

Protocolo

ENFERMEDAD INJERTO CONTRA HUESPED AGUDA (EICHA)

Hospital Donostia

40

Julián Marín González
Servicio de Hematología

ENFERMEDAD INJERTO CONTRA HUESPED AGUDA (EICHA)

ENFERMEDAD INJERTO CONTRA HUESPED AGUDA (EICHA)

SUMARIO

• INTRODUCCIÓN.....	6
• PROFILAXIS DE LA EICHA.....	8
-Meta-análisis y estudios randomizados.	
-Otros estudios	
• TRATAMIENTO DE LA EICHA.....	14
-Tratamiento de primera línea	
-Tratamiento standard	
-Estudios randomizados	
-Tratamiento de segunda línea	
-Definición de resistencia a los esteroides	
-Trabajos randomizados	
-Otros estudioss	
• CONCLUSIONES.....	21
• PROTOCOLO DE DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO.....	23
• BIBLIOGRAFÍA.....	26

Introducción

La Enfermedad Injerto Contra Huesped Aguda (EICHA) es la principal causa de morbilidad y mortalidad en los pacientes que han recibido un trasplante alogénico.

Su incidencia oscila entre un 30-60% en los receptores de hermanos HLA idénticos y alcanza el 80% cuando se utilizan donantes HLA idénticos no emparentados¹.

La EICHA se produce como consecuencia de una reacción inflamatoria exagerada mediada por los linfocitos del donante, que es estimulada por aquellos tejidos que han sido dañados previamente por la enfermedad de base, por infecciones previas o por el tratamiento de acondicionamiento².

La progresión de la EICHA se realiza en tres pasos secuenciales² (Fig 1):

1. Activación de las células presentadoras de antígeno.
2. Activación, proliferación, diferenciación y migración de linfocitos T.
3. Destrucción de tejido “diana”.

Figura1.

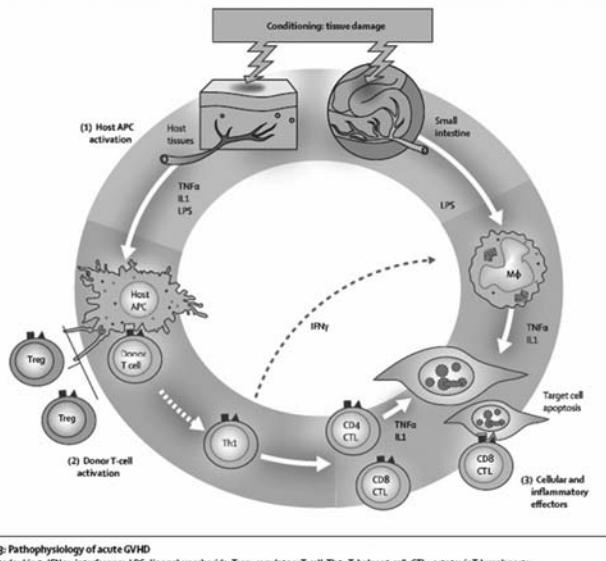


Fig 3: Pathophysiology of acute GVHD
Interleukin 1, IFN γ=interferon γ, LPS=lipopolysaccharide. Treg=regulatory T cell. Th1=T-helper 1 cell. CTL=cytotoxic T lymphocyte.

Desde el punto de vista cronológico, suele aparecer hasta el día +100. El comienzo tardío y el síndrome de solapamiento con la forma crónica ocurren con más frecuencia cuando se utiliza el acondicionamiento de intensidad reducida.

Afecta a la piel al 81% de los pacientes, al tracto gastrointestinal en el 54% de los casos y al hígado en el 50% de los pacientes.

La biopsia cutánea suele mostrar en la unión dermoepidérmica una degeneración vacuolar con disqueratosis, queratinocitos apoptóticos, formación de cuerpos eosinófilos, presencia de linfocitos satélites e inflamación linfocitaria perivasculares. Clínicamente se manifiesta por aparición de un rash maculopapular que puede ser pruriginoso o doloroso y que suele afectar en su inicio las palmas y plantas, pero puede extenderse hasta afectar toda la superficie corporal. En los casos más graves pueden producirse bullas y descamación.

A nivel digestivo, la diana histopatológica suele ser la célula epitelial de las criptas del epitelio mucoso, que produce apoptosis e infiltrados linfocitarios intraepiteliales. La clínica digestiva se caracteriza por anorexia, vómitos y/o diarrea acuosa verdosa con dolor abdominal y hemorragias digestivas en los casos graves.

La afectación hepática se produce a nivel del epitelio de los ductos biliares e infiltrados linfocitarios principalmente localizados en los espacios porta. Se manifiesta clínicamente por una hepatopatía colestásica.

Clásicamente se definen cuatro grados de severidad de la EICHA según el grado de afectación de la piel, del hígado o del tubo digestivo. (Cuadros 1 y 2)

Cuadro 1

Estadio	Piel	Hígado	Intestino
+	Rash maculo-papular 25% de la sup.corporal	Bilirrubina 2-3 gr/dL	Diarrea 500-1000 mL/día
++	Rash maculopapular 25-50% sup. corporal	Bilirrubina 3-6 mg/dL	Diarrea 1- 1,5 L/día
+++	Eritrodermia generalizada	Bilirrubina 6-15 mg/dL	Diarrea > 1,5 L/día
++++	Descamación y bullas	Bilirrubina > 15 mg/dL	Dolor y/o ileo

Cuadro2

Grado	Piel	Hígado	Intestino
0 (No)	0	0	0
I Leve	+ a ++	0	0
II Moderado	+ a +++ y	+	y/o +
III Severo	++ a +++ y	++ a +++	y/o ++ a +++
IV Muy severo	++ a +++++ y	++ a +++++	y/o ++ a +++++

En cuanto al diagnóstico de la EICHA intestinal, el estudio más interesante fue publicado en 2008³. En dicho estudio analizan los resultados de la biopsia digestiva en 112 pacientes que tenían realizada una biopsia del tracto digestivo superior e inferior en los 100 primeros días del trasplante. El 81% de los pacientes tuvieron una EICHA. Las biopsias de recto-sigma tuvieron la mayor sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo con cifras del 95,6%, 100%, 100% y 84% respectivamente. Descartaron en todos los casos infección por CMV y otros gérmenes. En la mayoría de los casos el aspecto de la mucosa en la endoscopia fue normal.

Recientemente se ha publicado un interesante estudio para encontrar biomarcadores que se asocien a la EICHA⁴. Consiguen identificar 35 marcadores que mostraron las mayores diferencias entre los pacientes que no desarrollaron una EICHA y los que la presentaron. Los 4 biomarcadores que fueron útiles para diferenciar la EICHA de bajo riesgo de la de alto riesgo fueron: el receptor de la interleukina 2 alfa, el receptor 1 del factor de necrosis tumoral, el factor de crecimiento del hepatocito y la interleukina 8.

PROFILAXIS

La estrategia farmacológica primaria para prevenir la EICHA es la utilización de los inhibidores de la calcineurina, enzima fundamental para la activación de los linfocitos T. El tacrolimus y la ciclosporina A son similares en cuanto a la eficacia clínica, el mecanismo de acción y los efectos tóxicos incluyendo la hipomagnesemia, la hipertotasemia, la hipertensión y la nefrotoxicidad².

La profilaxis estándar es la combinación de la ciclosporina A con metotrexato ⁵

- **META-ANALISIS Y TRABAJOS RANDOMIZADOS:**

Recientemente se ha publicado una revisión sistemática y un meta análisis sobre la profilaxis de la EICHA ⁶. El objetivo del estudio es valorar el beneficio en cuanto a la supervivencia, de los diferentes esquemas de profilaxis de la EICHA. Para ello realizan una revisión sistemática y con meta análisis de los estudios randomizados existentes. Se incluyen ensayos que valoran la adición de metotrexato y de esteroides y que comparan la ciclosporina A con el tacrolimus.

