficacy of tacrolimus/mycophenolate mofetil as acute graft-versus-host disease prophylaxis and the impact of subtherapeutic tacrolimus levels in children after matched sibling donor allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*. 2015;21(3):496-502.
77. Labrador J, Lopez-Corral L, Lopez-Godino O, Vazquez L, Cabrero-Calvo M, Perez-Lopez R, et al. Risk factors for thrombotic microangiopathy in allogeneic hematopoietic stem cell recipients receiving GVHD prophylaxis with tacrolimus plus MTX or sirolimus. *Bone marrow transplantation*. 2014;49(5):684-90.
78. Kiel PJ, Vargo CA, Patel GP, Rosenbeck LL, Srivastava S. Possible correlation of sirolimus plasma concentration with sinusoidal obstructive syndrome of the liver in patients undergoing myeloablative allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Pharmacotherapy*. 2012;32(5):441-5.
79. Biedermann BC. Vascular endothelium and graft-versus-host disease. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2008;21(2):129-38.
80. Rotz SJ, Dandoy CE, Davies SM. ST2 and Endothelial Injury as a Link between GVHD and Microangiopathy. *The New England journal of medicine*. 2017;376(12):1189-90.
81. Gloude NJ, Khandelwal P, Luebbering N, Louder DT, Jodele S, Alder MN, et al. Circulating dsDNA, endothelial injury, and complement activation in thrombotic microangiopathy and GVHD. *Blood*. 2017;130(10):1259-66.
82. Lindas R, Tvedt TH, Hatfield KJ, Reikvam H, Bruslerud O. Preconditioning serum levels of endothelial cell-derived molecules and the risk of posttransplant complications in patients treated with allogeneic stem cell transplantation. *J Transplant*. 2014;2014:404096.
83. Mir E, Palomo M, Rovira M, Pereira A, Escolar G, Penack O, et al. Endothelial damage is aggravated in acute GvHD and could predict its development. *Bone marrow transplantation*. 2017;52(9):1317-25.

84. Luft T, Dietrich S, Falk C, Conzelmann M, Hess M, Benner A, et al. Steroid-refractory GVHD: T-cell attack within a vulnerable endothelial system. *Blood*. 2011;118(6):1685-92.
85. Dietrich S, Falk CS, Benner A, Karamustafa S, Hahn E, Andrulis M, et al. Endothelial vulnerability and endothelial damage are associated with risk of graft-versus-host disease and response to steroid treatment. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*. 2013;19(1):22-7.
86. Yoshikawa M, Tsujii T, Matsumura K, Yamao J, Matsumura Y, Kubo R, et al. Immunomodulatory effects of ursodeoxycholic acid on immune responses. *Hepatology*. 1992;16(2):358-64.
87. Fried RH, Murakami CS, Fisher LD, Willson RA, Sullivan KM, McDonald GB. Ursodeoxycholic acid treatment of refractory chronic graft-versus-host disease of the liver. *Annals of internal medicine*. 1992;116(8):624-9.
88. Essell JH, Thompson JM, Harman GS, Halvorson RD, Snyder MJ, Callander NS, et al. Pilot trial of prophylactic ursodiol to decrease the incidence of veno-occlusive disease of the liver in allogeneic bone marrow transplant patients. *Bone marrow transplantation*. 1992;10(4):367-72.
89. Essell JH, Schroeder MT, Harman GS, Halvorson R, Lew V, Callander N, et al. Ursodiol prophylaxis against hepatic complications of allogeneic bone marrow transplantation. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Annals of internal medicine*. 1998;128(12 Pt 1):975-81.
90. Ruutu T, Eriksson B, Remes K, Juvonen E, Volin L, Remberger M, et al. Ursodeoxycholic acid for the prevention of hepatic complications in allogeneic stem cell transplantation. *Blood*. 2002;100(6):1977-83.
91. Ruutu T, Juvonen E, Remberger M, Remes K, Volin L, Mattsson J, et al. Improved survival with ursodeoxycholic acid prophylaxis in allogeneic stem cell transplantation: long-term follow-up of a randomized study. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*. 2014;20(1):135-8.
92. Tay J, Tinmouth A, Fergusson D, Huebsch L, Allan DS. Systematic review of controlled clinical trials on the use of ursodeoxycholic acid for the prevention of hepatic veno-occlusive disease in hematopoietic stem cell transplantation. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*. 2007;13(2):206-17.
93. Zhang Q, Nakaki T, Iwami D, Niimi M, Shirasugi N. Induction of regulatory T cells and indefinite survival of fully allogeneic cardiac grafts by ursodeoxycholic acid in mice. *Transplantation*. 2009;88(12):1360-70.
94. Cheuk DK, Chiang AK, Ha SY, Chan GC. Interventions for prophylaxis of hepatic veno-occlusive disease in people undergoing haematopoietic stem cell transplantation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015(5):CD009311.
95. Dignan FL, Wynn RF, Hadzic N, Karani J, Quaglia A, Pagliuca A, et al. BCSH/BSBMT guideline: diagnosis and management of veno-occlusive disease (sinusoidal obstruction syndrome) following haematopoietic stem cell transplantation. *Br J Haematol*. 2013;163(4):444-57.
96. Mohty M, Malard F, Abecassis M, Aerts E, Alaskar AS, Aljurf M, et al. Revised diagnosis and severity criteria for sinusoidal obstruction syndrome/veno-occlusive disease in adult patients: a new classification from

the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *Bone marrow transplantation*. 2016;51(7):906-12.