Valoran la mortalidad por todas las causas: la EICHA, la EICHC, la mortalidad tóxica, la tasa de recaídas y los acontecimientos adversos relacionados con el tratamiento. La mediana de seguimiento de todos los estudios fue de 45 meses.

Los acondicionamientos fueron siempre mieloablativos y se incluyen trasplantes emparentados y no emparentados.

La comparación de **Ciclosporina/Metotrexato** frente a la ciclosporina (4 ensayos) no encontró diferencias en cuanto a la mortalidad por cualquier causa (RR 0,84) pero sí se vió un descenso significativo en la tasa de EICHA cuando se asociaba metotrexato (RR 0,52), con un NNT de 4. No hubo diferencias significativas en cuanto a la EICHC (RR 0,84), la mortalidad tóxica (RR 0,75) o la tasa de recaídas (RR 1,37).

No hubo diferencias en cuanto a la mortalidad global entre el metotrexato/ciclosporina frente al **Metotrexato/Tacrolimus** (RR 1,1). Sin embargo el metotrexato/tacrolimus fue superior al metotrexato/ciclosporina en cuanto a la reducción de la EICHA (RR 0,62) (NNT 5) y también de la forma severa de EICHA (RR 0,67). La incidencia de EICHC, mortalidad tóxica y tasa de recaídas fue similar con ambos esquemas. Hubo una mayor incidencia de insuficiencia renal aguda con la combinación metotrexato/tacrolimus.

La adición de esteroides no varió la mortalidad por cualquier causa (RR 0,95). Tampoco hubo diferencias en cuanto a la incidencia de EICHA y la forma severa de EICHA, EICHC, la mortalidad tóxica y la tasa de recaídas. El riesgo de infecciones bacterianas y fúngicas no cambió con la adición de esteroides.

En 2004 se publicó un estudio randomizado comparando ciclosporina y un ciclo corto de metotrexate con **Ciclosporina y Micofenolato mofetil** en trasplantes mieloablativos ⁷. El régimen de acondicionamiento utilizado fue el Busulfan/Genoxal. Todos eran trasplantes relacionados. Administraron ciclosporina a dosis de 300 mg/m en infusión continua desde el día -1 hasta el preindimento y después por vía oral manteniendo niveles de 200 ng/mL. El metotrexate lo administraron a dosis de 5 mg/m los días +1, +3, +6, +11 y el micofenolato mofetil a dosis de 500 mg/8h desde el día +1 al +100.

El grupo que recibió micofenolato (21 pacientes) tuvo una significativa menor incidencia de mucositis que el grupo de metotrexate (19 pacientes): 21% frente a 65% (p 0,008). La mediana de tiempo para el prendimiento granulocitario fue tambien menor con micofenolato mofetil: 11 días frente a 18 días (p <0,001).

La incidencia de EICHA así como la supervivencia al día 100 fue similar en ambos grupos. Según los autores, la clara disminución de la toxicidad con una incidencia similar de EICHA dio lugar al cierre prematuro del estudio.

La Incidencia de EICHA II/IV fue del 48% con micofenolato y del 37% con metotrexate (p 0.47). La supervivencia a los 6 meses fue del 52% con micofenolato y del 68% con metotrexate (p 0.53). La mediana de seguimiento fue de 23 meses en la rama del micofenolato mofetil y 21 meses en la rama del metotrexate.

En trasplantes no emparentados se publicó un estudio randomizado comparando metotrexate con ciclosporina y **Metotrexate con Tacrolimus**⁸. El acondicionamiento era mieloablativo e incluyeron 90 pacientes en cada rama. Realizaron una estratificación en ambas ramas según el tipaje HLA y analizan los resultados a los 6 meses y a los 2 años o en el momento del fallecimiento del paciente. La probabilidad de EICHA fue del 56% en el grupo del tacrolimus y del 74% en el grupo de la ciclosporina (p 0,002). La Supervivencia (SG) y Supervivencia libre de recaída (SLR) a los 2 años fue similar en ambos grupos: 54% y 50% (p 0,4) en cuanto a la SG y 74% y 42% (p 0,5) en cuanto a la SLR. La diálisis por insuficiencia renal fue similar en ambos grupos, aunque el aumento de creatinina por encima de 2 gr/dL fue más frecuente en el grupo del tacrolimus.

La tasa de recaídas fue del 20% en el grupo del tacrolimus y del 15.6% en el grupo de la ciclosporina, con un seguimiento mínimo de 2 años.

El Grupo Italiano de Trasplantes de Médula Ósea valoró la eficacia de la **globulina antitimocítica (ATG)** en dos estudios randomizados consecutivos en los trasplantes no emparentados y con acondicionamiento mieloablativo. En total fueron 109 pacientes (54 en el primero y 55 en el segundo). En ambos utilizaron profilaxis con ciclosporina y metotrexate. En el primero introducen una rama con ATG a dosis de 7,5 mg/Kg y en el segundo con una dosis de ATG de 15 mg/Kg⁹.

La incidencia de EICHA fue del 36% con ATG frente al 41% en el primer estudio mientras que en el segundo fue del 11% con ATG frente a 55% sin la misma (p 0,001). La mortalidad relacionada con el trasplante, la tasa de recaídas y la supervivencia a los 3 años fueron comparables en ambos estudios.

La significativa disminución de la EICHA con la dosis de 15 mg/Kg se acompañó de aumento significativo de infecciones letales en el 30% frente al 7% (p 0,02), por lo que la mortalidad tóxica fue similar en ambos grupos.

Considerando globalmente ambos estudios la utilización de ATG disminuyó la incidencia de EICHA crónico (62% frente a 39%, p 0,04). Las medianas de seguimiento de los pacientes vivos fueron de 1040 y 855 días en el primer estudio y de 540 y 530 en el segundo. La mortalidad tóxica a los 3 años en el primer estudio fue del 39% y 43%, la supervivencia del 55% y 56% y el riesgo de recaída del 12% y 10% respectivamente.

Al cabo de 1 año, en el segundo estudio la mortalidad tóxica fue del 49% y 47%, la supervivencia del 43% en ambas ramas y el riesgo de recaída del 18% y 36%.

En el análisis multivariable, la utilización de ATG disminuyó significativamente la incidencia de EICHA y EICH. C

Este estudio fue actualizado posteriormente con una mediana de seguimiento de los pacientes vivos de 5.7 años ¹⁰.

En el último seguimiento presentaban EICH. el 60% de los pacientes del grupo sin ATG y el 37% de los pacientes con timoglobulina (p 0,5). La incidencia de ECIHC extensa era del 41% y 15% respectivamente (p 0,01)

La capacidad vital forzada disminuyó significativamente con el tiempo en el grupo que no recibió ATG (p 0,005), hecho que no ocurrió al utilizar ATG.

La proporción de pacientes con un Karnofsky igual o superior a 90 a los 4 años del trasplante fue del 57% sin ATG frente al 89% con ATG (p 0,03).

No hubo diferencias a los 6 años en cuanto a la supervivencia (31% frente a 41%), la mortalidad relacionada con el trasplante (51% frente a 41%) y la tasa de recaídas (32% frente a 40%).

Analizando exclusivamente el grupo de pacientes que sobreviven 1 año al TPH, la mortalidad relacionada con el TPH fue del 25% sin ATG frente al 3% con ATG (p 0,03) y la supervivencia del 58% frente al 85% (p 0,09).