97. Rodriguez R, Nakamura R, Palmer JM, Parker P, Shayani S, Nademanee A, et al. A phase II pilot study of tacrolimus/sirolimus GVHD prophylaxis for sibling donor hematopoietic stem cell transplantation using 3 conditioning regimens. *Blood*. 2010;115(5):1098-105.

98. Khimani F, Kim J, Chen L, Dean E, Rizk V, Betts B, et al. Predictors of overall survival among patients treated with sirolimus/tacrolimus vs methotrexate/tacrolimus for GvHD prevention. *Bone marrow transplantation*. 2017;52(7):1003-9.

99. Kharfan-Dabaja MA, Pidala J, Anasetti C. Thrombotic microangiopathy after GVHD prophylaxis with tacrolimus/sirolimus: a call for use of consensus definition in reporting. *Blood*. 2010;115(21):4316-7; author reply 7.

100. Przepiorka D, Nash RA, Wingard JR, Zhu J, Maher RM, Fitzsimmons WE, et al. Relationship of tacrolimus whole blood levels to efficacy and safety outcomes after unrelated donor marrow transplantation. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*. 1999;5(2):94-7.

101. Mori T, Kato J, Shimizu T, Aisa Y, Nakazato T, Yamane A, et al. Effect of early posttransplantation tacrolimus concentration on the development of acute graft-versus-host disease after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation from unrelated donors. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*. 2012;18(2):229-34.

102. Ho VT, Cutler C, Carter S, Martin P, Adams R, Horowitz M, et al. Blood and marrow transplant clinical trials network toxicity committee consensus summary: thrombotic microangiopathy after hematopoietic stem cell transplantation. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*. 2005;11(8):571-5.

103. Jodele S, Laskin BL, Dandoy CE, Myers KC, El-Bietar J, Davies SM, et al. A new paradigm: Diagnosis and management of HSCT-associated thrombotic microangiopathy as multi-system endothelial injury. *Blood Rev*. 2015;29(3):191-204.

104. Bohl SR, Kuchenbauer F, von Harsdorf S, Kloevekorn N, Schonsteiner SS, Rouhi A, et al. Thrombotic Microangiopathy after Allogeneic Stem Cell Transplantation: A Comparison of Eculizumab Therapy and Conventional Therapy. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*. 2017;23(12):2172-7.

105. Ye Y, Zheng W, Wang J, Hu Y, Luo Y, Tan Y, et al. Risk and prognostic factors of transplantation-associated thrombotic microangiopathy in allogeneic haematopoietic stem cell transplantation: a nested case control study. *Hematol Oncol*. 2017;35(4):821-7.

106. Willems E, Baron F, Seidel L, Frere P, Fillet G, Beguin Y. Comparison of thrombotic microangiopathy after allogeneic hematopoietic cell transplantation with high-dose or nonmyeloablative conditioning. *Bone marrow transplantation*. 2010;45(4):689-93.

107. Uderzo C, Bonanomi S, Busca A, Renoldi M, Ferrari P, Iacobelli M, et al. Risk factors and severe outcome in thrombotic microangiopathy after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Transplantation*. 2006;82(5):638-44.

108. Shayani S PJ, Stiller T, Liu X, Thomas SH, Khuu T, Parker PM, Khaled SK, Forman SJ, Nakamura R. Thrombotic microangiopathy associated with sirolimus level after allogeneic hematopoietic cell transplantation with tacrolimus / sirolimus-based graf-versus-host disease prophylaxis. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*. 2013;19(2):298-304.

CONCLUSIONES



PRIMERA

Pese a la buena supervivencia de nuestra serie, la principal causa de fracaso del procedimiento durante estos 20 años en la unidad de trasplante del Hospital Universitario de Salamanca sigue siendo la recaída de la enfermedad de base. Aunque la incorporación de nuevas profilaxis para el control de la enfermedad injerto contra huésped (EICH) como tacrólimus-sirólimus (TCR-SIR) o la ciclofosfamida post-trasplante (CyPT) dentro del protocolo del haploidentico han conseguido mejorar la supervivencia libre de evento y supervivencia global de los pacientes, todavía el procedimiento genera un alto impacto en la calidad de vida de los enfermos, demostrado por la baja supervivencia libre de EICH y recaída (SLER) de la serie y que a su vez viene condicionada fundamentalmente por una alta incidencia de EICH crónica. De hecho, probablemente el uso de la CyPT sea en los próximos años la estrategia que mejor consiga controlar este end-point compuesto. Aunque en este sentido el peor grupo sea el de donante no emparentado con 1 ó 2 mismatch hasta tal punto que nos planteemos dejar de considerarlos como donantes alternativos, antes resultará de especial interés saber qué efecto tendría la CyPT en este grupo de pacientes.