Según su experiencia, la adición de ATG protege contra la EICH. la disfunción pulmonar, disminuye la mortalidad tardía por el trasplante y mejora la calidad de vida.

En 2005, se publicó una revisión sobre la utilidad de la profilaxis con ATG ¹¹ en la que se recoge un antiguo trabajo randomizado y diversos estudios caso-control, así como retrospectivos en los que la ATG disminuye la EICH tanto aguda como crónica. Cita un protocolo canadiense ¹² en el que se utiliza como acondicionamiento Fludarabina-Busulfan y se administra una dosis baja de timoglobulina (4,5 mg/Kg) terminando la infusión el día 0 con el que se consiguen excelentes resultados.

Cuando se utiliza ATG recomiendan monitorizar la viremia del virus de Epstein Barr y si la PCR es superior a 1000 copias, la administración de Rituximab previene la aparición de un síndrome linfoproliferativo.

• OTROS ESTUDIOS

El Grupo alemán publicó en 2002 un estudio retrospectivo comparando la actividad profiláctica de la ATG en un grupo de 45 pacientes frente a 57 pacientes que no habían recibido ATG ¹³. Todos eran trasplantes emparentados y salvo en la fuente de progenitores que fue más frecuente la sangre periférica en el grupo de la ATG, los grupos eran comparables. Los acondicionamientos fueron mieloablativos y el resto de la profilaxis se realizó con ciclosporina A y metotrexate. Utilizaron ATG Fresenius y la dosis más habitual fue de 30 mg/Kg el día -1.

La EICHA grado II-IV se observó en el 47% del grupo sin ATG y en el 20% con ATG (p 0,004); el grado III-IV ocu-

rrió en el 7% con ATG frente al 32% sin ATG ($p = 0,002$). La EICHC ocurrió en el 36% con ATG frente al 67% sin ATG ($p = 0,005$).

Tras una mediana de seguimiento de 48 meses (26 meses con ATG y 65 meses sin ATG), la supervivencia a los 5 años fue del 66% frente al 59%. La SLE fue del 64% y 55% y la probabilidad de recaída del 5% y 15% respectivamente. La mortalidad relacionada con el trasplante fue similar en ambos grupos, pues si la mortalidad por EICHA fue más frecuente sin ATG, la mortalidad por infecciones fue más frecuente con ella.

En el año 2005 se publicaron los resultados de un ensayo multicéntrico en el que se infundían al mismo tiempo **Células Mesenquimales** expandidas y progenitores hematopoyéticos de hermano HLA compatibles ¹⁴. La finalidad era facilitar el prendimiento y disminuir la EICH. Los acondicionamientos fueron mieloablativos y la profilaxis de la EICH se realizó con ciclosporina y metotrexate. El día 0 además de los progenitores hematopoyéticos administraron una dosis de 1.5×10^6 células mesenquimales. La infusión se realizó sin incidentes y la mediana de tiempo hasta la cifra de 500 granulocitos y 20.000 plaquetas fue de 14 y 20 días respectivamente.

Desarrollaron EICHA grado II-IV 13 de los 46 pacientes tratados (28%) y EICHC 22 de los 36 pacientes que sobrevivieron 90 días.

La tasa de recaídas fue del 24% (11 casos) a una mediana de tiempo de 213 días. La SLE a los 2 años fue del 53%.

En un estudio retrospectivo de la Sociedad Japonesa de Trasplantes Hematopoyéticos compararon la eficacia del **Tacrolimus** frente a la ciclosporina en la profilaxis de EICH ¹⁵. Incluyeron 1.935 trasplantes de donantes familiares idénticos y 777 pacientes con donantes no emparentados.

El tacrolimus disminuyó la incidencia de EICHA y la mortalidad relacionada con el procedimiento sin aumentar las recaídas con lo que aumentó significativamente la supervivencia. Este hecho no ocurrió en el grupo de donantes emparentados. Todos eran acondicionamientos mieloablativos y en ningún caso utilizaron ATG.

La incidencia de EICH A grado II-IV en los primeros 100 días fue del 57,8% con la ciclosporina y del 36,4% con tacrolimus en los trasplantes no emparentados. Estas cifras fueron del 37,5% y 32% en los familiares.

En cuanto a la EICHC sucedió a la inversa, pues fue menor (12,2% frente a 32,6%) en el grupo de la ciclosporina en los donantes emparentados, siendo la incidencia similar en el grupo de pacientes con donantes no emparentados.

La supervivencia a los 3 años fue del 57,9% con tacrolimus y del 58,1% con la ciclosporina en el grupo de donantes familiares. En el grupo de donantes no emparentados fue del 55% con tacrolimus y del 48% con ciclosporina ($p = 0,007$).

El Hospital Dana Farber valoró la combinación de sirolimus, **tacrolimus y dosis bajas de metotrexate** como profilaxis de la EICHA ¹⁶. Los pacientes recibieron un acondicionamiento de intensidad reducida, en 46 pacientes el donante fue emparentado y en 45 no emparentado. El acondicionamiento se realizó con Fludarabina y

Busulfán y como fuente de progenitores se utilizó sangre periférica.

La incidencia acumulada de EICHA grado II-IV y III-IV fue del 16% y 7% respectivamente, sin diferencias entre emparentados y no emparentados. La incidencia acumulada de EICHC extensa a los 2 años fue del 4 %.

La supervivencia a los 2 años fue del 59%: 47% en emparentados y 67% en no emparentados. La SLR también a los 2 años fue del 34%: 21% en emparentados y 67% en no emparentados. La mediana de seguimiento de los pacientes vivos fue de 24 meses y la causa principal del fallo terapéutico fue la recaída de la enfermedad.

La incidencia acumulada de recaídas a los 2 años fue del 60%.

Contrastan los resultados del trabajo anterior con los de dos ensayos consecutivos realizados por el Fred Hutchinson Cancer Center en los que utilizaron como profilaxis Sirolimus con Ciclosporina A o Tacrolimus y metotrexate a dosis bajas, pues ambos estudios se cerraron precozmente¹⁷.

Se trata de un grupo reducido de pacientes (9 con sirolimus y ciclosporina y 17 con sirolimus y tacrolimus). El acondicionamiento fue siempre ablativo (Busulfán-Ciclofosfamida o Ciclofosfamida-Irradiación corporal total) y eran casos de alto riesgo de recaída.

La incidencia de EICHA grado II-IV fue del 77%. En 11 casos el sirolimus se suspendió precozmente por toxicidad, precisando hemodiálisis 3 pacientes por fallo renal.

El esquema de tratamiento profiláctico es idéntico en este trabajo y el anterior, diferenciándose únicamente en la intensidad del acondicionamiento.

El hospital Dana Farber también publicó en 2004 una serie retrospectiva de 30 pacientes con muy buenos resultados¹⁸. Utilizaron como profilaxis **sirolimus** y **tacrolimus**. Se trataba de trasplantes emparentados; el acondicionamiento se realizó con ciclofosfamida e irradiación corporal total y como fuente de progenitores utilizaron sangre periférica.

La incidencia de EICHA grado II fue de 3 pacientes (10%) y ningún paciente desarrolló EICHA grado III-IV. En cuanto a la toxicidad, 3 casos desarrollaron EVOH y 4 (13%) microangiopatía trombótica. Presentaron EICHC 13 pacientes.

Con una mediana de seguimiento de 262 días (mínimo de 6 meses entre los supervivientes), la supervivencia libre de recaída y la supervivencia global al año fueron del 71% y 67% (sic). Las causas de muerte fueron recaída en 6 pacientes, EVOH en 1 y toxicidad pulmonar tardía en otro.