SEGUNDA

Tanto la mejora en las técnicas diagnósticas como la complejidad cada vez mayor de los trasplantes, hacen que la incidencia de la EICH aguda y crónica en nuestra serie sea muy elevada. No obstante, la incorporación de tratamientos menos tóxicos con efecto fundamentalmente tópico (como la excelente respuesta clínica en el grupo de EICH aguda digestiva grado I al tratamiento con beclometasona +/- budesonida) han permitido que lo que realmente influya en la mortalidad sea el desarrollo de la EICHa III-IV, y los pacientes con EICHa grado II tienen la misma supervivencia global que aquellos sin EICHa. Un vez más los donantes no emparentados con 1 ó 2 mismatch son el grupo de mayor riesgo tanto para el desarrollo de EICHa III-IV como para la córtico-refractariedad, lo que de nuevo nos lleva a replantearnos su uso, especialmente en el caso de acondicionamientos mieloablativos.

Pese a la alta incidencia de EICHc y en espera de nuevas estrategias que nos permitan diferenciar la EICH del efecto injerto contra tumor, la EICHc sigue siendo una estrategia válida a la hora del control de las recaídas post-trasplante, pues la que tiene lugar tras la

manipulación de la inmunosupresión (EICHc inducida) tiene una mortalidad relacionada con el trasplante similar a la de aquellos pacientes con EICHc de novo.

TERCERA

Los pacientes con EICH híperaguda (EICHha) tuvieron un riesgo mayor de córtico-refractariedad y consecuentemente más mortalidad relacionada con el trasplante comparado con los pacientes sin EICHa II-IV o con EICHa II-IV clásica, de ahí que sea un grupo de especial interés para su identificación de manera precoz e intentar evitar su desarrollo. El estudio en profundidad del régimen TCR-SIR como uno de los factores del riesgo para el desarrollo de EICHha y su asociación con niveles precoces elevados de inmunosupresores, relaciona un posible daño endotelial del acondicionamiento y/o los tratamientos previos con esta complicación. Será por tanto de especial interés en los próximos años el estudio de biomarcadores de daño endotelial que nos puedan ayudar a predecir esta complicación, especialmente en sus formas más graves.

Por otro lado, no hemos encontrado ningún nivel a partir del cual los pacientes con profilaxis con TCR-SIR tengan un riesgo mayor de EICHa por lo que no podemos hacer ninguna recomendación a este respecto. No obstante, de nuevo niveles elevados de TCR en las tres primeras semanas post-trasplante se asociaron con un riesgo mayor de microangiopatía trombótica, de ahí la importancia de mantener un estrecho control de los niveles, especialmente en aquellos pacientes con EICHa en cuyo caso el riesgo de esta complicación es mayor.

En cualquier caso, considerando el efecto beneficioso en la supervivencia libre de evento sumado a una menor incidencia de EICHc sin ser factor de riesgo ni para EICHa grave (grado III-IV), EICHa córtico-refractaria, microangiopatía trombótica ni síndrome de obstrucción sinusoidal, consideramos el régimen de TCR-SIR como una estrategia óptima para trasplantes con acondicionamiento de intensidad reducida donde su uso hace que incluso los resultados sean equiparables entre donantes idénticos o con algún mismatch.

CUATRO

No hemos podido demostrar que el tratamiento profiláctico con ácido ursodesoxicólico mejore los resultados del trasplante salvo en pacientes con acondicionamiento mieloablatoivo en los que redujo la MRT, sin impacto en la SG. No obstante, por un lado

no se han recogido las toxicidades hepáticas más allá de la EICH o el síndrome de obstrucción sinusoidal, y por otro lado al no estar los grupos adecuadamente balanceados estos resultados tienen que interpretarse con cautela, destacando especialmente que carecíamos de grupo control sin ácido ursodesoxicólico en el grupo tanto de TCR-SIR como de CyPT. El efecto protector para el desarrollo de la EICHa hepática y para EICHc extensa y en algunos órganos (cutánea, digestiva y pulmonar) revelan su posible carácter inmunomodulador, recomendando por tanto su tratamiento profiláctico especialmente en pacientes de alto riesgo de EICH o toxicidad (como aquellos con acondicionamiento mieloablativo o con hepatopatía previa conocida).