El mismo trabajo anterior fue publicado con más seguimiento y más pacientes en el año 2007¹⁹. La serie incluye 53 pacientes relacionados y 30 no relacionados. Todos fueron acondicionados con Ciclofosfamida e irradiación corporal total y el trasplante se realizó con sangre periférica.

La mediana hasta el prendimiento granulocitario y plaquetar fue de 14 y 12 días respectivamente.

La incidencia de EICHA II-IV fue del 20,5% y de grado III-IV del 4,8%. La incidencia acumulada de EICHC fue del 59,1%. No hubo diferencias en ambas variables entre trasplantes emparentados y no emparentados.

La mortalidad relacionada con el trasplante a los 100 días fue del 4,8%. Un 7,3% tuvieron microangiopatía trombótica que se resolvió disminuyendo o suspendiendo el tacrolimus.

Con una mediana de seguimiento de los pacientes vivos de 33,5 meses (41,9 meses en los relacionados y 22,2 meses en los no emparentados), la supervivencia al año y 2 años fue del 77,1% y 72%. La SLR fue del 72,3% y 68,5% respectivamente. Tampoco hubo diferencias entre trasplantes emparentados y no emparentados.

TRATAMIENTO DE LA EICHA

• TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA

• TRATAMIENTO ESTÁNDAR

El tratamiento estándar de la EICHA II-IV es la metil-prednisolona a dosis de 2 mg/Kg/día junto a la ciclosporina o el tacrolimus. Un tercio de los pacientes tienen una respuesta mantenida y 2/3 de los pacientes recaen o son refractarios.

La respuesta a los esteroides tiene una influencia pronóstica fundamental de tal manera que aquellos pacientes que no responden para el 5º día de tratamiento tienen una mortalidad relacionada con el trasplante del 46% en comparación con el 16% del grupo de pacientes que responde^{1, 2, 20, 21}.

• ESTUDIOS RANDOMIZADOS:

En Julio de 2009 se publicó un estudio randomizado en fase 2 comparando la seguridad y eficacia del **etarnecept**, del **micofenolato**, la **denileukina difitox** y de la **pentostatina**, todos ellos con corticoides como tratamiento de primera línea de la EICHA²². El número de pacientes de cada rama fue: 46 con etarnecept y corticoides, 45 con micofenolato y corticoides, 47 con denileukina difitox y corticoides y 42 con pentostatina y corticoides. Incluye donantes emparentados y no emparentados; el acondicionamiento fue mieloablativo en el 66% de los pacientes; Se utilizó sangre periférica en el 66%, médula ósea en el 25% y cordón en el 14%.

Los cuatro grupos fueron comparables, aunque los pacientes del grupo de micofenolato fueron más jóvenes y recibieron con más frecuencia acondicionamientos mieloablativos. No especifican cómo realizaron la profilaxis de la EICHA.

El grado de EICHA en el momento de la randomización fue: I-II en el 68% y III-IV en el 32%. La tasa de RC al día 28 de tratamiento fue del 26% con etarnecept, 60% con micofenolato, 53% con denileukina y 38% con pentostatina. La supervivencia global a los 9 meses, con una mediana de seguimiento de 9 meses, fue del 47%, 64%, 49% y 47% respectivamente.

La incidencia de infecciones severas fue del 48% con etarnecept, 44% con micofenolato, 62% con denileukina y 57% con pentostatina.

Un estudio más interesante que el anterior comparó la prednisona con la **prednisona y ATG** como tratamiento de las formas moderada y severa de EICHA²³.

Se incluyeron 100 pacientes que habían recibido un trasplante de donante emparentado (47) o no emparentado (49) con EICHA grado II-IV. En 46 pacientes el tratamiento consistió en prednisona (60 mg/m/día) durante 7 días y 50 pacientes recibieron ATG (15 mg/Kg/12h) y prednisona (20 mg/m/12h) durante 5 días.

La tasa global de respuestas (RC+RP) al día 42 fue del 76%, similar en ambos grupos. Ni la edad ni el tipo de donante, ni el lugar de la afectación ni el estadio de la EICHA influyeron en la respuesta. Analizando cada grupo por separado tampoco se identificaron datos clínicos predictivos de respuesta.

Las complicaciones, que en general fueron infecciosas, fueron más frecuentes en el grupo de ATG y prednisona (50% frente a 24%) aunque sin significación estadística.

El síndrome linfoproliferativo por EBV fue poco frecuente (4 casos) y similar en ambos grupos. La supervivencia a los 2 años, con una mediana de seguimiento de 48 meses, fue también similar en ambos grupos (aproximadamente el 50%), siendo también similar entre los que tenían afectación multiórganica o solamente cutánea o digestiva.

El **Daclizumab**, que es un anticuerpo monoclonal contra el receptor de la interleukina-2 expresado en los linfocitos T activados, fue valorado de forma aleatoria en 2004²⁴. Incluyeron 102 pacientes de 5 centros y aunque la tasa de respuestas fue similar en ambos grupos (Daclizumab y esteroides: 53% frente a 51% con esteroides), el estudio fue suspendido pues en un análisis intermedio, la supervivencia al día +100 fue significativamente peor en el grupo que recibió esteroides y daclizumab (77% frente a 94%, p 0,02). La supervivencia al año fue del 60% con corticoides frente al 29% con la combinación.

Aunque la toxicidad fue similar con ambos tratamientos, la tasa de recaídas de la enfermedad y la EICH contribuyeron a una mayor mortalidad en el grupo de tratamiento combinado.

En el año 2007 se publicó un interesante trabajo sobre el tratamiento de la ECIHA intestinal²⁵. Se trataba de pacientes con EICHA exclusivamente intestinal y con un volumen de diarrea menor de 1 litro en 24 horas. Un grupo de 129 pacientes fue randomizado entre prednisona (1 mg/Kg/d) durante 10 días (con posterior disminución progresiva de la dosis) y un placebo oral o prednisona a la misma dosis y tratamiento con **beclometasona dipropionato oral** (1 mg de liberación lenta y 1 mg de liberación rápida cada 6 horas) durante 50 días.

El riesgo de fallo terapéutico se redujo en el grupo de la beclometasona tanto a los 30 días (HR 0,55) como a los 50 (HR 0,63). En el día 200 de la randomización habían muerto 5 pacientes de los 62 del grupo de la beclometasona/prednisona y 16 del grupo de placebo/prednisona, que fueron 67 (HR 0,33).

En el grupo de 47 pacientes que habían recibido un TPH no emparentado, 23 recibieron beclometasona/prednisona y 1 falleció en los primeros 200 días; por el contrario de 24 que recibieron exclusivamente prednisona,

fallecieron 10 (p 0,002). La mortalidad fue similar en el grupo de pacientes emparentados. La supervivencia al año fue significativamente superior en el grupo de la beclometasona y prednisona (75%) frente a prednisona sola (60%).

Los dos grupos tuvieron características similares salvo los acondicionamientos no mieloablativos, que fueron más frecuentes en el grupo de la beclometasona.

• OTROS ESTUDIOS

Por último en 2008 se publicaron los resultados de un grupo de 61 pacientes con EICHA tratados inicialmente con etarnecept y corticoides²⁶. Los resultados fueron comparados con un grupo de 99 pacientes contemporáneos tratados exclusivamente con esteroides.

Los dos grupos fueron comparables en cuanto a la edad, régimen de acondicionamiento, tipo de donante, grado de compatibilidad HLA y severidad de la ECIHA

Los pacientes tratados con etarnecept consiguieron una tasa de RC significativamente superior a la conseguida con esteroides: 69% frente a 33% (p < 0,001). Esta diferencia se consiguió tanto en los casos de donantes no emparentados (53% frente a 26%) como en los emparentados (79% frente a 39%).

La supervivencia a los 100 días fue del 82% en los pacientes tratados con la combinación frente al 66% en el grupo de esteroides (p 0,04). A los 6 meses estas cifras fueron del 69% y del 55% respectivamente (sin significación estadística).

• TRATAMIENTO DE SEGUNDA LÍNEA

Como hemos comentado en el apartado anterior, aquellos pacientes que no responden para el 5º día de tratamiento esteroideo tienen una mortalidad del 46% en comparación con el 16% del grupo de respondedores. Este es un hecho que habla poco a favor de los tratamientos de segunda línea²⁰.

Los criterios que se utilizan para la definición de resistencia al tratamiento con esteroides son los siguientes: progresión de la enfermedad tras 3 días de tratamiento, ausencia de cambios tras 5-7 días de tratamiento o respuesta incompleta tras 14 días de tratamiento. Todos ellos utilizando metilprednisolona a dosis de 2 mg/Kg/24h^{5,20}.

• TRABAJOS RANDOMIZADOS

El ABX-CBL es un anticuerpo monoclonal contra el antígeno CD-147 que está altamente expresado en los linfocitos activados. En el año 2007 se publicó un estudio randomizado multicéntrico comparando el ABX-CBL con ATG en 95 pacientes con EICHA resistente a esteroides. La mitad de los pacientes recibieron ABX-CBL diariamente durante 14 días y luego s a días alternos durante más de 6 semanas. La otra mitad recibieron ATG equina (ATGAM) a la dosis de 30 mg/Kg cada 48h, 6 dosis.

Los dos grupos fueron comparables con un 58% y 49% de donantes no emparentados y una mediana de edad de 38 y 39 años, incluyendo también niños.

La tasa global de respuestas fue del 56% con ABX-CBL y del 57% con ATG. La supervivencia a los 6 y 18 meses fue menor en el grupo del ABX-CBL (35% frente a 45%). Los acontecimientos adversos frecuentes en relación con la infusión de ABX-CBL fueron: mialgias, temblores, dolor de espalda²⁷.

En un interesante trabajo del grupo italiano, 211 pacientes con EICHA grado I-HV recibieron metilprednisolona a la dosis de 2 mg/Kg/d durante 5 días. En 150 (71%) comenzaron a disminuir la dosis el día +5 y se consideraron respondedores; en 61 (29%) no se pudo disminuir la dosis de esteroides y se consideraron resistentes. La incidencia acumulada de mortalidad relacionada con el trasplante fue del 27% en los que respondieron y del 49% en los que no responden (p 0,009). La supervivencia a los 5 años fue del 53% y del 35% respectivamente (p 0,007) con medianas de seguimiento de 1176 y 1134 días²⁸.

Los 61 pacientes que no respondieron fueron randomizados entre metilprednisolona 5 mg/Kg/d durante 10 días con o sin ATG (Thymoglobuline, Genzyme) a dosis de 1.25 mg/Kg los días 6, 8, 10, 12 y 14. Los dos grupos eran similares. Un mes después de la randomización un 26% de los pacientes estaban en RC, un 23% en RP y 10% empeoraron, un 33% permanecieron estables y el 8% fallecieron. No hubo diferencias entre los dos grupos en cuanto a mortalidad tóxica, respuesta ni supervivencia.

El intervalo entre el TPH y el diagnóstico de la EICHA en el grupo de pacientes que respondieron a los esteroides (16 días) fue similar al del grupo de pacientes que no respondieron (17 días). Los pacientes que no respondieron tuvieron un mayor grado de EICHA y una enfermedad de base más avanzada.

En un análisis multivariable de la totalidad de los pacientes, fueron factores predictivos de mortalidad relacionada con el trasplante: edad mayor de 33 años, ECIHA mayor de grado II, ausencia de respuesta a los esteroides el día +5, enfermedad avanzada y trasplante con donante no emparentado.

Con los factores citados diseñaron 3 grupos pronósticos: Bajo riesgo (ningún factor), Pronóstico intermedio (1 factor) y Alto riesgo (más de 1 factor). El grupo de bajo riesgo incluyó 30 pacientes con una mortalidad del 13%, el grupo de riesgo intermedio agrupó 95 pacientes con una mortalidad del 24% y 86 pacientes estaban en el grupo de alto riesgo, con un riesgo de mortalidad del 50%.

El mismo análisis anterior realizado en el grupo de pacientes que recibieron una segunda línea de tratamiento (61 casos) identificó como factores negativos: edad mayor de 33 años, presencia de afectación digestiva o hepática en el momento de la randomización, la utilización de ATG y la enfermedad avanzada.

• OTROS ESTUDIOS

El Alemtuzumab ha sido tambien utilizado en el tratamiento de la EICHA resistente a los esteroides²⁹. En este trabajo se hace un análisis retrospectivo de los resultados obtenidos en 20 pacientes consecutivos (11 de los mismos con TPH no emparentados), todos ellos afectos de EICH intestinal III-IV.

La dosis de alemtuzumab fue de 10 mg semanales y asocian esteroides que comienzan a disminuir a los 5 días de la primera dosis de Alemtuzumab. En todos asociaron también Budesonida y en 13 pacientes micofenolato mofetil.

La tasa global de respuesta fue del 70% (6 RP, 8RC). De los 20 pacientes, 8 sobrevivieron con una mediana de seguimiento de 834 días. La mediana de supervivencia de los que no respondieron fue de 48 días. Desarrollaron una neumonía por *aspergillus* 7 pacientes (35%), falleciendo 2.

En 3 pacientes (15%) se produjo reactivación de EBV por PCR que se normalizó tras tratamiento con Rituximab, sin desarrollarse síndromes linfoproliferativos.

En el año 2008 se publicó un estudio multicéntrico retrospectivo de EBMT sobre la utilidad de las Células Mesenquimales en el tratamiento de la EICHA resistente a esteroides²⁰. Es un estudio fase 2 donde se recogen las respuestas, la mortalidad y otros efectos adversos, con un seguimiento máximo de 60 meses desde la infusión.

Tratan 55 pacientes entre Octubre de 2001 y Enero de 2007. Todos tenían una EICHA II-IV que no respondió a 2 mg/Kg/d de esteroides durante 7 días o que progresan de grado en 72 horas. La mediana de edad era de 22 años, (30 adultos y 25 niños). En 37 pacientes el acondicionamiento fue mieloablativo y 18 de intensidad reducida. La profilaxis de ECIHA se había realizado con ciclosporina y metotrexate o micofenolato, administrando ATG en los no emparentados.

De los 55 pacientes, 27 recibieron una dosis, 22 dos dosis y 6 pacientes entre 3 y 5 dosis, siendo la medida de células infundidas de $1,4 \times 10^6$ /Kg. Las células fueron obtenidas de hermanos HLA idénticos (5 casos), de donantes haploidénticos (18 casos) y de donante no emparentados solo 1/3 compatibles (69 casos).

Tras la infusión se produjo una RC en 30 pacientes (17 de los 25 niños y 13 de los 30 adultos) y 9 pacientes mejoraron. No se produjeron efectos adversos con la infusión y la tasa de respuestas no tuvo nada que ver con el grado de compatibilidad de los donantes.

Se produjo una recaída de la enfermedad en 3 pacientes y uno desarrolló una leucemia aguda de novo. Los pacientes que entraron en RC tuvieron una menor mortalidad acumulada relacionada con el trasplante al año de la infusión que el resto. (72% frente a 37%, p 0,002).

La supervivencia a los 2 años fue también mejor en este grupo (53% frente a 16%, p 0,018), con una mediana de seguimiento de 16 meses.

Además de las células mesenquimales todos los pacientes continuaron con ciclosporina y esteroides y algunos con micofenolato. En 20 pacientes se administraron además otros tratamientos.

Más recientemente se ha publicado un ensayo piloto en el que 31 pacientes con EICHA de novo fueron randomizados en dos grupos: En uno administraron corticoides y 2×10^6 /Kg de células mesenquimales y el otro 8×10^6 /Kg con la misma dosis de corticoides³¹. Las células mesenquimales fueron obtenidas de la médula ósea de donantes no emparentados y no compatibles.

Los dos grupo de 15 y 16 pacientes fueron comparables; 18 emparentados y 13 no emparentados. La mediana de edad fue de 52 años. En cuanto al grado de EICHA, 21 tuvieron un grado II, 8 un grado III y 3 un grado IV.

Globalmente el 94% de los pacientes respondieron con una tasa de RC sin diferencias significativas entre las dos dosis. No tuvieron efectos secundarios.

La respuesta se obtuvo para el día 28 después de la infusión.

De los 24 pacientes que entraron en RC para el día +28, 5 requirieron tratamiento adicional, y 19 mantuvieron la respuesta 90 días y 21 están vivos en dicho momento. Solo 1 de los 7 que no respondieron vivía el día 90 postratamiento.

De los 24 pacientes que entraron en RC, 5 tuvieron rebrotes de EICHA necesitando tratamiento de segunda línea. La tasa de RC fue alta en los casos de EICHA intestinal.

El mismo grupo anterior está realizando 2 ensayos randomizados para valorar la eficacia de las células mesenquimales en el tratamiento inicial de la EICH y en el tratamiento de la EICHA resistente a los esteroides.

La **Pentostatina** tambien ha sido utilizada en el tratamiento de la EICHA³². En un estudio en fase 1 con 23 pacientes, se demostró que la dosis máxima tolerada fue de 1.5 mg/m/día durante 3 días. La tolerancia fue buena con trombopenia y elevaciones modestas de los test de función hepática como principales efectos secundarios. Todos habían recibido tratamiento previo con esteroides y ciclosporina; 17 tacrolimus, 7 micofenolato, 4 daclizumab y 4 ATG.

De los 22 pacientes valorables, 14 entraron en RC (63%) y 3 en RP. La mediana de supervivencia tras el tratamiento fue de 85 días.

Un estudio publicado en 2004, valoró la actividad del **Infliximab** (un antiTNF) en 32 pacientes con EICHA severa³³. De los 32 pacientes, el 56% eran de hermanos HLA compatibles y el 44% de donante no emparentado. El 12% tenían una EICHA grado II, el 25% grado III y 63% grado IV. En el 44% de los casos, el infliximab se administró como segunda línea de tratamiento y en el 56% como tercera línea. Todos habían recibido previamente esteroides y ciclosporina o tacrolimus y el 38% ATG.

De los 32 pacientes, 19 (59%) respondieron con 6 (19%) pacientes en RC y 13 (40%) en RP. De los 19 que respondieron, 13 están vivos con una mediana de 449 días tras el tratamiento con infliximab.

En el grupo de los pacientes que respondieron, 8 recibieron posteriormente otros tratamientos inmunosupresores. La edad menor de 35 años, la afectación intestinal y el mayor tiempo transcurrido desde el TPH y la administración del infliximab fueron factores pronósticos favorables para la respuesta.

En otro trabajo de tratamiento de pacientes con EICHA resistente a los esteroides, se recogieron los resultados del tratamiento de 21 pacientes con **Infliximab**. La mayoría tenían una EICHA grado II con afectación intestinal (67%) y el 19% tenían una EICHA grado III-IV. El 52% eran emparentados compatibles, el 10% emparentados con alguna incompatibilidad y el 38% no emparentados³⁷.

La tasa global de respuestas fue del 67% con un 62% de RC. Con una mediana de seguimiento de 21 meses,

la supervivencia fue del 38%. De los 13 pacientes que entraron en RC, 10 no recibieron más tratamiento. Los mejores resultados se obtuvieron en los 12 pacientes con afectación gastrointestinal, de los cuales 8 (67%) entraron en RC.

Otras serie de 21 pacientes con EICHA resistente a los esteroides fue tratada con la combinación de **Daclizumab** (anticuerpo anti receptor de IL-2) y **Etarnecept** (anti TNF)³⁴. De los 21 pacientes, en 6 el donante era emparentado y 15 no emparentado. La mediana de tiempo desde el diagnóstico de la EICHA hasta el tratamiento fue de 17 días.

En 12 pacientes el acondicionamiento era de intensidad reducida y en 9 pacientes era mieloablativo. En cuanto al grado de la EICHA, 3 eran grado II, 17 grado III y 1 caso grado IV.

Administraron Daclizumab (1 mg/Kg) los días 1, 4, 8, 15 y 22 y etarnecept (16 mg/m) los días 1, 5, 9, 13 y 17. Todos continuaron además con ciclosporina y tacrolimus.

De los 21 pacientes, 8 entraron en RC, 6 consiguieron RP y 7 no respondieron. En cuanto a la supervivencia, 4 (19%) están vivos con una mediana de seguimiento de 586 días; 3 murieron por recaída de la enfermedad, 11 por complicaciones infecciosas y 3 por fallo multiorgánico en relación con la EICHA. De los 8 que entraron en RC, 3 están vivos con una mediana de seguimiento de 804 días.

Especialmente alta fue la incidencia de *aspergilosis*, que afectó a 8 pacientes con una mortalidad del 16%. Ni el tiempo transcurrido desde el TPH hasta la EICHA ni desde la EICHA hasta el tratamiento influyó en la respuesta. El **Basilimab**, otro anticuerpo monoclonal quimérico contra la cadena alfa del receptor de la Interleukina 2, fue utilizado en 34 pacientes resistentes a la ciclosporina con prednisona (2mg/Kg/d)³⁵. Todos eran estadios III y IV. La mediana de edad era de 13 años. De los 34 casos, 25 utilizaron donantes no emparentados.

La tasa de respuestas fue del 32% de RC y 50% de RP. La mediana de duración de la respuesta fue de 38 días con un 41% de rebrotos.

En cuanto a la supervivencia, 11 pacientes (32%) están vivos con una mediana de seguimiento de 192 días.

En el año 2000 se publicaron los resultados del tratamiento con **Daclizumab** de 43 pacientes con EICHA resistentes a los esteroides³⁶. Todos recibieron acondicionamiento ablativo, 14 de hermano compatible, 15 de hermano con algún grado de incompatibilidad y 14 no emparentados.

El Daclizumab se utilizó como tratamiento de primera línea en 4 pacientes y los demás recibieron corticoides con una mediana de 6 días antes del Daclizumab. Los pacientes que no respondieron al Daclizumab recibieron ATG.

El día 43 del tratamiento la tasa de RC fue del 29% y la supervivencia el día 120 del 29%.

El **Ontak** es una proteína recombinante formada por Interleukina 2 unida a toxina difterica. Tiene una toxicidad relativa contra los linfocitos T activados que expresan una alta afinidad por el receptor de la interleukina 2. En el año 2004 se publicó un estudio fase I en 30 pacientes con EICHA refractaria a los esteroides. La dosis máxi-

ma tolerada fue de 9 mcg/Kg los días 1, 3, 5, 15, 17 y 19³⁸. En la mayoría de los casos los donantes eran no emparentados (26 casos).

Globalmente, respondieron el 71% (50% RC y 21% RP). De los 30 pacientes, 9 (30%) están vivos con una mediana de seguimiento de 7.2 meses. De los 12 que entraron en RC, 3 (25%) fallecieron por infección.

CONCLUSIONES

- **DIAGNÓSTICO DE EICHA INTESTINAL**

Las biopsias de Recto/Sigma son las que tiene mayor sensibilidad, mayor especificidad, mayor valor predictivo positivo y mayor valor predictivo negativo.

- **PROFILAXIS**

- **La adición de Metotrexate a la Ciclosporina:**

-Disminuye significativamente la tasa de EICHA (NNT 4)
 -Disminuye significativamente la tasa de EICHA severa
 -No modifica la mortalidad global
 -No modifica la tasa de EICHA ni de recaídas.

- **La combinación Metotrexate/Tacrolimus en relación con Metotrexate/Ciclosporina:**

-Disminuye significativamente la incidencia de EICHA (NNT 5).
 -Este efecto está más demostrado en TPH de donante no emparentado
 -Similar EICHC, mortalidad global y tasa de recaídas.
 -Mayor toxicidad renal

- **La adición de corticoides** en las diversas profilaxis No mejora los resultados ni aumenta la tasa de infecciones.

- En un ensayo randomizado la combinación **Ciclosporina/Micofenolato:**

-Permite un prendimiento más rápido y con menos mucositis que la Ciclosporina/Metotrexate, con igual tasa de EICHA y supervivencia.

- **La adición de ATG en Trasplante de donante no emparentado (TPH DNE):**

- A dosis de 15 mg/Kg, disminuye la incidencia de EICHA pero aumenta las infecciones fatales sin modificar la supervivencia.
 -Disminuye la EICHC
 -Mejora la función respiratoria

- Mejora el estado general
- Disminuye la mortalidad tardía.

- La infusión de **Células Mesenquimales** el día “0” no previene la aparición de EICHA.
- Con **Sirolimus, Tacrolimus y Metotrexate** a dosis bajas:

- Resultados discordantes entre el Dana Farber y el FHC.
- ¿Indicado en pacientes de riesgo estándar?
- ¿Aumenta las recaídas?

- En una serie de Dana Farber, muy buenos resultados con **sirolimus y tacrolimus**.

TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA:

- **Metilprednisolona** (2 mg/Kg/d), con CsA o Tacrolimus es el tratamiento estándar.
- La adición de ATG no mejora los resultados de los corticoides
- La adición de Daclizumab a los corticoides empeora los resultados
- En la EICHA intestinal moderada, la adición de **Beclometasona** oral a los corticoides mejora los resultados, sobretodo con acondicionamientos de intensidad reducida.

TRATAMIENTO DE SEGUNDA LÍNEA:

- Metilprednisolona (2 mg/Kg/d), con CsA o Tacrolimus:

-1/3 de respuesta mantenida; 2/3 no responden o recaen

-Si no responden al 5º día, MRT del 46%

-Si RC para el 5º día: MRT del 18%

- El ABX-CBL no es superior a la ATG
- La adición de ATG no mejora los resultados de Metilprednisolona a dosis de 5 mg/Kg/d.
- En espera de resultados randomizados de células mesenquimales.
- Buenos resultados en la EICHA intestinal con Infliximab
- Mortalidad severa por infecciones.
- Comenzar el tratamiento inmediatamente después de comprobar la resistencia a los esteroides.
- No hay estudios comparativos entre los diferentes inmunosupresores.

PROTOCOLO DE PROFILAXIS

TRASPLANTE DE DONANTE EMPARENTADO:

CICLOSPORINA A (CsA):

Iniciaremos el tratamiento por vía endovenosa a dosis de 1,5 mg/Kg/12h desde el día -1 hasta la tolerancia oral, que pasaremos a Sandinmun Neoral (2 mg/Kg/12h).

Mantendremos niveles entre 200 y 300 ng/mL hasta el día +50. Luego disminuiremos la dosis un 5% semanal hasta el día +180.

METOTREXATE:

-15 mg/m día +1

-10 mg/m días +3, +6 y +11

Ajustes con Creatinina y bilirrubina*.

Rescate con ácido folínico (10-15 mg/6h x 3-4 dosis) dejando un margen mínimo de 12 horas antes y después* de las dosis de metotrexate.

TRASPLANTE DE DONANTE NO EMPARENTADO:

TIMOGLLOBULINA:

Dosis de 2.5 mg/Kg los días -3, -2 y -1

TACROLIMUS:

Iniciar por vía endovenosa en perfusión continua a dosis de 0.03 mg/Kg/d (Equipos especiales que no lleven nada de PVC) hasta tolerancia oral. Pasaremos a vía oral según relación ev/po de 1:4, dosis total repartida en 2 tomas cada 12 horas.

Durante las primeras 8 semanas mantendremos niveles entre 10 y 30 ngr/mL.

Comenzar el descenso la semana 9 suspendiéndolo a los 6 meses.

METOTREXATE:

Administración igual que en el donante emparentado

DIAGNÓSTICO DE EICHA: ESTADÍO Y GRADO

CUADROS 3

Estadio	Piel	Hígado	Intestino
+	Rash maculo-papular 25% de la sup.corporal	Bilirrubina 2-3 gr/dL	Diarrea 500-1000 mL/día
++	Rash maculopapular 25-50% sup. corporal	Bilirrubina 3-6 mg/dL	Diarrea 1- 1,5 L/día
+++	Eritrodermia generalizada	Bilirrubina 6-15 mg/dL	Diarrea > 1,5 L/día
++++	Descamación y bullas	Bilirrubina > 15 mg/dL	Dolor y/o ileo

CUADROS 4

Grado	Piel	Hígado	Intestino
0 (No)	0	0	0
I Leve	+ a ++	0	0
II Moderado	+ a +++	y	+ y/o +
III Severo	++ a +++	y	++ a +++ y/o ++ a +++
IV Muy severo	++ a +++++	y	++ a +++++ y/o ++ a +++++

EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS

- Hemograma completo y morfología.
- Bioquímica general y enzimograma hepático.
- Dosisificación de CsA o Tacrolimus.
- Cultivo y PCR de CMV.
- Si procede coprocultivo, toxina de Cl. difficile, CMV, HS, astrovirus, rotavirus y adenovirus en heces.

-Biopsia cutánea si afectación de piel.

-Si afectación intestinal: rectocolonoscopia y biopsias de lesiones macroscópicas o biopsias ciegas si la mucosa no está alterada, con 4-6 muestras, envío de muestra para CMV.

TRATAMIENTO

-Metilprednisolona (1 mg/Kg/12 horas) durante 7-14 días según respuesta, disminuir progresivamente a la dosis de 0,2 mg/kg/semana. En el caso de respuesta precoz y/o marcada toxicidad, disminuir a 1,5 mg/kg desde el día +6 al +10 y a 1mg/kg desde el +11 al +16.

-Beclometasona 1 mg de liberación rápida y 1 mg de liberación prolongada cada 6 horas, en caso de afectación intestinal.

-Administrar medidas completas de profilaxis infecciosa.

DEFINICIÓN DE RESISTENCIA A LOS CORTICOIDES:

-Progresión de la enfermedad tras 3 días de tratamiento

-Ausencia de cambios tras 5-7 días de tratamiento

-Respuesta incompleta tras 14 días de tratamiento.

SI RESISTENCIA A LOS CORTICOIDES:

-Comenzar inmediatamente con Infliximab o Pentostatina o Alemtuzumab o Daclizumab, según el lugar de máxima afectación (Ver cita 39).

BIBLIOGRAFÍA

1. J J Auletta. "Bone marrow transplantation: new approaches to immunosuppression and management of acute graft-versus-host-disease". *Current Opinion in Pediatrics*, 2009; 21:30-38.
2. JLM Ferrara. "Graft-versus-Host-Disease". *The Lancet*, 2009; 373: 1550-1561.
3. WA Ross. "Endoscopic biopsy diagnosis of acute gastrointestinal Graft-versus-Host disease: rectosigmoid biopsies are more sensitive than upper gastrointestinal biopsies". *American Journal of Gastroenterology*, 2008; 103: 982-989.
4. S Paczesny. "Plasma biomarkers in Graft-versus-host disease: a new era? *Biology of Blood Marrow Transplantation*, 2009; 15: 33-38.
5. C Messina. "Prevention and treatment of acute GvHD". *Bone Marrow Transplantation*, 2008; 41: S65-S70.
6. R Ram. "Prophylaxis regimens for GVHD: systematic review and meta-analysis". *Bone Marrow Transplantation*, 2009; 43: 643-653.
7. B Bolwell. "A prospective randomized trial comparing cyclosporine and short course methotrexate with cyclosporine and mycophenolate mofetil for GVHD prophylaxis in myeloablative allogeneic bone marrow transplantation". *Bone Marrow Transplantation*, 2004; 621-625.
8. RA Nash. "Phase 3 study comparing methotrexate and tacrolimus with methotrexate and cyclosporine for prophylaxis of acute graft-versus-host disease after marrow transplantation for unrelated donors". *Blood*, 2009; 96: 2062-2068.
9. A Bacigalupo. "Antithymocyte globulin for graft-versus-host disease prophylaxis in transplants from unrelated donors: 2 randomized studies from Gruppo Italiano Trapianti Midollo Osseo (GITMO)". *Blood*, 2001; 98: 2942-2947.
10. A Bacigalupo. "Thymoglobulin prevents chronic graft-versus-host disease, chronic lung dysfunction, and late transplant-related mortality: Long-term follow-up of a randomized trial in patients undergoing unrelated donor transplantation". *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, 2006; 12: 560-565.
11. A Bacigalupo. "Antilymphocyte/thymocyte globulin for graft versus host disease prophylaxis: efficacy and side effects". *Bone Marrow Transplantation*, 2005; 35: 225-231.
12. P Duggan. "Unrelated donor BMT recipients given pretransplant low-dose antithymocyte globulin have outcomes equivalent to matched sibling BMT: a matched pair analysis". *Bone Marrow Transplantation*, 2002; 30: 681-685.
13. N Kröger. "In vivo T cell depletion with pretransplant anti-thymocyte globulin reduces graft-versus-host disease without increasing relapse in good risk myeloid leukaemia patients after stem cell transplantation from mat-

ched related donors". *Bone Marrow Transplantation*, 2002; 29: 683-689.

14. HM Lazarus. "Cotransplantation of HLA-identical sibling culture-expanded mesenchymal stem cells and hematopoietic stem cells in hematologic malignancy patients". *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, 2005; 11: 389-398.

15. M Yanada. "Tacrolimus instead of cyclosporine used for prophylaxis against graft-versus-host disease improves outcome after hematopoietic stem cell transplantation from unrelated donors, but not from HLA-identical sibling donors: a nationwide survey conducted in Japan". *Bone Marrow Transplantation*, 2004; 34: 331-337.

16. E P Alyea. "Sirolimus, Tacrolimus and Low-dose Methotrexate as Graft-versus-host disease prophylaxis in related and unrelated donor reduced-intensity conditioning allogeneic peripheral blood stem cell transplantation". *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, 2008; 14: 920-926.

17. T Furlong. "Sirolimus in combination with cyclosporine or Tacrolimus plus Methotrexate for prevention of graft-versus-host disease following hematopoietic cell transplantation from unrelated donors". *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, 2008; 14: 531-537.

18. C Cutler. "Sirolimus and Tacrolimus without Methotrexate as graft-versus-host disease prophylaxis after matched cell transplantation". *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, 2004; 10: 382-336.

19. C Cutler. "Extended follow-up of Methotrexate-free immunosuppression using Sirolimus and Tacrolimus in related and unrelated donor peripheral blood stem cell transplantation". *Blood*, 2007; 109: 3108-3114.

20. M Berger. "Innovative approaches to treat steroid-resistant or steroid refractory GVHD". *Bone Marrow Transplantation*, 2008; 42: S101-S105.

21. HJ Deeg. "How I treat refractory acute GVHD". *Blood*, 2007; 109: 4119-4126.

22. AM Alousi. "Etarnecept, mycophenolate, denileukin or pentostatin plus corticoids for acute graft-versus-host disease: a randomized phase 2 trial from the Blood and Marrow Transplant Clinical Trials Network". *Blood*, 2009; 114: 511-517.

23. L Cragg. "A randomized trial comparing prednisone with antithymocyte globuline/ Prednisone as initial systematic therapy for moderately severe acute graft-versus-host disease". *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, 2000; 6: 441-447.

24. SJ Lee. "Effect of up-front Daclizumab when combined with steroids for the treatment of acute graft-versus-host disease: results of a randomized trial". *Blood*, 2004; 104: 1559-1564.

25. DM Hockenberry. "A randomized, placebo-controlled trial of oral beclomethasone dipropionate as a prednisone-sparing therapy for gastrointestinal graft-versus-host disease". *Blood*, 2007; 109: 4557-4563.

26. JE Levine. "Etarnecept plus methylprednisolone as initial therapy for acute graft-versus-host disease". *Blood*,

2008; 111: 2470-2475.

27. M MacMillan. "A phase 2/3 multicenter randomized trial of ABX-CBL versus ATG as secondary therapy for steroid-resistant acute graft-versus-host disease". *Blood*, 2007; 109: 2657-2662.

28. MT Van Lint. "Treatment of acute graft-versus-host disease with prednisolone: significant survival advantage for day +5 responders and no advantage for nonresponders receiving anti-thymocyte globuline". *Blood*, 2006; 107: 4177-4181.

29. M Schnitzler. "Successful treatment of severe acute intestinal graft-versus-host disease resistant to systemic and topical steroids with Alemtuzumab". *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, 2009; 15: 910-918.

30. K LeBlanc. "Mesenchymal stem cells for treatment of steroid-resistant, severe, acute graft-versus-host disease: a phase II study". *The Lancet*, 2008; 371: 1579-1586.

31. P Kebriaei. "Adult human mesenchymal stem cells added to corticosteroid therapy for the treatment of acute graft-versus-host disease". *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, 2009; 15: 804-811.

32. J Bolaños-Meade. "Pentostatin in steroid-refractory acute graft-versus-host disease". *Journal of Clinical Oncology*, 2005; 23: 2661-2668.

33. F Patriarca. "Infliximab treatment for steroid-refractory acute graft-versus-host disease". *Haematologica*, 2004; 89: 1352-1359.

34. D Wolff. "Treatment of steroid-resistant acute graft-versus-host disease with Daclizumab and Etanercept". *Bone Marrow Transplantation*, 2005; 35: 1003-1010.

35. VAM Funke. "Therapy for severe refractory acute graft-versus-host disease with Basiliximab, a selective interleukin-2 receptor antagonist". *Bone Marrow Transplantation*, 2006; 37: 961-965.

36. D Przepiorka. "Daclizumab, a humanized anti-interleukin-2 receptor alpha chain antibody, for the treatment of acute graft-versus-host disease". *Blood*, 2000; 95: 83-89.

37. D Couriel. "Tumor necrosis factor-& blockade for the treatment of acute GVHD". *Blood*, 2004; 104: 649-654.

38. VT Ho. "Safety and efficacy of Denileukin Difitox in patients with steroid-refractory acute graft-versus-host disease after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation". *Blood*, 2004; 104: 1224-1226.

39. SS Kim. "Treatment options in steroid-refractory acute graft-versus-host disease following hematopoietic stem cell transplantation". *The Annals of Pharmacotherapy*, 2007; 41: 1436-1444.

